



Nüks baş boyun kanserlerinin son tedavi seçenekleri

The final resort treatment options of recurrent head and neck cancer

Dr. Barış Karakullukçu,¹ Dr. Kadri İla²

¹Department of Otolaryngology, Leeuwenhoek Hospital, Amsterdam, Netherlands

²Karabük Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı, Karabük, Türkiye

ÖZ

Baş boyun kanserlerinde tedaviye rağmen nüks oranı %30 ila %50 arasında değişmektedir. Nüks görülen hastaların ise %50'den fazlası, kurtarma tedavisine rağmen kaybedilmektedir. Klinik uygulamada tedavi genellikle cerrahi, radyoterapi ve kemoterapiyi kapsamaktadır. Ancak nüks görülen hastalarda bu yöntemler çoğu zaman istenen sonucu verememektedir. Bu derlemede, nüks baş boyun kanserlerinin tedavisinde klinik uygulamada kullanılan yöntemler dışında kalan son yöntemler ve klinik sonuçları sunuldu.

Anahtar Sözcükler: Baş boyun kanseri; nüks; tedavi.

ABSTRACT

Despite treatment, the recurrence rate of head and neck cancers varies between 30 and 50%. More than 50% of the patients with recurrence die, despite rescue therapy. In clinical practice, treatment usually encompasses surgery, radiotherapy, and chemotherapy. However, these methods do not often yield desirable outcomes in patients with recurrence. In this review, we present the final resort methods, except conventional methods used for the treatment of recurrent head and neck cancers in the clinical practice, and their clinical outcomes.

Keywords: Head and neck cancer; recurrent; treatment.

Baş boyun kanserleri tüm malignitelerin %10'unu oluşturur. Bunların %90'ını ise skuamöz hücreli karsinom oluşturur.^[1] Baş boyun kanserlerinin tedavisinde cerrahi sonrası radyoterapi veya kemoradyoterapide başarısızlık oranı %30-50 arasında değişmektedir. Nüks baş ve boyun kanseri olan hastaların %50'den fazlası kurtarma tedavisine rağmen kaybedilmektedir. Cerrahi etkili bir tedavi seçeneğidir. Ancak sıklıkla nüks tümörler, kafa tabanı, arteriyel damarlar veya çene gibi kritik yapılara infiltrasyonu nedeniyle rezektabl değildir.^[2]

Nüks baş boyun tümörlerinin cerrahi tedavisinde en geniş metaanaliz çalışmalarından biri olan Goodwin'in çalışmasında 32 yayın taranmış ve 1633 nüks baş boyun kanser hastası değerlendirilmiştir. Hastaların %99'unun daha önce radyasyon tedavisi aldığı belirtilmiştir. Bölgelerine göre beş yıllık sağkalım oranı larenks tümöründe %47.5 (n=293), oral kavite tümöründe %43.4 (n=116), farenks tümöründe %26 (n=266) olarak bulunmuştur. Bölgelerin tümüne baktığımızda beş yıllık sağkalım oranı %39.4 (n=1080) olarak bulunmuştur.^[3]



Kemoterapi genellikle nüks hastalarda pal-
yasyon amacıyla kullanılır. Tedaviye yaklaşık
%30 oranında yanıt alınır ve ortalama sağkalım
süresi ise 5-6 aydır.^[4] Beş majör aktif ilaç mono-
terapi şeklinde kullanılabilir. Bunlar; metot-
reksat (MTX), cisplatin, 5-fluorouracil (5-FU),
cetuximab (anti-EGFR) ve taxan (paclitaxel veya
ocetaxel) grubu ilaçlardır.^[5] Kemoterapi kombi-
nasyonlarının yaşam süresi üzerinde tek ajana
oranla anlamlı bir fark yarattığı izlenmiştir.^[6]
Ancak son zamanlarda cetuximab, platinum ve
5-FU kombinasyonunun başarılı olduğu ve orta-
lama yaşam süresini 10.4 aya çıkarttığı izlen-
miştir.^[5]

Tek başına veya kemoterapi ile birlikte ikinci
radyoterapi uygulamak tekrarlayan baş boyun
kanseri hastalarda küratif amaçlı bir tedavi
yaklaşımı olabilir. Ancak daha önce ışın uygu-
lanmış baş boyun bölgesine tekrar radyasyon
vermek toksisiteye yol açabilir. Bu teknikte iki
yıl sağkalım oranı %15-33 arasında seyretmek-
tedir.^[2]

Nüks baş boyun tümörlerinin tedavisinin
güç olması nedeniyle hastaların birçoğu alter-
natif tedavi arayışlarına girmektedir. Amin ve
ark.nın^[7] yaptıkları bir çalışmada 106 hastadan
23'ünün (%21.7) alternatif tedavi uyguladığı
izlenmiş, bunlardan %56'sının ruhsal telkinle
tedaviye, %34'ünün ağızdan alınan vitamin,
bitkisel çay ve ilaç tedavisine, %47'sinin home-
opati, meditasyon ve hipnoterapi gibi psişik
tedavilere yöneldiği bildirilmiştir. Bazı alter-
natif tedavilerin ana tedavi yanında destek
olarak kullanılmasının kanser hastalarında
olumlu etkisinin olduğu görülmüştür. Ayrıca
alternatif tedavinin, radyoterapinin neden
olduğu kserostomi, stomatit veya lokal cilt

yanıkları gibi yan etkileri önlemede faydası
olduğu düşünülmektedir.^[8] Öte yandan bazı
alternatif tedavilerin kemoterapi ve radyotera-
pi gibi ana tedaviyi potansiyel olarak engelle-
diği belirtilmiştir.^[8]

Bu derlemede, nüks baş boyun tümörü olan
hastalarda uygulanan tedavi yöntemleri ve teda-
vi sonuçları literatür taranarak gözden geçiril-
miştir.

