

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYASYON ONKOLOJİSİ ANABİLİMDALI

**NAZOFARENKS KANSERİ TANILI HASTALARDA TEDAVİ SONUÇLARIMIZ VE
PROGNOSTİK FAKTÖRLERİN İRDELENMESİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Gonca Dilek HANEDAN USLU

Trabzon- 2010

KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYASYON ONKOLOJİSİ ANABİLİMDALI

**NAZOFARENKS KANSERİ TANILI HASTALARDA TEDAVİ SONUÇLARIMIZ VE
PROGNOSTİK FAKTÖRLERİN İRDELENMESİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Gonca Dilek HANEDAN USLU

Tez Danışmanı: Yrd. Doç. Dr. Zümrüt BAHAT

Trabzon- 2010

GİRİŞ VE AMAÇ

Nazofarenks kanserleri (NFCa), bölgenin anatomik yerleşimi ve nazal kavite, paranasal sinüsler, oral kavite, kafa tabanı, orbita gibi yapılara komşuluğu nedeniyle tanı ve evrelemede zorluklar göstermektedir (1). Ayrıca bu anatomik komşuluklar, tedavi planlama ve uygulama sürecini etkilemektedir. İşlevsel ve anatomik yapının korunması, hastalık kontrolü kadar önemlidir. Bu nedenle, NFCa tedavisinde multidisipliner yaklaşım esastır. Morbidite ve mortalite riski nedeniyle NFCa’da cerrahinin yeri tanı ve kurtarma tedavileri ile sınırlıdır. Radyoterapi (RT) standart tedavi yaklaşımı olup özellikle erken evre hastalıkta en etkin yöntemdir. Eksternal radyoterapinin (EBRT) yanı sıra lokal nükste, rezidüel tümör varlığında ve EBRT sonrası adjuvan tedavide brakiterapi (BRT) kullanılmaktadır (2). Uzun yıllar boyunca tedavide yalnızca radyoterapi kullanılmıştır. Fakat hastaların büyük bölümünün lokal ileri evrede başvurmaları veya tanı alabilmeleri nedeniyle, tek başına radyoterapi hastalık kontrolünde yetersiz kalmaktadır. Özellikle bu grup hastalarda hastalık kontrolü ve sağkalımı arttırmak için kemoterapinin de tedaviye katılmasına yönelik çalışmalar yapılmış ve kemoterapinin radyoterapiye eklenmesinin, lokal ileri hastalıkta hastalıksız sağkalıma olan katkısı gösterilmiştir (3, 4).

NFCa’nın epidemiyolojik olarak Epstein Barr Virüsü (EBV) ile ilişkili olduğu kabul edilmektedir. Plazma EBV Deoksi Ribo Nükleikasiti’nin (DNA) nüks risk göstergesi olabileceği gösterilmiştir (5).

P53 bilinen en önemli tümör süpreser gen olup tüm kanserlerin yaklaşık %50 sinde, baş boyun skuamöz hücreli kanserlerinin yaklaşık %60-80’in de mutasyonu tespit edilmiştir. P53 proteinin prognostik önemi mesane, kolorektal ve prostat kanseri gibi tümörlerde gösterilmiştir. NFCa da prognostik önemi sınırlıdır, evre ve sağkalım ile ilişkisi de uyumlu değildir (6).

Erken evre lezyonlarda (T1–T2) EBRT iyi lokal kontrol oranı sağlar. İyi planlama ve uygulama ile eksternal radyoterapi T1–T2 tümörlerde en az %70-90 kür sağlarken, T3-T4 tümörlerde ise bu oranlar daha düşük olup %30-60 arasında değişmektedir. Bir randomize çalışmada eşzamanlı cisplatin 100 mg/m² (1, 22. ve 43. günlerde) ile eşzamanlı

konvansiyonel radyoterapi sonrasında uygulanan 3 kür adjuvan cisplatin ve 5-Fluourasil uygulamasının ileri evre hastalıkta genel sağkalımı iyileştirdiğini göstermiştir (eşzamanlı radyoterapi için 3 yıllık sağkalım sonuçları %76, iken yalnız radyoterapi için %46) (7).

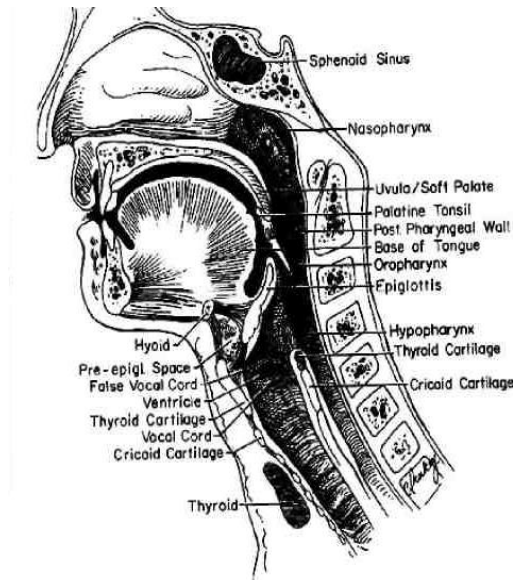
Genel sağkalımı etkileyen faktörler; tümör histolojisi, evresi, yaş, cinsiyet, kranial sinir tutulumu gibi hasta ve hastalığa bağlı faktörlerin yanı sıra, radyoterapi dozu ve fraksiyonasyonu, tedavi volümü, adjuvan kemoterapi (ADKT) ve neoadjuvan kemoterapi (NKT) tedavisi gibi faktörlerdir (8).

Bu sonuçlar ışığında biz de retrospektif olarak hastalarımızda kemoradyoterapi protokolümüzün, radyoterapi doz şemamızın, prognostik faktörlerle (yaş, cinsiyeti histopatoloji, evre), P53 ekspresyonu ile sağkalım ilişkisini ve literatürle uyumunu araştırmayı planladık.

GENEL BİLGİLER

2.1 Anatomi

Nazofarenks, nazal kavitenin arkasında, kafa tabanının altına yerleşmiş olan irregüler küboidal açık bir odacıktır. Yüksekliği ve genişliği 2.5-3 cm, derinliği üst kısımda 2.5-3 cm, alt kısımda 4-4.5 cm olup hacmi 14-15 cm³ kadardır. Önde posterior konkalar aracılığı ile nazal kaviteye açılır. Tavanı (forniks) sfenoid kemiğin altında bulunur. Arka duvarını clivus ve ilk iki servikal vertebra, alt duvarını palatum molle oluşturur. Yan ve arka duvarlar; karotis kanalının medialindeki petröz piramidin tepe noktasının altından iki taraflı yayılan parafarengeal fasyadan oluşur (Resim 1) (10).



Resim 1 Nazofarenksin konumu ve diğer yapılarla ilişkisi

Yan duvarlar en geniş yüzeye sahiptir, her iki tarafta östaki tüplerinin farenkse açıldığı delikler vardır. Bu deliği üstten, arkadan ve önden sınırlayan üçgen şeklinde torus tubarius çevreler. Torus tubariusu örten mukoza altında lenfatik doku ve folliküller bulunur (Gerlach bademciği). Nazofarenks tavanını örten mukoza içinde de lenfatik doku ve düğümler vardır. Bunlar da tonsilla pharyngeayı oluştururlar (Tablo 1) (10).

Tablo 1: Nazofarenksi oluşturan duvarlar ve içerdikleri yapılar

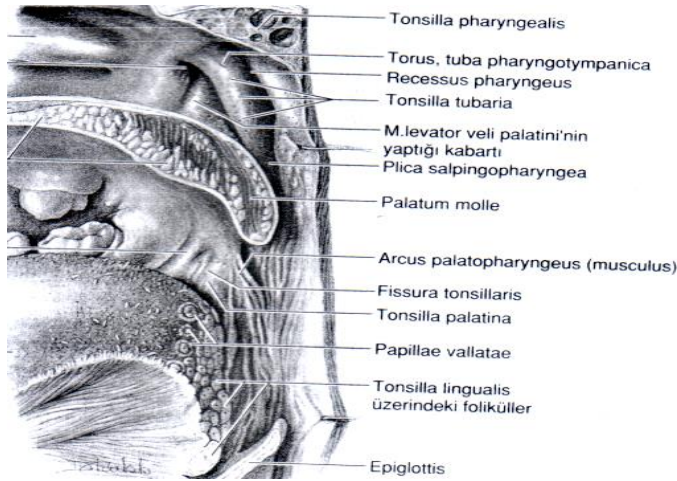
| Duvar | Yapılar |
|-----------------|---|
| Anterior duvar | Burun boşluğu ve koanalar |
| Posterior duvar | İçten-dışa: farenks mukozası, farengeal aponevroz superior konstriktör kas, bukkofarengeal faysa |
| Lateral duvar | Superior konstriktör kas, östaki tüpü orifisi, torus tubarius ve rosenmüller fossa, retroparotid alan |
| Üst duvar | Sfenoid kemik, oksipital kemiğin tabanı ve atlasın ön yayı |

Östaki borusu yan duvara açılır; östaki borusunun posterioru kıkırdak yapısında olup torus tubariusun arkasından sırt yaparak nazofarenkse doğru açılır. Östaki tüpünün önünde farenksin yan duvarı maksillofarengeal aralıkla ilişkilidir ve buradan mandibuler sinir geçer. Östaki tüpünün arkasında Rosenmüller fossa vardır ve retroparotid aralıkla sıkı bağlantı içindedir. Bu aralık önde parotis bezi ve processus styloideus, arkada birinci servikal vertebranın transvers çıkıntısı ve lateralde sternokleido-mastoid kas ile sınırlıdır. Retroparotid aralıktan karotid arter, vena jugularis interna, lateral farengeal lenf bezleri, IX, X, XI, ve XII. kafa çiftleri ve servikal sempatik zincir geçer (10).

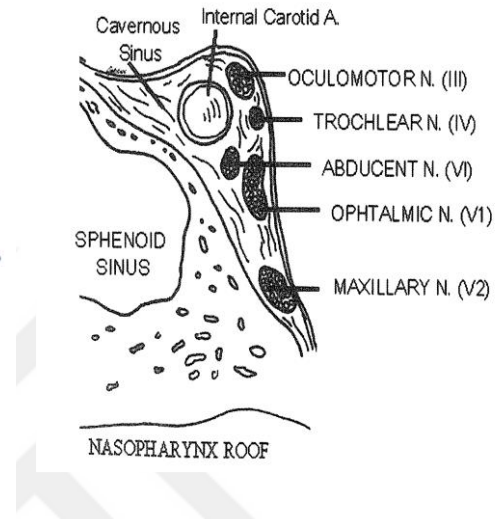
NFCa sıklıkla yan duvardan, çoğunlukla da rosenmüller fossasından ve nazofarenksin tavanından gelişir (1).

