



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYASYON ONKOLOJİSİ ANABİLİM DALI

**NAZOFARENKS KANSERLERİNDE DİFÜZYON AĞIRLIKLIL
MANYETİK REZONANS VE FDG-POZİTRON EMİSYON
TOMOĞRAFİ GÖRÜNTÜLEMELERİNİN TEDAVİ YANIT
DEĞERLENDİRMESİNDEKİ PREDİKTİF DEĞERİ VE
PROGNOSTİK ÖNEMİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Taylan BÜKÜLMEZ

Antalya, 2016



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYASYON ONKOLOJİSİ ANABİLİM DALI**

**NAZOFARENKS KANSERLERİNDE DİFÜZYON AĞIRLIKLIL
MANYETİK REZONANS VE FDG-POZİTRON EMİSYON
TOMOGRAFİ GÖRÜNTÜLEMELERİNİN TEDAVİ YANIT
DEĞERLENDİRMESİNDEKİ PREDİKTİF DEĞERİ VE
PROGNOSTİK ÖNEMİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Taylan BÜKÜLMEZ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Mine GENÇ

“Kaynak gösterilerek tezinden yararlanılabilir”

Antalya, 2016

TEŞEKKÜR

Hekimlik mesleğinin öğrenilmesinde ara kademelerden biri olan asistanlık eğitimimin sonuna gelmiş bulunuyorum. Mesleğimin ayrıntılarını öğrenmek ve hastalarımaya zarar vermeden faydalı olmak için önümde aşmam gereken birçok engel olduğunun farkında olarak;

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, tez hazırlama sürecimde hafta sonu tatilinden feragat ederek benden yardımlarını esirgemeyen ve beni bu zorlu sürecimde yalnız bırakmayıp sabırla destekleyen sevgili tez hocam Prof. Dr. Mine Genç'e,

Uzmanlık eğitimi boyunca ilminden faydalandığım, insani ve ahlaki değerleri ile de örnek edindiğim, yanında çalışmaktan onur duyduğum ve ayrıca tecrübelerinden yararlanırken göstermiş olduğu hoşgörü ve sabırdan dolayı ismi ile müsemma sevgili hocam Prof. Dr. Melek Nur Yavuz'a,

Düzenli, disiplinli ve dikkatli çalışması, işine duyduğu saygısı bunun yanında beraber çalıştığı insanları koruyup kollamasıyla onlara değerli olduklarını hissettiren sevgili hocam Prof. Dr. Melek Gamze Aksu'ya,

Hayata pozitif bakmayı kendine ilke edinmiş en olumsuz durumlarda bile iyi kalmayı başarabilen iç disiplini ile herkese örnek teşkil eden sevgili hocam Prof. Dr. Aylin Fidan Korcum'a,

Engin bilgi ve tecrübesiyle hızlı ve pratik kararlar veren, detaylardan azade konunun özüne odaklanan, yeniliklere açık, bilimsel ahlakı her fırsatta ön planda tutan, sağlığın meta olduğu günümüzde tercihini hasta sağlığından yana kullanarak örnek teşkil eden asistanı olmaktan onur duyduğum idolüm değerli hocam Prof. Dr. Ali Aydın Yavuz'a,

Asistanlığım süresince birlikte çalıştığım, bana abla gibi yol gösteren eksikliklerimi kapatan uzmanım Uzm. Dr. Beyza Şirin Özdemir'e,

Kıymetli bilgilerini benimle paylaşmaktan imtina etmeyen ve desteklerini esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. Düriye Öztürk'e, Uzm. Dr. Oya Malbora Karadağ'a, Uzm. Dr. Sümerya Duru Birgi'ye, Uzm. Dr. Azamat Dauletkazin'e,

Radyasyon fiziği konusunda deneyimlerini benimle paylaşan çalışma arkadaşlarım Yrd. Doç. Dr. Yiğit Çeçen'e, fizik uzmanı Bora Sındır'a ve medikal fizik departmanımızın diğer kıymetli fizikçilerine,

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım, yoğun çalışma koşullarında bile yardımlarını benden esirgemeyen medikal fizik yüksek lisans eğitimlerini bölümümüzde sürdüren arkadaşlarım Çağrı Yazgan, Tuğçe Gülümser, Beste Şimşek, Ali Hıdır Yeşil ve Oğuzhan Altay'a,

İstekle ve gülüyüzle çalışan değerli hemşirelerimize, sekreterlerimize, her zaman hem çalışma arkadaşlarım hem de dostlarım olan değerli teknikerlerimize ve personelimize,

Antalya'da sıkıntılı zamanlarımda yanımda olan ve dostluklarından onur duyduğum N. İlker Çatan'a ve İsmail Dürmüş'e,

Her konuda beni anlayıp desteğini esirgemeyen, sevgili eşim Yeliz Bükülmez'e, yaşamım boyunca sonsuz destekleriyle hep yanımda olan, dürüst ve ahlaklı olmayı yaşam felsefem haline getiren canım babam ve anneme, varlığı varlık sebebim olan aslan kardeşime hayatıma ışık oldukları için teşekkür ediyorum.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Kısaltmalar ve Simgeler Dizini	vi
Tablolar Dizini	viii
Grafikler Dizini	ix
Resimler Dizini	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Anatomi	2
2.2. . Nazofarenks Lenfatığı ve Boyun Lenf Nodu Bölgeleri	3
2.3. Epidemiyoloji ve Etiyoloji	4
2.4. Tanı ve Evreleme	6
2.4.1. Evreleme sistemi	7
2.4.2. Patolojik sınıflama	9
2.5. Prognostik Faktörler	10
2.6. Tedavi Stratejisi	12
2.6.1. Radyoterapi	12
2.6.1.1. Doz, zaman ve fraksiyonasyon	12
2.6.1.2. Tümör hedef volümleri	13
2.6.1.3. İki boyutlu tedavi teknikleri	13
2.6.1.4. Üç boyutlu tedavi teknikleri	13
2.6.1.5. Yoğunluk ayarlı radyoterapi (YART) teknikleri	14
2.6.1.6. Doz artırma	14
2.6.2. Brakiterapi	14
2.6.3. Kemoterapi	15
2.6.4. Eşzamanlı kemoradyoterapi	16
2.6.5. Adjuvan kemoterapi	16
2.6.6. Neoadjuvan kemoterapi	16
2.7. Persistan ve Tekrarlayan Nazofarengeal Karsinom	17
2.7.1. Erken tespit ve teşhis	17
2.7.2. Difüzyon manyetik rezonans görüntüleme ve PET/BT	18
2.7.3. Persistan kanserlerde ilave radyasyon terapisi	18
2.7.4. Tekrarlayan kanserlerde yeniden radyoterapi	19
2.8. Cerrahi Tedavi	21
2.9. Tedavi Sonuçları	22

3. MATERYAL VE METOD	25
3.1. Çekim Tekniği	27
3.1.1. FDG – PET/BT	27
3.2. Verilerin Analizi	27
3.2.1. FDG – PET/BT'nin değerlendirilmesi	27
3.2.2. Difüzyon ağırlıklı manyetik rezonans değerlendirilmesi	28
4. BULGULAR	30
5. TARTIŞMA	51
6. SONUÇ	55
7. ÖZET	56
8. ABSTRACT	58
9. KAYNAKLAR	60

KISALTMALAR ve SİMGELER DİZİNİ

ADC	Apparent Diffusion Coefficient
AJCC	American Joint Committee on Cancer
AÜTF	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi
AWOSEM	Attenuation Weighted Ordered Subset Expectation Maximization
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CTV	Klinik Hedef Volüm
DAMRG	Difüzyon Ağırlıklı Manyetik Görüntüleme
DNA	Deoksiribo Nükleik Asit
EBNA	EBV - Determined Nuclear Antigens
EBRT	External Beam Irradiation
EBV	Epstein-Barr Virus
EWf	Extended Whole Field
FDG	18-Floro-deoksi-glukoz
GTV	Gros Tümör Volümü
Gy	Gray
HDR	High Dose Rate
IgA	Immunoglobulin A
IMRT	Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi
LDR	Low Dose Rate
LMP	Latent Membran Protein
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MTV	Metabolik Tümör Volümü
NPC	Nasopharyngeal Carcinoma
PET	Pozitron Emisyon Tomografi

PTV	Planlanan Hedef Volüm
RTOG	The Radiation Therapy Oncology Group
SF	Split Field
SMART	Simultaneous Modulated Accelerated Radiation Therapy
TLG	Total Lezyon Glikoliz
TNM	Tümör, Nod, Metastaz
UICC	International Union Against Cancer
VCA	Viral Capsid Antigen
YART	Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi Teknikleri
WHO	World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)

TABLOLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Nazofarenks Kanseri AJCC 2010 evrelemesi	8
2.2. Nazofarenks Kanseri AJCC 2010 evrelemesi	9
2.3. Nazofareks kanserinin farklı histolojik subtiplerinin dağılımı	10
2.4. Lokal ileri evre nazofarenks kanserinde randomize kontrollü çalışmalar	15
2.5. ERT sonrası lokal persistan nazofarenks kanserinde BRT	19
2.6. Rekürren nazofarenks kanserinin reirradiasyonu ile ilgili çalışmalar	20
2.7. Nazofarenks kanserinde T evresine göre 5 yıllık lokal kontrol oranları	22
2.8. Nazofarenks kanserinde N evresine göre 5 yıllık lokal kontrol oranları	23
2.9. Nazofarenks kanserinde 5 yıllık genel sağkalım oranları	23
2.10. YART dışı teknik ile tedavi edilen nazofarenks kanserinin sağkalımı ile ilgili çalışmalar	23
2.11. YART tekniği ile tedavi edilen nazofarenks kanserinin sağkalımı ile ilgili çalışmalar	24
3.1. DAMRG ve FDG PET/BT	26
4.1. Hastaların özellikleri	31
4.2. Primer tümör/Lenf nodu ADCmean, SUVmax ve SUVmean değerleri	39
4.3. DAMRG ve PET/BT değerlerinin hastalısız sağkalım ve genel sağkalım ile ilişkisi	40

GRAFİKLER DİZİNİ

<u>Grafik</u>	Sayfa
4.1. Hastaların yaş gruplarına göre dağılımı	30
4.2. 9 hastada tanı ve tedavi sonrasında primer tümör ADC değerleri	32
4.3. 9 hastada tanı ve tedavi sonrasında lenf nodu ADC değerleri.	33
4.4. 9 hastada tanı ve tedavi sonrasında primer tümör SUVmax değerleri	34
4.5. 9 hastada tanı ve tedavi sonrasında lenf nodu SUVmax değerleri	35
4.6. 9 hastada tanı ve tedavi sonrasında primer tümör SUVmean değerleri	36
4.7. 9 hastada tanı ve tedavi sonrasında lenf nodu SUVmax değerleri	37
4.8. Primer tümör ADC ve SUVmax % yanıt oranları	38
4.9. Lenf nodu ADC ve SUVmax % yanıt oranları	38
4.10. Primer tümör tanı SUVmax	41
4.11. Primer tümör KRT öncesi tanı MTV	42
4.12. Primer tümör neoadjuvan KT sonrası SUVmax % yanıt oranı	43
4.13. Primer tümör neoadjuvan KT sonrası SUVmean % yanıt oranı	44
4.14. Lenf nodu KRT sonrası SUVmax % yanıt oranı	45
4.15. Lenf nodu KRT sonrası TLG % yanıt oranı	46
4.16. Primer tümör KRT öncesi tanı ADC mean	47
4.17. Lenf nodu KRT öncesi tanı TLG	48
4.18. Lenf nodu KRT öncesi tanı SUVmax	49
4.19. T1-T2 evre & T3-T4 evre	50

RESİMLER DİZİNİ

<u>Resim</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. A- Nazofarenks sagittal kesit anatomisi B- Nazofarenks aksiyel kesit anatomisi	3
2.2. Boyun lenfatiklerinin tutulum oranları	4
2.3. A) Aksiyal T1 MRG 5 mm kesit, B) Aksiyal T1 MRG 3 mm kesit	6
3.1. A- Lenf nodu ADC B- Lenf nodu SUV	29
3.2. A-Primer tümör ADC B- Primer tümör SUV	29

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Nazofarenks kanseri nadir görülen tümörlerden olup, definitif kemoradyoterapi başlıca tedavisidir. TNM evresi dışında tümör büyüklüğü, epidermal büyüme faktörü ve p53 artmış ekspresyonu, tedavi öncesi plazma Epstein Barr virus (EBV) DNA düzeyi gibi bazı klinik ve moleküler parametreler prognostik olarak bildirilmiştir. Primer tümör ve retrofarengeal lenf nodu değerlendirilmesinde manyetik rezonans görüntüleme (MRG) üstün iken, servikal lenf nodları ve metastaz açısından 2-deoksi-2 [18F] fluoro-D-glukoz ([18F] FDG) pozitron emisyon tomografisi (PET/BT)'nin üstün olduğu bildirilmiştir (1-3). Ayrıca fonksiyonel MRG tetkikleri ile saptanan perfüzyon ve sellülarite (difüzyon) parametrelerinin klinik evre ile korelasyon gösterdiği rapor edilmiştir (4).

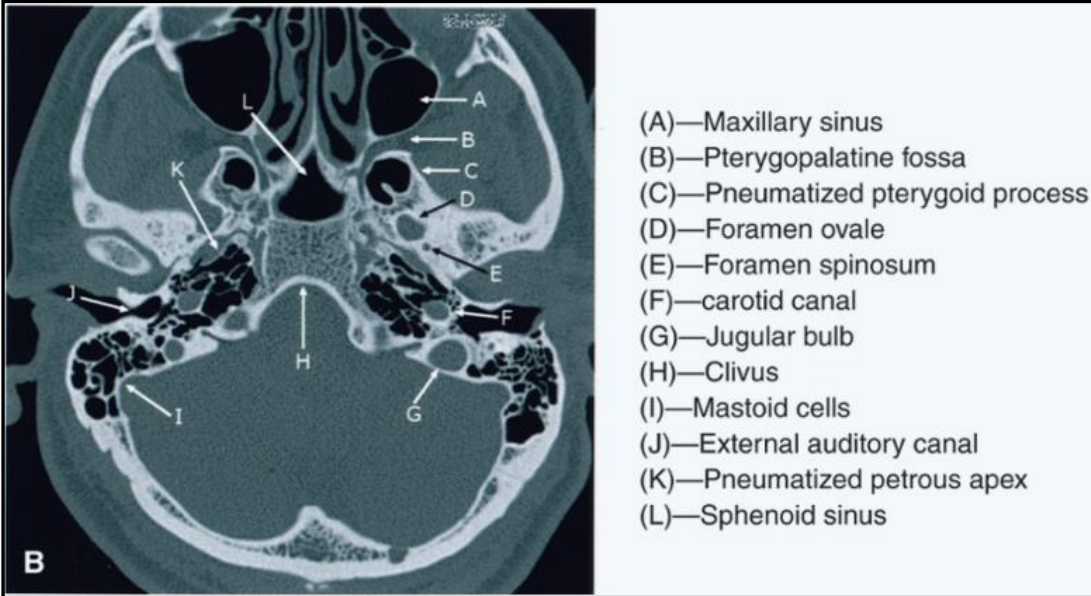
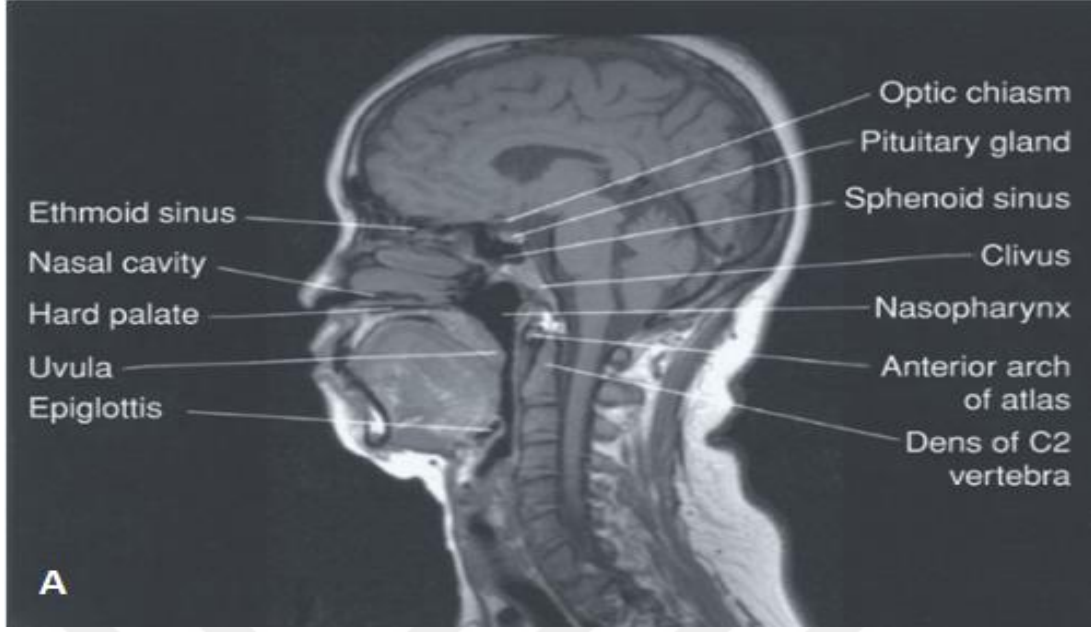
Tedavi yanıtı endoskopik muayene, EBV titresi ve radyolojik görüntüleme ile yapılmaktadır. 10. haftada eğer muayenede gerilememişse alınan biyopsi pozitif ise persistan hastalık olarak kabul edilir (5). Kafa kaidesine uzanan derin yerleşimli tümörlerde görüntüleme yöntemleri esastır. Rezidü hastalık ile tedaviye bağlı değişikliğin ayırt edilmesi zor olabilir. FDG-PET'in bilgisayarlı tomografi (BT) ve MRG'ye göre rezidü hastalığı belirlemede daha hassas olduğu bildirilmiştir (6). Ancak son yayınlarda difüzyon ve perfüzyon MRG ile de tedavi yanıtı değerlendirilmesinin önemine dikkat çekilmektedir (7). Rezidü hastalığın belirlenmesi ek tedavi planlanması açısından önemlidir. Geç yanıt veren hastalarda prognozun daha kötü olduğu bilinmektedir (5).

Bu çalışmada nazofarenks kanseri nedeniyle kemoradyoterapi (KRT) uygulanmış hastalarda tedavi öncesi çekilen [18F] FDG-PET-BT ile saptanan metabolik aktivite parametreleri ile difüzyon ağırlıklı manyetik görüntüleme (DAMRG) ile belirlenen başta sellülarite olmak üzere birçok faktöre bağlı difüzyon kısıtlılığını gösteren "apparent diffusion coefficient (ADC)" değerlerinin tedavi yanıtı ve sağkalım açısından öneminin analiz edilmesi amaçlanmıştır. Ayrıca difüzyon kısıtlılığının maksimum "standart uptake volume (SUVmax)", ortalama "standart uptake value (SUVmean)", total lezyon glikoliz (TLG), metabolik tümör volümü (MTV) gibi metabolik aktivite parametreleri ile ilişkisi araştırılmıştır. Ayrıca tedavi öncesi metabolik aktivite ve difüzyon kısıtlanması değerlerinin T, N, M evresi gibi hastaya ait parametreler ile ilişkisi de değerlendirilmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Anatomi

Nazofarenks, transvers çapı antero-posterior çapından biraz daha uzun olan kübik şekilde bir odacıktır. Ön tarafında nazal kavite ile, alt tarafında ise orofarenks ile bağlantılıdır. Nazofarenks'in tavanı sphenoid kemiğin bazal kısmı ve oksipital kemik, tabanı ise yumuşak damağın üst yüzü tarafından yapılır. Nazofarenks'in lateral duvarları farengotimpanik borunun (Östaki borusu) açılış deliklerini içerir. Bu delikler torus tubarius denen çıkıntı ile çevrilidir. Torus tubarius, östaki borusunun kartilajının lateral farens'in müköz membranını yükseltmesiyle oluşur. Torus'un arkasındaki boşluk Rosenmüller fossası da olarak bilinen farengeal girintidir. Bu boşluğun da bulunduğu lateral duvarlar, nazofarenks malignitelerinin en sık geliştiği yerdir. Nazofarenks arka duvarında musculus konstriktor farengis superior, fasya faringobasillaris, fasya bukkofarengialis bulunmaktadır. Superior farengeal konstrüktör kas, kafatası tabanına doğru dikey olarak kasılırken, farengobasilar fasya aracılığı ile temporal kemiğin petröz parçasına ve oksipital kemiğe tutunur ve bu fasya ile örtülü alana Morgagni Sinus'u denir. Bu sinus'ten Östaki borusu ve musculus levator veli palatini geçer. Farengobasilar fasya, foramen lacerum ile devam eder ve foramen ovale, foramen spinosum, foramen jugulare, canalis hypoglossis'e oldukça yakındır. Bu yakınlık nazofarengeal tümörlerin, intrakraniyal yayılımında oldukça önemlidir (8).

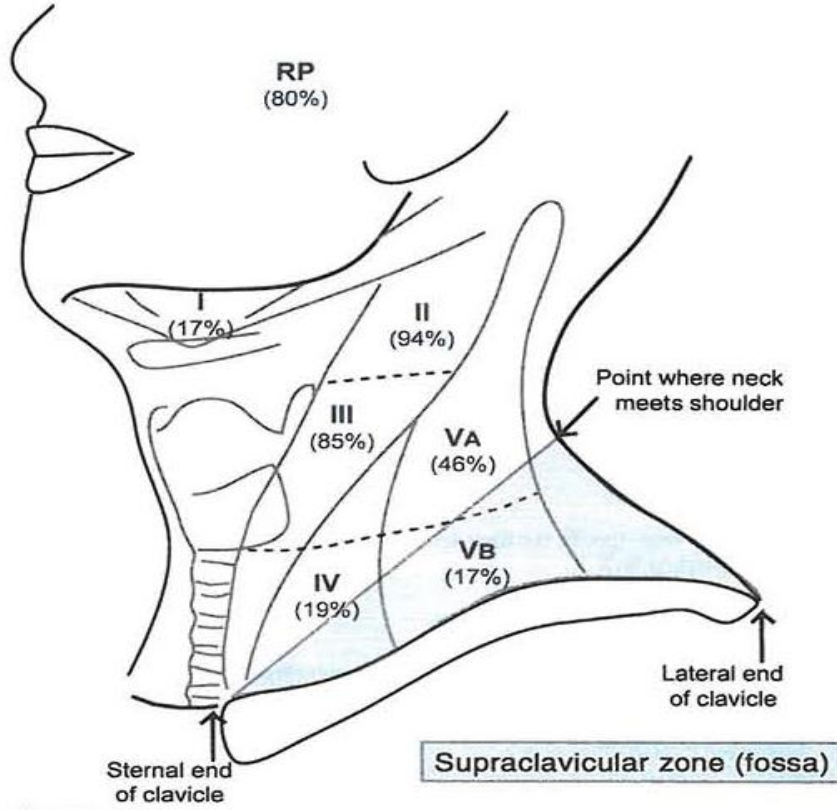


Resim 2.1. A- Nazofarenks sagittal kesit anatomisi,
B- Nazofarenks aksiyel kesit anatomisi (8).

2.2. Nazofarenks Lenfatığı ve Boyun Lenf Nodu Bölgeleri

Nazofarenks kanserinde yüksek orandaki boyun metastazlarının nedeni nazofarenksin zengin submukozal lenfatik ağına sahip olmasıdır. Bu zengin kapiller pleksusdan kaynaklanan lenfatik ilk olarak retrofarengeal ya da derin servikal lenf nodlarına drenaj olurlar. Retrofarengeal lenf nodları kranial sinirler ile yakın komşuluk yaparlar. Derin servikal lenf nodları retromandibular bölgeden toraks girişine kadar devam eder. Angulus mandibula bölgesindeki jugulodigastrik lenf

nodalarına nazofarenksin lateral kısmının lenfatikleri drene olmaktadır. Başvuruda %60–80 oranında lenfatik tutulum mevcuttur. Bilateral lenfatik tulum oranı %50'nin üzerindedir (8).



Resim 2.2. Boyun lenfatiklerinin tutulum oranları (8).

2.3. Epidemiyoloji ve Etiyoloji

Nazofarengeal karsinom nadir görülen bir kanser türüdür. Görülme sıklığı, Dünyanın değişik bölgelerinde farklı olup, Amerika ve Japonya'da 100.000'de 0.6 iken Singapur'da 11, Hindistan'da ve Eskimolarda 17.2, Hong Kong'ta ise 26.9'dur (9, 10, 11). Türkiye'de ise Uzak Doğu ve Asya ülkelerinden düşük olup, 100.000'de 1'dir (12).

Düşük riskli popülasyonlarda yaşa göre bimodal dağılım görülmektedir. İlk pik insidans 15-25 yaşları arasında görülürken, ikinci pik 50-59 yaşlar arasında görülür (13, 14, 15). Yüksek riskli popülasyonda ise pik insidans yaşamın dördüncü ve beşinci dekatlarında gerçekleşir. Erkeklerde 2-3 kat daha fazla görülür.

Belirgin irksal ve coğrafi dağılım hastalığın multifaktöriyel olduğunu göstermektedir. Güncel epidemiyolojik ve deneysel veriler 3 önemli etiyolojik faktör tanımlamıştır: I) Genetik, II) Çevresel, III) Viral.