RADYOTERAPİ

a- Yoğunluk ayarlı radyoterapi (intensity modulated radio therapy; IMRT)

Yoğunluk ayarlı radyoterapi, eksternal ışın
radyoterapinin gelişmiş formudur. Medikal
lineer akseleratörün ortaya çıkışıyla birlikte en
önemli radyoterapi tekniklerinden biri olmuştur.
Klinikte birçok IMRT formu kullanılmaktadır.
Bunlar; ileri-planlı segmental çok yapraklı kולי-
matör (Segmental Multileaf Colimator; SMLC)
IMRT, ters-planlı SMLC IMRT, dinamik MLC
(DMLC) IMRT ve tomoterapi IMRT'dir.^[9]

Geleneksel ya da üç boyutlu konformal tek-
nikleri ile ikinci seri ışınlama, genellikle risk
altındaki çevre organlar nedeniyle sınırlıdır. Bu
nedenle ciddi bir yan etki ya da yetersiz hedef
etkisi ile sonuçlanabilir. Buna karşılık, IMRT,
vücudun birçok yerinde özellikle baş ve boyun
bölgesinde üstün hedef etkisi ile organlarda
yüksek koruma özelliği gösterir.^[2]

Yoğunluk ayarlı radyoterapi, sağlam dokuları
koruyarak tümör dokusunda kabul edilebilir bir
doz dağılımı sağlar. Doz yoğunlukları ise çeşitli
optimizasyon teknikleri kullanılarak elde edilir.
Doz yoğunluğu MLC tarafından oluşturulan
segment ile tümörlü ve sağlam doku bölgelerinin

Tablo 1. Yoğunluk ayarlı radyoterapi sonrası nüks baş boyun tümörü olan hastaların genel özellikleri

	Hasta sayısı	Ortalama sağkalım süresi	1 yıl	2 yıl	1 yıl lokal	2 yıl lokal
			sağkalım oranı	sağkalım oranı	kontrol oranı	kontrol oranı
			Yüzde	Yüzde	Yüzde	Yüzde
Zwicker ve ark. ^[2]	38	17 ay	63	34	57	53
Sulman ve ark. ^[12]	74	27.6 ay		58		64
Lee ve ark. ^[13]	105	15 ay		37		42
Sher ve ark. ^[11]	35	1.9 yıl	59	48	67	67
Studer ve ark. ^[14]	44			49		56
Biagioli ve ark. ^[15]	41	18 ay		48.7		
Duprez ve ark. ^[16]	84	13.4 ay		35		48

Tablo 2. Proton iyon tedavisi sonrası nüks baş boyun tümörü olan hastaların genel özellikleri

	Özellik	Hasta sayısı	2 yıl	1 yıl lokal	2 yıl lokal
			sağkalım oranı	kontrol oranı	kontrol oranı
			Yüzde	Yüzde	Yüzde
Lin ve ark. ^[17]	Nazofarenks	16	50		50
Fukumitsu ve ark. ^[20]	Unrezektabl ve nüks paranasal	17	47.1		35
Zenda ve ark. ^[21]	Unrezektabl paranasal	39	59.3 (3 yıl)	77	49.1 (3 yıl)

kalınlığına göre hesaplanır.^[10] Bu teknik normal doku toksisitesini en aza indirerek, doz artırmayı sağlar. Yapılan çalışmalar IMRT'nin ikinci seri ışınlama ortamında kullanılabileceğini öne sürmektedir.^[11]

Nüks baş boyun tümörlerinde kullanılan IMRT tedavisinin sonuçları Tablo 1'de verilmiştir.

b- Proton iyon terapi

Ağır yüklü parçacıkların lokal ileri nüks tedavisinde umut verici sonuçları gösterilmiştir.^[17] Proton iyon tedavisinde, iyonizan radyasyon kullanılarak kanser hücreleri içinde DNA hasarı yaratıp tümör hücrelerinin ölümüne yol açar.^[18] Proton iyon tedavisi, tümörün çevresindeki baş boyun yapılarına gereksiz dozu sınırlandırarak tedavi sırasında ve sonrasında yaşam kalitesini artırır.^[18] Proton iyon tedavisinde ışının geçtiği yerde enerji çok az serbestleşirken hedef dokuda yüksek doz enerji serbestleşir ve bu olay 'Bragg peak' olarak adlandırılır.^[19] Nüks baş boyun tümörlerinde kullanılan proton iyon tedavisinin sonuçları Tablo 2'de verilmiştir.

c- Karbon iyon terapi

Protonlarda olduğu gibi karbon iyon tedavisinde de ışının geçtiği yerde enerji çok az serbestleşirken hedef dokuda yüksek doz enerji serbestleşiren Bragg peak olayı gerçekleşir. Böylece, normal dokuya biriken doz foton ışınları ile karşılaştırıldığında oldukça düşüktür.^[19]