Nazofarenksin posterior ve lateral duvarlarını çevreleyen farengeal fasya, foramen lacerum çevresinde fibröz doku ile devam eder. Foramen lacerum direkt orta kranial fossaya açılır ve tümör yayılımında önemli yer tutar. Bunun yanında foramen ovale de

kraniuma geçişte zayıf bir noktadır. Bu geçiş yolu Gasser ganglionu ve dalları ve kavernöz sinüs açısından önemlidir. N. Abducens (nervius abducens) kavernöz sinüste, n. Oculomotorius n. trochlearis lateral duvarlarda, n. opticus ise bu sinüsün medialindedir (Resim 2, 3) (10).



Resim 2 Nazofarenksi oluşturan yapılar



Resim 3 Sfenoid sinüs ve ilişkili kranial sinirler

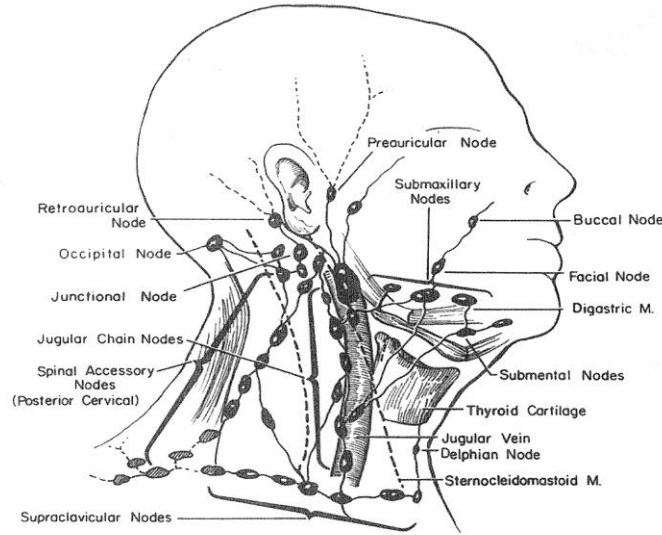
Bunlardan foramen lacerum ve foramen ovale, karsinomların nazofarenksten kraniuma geçen en uygun deliklerdir. Tümör buradan yukarı çıkarak kavernöz sinüs ve kranial sinirleri (III, IV, V ve VI. kranial sinirler) infiltre eder. Klinikte kranial sinir tutulumu hastaların %15 de VI, %7.7 de V ve %5.6 da VIII, X, XII sıklığındadır (11).

2.1.1 Lenfatik Drenaj

Nazofarenks bölgesi submukozal lenfatik ağ bakımından oldukça zengin olduğu için yüksek oranda boyunda lenf nodu metastazları görülür. Tümör hücreleri üç farklı lenf nod istasyonuna yayılır. Bu zengin kapiller pleksustan gelen lenf yolları ilk olarak retrofarengeal veya derin servikal lenf ganglionlarına drene olurlar. Retrofarengeal nodlar kafa tabanı yakınındadır ve bunların en üstteki grubuna Rouviere'in nodları adı verilir. Retrofarengeal nodlar 9, 10, 11 ve 12. kafa çiftleri ile yakın komşuluktadır (1).

Diğer lenfatik yol, juguler lenf nod zinciri ile karışan spinal aksesuar nod grupları

aracılığı ile derin servikal nodlara ulaşır. Derin servikal nodlar retromandibuler bölgeden toraks girişine kadar devam eder. Digastrik kasın hemen medialindeki 3-4 noddan oluşan superior medial nod grubu nazofarenks lenfatığını direkt veya retrofarengeal nodlar vasıtası ile indirekt yolla alır. Superior lateral ganglionlar özellikle ön nazofarenks lenfatığının büyük kısmını direkt alırlar (Resim 4) (1).



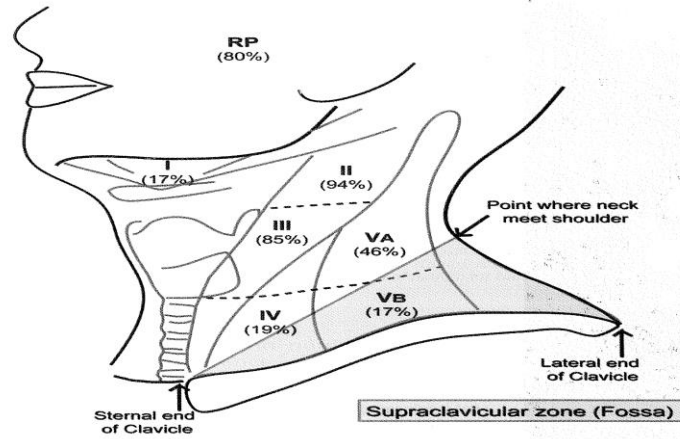
Resim 4 Boyun lenfatik sistemi ve yayılım yolları

Angulus mandibula bölgesinde büyükçe yapıda olan jugulodigastrik nod üçüncü yolu oluşturur, lateral farenks lenfatığını toplar. Nadiren preaurikuler lenf nodu metastazı olabilir. Bu yayılma yolu östaki tüpünün lenfatikleri aracılığı ile olur (1).

2.1.2 Lenfatik Yayılım

Boyun lenfatikleri 5 seviyede isimlendirilir. Level I: Submental, submandibular, Level II: Üst juguler, Level III: Orta juguler, Level IV: Alt juguler, Level V: Posterior servikal üçgen. Başvuruda %80-90 oranında lenfatik tutulum mevcuttur. Bilateral tutulma oranı %50'nin üzerindedir (9). Erken dönemde lateral ve posterior retrofarengeal lenfatik yayılım oluşur. Bilgisayarlı Tomografi (BT) veya Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) ile saptanabilir. Jugulodigastrik ve superior posterior servikal ganglionlar en sık tutulanlarıdır. Bunları daha sonra orta juguler, posterior servikal, alt juguler ve

supraklavikuler nod tutulumları izleyebilir (Resim 5) (1).



Resim 5 Lenfatik bölgelerin numaralandırılması ve NFCa'nın sıklık sırasına göre lenf nodu dağılımı

NFCa'da uzak metastazlar ile primer tümör evresinden ziyade, servikal nod tutulumu derecesi arasında bir korelasyon vardır. Metastazlar sırasıyla kemik, akciğer ve karaciğere olur (12).

2.1.3 Lokal Yayılım

NFCa sıklıkla lateral duvardan, özellikle de Rosenmüller fossasından çıkar. Sık rastlanan diğer bir bölge de, nazofarenks tavanıdır. En önemli ve en sık yayılım şekli; posterolateral yayılımdır. Posteriora doğru retrofarengeal boşluğa, prevertebral fascia ve kaslara, atlasın ön arkusuna doğru yayılır. Daha fazla ilerleme olduğunda servikal spinal kanala, posterior fossaya, medulla oblongataya ve buradan çıkan sinirlere invaze olabilir. Yanlara doğru retromandibuler bölgenin derin kaslarına ulaşan infiltrasyonlar önemlidir. Pterigoid kasların tutulumu trismus neden olur. Sempatik lifler tutulduğunda Horner Sendromu gelişir. Retrofarengeal ganglionların tutulumu ile 9-12. kafa çiftlerine ait semptomlar ortaya çıkabilir (1).

Öne doğru nazal kaviteye, etmoid hücrelere, maksiller antruma, lamina cribrosa yoluyla ön kranyal fossaya, pterigopalatin fossa yoluyla orbitalara ve infratemporal fossaya yayılabilir. Yukarı doğru yayılım ise genellikle, en zayıf nokta olan foramen lacerumdan olur. Bu yoldan kavernoöz sinüs tutulumu ile 3-6. kafa çiftlerini ilgilendiren

semptomlar olabilir. Yukarı doğru sfenoid sinüs aracılığı ile de yayılabilir. En seyrek görülen aşağı doğru yayılımdır. Yumuşak ve sert damak, oral kavite, tonsil ve dil köküne yayılabilir (1).

2.2 Epidemiyoloji ve etyoloji

NFCa'leri seyrek görülen tümörlerdir, fakat bazı bölgelerde insidansı bir hayli yüksektir. Endemik alanlar Güney Çin, Kuzey Afrika ve kuzey yarımkürenin uzak bölgeleridir. En sık Güney Çin'de Guandong bölgesinde $50/10^5$ sıklıkta ve Fianghai, Hong Kong, Singapur ve Malezya'da görülmektedir (13-15). Diğer Güney-Doğu Asya bölgelerinde $5-15/10^5$ orandadır. Avrupa ve Kuzey Amerika'da görülme sıklığı ise düşüktür ($0.5/10^5$).

NFCa'nın görülme sıklığı 20 yaştan sonra artar, iki pik yapar. Birinci pik EBV nedeniyle 15-25 yaşları arasında, ikinci pik insidansı 50-59 yaşlarında olmaktadır. Erkek/kadın hasta oranı 3/1'dir (9).

Etyolojide çevresel, viral ve genetik faktörler rol oynar. Nazal yoldan ilaç alımı, bir takım yağ ve kokuların inhalasyonu, bazı kimyasal maddelere (örneğin formaldehit gibi) maruz kalma, sigara ve alkolün de risk faktör oluşturduğuna ilişkin çalışmalar vardır. Endonezya ve Hong Kong'ta tuzlanmış balık yemenin, Çin'de ise yemek pişirmek için kullanılan odun ateşinin dumanının da nazal ve paranazal karsinomlara neden olabileceği bildirilmiştir (16).

Belirgin coğrafik veya ırksal dağılım nazofarengeal kanserlerde belirli genetik ve çevresel faktörlerin önemli rol oynadığını düşündürmektedir. Genetik değişiklikler tümör süpressör genlerin inaktivasyonu veya protoonkogenlerin aktivasyonu şeklindedir. DNA onarımı, apoptozis ve telomeraz aktivitesi ile ilgili genler de karsinogenez gelişiminde hedef değişiklikler arasında olabilir (17). Çinli hastalarda HLA-A2 ve HLA-BSN2 titrasyonları önemli ölçüde artmıştır (15). H2 lokus antijeni relativ riskin artışı ile bağıntılıdır. Bunun gibi Simons ve ark.'nın Singapore ag. ismini verdikleri BW46 geni yüksek risk oluşturmaktadır (18).

Moleküler genetik araştırmalar 3p, 11q, 13q, 14q kromozomlarında heterozigosite kaybı ve interferon A ve p16 lokusunu içeren kromozom 9p21-22 bölgesinin delesyonlarını

ortaya koymaktadır (19).