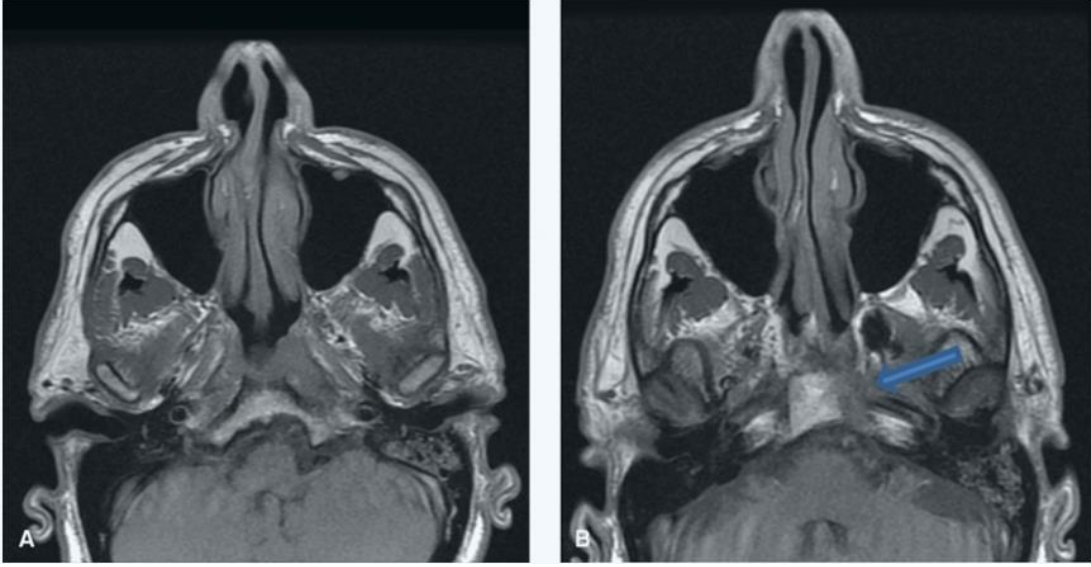
Güney Çin bölgesindeki popülasyonda ve onların nesillerinde görülen yüksek insidans, genetik faktörün önemini gözler önüne sermektedir. Yapılan bir genom çalışmasına göre 3 farklı şüpheli gen bölgesi tespit edilmiştir (16). Bununla birlikte HLA locus'una yakın bir genin hastalık riskini arttırdığı iddia edilmiştir (17). Bunun yanında, HLA A2, B46, B17 gibi haplotipler de nazofarengeal karsinom'a sahip olma riskini arttırmaktadır.

Güney Çin bölgesinde yüksek oranda tuzlanmış balık tüketimi önemli bir çevresel etken olarak görülmektedir (18-21). Dimetiltirozamin, tuzlanmış balıkta bulunan bir karsinojendir ve tavşanlarda üst solunum yollarında kanser gelişimini tetiklediği gösterilmiştir (19). Diğer çevresel etkenler arasında alkol tüketimi, toza maruz kalma, sigara içmek bulunmaktadır (22, 23). Çin'den Batı ülkelerine göç edenlerde, karsinom riski giderek azalmıştır ama hiçbir zaman Batı ülkelerinin doğal popülasyonlarındaki kadar az olmamıştır (24-26). Buell yaptığı bir araştırmada Amerika doğumlu ikinci nesil Çinlilerde riskin, Çin doğumlu birinci nesilden daha az olduğunu ve Amerika doğumlu birinci nesil beyazlarda risk azken ve Asya doğumlu ikinci nesil beyazlarda riskin arttığını göstermiştir (24).

İrk ve bölgesel dağılıma bakmaksızın, EBV'nin özellikle non-keratinize karsinomlar ile belirgin bir ilişkisi mevcuttur (27). Nazofarengeal epitelyum'un premalignant lezyonları artmış EBV seviyesini göstermektedir. Bu nedenle EBV'nin tümorogenezis'in erken evrelerinde etkin rol oynadığını düşündürmektedir (28). EBV'nin bu etkisi latent membran proteinleri (LMP1, LMP2A) ve "EBV-determined nuclear antigens (EBNA1, EBNA2)" denen proteinleri üreten bir dizi latent gene bağlıdır (29). Bu proteinler nazofarengeal karsinomların erken evrelerinde üretilmektedirler. LMP1 birincil onkogendir ve proteinin C-terminal aktive edici bölgeleri MAPK, PI3K ve EGFR gibi sinyal yollarını aktive eder (30, 31). LMP1 ayrıca immortalizasyondan sorumludur ve %80-90 oranında görülmektedir (32).

2.4. Tanı ve Evreleme

Nazofarengeal karsinoma teşhisi biyopsi ile koyulur. Nazofarengeal karsinomanın evrelemesinde dikkatli anamnez alınması ve detaylı bir fizik muayene önem taşımaktadır. Kafatası tabanındaki tümör erozyonu, retrofarengeal ve servikal lenfadenopati değerlendirmesi ve tümör evrelemesi açısından BT ve manyetik rezonans görüntüleme MRG planlanmalıdır. MRG, yumuşak doku tutulumlarında ve kafatası tabanı değerlendirmesinde BT'den daha üstün olduğu için ön planda düşünülmelidir (33-35, 36-38).



Resim 2.3. A) Aksiyal T1 MRG 5 mm kesit, B) Aksiyal T1 MRG 3 mm kesit (8).

MRG ve BT sayesinde fizik muayenede fark edilemeyen lenf nodu metastazları görülebilir. MR görüntüleri alınırken ince kesitlerle alınması küçük lezyonların atlanmasına engel olur (Resim 2.3). Van del Brekel ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmaya göre (2); sentral nekroz varlığı, ekstrakapsüler tutulum, en kısa aksiyel çapın >10 mm olması (juglodigastrik nod için 11 mm, retrofarengeal nod için 5 mm), 3 ya da daha fazla lenf nodunun kümelenmesi gibi bulgular radyolojik olarak lenf nodu metastazını göstermektedir.

Şüpheli klinik bulguları ya da laboratuvar sonuçları veya ilerlemiş lokoregional hastalığı (örneğin N3) olan hastalarda uzak metastaz varlığını detaylı araştırmak gerekir. Günümüzde PET-BT; BT, kemik taramaları, ultrason gibi geleneksel evreleme testlerinin yerine kullanılmaktadır ve en az onlar kadar sensitiftir. Chang ve ark. (3) yaptığı bir araştırmada 18-FDG PET yönteminin uzak metastaz tespitinde geleneksel testlere göre daha üstün olduğunu göstermiştir. Bu araştırmada hastaların %12'sinin evresi IVC'ye yükselmiştir ve PET sensitivitesi %100, spesifitesi ise %90.1 olarak belirtilmiştir. Bununla birlikte; bahsedilen farklı evreleme yöntemlerinin karşılaştırmalı sonuçları henüz yayımlanmamıştır (3, 39,40).

EBV ile nazofarengeal karsinoma arasındaki ilişki, hastalık teşhisinde tümör marker olarak IgA anti-VCA (Viral Capsid Antigen) ve IgG anti-EA (Early Antigen) antikorlarını kullanma imkanı vermiştir. Her iki antikor da yüksek sensitiviteye sahipken; IgA anti-VCA daha yüksek spesifiteye sahiptir (41). Artmış IgA anti-VCA ve IgG anti-EA titreleri tipik olarak non-keratinize karsinomada (diferansiye ve non-diferansiye alttiplerin ikisinde de) görülür. Neel ve arkadaşları, non-keratinize karsinomu olan hastaların %82'sinde IgA anti-VCA, %86'sında ise IgG anti-EA yüksekliği bulmuştur. Bu oranlar keratinize karsinomda ise %16 ve %35'tir. IgA anti-VCA yüksek riskli hastalarda semptomların başlamasından aylar önce de yüksek değerlerde bulunduğu için tarama testi olarak kullanılabilir (42, 43).

2.4.1. Evreleme sistemi

Nazofarengeal karsinoma tanıli hastalarda prognozu belirlemek ve tedavi stratejilerine yön vermek için birçok evreleme sistemi geliştirilmiştir (44-48). American Joint Committee on Cancer (AJCC), International Union Against Cancer (UICC) ve Ho evreleme sistemleri en sık kullanılanlardır. 2010 AJCC sisteminden itibaren retrofarengeal lenf nodu tutulumu N1 sınıflandırılmasına dahil edilmiştir. Bu nodlar, nodal metastazın ilk başladığı yer olarak kabul edilir ve hastaların %83'ünde mevcuttur (49). AJCC'deki diğer önemli değişiklik ise T sınıflandırmasındadır. 2002 AJCC sisteminde nazofarengeal yumuşak doku tutulumu T1 ve T2 tümörleri ayırt etmede kullanılıyordu. Fakat yapılan araştırmalar bu ayrımın herhangi bir prognostik değer taşımadığını göstermiştir (50, 51, 52). Onun yerine parafarengeal yayılım önemli bulunmuştur (53-55). 2002 AJCC sisteminde ise parafarengeal tutulum olup

olmamasına göre T2a ve T2b olarak ikiye ayrılmıştır. Kafatası tabanı tutulumu, kranial sinir tutulumuna göre daha iyi bir prognoz göstermektedir (56-58). Bu nedenle; 2010 sisteminde kafatası tabanı tutulumu T4'den T3'e düşürülmüştür (Tablo 2.1. ve Tablo 2.2).

Tablo 2.1. Nazofarenks kanseri AJCC 2010 evrelemesi.

PRİMER TÜMÖR (T)	TX	Primer tümör saptanamayan
	T0	Primer tümör bulgusu olmayan
	Tis	Karsinoma in situ
	T1	Nazofarenkste tümör olması, orofarenks ve nazal kaviyete uzanım, parafarengeal uzanım olmadan
	T2	Tümörün parafarengeal alana uzanımı
	T3	Kemik yapılara ve paranazal sinüslere uzanımı
	T4	Tümörün intrakraniyal uzanımı ve / veya kranial sinir, infratemporal fossa, hipofarenks, orbit ve mastikatör alan ile birlikte
LENF NODU (N)	NX	Bölgesel lenf nodu saptanamayan
	N0	Bölgesel lenf nodu olmaması
	N1	Tek taraflı lenf nodu metastazı, 6 cm den küçük ve supraklavikular fossa üzerinde
	N2	Bilateral lenf nodu, 6 cm den küçük ve supraklavikular fossa üzerinde
	N3	Lenf nodu metastazı 6 cm üstünde ve/ veya supraklavikular fossada
	N3a	6 cm üstü
	N3b	Supraklavikular fossaya uzanım

Tablo 2.2. Nazofarenks kanseri AJCC 2010 evrelemesi.

UZAK METASTAZ (M)	MX	Uzak metastaz belirlenemeyen		
	M0	Uzak metastaz olmaması		
	M1	Uzak metastaz		
EVRELEME	EVRE 0	Tis	N0	M0
	EVRE I	T1	N0	M0
	EVRE II	T1	N1	M0
		T2	N0	M0
		T2	N1	M0
	EVRE III	T1	N2	M0
		T2	N2	M0
		T3	N0	M0
		T3	N1	M0
		T3	N2	M0
	EVRE IVa	T4	N0	M0
		T4	N1	M0
		T4	N2	M0
	EVRE IVb	Any T	N3	M0
EVRE IVc	Any T	Any N	M1	

2.4.2. Patolojik sınıflama

Malign nazofarengeal tümörlerin büyük çoğunluğu karsinomadır (%80-99). WHO Patolojik Sınıflamasına (2005) göre nazofarengeal karsinomaların 3 alttipi vardır (59). Keratinize skuamoz karsinoma, keratin incilerinin bulunmasıyla ya da intrasellüler keratin bulunmasıyla ayırt edilir. Non-keratinize karsinoma, keratin formasyonlarının bulunmamasıyla ayırt edilir, diferansiye ve andiferansiye olarak iki alttipe ayrılır. Üçüncü tip karsinoma ise bazal skuamoz hücreli karsinomadır (60) ve sıkıca kenetlenmiş ve lobular bir görünüm oluşturan küçük tümör hücreleri bulunmasıyla tanınmaktadır. Oldukça nadir görülür (61) (<%0.2). Non-keratinize karsinomanın EBV ile sıkı ilişkisi vardır (62). Patolojik alt tiplerin coğrafi dağılımı yüksek ve düşük insidanslı bölgelerde farklı olup Tablo 2.3’de gösterilmiştir.

Tablo 2.3. Nazofareks kanserinin farklı histolojik subtiplerinin dağılımı (8).

	<i>YÜKSEK İNSİDANS:HONG KONG (%)</i>	<i>ORTA İNSİDANS:TUNUS (%)</i>	<i>DÜŞÜK İNSİDANS:ABD (%)</i>
KERATİNİZE SCC	1	8	25
NON KERATİNİZE SCC	99	92	75
indiferansiye	92	76	YOK
diferansiye	7	16	YOK
BAZOLOİD SCC	<0,2	YOK	YOK

2.5. Prognostik Faktörler

TNM sınıflandırmasında da belirtildiği gibi lokal invazyonun derecesi, bölgesel lenf tutulumu ve uzak metastaz en önemli prognostik faktörlerdir. Genel olarak, yüksek T düzeyi daha ilerlemiş bir lokal yayılımı gösterirken, yüksek N düzeyi artmış uzak metastaz riskini işaret eder. Teşhis anında var olan uzak metastaz (M1) kötü prognoz göstergesidir ve bu durumda genelde palyatif tedavi önerilir.

Kemik erozyonu varlığı, kranial sinir paralizi olması ve düşük seviye lenf tutulumlarının sağkalımı azaltan faktörlerdir (63-66). Parafarengeal yayılımın prognostik önemi ise tartışmalara konu olmuştur. Chua ve arkadaşlarının (67) 364 hasta üzerinde yaptığı bir araştırmada prestyloid bölgeye ya da mastikator kasının ön bölümüne yayılımın, hiç yayılımı olmayan ya da sadece retrostyloid bölgeye yayılımı olan tümörlere göre daha düşük lokal kontrol ve uzak metastaz oranlarına sahip olduğu söylenmiştir. Diğer çalışmalarda bunu destekler niteliktedir (68, 69). Cheng ve arkadaşları (70) parafarengeal yayılımın uzak metastazda, N1 ve N2 kanserlerde bile, anahtar faktör olduğunu belirtmiştir. Bununla birlikte Teo ve arkadaşları (64) 903 hasta ile, Au ve arkadaşları ise 1294 hasta ile yaptıkları araştırmalar sonucunda parafarengeal yayılımın tek başına önemli bir prognostik faktör olarak kullanılamayacağını belirtmişlerdir.

2010 yılında yayınlanan AJCC kanser evreleme kılavuzunda ise parafarengeal yayılımın olmadığı orofarenks ya da nazal kavite tutulumlarının T2'dan T1'e düşürülmesiyle birlikte artık parafarengeal tutulumun T2 sınıflamasındaki temel belirleyici faktör olduğu kabul edilmektedir.

Bir diğer güncel araştırma konusu ise prevertebral alan tutulumunun prognostik önemidir. MRG bazlı çalışmalar, 2 boyutlu radyoterapi ile tedavi edilen hastalarda

prevertebral alan tutulumunun başlı başına bir prognostik faktör olarak kullanabileceğini bildirmektedir (71, 72).

Bir başka göz önünde bulundurulması gereken prognostik faktör ise gross tümör volümüdür (GTV). Yapılan bazı araştırmalar, GTV'nin prognoz belirlemede T kategorisinden daha etkili olduğunu göstermektedir. Sze ve arkadaşlarının 308 hasta ile yaptığı araştırma, GTV <15 cm³ olan hastaların; GTV>15 cm³ olan hastalara göre belirgin daha yüksek lokal kontrol oranı olduğunu göstermektedir.

Çoğu araştırma, kadın hastalarda ve genç hastalarda prognozun daha iyi olduğunu göstermektedir (73). Sham ve Choy'un 759 hasta ile yaptığı araştırmada 5 yıllık sağkalım oranı kadınlarda erkeklere göre daha yüksek olup, sırasıyla %45 ve %28'dir. 40 yaşın altındaki hastalarda ise 40 yaş üstündeki hastalara göre daha yüksek bulunmuş olup sırasıyla %50 ve %40 olarak bildirilmiştir.

Histolojik sınıflamanın kendi başına prognostik faktör olarak kullanılması konusunda fikir birliği olmamasına rağmen (74); çoğu araştırma non-keratinize ve andiferansiye karsinomaların, keratinize ve skuamoz hücreli karsinomalara göre daha radyosensitif ve daha iyi bir prognoza sahip olduğunu söylemektedir (75, 76).

EBV'nin nazofarenks kanseri ile ilişkisinden dolayı birçok anti-EBV antikoru potansiyel biyomarker olarak görülmeye başlanmıştır. Bazı çalışmalar artmış serum anti-EBV antikor titrelerinin hastalığın varlığı konusunda bilgi vereceğini söylerken (77, 78); diğer çalışmalar tedavi sonrası anti-EBV titrelerinin çok iyi bilgi vermediğini öne sürmüştür (79, 80). Ayrıca nazofarenks kanseri tanılı hastalarının plazmasında bulunan EBV DNA'larının, serumda bulunan anti-EBV antikolarına göre daha iyi bir prognostik faktör olduğu iddia edilmiştir (81). Lo ve ark. (82) plazma EBV DNA'sının nazofarenks kanserini tespit etmede %96 sensitivite ve %93 spesifite oranlarına sahip olduğunu, Ma ve ark. (83) ise EBV DNA'sının tümör kitlesi ile korele olarak yükseldiğini göstermiştir. Lo ve ark. (84) tedavi öncesi yüksek değerlerin ilerlemiş hastalık düzeyleri ve düşük prognoz ile ilişkili olduğunu belirtmiştir.

EBV DNA'nın tedavi öncesi değerleriyle, sağkalım oranları arasında ilişki bulunamamasına rağmen, tedavi sonrası değerlerin tedavi başarısını değerlendirmede oldukça etkili bir belirteç olduğu ileri sürülmüştür.

2.6. Tedavi Stratejisi

Nazofarengeal karsinomlara kritik yapılara yakınlığından dolayı cerrahi olarak müdahale edilmesi oldukça zordur. Bu nedenle özellikle 1950'li yıllardan itibaren cerrahi müdahale tedaviye yönelik değil daha çok biyopsi amaçlı ve rekürren kanserlerde kurtarma tedavisi olarak uygulanmaya başlanmıştır. Nazofarenks kanserlerinin primer tedavisi radyoterapi olarak belirlenmiş olup kemoterapi ile kombine şekilde uygulanabilir.

2.6.1. Radyoterapi

2.6.1.1. Doz, zaman ve fraksiyonasyon

Doz ile tedavi yanıtı arasında belirgin korelasyon olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Marks (85) ve Vikram (86) 67 Gy üstü doz alan hastalarda lokal kontrolün arttığını göstermiştir. Perez ve arkadaşları ise T1-2 tümörlerde 70 Gy üstü dozlarda %100 tümör kontrol oranı olduğunu; 66-70 Gy arası dozlarda ise bu oranın %80 olduğunu belirtmiştir. Bununla birlikte T3-4 düzeyinde tümörlerde ışın dozunun ya da radyoterapi alanının büyüklüğünün tedavi sonuçlarında çok belirgin bir artışa yol açmadığı gösterilmiştir (87).

Lee ve arkadaşlarının T1 tümörü olan 1008 hasta ile yaptığı bir çalışmaya göre (88); radyoterapiye ait en önemli faktör total dozdur. Fraksiyon dozunun 2 Gy'in üstünde olmasının temporal lob nekrozunu arttırdığı ve lokal kontrolü etkilemediği bildirilmiştir (89).

Zaman faktörünün etkisi tartışmalıdır. Marcial ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada (90); tedavi sırasında ara vermenin 5 yıllık lokal bölgesel kontrolü etkilemediği belirtilmiştir. Diğer bir yandan, Vikram ve arkadaşları (86) tedaviye 21 günden fazla ara verilmesinin başarı şansını oldukça düşürdüğünü öne sürmüştür. Son tedavi önerileri ise primer tümöre total olarak 70 Gy civarında, potansiyel diğer risk alanlarına ise 50-60 Gy civarında ışın dozunun 7 hafta içinde verilmesi yönündedir.

2.6.1.2. Tümör hedef volümleri

GTV (Gros tümör volümü): Primer nazofarenks tümörünü, retrofarengeal lenfadenopatiji ve nodal tutulumu içermelidir. 1 cm'den büyük lenf nodu tutulumu ya da santral nekroz varlığı nodal metastaz olarak değerlendirilmelidir.

CTV (Klinik hedef volüm): GTV, mikroskopik tutulum alanları ve potansiyel infiltrasyon alanlarını içerir. Tümör sınırları ve potansiyel infiltrasyon alanlarının sınırlarının belirlenmesinde farklı merkezlerin farklı tercihleri vardır. Boyun tutulumunun sık görülmesinden dolayı profilaktik boyun radyasyonu uygulaması önerilmektedir.

PTV (Planlanan hedef volüm): CTV çevresindeki dairesel 3-5 mm'lik alanı da içermektedir. Beyin sapı ve spinal kord gibi kritik organların yakınında bu alan 1 mm'ye kadar çekilebilir.

2.6.1.3. İki boyutlu tedavi teknikleri

İki fazlı teknik, en sık kullanılan tekniklerden biridir (91). Faz I, primer tümör ve üst boyun lenf nodlarını içeren karşılıklı lateral alanların ışınlanmasıdır. Alt servikal lenfatikleri ışınlamak için alt anterior servikal alan kullanılır. Faz II ise spinal kord dozunu düşürmek için 40 Gy sonrası kullanılır. Faz II'de ışın bölgesi karşılıklı lateral alanlar ve ön alanı içerir. 50-60 Gy sonrası alan küçültülür.

2.6.1.4. Üç boyutlu tedavi teknikleri

Nazofarengeal karsinom genellikle konkav şekilli bir tümör olarak karşımıza çıkar ve bu sayede 3 boyutlu tedavi planları önemli bir yer tutmaya başlamıştır. 2 boyutlu tedavi planı ile karşılaştırıldığında, 3 boyutlu tedavilerin tümöre daha etkili bir doz sağlamada yardımcı olduğunu göstermiştir (92, 93). Jen ve ark. 3 boyutlu teknikle tedavi edilen 72 hasta ve 2 boyutlu teknikle tedavi edilen 108 hasta üzerinde yaptığı bir araştırmada (94) T4 hastalık için 3 yıllık lokal hastalıksız sağkalım oranlarında artış (%86-%47), evre III ve IV hastalıkların ikisinde hastalıksız sağkalım oranlarında artış (%80 -%56 ve %82-%33) olduğu gösterilmiştir. Buna ek olarak 3 boyutlu tedavilerde kserostomi insidansı belirgin derecede azalmıştır.

2.6.1.5. Yoğunluk ayarlı radyoterapi (YART) teknikleri

Yoğunluk ayarlı radyoterapi dünyada birçok merkezde nazofarengeal karsinom tedavisinde geleneksel tedavileri geride bırakmıştır. Bu teknikte, tümör yakınındaki normal dokulara verilecek doz kısıtlanıp, tümör dokusunun kendisine yüksek oranda ışın dozu verilebilmektedir (95-100). YART ile ayrıca SMART (Simultaneous modulated accelerated-radiation therapy) denen ve tedavi süresini kısaltan bir fraksiyonasyon şeması da uygulanabilmektedir (101).

2 farklı YART tekniği kullanılmaktadır;

I) EWF (Extended whole field) YART: Total hedef volümü içeren teknik

II) SF (Split-field) YART: Vokal kord üstündeki hedeflerin YART, alt boyun bölgesindeki nodların ise geleneksel yöntemle tedavi edilmesi (102-104).

Hangi tekniğin daha iyi olduğu yönünde tam bir fikir birliği olmamasına rağmen yapılan çalışmalar EWF tekniğinde larinkse gereksiz doz verildiğini (105), bunun yanında SF tekniğinde ise vokal kordlara ulaşan ışının minimize edilebildiğini göstermektedir.

2.6.1.6. Doz artırma

2D tekniği ile tedavi edilen hastalarda uygulanan doz artırımının lokal tümör kontrolünde oldukça iyi sonuçlar verdiği söylenmektedir.

2.6.2. Brakiterapi

En sık kullanılan teknik brakiterapi'dir. Intrakaviter insersiyonlar ya da interstisyel implantlar T1-T3 nasofarengeal karsinomlarda ERT (Eksternal radyoterapi)'yi takiben ya da rekürren karsinomlarda tek başına veya ERT ile kombine şekilde kullanılabilir. Brakiterapi, ışın dozunun radyoaktif kaynaktan uzaklaştıkça büyük oranda azalması sebebiyle intrakraniyal yayılımlarda önerilmemektedir. İntrakaviter brakiterapi uygulamalarında birçok teknik geliştirilmiştir (106-111). Örneğin eskiden LDR (Low-dose rate) tekniği uygulanırken, günümüzde daha çok HDR (High-dose rate) tekniği kullanılmaktadır (111). Brakiterapi uygulamasındaki en büyük engel ise bu yöntemin sadece yüzeysel ve büyük olmayan tümörlerde uygun olmasıdır. Bunun yanında; tedavi sırasındaki

optimal cihaz pozisyonlamasının hem klinisyen tecrübesine hem de hastanın anatomisine bağlı olmasının da kısıtlayıcı bir yönü vardır.

2.6.3. Kemoterapi

Nazofarengeal karsinom oldukça kemosenitif bir kanser türüdür. Evre I’de Radyoterapi başlı başına bir tedavi seçeneği iken; Evre III-VB’de çok sayıda randomize kontrollü çalışma ve metaanaliz verisi sonrası zamanlı kemoterapistandart tedavi olmuştur (Tablo 2.4). Araştırmalara göre verilen kemoterapi siklus sayısının sağkalım süresini ve uzak metastaz kontrolünü etkileyen tek bağımsız değişken olduğu ortaya çıkmıştır. Radyoterapi tedavisinin yanına eklenen kemoterapinin erken dönemde yan etkileri artırdığı görülse de, ilerleyen dönemlerdeki yan etki insidansına nasıl etkisi olduğu henüz netlik kazanmamıştır.

Tablo 2.4. Lokal ileri evre nazofarenks kanserinde randomize kontrollü çalışmalar (8).