Combs ve ark.nın^[19] 28 nüks malign hasta grubu üzerinde yaptıkları bir çalışmada hastaların dördü baş boyun kanser hasta grubuydu. Üç hastada ışınlama sonrası 12, 24. ve 29. ayda lokal tümör progresyonu izlendi. Lokal progresyon olmadan ortalama yaşam süresi ise 24 ay olarak tespit edildi.^[19]

d- Fast neutron terapi

Yüksüz parçacıklar olan fast neutron yıllarca baş boyun tümörlerinde kullanılmıştır. Çevre normal dokularda oluşturduğu hasardan dolayı fast neutron radyoterapi klinikte sınırlı bölge tümörlerinde kullanılır.^[22] Fast neutron radyoterapi, hipoksik ve yavaş proliferen olan tümörlerde radyobiyojik avantaj sağlar.

Tablo 3. Bor nötron yakalama terapisi sonrası nüks baş boyun tümörü olan hastaların genel özellikleri

	Hasta sayısı	Tedaviye yanıt		Ortalama sağkalım süresi (ay)	İki yıl sağkalım oranı	İki yıl lokal kontrol oranı
		Sayı	Yüzde			
Kankaankranta ve ark. ^[25]	12			13		
Tam yanıt		7	83.3			
Kısmi yanıt		3				
Kankaankranta ve ark. ^[24]	30			13	30	27
Tam yanıt		13	73.3			
Kısmi yanıt		9				
Aihara ve ark. ^[1]	5 (2 nüks, 3 T ₄)			32	31-39 (3 yıllık)	
Tam yanıt		5	100			
Fuwa ve ark. ^[26]	5					
Tam yanıt		1	100			
Kısmi yanıt		4				

Micke ve ark.nın^[23] 26 nüks baş boyun kanser hastası üzerinde yaptıkları bir çalışmada hastaların ortalama sağkalım süresi 7.4 ay olarak tespit edilmiştir. Bir yıl ve iki yıl sağkalım ortalaması sırasıyla %29.3 ve %5.9 olarak belirtilirken tedaviye yanıt oranı %50 olarak bildirilmiştir.

e- Bor nötron yakalama terapisi (BNCT)

Bor nötron yakalama terapisi prensibi, radyoaktif olmayan borun (10B) düşük enerji (termal) nötron ile ışınlandığı zaman ortaya çıkan nötron yakalama reaksiyonuna dayanır. Bor nötron yakalama terapisi başarısı, normal dokularla karşılaştırıldığında, kanser hücrelerine yeterli miktarda 10B'nin selektif alınmasına bağlıdır. Bor nötron yakalama terapisinin lokal nüks, inoperabl ve daha önce ışınlanmış olgularda tolere edilebilir olduğu ve efektif olarak kullanılabildiği bildirilmiştir.^[24] Nüks baş boyun tümörlerinde kullanılan BNCT tedavisinin sonuçları Tablo 3'te verilmiştir.

f- Stereotaktik terapi

Stereotaktik radyoterapide birçok yönden gelen radyasyon hedefe tam olarak lokalize olur ve böylece çok yüksek doz radyasyonun hedefe ulaşması sağlanır.^[27] Nüks baş ve boyun kanserinde stereotaktik radyoterapi kullanımı nispeten yeni olduğundan tedavi sonuçları henüz birkaç merkezde bildirilmiştir (Tablo 4).

g- Brakiterapi

Brakiterapide implant bölgesinde keskin bir doz azalması sonucunda, yüksek komplikasyon oranları olmaksızın yüksek doz verme imkanı vardır. Daha önce ışınlanmış bölgede tekrarlayan ya da sekonder tümörü olan hastalarda kurtarma terapisi gerçekleştirmek amacıyla, brakiterapi tekniğiyle yüksek doz (\approx 60 Gy) uygulanması gerekir.^[33] Nüks baş boyun tümörlerinde kullanılan brakiterapi tedavisinin sonuçları Tablo 5'te verilmiştir.

İMMÜNÖTERAPİ + KEMOTERAPİ

Hematolojik ve solid tümörlerde yapılan birçok *in vivo* ve *in vitro* çalışma alfa-interferon 2a (alfa-IFN 2a) ve 13-cis-retinoik asit (13cRA) kombinasyonunun önemli bir anti kanser aktivitesi olduğu gösterilmiştir.^[40] Toma ve ark.nın^[40] 26 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada hastaların %34.6'sında tedaviye yanıt alındığı belirtilirken ortalama sağkalım süresi dokuz ay olarak bildirilmiştir. Recchia ve ark.nın^[41] 54 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada hastaların %59'unda tedaviye yanıt izlendiği bildirilmiştir. Ortalama sağkalım süresi 21.8 ay izlenirken bir yıl ve iki yıl sağkalım oranı sırasıyla %79 ile %39 olarak tespit edilmiştir.