Hastalığın endemik olduğu bölgelerde toplumun diyetleri, hazırlığı, korunması ve tüketim şekilleri tümörün gelişimine katkıda bulunmaktadır (18). En önemlileri tuzlanmış balık ve et tüketimidir (20). Bu gibi yiyecekler uçucu nitrozaminler salgılar ve bu nazofarengeal mukoza üzerinde dağılır. Nazal yolla bitkisel ilaç kullanımı ek bir risk faktörünü oluşturmaktadır (21). Diğer çevresel faktörler arasında; yaşam alanında kirlilik, nazal hastalık, sigara ve mesleki faktörler sayılmaktadır (22). Alkol tüketiminin NFCa ile ilişkisi kesin olarak gösterilememiştir (16).

Primer olarak lenfoid veya epitelyal hücreleri enfekte eden EBV'nin etyolojik ajanlardan birisi olduğu ileri sürülmüştür. EBV antikoru olan VCA IgA ve IgG, EA-D IgA ve IgG indifferansiye ve nonkeratinize vakalarda yüksek düzeydedir (23-25). Yüksek insidans bölgelerinde NFCa'ya yönelik EBV serolojik profil taraması erken tanıda rol oynamaktadır (26). Ayrıca plazma EBV-DNA seviyesinin tedavi öncesi ve RT sonrası ölçümü izlemde nüksü veya tedavi başarısızlığını işaret edebileceği belirtilmiştir (27).

Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile EBV sekanslarının araştırılması, servikal lenf nodlarında squamöz hücreli malignite ile başvuran hastalardaki okkült nazofarenks karsinomunu ortaya çıkarmada yararlı görünmektedir. PCR tarama metodunun sensitivitesi serolojik metodunki ile benzerdir ve ikisinin kombinasyonu spesifiteyi büyük oranda arttırabilir (28).

P53 bilinen en önemli tümör süpreser gen olup, kromozom 17 de lokalizedir. Hücre siklusunda CDKI-CDK yolunu kontrol eder. Tüm kanserlerin yaklaşık %50'sinde, baş boyun skuamöz hücreli kanserlerinin yaklaşık %60-80'nin de mutasyonu tespit edilmiştir. P53 proteinin prognostik önemi mesane, kolorektal ve prostat kanseri gibi tümörlerde gösterilmiştir. NFCa'da prognostik önemi sınırlıdır, evre ve sağkalım ile ilişkisi de uyumlu değildir, bu konuda üç retrospektif çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalar hastaliksız sağkalım ile olan ilişkisini ortaya koymaktadır (6).

İlk olarak 1970'de NFCa'da EBV varlığı gösterilmiştir. Yüksek risk taşıyan endemik bölgelerde, hem primer hem metastatik tümörlerde EBV'e yönelik proteinler serolojik olarak ve dokuda takip edilerek tanı ve nükslerin izleminde kullanılmaktadır (29, 30).

2.3 Patolojik Sınıflama

Nazofarenks malignitelerinin yaklaşık %90'ını epidermoid veya indiferansiye karsinomlar oluşturmaktadır. Kalan %10'unda çoğunluğu lenfomalar olmak üzere plazmositoma, melanoma, rhabdomyosarkoma ve minör tükürük bezi tümörlerine rastlanmaktadır (9).

Patolojik sınıflaması Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 'nün histolojik klasifikasyonu diferansiyasyon derecesine göre yapılmaktadır (9) ;

WHO Tip I : İyi diferansiye/keratinize epidermoid karsinom

WHO Tip II : Nonkeratinize epidermoid karsinom

WHO Tip III : Kötü diferansiye/indiferansiye karsinom

İndiferansiye karsinomlar NFCa içinde önemli bir yer tutmaktadır. Çocukluk çağında rastlanan tümörlerin çoğunu oluşturur ve EBV ile ilişkilidir. Uzak metastaz oranları daha yüksek olmasına rağmen 5 yıllık sağkalım oranları daha iyi ve daha radyosensitifdirler (31). Endemik bölgelerde de yüksek oranda (%98) nonkeratinize/indiferansiye karsinom tipi görülür ve EBV ile ilişkilidir (32).

2.4 Tam

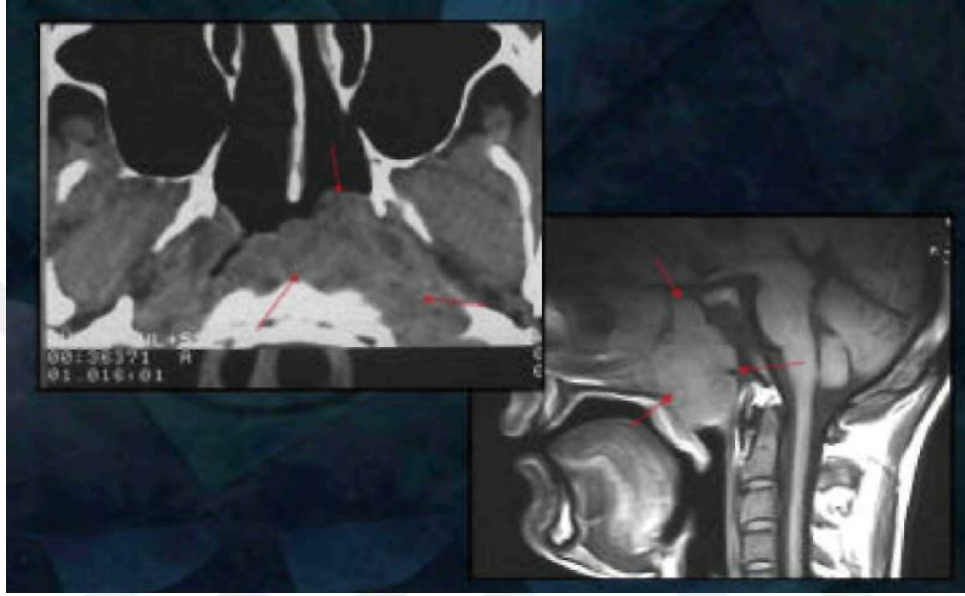
Tam bir anamnez alındıktan sonra fizik incelemeye geçilir. Tümör yayılımının görsel değerlendirmesi indirek posterior rinoskopi ile elde edilmektedir. Bununla birlikte orofarenks ve hipofarenksin digital muayenesi, tüm kranial sinirlerin test edilmesi ve timpanik membranın incelenmesi gerekmektedir (1).

Nazofarenksin inspeksiyonu ve görsel olarak direk biyopsileri genel anestezi altında fikse veya fleksibl endoskopi aracılığı ile sağlanmaktadır. Topikal anestezi ile özel eğri biyopsi forsepsi kullanılarak kör biyopsiler de alınabilmektedir.

İşitme yetisi primer tümör veya radyoterapi tedavisi ile etkilenebileceğinden odyolojik testlerin yapılması gereklidir.

Nazofarenks karsinomlarında gerek primer, gerek nodal hastalığın yaygınlığını belirlemek amacıyla güncel görüntüleme yöntemlerinden BT ve MRG yöntemleri kullanılmaktadır. Direk grafiler kemik lezyonlarının ancak küçük bir bölümünü

saptayabildiği için yetersizdir. Ayrıca, parafarengeal ve retrofarengeal alanlara, orofarenks ve orbitaya subklinik tümör uzanımı BT ve MRG ile saptanabilmektedir (Resim 6). Bu yöntemler diagnostik değeri dışında, evreleme ve tedavi sonrası izlem yönünden de önem taşımaktadır (33, 34).



Resim 6 NFCa'lı bir hastanın BT ve MRG Görüntüsü

MRG yüzeysel ve derin nazofarengeal dokuların gösterilmesinde, tümörün çevredeki normal dokulardan ayırımında ve retrofarengeal ve derin servikal nodların daha detaylı analizinde BT'den üstündür. Faringobasiler fasiyanın obliterasyonunu, kafa tabanı invazyonunu, karotid ve retrofarengeal alanda lenf nod metastazlarını MRG, BT'den daha iyi göstermektedir. NFCa evreleme sistemi üzerine MRG etkisi BT'den daha fazladır (34). Ancak kemik yapılar, kafa tabanının bazı anomalileri ve kalsifikasyon BT ile daha iyi gösterilmiştir. Belirsiz MRG bulguları durumunda nüks nazofarenks karsinomlarının saptanmasında pozitron emission tomografisinin (FDG-PET) sensitivite, spesivite ve doğruluğu sırasıyla %100, %92,9 ve %96,4 oranlarında tespit edilmiştir (35). Lokal rezidüel veya rekürren NFCa teşhisi için en iyi yöntem FDG-PET olarak gösterilmektedir (36).

2.5 Evreleme

Avrupa ve ABD'de UICC/AJCC (International Union Against Cancer/American Joint Comitte on Cancer) evreleme sistemi yaygın olarak kullanılırken, Çin'de Shangai ve Changsha evrelemeleri, Hong Kong'da ise Ho evrelemesi kullanılmaktadır. 1977 yılından itibaren kullanılan UICC/AJCC TNM evreleme sistemi en son 2002 yılında revize edilmiştir (37).

AJCC 2002 TNM EVRELEME SİSTEMİ

PRİMER TÜMÖR

T1: Tümör nazofarenkste sınırlı

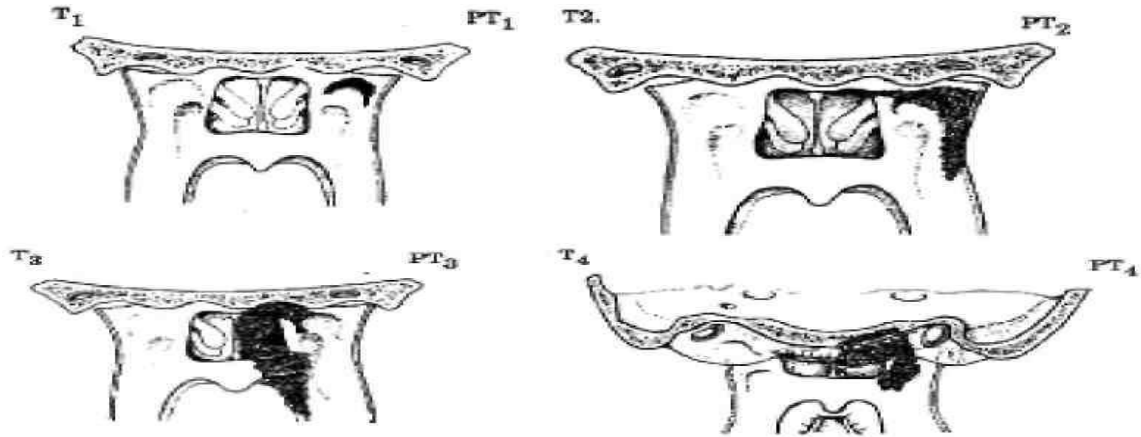
T2: Tümör orofarenks ve/veya nazal fossanın yumuşak dokusuna taşmış