					DENEYSEL KOL(KEMOTERAPİ)			TÜMÖR KONTROL (%)			
YAZAR	YIL	HASTA SAYISI	KONTROL KOLU	DOZ(Gy)	NEOADJUVAN	EŞZAMANLI	ADJUVAN	TAKİP SÜRESİ	LOKAL KONTROL	METASTAZSIZ SAĞKALIM	GENEL SAĞKALIM
EŞZAMANLI +/- ADJUVAN KEMORADYOTERAPİ (FAZ III ÇALIŞMALAR)											
Al-Sarraf	1998	193	RT	70		P	PF	5	RE	RE	63 vs. 37
Lin	2003	284	RT	70-74			PF	5	89 vs.73	79 vs. 70	72 vs. 54
Kwong	2004	222	RT	52.5-68		U	PF/VBM	3	80 vs.72	85 vs.71	87 vs. 77
Chan	2005	350	RT	66		P		5	RE	RE	70 vs. 59
Wee	2005	221	RT	70		P	PF	5	RE	83 vs. 63	67 vs. 49
Zhang	2005	115	RT	70-74			O	2	RE	92 vs. 80	100 vs. 77
Chen	2008	316	RT	70		P	PF	2	98 vs.92	87 vs.79	90 vs. 80
Lee	2010	348	RT	70		P	PF	5	88 vs.78	74 vs.68	68 vs. 64
Lee	2011	189	RT	70		P	PF	5	81 (C)-90 (A) VS. 85 (C)-75 (A)	75 (C)-95 (A) vs.75 (C)-74(A)	78 (C)-85 (A) vs. 66(C,A)
Chen	2011	230	RT	68-70		P		5	93 vs. 91	95 vs. 84	95 vs. 86
NEOADJUVAN-EŞZAMANLI KEMORADYOTERAPİ (FAZ II ÇALIŞMALAR)											
Hui	2009	65	KRT	66	DP	P		2	RE	RE	94 vs. 68
Fountzilas	2012	141	KRT	66-70	PET	P		3	RE	RE	72 vs. 67
A akselere / C konvansiyonel / P cisplatin / F fluorourasil / U urasil tegafur / T paklitaksel / D dosetaksel / E epirubisin / M metotreksat / V vinblastin / RE rapor edilmemiş											

2.6.4. Eşzamanlı kemoradyoterapi

Lokal ileri evre (T2BN0M0'dan T4BN3M0'a kadar olan tümörler) nazofarengeal karsinoma sahip 147 hastayı içeren Intergroup 0099 deneyi kemoradyoterapi uygulamasının sadece radyoterapiye nazaran sağkalımı artırdığını belgeleyen ilk çalışmadır. Kemoterapi uygulaması sisplatin (100 mg/m², 1. 22. ve 43. günlerde), bunu takiben üç kür adjuvan sisplatin (80 mg/m² 1. günde) ve 5-FU (1000 mg/m²/d 1. ve 4. günde) içermektedir. Radyoterapi ise 1.8 ve 2 Gy'lik dozlar şeklinde toplam 70 Gy olacak şekilde verilmiştir. Wee ve ark. (112) 221 tane Evre III-IVB hastada yaptığı çalışmada Intergroup çalışmasına benzer bir şema uygulamıştır ve 3 yıllık sağkalım oranlarının KRT alanlarda %83, sadece RT alanlarda ise %63 olduğu bulunmuştur. Bunun yanında uzak metastaz insidansı da 2 yıl içinde %17 oranında azalış göstermiştir.

2.6.5. Adjuvan kemoterapi

Adjuvan kemoterapi uygulamasının sağ kalım oranını arttırdığına dair kesin bir bilgi henüz yoktur. Kemoradyoterapi uygulamasının akut etkilerinden etkilenmiş hastalarda adjuvan kemoterapi uygulamasının uygunluğu tartışmalıdır. Bazı çalışmalar sadece RT uygulamasının daha pozitif sonuçlar verdiğini (113, 114) hatta adjuvan uygulama olmadan sağkalım oranlarının daha iyi olduğunu iddia eder (115, 116). Kemoradyoterapi sonrası rezidü kalan EBV DNA hastalarında adjuvan kemoterapinin yeri olsa da, tüm KRT tedavi rejimlerine eklenmesi konusu opsiyonel olarak kabul görmektedir.

2.6.6. Neoadjuvan kemoterapi

Eş zamanlı kemoradyoterapi uygulamasına neoadjuvan kemoterapi ekleme konusu oldukça dikkat çeken bir konudur ve bu konuda devam etmekte olan 2 tane Faz III randomize çalışma mevcuttur. Birçok Faz II çalışmada çeşitli rejimlere karşı iyi tolerabilite ve hastalık seyri açısından çok iyi sonuçlar elde edilmiştir (117-120). Güncel bir Faz II deneyi sonucunda; sadece Sisplatin-RT uygulamasına nazaran Sisplatin-RT uygulaması öncesi verilen Dosectaxel/Sisplatin şeklinde neoadjuvan kemoterapinin sağ kalım süresini arttırdığı belirtilmiştir (121).

2.7. Persistan ve Tekrarlayan Nazofarengeal Karsinom

Erken rekürens olan hastaların çoğunda cerrahi, brakiterapi ve eksternal radyoterapi yöntemleriyle uzun dönem sağkalım sağlanabilmektedir. İlerlemiş hastalıklarda ise kemoterapi de tedavi rejimine eklenebilir.

2.7.1. Erken tanı ve teşhis

Cerrahi ve rekonstrüktif tekniklerde ve radyoterapi uygulamalarındaki ilerlemeler nazofarenks kanserinin primer tedavisinde büyük yarar sağlasa da; ilerlemiş T-kategorisinde hastalığı olan kişilerde tam yanıt alınması zor olabilir. Primer tedaviye rağmen tamamen gerilemeyen tümörler ve tekrarlayan hastalık arasındaki ayırım dikkatlice yapılmalıdır. Çünkü her iki hastalığın da prognoz ve terapotik yaklaşımları oldukça farklılık göstermektedir. Elde edilen veriler persistan kanserlerde sağkalım ve kontrol altına alınma oranlarının daha iyi olduğunu göstermektedir (122).

Radyoterapi sonrası farklı oranlarda gerileyen tümörlerin hangilerinin rezidüel tümör olduğunu ve hangi durumlarda daha agresif tedavi yöntemlerinin verileceğine karar vermek oldukça güçtür. Kwong ve ark. 803 hasta üzerinde yaptığı araştırmalar sonucunda tümöre ek müdahalede bulunmak için radyoterapi tedavisinin bitiminden sonra en az 10 hafta beklemeyi önermiştir (5). Lokorejyonel nükslerin erken tespiti oldukça önemlidir. Bu amaçla manual palpasyon, rijid nazofarengeal endoskopi, nazofarengeal biyopsiler, BT ve MRG gibi görüntüleme teknikleri ve serolojik testler (anti-EBV titreleri, plazma EBV DNA seviyeleri) kullanılabilir.

Nazofarengeoskopi, tümör persistansını ve rekürrensini belirlemede BT ve MRG'dan daha üstündür ve birinci tercih olarak önerilmektedir (123, 124). Eğer bir hastada şüpheli endoskopi bulguları ya da artmış anti-EBV titresini mevcutsa tanıyı kesinleştirmek için nazofarengeal biyopsi uygulanır. BT ve MRG ise tanıyı koyduktan sonra tümör boyutlarını belirlemek için kullanılır (125). MRG'nin tümör rekürrensi'ni radyasyon fibrozundan ayırma konusunda sıkıntıları bulursa da (126); yumuşak doku tümörlerinde, submukozal tutulumlarda, perinöral invazyonda, intrakraniyal yayılımda ve kafatabanındaki ilik tutulumlarında BT'ye üstünlüğü mevcuttur (123, 127, 128). Teknisyum-99m MIBI single-photon emisyon BT'nin MRG'a göre radyasyon fibrozu ile rekürrens tümör ayırımında üstünlüğü

gösterilmiştir (129). FDG-PET ise MRG'ye göre lokal rekürrens'i belirlemenin her türlü aşamasında üstünlük sağlamıştır.

2.7.2. Difüzyon manyetik rezonans görüntüleme ve PET/BT

Nüks/rezidü tümör ile tedaviye bağlı değişikliklerin ayırt edilmesi: Radyoterapi sonrası dokularda akut fazda ödem, fibröz-antiinflamatuvar reaksiyon geç dönemde ise skar dokusu gelişir. Radyoterapi sonrası farinks ve larinkste yumuşak doku kalınlaşması nefes almada zorluk ve stridora neden olabilir. Nüks/rezidü ayırımı için alınan biyopsiler tanı koydurucu olamayabilir ve çok sayıda biyopsi alınması radyonekroza neden olabilir. PET BT nüks hastalığın tanısında MRG'ye üstün olsa da ilk 4 ayda inflamatuvar değişiklikler nedeniyle yalancı pozitif olabilir. Difüzyon MR yanıt değerlendirmesinde katkı sağlayabilir. ADC değerlerinin nüks/rezidüde düşük iken radyasyona bağlı değişiklikte yüksek olduğu bildirilmiştir (130).

ADC değerlerinde izlenen değişiklikler tedavi sonucunu predikte edebilir. Baş boyun kanserlerinde ADC değerlerindeki artışın lokal kontrol ve sağkalım artışı üzerine olumlu etkileri bildirilmiştir (131, 132).

Dolaşımdaki EBV DNA'sı tedavinin yetersiz olup olmadığının erken belirtilerinden biri olarak görülebilir. Lo ve ark. yaptığı bir çalışmaya göre kanda artmış EBV DNA seviyeleri hastalığın klinik belirtilerinden yaklaşık 6 ay önce kadar ortaya çıkabilir (84). Wei ve ark. (133) erken dönem rekürrens hastalarında cerrahi uygulama sonucu EBV DNA değerlerinde düşme olduğunu ve bununla birlikte negatif cerrahi sınırın kanda sifıra yakın EBV DNA ile ilişkilendirilebileceğini belirtmiştir.

2.7.3. Persistan kanserlerde reirradiyasyon

ERT tedavisi sonrası verilen brakiterapi'nin lokal persistan kanserlerde oldukça etkili olduğu bilinmektedir (T1 tümörlerde 5 yıllık lokal rekürrens oranları %87-%95) (Tablo 2.5). Stereotaktik RT, ERT'ye alternatif olarak kullanılabilir. Yau ve ark. T1-4 tümöre sahip 755 hastada yaptığı çalışmada primer RT tedavisinin 8 hafta sonrasında %7 oranda biyopsi pozitifliği bulmuştur (134).

2.7.4. Tekrarlayan kanserlerde yeniden radyoterapi

Tekrarlayan kanserlerde intrakaviter brakiterapi, eksternal radyoterapi, interstisyel implantasyon ve partiküler ışın brakiterapisi ve stereotaktik radyocerrahi gibi yöntemler mevcuttur. YART, rekürren T1-T3 tümörlerde %100'e varan başarı göstermiştir (Tablo 2.6).

Tablo 2.5. ERT sonrası lokal persistan nazofarenks kanserinde BRT (8).

yazar	t evresi	modalite	Brachytherapy			lokal kontrol	
			Doz(Gy)	fraksiyon	gün	zaman(yıl)	oran(%)
lokal persistans							
Kwong et al.	T1	Interstisyel altın grain	60			5	87
Law et al.	T1-2a	Iridyum mold	40			5	90
Leung et al.	T1-2a	HDR-ICB	22,5 24	3	15	5	95
Leung et al.	T2b	HDR-ICB	22,5 24	3	15	5	97
Zheng et al.	T1	HDR-ICB	15 30	5 -- 6	15-18	5	100
	T2	HDR-ICB	15 30	5 -- 6	15-18		90
lokal rekürrens							
Kwong et al.	rT1	Interstisyel altın grain	60			5	63
Law et al.	rT1-2a	Iridyum mold	50-55 (medyan doz)			5	89
Leung et al.	rT1-2a	EBRT+HDR-ICB	50+14.8 (medyan doz)	3	15	3	72
EBRT; eksternal beam radyoterapi; HDR-ICB, high-dose-rate intrakaviter brakiterapi							

Tablo 2.6. Rekürren nazofarenks kanserinin reirradiasyonu ile ilgili çalışmalar (8).

					tedavi sonuçları (Aktüeryal oran)		major geç toksisite (kümülatif insidans)	
yazar	yıl	sayı	2. seri ışınlama tekniği	zaman(yıl)	lokal kontrol (%)	sağkalım (%)	genel (%)	beyin nekrozu (%)
Fu et al.	1975	39	2D	5	26	41	23	RE
Yan et al.	1983	219	2D	5	RE	18	>29	>12
Wang	1987	51	2D	5	RE	33	6	2
Pryzant et al.	1992	53	2D	5	35	18	RE	RE
Lee et al.	1997	654	2D	5	rT1:35	16	26	3
					rT2:28			
					rT3-4:11			
Teo et al.	1998	123	2D	5	rT1:43	rT1:63	RE	
					rT2:31	rT2:48		
					rT3-4:16	rT3-4:31		
Chua et al.	1998	97	2D	5	RE	rT1-2:57	RE	16
						rT3:42		
						rT4:17		
Leung et al.	2000	91	2D	5	38	30	57	27
Chang et al.	2000	186	%81 2D, %19 3D	3	RE	rT1:39	2D:23	2D:14
						rT2:24	3D:9	3D:0
						rT3:28		
						rT4:4		
Zheng et al.	2005	86	3D	5	rT1:92	rT1:70	49	16
					rT2:81	rT2:52		
					rT3:68	rT3:32		
					rT4:41	rT4:10		
Lu et al.	2004	49	IMRT	3-4	100	RE	RE	RE
Chua et al.	2005	31	IMRT	1	rT1-3:%10	63	19	7
					rT4:35			
Koutcher et al.	2010	29	%83 IMRT, %4 2D, %13 3D	5	52	60	31	17
Ozyigit et al.	2011	51	%47 SBRT, %53 3D	2	rT1-2:75	rT1-2:85	3D:48	3D:19
					rT3-4:54	rT3-4:46	SBRT:21	SBRT:4
Qiu et al.	2011	70	IMRT	2	66	67	36	RE

RE rapor edilmemiş

Rekürren tümörlerde ve radyasyon terapilerinde en önemli prognostik faktör tümörün o andaki TNM evrelemesidir. Geleneksel 2D teknik kullanıldığında 60Gy üstü ışın dozlarının daha iyi sonuçlar verdiği bildirilmiştir (135, 136). YART için ise, 60-70 Gy aralığında ışın verilmesi önerilir fakat önceki alınan radyasyon dozu, RT tedavileri arasındaki süre, tümör hacmi ve kemoterapi verilip verilmeyeceği doz ayarlamada göz önünde bulundurulmalıdır (137). ERT ve brakiterapi kombinasyonunun, özellikle 2D teknik kullanıldığında, yararlı olduğu belirtilmiştir (135).

Stereotaktik radyocerrahi küçük lezyonlarda tek başına ya da daha büyük lezyonlar için ERT ile kombine şekilde kullanılabilir. Nazofarenks'in ilerisine yayılan rekürren tümörlerde brakiterapi'ye göre daha az doz ile başarı sağlanabilir. Birçok çalışma komplikasyon gelişme riskini az olarak belirtirken; yöntemin masif hemoraji yapabileceğini belirten yayınlar vardır (138). Bu nedenle karotid arter

etrafını saran tümör varlığında ya da kümülatif doza ulaşıldıysa radyocerrahi yönteminden kaçınılmalıdır.

Görüntüleme ve radyoterapi tekniklerindeki gelişmeler, komplikasyon oranlarında düşmeye ve daha iyi bir lokal kontrol oranlarını sağlamıştır. 2D tekniği yerine 3D tekniği kullanıldığında temporal lob nekrozu görülme olasılığında belirgin azalma görülmüştür (139).

YART tekniği kısa dönem için oldukça ümit verici sonuçlar vermiştir. Lu ve ark. ortalama 9 ay süre ile verdikleri 68-70 Gy doz aralığında YART ile 49 hastada herhangi bir geç dönem komplikasyon oluşmadan %100 tedavi başarısı sağlamıştır (140). Chua ve ark. 1 yılda rekürren T1-T3 hastalarda %100, T4 hastalarda ise %35 başarı oranı yakalamıştır. Bu araştırma için T3 evresinden yüksek tümörlerde %25 oranında geç komplikasyon gelişmiştir (141). YART ile yapılan tedavilerde kür ve sekel konularında başarı oranlarını değerlendirmek için daha uzun süreli çalışmalar yapılmalıdır.

Kemoradyoterapinin ilerlemiş tümöre sahip bazı hastalarda tedavi sonuçlarını iyi yönde etkilediği bilinmektedir (140-144). Fakat, T1-2 gibi tamamen lokal olarak tekrarlayan tümörlerde toksisite ve potansiyel diğer komplikasyonları da düşünerek hareket edilmelidir.

2.8. Cerrahi Tedavi

Uzak metastaz söz konusu olmadığında inatçı ya da tekrarlayan nodal tutulum görülen hastalarda radikal boyun disseksiyonu uygulanabilir (145). Cerrahi sırasında primer tümör alanında uygun cerrahi kenar sağlamak ve o bölgeyi uygun bir şekilde açıkta bırakmak konusunda zorluklar mevcuttur (146-148). Lateral kenardan infratemporal olarak yaklaşım, inferior kenardan transpalatal, transmaksillar ve transservikal yaklaşım ya da direkt olarak anterolateral yaklaşım cerrahide uygulanan tekniklerdir. Güncel olarak, transnazal yaklaşım ya da endoskopi gibi minimal invaziv tekniklere de yer verilmektedir.

Tekrarlayan nazofarenks kanserleri daha çok farengeal boşluğun lateral duvarında yer alırlar. Wei ve Sham (149) fasiyal insizyonlar ve gerekli osteotomi'ler sonucunda maxilla'yı yana doğru sallandırarak direkt olarak o bölgeye ulaşmışlardır.

İnatçı/Tekrarlayan kanserlerde tümörün tamamen rezike edilmesi durumunda yüz güldürücü sonuçlar ortaya elde edilmiştir (150-152). Pozitif cerrahi sınırdaki olan tümörlerde ya da ilerlemiş kanserlerde ise post-operatif radyasyon verilmesi önerilmektedir.

Tekrarlayan kanserlerde cerrahi sınır, adjuvan tedavi şekli ve parafarengial alan tutulumu önemli prognostik faktörlerdir. Dura ya da beyin tutulumu ve lokal rekürrens olup olmaması ise sağkalım süresini tahmin etmede kullanılabilir (153).

2.9. Tedavi Sonuçları

Tablo 2.7 ve Tablo 2.8’de görüldüğü gibi; geleneksel radyoterapi yönteminin sonuçları oldukça geniş bir skalaya sahiptir. İntrakaviter brakiterapi yöntemi ile doz artımı YART dışı tekniklerde oldukça iyi sonuçlar vermiştir (154). İster geleneksel yöntem ister YART kullanılmış olsun, stereotaktik radyocerrahi tekniği lokal kontrolü arttırmıştır (155, 156). T2-T3 lezyonlarda non-keratinize skuamoz hücreli kanserin, keratinize skuamoz hücreli kansere göre tedaviye daha iyi yanıt verdiği görülmüştür. Bu durum T1 ve T4 lezyonlar için geçerli değildir (157, 158, 159).

Tablo 2.7 ve Tablo 2.8’de belirtildiği üzere; yoğun lenf nodu tutulumu olsa da geleneksel radyoterapi yöntemleri ile nodal kontrol yüksek oranda sağlanmıştır (157, 160, 161). 5 yıllık sağ kalım ise %36-58 arasında değişmiştir (157, 160, 161, 164).

Tablo 2.7. Nazofarenks kanserinde T evresine göre 5 yıllık lokal kontrol oranları (8).

yazar	yıl	5-yıllık lokal kontrol oranı T-evre (%) a			
		T1	T2	T3	T4
Hoppe	1976	87	94	68	44
Mesic	1981	97	84	73	71
Chu	1984	76	79	37	55
Vikram	1985		74	100 b	63
Wang	1990	76	54	34	42
		67 c	84 c	78 c	52 c
Perez	1992	85 d	75 d	67 d	40 d
Bailet	1992	64	61		
a 1992 AJCC T-evre. b bu grupta sadece 3 hasta					
c günde 2 defa akselere fraksiyonasyon					
d 10-yıl aktüeryal oran					

Tablo 2.8. Nazofarenks kanserinde N evresine göre 5 yıllık lokal kontrol oranları (8).

<i>yazar</i>	<i>yıl</i>	<i>5-yıllık nodal kontrol oranı N-evre (%) a</i>			
		<i>N0</i>	<i>N1</i>	<i>N2</i>	<i>N3</i>
Hoppe	1976	96	92	87	89
Mesic	1981	100	90	88	82
Perez	1992	82 b	86 b	78 b	

a 1992 AJCC N-evre b 10-yıl aktüeryal oran

Tablo 2.9. Nazofarenks kanserinde 5 yıllık genel sağkalım oranları (8).

<i>yazar</i>	<i>yıl</i>	<i>hasta(n)</i>	<i>5-yıl sağkalım oranı (%)</i>	<i>analiz</i>
Hoppe	1976	82	57	aktüeryal
Mesic	1981	251	52	aktüeryal hastaliksız
Chu	1984	80	36	aktüeryal
Vikram	1985	107	56	aktüeryal - a
Wang	1990	185	43	aktüeryal
Bailet	1992	103	58	aktüeryal

a tahmini sağkalım eğrisinden

5 yıllık sağ kalım oranı, YART dışı bir teknik kullanıldığında, T ve N evreleri ile korele bir şekilde değişmiştir (Tablo 2.10). Lenf nodları alt servikal bölgede ya da supraklaviküler bölgede ise prognoz genelde kötü kabul edilir.

Tablo 2.10. YART dışı teknik ile tedavi edilen nazofarenks kanserinin sağkalımı ile ilgili çalışmalar (8).

<i>yazar</i>	<i>yıl</i>	<i>5-yıl lokal kontrol oranı T-evre (%)</i>				<i>5-yıl sağkalım oranı N-evre (%)</i>			
		<i>T1</i>	<i>T2</i>	<i>T3</i>	<i>T4</i>	<i>N0</i>	<i>N1</i>	<i>N2</i>	<i>N3</i>
Hoppe	1976	76 a	68 a	55 a	0 a	78 a	70 a	42 a	39 a
Chu	1984					42 b	27 b	52 b	27 b
Wang	1990	60 c	48 c	27 c	29 c	60 c	42 c		32 c

a aktüeryal hastaliksız sağkalım b aktüeryal sağkalım c mutlak sağkalım

Buna karşılık; YART kullanılması sonucunda lokal ve bölgesel kontrol sırasıyla %97 ve %98 oranlarında bulunmuştur (165). Tablo 2.11’de YART kullanılan farklı çalışmaların sonuçları görülebilir.

Tablo 2.11. YART tekniği ile tedavi edilen nazofarenks kanserinin sağkalımı ile ilgili çalışmalar (8).

ÇALIŞMA	YIL	EVRE	HASTA SAYISI	MEDYAN TAKİP SÜRESİ (AY)	TAKİP SÜRESİ (YIL)	LOKAL KONTROL ORANI (%)	REGIONAL KONTROL ORANI (%)	METASTAZSIZ SAĞKALIM ORANI (%)	GENEL SAĞKALIM(%)
Lee et al. (UCSF)	2002	hepsi	67	31	4	97	98	66	88
Kwong et al. (Hong Kong)	2004	T1 N0-1 (a)	33	24	3	100	92	100	100
Kam (Hong Kong)	2004	hepsi	63	29	3	92	98	79	90
Wolden et al. (MSKCC)	2006	hepsi	74	35	3	91	93	78	83
Kwong et al. (Hong Kong)	2006	III-IVB (a)	50	25	2	96		94	92
Lee et al. (MSKCC)	2009	hepsi	68	31	2	93	91	85	80
Tham et al. (Singapore)	2009	hepsi	195	37	3	90		89	94
Lin et al. (China)	2009	II-IV (a)	323	30	3	95	98	90	90
Wong et al. (China)	2010	hepsi	175	34	3	94	93	87	87
Lin et al. (China)	2010	II-IVB (a)	370	31	3	95	97	86	89
Kam et al. (Hong Kong)	2010	hepsi	231	59	6	82	91	75	66
Ng et al. (Hong Kong)	2011	hepsi	193	30	2	95	96	90	92
Xiao et al. (China)	2011	III-IVA (a)	81	54	5	95			75
Bakst et al. (MSKCC)	2011	II-IVB (a)	25	33	3	91	91	91	89
Xiayun et al. (China)	2011	II-IVB (b)	54	30	3	95	98	86	88
Ma et al. (Hong Kong)	2011	III-IVB (b)	30	32	2	93	93	93	90
Lee et al. (MSKCC)	2011	II-IVB (c)	42	30	2			91	91
Su et al. (China)	2012	I-II (b)	198	51	5	97	98	98	

UCSF University of California, San Francisco MSKCC Memorial Sloan Kettering Cancer Center - a 1997 AJCC / b 2002 AJCC / c 2010 AJCC

RTOG (The Radiation Therapy Oncology Group) T2 ve üzeri hastalığa sahip kişilerde YART, kemoterapi eşliğinde olsun ya da olmasın, tekniği kullanarak yaptığı bir araştırmada lokal kontrol konusunda yüksek oranda başarı sağlandığını (166) belirtmiştir. Bununla birlikte; uzak metastaz konusunda hala etkili bir tedavi yöntemi geliştirilememiştir. 2 yıllık uzak rekürrens oranı %10-15 iken; 4 yılda bu oran %34 düzeyindedir (165). Uzak metastaz kontrolü ve sağkalım süresini uzatmak için yeni tedavi yöntemleri ve stratejiler geliştirilmelidir.