Tablo 4. Stereotaktik terapi sonrası nüks baş boyun tümörü olan hastaların genel özellikleri

	Hasta sayısı	Tedaviye yanıt		Ort. sağkalım süresi (ay)	1 yıl sağkalım oranı	2 yıl sağkalım oranı	1 yıl lokal kontrol oranı	2 yıl lokal kontrol oranı
		Sayı	Yüzde					
Roh ve ark. ^[28]	36 (44 bölge)			16.2	52	30	61	52
Tam yanıt		15	77.77					
Kısmi yanıt		13						
Heron ve ark. ^[4]	25			6				
Tam yanıt		1						
Kısmi yanıt		3						
Cengiz ve ark. ^[29]	46			11.9	47			
Tam yanıt		10						
Kısmi yanıt		11	45.6					
Stabil		10						
Voynov ve ark. ^[30]	22			12		22		26
Kawaguchi ve ark. ^[31]	22					LM (-): 78, LM (+): 12.5		
Tam yanıt		10						
Kısmi yanıt		1	50					
Stabil		1						
Siddiqui ve ark. ^[32]	44 (21 nüks)			6.7		14.3	60	
Tam yanıt			69					
Kısmi yanıt								
Rwigema ve ark. ^[27]	85			11.5	48	16.1	51.2	30.7
Tam yanıt			34					
Kısmi yanıt			34					

Tablo 5. Brakiterapi sonrası nüks baş boyun tümörü olan hastaların genel özellikleri

	Hasta sayısı	Yöntem	Tedaviye yanıt		Ortalama sağkalım süresi (ay)	1 yıl	2 yıl	1 yıl lokal	2 yıl lokal	
			Sayı	Yüzde		sağkalım oranı	sağkalım oranı	kontrol oranı	kontrol oranı	
					Yüzde		Yüzde		Yüzde	
Jiang ve ark. ^[33]	29	Permanent I-125			13	54	27	53	34	
Jiang ve ark. ^[34]	25	Permanent I-125			11	42	28	48	39	
			6	72						
			12							
Vikram ve ark. ^[35]	124	Permanent I-125							9	
				71						
				18						
Mazeron ve ark. ^[36]	70	İridium							72	
Ashamalla ve ark. ^[37]	37	Altın			52 AKK				33	
			10	76	10 SHK					
			18							
Puthawala ve ark. ^[38]	220 (iridium)	İridium			10 SHK		60		69	
Kolotas ve ark. ^[39]	49	İridium			14	52	31		69	
			10	83.6						
			31							

AKK: Adenoid kistik karsinom; SHK: Skuamöz hücreli karsinom.

TERMAL TERAPİ

a- Lazer termal terapi

Kanser tedavisinde daha az invaziv bir yöntem olan interstisyel tedaviye ilgi artışı olmuştur. Günümüzde kullanılan interstisyel termoablatif yöntemler; Lazer kaynaklı termal tedavi (laser-induced termal therapy; LITT), radyofrekans, mikrodalga, odaklanmış ultrasonografi ve kriyoterapidir.

Lazer kaynaklı termal tedavi, inoperabl beyin, baş ve boyun, meme, karaciğer ve prostat tümörlerinde fiberoptikler yardımıyla etkili bir palyatif tedavi sağlar.^[42] Lazer kaynaklı

termal tedavi, Nd: YAG lazer kullanarak ileri ve nüks baş boyun kanserlerinin tedavisinde radikal cerrahiye alternatif olarak geliştirilmiştir.^[42] Nd: YAG lazer melanin, hemoglobin ve su tarafından yetersiz emilir. Böylece lazer ışınının derin dokulara nüfuz ederek dağılmasına neden olur.^[43] Nüks baş boyun tümörlerinde kullanılan lazer tedavisinin sonuçları Tablo 6'da verilmiştir.

b- Argon plazma koagülasyon (APK)

Argon plazma koagülasyon abdomen cerrahisinde yıllardır kullanılan bir yöntemdir. Argon plazma koagülasyonun önemli avantajları etkili bir hemostaz, sınırlı doku penetrasyonu,

Tablo 6. Lazer termal terapi sonrası nüks baş boyun tümörü olan hastaların genel özellikleri

	Hipertermi yöntemi	Hasta sayısı	Tedaviye yanıt		Ortalama sağkalım süresi (ay)	Sağkalım oranı
			Sayı	Yüzde		Yüzde
Sercarz ve ark. ^[43]	(Nd: YAG lazer)	106			19.1	37 (19.6 ay)
			24	78.3		
			59			
Paiva ve ark. ^[44]	(Nd: YAG lazer)	17				
Joo ve ark. ^[45]	(Nd: YAG lazer) + Cisplatin	Olgu sunumu			47.2	
Paiva ve ark. ^[42]	(Nd: YAG lazer) + Cisplatin	Olgu sunumu	Lokal tümör eradikasyonu		2.5 ay metastaz sonrası öldü.	
Pavia ve ark. ^[46]	(Nd: YAG lazer) + Cisplatin	8			9.5	
			4			

Tablo 7. Elektro kemoterapi sonrası nüks baş boyun tümörü olan hastaların genel özellikleri