T2a: Parafarengeal uzanım yok

T2b: Parafarengeal uzanım var

T3: Tümör kemik yapıları ve/veya paranasal sinüsleri invaze etmiş

T4: İntrakranial uzanım ve/veya kranial sinir ve/veya infratemporal fossa ve/veya hipofarenks ve/veya orbita tutulumu var



Resim 7 AJCC 2002 T evreleme sisitemi

BÖLGESEL LENF NODLARI

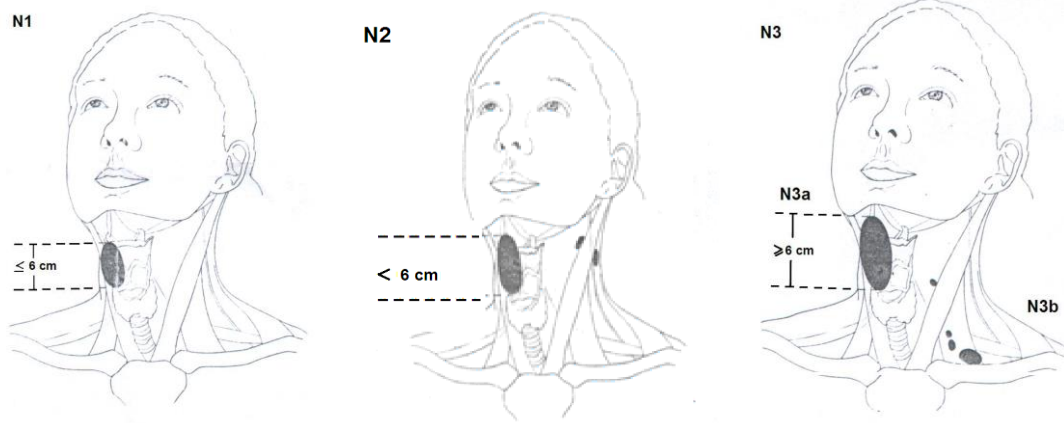
N0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok

N1: Supraklavikuler fossa seviyesi üzerinde, < 6 cm olan unilateral nodlar

N2: Supraklavikuler fossa seviyesi üzerinde, < 6 cm olan bilateral nodlar

N3a: Çapı 6 cm ve daha büyük olan lenf nodları

N3b: Supraklavikuler uzanımli lenf nodları



Resim 8 AJCC 2002 N evreleme sisitemi

M0: Uzak metastaz yok

M1: Uzak metastaz var

GRUPLANDIRILMIŞ EVRELEME SİSTEMİ

| | | | |
|-----------------|---------|-------|----|
| Evre I | T1 | N0 | M0 |
| Evre IIA | T2a | N0 | M0 |
| Evre IIB | T1 | N1 | M0 |
| | T2a | N1 | M0 |
| | T2b | N0–N1 | M0 |
| Evre III | T1 | N2 | M0 |
| | T2a–T2b | N2 | M0 |
| | T3 | N0–N2 | M0 |
| Evre IVA | T4 | N0–N2 | M0 |
| Evre IVB | Any T | N3 | M0 |
| Evre IVC | Any T | Any N | M1 |

2.6 Klinik Seyir

Hastaların başvuru semptom ve bulgularının başında servikal lenfatik metastazlara bağlı ağrısız boyun lenfadenomegalileri bulunmaktadır. Servikal nodların klinik tutulumu %80-90 oranında olup hastaların %50'ye yakınında bilateraldir (9).

Tümör posterior nazal fossa içine doğru büyümesi nazal dolgunluk, tıkanıklık, akıntı veya epistaksise neden olur. Nazal veya nazofarengeal rezonans kaybı ile genizden konuşma olabilir. Östaki tüpü orifisinin obstrüksiyonu nedeniyle kulak ağrısı veya erken dönemde tek yanlı işitme azalması veya bazen orta kulakta transuda birikim oluşmaktadır. İşitme azlığı, yumuşak damak hareketlerinde bozulma ve mandibuler nevralji bazı hastalarda görülmektedir ve bu durum Trotters triadı diye adlandırılmaktadır (1).

Temporal veya oksipital bölgedeki baş ağrısı kafa tabanının destrüksiyonuna sekonder olabilir. Orofarengeal yayılım ile hastaların yaklaşık %15'de boğaz ağrısı olur. Posterior orbital invazyonla proptosis, pterygoid bölgenin invazyonu ile trismus meydana gelir. Nörolojik semptomlar hastaların yaklaşık %25'de kendini göstermektedir. Kavernöz sinüs içine uzanım olursa II. ve VI. kranial sinir, lateral faryngeal alana uzanım olursa IX. ve XII. kranial sinir ile sempatik zincir tutulur (9).

Kranial sinir tutulum insidansı çeşitli serilerde %12-26 oranında rapor edilmiştir. En sık 5 ve 6. sinirler tutulur (%40-60) (1). Tümörün foramen lacerum yoluyla yukarı,

kavernöz sinüse yayılması ile III, IV. kranial sinirler tutulur, foramen ovale ve karotid kanal da bu sinirlere kolayca ulaşılmasını sağlar. Bu oluşumların bulunduğu alan temporal kemiğin petroz ve sfenoid kısımlarının birleşim bölgesinde bulunması nedeniyle Petrosfenoidal Sendrom olarak adlandırılmaktadır. Klinik görünüm III. sinir paralizi ile unilateral ptosis ve III. IV. ve VI. sinirlerin hasarı ile komplet oftalmopleji. V. sinirin birinci ve ikinci dallarının tutulumuna sekonder supraorbital ve superior maksiller alanda unilateral ağrıyı takiben anestezi gelişir. Bazen oftalmopleji nedeni veya optik sinirin direk tutulumu unilateral amoroz oluşturur. Korneal refleks kaybı tümörün kafa kaidesine yayıldığıının işaretidir (1).

Parafarengeal nodların tutulumu veya Rosenmüller fossadaki tümörün direk yayılması ile kafa tabanından çıkan IX, X, XI ve XII. kranial sinirler sıkışabilir (Villoret Sendromu). Klinik görünüm superior konstriktör kas (IX.) ve yumuşak damağın (X.) hemiparezisi nedeniyle yutma güçlüğü, yumuşak damak ve larenksin (X.) hipoestezi veya anestezi, tat duyusunda bozulma (IX.), trapezius veya sternokleidomastoid kasın paralizi (XI.) ve dilin unilateral atrofi ve paralizisidir. Servikal sempatik sinirlerin kompresyonu ile unilateral Horner Sendromu da görülebilir (1).

I. VII. ve VIII. sinirler nadiren tutulur. I. sinir nazofarenksten uzaktadır, VII. ve VIII. sinirler ise temporal kemik tarafından korunmaktadır (1).

2.7 Tedavi

2.7.1 Cerrahi

Anatomik yeri, kafa tabanı ile olan sınırları, erken bilateral ve cerrahi olarak ulaşımı güç retrofarengeal nod tutulum özellikleri ile, primer tümör ve boyun bölgesi için yüksek doz radyoterapi nazofarengeal kanserlerde esas tedavi şeklidir. Cerrahi, radyoterapiden sonra rezidüel kalan veya klinik tam yanıtta sonra yineleyen boyun hastalığında radikal boyun diseksiyonu veya ganglion ekstirpasyonu biçiminde yapılabilmektedir (38, 39).

Radikal boyun diseksiyonu yapılabilmesi için boyuna radikal doz ışın verilmiş olması, primer bölgenin kontrol altında olması ve uzak metastazların olmaması gerekir. Yanlış klinik değerlendirmeleri önlemek amacıyla radikal boyun diseksiyonu,

radyoterapiden en az üç ay sonra palpabl lenf nod varlığı söz konusuysa yapılır (39).

Radikal boyun diseksiyonu sonrasında komplikasyon olarak kanama, hematoma, seroma, lenf ödem, enfeksiyon, fistül, VII. , X. ve XII. sinirlerin hasarı, karotid rüptürü gelişebilir (40).

Ayrıca boyun diseksiyonu dışında erken lokal başarısızlık olduğunda cerrahi uygulanabilir (41, 42). Primer radyoterapi sonrası nüks NFCA'da transpalatal, transservikal ve transmaksiller rezeksiyonlarla uzun süreli kür ve hastalıksız sağkalım oranları elde edildiği bildirilmiştir. Nazofarenjektomi cerrahisinde negatif sınır sağlamak zordur ve sağkalımı etkilediği bilinmektedir (42).

2.7.2 Radyoterapi

Metastatik olmayan NFCA'nın standart tedavisi radyoterapidir (RT). Konvansiyonel RT (KORT), konformal RT, stereotaktik RT (SRT) ve BRT yöntemleri ile tedavi uygulanabilmektedir.

2.7.2.1 Konvansiyonel Radyoterapi

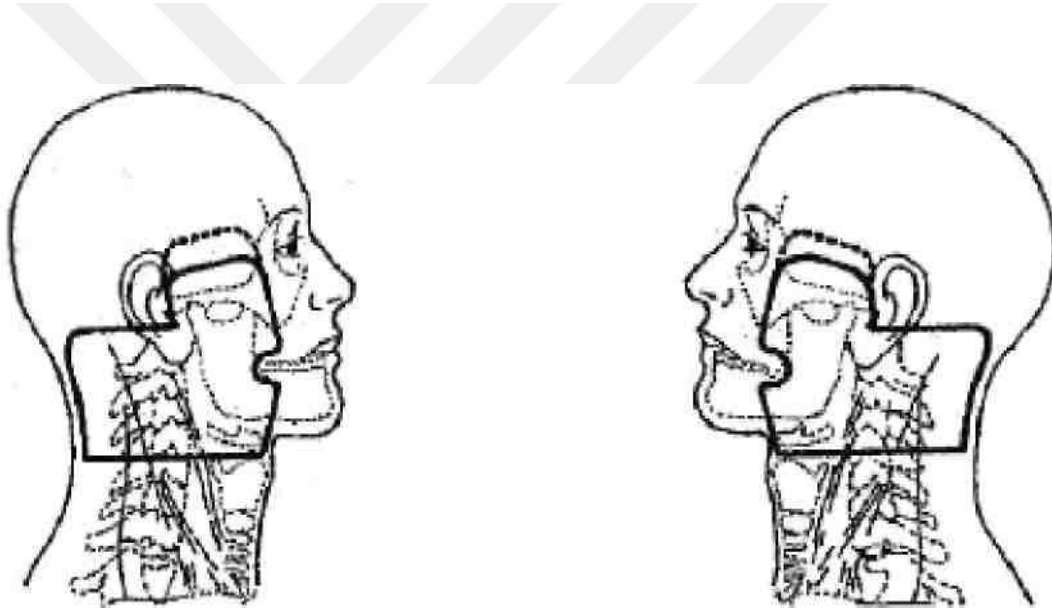
Tedavi volümü nazofarenks ve çevre dokuları 1-2 cm sınır ile, parafarengeal ve servikal lenfatiklerin tümünü içermelidir. Volüm spinal kord, göz, optik sinir, beyin, beyin sapı, hipofiz gibi riskli organları, ayrıca temporomandibuler eklem, tükürük bezleri, larenks, oral ve orofarengeal mukoza gibi geç morbidite açısından önemli yapıları içermesi veya komşuluğunda olması nedeniyle tedavi planı optimal olmalıdır (1).