3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışmada Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalında Kasım 2008 – Kasım 2015 tarihleri arasında tedavi edilen 76 nazofarenks kanseri tanılı hastanın dosyası etik kurul onayı alındıktan sonra retrospektif olarak incelenmiştir. Tedavi öncesi ve sonrası DAMRG ve FDG PET/ BT saptanan fonksiyonel ve metabolik parametrelerin tedavi yanıtı ve prognoz ile ilişkisinin analizi amaçlandı. Hastaların difüzyon ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleri deneyimli tek bir radyolog tarafından incelenmiş ve ADC (apparent diffusion coefficient - görünüşteki difüzyon katsayısı) değerleri belirlenmiştir. Benzer şekilde hastaların PET/BT incelemeleri deneyimli tek bir nükleer tıp uzmanı tarafından incelenmiş olup "maximum standart uptake value" (SUV max), "ortalama standart uptake value" (SUV mean), "metabolic tumor volume" (MTV), parametreleri belirlenmiştir. SUV mean (g/mL) ve MTV (mL) değerlerinin çarpımı ile "total lesion glycolysis" (TLG) (g) hesaplanmıştır. 33 hastanın evreleme amaçlı görüntüleri dış merkezde yapıldığı için çalışmaya dahil edilmedi. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası MRG ve/veya FDG PET/ BT raporları hastanemiz sisteminde bulunan 43 hasta retrospektif olarak incelendi (Tablo 3.1). Sistemde raporları kayıtlı 43 hastanın 16 tanesinin görüntülerine ulaşılamadığı için ADC mean, SUV max, SUV mean, MTV, TLG gibi parametreler sadece 27 hastada analiz edilebildi. 12 hastamızın tedavi öncesi ve tedavi sonrası ADC değerleri mevcut iken 24 hastamızın SUV max, SUV mean, MTV, TLG değerleri mevcut idi. Hastaların evreleme ve yanıt değerlendirme için uygulanan MRG ve FDG PET/BT görüntüleri incelendiğinde belli bir kılavuza uyulmadığı izlendi. Sekiz hastanın evreleme ve yanıt değerlendirmesi sadece MRG yapıldığı, 19 hastaya sadece FDG PET /BT yapıldığı, 16 hastaya ise her iki incelemenin yapıldığı görüldü. Ancak görüntülerine ulaşılabilen hasta sayısı daha az olup; sadece 9 hastanın hem DAMRG hem PET/ BT incelemesinin olduğu saptandı. ADC ve PET parametrelerinin kıyaslanması her 2 tetkikleri de mevcut olduğu 9 hastada yapıldı. ADC mean tedaviye yanıt, hastalısız sağkalım ve genel sağkalım ilişkisi MRG'si mevcut olan 12 hastada incelendi. SUVmax, SUVmean, MTV ve TLG mean tedaviye yanıt, hastalısız sağkalım ve genel sağkalım ilişkisi PET/BT'si mevcut olan 24 hastada incelendi.

Tablo 3.1. DAMRG ve FDG PET/BT.

Raporları Olan Hasta Sayısı			Görüntülerine Ulaşılabilen Hasta Sayısı		
DAMRG	FDG PET BT	DAMRG&FDG PET BT	DAMRG	FDG PET CT	DAMRG&FDG PET CT
8	19	16	3	15	9
Toplam 43 Hasta			Toplam 27 Hasta		

Tedaviye yanıtın değerlendirilmesi

Tedaviye yanıt değerlendirmesi metabolik ve fonksiyonel parametrelerin yüzde kaç oranında değiştiği hesaplanarak yapıldı.

Tanı anındaki ADC mean değerlerinin tedavi sonrası % kaç oranında arttığı aşağıdaki formülle hesaplandı.

$(\text{yanıt ADC mean} - \text{tanı ADC mean}) / (\text{tanı ADC mean})100 = \text{tedavi sonrası ADC mean değeri \% artış oranı}$

Tanı anındaki SUV max değerlerinin tedavi sonrası % kaç oranında azaldığı aşağıdaki formülle hesaplandı.

$(\text{tanı SUV max} - \text{yanıt SUV max}) / (\text{tanı SUV max})100 = \text{tedavi sonrası SUV max değerinin \% azalma oranı}$

Tanı anındaki SUV mean değerlerinin tedavi sonrası % kaç oranında azaldığı aşağıdaki formülle hesaplandı.

$(\text{tanı SUV mean} - \text{yanıt SUV mean}) / (\text{tanı SUV mean})100 = \text{tedavi sonrası SUV mean değerinin \% azalma oranı}$

Tanı anındaki MTV değerlerinin tedavi sonrası % kaç oranında azaldığı aşağıdaki formülle hesaplandı.

$(\text{tanı MTV} - \text{yanıt MTV}) / (\text{tanı MTV})100 = \text{tedavi sonrası MTV değerinin \% azalma oranı}$

Tanı anındaki TLG değerlerinin tedavi sonrası % kaç oranında azaldığı aşağıdaki formülle hesaplandı.

$(\text{tanı TLG} - \text{yanıt TLG}) / (\text{tanı TLG})100 = \text{tedavi sonrası TLG değerinin \% azalma oranı}$

3.1. Çekim Tekniği

3.1.1. FDG - PET/BT

Çekim öncesi 4-6 saat aç gelinmesi söylendi. Enjeksiyondan 30 dakika önce bakılan kan şekerinin 200 mg/dl olmasına dikkat edildi. Çalışma 370-555 MBq FDG i.v. enjeksiyonundan 45-60 dakika sonra verteksten uyluk orta kısmına kadar 7 yatak pozisyonunda standart protokol (3 dk/yatak pozisyonu, 70 cm FOV) olarak üç boyutlu (3D) görüntüleme yapıldı.

OSEM iteratif rekonstrüksiyon (14 subset, 2 iterasyon) ile 5 mm kesit kalınlığında görüntüler elde edildi.

Standart görüntüleme için enjeksiyondan 45-60 dakika sonra PET/BT (Biograph True Point, Siemens Medical Solutions, Germany) çekim alanına alınan hastalara kollar yanda birleştirilecek şekilde supin pozisyon verildi ve atenüasyon düzeltme amacıyla verteksten diz üstüne kadar olacak şekilde düşük doz BT (26 mAs, 130 kV, 0.5 saniye/rotasyon, 5 mm kesit kalınlığı) görüntüleri alındı. Sonrasında aynı pozisyonda tanısal BT (160 mAs, 130 kV, 0.5 saniye/rotasyon, 5 mm kesit kalınlığı) ve PET görüntüleme (3 dakika/yatak) yapıldı. PET görüntüleri attenuation-weighted ordered subset expectation maximization (AWOSEM) algoritması ile; saçılım ve atenüasyon düzeltme ise BT datası kullanılarak rekonstrükte edildi. Sonrasında veriler ileri işlem (proses) için Syngo TrueD iş istasyonuna (Siemens Medical Solutions) transfer edildi.

3.2. Verilerin Analizi

3.2.1. FDG - PET/BT'nin değerlendirilmesi

Hastaya ait BT, PET ve füzyon (PET/BT) görüntüleri bir Nükleer Tıp doktoru tarafından tek bir ana ekranda değerlendirildi.

FDG PET/BT görüntülerinden analiz için enjeksiyon sonrası 45-60 dk'da alınan görüntülerinde manuel olarak primer kitle lezyonundan transaksiyel kesitlerde metabolik aktivite artışı gösteren kitleden SUV için ilgi alanları ("ROI") çizildi. Tüm bu ROI çizimlerinden hem SUVmax, SUVmean, MTV ölçümleri yapıldı. Aynı işlem hem tedavi öncesi PET/BT görüntüleme için hem de tedavi sonrası PET/BT görüntüleme için gerçekleştirildi.

3.2.2. Difüzyon ağırlıklı manyetik rezonans değerlendirilmesi

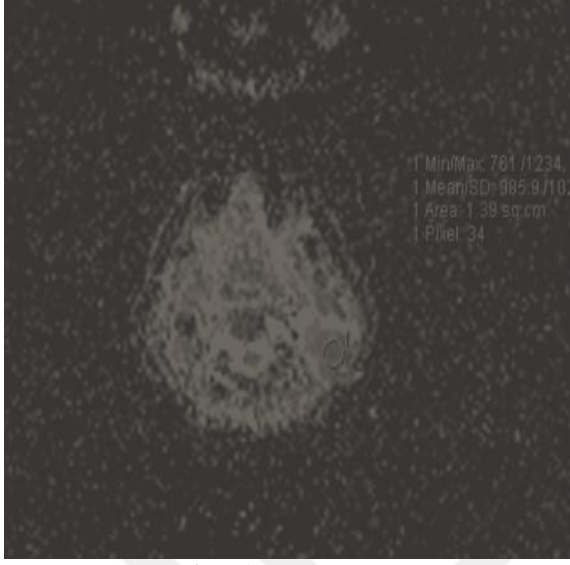
Hastalara 1,5 T MRG cihazı (Simens Avanto, Germany) ile boyun koili kullanılarak, rutin boyunMRG protokolü uygulandı. Rutin boyun protokolünde hastalara T2 coronal (TR: 6180, TE: 65, slice thickness: 5mm, GAP: %10=0,5 mm, Matriks: 256x100), T2 tra TSE FS (TR: 5900, TE: 101, slice thicness: 5mm, GAP: %50= 2,5 mm, Matriks: 320x80), T1 TSE rs tra (TR: 400, TE: 9,4, slice thickness: 5 mm, GAP: %50= 2,5 mm, Matriks: 256x80), II ep2d diff. neck (TR: 5900, TE: 82, slice thickness: 5 mm, GAP: %50= 2,5 mm, Matriks: 188x100) ile 0.1 mmol/kg intravenöz kontrast madde uygulamasını takiben T1 tse rs tra FS (TR: 524, TE: 9,4, slice thickness: 5 mm, GAP: %50= 2,5 mm, Matriks: 256x80) ve T1 tse coronal (TR: 363, TE: 9,2, slice thickness: 5 mm, GAP: %10= 0,5 mm, Matriks: 256x100);

DA-MRG sekansı her zaman intravenöz kontrast madde verilmesinden önce alındı.

DA-MRG, transvers planda ekoplanar (EP) SE T2 sekansı kullanılarak uygulandı. Boyun görüntüleme; b-değerleri 50,400 ve 800 sec/mm²; olarak uygulandı.

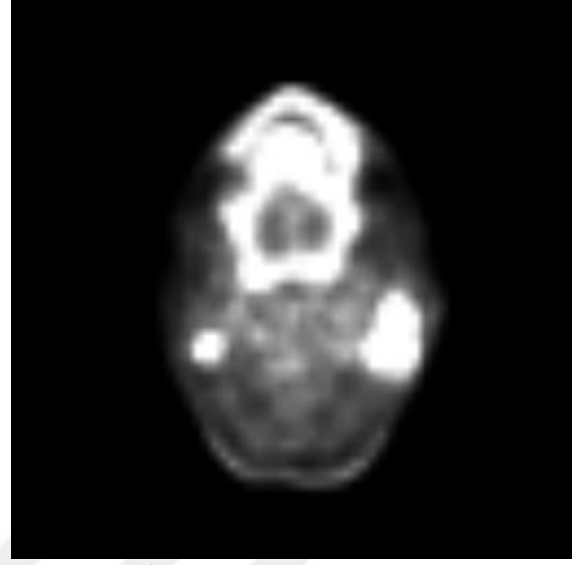
Dokuya özel difüzyon karakteristiklerinin kantitatif analizi için ADC değerleri kullanıldı. ADC hesaplanmasında $ADC = \log(S1/S2) / (b2-b1)$ formülü kullanılmakta olup; bu çalışmada ADC haritası her bir DA-MRG görüntüsü için otomatik olarak cihaz tarafından oluşturuldu.

Lezyon ADC değerleri, deneyimli bir radyolog tarafından rutin sekanslarda lezyon lokalizasyonu tespit edildikten sonra, ADC haritasında ROI (kullanıcı tanımlı bölgeler) ile çizilen alandan manuel olarak ölçüldü.



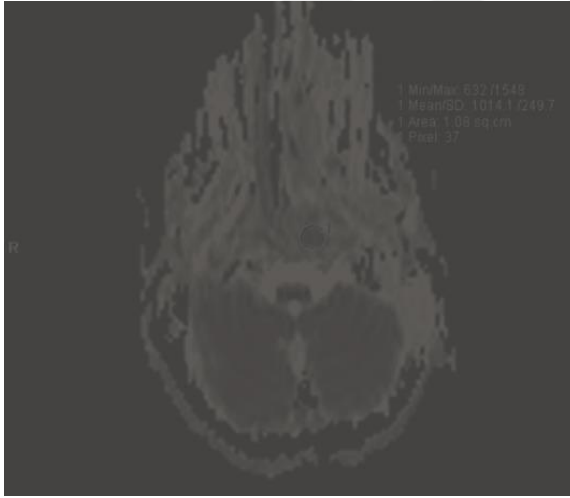
A-DAMRG / Lenf Nodu

Resim 3.1.A- Lenf nodu ADC,



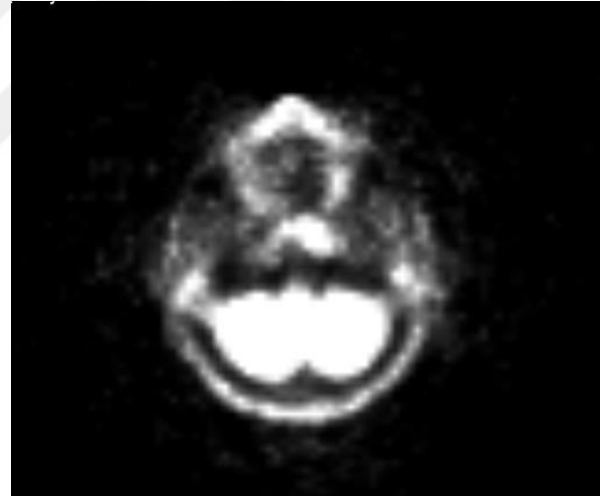
B-PET / Lenf Nodu

B- Lenf nodu SUV.



A-DAMRG / Primer TM

Resim 3.2. A-Primer tümör ADC,

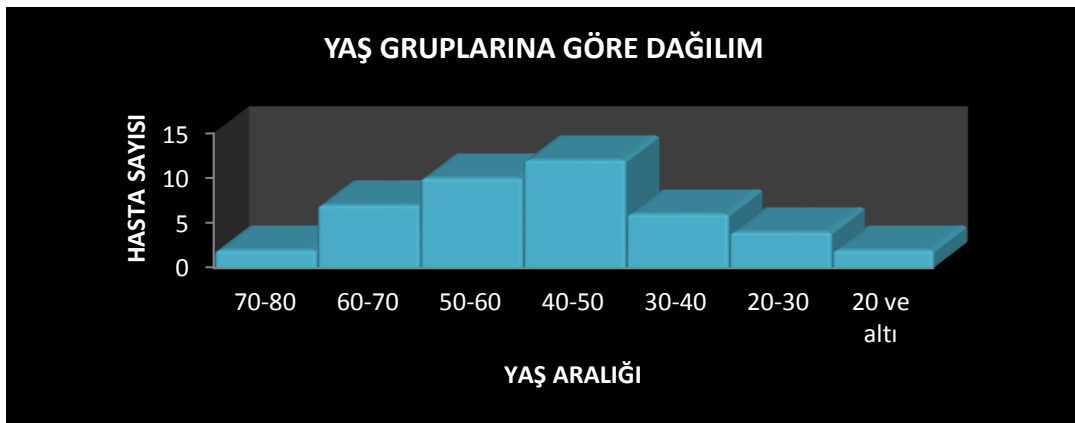


B-PET / Primer TM

B- Primer tümör SUV.

4. BULGULAR

Kırkük hastanın 11'i kadın (%26) 32'si erkektir (%74). Buna göre erkek/kadın oranı 2,9'dur. En genç hasta 12, en yaşlı hasta ise 76 olup ortalama yaş 46 ve medyan yaş 47'dir (Grafik 4.1). Evrelendirme için AJCC/UICC TNM evreleme sisteminin 2010'da revize edilen şekli kullanılmıştır. 11 hasta T1 (%25,6), 10 hasta T2 (%23,3), 17 hasta T3 (%39,5), 5 hasta ise T4'dür (%11,6). Dokuz hasta N0 (%21), 12 hasta N1 (%28), 19 hasta N2 (%44), 3 hasta N3'dür (%7). Beş hasta evre 1 (%11,6), 5 hasta evre 2 (%11,6), 25 hasta evre 3 (%58,1), 5 hasta evre-4A (%11,6), 3 hasta evre 4B'dir (%7). Hastalara YART tekniği ile günde 2 Gy fraksiyonlarla medyan 70 Gy uygulanmıştır. İki çocuk hastada total 60 Gy uygulanırken, bir hastada beyin dokusu komşuluğu nedeniyle primer tümöre uygulanan doz 66 Gy'de sınırlı tutulmuştur. Bir hastanın radyoterapisine tedaviye verilen ara nedeniyle ek 2 fraksiyon eklenmiştir. Toplam 17 hasta neoadjuvan KT ve 36 hasta adjuvan KT almıştır. 43 hastanın histopatolojisi (WHO sınıflaması) incelendiğinde 2 hasta keratinize yassı hücreli karsinom (%4,7), 38 hasta nonkeratinize yassı hücreli karsinom olarak rapor edilmiştir. Nonkeratinize histolojiye sahip hastaların 5'i diferansiye (%11,6), 33'ü indiferansiye (%89,3) karsinomdur. 1 hasta bazoloid yassı hücreli, 1 hasta papiller yassı hücreli diğer 1 hasta da adenoid kistik karsinomdur. Hasta özellikleri Tablo 4.1'de gösterilmiştir.



Grafik 4.1. Hastaların yaş gruplarına göre dağılımı.

Tablo 4.1. Hastaların özellikleri.

	sayı (#)	yüzde (%)
CİNSİYET		
kadın	11	25,6
erkek	32	74,4
T EVRESİ		
T1	11	25,6
T2	10	23,3
T3	17	39,5
T4	5	11,6
N EVRESİ		
N0	9	20,9
N1	12	27,9
N2	19	44,2
N3	3	7,0
EVRE		
evre I	5	11,6
evre II	5	11,6
evre III	25	58,1
evre IV-A	5	11,6
evre IV-B	3	7,0
NEOADJUVAN KT		
yok	26	60,5
var	17	39,5
EŞZAMANLI KT		
yok	7	16,3
var	36	83,7
ADJUVAN KT		
yok	29	67,5
var	14	32,5
RT DOZ		
6000 cGy	2	4,7
6600 cGy	1	2,3
7000 cGy	37	86,0
7020 cGy	2	4,7
7400 cGy	1	2,3
HİSTOPATOLOJİ		
<i>I- Keratinize SCC</i>	2	4,7
<i>II- Nonkeratinize</i>	38	89,3
a- diferansiye	5	11,6
b- indiferansiye	33	76,7
<i>III- Bazoloid SCC</i>	1	2,3
<i>IV- Diğer</i>	2	4,7

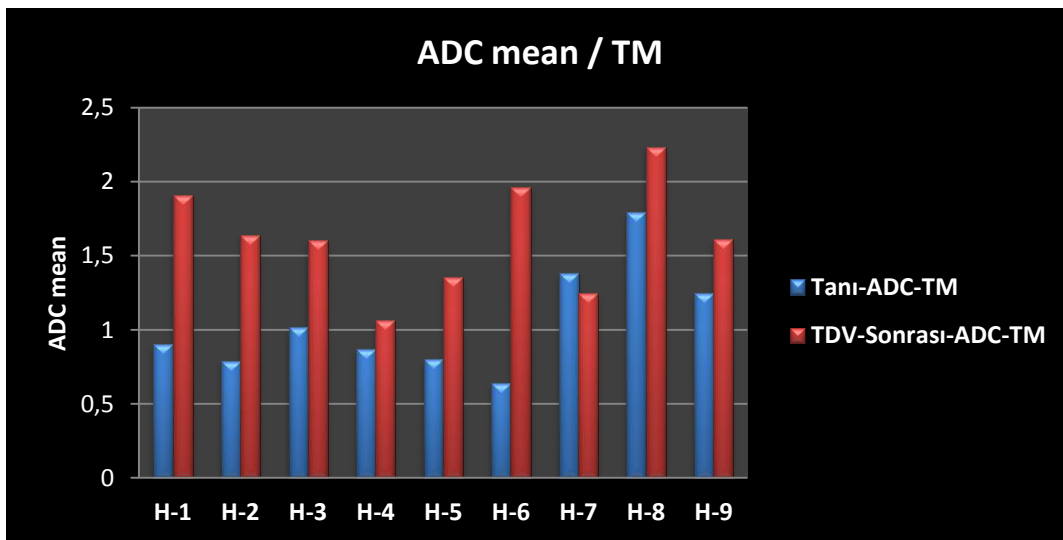
PET/BT ve DAMRG görüntülerinin karşılaştırılması

Sadece 9 hastanın tedavi öncesi ve sonrası PET/BT ve DAMR görüntülerine ulaşılabildi. Kemoradyoterapi sonrası primer tümör ve patolojik lenf nodlarında ADC değerlerinde artış olurken, SUVmax, SUVmean, MTV, TLG gibi metabolik parametrelerde azalma olmuştur. Tanı anındaki ADC değerleri ile SUVmax, SUVmean, TLG arasında bir korelasyon bulunamamıştır.

Primer tümör tanı ADCmean değerleri ve tedaviye yanıt

Dokuz hastanın primer tümörünün tanı anındaki ADC mean değerleri 0,608 – 1,795 ($\pm 0,364$) mm²/s arasında olup ortalama 1,047 mm²/s, medyan 0,903 mm²/s şeklindedir. Tedavi sonrası yanıt ADC mean değerleri 1,064 – 2,233 ($\pm 0,369$) mm²/s arasında olup, ortalama 1,625 mm²/s, medyan 1,612 mm²/s şeklindedir (Grafik 4.2). Kemoradyoterapi sonrası 8 hastada ADC mean değerleri ortalama %69 (%-9 - 207) oranında artış göstermiştir. Sekiz hastanın 2'sinde neoadjuvan KT uygulanmış olup, bunlardan birinde KRT sonrası difüzyon görüntülemesi yapılmadığı anlaşılmıştır ancak neoadjuvan KT sonrası ADC mean değerinde %9,84 oranında azalma olduğu saptanmıştır. Diğer neoadjuvan KT alan hastamızın ADC mean değerleri ise neoadjuvan KT sonrası %11 artış gösterirken KRT sonrası %207 artış göstermiştir.

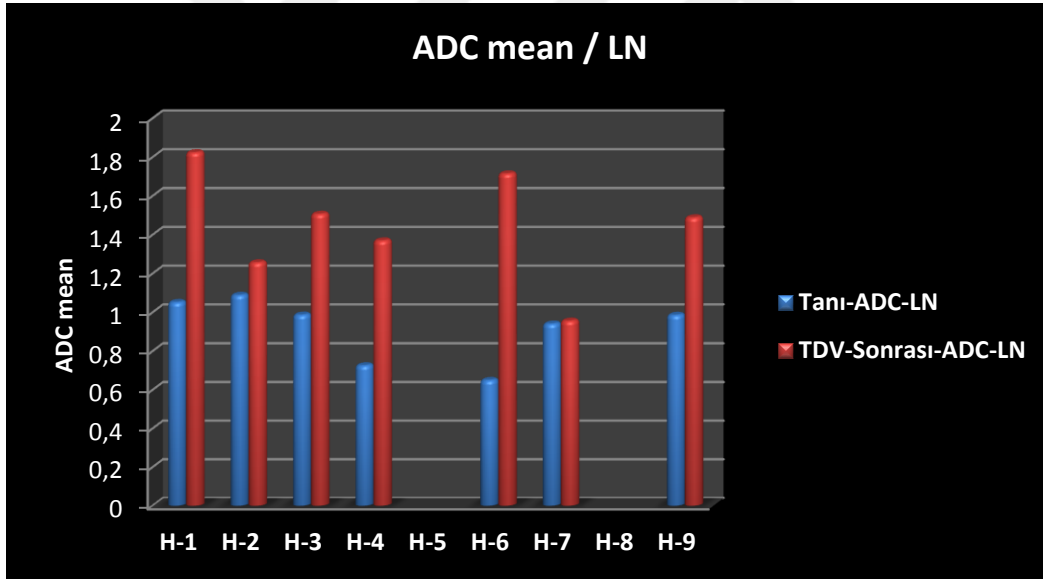
Tedaviye yanıt ile tanı anındaki ADC değerleri arasında ters bir korelasyon olduğu saptanmıştır.



Grafik 4.2. 9 hastada tanı ve tedavi sonrasında primer tümör ADC değerleri.

Lenf nodu tanı ADCmean değerleri ve tedaviye yanıt

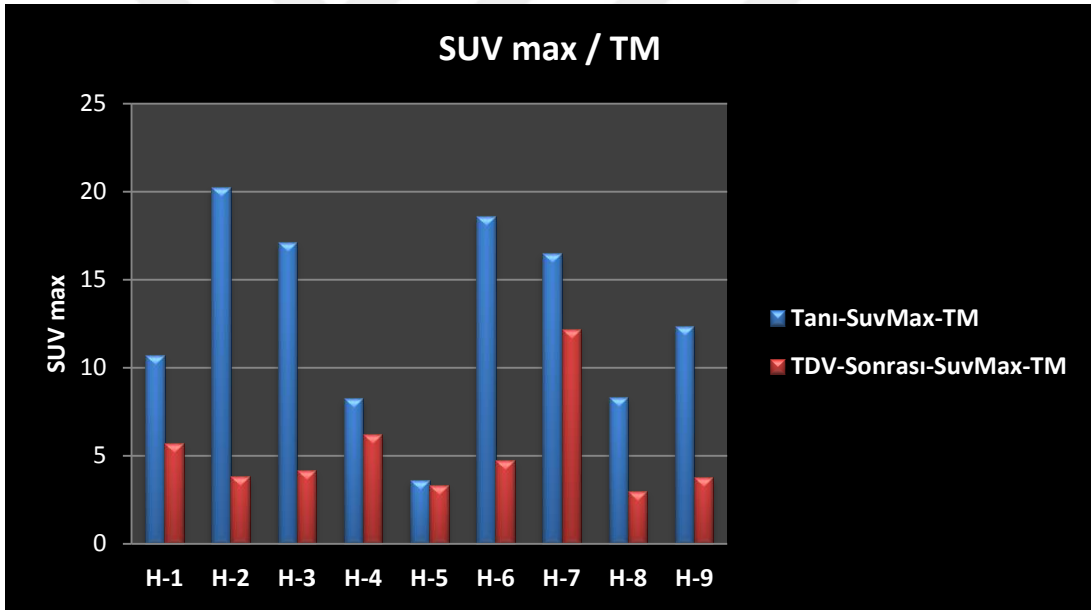
9 hastanın 2'si N0 olduğu için 7 hastanın lenf nodu ADC mean değerleri incelenmiş olup, Grafik 4.3'de gösterilmiştir. Tanı anındaki ADC mean değerleri 0,650 – 1,089 ($\pm 0,166$) mm^2/s arasında olup ortalama 0,918 mm^2/s ve medyan 0,986 mm^2/s şeklindedir. Tedavi sonrası ADC mean değerleri 0,956 – 1,824 ($\pm 0,289$) mm^2/s arasında olup ortalama 1,445 mm^2/s ve medyan 1,489 mm^2/s değerlerine artış göstermiştir. 7 hastada ADC mean değerleri KRT sonrası ortalama %63 (%-23-163) artış göstermiştir. Bu hastalardan neoadjuvan KT alan 2 hastanın birinde KRT sonrası difüzyon MRG görüntülerine ulaşamamış olup, neoadjuvan KT sonrası ADC mean değerinin %1,59 oranında azalma gösterdiği izlenmiştir. Diğer neoadjuvan KT alan hastamızın ADC mean değerleri ise neoadjuvan KT sonrası %11,23 artış gösterirken KRT sonrası %163 artış göstermiştir.



