

LARİNKS YASSI HÜCRELİ KANSERLERİNİN TEDAVİSİNDE İNDÜKSİYON KEMOTERAPİSİ

INDUCTION CHEMOTHERAPY IN TREATMENT OF LARYNGEAL SQUAMOUS CELL CARCINOMA

**Dr. Taner YILMAZ (*), Dr. Taşkın YÜCEL (*), Dr. Faruk ÜNAL (*), Dr. Sarp SARAÇ (*),
Dr. Metin ÖNERCİ (*), Dr. Ergin TURAN (*), Dr. İbrahim GÜLLÜ (**), Dr. Sefa KAYA (*)**

ÖZET: İndüksiyon kemoterapisi, larinks kanseri tedavisinde yeni uygulanan bir tedavi şeklidir. Bu çalışmada indüksiyon kemoterapisi ile tecrübelerimizi sunmak istiyoruz. İndüksiyon kemoterapisi verilen larinks kanserli 19 hastanın kayıtları retrospektif olarak incelenmiştir. Biri hariç, tüm hastalar total larinjektomi yapılması gereken ileri lezyonu olan hastalardı; T₁N₃ supraglottik lezyonu olan hasta da kemoterapi almıştır. 8 hasta T₄, 5 hasta T₃ ve 5 hasta T₂ olarak değerlendirilmiştir. Kemoterapi olarak 2 kür cisplatin, 5-fluorouracil verilmiştir. 2 kürle % 50 veya tam cevap veren hastalara 3. kür ve ardından radyoterapi uygulanmıştır. < % 50 veya hiç cevap vermeyenler total larinjektomi+boyun diseksiyonu ile tedavi edilmiştir, 1 hasta takip dışı kalmıştır. 9 hasta yetersiz cevap vermiş ve ameliyat edilmiştir. 7 hasta tam cevap vermiştir. T₁N₃ lezyonlu hastanın larinks lezyonu tam cevap vermiş, fakat boyunda gerileme gözlenmemiştir; bu hastaya önce radyoterapi uygulanmış, ardından radikal boyun diseksiyonu yapılmıştır. Tam cevap veren bir hastada 9 ay sonra lokal rekürrens görülmüş ve ameliyat edilmiştir. Tam cevap veren 8 hastadan, 4'ü 1 yılı, 3'ü 3 yılı ve 1'i 4 yılı tamamlamıştır. Larinks kanserinin tam cevap oranı % 44.4 (8/18) olarak bulunmuştur. Sonuç olarak, larinks kanserli hastalara total larinjektomi yapmadan önce indüksiyon kemoterapi şansı verilmelidir. Tam cevap oranını belirlemek için daha uzun süreli takip gerektiği düşünülmüştür.

Anahtar Sözcükler: Larinks tümörleri, neoadjuvan kemoterapi, prognoz

SUMMARY: Induction chemotherapy is a relatively new treatment modality for the cancer of the larynx. In this study the authors present their experience with induction chemotherapy. The charts of 19 patients with squamous cell carcinoma of the larynx who received chemotherapy as their primary treatment modality were evaluated retrospectively. All patients, except one, had extensive lesions requiring total laryngectomy; a patient with a T₁N₃ supraglottic cancer also received chemotherapy. 8 patients were classified as T₄, 5 as T₃, and 5 as T₂. The chemotherapy consisted of courses of cisplatin, 5-fluorouracil. Those who responded 50% or completely to 2 courses were given the third course, which was followed by radiation therapy. For those who responded < 50% or not at all, total laryngectomy and neck dissection was done. 1 patient was lost-to-follow-up. 9 patients responded partially or not at all, and were operated subsequently. 7 patients responded completely and were given radiation therapy. The patient with T₁N₃ lesion had complete response of laryngeal lesion, but no response in the neck; she received radiation therapy, and radical neck dissection was done after wards because of lack of neck response. Another patient with a complete response relapsed 9 months after treatment and was operated. Among 8 patients with a complete response, 4 completed one year of follow-up, 3 completed 3 years, and 1 completed 4 years. The complete response rate of the laryngeal cancer reached 44.4 % (8/18). It is the authors' opinion that patients with cancer of the larynx may be given the chance of induction chemotherapy in order to avoid laryngectomy. Longer follow-up is necessary to determine the exact ratio of patients who remain disease-free to those with complete response.