	Hasta sayısı	Tedaviye yanıt	
		Sayı	Yüzde
Mevio ve ark. ^[56]	15 (33 lezyon)		
Tam yanıt		19	94
Kısmi yanıt		10	
Tijink ve ark. ^[57]	7 (17 lezyon)		
Tam yanıt		14	82.4
Kısmi yanıt		-	
Bloom ve Goldfarb ^[58]	54 (69 lezyon)		
Tam yanıt		17	56.5
Kısmi yanıt		22	

kömürleşme ve buharlaşmanın olmamasıdır. Argon plazma koagülasyon lazer cerrahisi ile karşılaştırıldığında, koruyucu önlemler veya özel bir eğitim gerektirmeden güvenli ve kolay uygulanabilir bir yöntemdir. Hauser ve ark.nın^[47] sekiz nüks baş boyun kanser hastası üzerinde yaptıkları bir çalışmada hastaların palyatif tedavi yönünden başarılı olduğu belirtilmiştir.

c- Mikrodalga koagülasyon terapi (MKT)

Mikrodalga koagülasyon terapi tümörü termal koagülasyonla yok eden lokal ablasyon terapi yöntemidir. Mikrodalga koagülasyon terapi hepatic tümörlerin koagülasyonu amacıyla başarılı bir şekilde kullanılmıştır.^[48] Mai ve ark.nın^[48] 55 nüks nazofarenks hastası üzerine yaptıkları bir çalışmada iki yıl sağkalım oranı ve lokal kontrol oranı sırasıyla %100 ve %94.5 olarak belirtilmiştir.

d- Radyofrekans ablasyon (RFA)

Radyofrekans ablasyon doku yıkımını sağlayan minimal invaziv bir araçtır. Bu teknikte, alternatif akım sağlayan bir metal sonda tümör içine doğrudan yerleştirilir. Radyofrekans ablasyon yöntemi ile rezeke edilemeyen malign karaciğer tümörlerinin tedavisinde minimal komplikasyon ile umut verici sonuçlar elde edilmiş ve başarılı bir şekilde kullanılmıştır.

Owen ve ark.^[49] nüks ve inoperabl baş boyun tümörü olan hastalar üzerinde yaptıkları bir çalışmada 13 hastanın sekizinde tümörde progresyon izlenmediğini, beşinde ise progresyon izlendiğini bildirmiş, ortalama yaşam süresini ise dört ay olarak belirtmişlerdir. Owen ve ark.^[50] 12 ileri evre ve nüks baş boyun tümörü olan

hasta üzerinde yaptıkları başka bir çalışmada dokuz hastada ağrının azaldığını, dört hastada ise fonksiyonel olarak iyileşme elde edildiğini bildirmişlerdir. Ortalama yaşam süresi 6.9 ay olarak belirtilmiştir. Brook ve ark.nın^[51] 14 nüks baş boyun tümörü olan hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada altı hastada yaşam kalitesinde artış olduğu bildirilmiştir.

GEN TERAPİ

Gen tedavisindeki amaç, kanser hücrelerinin içine yeni bir genetik materyal vererek çevre dokulara zarar vermeden kanser hücrelerini selektif olarak öldürmektir. Gen tedavisinde, kanser hücresine DNA sekansları vektörler aracılığıyla taşınır.^[52] DNA daha sonra hücre genomuyla birleşerek terapötik etki oluşturan proteinler üretir. Klinik olarak en çok tercih edilen vektör değiştirilmiş virüslerdir. Bunlar arasında ise en çok adenovirüs ve retrovirüsler kullanılır. Virüs dışında kullanılan diğer bir vektör de lipid bir bileşik olan lipozomdur.^[52] Tek başına gen terapinin etkinliği sınırlı iken radyoterapi veya kemoterapi ile kombinasyonunda etkinliğinin yüksek olduğu bildirilmiştir.^[53] Gleich'in 20 nüks baş boyun kanserli hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada üçüncü haftada dört hastada tedaviye kısmi yanıt alınırken beş hastada tümörün stabil olduğu belirtilmiştir. Bu dokuz hastanın ortalama sağkalım süresi 54 hafta olarak izlenirken tümörün ilerlemiş olduğu 11 hastanın ortalama sağkalım süresi 21 hafta olarak izlenmiştir.^[52]

Clayman ve ark.nın^[54] 15'i rezektabl ve 18'i unrezektabl olmak üzere 33 baş boyun tümörü olan hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada

unrezektabl olan hastalardan ikisinde tümörde %50'den fazla küçülme izlenirken altısında tümör stabil seyretmiştir. Ortalama sağkalım süresi 4.2 ay olarak bulunmuştur. Rezektabl tümörlerde ise ortalama sağkalım süresi 13.6 ay olarak tespit edilmiştir.^[54] Ganly ve ark.nın^[55] 22 nüks baş boyun tümürlü hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada beş hastada tedaviye yanıt izlenirken sekiz hastada tümörün stabil seyrettiği belirtilmiştir.

ELEKTROKEMOTERAPİ

Elektrokemoterapi hücre geçirgenliği olmayan sisplatin ve bleomisin gibi kemoterapötik ajanların hücre içine geçişini kolaylaştıran bir ablasyon yöntemidir.^[56] Bu yöntemle baş, boyun ve cilt kanserinde bölgesel olarak tedavi sağlanır.^[57] Bu teknikte bleomisin lokal veya genel anestezi altında tümörün içine direkt olarak verildikten sonra 4-6 adet iğne elektrot tümörün içine yerleştirilir. Daha sonra elektrotlardan tümöre voltaj verilir. Bu bölgede hücre zarları geçici olarak çok geçirgen olmasına neden olur. Böylece hidrofilik olan bleomisin hücre içine geçer.^[57] Nüks baş boyun tümörlerinde kullanılan elektrokemoterapi tedavisinin sonuçları Tablo 7'de verilmiştir.