Grafik 4.3. 9 hastada tanı ve tedavi sonrasında lenf nodu ADC değerleri.

Primer tümör tanı SUVmax değerleri ve tedaviye yanıt

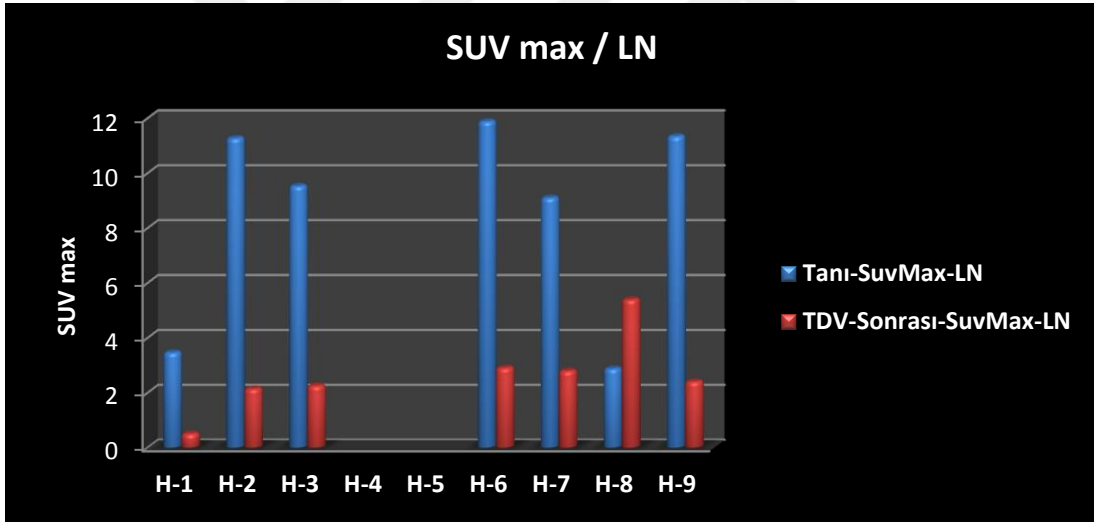
9 hastanın primer tümörünün tanı anındaki SUV max değerleri 3,59 – 20,25 ($\pm 5,6$) arasında olup; ortalama 12,8 ve medyan 12,3 şeklindedir. Tedavi sonrası yanıt SUV max değerleri 2,98 - 12,19 ($\pm 2,8$) arasında olup; ortalama 5,2 ve medyan 4,1 şeklindedir (Grafik 4.4). 8 hastada SUV max değerleri KRT sonrası ortalama %52 (%7-88) azalma göstermiştir. Bir hastanın KRT sonrası PET incelemesi olmadığından neoadjuvan KT sonrası SUV max değeri değerlendirilmiş olup %26,8 oranında azalma saptanmıştır. Diğer neoadjuvan KT alan hastamızın SUV max değerleri ise neoadjuvan KT sonrası %31,95 azalma gösterirken KRT sonrası %74 azalma göstermiştir. Tedaviye yanıt ile tanı anındaki primer tümör SUVmax değerleri arasında pozitif bir korelasyon saptanmıştır.



Grafik 4.4. 9 hastada tanı ve tedavi sonrasında primer tümör SUVmax değerleri.

Lenf nodu tanı SUVmax değerleri ve tedaviye yanıt

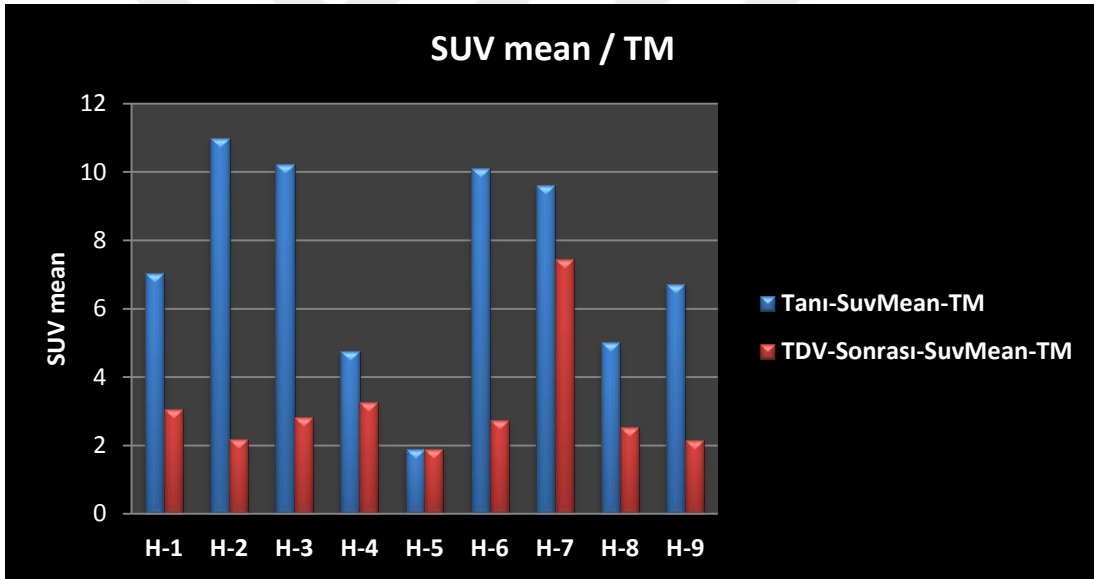
9 hastanın 2'si N0 olduğu için 7 hastanın lenf nodunun SUV max değerleri incelenmiş olup, Grafik 4.5'de gösterilmiştir. Tanı anındaki tanı SUV max değerleri 3,46-11,48 ($\pm 4,46$) arasında olup ortalama 7,4 ve medyan 9,3 şeklindedir. Tedavi sonrası yanıt SUV max değerleri 0,5 – 5,39 ($\pm 1,4$) arasında olup ortalama 2,6 ve medyan 2,4 şeklindedir. 8 hastada SUV max değerleri KRT sonrası ortalama %54 (%-87 – 93) azalma göstermiştir. Bu hastalardan neoadjuvan KT uygulanan 1 hastanın KRT sonrası PET/BT incelemesi olmadığı izlenmiştir. Neoadjuvan KT sonrası SUV max değerinde %72,26 oranında azalma saptanmıştır. Diğer neoadjuvan KT alan hastamızın SUV max değerleri ise neoadjuvan KT sonrası %86,33 azalma gösterirken KRT sonrası %75,59 azalma göstermiştir. Tedaviye yanıt ile tanı anındaki lenf nodu SUVmax değerleri arasında pozitif bir korelasyon saptanmıştır.



Grafik 4.5. 9 hastada tanı ve tedavi sonrasında lenf nodu SUVmax değerleri.

Primer tümör tanı SUVmean değerleri ve tedaviye yanıt

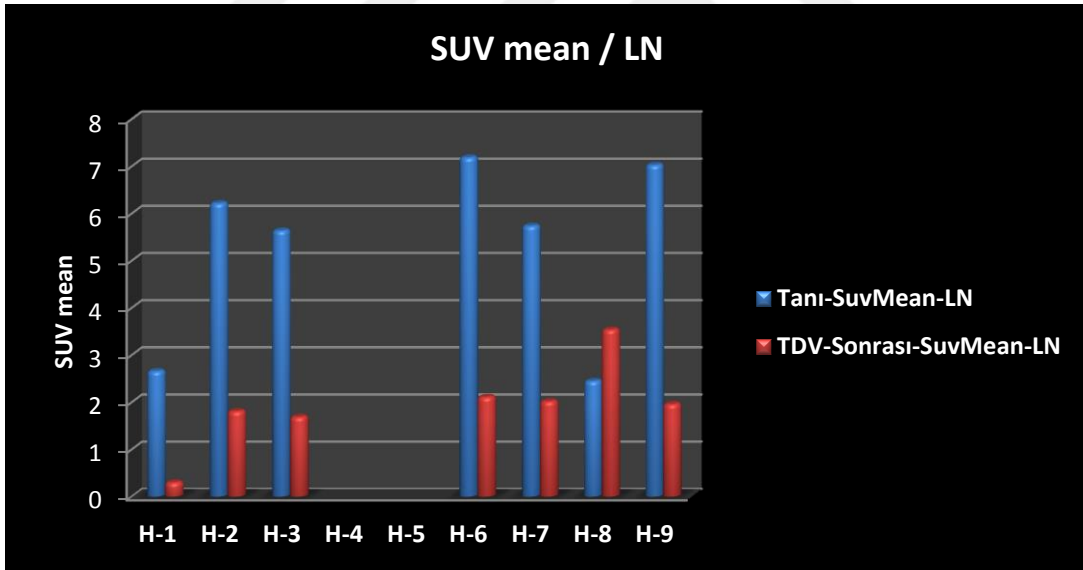
9 hastanın primer tümörünün tanı anındaki SUV mean değerleri 1,89 – 10,99 ($\pm 3,09$) arasında olup ortalama ve medyan 7,03 şeklindedir. Tedavi sonrası yanıt SUV mean değerleri 1,89 – 7,44 ($\pm 1,6$) arasında olup ortalama 3,12 ve medyan 2,75 şeklindedir (Grafik 4.6). 8 hastada SUV mean değerleri KRT sonrası ortalama %50 (%0-85) azalma göstermiştir. 1 hastanın KRT sonrası PET/BT incelemesi olmayıp, neoadjuvan KT sonrası SUV mean değeri değerlendirilmiştir ve %22,42 oranında azalma saptanmıştır. Diğer neoadjuvan KT alan hastamızın SUV mean değerleri ise neoadjuvan KT sonrası %32,28 azalma gösterirken KRT sonrası %72 azalma göstermiştir. Tedaviye yanıt ile tanı anındaki primer tümör SUVmean değerleri arasında pozitif bir korelasyon saptanmıştır.



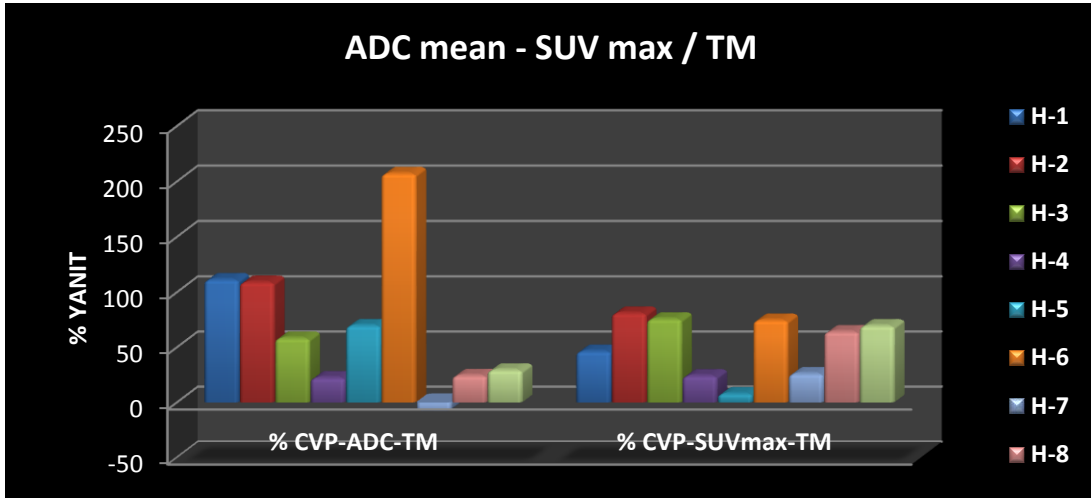
Grafik 4.6. 9 hastada tanı ve tedavi sonrasında primer tümör SUVmean değerleri.

Lenf nodu tanı SUVmean değerleri ve tedaviye yanıt

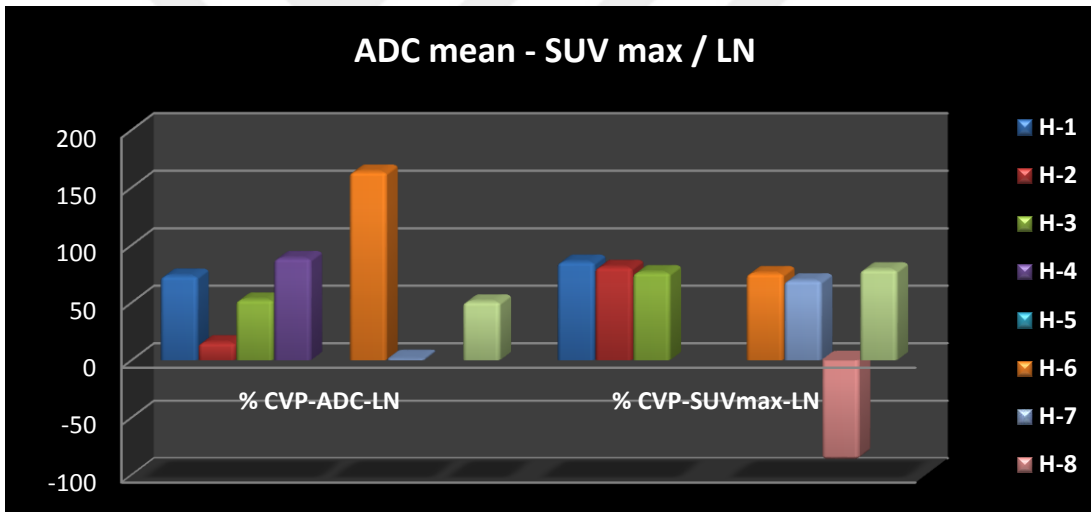
9 hastanın 2'si N0 olduğu için 7 hastanın lenf nodunun SUV mean değerleri Grafik 4.7'de gösterilmiştir. Tanı anındaki tanı SUV mean değerleri 2,45 - 7,19 ($\pm 2,59$) arasında olup ortalama 4,61 ve medyan 5,69 şeklindedir. Tedavi sonrası yanıt SUV mean değerleri 0,3 - 3,54 ($\pm 0,94$) arasında olup ortalama 1,91 ve medyan 1,96 şeklindedir. 7 hastanın tamamında SUV mean değerleri KRT sonrası ortalama %56 (%-44-93) oranında azalma göstermiştir. Bir hastanın KRT sonrası PET/BT incelemesi olmayıp neoadjuvan KT sonrası SUV mean değeri değerlendirilmiştir ve %64 oranında azalma saptanmıştır. Diğer neoadjuvan KT alan hastamızın SUV mean değerleri ise neoadjuvan KT sonrası %76 azalma gösterirken KRT sonrası %70 azalma göstermiştir. Bu hastada KRT öncesi SUV mean 1,70 iken KRT sonrası SUV mean 2,11 olup KRT sonrası SUV mean %24 artmıştır. Tedaviye yanıt ile tanı anındaki lenf nodu SUVmean değerleri arasında pozitif bir korelasyon saptanmıştır.



Grafik 4.7. 9 hastada tanı ve tedavi sonrasında lenf nodu SUVmax değerleri.



Grafik 4.8. Primer tümör ADC ve SUVmax % yanıt oranları.



Grafik 4.9. Lenf nodu ADC ve SUVmax % yanıt oranları.

Tablo 4.2. Primer tümör/Lenf nodu ADCmean, SUVmax ve SUVmean değerleri.

	tanı-ADC-TM	tdv-sonrası-ADC-TM	ADC-TM_%YANT	tanı-ADC-LN	tdv-sonrası-ADC-LN	ADC-LN_%YANT
hasta sayısı (#)	14	12	12	10	9	9
<i>Mean</i>	0,99	1,60	72	1,07	1,59	62
<i>Median</i>	0,88	1,60	66	0,96	1,50	52
<i>Minimum</i>	0,64	1,06	-9	0,65	0,95	-23
<i>Maximum</i>	1,80	2,23	207	2,75	2,12	163
	tanı-SUVmax-TM	tdv-sonrası-SUVmax-TM	SUVmax-TM_%YANT	tanı-SUVmax-LN	tdv-sonrası-SUVmax-LN	SUVmax-LN_%YANT
hasta sayısı (#)	32	26	24	30	21	20
<i>Mean</i>	17,15	4,92	65	12,60	2,38	71
<i>Median</i>	16,79	3,87	74	11,15	2,47	79
<i>Minimum</i>	3,59	2,60	7	2,70	0,50	-87
<i>Maximum</i>	28,19	17,01	88	34,46	5,39	93
	tanı-SUVmean-TM	tdv-sonrası-SUVmean-TM	SUVmean-TM_%YANT	tanı-SUVmean-LN	tdv-sonrası-SUVmean-LN	SUVmean-LN_%YANT
hasta sayısı (#)	32	26	24	30	21	20
<i>Mean</i>	10,35	3,14	63	8,01	1,81	69
<i>Median</i>	10,16	2,61	72	6,70	1,96	72
<i>Minimum</i>	1,89	1,84	0	2,20	0,30	-44
<i>Maximum</i>	18,62	10,51	86	23,40	3,54	93

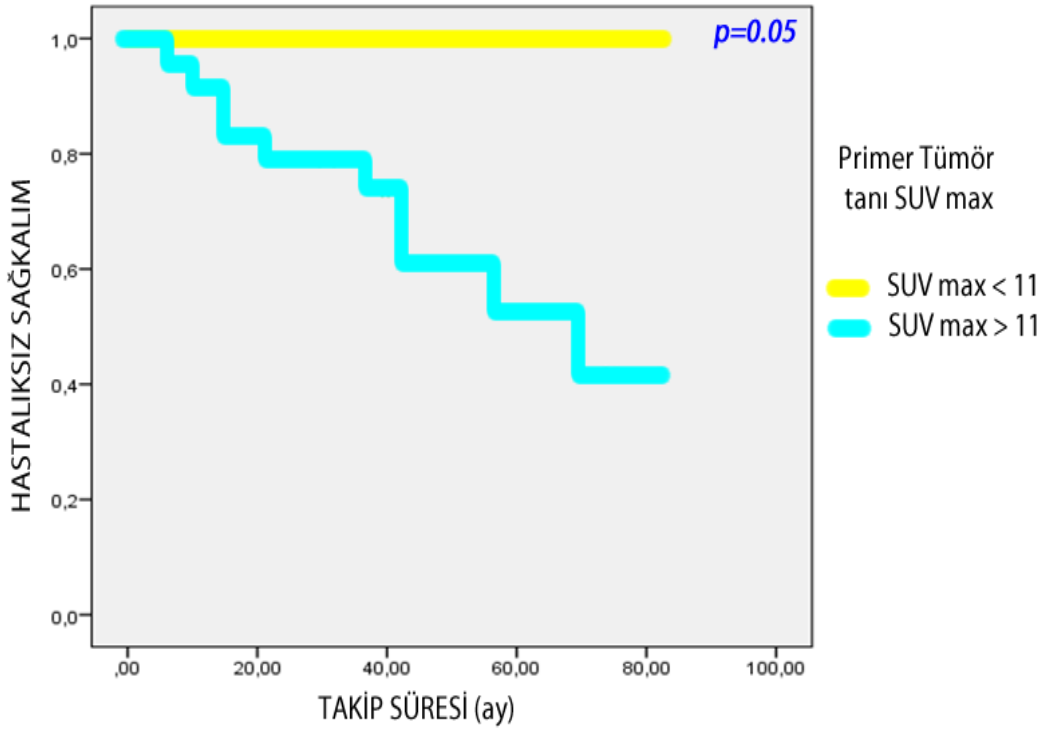
Tablo 4.3. DAMRG ve PET/BT değerlerinin hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım ile ilişkisi.

DAMRG & FDG PET/BT	hasta sayısı	3 yıllık hastalıksız sağkalım	
	sayı (#)	sayı (#)	yüzde (%)
TM tanı SUV max	p = 0,051		
SUV max < 11	8	8	100
SUV max > 11	24	14	58
KRT öncesi TM tanı MTV	p = 0,025		
MTV < 10	11	10	91
MTV > 10	9	5	56
NeoAdj KT sonrası TM SUV max % yanıt oranı	p = 0,054		
SUV max < % 45	4	1	25
SUV max > % 45	7	5	71
NeoAdj KT sonrası TM SUV mean % yanıt	p = 0,054		
SUV mean < 35	4	1	25
SUV mean > 35	7	5	71
KRT sonrası LN SUV max % yanıt oranı	p = 0,026		
SUV max < % 80	11	5	45
SUV max > % 80	7	7	100
KRT sonrası LN TLG % yanıt oranı	p = 0,009		
TLG < % 90	10	4	40
TLG > % 90	8	8	100
KRT öncesi TM tanı ADC mean	p = 0,029		
ADC mean < 0,85	6	1	16
ADC mean > 0,85	8	7	87
KRT öncesi LN tanı TLG	p = 0,012		
TLG < 16	8	4	50
TLG > 16	10	9	90
KRT öncesi LN tanı SUV max	p = 0,012		
SUV max < 8	8	4	50
SUV max > 8	10	9	90
evre T 1-2 & evre T 3-4	p = 0,025		
evre T 1-2	21	17	81
evre T 3-4	22	12	54

DAMRG ve PET/BT değerlerinin hastaliksız sağkalım ve genel sağkalım ile ilişkisi

Primer tümör tanı SUVmax

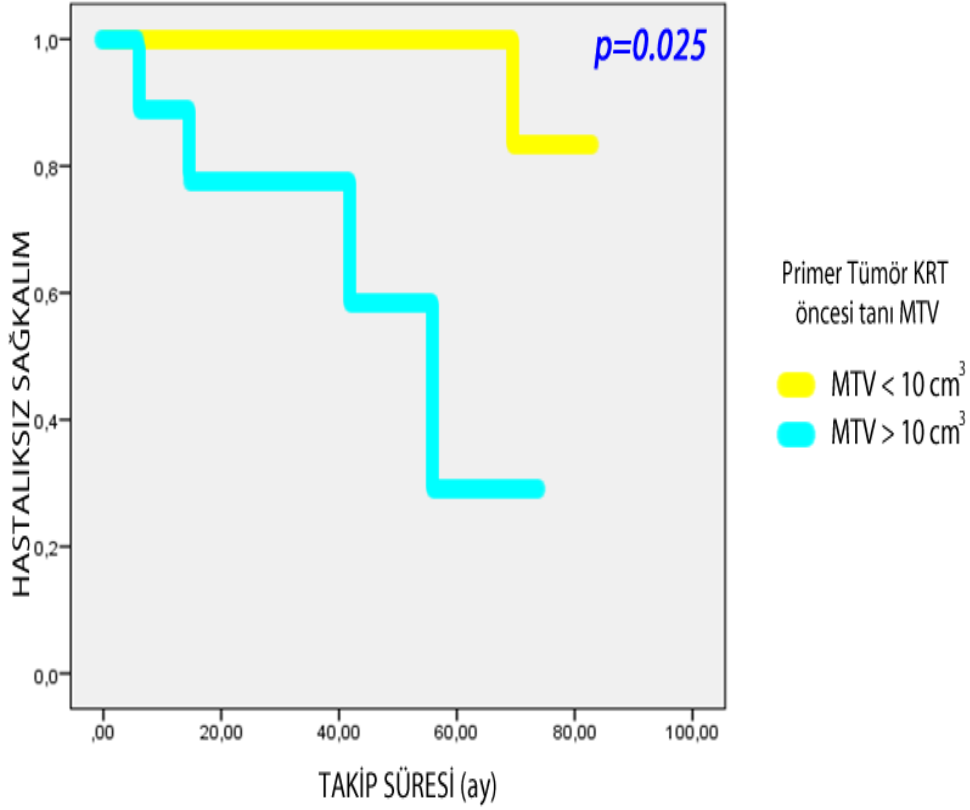
8 hastanın primer tümörün KRT öncesi tanı SUV max değeri 11'in altında iken 24 hastanın primer tümörünün KRT öncesi tanı SUV max değeri 11 üstünde idi (Grafik 4.10). Hastaliksız sağkalım açısından bu 2 grup karşılaştırıldığında 80 ay takip süresi sonunda hastaliksız sağkalım oranları %100'ya %58 idi. KRT öncesi tanı SUV max değeri 11'in altında olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p= 0.05$).



Grafik 4.10. Primer tümör tanı SUVmax.

Primer tümör KRT öncesi tanı MTV

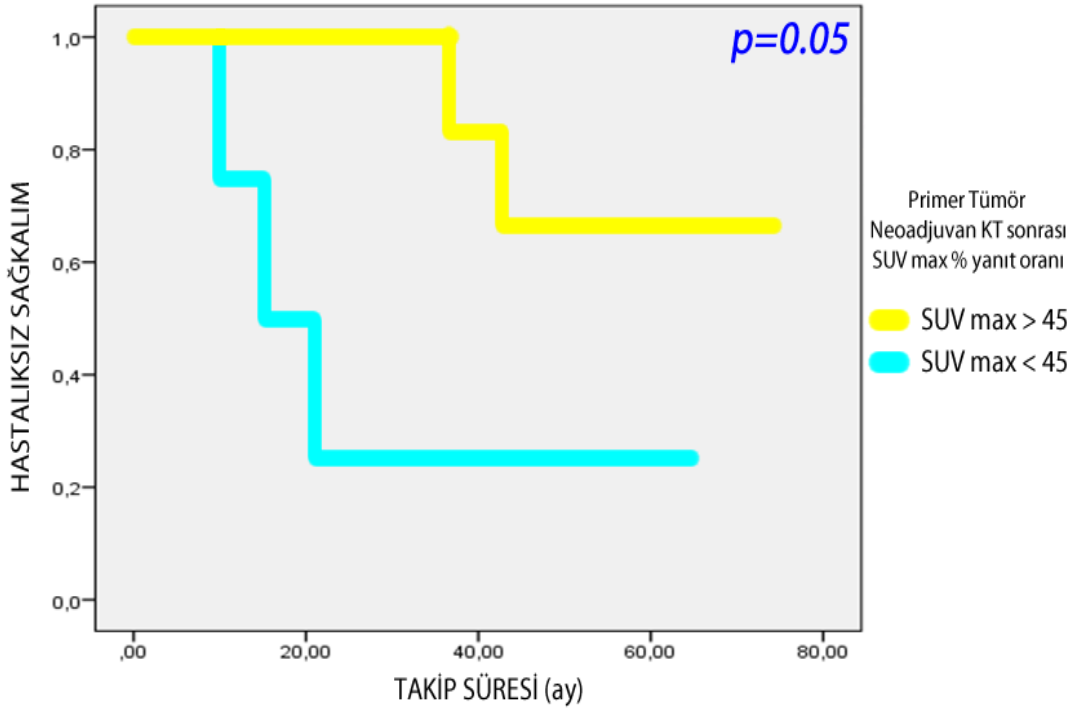
11 hastanın primer tümörünün KRT öncesi tanı MTV 10 mL altında iken 9 hastanın 10 mL üstünde idi (Grafik 4.11). Hastaliksız sağkalım açısından bu 2 grup karşılaştırıldığında 73 ay takip süresi sonunda hastaliksız sağkalım oranları %91'e %55 idi. MTV 10 mL üstünde olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p = 0.05$).