Radyoterapiye başlamadan önce tüm hastalarda ağız-diş bakımı yapılması, yüzeysel diş çürüklerinin onarılması, koruma mümkün değilse çekim yapılması önerilir. Çekim yapılan bölge ışın alanı içinde kalıyorsa önce yara iyileşmesi gerekmektedir. Diş bakımı için tedavi süresince ve daha sonra yüzeysel flor uygulaması önerilir (1).

Planlanan tedavinin her gün aynı biçimde uygulanabilmesi immobilizasyon gereçleri ile sağlanabilir. En sık kullanılan termoplastik maskelerdir, lazer ve tedavi alanlarının işaretlenmesini kolaylaştırır. Supin pozisyonu doğal vücut pozisyonuna yakınlığı nedeniyle en çok tercih edilenidir (1).

Makroskopik tümör ve lenf nodları, riskli organlar işaretleyiciler ile belirlenmelidir. Primer tümör ve servikal metastazların uzanımı BT veya MRG incelemeleri ile ortaya çıkarılır. Tedavi planlamasının da bu tetkiklerde elde edilen kesitlerden yapılması önerilmektedir. Planlanan hedef volüm primer tümör ile pozitif lenfatikleri, mikroskopik hastalık riski taşıyan subklinik malign hastalık bölgeleri ile hastanın hareketi ve ışın ya da set-up işlemlerinden kaynaklanabilecek düzensizlikleri de içine alan emniyet sınırlarını içermelidir. Baş boyun radyoterapisinde olduğu gibi NFCa'da da sıklıkla kobalt 60 (Co 60) veya 4-6 MV foton kullanılmaktadır (1).

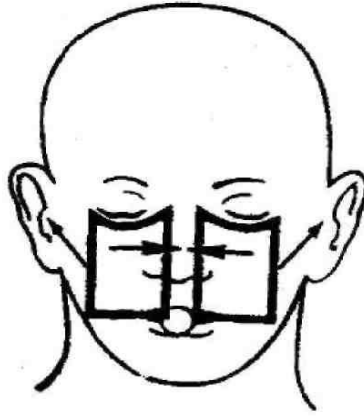
Nazofarenks, posterior etmoid hücreler, posterior nazal kavite, maksiller antrum, kafa tabanı ve lateral-posterior faringeal duvar, ilaveten retrofaringeal üst servikal, mastoid ve posterior servikal nodlar karşılıklı lateral alanlar ile ışınlanır (Resim 9) (1).



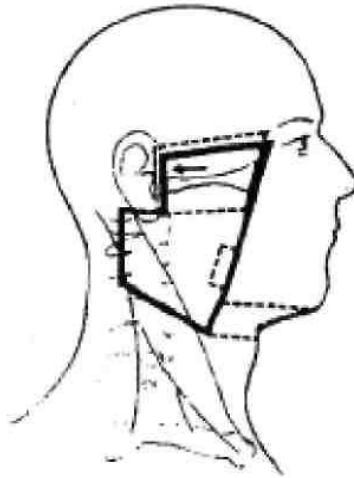
Resim 9 Primer tümör için kullanılan eksternal karşılıklı lateral alanlar

Lateral alanlarda; üst sınır sella tabanı, alt sınır genellikle tiroid notchtur (klinik hastalığa göre bu aşağı kaydırılabilir). Ön sınır nazal kavite ve maksiller antrumun arka 2 cm'lik kısmını, arkaya doğru ise clivusu 1 cm sınır ile kapsayacak şekildedir. Arkada üst sınır mastoid ve oksipital lenf nodlarını kapsar. Posterior servikal nod büyümesi yoksa küçük bir sınır ile fall-off olması önlenir. Kafa tabanı tutulumunda üst sınır pitüiter fossanın en az 1 cm üzerine alınır. Bazen ön alan tekniği (antral alan) öne doğru büyüyen tümör yayılımı durumunda yan alanlar ile yeterince emniyet içine alınamayan durumlarda veya Co 60 (4 MV fotonlar) kullanıldığında temporomandibuler eklemin aşırı doz

almasından kaçınmak amacıyla kullanılabilir. Ön alan tekniğinde; üst sınırlar göz kürelerine bakar. Medial sınırlar orta hattın 1 cm içeridedir. Alt sınırlar dudak hizasındadır. Dili tedavi alanı dışına çıkarmak için mantar veya dil basacağından yararlanır. Medulla spinalis (MS) dozunu artırmamak için ışın içeriye doğru 20-30 derece açılır (Resim 10) (1). T1, T2 ve erken T3 evreler için lateral saha; klinik olarak pozitif veya üst boyunda massif nodlar varsa resim 11’de kesik çizgilerle gösterilen alanlar sahaya eklenmelidir. Verifikasyon filmleri değerlendirilerek ışın 5-10 derece arkaya açılmak; posterior nazofarenks duvarını daha emin bir şekilde ışınlarken, aynı taraf orta ve iç kulak yapılarının direkt ışınlanmasına engel olur. Bu posterior açılma karşı gözün lensinin dozunda azaltmış olur (Resim 11) (1).

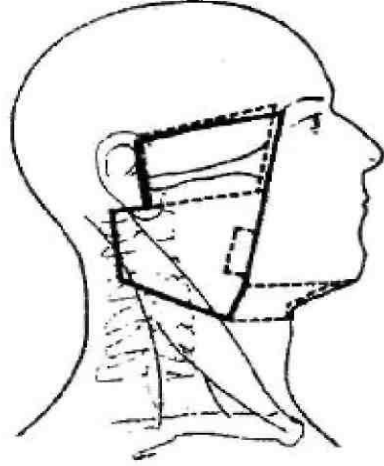


Resim 10 Ön alan tekniği



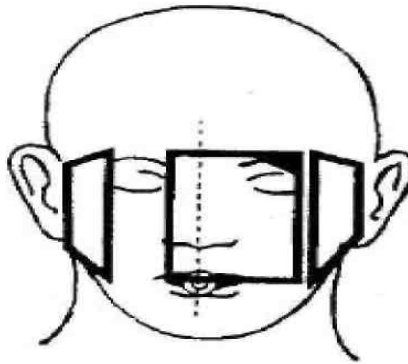
Resim 11 T1, T2 ve erken T3 için lateral saha: Kafa tabanı boostu için küçültülmüş alan

İleri T3-T4 tümörleri için yan sahalar ise; üst sınır T1-2 ve erken T3 sahalarının üst sınırından daha yukarıdır. Pituitar fossayı 1 cm geçer. Arka sınır T1-2 ve erken T3 tümörlerde olduğu gibidir (resim 12) (1).



Resim 12 İleri T3-T4 tümörleri için yan sahalar

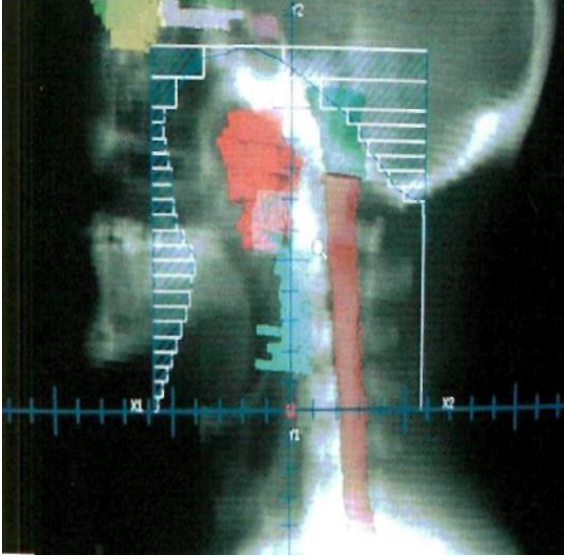
Sol orbita, etmoid sinus ve burun arkasına yayılan tümörlerde ise; 3 alan (anterior-posterior ve lateral) tekniği uygulanabilir. Ön alan orta hattı 2 cm geçer ve bir göz korunur. Lakrimal bez mümkün olduğunca korunmalıdır. Hedef volümde iyi bir doz dağılımı elde etmek için genellikle wedge kullanılır (Resim 13) (1).



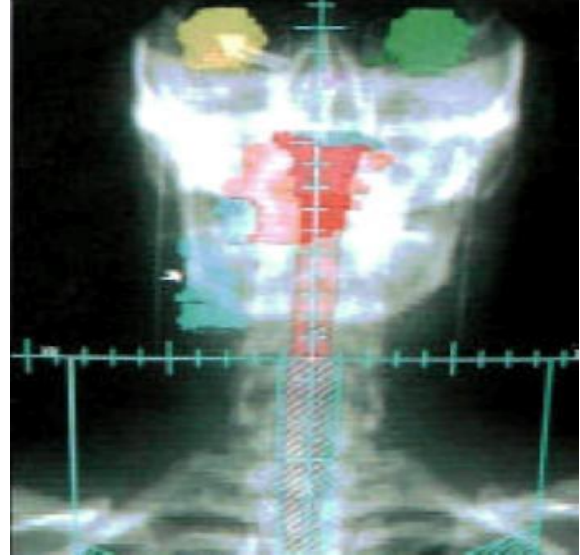
Resim 13 Sol orbita, etmoid sinus ve burun arkasına yayılan tümörlerdeki üç alan tekniği

45 Gy sonrası üst, alt, ön sınırlar sabit kalarak, posterior sınır spinal kord koruması için öne kaydırılır. Mandibula ve temporomandibuler eklemden dozu azaltmak için geriye

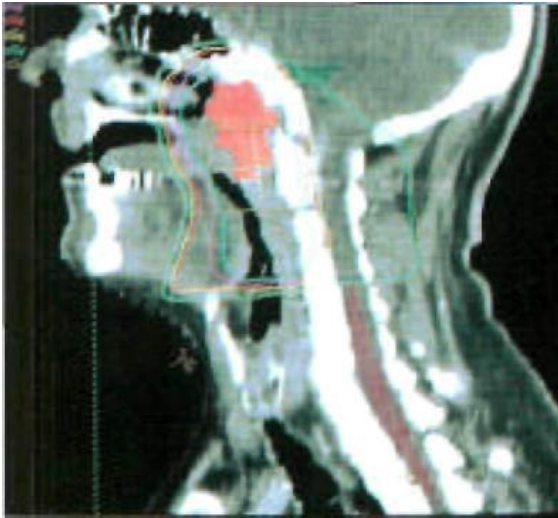
kalan 20-25 Gy'in yüksek enerjili fotonlar (18 MV) ile verilmesi önerilir. T4 tümörlerde olduğu gibi boost gerektiğinde, 5-10 Gy küçük lateral portaller ile nazofarenkse uygulanır (1). T3N2b evreli bir hastaya ait simülasyon alanları ve filmleri resim 14, 15, 16 da örnek verilmiştir. Aynı hastaya ait boost uygulaması sonrası izodoz şeması resim 17, 18 de gösterildiği gibidir.