Key Words: Laryngeal neoplasms, neoadjuvant chemotherapy, prognosis

(*) Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi KBB Anabilim Dalı, ANKARA

(**) Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Medikal Onkoloji Bölümü - ANKARA

GİRİŞ

İleri larinks karsinomlarında tedavi geleneksel olarak total larenjektomi ve postoperatif radyoterapi-den oluşmaktadır. Bu tedavi şekli ile kür şansının çok yüksek olmaması yanında sesin, oral ve nazal solunumun kaybı, sosyal olarak sorun yaratabilen kozmetik görünüm söz konusu olmaktadır.

İndüksiyon kemoterapisi ileri baş boyun yassı hücreli karsinomlarında organ korunmasını amaçlayan bir tedavi protokolü olarak özellikle son yıllarda öne çıkmaya başlamıştır. İndüksiyon kemoterapisinde hücreleri sensitize ederek radyoterapiye hazırlamak, radyoterapiye cevap verecek hastaları kemoterapiyle seçmek ve sonuç olarak cerrahi yerine radyoterapiyi kullanarak organ korunumunu sağlamak amaçlanmaktadır (1,7).

Diğer baş boyun tümörlerine oranla larinks kanserlerinde indüksiyon kemoterapisine cevap genellikle daha iyidir. Sürvide bir uzama sağlanamamakla beraber hastaların larinks korunmakta vedaha iyi bir yaşam kalitesi sağlanmaktadır (1).

Bu çalışmada indüksiyon kemoterapisi uygulanan larinks yassı hücreli karsinomu olan hastalarımızdaki sonuçları sunduk ve literatürün ışığı altında tartıştık.

YÖNTEM VE GEREÇLER

1993-1997 yılları arasında kliniğimizde 19 ileri evre larinks yassı hücreli karsinomu hastasına indüksiyon kemoterapisi uygulandı ve bu hastaların dosyaları retrospektif olarak değerlendirildi.

Hastalar kliniğe başvurdıklarında larinksteki lezyonun yayılımının değerlendirilmesi haritalandırılması, biyopsisinin alınması amacıyla genel anestezi altında direkt laringoskopi yapılmaktadır. Tedavi planına hastanın lezyonuna, evresine, yaşına ve performans statüsüne göre karar verilmektedir.

Çalışma grubu 17 erkek ve 2 kadın hastadan oluşmaktadır. Hastaların yaşları 40 ile 70 arasında değişmekte olup ortalaması 49'dur.

Bu gruptaki hastalardan biri dışında hepsinin total larenjektomi gerektiren ileri lezyonları mevcuttu. 8 hasta T4, 5 hasta T3 ve 5 hasta T2 olarak, 8 hasta No, 5 hasta N1 ve 2 hasta N3 olarak evrelendirildi.

Kemoterapi 2 kür cis-platin (35 mg/m²/gün İ.V. üç gün süreyle) 5 fluorourasil (600 mg/m²/gün İ.V.,

beş gün süreyle) olarak uygulandı. Folinik asit (25mg/gün) indüksiyon protokolünün ilk kullanımlarında ilaçlara ek olarak verilmekteydi ancak çok yüksek oranda görülen mukozit nedeniyle daha sonra protokolden çıkarıldı. İki kür arasında 28 gün ara verildi. Tam cevap klinik olarak tüm tümörün kaybolması, parsiyel cevap ise % 50 veya daha fazla tümör çapında küçülme olarak değerlendirildi. Tam veya parsiyel cevabı olanlara üçüncü bir kür sonrası definitif radyoterapi (6500-7000cGy) uygulandı. Protokolün tamamlanmasından sonra tümör değerlendirilmesi direkt laringoskopiyle yapıldı. Cevabı olmayan veya % 50 altında cevabı olan hastalarda total larenjektomi ve boyun disseksiyonu ve post operatif radyoterapi uygulandı.