Grafik 4.11. Primer tümör KRT öncesi tanı MTV.

Primer tümör neoadjuvan KT sonrası SUVmax % yanıt oranı

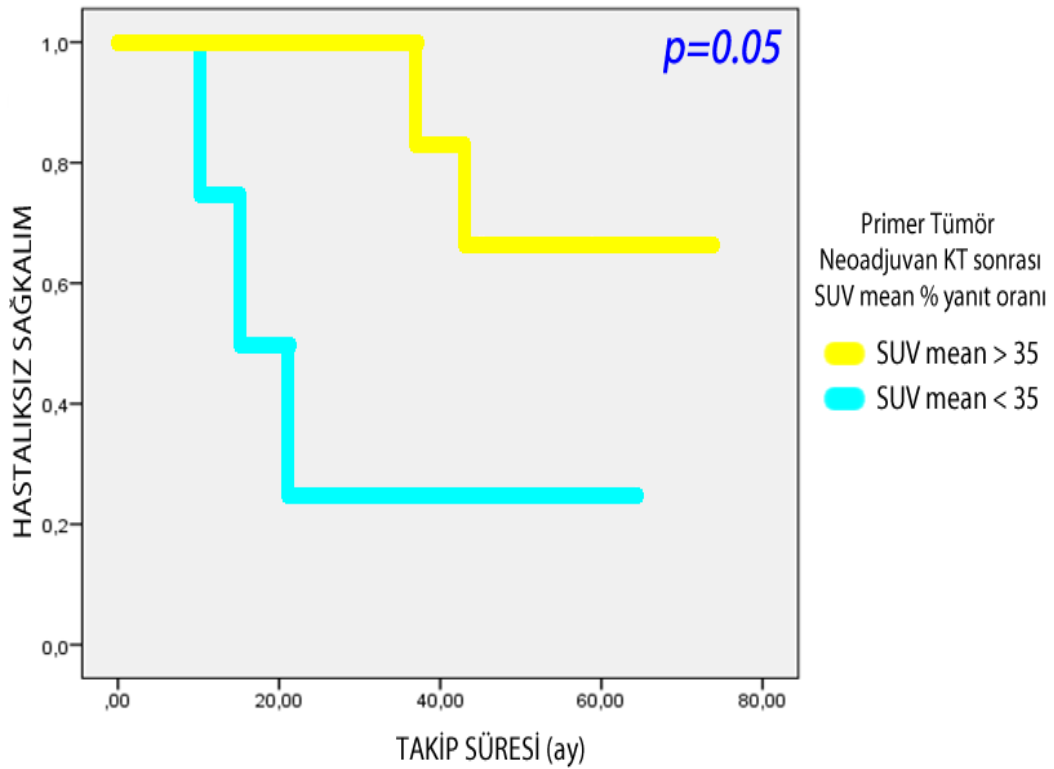
4 hastanın primer tümörünün neoadjuvan KT sonrası SUV max yanıt oranı %45'in altında iken 7 hastanın primer tümörünün SUV max yanıt oranı %45'in üstünde idi (Grafik 4.12). Hastaliksiz sağkalım açısından bu 2 grup karşılaştırıldığında 64 ay takip süresi sonunda hastaliksiz sağkalım oranları sırasıyla %25'e %66 idi. SUV max yanıt oranı %45'in üstünde olması istatistiksel olarak hastaliksiz sağkalımı arttıran bir faktör olarak istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.05$).



Grafik 4.12. Primer tümör neoadjuvan KT sonrası SUVmax % yanıt oranı.

Primer tümör neoadjuvan KT sonrası SUVmean % yanıt oranı

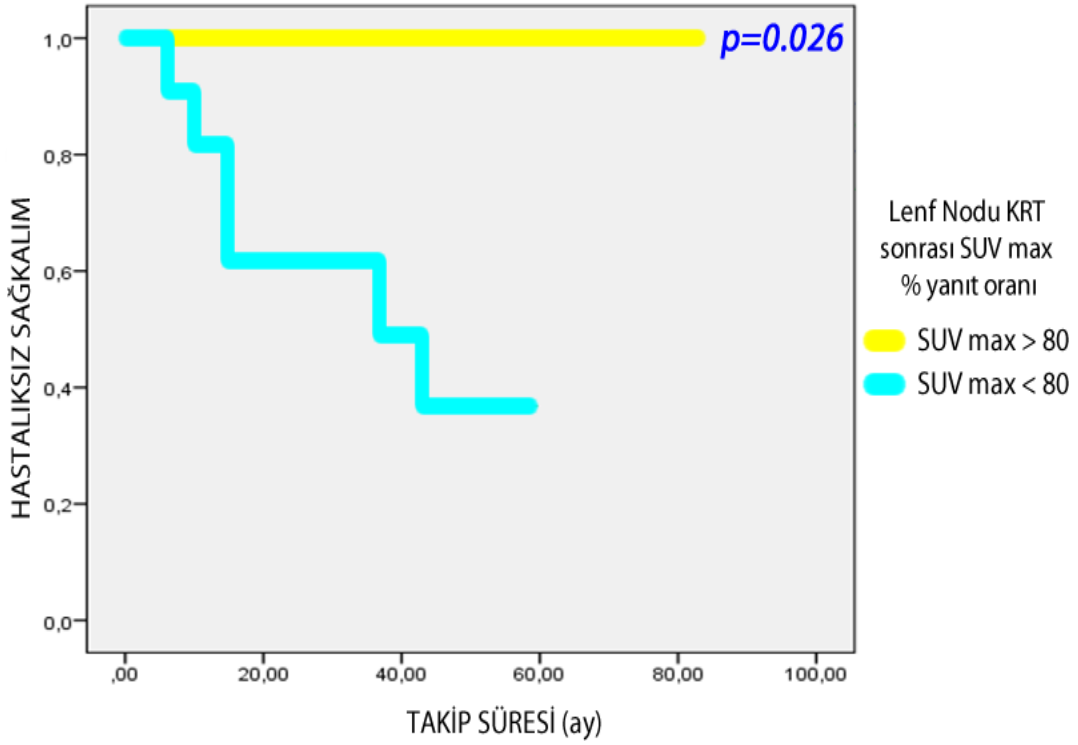
4 hastanın primer tümörünün neoadjuvan KT sonrası SUV mean yanıt oranı %35'in altında iken 7 hastanın primer tümörünün SUV mean yanıt oranı %35'in üstünde idi (Grafik 4.13). Hastaliksiz sağkalım açısından bu 2 grup karşılaştırıldığında 64 ay takip süresi sonunda hastaliksiz sağkalım oranları %25'e %66 idi. SUV mean yanıt oranı %35'in üstünde olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p = 0.05$).



Grafik 4.13. Primer tümör neoadjuvan KT sonrası SUVmean % yanıt oranı.

Lenf nodu KRT sonrası SUVmax % yanıt oranı

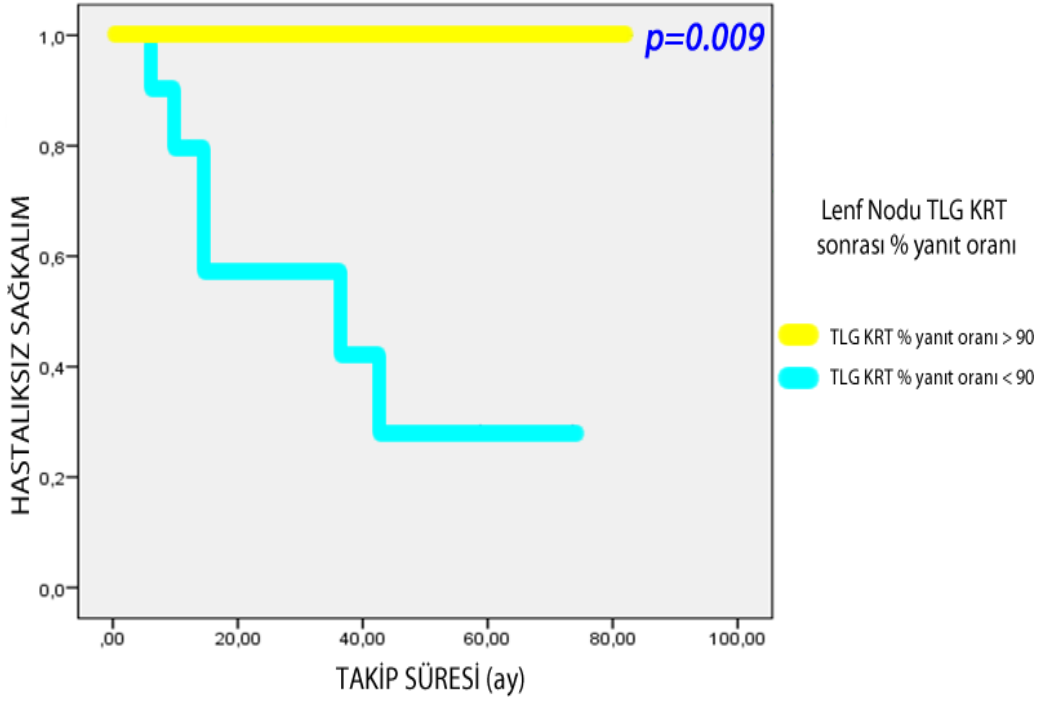
11 hastanın lenf nodunun eşzamanlı KRT sonrası SUV max yanıt oranı %80'in altında iken, 7 hastanın lenf nodunun SUV max yanıt oranı %80'in üstünde idi (Grafik 4.14). Hastaliksız sağkalım açısından bu 2 grup karşılaştırıldığında 58 ay takip süresi sonunda hastaliksız sağkalım oranları %36'ya %100 idi. SUV max yanıt oranı %80'in üstünde olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.026$).



Grafik 4.14. Lenf nodu KRT sonrası SUVmax % yanıt oranı.

Lenf nodu KRT sonrası TLG % yanıt oranı

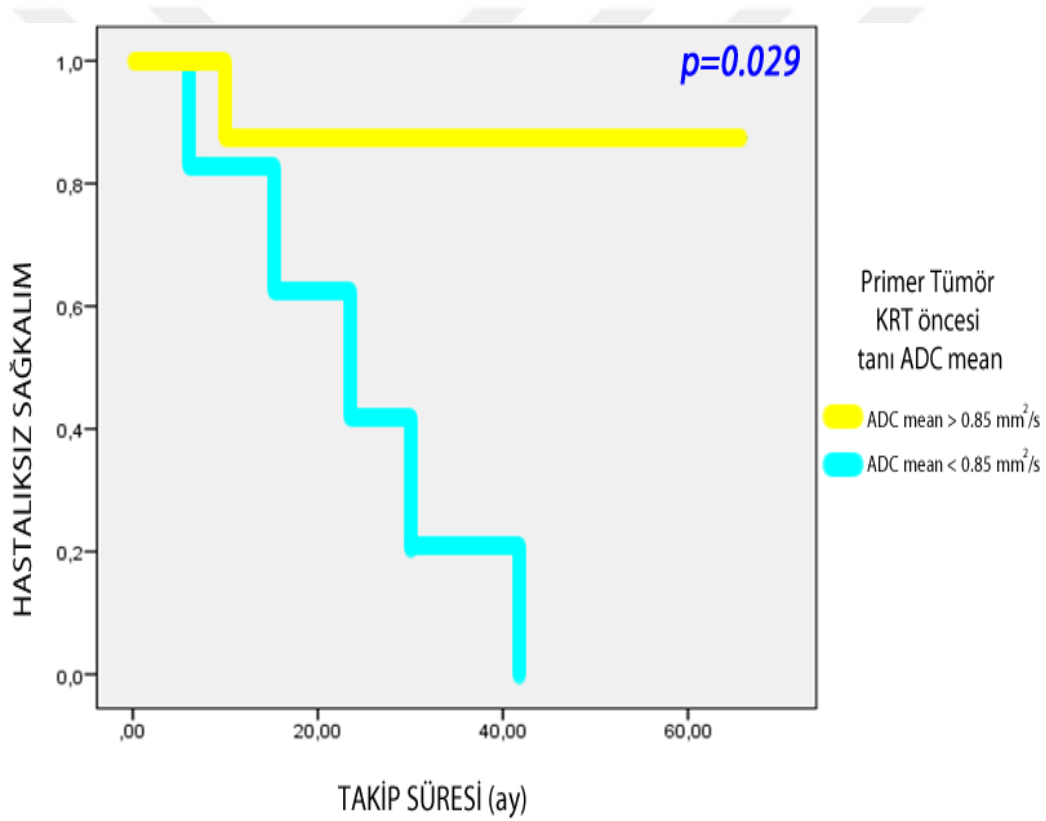
10 hastanın lenf nodunun eşzamanlı KRT sonrası TLG yanıt oranı %90'ın altında iken 7 hastanın lenf nodunun TLG yanıt oranı %90'ın üstünde idi (Grafik 4.15). Hastaliksiz sağkalım açısından bu 2 grup karşılaştırıldığında 45 ay takip süresi sonunda hastaliksiz sağkalım oranları %28'e %100 idi. TLG yanıt oranı %90'ın üstünde olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.009$).



Grafik 4.15. Lenf nodu KRT sonrası TLG % yanıt oranı.

Primer tümör KRT öncesi tanı ADC mean

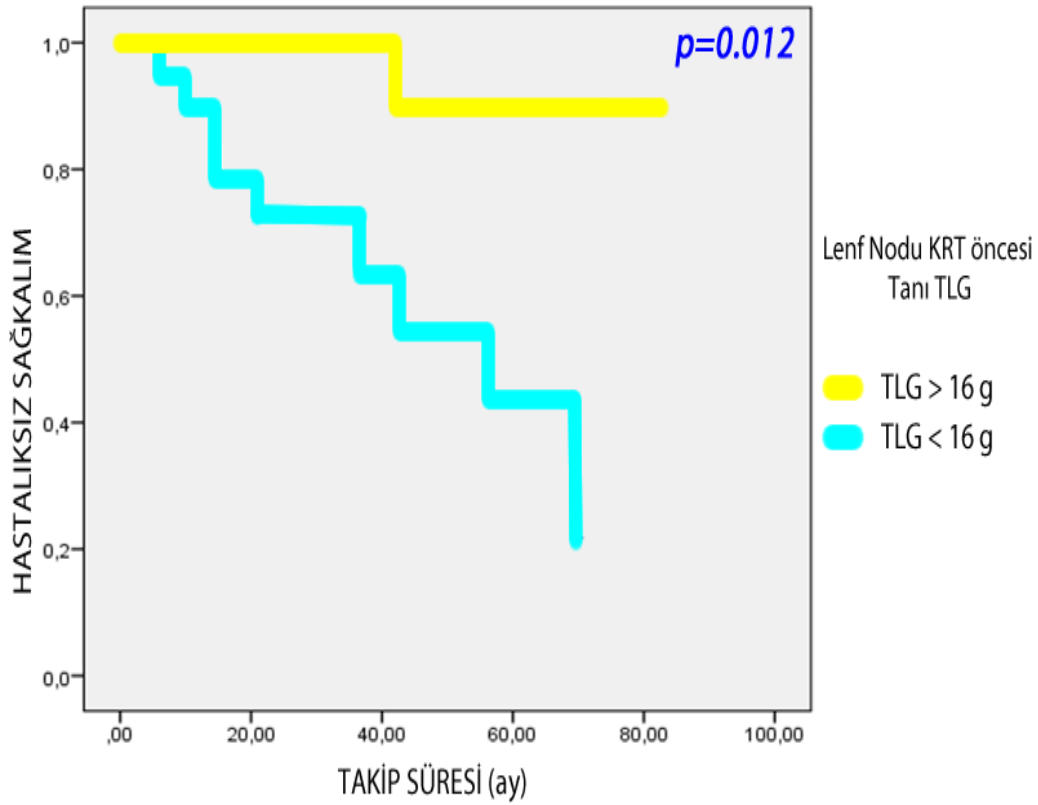
DAMRG incelemesi olan toplam 14 hasta değerlendirildi. 6 hastanın primer tümörünün tanı ADC mean değeri 0,85'in altında iken 8 hastanın primer tümörünün tanı ADC mean değeri 0,85 üstünde idi (Grafik 4.16). Hastaliksız sağkalım açısından bu 2 grup karşılaştırıldığında 42 ay takip süresi sonunda hastaliksız sağkalım oranları sırasıyla %16'ya %87 idi. Tanı ADC mean değeri 0,85 üstünde olması hastaliksız sağkalımı olumlu etkileyen bir faktör olarak istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.029$). Genel sağkalım açısından analiz edildiğinde gruplar arasında fark saptanmadı.



Grafik 4.16. Primer tümör KRT öncesi tanı ADC mean.

Lenf nodu KRT öncesi tanı TLG

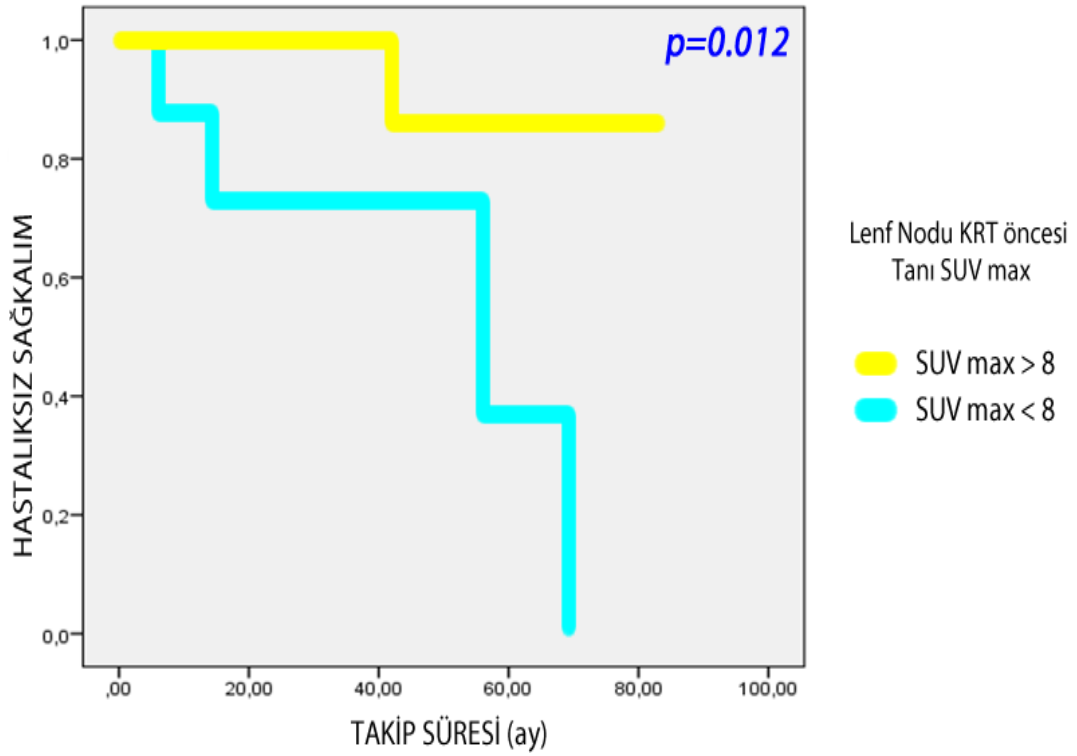
8 hastanın lenf nodunun KRT öncesi tanı TLG değeri 16'nın altında iken 10 hastanın primer lenf nodunun KRT öncesi tanı TLG değeri 16 üstünde idi (Grafik 4.17). Hastaliksız sağkalım açısından bu 2 grup karşılaştırıldığında 42 ay takip süresi sonunda hastaliksız sağkalım oranları %36'ya %85 idi. KRT öncesi tanı TLG değeri 16 üstünde olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p= 0.029$).



Grafik 4.17. Lenf nodu KRT öncesi tanı TLG.

Lenf nodu KRT öncesi tanı SUVmax

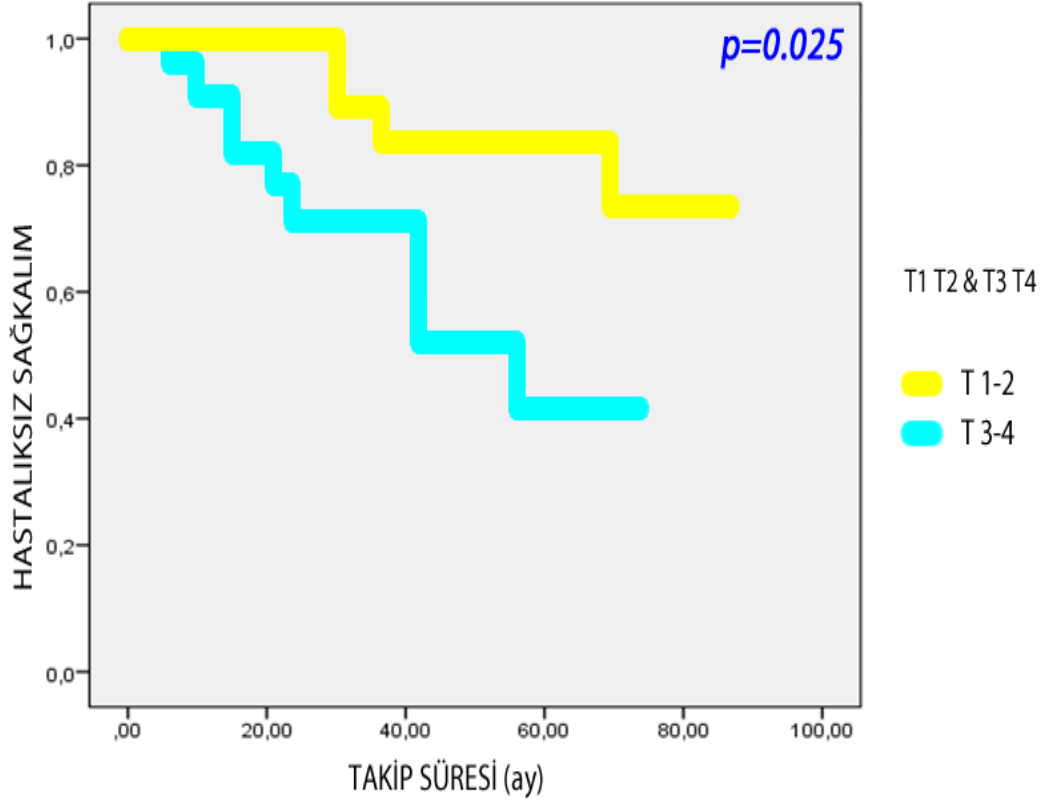
8 hastanın lenf nodunun KRT öncesi tanı SUV max değeri 8'in altında iken 10 hastanın primer lenf nodunun KRT öncesi tanı SUV max değeri 8 üstünde idi (Grafik 4.18). Hastaliksız sağkalım açısından bu 2 grup karşılaştırıldığında 42 ay takip süresi sonunda hastaliksız sağkalım oranları %36'ya %85 idi. KRT öncesi tanı SUV max değeri 8 üstünde olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.012$).



Grafik 4.18. Lenf nodu KRT öncesi tanı SUVmax.

T1-T2 evre & T3-T4 evre

21 hasta T-1/T-2 iken 22 hastanın T-3/T-4 idi (Grafik 4.19). Hastaliksiz sağkalım açısından bu 2 grup karşılaştırıldığında 69 ay takip sũresi sonunda hastaliksiz sağkalım oranları %36'ya 85 idi. İstatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.025$).



Grafik 4.19. T1-T2 evre & T3-T4 evre.

5. TARTIŞMA

Nazofarenks kanseri tedaviye cevap ve prognoz açısından diğer baş boyun kanserlerinden farklı kabul edilir. Lokal ileri evre nazofarenks kanserinde KRT ile elde edilen 5 yıllık hastalıksız ve genel sağkalım %70 olarak bildirilmiştir (115, 158). Radyoterapi ve kemoradyoterapidaki gelişmelere bağlı olarak lokal bölgesel kontrolde ve genel sağkalımda belirgin artış izlenmekle beraber; 4 yıllık rekürrens oranı hala %34 olup, uzak metastazların etkili tedavisi bulunmamaktadır. Bu nedenle nüks açısından riskli grubun belirlenmesi ve buna göre tedavi stratejilerinin belirlenmesi önemlidir. Ayrıca persistan hastalığın erken tanısı da ek tedavinin verilebilmesi açısından önemlidir.