FOTODİNAMİK TERAPİ (PDT)

Fotodinamik tedavi ışığa duyarlı ilacın sistemik olarak enjeksiyonu sonrası tümör sahasında reaktif oksijen radikallerinin açığa çıkmasına ve biyomoleküllerin oksidasyon basamaklarını başlatarak tümör ölümüne yol açmasına neden olan bir yöntemdir. Güncel veriler temeline dayanarak meta-tetrahydroxyphenylchlorin (mTHPC, temoporfin; Foscan)-aracılı PDT, Avrupa Tıp Kurumu (European Medicine Agency) tarafından, nüks baş boyun tümörlerinde bir tedavi yöntemi olarak onaylanmıştır.^[59]

Karakullukçu ve ark.^[59] 14'ü inoperabl ve altısı ameliyatı kabul etmeyen toplamda 20 nüks dil tümörü olan hasta üzerinde bir çalışma yapmıştır. Hastalardan dokuzunda tümör tamamıyla kaybolmuştur. Bu hastalardan dördünde 46-80 ay takip aralığı sonucunda hastalık izlenmemiştir. Ortalama sağkalım süresi 25.5 ay olarak bulunmuştur.^[59]

Jerjes ve ark.nın^[60] 21 ileri evre veya nüks dil kökü kanserli hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, solunum sıkıntısı çeken 11 hastanın dokuzunda ve yutma sorunu olan 21 hastanın 19'unda

iyileşme gözlenmiştir. Radyolojik olarak 21 hastanın 15'inde tedaviye yanıt alınmıştır ve bunlardan ikisinde alınan yanıt anlamlı bulunmuştur.

Sonuç olarak nüks baş boyun kanseri olgularının tedavisi oldukça zordur. Çoğu zaman cerrahi, radyoterapi ve kemoterapi gibi yöntemlerin son çare tedavi olduğu düşünülmektedir. Ancak bu derlemede de belirtildiği gibi gelişen ve uygulanan diğer tedavi yöntemlerinin nüks baş boyun kanseri olgularının tedavisinde umut vaat ettiği gözlenmektedir.

Çıkar çakışması beyanı

Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çakışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansman

Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Aihara T, Morita N, Kamitani N, Kumada H, Ono K, Hiratsuka J, et al. Boron neutron capture therapy for advanced salivary gland carcinoma in head and neck. *Int J Clin Oncol* 2014;19:437-44.
2. Zwicker F, Roeder F, Hauswald H, Thieke C, Timke C, Schlegel W, et al. Reirradiation with intensity-modulated radiotherapy in recurrent head and neck cancer. *Head Neck* 2011;33:1695-702.
3. Goodwin WJ Jr. Salvage surgery for patients with recurrent squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract: when do the ends justify the means? *Laryngoscope* 2000;110:1-18.
4. Heron DE, Ferris RL, Karamouzis M, Andrade RS, Deeb EL, Burton S, et al. Stereotactic body radiotherapy for recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck: results of a phase I dose-escalation trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75:1493-500.
5. Molin Y, Fayette J. Current chemotherapies for recurrent/metastatic head and neck cancer. *Anticancer Drugs* 2011;22:621-5.
6. Brockstein BE. Management of recurrent head and neck cancer: recent progress and future directions. *Drugs* 2011;71:1551-9.
7. Amin M, Glynn F, Rowley S, O'Leary G, O'Dwyer T, Timon C, et al. Complementary medicine use in patients with head and neck cancer in Ireland. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2010;267:1291-7.
8. Lim CM, Ng A, Loh KS. Use of complementary and alternative medicine in head and neck cancer patients. *J Laryngol Otol* 2010;124:529-32.
9. Chen YJ, Kuo JV, Ramsinghani NS, Al-Ghazi MS. Intensity-modulated radiotherapy for previously irradiated, recurrent head-and-neck cancer. *Med Dosim* 2002;27:171-6.
10. Çakır A, Bilge H. Quality assurance methods for intensity modulated radiotherapy. *Türk Onkoloji Dergisi* 2013;28:81-90.