SONUÇLAR

Hastaların tümör differansiyasyonu 9 hastada kötü, 3 hastada orta, 7 hastada iyi differansiye şeklineydi.

19 hasta arasında 9 hasta parsiyel veya tam cevap verdi ve radyoterapi aldı ve sonuçta bu hastalarda tam cevap gözlemlendi, 1 hasta takibe gelmedi, 9 hastada % 50'nin altında cevap gözlemlendi için cerrahi uygulandı. T₁N₃ lezyonu olan bir hastada larinksteki lezyon kaybolurken boyunda yeterli cevap elde edilmedi. Bu hastada radyoterapi ve takibinde radikal boyun disseksiyonu uygulandı. Tam cevap görülen bir hastada tedaviden 9 ay sonra relaps görülerek opere edildi. Sonuç olarak radyoterapi sonrası tam cevabı olan 8 hastadan 3'ü bir yıllık, 3'ü üç yıllık ve 1'i ise 4 yıllık takibini hastaliksız olarak tamamladı. Tam cevap ve organ prezervasyonu % 44.4 (8/18) oldu.

Kemoterapi sırasında 12 hastada (% 63.2) mukozit, 10 hastada (% 52.6) bulantı ve kusma ve 2 (%10.5) lökopeni gözlemlendi. Toksikiteye bağlı olarak kemoterapiyi bırakan hasta olmadığı gibi kemoterapiye bağlı ölüm de gözlenmedi.

TARTIŞMA:

Larinks kanseri olan hastalarda larinksin korunması yaşam kalitesini etkileyen en önemli faktörlerden birisidir. Larinjektomi ve post operatif radyoterapiye göre kür oranlarını düşürmeden uygulanması mümkün olan indüksiyon kemoterapisi larinksin korunmasını mümkün kılmaktadır (2). İleri larinks karsinomlarında total larenjektominin tedavinin ilk basa-

mağını oluşturması gerektiği artık pek düşünülmemektedir. Ayrıca bunun yanında hastalar kür şansı düşük bile olsa total larinjektomiye reddederek diğer tedavi seçeneklerini kabul etmektedirler.

İndüksiyon kemoterapisiyle sürvinin artırılacağı düşünülmüş olmakla beraber klinik çalışmalarda bu etki gösterilememiştir (2). İndüksiyon kemoterapisinin radyoterapiye cevabı artırmadığı düşünülmeyle beraber, radyoterapiden cevap alınabilecek hastaları seçmede diagnostik bir test olarak kullanılacağı ön plana geçmektedir. Kötü cevap alınan hastalarda halen cerrahi en uygun seçenek olarak gözükmektedir.

Radyoterapi tümör yükü az olan hastalarda en fazla etkili olduğu için kemoterapinin bir diğer rolüde tümör kitlesini azaltarak radyoterapinin etkinliğinin artırılmasını sağlamak şeklinde olabilir.

Radyoterapi tek başına veya kemoterapiyle kombine edilerek ileri larinks karsinomlarında total larinjektomi uygulanmadan da hastalara kür şansı tanıyabilir. Ancak sadece cerrahi dışı yöntemlerin kullanıldığı hastalardaki overall kür oranları cerrahi uygulanan hastalara göre genellikle daha düşük olarak rapor edilmektedir. Kemoterapiye cevap veren hastalarda ilk yıl içinde oluşan rekürrenslerde halen yüksek oranda total larinjektomiye ihtiyaç bulunmaktadır. Bu nedenlerden dolayı cerrahinin halen kemoterapi protokollerinde önemli bir yer tuttuğu görülmektedir (1,2,7).