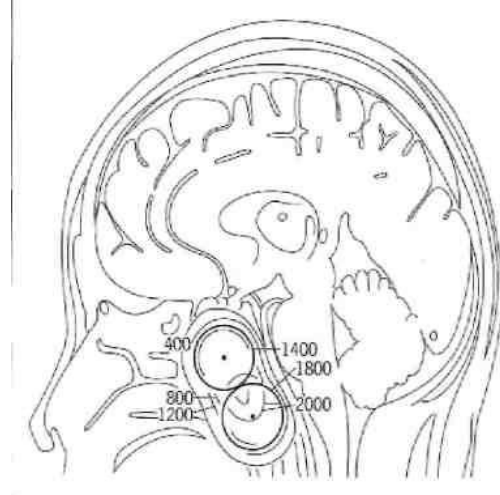
Resim 14 T3N2b NFCa'lı hastanın RT alanı



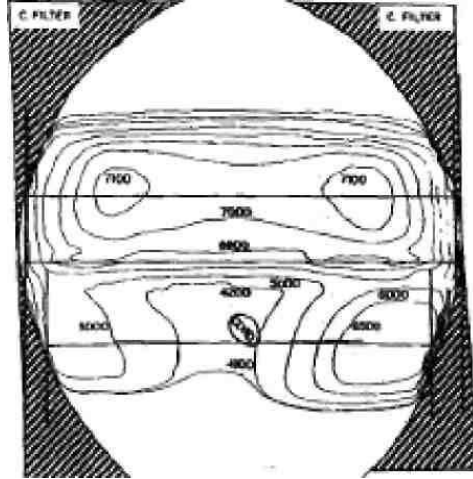
Resim 15 Aynı hastanın supraklavikuler Fossa (SCF) Alanı



Resim 16 Aynı hastanın boost alanı

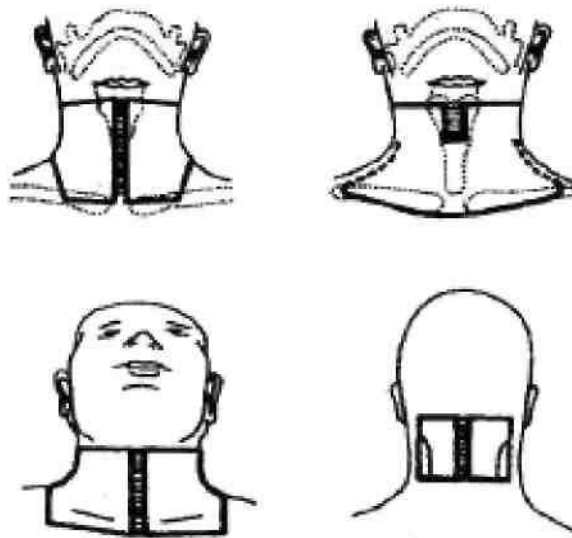


Resim 17 Boost izodoz dağılımı



Resim 18 4-6 MV X ışınları ile 40-45 Gy tümör dozu ve 18 MV X ışınları ile 20-25 Gy nazofarenks boost izodoz dağılımları

Alt boyun ve supraklavikuler fossa tek ön alan kullanılarak 50 Gy doz ile tedavi edilir. Klinik olarak palpabl lenf nodu olmasa bile bu doz profilaksi amacıyla uygulanmalıdır. Radyoterapiye başlamadan önce palpabl olan nodlar total doz 65-70 Gy olacak şekilde uygun elektron enerjileri ile veya spinal kord blokları kullanılarak ön arka iki foton alanı ile boost olarak almalıdır (Resim 19). Posterior servikal nodlar 5-15 Gy, genellikle 9 MeV elektronlar ile küçük lateral alanlar kullanılarak desteklenir. Bu amaçla enerjiyi seçerken hedef volümdeki doz dağılımının %90-100 homojenite sınırların içinde olması sağlanır (1).



Resim 19 Alt boyun lenfatikleri ışınlamasında kullanılan çeşitli alanlar

Submaksiller bölgede hastalık varsa ya da radyoterapi öncesi boyun diseksiyonu yapılmışsa alanlar önden submental bölgeye dek uzatılmalıdır. Supraklavikuler alana uzanım olduğunda üst mediasten bölgesinin de ışınlanması önerilmektedir. Larenks ve spinal kord için sistematik orta hat koruması yapılır. Spinal kord dozunun 45 Gy'i aşmamasına özen gösterilir. Yüksek enerjili X ışınları mevcut değilse, medial olarak 20-30 derece açı ile antral alanlar nazofarenks boostu için kullanılabilir. Bu teknik orofarengal veya kafa tabanı tutulumunda kullanılmamalıdır (resim 10) (1). Nazofarenks boostunda stereotaktik radyoterapinin veya BRT'nin de kullanıldığı başarılı çalışmalar vardır (43, 44).

T1 ve T2 tümörler 65 Gy, T3 ve T4 tümörler 70-75 Gy doz almalıdır. Günlük fraksiyonizasyon 180-200 cGy'dir. Haftada beş gün uygulanır (1).

Çocuk ve genç erişkinler de yetişkin hastalar gibi tedavi edilir. Tümör dozu hastanın yaşı ve evresine bağlı olarak 50-60 Gy olmalıdır. 15 yaş üzerinde T3-4 lezyonu olanlarda 65 Gy doz uygulanır (45). Toplam dozun lokal kontrol üzerine etkisi özellikle 65 Gy sınırı ile ortaya çıkar. Lokal kontrolü arttırmanın yollarından biri, daha ileri doz arttırma çalışmaları ile sağlanabilir.

Konvansiyonel radyoterapi yöntemlerine bir seçenek olarak geliştirilen split course rejimi (fraksiyone tedavi rejimine planlı olarak ara verilmesi) ile lokal tümör kontrolü ve beş yıllık hastaliksız sağkalım karşılaştırmasında anlamlı fark gösterilememiştir (46). Çeşitli evrelerde, 1446 hasta içeren bir çalışmada, split course radyoterapi rejimi ile konvansiyonel radyoterapi rejimi karşılaştırılmış ve beş yıllık sağkalım ve lokal kontrol oranları konvansiyonel radyoterapi ile daha üstün bulunmuştur (47).

NFCa'da hipofraksiyone radyoterapi (HORT) şemaları ile yapılmış bir çalışmada 2.5 Gy/fraksiyon (frx) ile 24 frx, 3.8 Gy/frx ile 12 frx, 3.8 Gy/frx ile 14 frx., 4.2 Gy/frx 7 frx ve 12 frx., karşılaştırılmış (BED alfa/beta 10 Gy) en iyi lokal kontrol oranı 2.5 Gy/frx kolunda kaydedilmiş (48).

Akselasyon ile radyoterapi süresinin kısaltılması lokal kontrolü arttırmanın diğer bir yolu olarak düşünülmüş, iki farklı fraksiyonasyon şeması ile yapılan ışınlama sonuçları karşılaştırılmış ve akselere tedavi konvansiyonel fraksiyonasyona oranla gerek lokoregional kontrol gerekse de sağkalım üzerinde daha üstün bulunmuştur (49, 50). Günde iki fraksiyon uygulandığında spinal kord 40 Gy'den fazla doz almamalıdır. Bir

başka çalışmada hastalara konvansiyonel, hiperfraksiyone ve akselere hiperfraksiyone şemalar uygulanmış, 120 cGy X 2 /gün ışınlama ile toplam 1000 cGy bir doz artışının lokal kontrol ve hastaliksız sağkalımı daha iyi yöne götürürken, akut toksisitenin daha yüksek insidansla olduğu gözlenmiş ve akselere hiperfraksiyone rejimi nazofarenks karsinomu tedavisinde önerilmemiştir (51, 52). Müköz membran reaksiyonlarının yoğunluğu akselere ışınlama programını güçleştirmektedir. Günde birden fazla radyoterapi uygulaması ile serebral nekroz insidansının arttığı rapor edilmektedir (53, 54).

Akselerasyonu sağlayan diğer bir uygulama ise haftalık tedavi günü sayısını arttırmaktır. Retrospektif bir analizde haftada altı kez 2 Gy fraksiyonlarla uygulanan şema konvansiyonel fraksiyonasyon ile karşılaştırılmış ve T3-T4 tümörlerde akselere uygulamanın daha iyi lokal kontrol sağladığı bildirilmiştir (52).