11. Sher DJ, Haddad RI, Norris CM Jr, Posner MR, Wirth LJ, Goguen LA, et al. Efficacy and toxicity of reirradiation using intensity-modulated radiotherapy for recurrent or second primary head and neck cancer. *Cancer* 2010;116:4761-8.
12. Sulman EP, Schwartz DL, Le TT, Ang KK, Morrison WH, Rosenthal DI, et al. IMRT reirradiation of head and neck cancer-disease control and morbidity outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73:399-409.
13. Lee N, Chan K, Bekelman JE, Zhung J, Mechalakos J, Narayana A, et al. Salvage re-irradiation for recurrent head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:731-40.
14. Studer G, Graetz KW, Glanzmann C. Outcome in recurrent head neck cancer treated with salvage-IMRT. *Radiat Oncol* 2008;3:43.
15. Biagioli MC, Harvey M, Roman E, Raez LE, Wolfson AH, Mutyala S, et al. Intensity-modulated radiotherapy with concurrent chemotherapy for previously irradiated, recurrent head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69:1067-73.
16. Duprez F, Madani I, Bonte K, Boterberg T, Vakaet L, Derie C, et al. Intensity-modulated radiotherapy for recurrent and second primary head and neck cancer in previously irradiated territory. *Radiother Oncol* 2009;93:563-9.
17. Lin R, Slater JD, Yonemoto LT, Grove RI, Teichman SL, Watt DK, et al. Nasopharyngeal carcinoma: repeat treatment with conformal proton therapy--dose-volume histogram analysis. *Radiology* 1999;213:489-94.
18. Frank SJ, Selek U. Proton beam radiation therapy for head and neck malignancies. *Curr Oncol Rep* 2010;12:202-7.
19. Combs SE, Kalbe A, Nikoghosyan A, Ackermann B, Jäkel O, Haberer T, et al. Carbon ion radiotherapy performed as re-irradiation using active beam delivery in patients with tumors of the brain, skull base and sacral region. *Radiother Oncol* 2011;98:63-7.
20. Fukumitsu N, Okumura T, Mizumoto M, Oshiro Y, Hashimoto T, Kanemoto A, et al. Outcome of T4 (International Union Against Cancer Staging System, 7th edition) or recurrent nasal cavity and paranasal sinus carcinoma treated with proton beam. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83:704-11.
21. Zenda S, Kohno R, Kawashima M, Arahira S, Nishio T, Tahara M, et al. Proton beam therapy for unresectable malignancies of the nasal cavity and paranasal sinuses. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81:1473-8.
22. Mizoe JE, Tsujii H, Kamada T, Matsuoaka Y, Tsuji H, Osaka Y, et al. Dose escalation study of carbon ion radiotherapy for locally advanced head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:358-64.
23. Micke O, Schäfer U, Prott FJ, Schüller P, Scheuber M, Willich N. Fast neutron irradiation in advanced pre-irradiated head and neck tumors. *Tumori* 2000;86:393-8.
24. Kankaanranta L, Seppälä T, Koivunoro H, Saarilahti K, Atula T, Collan J, et al. Boron neutron capture therapy in the treatment of locally recurred head-and-neck cancer: final analysis of a phase I/II trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:67-75.
25. Kankaanranta L, Seppälä T, Koivunoro H, Saarilahti K, Atula T, Collan J, et al. Boron neutron capture therapy in the treatment of locally recurred head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69:475-82.
26. Fuwa N, Suzuki M, Sakurai Y, Nagata K, Kinashi Y, Masunaga S, et al. Treatment results of boron neutron capture therapy using intra-arterial administration of boron compounds for recurrent head and neck cancer. *J Radiol* 2008;81:749-52.
27. Rwigema JC, Heron DE, Ferris RL, Gibson M, Quinn A, Yang Y, et al. Fractionated stereotactic body radiation therapy in the treatment of previously-irradiated recurrent head and neck carcinoma: updated report of the University of Pittsburgh experience. *Am J Clin Oncol* 2010;33:286-93.
28. Roh KW, Jang JS, Kim MS, Sun DI, Kim BS, Jung SL, et al. Fractionated stereotactic radiotherapy as reirradiation for locally recurrent head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74:1348-55.
29. Cengiz M, Özyiğit G, Yazici G, Doğan A, Yildiz F, Zorlu F, et al. Salvage reirradiation with stereotactic body radiotherapy for locally recurrent head-and-neck tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81:104-9.
30. Voynov G, Heron DE, Burton S, Grandis J, Quinn A, Ferris R, et al. Frameless stereotactic radiosurgery for recurrent head and neck carcinoma. *Technol Cancer Res Treat* 2006;5:529-35.
31. Kawaguchi K, Sato K, Horie A, Iketani S, Yamada H, Nakatani Y, et al. Stereotactic radiosurgery may contribute to overall survival for patients with recurrent head and neck carcinoma. *Radiat Oncol* 2010;5:51.
32. Siddiqui F, Patel M, Khan M, McLean S, Dragovic J, Jin JY, et al. Stereotactic body radiation therapy for primary, recurrent, and metastatic tumors in the head-and-neck region. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74:1047-53.
33. Strnad V, Geiger M, Lotter M, Sauer R. The role of pulsed-dose-rate brachytherapy in previously irradiated head-and-neck cancer. *Brachytherapy* 2003;2:158-63.
34. Jiang P, Jiang Y, Wang JJ, Meng N, Ran W, Qu A, et al. Percutaneous ultrasonography-guided permanent iodine-125 implantation as salvage therapy for recurrent head and neck carcinomas. *Cancer Biother Radiopharm* 2011;26:753-7.
35. Vikram B, Hilaris BS, Anderson L, Strong EW. Permanent Iodine-125 implants in head and neck cancer. *Cancer* 1983;51:1310-4.
36. Mazon JJ, Langlois D, Glaubiger D, Huart J, Martin M, Raynal M, et al. Salvage irradiation of oropharyngeal cancers using iridium 192 wire implants: 5-year results of 70 cases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987;13:957-62.
37. Ashamalla H, Rafla S, Zaki B, Ikoro NC, Ross P. Radioactive gold grain implants in recurrent and locally advanced head-and-neck cancers. *Brachytherapy* 2002;1:161-6.
38. Puthawala A, Nisar Syed AM, Gamie S, Chen YJ, Londrc A, Nixon V. Interstitial low-dose-rate brachytherapy as a salvage treatment for recurrent head-and-neck cancers: long-term results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:354-62.