İndüksiyon kemoterapisinde karşılaşılan sorunlardan biride hastaların protokolün çeşitli aşamalarında tedaviden ayrılması veya sonraki basamakları kabul etmemesidir. Bu durumda sürvide azalmaya ve lokal rekürrens oranlarında artışa neden olmaktadır (5). Toohil ve ark. (8) indüksiyon kemoterapisinin tedavide gecikmeye neden olarak kür şansını azalttığını öne sürmüştür. Buna karşılık Shinirian (6) cerrahinin gecikmesi ile sürvinin etkilenmediğini söylemiştir. Bunlara ek olarak indüksiyon kemoterapisine cevap vermeyen hastalarda diğer baş boyun bölgelerinde olduğu gibi sürvi de bir azalma görülmektedir. Bunun nedenininde salvaj larinjektominin geniş ve onkolojik olarak geniş marjinlerle yapılabilmesi olduğu öne sürülmektedir (7).

İndüksiyon kemoterapisi için değişik ama genellikle yüksek cevap oranları bildirilmektedir. Veteran Affairs Larinks Kanseri Çalışma Grubunda (7) 2 kür sonrası tam cevap % 31 parsiyel cevap % 54 üç kür

sonrası ise % 49 parsiyel cevap elde edildiği bildirilmiştir. Pfister ve ark. (8) overal 2 yıllık sürviyi % 77 ve larinks korunma oranlarını % 85 olarak vermişlerdir. Nikolau ve ark. (4) % 11.5 tam, % 76.9 parsiyel kemoterapi cevabı ve radyoterapi sonrası % 68 tam ve % 20 parsiyel cevap kür oranlarında düşme olmadan elde ettiklerini söylemişlerdir. Bizim serimizde tam cevap oranı ve larinks korunma oranı % 44'e ulaşmıştır.

Veteran Affairs Larinks Kanseri Çalışma Grubu (7) tümör cevabının yerine, evresine T sınıfına veya ilk tümör boyutlarına göre farklılık göstermediğini belirtmiştir. Primer cerrahi uygulanan hastalarla, indüksiyon kemoterapisi protokolü alan hastalar arasında sürvi açısından farklılık olmadığı görülmüştür. Rekürrens yerlerine bakıldığında uzak metastaz ve ikinci primer lezyonların kemoterapi grubunda daha az olduğu, rejyonel rekürrenslerin aynı ancak lokal rekürrenslerin kemoterapi grubunda daha fazla olduğu ortaya çıkmaktadır. Larinksin korunması % 64 oranında gerçekleşmiştir (7).

Pfister ve ark. (5) daha az ileri olan larinks kanserlerinde kemoterapinin cevabının daha iyi olduğunu, evre 2,3 ve N0 olan hastalarda tedavi sonunda daha iyi cevap alındığını söylemişlerdir. Tam cevap veren hastaların yaklaşık yarısında ve bunların da % 75'inde loko rejyonel olmak üzere rekürrens görülmüştür.

Wolf ve Fisher'e (9) göre boyun lenf nodlarının cevabı organ koruma stratejilerinde primer organ cevabından farklı değerlendirilmelidir. Boyunda yeterli cevabı olmayan hastalarda erken dönemde boyun diseksiyonunun radyoterapi öncesi veya hemen sonrası uygulanması gerektiğini savunmaktadırlar. N2 hastalığı olanlarda indüksiyon kemoterapisi ile % 50 N3'lerde ise % 33 cevap elde ettiklerini belirtmektedirler. Kemoterapi grubunda boyun cevabının sürvi ile yakından ilişkili olduğunu ve bu hastalarda yaşam süresinin uzun olduğunu söylemektedirler.