Nazofarenks kanserinin kemoradyoterapiye yanıtının değerlendirilmesi KRT'ye bağlı skar, inflamasyon gibi değişiklikler nedeniyle zor olabilmektedir. Tedavi yanıtının ve sağkalımın predikte edilmesi ve persistan hastalığın erken belirlenmesi ek tedavi stratejilerinin belirlenmesi açısından önemlidir. Baş boyun kanserlerinde difüzyon MRG ve PET/BT ile elde edilen fonksiyonel ve metabolik parametrelerin prediktif ve prognostik olduğu birçok çalışmada bildirilmiştir. Nazofarenks kanserinde radyoterapinin etkinliği radyosensitiviteyle yakından ilişkilidir. Ancak günümüzde nazofarenks kanserinin radyosensitivitesini predikte eden efektif bir metod bulunmamaktadır. Manyetik rezonans difüzyon-ağırlıklı görüntüleme suyun mikroskopik hareketlerini ölçme ilkesine dayanan fonksiyonel bir görüntülemedir. ADC değerleri dokudaki su moleküllerinin hareketini etkileyen tüm faktörleri yansıtır ve doku perfüzyonu ile ekstraselüler su moleküllerinin difüzyon kabiliyetine bağlıdır. Son 10 yıldır çeşitli tümör tiplerinde radyoterapinin ve kemoterapinin etkilerini predikte etmede difüzyon MRG'nin rolü araştırılmıştır. Ancak kullanılan ADC parametreleri, cevap kriterleri birbirinden farklı olup; sonuçlar anlamlı olarak farklıdır. Ayrıca yapılan çalışmalardan bazıları tedavi öncesi ADC değerlerinin cevapla korelasyonunu değerlendirirken, diğerleri tedavi sonrası ADC değişim oranlarının prediktif olup olmadığını çalışmışlardır. Yapılan çalışmaların çoğu başboyun kanseri tanısı almış değişik yerleşime sahip tümörleri içeren heterojen hasta gruplarını içermekte olup, sadece nazofarenks kanseri ile ilgili çalışmalar daha azdır.

Tedavi yanıtı ve tanı ADCmean arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar incelendiğinde; bazı çalışmalarda düşük ADCmean iyi yanıtla ilişkili bulunurken (167), diğer çalışmalarda yüksek ADCmean iyi yanıtla ilişkili bulunmuştur (168-170). Zheng ve ark. 54 lokal ileri nazofarenks kanseri ile yaptıkları çalışmada yüksek ADCmean değeri olan hasta grubunun neoadjuvan KT ye daha iyi yanıt verdiklerini bildirmişlerdir (170).

Bazı çalışmalarda ise tanı ADCmean ile yanıt oranı arasında bir ilişki saptanmamıştır (169). Yakın zamanda bildirilen bir çalışmada nazofarenks kanser tanılı hastalarda neoadjuvan kemoterapiye düşük ADC'li hastaların daha iyi yanıt verdiği ve ADC değerlerindeki artışın cevap ile korele olduğu bildirilmiştir (169). Hong ve arkadaşları 134 KRT uygulanmış nazofarenks kanseri tanısı almış hastada YART öncesi ve 2 hafta sonra ADC değerlerini incelediklerinde; ADC değişiminin 3. aydaki yanıt ile korele olduğunu ve rezidü tümörü olan hastalarda tedaviye ADC cevabının daha az olduğunu bildirmişlerdir (169). Bizim çalışmamızda tanı ADCmean ile ADC yanıt oranı arasında ters bir korelasyon bulunmuştur. KRT sonrası erken dönem MRG incelemesi yapılmadığından, erken dönem ADC değişiminin 3.ay tedavi yanıtını predikte edici etkisini belirleyemedik.

Tanı ADCmean ve ADC yanıt oranının hastaliksız ve genel sağkalımı nasıl etkilediğini inceleyen literatürdeki çalışmalardan bazılarında tanı anındaki düşük ADCmean değerinin prognozu olumlu etkilediği bildirilmiştir. Yakın zamanda Güney Çin'den bildirilen bir çalışmada 541 nazofarenks kanseri hastası değerlendirilmiş olup, tedavi öncesi düşük ADC değerlerinin lokal relapsız sağkalım ve hastaliksız sağkalım açısından bağımsız olumlu prognostik faktör olduğu bildirilmiştir (171). Benzer şekilde baş boyun kanserli hastalarda yapılan çalışmalarda da düşük ADC değerine sahip hastalarda lokal kontrol, hastaliksız sağkalım ve prognozun daha iyi olduğu bildirilmiştir (172, 173). Bazı çalışmalarda ise ADC ile tedavi yanıtı veya sağkalım arasında bir korelasyon bulunamamıştır. Öte yandan yüksek ADCmean değerlerinin prognozu ve tedaviye yanıtı olumlu etkilediğini bildiren çalışmalar da bildirilmiştir (168-170).

Bizim çalışmamızda ise bu sonuçlardan farklı olarak yüksek ADC değerlerine sahip hastalarda hastaliksız sağkalım daha iyi bulunmuştur. Literatürdeki çalışmaların sonuçlarındaki bu farklar ADC değerlerinin hesaplanmasında kullanılan metodların farklı olmasına bağlı olabilir (175).

Literatürde FDG PET/BT incelemelerinde elde edilen SUVmax, SUVmean, MTV, TLG gibi metabolik aktiviteyi gösteren parametrelerin prognozla ilişkisini inceleyen birçok çalışma vardır. Bu çalışmalarda tanı anındaki primer tümör ve lenf nodunda yüksek SUVmax, SUVmean, MTV ve TLG'nin yüksek saptanmasının tedavi yanıtını ve prognozu olumsuz etkilediği gösterilmiştir (175, 176).

Bizim çalışmamızda ise tanı anındaki primer tümöre ait SUVmax, SUVmean, MTV ve TLG değerlerinin yüksek olmasının tedavi yanıtını ve sağkalımı olumsuz etkilediği gözlenmekle beraber bu parametrelerden sadece SUVmax ve MTV istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Ancak lenf noduna ait SUVmax değerinin 8'in üzerinde olması ve lenf noduna ait TLG değerinin yüksek olması ise ilginç olarak literatürden ve bizim çalışmamızın primer tümör parametrelerinden farklı olarak prognozu olumlu etkilediği saptanmıştır. Nekrotik lenf nodlarında SUVmax ve TLG değerlerinin düşeceği düşünüldüğünde, bu sonuç anlamlı olabilir. Bizim çalışmamızda primer tümör SUV max ve MTV'nin yüksek olması ise hastaliksız sağkalımı olumsuz etkileyen istatistiksel olarak anlamlı bir faktör olarak saptandı.

Ayrıca neoadjuvan KT sonrası primer tümör SUV max yanıt oranı %45'in üstünde olan ve SUVmean yanıt oranı %35'in üzerinde olan grupta hastaliksız sağkalım istatistiksel anlamlı olarak daha iyi saptandı. Ancak MTV ve TLG için aynı ilişki gösterilemedi. Kemoradyoterapi sonrası primer tümör yanıt oranı ile hastaliksız sağkalım ve sağkalım arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki gösterilememesine karşın kemoradyoterapi sonrası lenf nodu SUV max yanıt oranı %80'in üzerinde olan grupta hastaliksız sağkalım da iyiydi ve istatistiksel olarak daha anlamlıydı. Benzer şekilde KRT sonrası TLG yanıt oranı %90'in üzerinde olan grupta prognoz daha iyi bulundu. Yu ve arkadaşları lokal ileri evre başboyun kanserli hastalarda indüksiyon kemoterapisi sonrası MTV'de %42 ve TLG'de %55 azalmanın hastaliksız sağkalımı olumlu etkilediğini bildirmişlerdir. Metabolik tam cevabın prognozu olumlu etkilediği rapor edilmiştir (177).

Yapılan çalışmalarda ADC ve SUV parametrelerinin prognozla ilişkisi gösterilmiştir. Artmış tümör metabolizmasının yani yüksek SUV değerlerinin kötü prognozu gösterdiği birçok çalışmada gösterilmekle beraber, ADC'nin baş boyun kanserlerindeki prognozu nasıl etkilediğine ait sonuçlarda farklılıklar gözlenmektedir. Preda ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada SUVmax ve ADC kombinasyonunun prognozu daha iyi göstereceğini ve yüksek SUVmax ve ADCmin ve düşük ADCmean değerlerinin kötü prognozla ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (168). Bizim çalışmamızda primer tümörde 11'den yüksek SUVmax ve 0,85'den düşük ADCmean değerinin hastalısız sağkalımı olumsuz etkilediğini saptadık. İlginç olarak lenf nodunda SUVmax'ın 8'in üzerinde olmasının prognozu olumlu etkilediği saptanmıştır. ADC ve SUV değerleri arasında korelasyon ise saptanmadı. Literatürde ise bazı çalışmalarda negative korelasyon bildirilirken, bazı çalışmalarda herhangi bir korelasyon saptanmadığı rapor edilmiştir (178, 179).

Ayrıca ADC ve SUVmax değerlerinin T evresi ile korele olduğunu bildiren çalışmalar vardır. Bizim çalışmamızda da T evresi ile SUVmax ve SUVmean değerleri arasında korelasyon izlenmiş olup literatürle uyumludur (180).

Bu çalışmanın başlıca limitasyonu hasta sayısının az olmasıdır. Çalışmanın retrospektif olması nedeniyle tanı DAMR görüntülerine ulaşılabilen hasta sayısı sadece 14'dür. Ayrıca protokolümüzde KRT sonrası erken dönem DAMRG çekimi olmadığından ADC yanıt oranının tedavi yanıtı prediktif edici etkisini inceleyemedik. Ancak çok sayıda parametrenin incelenmesi diğer çalışmalardan farklı olarak literatüre katkıda bulunabilir.

6. SONUÇ

DAMR ve PET/BT tümöre ait farklı biyolojik özellikleri yansıtır. Difüzyon kısıtlılığını gösteren ADC hücresele proliferasyon, tümör nekrozu, nükleus/stoplazma oranı ve ekstraselüler stromanın miktarı gibi faktörlere bağılyken, SUV parametreleri artmış glikoz metabolizmasını göstermektedir. Bu nedenle her 2 yöntemin birlikte kullanılması tedaviye yanıt ve prognoz ile ilgili daha iyi bilgi verebilir.

Bu çalışmada nazofarenks kanseri nedeniyle tedavi edilmiş hastalarda tanı anındaki ve tedavi sonrasındaki DAMRG ve FDG/PET/BT parametrelerinin tedavi yanıtı ve prognoz ile ilişkisini belirlemeyi amaçladık. Tanı anındaki primer tümöre ait düşük ADCmean, yüksek SUVmax, yüksek MTV hastaliksız sağkalımı olumsuz etkileyen faktörler olarak saptanırken; lenf noduna ait düşük SUVmax ve düşük TLG'nin hastaliksız sağkalımı olumsuz etkilediği izlenmiştir. Primer tümöre ait SUVmax ve SUVmean yanıt oranının düşük olması hastaliksız sağkalımı olumsuz etkilerken, lenf noduna ait düşük SUVmax ve TLG yanıt oranının hastaliksız sağkalımı olumsuz etkilediğini belirledik. Literatürde nazofarenks kanserinde tanı ADCmean değerlerinin tedavi yanıtı ve prognoz ile ilişkisini inceleyen çalışmalarda birbirinden farklı sonuçlar bildirilmiş olup, bazı çalışmalar bizim sonuçlarımızdan farklı olarak düşük ADCmean değerinin iyi prognostik olduğunu rapor etmişlerdir. SUV değerleri ile ilgili sonuçlarımız literatürle uyumludur. Ancak tanı lenf nodundaki SUVmax ve TLG değerlerinin yüksek olmasının literatürden farklı olarak prognozu olumlu etkilediği saptanmıştır. Bu çalışmanın başlıca limitasyonu hasta sayısının az olmasıdır. Çalışmanın retrospektif olması nedeniyle tanı DAMR görüntülerine ulaşılabilen hasta sayısı sadece 14'dür. Ayrıca protokolümüzde KRT sonrası erken dönem DAMRG çekimi olmadığından ADC yanıt oranının tedavi yanıtı prediktif edici etkisini inceleyemedik. Ancak çok sayıda parametrenin incelenmesi diğer çalışmalardan farklı olarak literatüre katkıda bulunabilir.

7. ÖZET

Nazofarenks Kanserlerinde Difüzyon Ağırlıklı Manyetik Rezonans ve FDG-Pozitron Emisyon Tomografi Görüntülemelerinin Tedavi Yanıt Değerlendirmesindeki Prediktif Değeri ve Prognostik Önemi

AMAÇ

Bu çalışmada nazofarenks kanseri nedeniyle kemoradyoterapi uygulanmış hastalarda tedavi öncesi çekilen [18F] FDG-PET-BT ile saptanan metabolik aktivite parametreleri ile difüzyon ağırlıklı manyetik görüntüleme (DAMRG) ile belirlenen başta sellülarite olmak üzere birçok faktöre bağlı difüzyon kısıtlılığını gösteren “apparent diffusion coefficient (ADC)” değerlerinin tedavi yanıtı ve sağkalım açısından öneminin analiz edilmesi amaçlanmıştır.

METOD

Bu çalışma Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Kliniğinde 2008-2015 yılları arasında 43 nazofarenks hastasıyla yapılmış retrospektif bir çalışmadır. Tanı ve tedavi sonrası DAMRG ve FDG PET/BT parametreleri primer tümör ve metastatik en büyük lenf nodu için ayrı ayrı ölçüldü. ADC mean, SUV max, SUV mean, MTV ve TLG değerleri analiz edilerek bu parametrelerin prediktif ve prognostik değeri araştırıldı.

BULGULAR

Ortalama takip süresi 46 aydır. Toplam 43 hasta olup, 17 hasta neoadjuvan KT, 36 hasta eşzamanlı KT ve 14 hasta adjuvan KT almıştır. Radyoterapi yoğunluk ayarlı radyoterapi tekniği ile primer tümöre ve metastik lenf nodlarına medyan 70 Gy olacak şekilde uygulandı. Görüntülerine ulaşılabilen hasta sayısı 27’dir. Tedavi öncesi DAMRG, PET/BT ve tedavi sonrası DAMRG, PET/BT parametreleri primer tümör ve lenf nodu için ayrı ayrı analiz edildiğinde tanı anındaki primer tümöre ait ADCmean’in düşük olması yanıtı olumlu etkilerken, sağkalımı olumsuz etkilemiştir. Primer tümöre ait yüksek SUV parametrelerine sahip tümörlerde yanıt daha iyi bulunurken, hastalısız sağkalım daha kötü bulunmuştur. Lenf noduna ait yüksek

SUV parametreleri ise tedavi yanıtını ve hastalısız sağkalımı olumlu etkilemiştir ($p<0,05$). Yanıt oranları incelendiğinde primer tümöre ve lenf noduna ait düşük SUV max, SUV mean ve TLG yanıt oranları hastalısız sağkalımı olumsuz etkilemişlerdir ($p<0,05$). SUV max ve SUV mean T evresi ile korele bulunmuştur. Yüksek T evresi hastalısız sağkalımı olumsuz etkilemiştir ($p<0,05$).

SONUÇ

Nazofarenks kanserinde ADC ve SUV parametreleri tedaviye yanıtı ve sağkalımı etkileyen önemli parametrelerdir. ADC ve SUV parametrelerinin beraber değerlendirilmesi prognoz hakkında daha fazla bilgi sağlayabilir. PET/MR'ın yakın gelecekte ülkemizde kullanımının artması ile bu parametrelerin aynı tetkikle elde edilebilmesi ve hastaların daha iyi değerlendirilebilmesi mümkün olacaktır.

Anahtar kelimeler: Nazofarenks kanseri, Difüzyon ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleme, DAMRG, Pozitron emisyon tomografisi, PET/BT, ADC, SUV, MTV, TLG, Yanıt, Prognoz

8. ABSTRACT

The Predictive and Prognostic Value of Diffusion Weighted Magnetic Resonance and FDG PET/CT Imaging in Nasopharyngeal Carcinoma

PURPOSE

In this study, we aimed to analyse the effect of metabolic activity and diffusion limitation on treatment responses and prognoses of patients with the diagnose of nasopharyngeal cancer treated with chemoradiotherapy.

METHOD

The records of 43 patients with nasopharyngeal cancer treated with chemoradiotherapy between 2008-2015 at Akdeniz University Medical Faculty Department of Radiation Oncology were reviewed retrospectively. Positron emission tomography/computerized tomography (PET/CT) and diffusion weighted magnetic resonance (DWMR) images obtained before and 3 months after treatment were analysed. Standardized uptake values (SUVmax, SUVmean, MTV, TLG) parameters indicating metabolic activity and apparent diffusion coefficient (ADC) values reflecting diffusion limitation were established from PET/CT and DWMR, respectively. The relation between ADCmean and SUV parameters was tested and the effects of these parameters on treatment response and prognosis were studied.

RESULTS

Average follow-up was 46 months. While 36 patients received concurrent chemoradiotherapy, 17 patients received neoadjuvant chemotherapy (CT). Adjuvant CT was given to 14 patients. Radiotherapy was given with intensity modulated radiotherapy technique and 70 Gy was applied in 2 Gy fractions for primary neoplasm and metastatic lymph nodes. When the parameters of DAMRG, PET/CT before and 3 months after treatment analysed separately for the primary neoplasm and metastatic lymph nodes, high ADCmean of primary neoplasm at diagnosis was determined to affect treatment response negatively but disease free survival rate positively ($p < 0.05$). On the other hand higher percentage response of ADCmean

correlated with higher survival ($p < 0.05$). ADCmean values of lymph nodes were not found to effect treatment response and survival. When we analysed the effects of SUV parameters; we observed that the responses of primary tumors with high SUV parameters responded better ($p < 0.05$). However disease-free-survival rates of the tumors with high SUVmax values were lower ($p < 0.05$). Interestingly, the high SUV parameters of lymph nodes affected positively both response and survival which is different from that of primary tumor ($p < 0.05$). When the rates of responses were examined it was seen that the low values of SUVmax, SUVmean, and TLG percentage responses affect disease-free-survival negatively ($p < 0.05$). SUVmax and SUVmean were found to be correlated with the stage of T.

CONCLUSION

ADC and SUV parameters are the important parameters which affect the response of tumor and disease-free-survival in nasopharynx cancer. Interpreting ADC and SUV parameters together may provide further information about response and prognosis. In the short run, it will be possible to obtain these two parameters' results in the same verification and evaluate the situation of patients better with the increasing using of PET/MR in Turkey.

Key words: Nasopharyngeal carcinoma, Diffusion-weighted magnetic resonance imaging, DWMRI, PET CT, ^{18}F fluorodeoxyglucose, Positron emission tomography, ADC, SUV, MTV, TLG, Prognosis, Response, IMRT, Radiotherapy

9. KAYNAKLAR

1. Ng SH, Chang TC, Ko SF. Nasopharyngeal carcinoma: MRI and CT assessment. *Neuroradiology* 1997; 39(10): 741–6.
2. van den Brekel MW, Stel HV, Castelijns JA. Cervical lymph node metastasis: assessment of radiologic criteria. *Radiology* 1990; 177(2): 379–84.
3. Chang JT, Chan SC, Yen TC. Nasopharyngeal carcinoma staging by (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62(2): 501–7.
4. Apparent diffusion coefficient is a prognostic factor of head and neck squamous cell carcinoma treated with radiotherapy.
5. Kwong DL, Nicholls J, Wei WI. The time course of histologic remission after treatment of patients with nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* 1999; 85(7): 1446–53.
6. Yen RF, Hung RL, Pan MH. 18-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography in detecting residual/recurrent nasopharyngeal carcinomas and comparison with magnetic resonance imaging. *Cancer* 2003; 98(2): 283–7.
7. Miran Han. The Correlations Between MRI Perfusion, Diffusion Parameters, and 18F-FDG PET Metabolic Parameters in Primary Head-and-Neck Cancer.
8. Perez And Brady's Principles And Practice Of Radiation Oncology Sixth Edition 2015 s730-734-736-739-749-752-753-756
9. Lanier A, Bender T, Talbot M. Nasopharyngeal carcinoma in Alaskan Eskimos Indians, and Aleuts: a review of cases and study of Epstein-Barr virus, HLA, and environmental risk factors. *Cancer* 1980; 46(9): 2100–6.
10. Parkin D, Muir C, Whelan S. Cancer incidence in five continents. In: Parkin D, et al., eds. *Epidemiology*. Lyon, France: IARC Scientific Publications 1992.
11. Curado M, Edwards B, Shin H. Cancer incidence in five continents. Lyon, France: IARC Scientific Publications 2007; IX (160).
12. Eser SOS, Yakut C, Nazlı T. Cancer incidence in Izmir, Turkey, 1998–2002. In: Curado MP, Edwards B, Shin HR, Storm H, Ferlay M, Heanue M, et al., editors. *Cancer incidence in five continents, Vol IX*. IARC Scientific Publications, 2007, no. 160. Lyon: IARC.
13. Ferlay J, Shin H, Bray F. *GLOBOCAN 2008, Cancer incidence and mortality worldwide: IARC Cancer Base No. 10*. [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer 2010.

14. Balakrishnan U. An additional younger-age peak for cancer of the nasopharynx. *Int J Cancer* 1975; 15(4): 651–7.
15. Singh W. Nasopharyngeal carcinoma in Caucasian children. A 25-year study. *J Laryngol Otol* 1987; 101(12): 1248–53.
16. Bei JX, Li Y, Jia WH. A genome-wide association study of nasopharyngeal carcinoma identifies three new susceptibility loci. *Nat Genet* 2010; 42(7): 599–603.
17. Lu SJ, Day NE, Degos L. Linkage of a nasopharyngeal carcinoma susceptibility locus to the HLA region. *Nature* 1990; 346(6283): 470–1.
18. Tai TM. Descriptive epidemiology of nasopharyngeal cancer. *Curr Opin Oncol* 2001; 8: 114.
19. Ho JH. An epidemiologic and clinical study of nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1978; 4(3-4): 182–98.
20. Teo PM, Leung SF, Yu P. A comparison of Ho's, International Union Against Cancer, and American Joint Committee stage classifications for nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* 1991; 67(2): 434–9.
21. Yu MC, Ho JH, Lai SH. Cantonese-style salted fish as a cause of nasopharyngeal carcinoma: report of a case-control study in Hong Kong. *Cancer Res* 1986; 46(2): 956–61.
22. Henderson BE, Louie E, Soo Hoo Jing J. Risk factors associated with nasopharyngeal carcinoma. *N Engl J Med* 1976; 295(20): 1101–6.
23. Nam JM, McLaughlin JK, Blot WJ. Cigarette smoking, alcohol, and nasopharyngeal carcinoma: a case-control study among U.S. whites. *J Natl Cancer Inst* 1992; 84(8): 619–22.
24. Buell P. Race and place in the etiology of nasopharyngeal cancer: a study based on California death certificates. *Int J Cancer* 1973; 11(2): 268–72.
25. King H, Haenszel W. Cancer mortality among foreign- and native-born Chinese in the United States. *J Chronic Dis* 1973; 26(10): 623–46.
26. Dickson RI, Flores AD. Nasopharyngeal carcinoma: an evaluation of 134 patients treated between 1971–1980. *Laryngoscope* 1985; 95(3): 276–83.
27. Vasef MA, Ferlito A, Weiss LM. Nasopharyngeal carcinoma, with emphasis on its relationship to Epstein-Barr virus. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1997; 106(4): 348–56.
28. Gulley ML. Molecular diagnosis of Epstein-Barr virus-related diseases. *J Mol Diagn* 2001; 3(1): 1–10.

29. Brooks L, Yao QY, Rickinson AB. Epstein-Barr virus latent gene transcription in nasopharyngeal carcinoma cells: coexpression of EBNA1, LMP1, and LMP2 transcripts. *J Virol* 1992; 66(5): 2689–2697.
30. Kung CP, Meckes DG Jr, Raab-Traub N. Epstein-Barr Virus LMP1 Activates EGFR, STAT3, and ERK through Effects on PKC{delta}. *J Virol* 2011; 85(9): 4399-408.
31. Mainou BA, Raab-Traub N. LMP1 strain variants: biological and molecular properties. *J Virol* 2006; 80(13): 6458–68.
32. Wang D, Liebowitz D, Kieff E. An EBV membrane protein expressed in immortalized lymphocytes transforms established rodent cells. *Cell* 1985; 43(3 Pt 2): 831–40.
33. Poon PY, Tsang VH, Munk PL. Tumour extent and T stage of nasopharyngeal carcinoma: a comparison of magnetic resonance imaging and computed tomographic findings. *Can Assoc Radiol J* 2000; 51(5): 287–95, quiz 286.
34. Lanzieri CF, Bangert B. Magnetic resonance imaging of the nasopharynx. *Top Magn Reson Imaging* 1990; 2(4): 39-47.
35. Mancuso AA, Bohman L, Hanafee W. Computed tomography of the nasopharynx: normal and variants of normal. *Radiology* 1980; 137(1 Pt 1): 113–21.
36. Sievers KW, Greess H, Baum U. Paranasal sinuses and nasopharynx CT and MRI. *Eur J Radiol* 2000; 33(3): 185–202.
37. Dillon WP, Harnsberger HR. The impact of radiologic imaging on staging of cancer of the head and neck. *Semin Oncol* 1991; 18(2): 64–79.
38. Glazer HS, Niemeyer JH, Balfe DM. Neck neoplasms: MR imaging. Part II. Posttreatment evaluation. *Radiology* 1986; 160(2): 349–54.
39. Liu FY, Lin CY, Chang JT. 18F-FDG PET can replace conventional work-up in primary M staging of nonkeratinizing nasopharyngeal carcinoma. *J Nucl Med* 2007; 48(10): 1614-9.
40. Gordin A, Golz A, Daitzchman M. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography imaging in patients with carcinoma of the nasopharynx: diagnostic accuracy and impact on clinical management. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68(2): 370–6.
41. Neel HB 3rd. Nasopharyngeal carcinoma: diagnosis, staging, and management. *Oncology (Williston Park)* 1992; 6(2): 87–95; discussion 99–102.
42. Zeng Y. Seroepidemiological studies on nasopharyngeal carcinoma in China. *Adv Cancer Res* 1985; 44: 121-38.