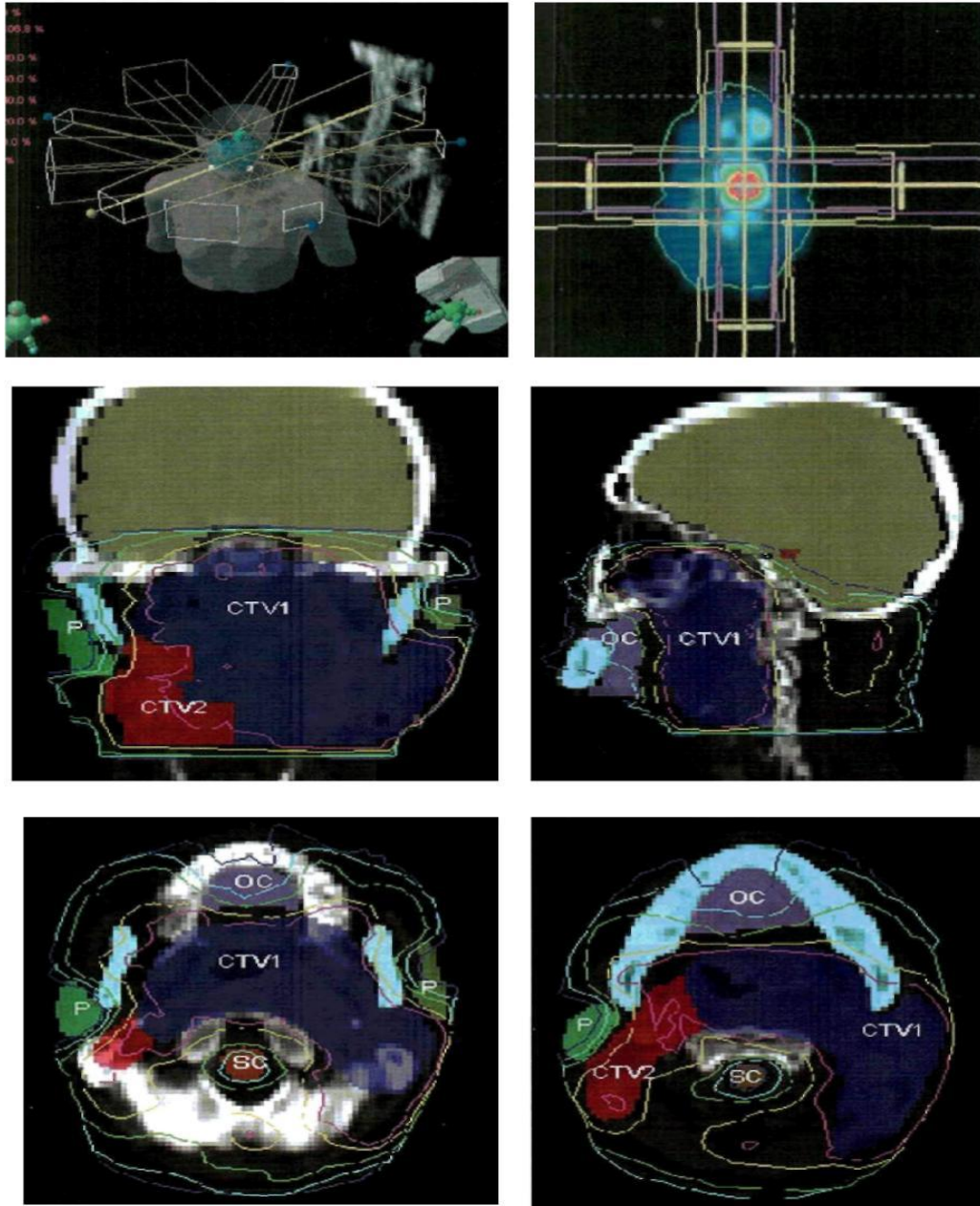
Akselere fraksiyonasyonun bir varyantı da konkomitant boost tekniğidir. Bu teknik ile tedavi süresinin bir bölümünde alan içinde alan uygulanarak, geniş alanların içinde boost yapılacak bölgelere, günde ikinci uygulama ile radyasyon vermek mümkün olur (55).

2.7.2.2 Konformal Radyoterapi

Konformal tedavi üç boyutlu radyoterapi ve Intensity Modulated Radiotherapy (IMRT) biçiminde fraksiyone olarak uygulanabilir. NFCa'da radyasyon dozunun artışı lokal kontrolde ve buna bağlı olarak sağkalımda artış sağlar. Ancak radyoterapi volümü spinal kord, beyin, beyin sapı, optik sinir, göz, hipofiz, parotis gibi riskli organları içermekte veya komşuluğunda yer almaktadır. Konformal tedavi çoklu alan girişleri, farklı enerjiler, wedgeler, koruma bloklar kullanarak riskli organlarda tolerans dozu aşılmadan, boost veya salvage tedavi olarak tümörde yeterli ve hatta yüksek doz uygulamaya izin verir (56, 57). Multileaf kollimasyon doz dağılımı ve üç boyutlu tedavi planlaması (3-D) ile etkinliğin önemli ölçüde arttığı saptanmıştır (58).

Baş ve boyun kanserleri üzerinde IMRT ile yapılan bir çalışmada, klinik araştırma tümör kontrolünde ümit verici bulunurken, şiddetli akut yan etki olmadığı tespit edilmiştir (59, 60) Sultanem ve ark. yaptıkları 35 hastalık bir çalışmada NFCa tedavisinde IMRT kullanımı ile çevre kritik organ ve yapıların almış oldukları radyasyon dozlarını şu şekilde

belirtmişlerdir; beyin sapı %5'i 48,3 Gy, optik kiazma 23.9 Gy, sağ ve sol optik sinirler 15'er Gy, sağ ve sol parotis glandlarının %50'si 43.2 Gy ve 41 Gy, hipofiz 46.3 Gy, sağ ve sol temporomandibuler eklemler 60.5 Gy ve 58.3 Gy, kulaklar 52 Gy'dir. IMRT ile mükemmel lokoregional kontrol başarılmıştır. Tümörün en iyi şekilde sarılmasını sağlar ve tükürük bezi ile diğer kritik normal dokuların anlamlı korumasıyla birlikte hedefe yüksek doz verilmesini mümkün kılar (60). IMRT, 3-D konvansiyonel planlamadan daha iyi doz artırımını ve normal doku koruması sağlar (61, 62) (Resim 20).



Resim 20 Multileaf kolimatör ve 3-D planlama CTV1, CTV2 tesbiti

2.7.2.3 Sterotaktik Radyoterapi (SRT)

Pahalı bir teknik oluşu yaygın kullanımını sınırlamasına rağmen bazı merkezlerde standart nazofarenks boostunda ve lokal nükslerin tedavisinde reirradiasyon sonrası boostta kullanılmaktadır (63, 64).

Persistent veya nüksT1-2 hastalığın salvage tedavisinde %82 oranda bir yıllık lokal kontrol elde edilmiş, efektif bir tedavi modeli olarak yorumlanmıştır (65).

Otuz hasta sayılı retrospektif bir çalışmada nüks NFCa'da SRT uygulanmış, geç etki olarak; %30 endokrin disfonksiyonu, %20 temporal lop nekrozu tespit edilmiştir (66).

Evre III-IV hastalar için standart 65-70 Gy eksternal radyoterapi sonrası 7-15 Gy SRT uygulanmış, ortalama 21 aylık izlemde %100 lokal kontrol elde edilmiştir (67).

2.7.3 Brakiterapi (BRT)

BRT uygulamaları nazofarenkste sınırlı bir volümde doz artışını sağlamak için sıklıkla eksternal tedavi ile birlikte kullanılmaktadır. Bazı araştırmacılar bu tedavi modalitesini evreye göre adjuvan kullanırken bazıları sadece nüks tümörlerde uygulamaktadır. BRT'de değişik doz hızlı radyoaktif kaynaklar kullanılabilir. International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU) 38 numaralı bildirisine göre düşük doz hızlı brakiterapide (LDR) doz hızını 40-200 cGy/saat olarak tanımlar ki tedavi süresi 24-144 saat arasında değişir. Yüksek doz hızlı (HDR) tedavide kullanılan kaynaktaki doz hızı ise 200 cGy/dakika (12 Gy/saat) hızındadır ve 1 cm.lik mesafeye istenen dozu birkaç dakikada verebilir. Aynı zamanda hasta uyumu ve uygulama kolaylıkları açısından daha avantajlı olduğu için günümüzde HDR-BRT tercih edilmektedir (68).

HDR-BRT aplikatörleri nazal yolla veya oral yolla uygulanabilir. Referans doz genellikle kaynaktan 0.5-1 cm. uzaklıkta seçilir. Tedavi dozları haftalık, günde bir veya tek doz şeklinde olabilir. 500-2500 cGy arasında değişmekle birlikte genellikle 750-800 cGy X 3 frx. şeklinde uygulamalar yapılmaktadır (2). Eksternal ışınla ile kombine olarak, lokal persistans, nükslerde veya boost tedavisi amacıyla kullanılmıştır (2, 69). Yalnız EBRT ile tedavi edilen hastalar ilave BRT boostu verilenlerle karşılaştırıldığında, BRT uygulananların daha iyi lokal kontrole sahip olduğu gösterilmiştir (44, 70). Yapılan bir

çalışmada en iyi tümör kontrolü T1 ve T2 lezyonlarında sağlanmıştır, HDR-BRT ile iki yıllık takipte %93.6 lokal kontrol sağlanmıştır (71). Kafa tabanı tutulumu ve intrakranial yayılımı bulunan hastalar için brakiterapi uygun bir tedavisi seçeneği değildir. Lokal persistant T3, orofarengeal veya parafarengeal T2 tümörlerde etkili bir tedavi olabilir. Primer tümörler için 50-60 Gy EBRT takiben ortalama 33-37 Gy, nüks veya persistant grupta ise ortalama 50-58 Gy intrakaviter tedavi uygulanabilmektedir (72).

2.7.4 Kemoterapi

Genel olarak radyosensitif bir tümör olarak değerlendirilen NFCA yakın zamandaki araştırma ve çalışmalarda kemoterapiye de duyarlı olduğu gösterilmiştir (73). Erken evre lezyonlar için tek başına radyoterapi ile yüksek sağkalım oranları elde edilirken, ileri nazofarenks karsinomlarının kontrol oranları kötüdür. Primer tümörün ileri oluşunun lokal kontrolde problem oluşturması ve özellikle yaygın nodal hastalığın yüksek uzak metastaz riski olduğu bilinmektedir.

NKT'yi takiben definitif radyoterapi birçok faz II ve faz III çalışmalarda araştırılmıştır (74). İndüksiyon kemoterapisi ile hem lokoregional kontrol hem de uzak başarısızlığın azalma olasılığı bu yaklaşımın araştırılmasını tetiklemiştir. Ne var ki yalnız radyoterapi ile karşılaştırıldığında toplam sağkalım avantajı ortaya çıkmamış, kemoterapiye yüksek cevap oranı ile birlikte yalnız radyoterapiye göre daha uzun metastazsız sağkalım ve hastaliksız sağkalım oranında iyileşme gözlenmiştir. Bu çalışmalarda, standart radyoterapi uygulaması öncesinde genellikle 2 ya da 3 kür cisplatin bazlı kemoterapi verilmiştir (75, 76).

Kemoterapi ve radyoterapi kombinasyonunun diğer bir şekli de eş zamanlı uygulanmasıdır. Standart radyoterapinin 1, 22. ve 43. günleri tek ajan cisplatin veya tedavinin 1. ve 6. haftalarında cisplatin (IV bolus) ve 5-fluorourasil (FU) (1-5 gün, 24 saat) sürekli infüzyon şeklinde uygulanmıştır. Bir diğer konkomitant uygulama ise; 2 kür dosetaxel ve cisplatin indüksiyon kemoterapisinden sonra, konkomitant olarak haftalık dosetaxel 20 mg/m²/hafta (hft) ve cisplatin 25 mg/m²/hft'dir. Tek başına radyoterapi ile yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda konkomitant uygulamalar progresyonsuz ve genel sağkalım üzerine belirgin üstünlük göstermiş ve lokal ileri nazofarengeal karsinomlarda standart tedavi olarak benimsenmiştir (77, 78).