Laccourreye ve ark. (3) T1-T3 No glottik larinks yassı hücreli larinks karsinomlarına kemoterapi uygulamışlar ve kemoterapiye cevap veren belirgin bir alt grubun olduğuna işaret etmişlerdir.

Larinks koruma protokollerinde ortaya çıkan rekürrenslerin büyük bir kısmı lokorejyonel olması nedeniyle radyoterapi teknikleri, ve bunların kemoterapi protokolleriyle uygun entegrasyonuna yönelik çalışmalar ihtiyaç bulunmaktadır (8).

Bizim görüşümüze göre ileri larinks kanserlerin de larinjektomiden kaçınmak için bu hastalara indüksiyon kemoterapisi şansı tanınmalıdır. Tam cevap veren hastaların ne kadar oranda hastaliksız yaşam şansının olacağını görmek için daha uzun takip sürelerine ihtiyaç duyulmaktadır. Bunun yanında yeni kemoterapi ajanları ve protokollerinin geliştirilmesinde hastalara hem sürvi açısından hem de larinks koruma oranlarını artırma açısından yararlı olabilecektir.

Yazışma Adresi: Dr. Taner YILMAZ
Hacettepe Üniversitesi
Tıp Fakültesi
KBB Anabilim Dalı
06100-ANKARA

KAYNAKLAR

1. DIMERY IW, KRAMER AM, CHOKSI AJ, HONG WK.: Neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy in larynx preservation. Am J Clin Oncol, 1989; 12: 173-177.
2. HOFFMAN HT, MCCULLOCH T, GUSTIN D, KARNELL LH.: Organ preservation therapy for advanced - stage laryngeal carcinoma, Otolaryngol Clin North Am, 1997; 30: 113-130.
3. LACCORURREYE O, BRASNU D, BASSOT V, MENARD M, KHAYAT D, LACCOURREYE H.: Cisplatinfluorouracil exclusive chemotherapy for T1-T3N0 glottic squamous cell carcinoma complete clinical responders: Five-year results. J Clin Oncol, 1996; 14:2331-2336.
4. NIKOLAOU A, FOUNTZILAS G, KOSMIDIS P, BANIS C, SOBOLOS K, DANILIDIS J.: Larynx preservation in cases of advanced laryngeal cancer treated with platinum induction chemotherapy before local treatment. J Laryngol Otol, 1991; 105: 930-933.
5. PFISTER DG, STRONG E, HARRISON L, HAINES IE, PFISTER DA, SESSIONS R, SPIRO R, SHAH J, GEROLD F, MCLURE T, VIKRAM B, FASS D, AMSTRONG J, BOSL GJ.: Larynx preservation with combined chemotherapy and radiation therapy in advanced but resectable Head and Neck Cancer. J Clin Oncol, 1991; 9: 850-859.
6. SHIRINIAN MH, WEBER RS, LIPPMAN SM, DIMERY IW, EARLEY CL, GARDEN AS, MICHAELSON J, MORRISON WH, KRAMER A, BYERS R, PETERS L, HONG WK, GOEPFERT H.: Laryngeal preservation by induction chemotherapy plus radiotherapy in locally advanced Head and Neck Cancer: The M.D. Anderson Cancer Center experience. Head Neck, 1994; 16: 39-44.
7. The Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group, induction chemotherapy plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. New Eng J Med, 1991; 324: 1685-1690.
8. TOOHILL RJ, DUNCAVAGE JA, GROSSMAM TW, MALIN TC, TEPLIN RW, WILSON JF, BYHARDT RW, HAAS JS, COX JD, ANDERSON T.: The effects of delay in Standard treatment due to induction chemotherapy in two randomised prospective studies. Laryngoscope, 1987; 97: 407-412.
9. WOLF GT, FISHER SG.: Effectiveness of salvage neck dissection for advanced regional metastases when induction chemotherapy and radiation are used for organ preservation. Laryngoscope, 1992; 102: 934-939.