43. Zong YS, Sham JS, Ng MH. Immunoglobulin A against viral capsid antigen of Epstein-Barr virus and indirect mirror examination of the nasopharynx in the detection of asymptomatic nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* 1992; 69(1): 3–7.
44. Cammoun M, Ellouz R, Behi J, Attia RB. Histological types of nasopharyngeal carcinoma in an intermediate risk area. *IARC Sci Publ* 1978; 20: 13–26.
45. Shanmugaratnam K, Sobin LH. Histological typing of tumours of the upper respiratory tract and ear. 2nd ed. Heidelberg: Springer-Verlag 1991
46. AJCC: Pharynx. Manual for Staging of Cancer, ed. H.D. In Beahrs OH, Hultner RVP, Kennedy BJ, et al, eds. Vol. 31. Philadelphia: JB Lippincott Co., 1992.
47. UICC: Pharynx. TNM Atlas, ed. e.a. In Spiessl B, eds. Vol. 20. Berlin: Springer-Verlag, 1992.
48. Edge SB. American Joint Committee on Cancer. AJCC cancer staging manual, 7th ed. New York: Springer, 2010: xiv, 648.
49. King AD, Ahuja AT, Leung SF. Neck node metastases from nasopharyngeal carcinoma: MR imaging of patterns of disease. *Head Neck* 2000; 22(3): 275–81.
50. Neel HB 3rd, Taylor WF. New staging system for nasopharyngeal carcinoma. Long-term outcome. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1989; 115(11): 1293–303.
51. Liu MZ, Tang LL, Zong JF. Evaluation of sixth edition of AJCC staging system for nasopharyngeal carcinoma and proposed improvement. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 70(4): 1115–1123.
52. Sham JS, Wei WI, Nicholls J. Extent of nasopharyngeal carcinoma involvement inside the nasopharynx. Lack of prognostic value on local control. *Cancer* 1992; 69(4): 854-9.
53. Xiao GL, Gao L, Xu GZ. Prognostic influence of parapharyngeal space involvement in nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52(4): 957–63.
54. Ho HC, Lee MS, Hsiao SH. Prognostic influence of parapharyngeal extension in nasopharyngeal carcinoma. *Acta Otolaryngol* 2008; 128(7): 790–8.
55. Mao YP, Xie FY, Liu LZ. Re-evaluation of 6th edition of AJCC staging system for nasopharyngeal carcinoma and proposed improvement based on magnetic resonance imaging. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 73(5): 1326–34.
56. Huang SC. Nasopharyngeal cancer: a review of 1605 patients treated radically with cobalt 60. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1980; 6(4): 401–7.

57. Sham JS, Cheung YK, Choy D. Cranial nerve involvement and base of the skull erosion in nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* 1991; 68(2): 422–6.
58. Roh JL, Sung MW, Kim KH. Nasopharyngeal carcinoma with skull base invasion: a necessity of staging subdivision. *Am J Otolaryngol* 2004; 25(1): 26–32.
59. Zheng Z, Pan J, Chu B. Downregulation and abnormal expression of E-cadherin and beta-catenin in nasopharyngeal carcinoma: close association with advanced disease stage and lymph node metastasis. *Hum Pathol* 1999; 30(4): 458–66.
60. Ferlito A, Altavilla G, Rinaldo A. Basaloid squamous cell carcinoma of the larynx and hypopharynx. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1997; 106(12): 1024–35.
61. Chan J, Bray F, McCarron P. Nasopharyngeal carcinoma. In: Pathology and genetics of head and neck tumours. World Health Organization classification of tumours. Lyon, France: IARC Press 2005; 85–97.
62. Niedobitek G. Epstein-Barr virus infection in the pathogenesis of nasopharyngeal carcinoma. *Mol Pathol* 2000; 53(5): 248–54.
63. Sham JS, Choy D. Prognostic factors of nasopharyngeal carcinoma: a review of 759 patients. *Br J Radiol* 1990; 63(745): 51–8.
64. Teo P, Yu P, Lee WY. Significant prognosticators after primary radiotherapy in 903 nondisseminated nasopharyngeal carcinoma evaluated by computer tomography. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 36(2): 291–304.
65. Heng DM, Wee J, Fong KW. Prognostic factors in 677 patients in Singapore with nondisseminated nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* 1999; 86(10): 1912–20.
66. Lee AW, Foo W, Law SC. Staging of nasopharyngeal carcinoma: from Ho's to the new UICC system. *Int J Cancer* 1999; 84(2): 179–87.
67. Chua DT, Sham JS, Kwong DL. Prognostic value of paranasopharyngeal extension of nasopharyngeal carcinoma. A significant factor in local control and distant metastasis. *Cancer* 1996; 78(2): 202–10.
68. Sham JS, Choy D. Prognostic value of paranasopharyngeal extension of nasopharyngeal carcinoma on local control and short-term survival. *Head Neck* 1991; 13(4): 298–310.
69. Ma J, Mai HQ, Hong MH. Is the 1997 AJCC staging system for nasopharyngeal carcinoma prognostic ally useful for Chinese patient populations? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50(5): 1181–9.
70. Cheng SH, Tsai SY, Yen KL. Prognostic significance of parapharyngeal space venous plexus and marrow involvement: potential landmarks of dissemination

- for stage I-III nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61(2): 456–65.
71. Feng AC, Wu MC, Tsai SY. Prevertebral muscle involvement in nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65(4): 1026–35.
 72. Lee CC, Chu ST, Chou P. The prognostic influence of prevertebral space involvement in nasopharyngeal carcinoma. *Clin Otolaryngol* 2008; 33(5): 442–9.
 73. Perez CA, Ackerman LV, Mill WB. Cancer of the nasopharynx. Factors influencing prognosis. *Cancer* 1969; 24(1): 1–17.
 74. Bohorquez J. Factors that modify the radio-response of cancer of the nasopharynx. *AJR Am J Roentgenol* 1976; 126(4): 863–76.
 75. Applebaum EL, Mantravadi P, Haas R. Lymphoepithelioma of the nasopharynx. *Laryngoscope* 1982; 92(5): 510–4.
 76. Marks JE, Phillips JL, Menck HR. The National Cancer Data Base report on the relationship of race and national origin to the histology of nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* 1998; 83(3): 582–8.
 77. Lynn TC, Tu SM, Kawamura A Jr. Long-term follow-up of IgG and IgA antibodies against viral capsid antigens of Epstein-Barr virus in nasopharyngeal carcinoma. *J Laryngol Otol* 1985; 99(6): 567–72.
 78. de-Vathaire F, Sancho-Garnier H, de-The H. Prognostic value of EBV markers in the clinical management of nasopharyngeal carcinoma (NPC): a multicenter follow-up study. *Int J Cancer* 1988; 42(2): 176–81.
 79. Fan H, Nicholls J, Chua D. Laboratory markers of tumor burden in nasopharyngeal carcinoma: a comparison of viral load and serologic tests for Epstein-Barr virus. *Int J Cancer* 2004; 112(6): 1036–41.
 80. Shao JY, Li YH, Gao HY. Comparison of plasma Epstein-Barr virus (EBV) DNA levels and serum EBV immunoglobulin A/virus capsid antigen antibody titers in patients with nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* 2004; 100(6): 1162–70.
 81. Twu CW, Wang WY, Liang WM. Comparison of the prognostic impact of serum anti-EBV antibody and plasma EBV DNA assays in nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67(1): 130–7.
 82. Lo YM, Chan LY, Lo KW. Quantitative analysis of cell-free Epstein-Barr virus DNA in plasma of patients with nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Res* 1999; 59(6): 1188–91.
 83. Ma BB, King A, Lo YM. Relationship between pretreatment level of plasma Epstein-Barr virus DNA, tumor burden, and metabolic activity in advanced nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66(3): 714–20.

84. Lo YM, Chan LY, Chan AT. Quantitative and temporal correlation between circulating cell-free Epstein-Barr virus DNA and tumor recurrence in nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Res* 1999; 59(21): 5452–5.
85. Marks JE, Bedwinek JM, Lee F. Dose-response analysis for nasopharyngeal carcinoma: an historical perspective. *Cancer* 1982; 50(6): 1042–50.
86. Vikram B, Mishra UB, Strong EW. Patterns of failure in carcinoma of the nasopharynx: I. Failure at the primary site. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985; 11(8): 1455–9.
87. Mesic JB, Fletcher GH, Goepfert H. Megavoltage irradiation of epithelial tumors of the nasopharynx. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1981; 7(4): 447–53.
88. Lee AW, Chan DK, Fowler JF. Effect of time, dose and fractionation on local control of nasopharyngeal carcinoma. *Radiother Oncol* 1995; 36(1): 24–31.
89. Bakst RL, Lee N, Pfister DG. Hypofractionated dose-painting intensity modulated radiation therapy with chemotherapy for nasopharyngeal carcinoma: a prospective trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 80(1): 148–53.
90. Marcial VA, Hanley JA, Chang C. Split-course radiation therapy of carcinoma of the nasopharynx: results of a national collaborative clinical trial of the Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1980; 6(4): 409–14.
91. Ho JHC. Nasopharynx. In: Halnan KE, ed. *Treatment of cancer*. New York: Igaku-Shoin 1982; 249–68.
92. Chau RM, Teo PM, Choi PH. Three-dimensional dosimetric evaluation of a conventional radiotherapy technique for treatment of nasopharyngeal carcinoma. *Radiother Oncol* 2001; 58(2): 143–53.
93. Kutcher GJ, Fuks Z, Brenner H. Three-dimensional photon treatment planning for carcinoma of the nasopharynx. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21(1): 169–82.
94. Jen YM, Shih R, Lin YS. Parotid gland-sparing 3-dimensional conformal radiotherapy results in less severe dry mouth in nasopharyngeal cancer patients: a dosimetric and clinical comparison with conventional radiotherapy. *Radiother Oncol* 2005; 75(2): 204–9.
95. Nutting C, Dearnaley DP, Webb S. Intensity modulated radiation therapy: a clinical review. *Br J Radiol* 2000; 73(869): 459–69.
96. Xia P, Fu KK, Wong GW. Comparison of treatment plans involving intensity-modulated radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48(2): 329–37.

97. Eisbruch A, Ten Haken RK, Kim HM. Dose, volume, and function relationships in parotid salivary glands following conformal and intensity-modulated irradiation of head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45(3): 577–87.
98. Eisbruch A, Ship JA, Martel MK. Parotid gland sparing in patients undergoing bilateral head and neck irradiation: techniques and early results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 36(2): 469–80.
99. Lee N, Xia P, Quivey JM. Intensity-modulated radiotherapy in the treatment of nasopharyngeal carcinoma: an update of the UCSF experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53(1): 12–22.
100. Kam MK, Chau RM, Suen J. Intensity-modulated radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma: dosimetric advantage over conventional plans and feasibility of dose escalation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56(1): 145–57.
101. Butler EB, Teh BS, Grant WH 3rd. Smart (simultaneous modulated accelerated radiation therapy) boost: a new accelerated fractionation schedule for the treatment of head and neck cancer with intensity modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45(1): 21–32.
102. Amdur RJ, Liu C, Li J. Matching intensity-modulated radiation therapy to an anterior low neck field. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69(2 Suppl): 46–8.
103. Lee N, Mechalakos J, Puri DR. Choosing an intensity-modulated radiation therapy technique in the treatment of head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68(5): 1299–309.
104. Dabaja B, Salehpour MR, Rosen I. Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) of cancers of the head and neck: comparison of split-field and whole-field techniques. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63(4): 1000–5.
105. Amdur RJ, Li JG, Liu C. Unnecessary laryngeal irradiation in the IMRT era. *Head Neck* 2004; 26(3): 257–63; discussion 263–4.
106. Wang CC. Re-irradiation of recurrent nasopharyngeal carcinoma—treatment techniques and results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987; 13(7): 953–6.
107. Wang CC. Improved local control of nasopharyngeal carcinoma after intracavitary brachytherapy boost. *Am J Clin Oncol* 1991; 14(1): 5–8.
108. Zhang YW, Liu TF, Fi CX. Intracavitary radiation treatment of nasopharyngeal carcinoma by the high dose rate afterloading technique. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 16(2): 315–8.
109. Teo P, Leung SF, Choi P. Afterloading radiotherapy for local persistence of nasopharyngeal carcinoma. *Br J Radiol* 1994; 67(794): 181–5.

110. Pryzant RM, Wendt CD, Delclos L. Re-treatment of nasopharyngeal carcinoma in 53 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 22(5): 941-7.
111. Levendag PC, Peters R, Meeuwis CA. A new applicator design for endocavitary brachytherapy of cancer in the nasopharynx. *Radiother Oncol* 1997; 45(1): 95-8.
112. Wee J, Tan EH, Tai BC. Randomized trial of radiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy followed by adjuvant chemotherapy in patients with American Joint Committee on Cancer/International Union against cancer stage III and IV nasopharyngeal cancer of the endemic variety. *J Clin Oncol* 2005; 23(27): 6730-8.
113. Chi KH, Chang YC, Guo WY. A phase III study of adjuvant chemotherapy in advanced nasopharyngeal carcinoma patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52(5): 1238-44.
114. Rossi A, Molinari R, Boracchi P. Adjuvant chemotherapy with vincristine, cyclophosphamide, and doxorubicin after radiotherapy in local-regional nasopharyngeal cancer: results of a 4-year multicenter randomized study. *J Clin Oncol* 1988; 6(9): 1401-10.
115. Lin JC, Jan JS, Hsu CY. Phase III study of concurrent chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for advanced nasopharyngeal carcinoma: positive effect on overall and progression-free survival. *J Clin Oncol* 2003; 21(4): 631-7.
116. Chan AT, Leung SF, Ngan RK. Overall survival after concurrent cisplatin-radiotherapy compared with radiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97(7): 536-9.
117. Oh JL, Vokes EE, Kies MS. Induction chemotherapy followed by concomitant chemoradiotherapy in the treatment of locoregionally advanced nasopharyngeal cancer. *Ann Oncol* 2003; 14(4): 564-9.
118. Chan AT, Ma BB, Lo YM. Phase II study of neoadjuvant carboplatin and paclitaxel followed by radiotherapy and concurrent cisplatin in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: therapeutic monitoring with plasma Epstein-Barr virus DNA. *J Clin Oncol* 2004; 22(15): 3053-60.
119. Al-Amro A, Al-Rajhi N, Khafaga Y. Neoadjuvant chemotherapy followed by concurrent chemo-radiation therapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62(2): 508-13.
120. Yau TK, Lee AW, Wong DH. Treatment of Stage IV (A-B) nasopharyngeal carcinoma by induction-concurrent chemoradiotherapy and accelerated fractionation: impact of chemotherapy schemes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66(4): 1004-10.

121. Hui EP, Ma BB, Leung SF. Randomized phase II trial of concurrent cisplatin-radiotherapy with or without neoadjuvant docetaxel and cisplatin in advanced nasopharyngeal carcinoma. *J Clin Oncol* 2009; 27(2): 242–9.
122. Kwong DL, Wei WI, Cheng AC. Long term results of radioactive gold grain implantation for the treatment of persistent and recurrent nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* 2001; 91(6): 1105–13.
123. Chong VF, Fan YF. Detection of recurrent nasopharyngeal carcinoma: MR imaging versus CT. *Radiology* 1997; 202(2): 463–70.
124. Ragab SM, Erfan FA, Khalifa MA. Detection of local failures after management of nasopharyngeal carcinoma: a prospective, controlled trial. *J Laryngol Otol* 2008; 122(11): 1230–4.
125. Suarez C, Rodrigo JP, Rinaldo A. Current treatment options for recurrent nasopharyngeal cancer. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2010; 267(12): 1811–24.
126. Gong QY, Zheng GL, Zhu HY. MRI differentiation of recurrent nasopharyngeal carcinoma from postradiation fibrosis. *Comput Med Imaging Graph* 1991; 15(6): 423–9.
127. Chong VF, Fan YF. Skull base erosion in nasopharyngeal carcinoma: detection by CT and MRI. *Clin Radiol* 1996; 51(9): 625–31.
128. Chong VF, Fan YF, Khoo JB. Nasopharyngeal carcinoma with intracranial spread: CT and MR characteristics. *J Comput Assist Tomogr* 1996; 20(4): 563–9.
129. Kostakoglu L, Uysal U, Ozyar E. Monitoring response to therapy with thallium-201 and technetium-99m-sestamibi SPECT in nasopharyngeal carcinoma. *J Nucl Med* 1997; 38(7): 1009–14.
130. Vincent Lai, Pek Lan Khong Updates on MR imaging and 18F-FDG PET/CT imaging in nasopharyngeal carcinoma V. Lai, P.L. Khong / *Oral Oncology* 50 (2014) 539–548
131. Thoeny HC, De Keyzer F, King AD. Diffusion-weighted MR imaging in the head and neck. *Radiology* 2012; 263(1): 19–32.
132. Vandecaveye V, Dirix P, De Keyzer F, de Beeck KO, Vander Poorten V, Roebben I, et al. Predictive value of diffusion-weighted magnetic resonance imaging during chemoradiotherapy for head and neck squamous cell carcinoma. *Eur Radiol* 2010; 20(7): 1703–14.
133. Wei WI, Yuen AP, Ng RW. Quantitative analysis of plasma cell-free Epstein-Barr virus DNA in nasopharyngeal carcinoma after salvage nasopharyngectomy: a prospective study. *Head Neck* 2004; 26(10): 878–83.

134. Yau TK, Sze WM, Lee WM. Effectiveness of brachytherapy and fractionated stereotactic radiotherapy boost for persistent nasopharyngeal carcinoma. *Head Neck* 2004; 26(12): 1024–30.
135. Lee AW, Foo W, Law SC. Reirradiation for recurrent nasopharyngeal carcinoma: factors affecting the therapeutic ratio and ways for improvement. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 38(1): 43–52.
136. Teo PM, Kwan WH, Chan AT. How successful is high-dose (> or = 60 Gy) reirradiation using mainly external beams in salvaging local failures of nasopharyngeal carcinoma? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 40(4): 897–913.
137. Chen AM, Phillips TL, Lee NY. Practical considerations in the re-irradiation of recurrent and second primary head-and-neck cancer: who, why, how, and how much? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81(5): 1211–9.
138. Chua DT, Sham JS, Hung KN. Stereotactic radiosurgery as a salvage treatment for locally persistent and recurrent nasopharyngeal carcinoma. *Head Neck* 1999; 21(7): 620–6.
139. Chang JT, See LC, Liao CT. Locally recurrent nasopharyngeal carcinoma. *Radiother Oncol* 2000; 54(2): 135–42.
140. Lu TX, Mai WY, Teh BS. Initial experience using intensity-modulated radiotherapy for recurrent nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 58(3): 682–7.
141. Chua DT, Sham JS, Leung LH. Re-irradiation of nasopharyngeal carcinoma with intensity-modulated radiotherapy. *Radiother Oncol* 2005; 77(3): 290–4.
142. Koutcher L, Lee N, Zelefsky M. Reirradiation of locally recurrent nasopharynx cancer with external beam radiotherapy with or without brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76(1): 130–7.
143. Qiu S, Lin S, Tham IW. Intensity-modulated radiation therapy in the salvage of locally recurrent nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 83(2): 676–83.
144. Poon D, Yap SP, Wong ZW. Concurrent chemoradiotherapy in locoregionally recurrent nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 59(5): 1312–8.
145. Wei WI, Ho CM, Wong MP. Pathological basis of surgery in the management of postradiotherapy cervical metastasis in nasopharyngeal carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1992; 118(9): 923–9; discussion 930.
146. Hsu MM, Ko JY, Sheen TS. Salvage surgery for recurrent nasopharyngeal carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1997; 123(3): 305–9.

147. Fee WE Jr, Gilmer PA, Goffinet DR. Surgical management of recurrent nasopharyngeal carcinoma after radiation failure at the primary site. *Laryngoscope* 1988; 98(11): 1220–6.
148. Fee WE Jr, Roberson JB Jr, Goffinet DR. Long-term survival after surgical resection for recurrent nasopharyngeal cancer after radiotherapy failure. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1991; 117(11): 1233–6.
149. Wei WI, Sham JS. Nasopharyngeal carcinoma. *Lancet* 2005; 365(9476): 2041–54.
150. Chang KP, Hao SP, Tsang NM. Salvage surgery for locally recurrent nasopharyngeal carcinoma-A 10-year experience. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004; 131(4): 497–502.
151. Danesi G, Zanoletti E, Mazzoni A. Salvage surgery for recurrent nasopharyngeal carcinoma. *Skull Base* 2007; 17(3): 173–80.
152. Wei WI. Cancer of the nasopharynx: functional surgical salvage. *World J Surg* 2003; 27(7): 844–8.
153. Hao SP, Tsang NM, Chang KP. Nasopharyngectomy for recurrent nasopharyngeal carcinoma: a review of 53 patients and prognostic factors. *Acta Otolaryngol* 2008; 128(4): 473–81.
154. Wang CC. Improved local control of nasopharyngeal carcinoma after intracavitary brachytherapy boost. *Am J Clin Oncol* 1991; 14(1): 5–8.
155. Hara W, Loo BW Jr, Goffinet DR. Excellent local control with stereotactic radiotherapy boost after external beam radiotherapy in patients with nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 71(2): 393–400.
156. Sanchiz F, Milla A, Torner J. Single fraction per day versus two fractions per day versus radiochemotherapy in the treatment of head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 19(6): 1347–50.
157. Perez CA, Devineni VR, Marcial-Vega V. Carcinoma of the nasopharynx: factors affecting prognosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 23(2): 271–80.
158. Al-Sarraf M, LeBlanc M, Giri PG. Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: phase III randomized Intergroup study 0099. *J Clin Oncol* 1998; 16(4): 1310–7.
159. Langendijk JA, Leemans CR, Buter J. The additional value of chemotherapy to radiotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma: a meta-analysis of the published literature. *J Clin Oncol* 2004; 22(22): 4604–12.
160. Hoppe RT, Goffinet DR, Bagshaw MA. Carcinoma of the nasopharynx. Eighteen years' experience with megavoltage radiation therapy. *Cancer* 1976; 37(6): 2605–12.

161. Mesic JB, Fletcher GH, Goepfert H. Megavoltage irradiation of epithelial tumors of the nasopharynx. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1981; 7(4): 447–53.
162. Bailet JW, Mark RJ, Abemayor E. Nasopharyngeal carcinoma: treatment results with primary radiation therapy. *Laryngoscope* 1992; 102(9): 965–72.
163. Wang C. Carcinoma of the nasopharynx. In: Wang CC, ed. *Radiation Therapy for Head and Neck Neoplasms: Indications, Techniques, and Results*. Chicago: Year Book Medical Publishers 1990; 261–83.
164. Chu AM, Flynn MB, Achino E. Irradiation of nasopharyngeal carcinoma: correlations with treatment factors and stage. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1984; 10(12): 2241–9.
165. Lee N, Xia P, Quivey JM. Intensity-modulated radiotherapy in the treatment of nasopharyngeal carcinoma: an update of the UCSF experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53(1): 12–22.
166. Lee N, Harris J, Garden AS. Intensity-modulated radiation therapy with or without chemotherapy for nasopharyngeal carcinoma: radiation therapy oncology group phase II trial 0225. *J Clin Oncol* 2009; 27(22): 3684–90.
167. Guo-Yi Zhang. Pretreatment Diffusion-Weighted MRI Can Predict the Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Patients with Nasopharyngeal Carcinoma.
168. Lorenzo Preda. Combining Standardized Uptake Value Of FDG-PET And Apparent Diffusion Coefficient Of DW-MRI Improves Risk Stratification in Head And Neck Squamous Cell Carcinoma.
169. Hong J. Value of magnetic resonance diffusion-weighted imaging for the prediction of radiosensitivity in nasopharyngeal carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013;149(5):707-13. doi: 10.1177/0194599813496537. Epub 2013 Jul 24
170. Early Assessment of Induction Chemotherapy Response of Nasopharyngeal Carcinoma by Pretreatment Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging
171. Zhang Y, Liu X, Zhang Y. Prognostic value of the primary lesion apparent diffusion coefficient (ADC) in nasopharyngeal carcinoma: a retrospective study of 541 cases. *Sci Rep* 2015;5:12242 CrossRef Medline
172. Hatakenaka M, Nakamura K, Yabuuchi H. Pretreatment apparent diffusion coefficient of the primary lesion correlates with local failure in head-and-neck cancer treated with chemoradiotherapy or radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81: 339–45 CrossRef Medline.
173. Hatakenaka M, Nakamura K, Yabuuchi H, Shioyama Y, Matsuo Y, Kamitani T, Yonezawa M, Yoshiura T, Nakashima T, Mori M, Honda H. Apparent

- diffusion coefficient is a prognostic factor of head and neck squamous cell carcinoma treated with radiotherapy. *Jpn J Radiol* 2014; 32(2): 80-9. doi: 10.1007/s11604-013-0272-y. Epub 2014 Jan 10. PMID:24408077
174. Hatakenaka M, Shioyama Y, Nakamura K. Apparent diffusion coefficient calculated with relatively high b-values correlates with local failure of head and neck squamous cell carcinoma treated with radiotherapy. *AJNR Am J Neuroradiol* 2011; 32: 1904–10 Cross Ref Medline
175. Chan SC1, Hsu CL, Yen TC, Ng SH, Liao CT, Wang HM. The role of 18F FDG PET/CT metabolic tumour volume in predicting survival in patients with metastatic nasopharyngeal carcinoma. *Oral Oncol* 2013; 49(1): 71-8. doi: 10.1016/j.oraloncology. 2012.07.016. Epub 2012 Sep 5.
176. Xie P1, Yue JB, Zhao HX, Sun XD, Kong L, Fu Z, Yu JM. Prognostic value of 18F-FDG PET-CT metabolic index for nasopharyngeal carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2010; 136(6): 883-9. doi: 10.1007/s00432-009-0729-7. Epub 2009 Nov 20.
177. Jieliu Yu, Timothy Cooley, Minh-Tam Truong, Gustavo Mercier and Rathan M. Subramaniam Head and neck squamous cell cancer (stages III and IV) induction chemotherapy assessment: Value of FDG volumetric imaging parameters *Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology* 2014; 58: 18–24.
178. Ho KC, Lin G, Wang JJ, Lai CH, Chang CJ, Yen TC. Correlation of apparent diffusion coefficients measured by 3T diffusion-weighted MRI and SUV from FDG PET/CT in primary cervical cancer, *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 36: 200–8.
179. Fruehwald-Pallamar J, Czerny C, Mayerhoefer ME, Halpern BS, Eder-Czembirek C, Brunner M, Schuetz M, Weber M, Fruehwald L, Herneth AM. Functional imaging in head and neck squamous cell carcinoma: correlation of PET/CT and diffusion-weighted imaging at 3 Tesla *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011; 38(6): 1009-19. doi: 10.1007/s00259-010-1718-4. Epub 2011 Apr 5.
180. Haerle SK, Huber GF, Hany TF, Ahmad N, Schmid DT. Is there a correlation between 18F-FDG-PET standardized uptake value, T-classification, histological grading and the anatomic subsites in newly diagnosed squamous cell carcinoma of the head and neck? *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2010; 267(10): 1635-40. doi: 10.1007/s00405-010-1348-2. Epub 2010 Aug 3.