39. Kolotas C, Tselis N, Sommerlad M, Röddiger S, Schnabel T, Baltas D, et al. Reirradiation for recurrent neck metastases of head-and-neck tumors using CT-guided interstitial ¹⁹²Ir HDR brachytherapy. *Strahlenther Onkol* 2007;183:69-75.
40. Toma S, Airolidi M, Palumbo R, Raffo P, Bumma C. Combination of alpha-interferon 2a (alpha-IFN 2a) and 13-cis-retinoic acid (13cRA) in recurrent, pre-treated squamous-cell carcinoma of head and neck (SCCHN). *Int J Cancer* 1997;70:491-3.
41. Recchia F, Candeloro G, Di Staso M, Necozone S, Bisegna R, Bratta M, et al. Maintenance immunotherapy in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Immunother* 2008;31:413-9.
42. Paiva MB, Bublik M, Castro DJ, Udewitz M, Wang MB, Kowalski LP, et al. Intratumor injections of cisplatin and laser thermal therapy for palliative treatment of recurrent cancer. *Photomed Laser Surg* 2005;23:531-5.
43. Sercarz JA, Bublik M, Joo J, Paiva PB, Areco KN, Brandalise MH, et al. Outcomes of laser thermal therapy for recurrent head and neck cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2010;14:344-50.
44. Paiva MB, Blackwell KE, Saxton RE, Bublik M, Liu CD, Paiva Paolini AA, et al. Nd:YAG laser therapy for palliation of recurrent squamous cell carcinomas in the oral cavity. *Lasers Surg Med* 2002;31:64-9.
45. Joo J, Sercarz JA, Paolini AA, Castro DJ, Paiva MB. Laser-induced thermal therapy and cisplatin for recurrent head and neck cancer: a case characterized by an unusually long disease-free survival. *Ear Nose Throat J* 2009;88:13-6.
46. Paiva MB, Saxton RE, Blackwell KE, Buechler P, Cohen A, Liu CD, et al. Combined cisplatin and laser thermal therapy for palliation of recurrent head and neck tumors. *Diagn Ther Endosc* 2000;6:133-40.
47. Hauser U, Hoffmann TK, Balló H, Bier H. Argon plasma coagulation (APC) in palliative surgery of head and neck malignancies. *Laryngoscope* 2002;112:1275-80.
48. Mai HQ, Mo HY, Deng JF, Deng MQ, Mai WY, Huang XM, et al. Endoscopic microwave coagulation therapy for early recurrent T1 nasopharyngeal carcinoma. *Eur J Cancer* 2009;45:1107-10.
49. Owen RP, Khan SA, Negassa A, Beitler JJ, Bello JA, Brook A, et al. Radiofrequency ablation of advanced head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2011;137:493-8.
50. Owen RP, Silver CE, Ravikumar TS, Brook A, Bello J, Breining D. Techniques for radiofrequency ablation of head and neck tumors. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;130:52-6.
51. Brook AL, Gold MM, Miller TS, Gold T, Owen RP, Sanchez LS, et al. CT-guided radiofrequency ablation in the palliative treatment of recurrent advanced head and neck malignancies. *J Vasc Interv Radiol* 2008;19:725-35.
52. Gleich LL. Gene therapy for head and neck cancer. *Laryngoscope* 2000;110:708-26.
53. Huang PI, Chang JF, Kirn DH, Liu TC. Targeted genetic and viral therapy for advanced head and neck cancers. *Drug Discov Today* 2009;14:570-8.
54. Clayman GL, el-Naggar AK, Lippman SM, Henderson YC, Frederick M, Merritt JA, et al. Adenovirus-mediated p53 gene transfer in patients with advanced recurrent head and neck squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1998;16:2221-32.
55. Ganly I, Kirn D, Eckhardt G, Rodriguez GI, Soutar DS, Otto R, et al. A phase I study of Onyx-015, an E1B attenuated adenovirus, administered intratumorally to patients with recurrent head and neck cancer. *Clin Cancer Res* 2000;6:798-806.
56. Mevio N, Bertino G, Occhini A, Scelsi D, Tagliabue M, Mura F, et al. Electrochemotherapy for the treatment of recurrent head and neck cancers: preliminary results. *Tumori* 2012;98:308-13.
57. Tjink BM, De Bree R, Van Dongen GA, Leemans CR. How we do it: Chemo-electroporation in the head and neck for otherwise untreatable patients. *Clin Otolaryngol* 2006;31:447-51.
58. Bloom DC, Goldfarb PM. The role of intratumour therapy with electroporation and bleomycin in the management of advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Eur J Surg Oncol* 2005;31:1029-35.
59. Karakullukcu B, Nyst HJ, van Veen RL, Hoebbers FJ, Hamming-Vrieze O, Witjes MJ, et al. mTHPC mediated interstitial photodynamic therapy of recurrent nonmetastatic base of tongue cancers: Development of a new method. *Head Neck* 2012;34:1597-606.
60. Jerjes W, Upile T, Hamdoon Z, Abbas S, Akram S, Mosse CA, et al. Photodynamic therapy: The minimally invasive surgical intervention for advanced and/or recurrent tongue base carcinoma. *Lasers Surg Med* 2011;43:283-92.