Altı randomize deneyden oluşan 1528 hastalık metaanalizin sonuçlarına göre radyoterapi ve kemoterapi kombinasyonu ile tedavi sonrası 2 yıl için %37, 3 yıl için %40 ve 4 yıl için %34 oranda hastaliksız sağkalım ve progresyonsuz sağkalımda artma gösterilmiştir. 3 ve 4 yıllık toplam sağkalım sırasıyla %19 ve %20 oranda artmış, 4 yıllık sağkalım artışı istatistiksel anlamlı bulunmuştur (79). Radyoterapiye kemoterapinin eklenmesinin sağkalımı artırdığı 1753 hastalı bir başka metaanalizde de rapor edilmiştir. Sitotoksik ilaç olarak çoğunlukla 5-FU, bleomisin, cyclophosphamide, cisplatin, epirubicin, dosetaksel ve metotreksat kullanılmıştır. Cisplatin ve antrasiklin içeren kombinasyonlar en aktif rejimlerdir (80).

2.7.5 Nüks Tümörlerin Tedavisi

Aslında dirençli vakalar ile gerçek nüksün tedavisi ve gidişatı farklıdır. Bu nedenle birbirinden ayırmak gerekmektedir. Dirençli vakalarda tümör hiçbir zaman tam olarak kaybolmaz, gerçek relapsta ise komplet regresyondan en az bir yıl sonra tümör tekrar ortaya çıkmaktadır.

IMRT ile lokal nüklü NFCa'lı hastalarda 4-6 MV foton ile ortalama 54 Gy total doz ile ikinciseri radyoterapi uygulanmış ve ortalama 11 aylık takip sonrasında hastaların %58'inde primer tümörde tam cevap sağlanmıştır (81).

Standart radyoterapi olasılığı olmadığında cerrahi salvage bazen başarılabilir. Tümörün transfasial yolla çıkarılması ile %72 oranda 36 ay hastaliksız takip belirtilmiştir (82). Transoropalatal, maksiller ve mandibuler yaklaşımların kullanıldığı bir çalışmada da %47 beş yıllık sağkalım bildirilmiş, nazofarenjektomi sonrası postoperatif radyoterapi uygulaması ile sağkalım ve tümör kontrolünün anlamlı artış sağlayacağı ileri sürülmüştür. Cerrahi komplikasyonlar; palatal defekt, trismus, effuzyonlu otitis media, disfaji ve nazal regurjitasyondur (42).

Lokal nüks tedavisinde ikinci seri radyoterapi tedavisi yapılan hastaların %14 de temporal lop nekrozu gelişmiştir (83).

2.7.5.1 Fotodinamik Tedavi

Hematoporfirin deriveleri kullanılarak uygulanan fotodinamik tedavi, T1-2 evresinde lokal nüksler veya rezidüel nazofarengeal karsinomu etkili şekilde kontrol edebileceği bildirilmiştir. Tedaviden 48 saat önce 2,5 mg/kg IV hematoporfirin derivesi enjekte edilmiş, topikal anestezi altında ilaç 630 nm lazer ışığı ile aktive edilerek tüm tedavi 30 dakikada yapılmıştır. Teknik ciddi yan etki oluşturmamıştır (84).

2.8 Tedavi Sonuçları ve Prognostik Faktörler

Erken evre lezyonlarda (T1 –T2) eksternal radyoterapi iyi lokal kontrol oranı sağlar. İyi planlama ve uygulama ile eksternal radyoterapi T1 tümörlerde en az %90 ve T2’ de %85-90 lokal kontrol sağlamaktadır. T3 ve T4 için bu oranlar anlamlı daha düşük olup sırasıyla %62-73 ve %44-71 arasında değişmektedir. Radyoterapideki gelişmeler ve kemoterapi kombinasyonunun ek terapatik etkisi ile beş yıllık sağkalımlar %50-60 ve daha da iyi sonuçlara ulaşmaktadır (7).

Sağkalımı etkileyen faktörler; tümör histolojisi, evresi, yaş, cinsiyet, EBV ile ilişkili antikör varlığı, kranial sinir ve boyun tutulumu gibi hasta ve hastalığa bağlı faktörlerin yanı sıra tedavi tekniği, radyoterapi dozu ve fraksiyonasyonu, tedavi volümü ve adjuvan tedavi gibi faktörlerdir (85).

Tümörün histolojik tipi lokal kontrol ve sağkalımı etkiler. Keratinize karsinomlar nonkeratinize tiplere oranla daha yüksek lokal ileri tümör insidansı gösterirken daha düşük lenfatik ve uzak metastaz insidansına sahiptir. Beş yıllık sağkalım oranlarına bakıldığında keratinize skuamöz hücreli 1494 hastada %37, nonkeratinize karsinomlu 142 hastada %65, undiferansiye karsinomlu 335 hastada %64 olarak tespit edilmiştir (31).

Hastalığın evresi önemli bir prognostik faktördür. Evre I ve II’de prognoz iyi iken Evre II ve IV’de daha kötüdür. İleri T evre ve kranial sinir defisiti lokal kontrolde prognostik değer taşır (86). Bulky veya fikse nodal tutulum veya alt boyunda veya bilateral boyun tutulumu durumunda uzak başarısızlık riski daha büyüktür (87). T klasifikasyonu ve clivus sınırı lokoregional kontrolde önemli faktörlerdir (88).

50 yaşın altındaki hastalarda sağkalım daha yaşlı olanlara göre daha iyidir. Ancak 20 yaş altındaki hastalarda oldukça kötüdür. Kadınlarda sağkalımın daha iyi olduğuna

inanılmaktadır (1).

Erken evre NFCA'da tedavi süresi ve radyasyon dozu iki önemli faktördür. Eksternal radyoterapi ile birlikte BRT boostu uygulanan hastalar da toplam tedavi süresi 12 haftayı aşmayanlar ve radyoterapi dozu 75 Gy üzerinde olmayanlar en iyi sonuçlara sahip bulunmuştur. 75 Gy ve üzeri doz uygulaması lokal kontrol ve sağkalım avantajı sağlamamıştır. Beş yıl hastaliksız ve toplam sağkalım sırasıyla %84.7 ve %84.2'dir. Lokal kontrol için T1-3 ve T4 arasında büyük zıtlık not edilmiştir. T4 tümörler daha fazla doz arttırımı veya diğer stratejilerin kullanımı ile daha güçlü tedavi düzenlemesi gerektirir (89).

Yüz ve boyun bölgesinde ağrı yakınması olan hasta grubunda sağkalım oranının çok düşük olduğu saptanmıştır. Klinik olarak ağrı kemik, meninks, prevertebral fascia invazyonuna eşlik eden bir semptom olduğu için prognozun kötü olması beklenebilir (90).

P53 prognostik faktör olduğunu araştıran bazı çalışmalar mevcuttur. 22 hasta üzerinde yapılan immünohistokimyasal araştırmada evre, histoloji, lenf nodu metastazı açısından fark bulunmaz iken, sağkalım süresi pozitif grupta %30, negatif grupta %70 olarak tespit edilmiştir (p=0.05). Pozitif grupta %83 radyoterapiye direnç geliştiği ve prognozda öneminin az olduğu vurgulanmış (91).

78 vakalı bir başka çalışmada ise P53 ekspresyonunun sağkalım ilişkisi tespit edilememiştir (6).

Yüksek risk taşıyan endemik bölgelerde hem primer hem metastatik tümörlerde EBV'e yönelik proteinler serolojik olarak ve dokuda takip edilerek tanı ve nükslerin izleminde kullanılmaktadır. Bazı çalışmalar hücre differansiasyonu azaldıkça viral ekspresyonun arttığını ortaya koymuştur (29, 30, 92).

2.9 Radyoterapi Komplikasyonları ve Sekelleri

2.9.1 Akut Toksikite

İlk sırada mukozit gelmektedir. Pseudomembranlar ve ülserasyonlarla karakterize bu tabloya enfeksiyon eklenebilir. Tedavi sırasında mukozit gelişmesi ile hastaların beslenmesi bozulur, kilo kaybı tedavi başarısını olumsuz etkiler. Doz sınırlayıcı olup tedaviye ara verilmesine ve bu sebeple tedavi başarısızlığına yol açan bir durumdur.

Radyoterapiye sekonder oral mukozit profilaksisi, semptomatik ve palyatif tedavisinde, direk sitoprotektan olan sukralfat, prostaglandinler, antioksidanlar, amifostin, gümüş nitrat ve hidrojen peroksit gibi astringentler veya indirek sitoprotektan olan hematopoetik growth faktörler, anti-infiamatuarlar, immunoglobulinler ve antimikrobial ajanlar kullanılmaktadır (1).

Disfaji genellikle tedavinin ikinci haftası başlar ve üç-dört hafta sürebilir, sık görülür. Kserostomi, tat duyusunda kayıp, diş problemleri, işitme kaybı, seröz otit akut yan etkilerle ilgili en önemli semptom ve bulgulardır (93).

2.9.2 Geç Toksikite

Geç yan etkiler yönünden önem taşıyan yapılar temporal loblar, hipotalamus, hipofiz, beyin sapı, MS, optik sinir, optik kiazma, temporomandibuler eklem ve kulaktır. Bu dokuların sınırlı tolerans dozları 45-50 Gy sonrasında alan boyutlarının küçültülmesini zorunlu kılar (1).

Kserostomi ve diş problemleri en sık görülen geç yan etkilerdir. Radyoterapiye sekonder tükrük bezi hasarı, tedavi sırasında ortaya çıkar ve geri dönüşümsüzdür. Yetersiz tükrük oluşumu çiğneme-yutma bozuklukları konuşma güçlüğü, ağız hijyeninin bozulmasından kaynaklanan diş çürükleri gibi önemli problemlere neden olur. Konformal radyoterapi uygulamalarıyla radyasyona maruz kalan tükrük bezi volümünün azaltılması, pilokarpin gibi ajanlarla ışınlanan tükrük bezinde fonksiyonun indüklenmesi, amifostin gibi ajanlarla normal hücrelerin profilaksisi gibi birçok yöntem bu yan etkilerden korunmak amacıyla kullanılmaktadır (94).

Araştırılan bileşikler içinde en ön plana çıkan amifostin genel olarak hematopoetik sistem, barsak yüzeyi ve özellikle de tükrük bezleri için iyi bir koruma oluşturmaktadır. Kan-beyin bariyerini aşamadığından beyin için koruma oluşturamaz. RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) un düzenlediği randomize faz III bir çalışmada baş ve boyun kanseri nedeniyle radyoterapi alan hastalarda amifostinin erken tümör kontrolünü etkilemeden kserostomi açısından etkinliğini ortaya koymuştur. İlaç günlük olarak ve radyoterapiden 30 dakika önce uygulanmıştır. Doz sınırlayıcı toksisitesi hipotansiyondur. Tedavi sonrası üçüncü ayda kserostomi sıklığı amifostin alan hastalarda önemli oranda

azalmıştır (95). Radyoterapiden bir yıl sonra grade 2 kserostomiye amifostin uygulanan hastalarda %13 kadar az görülmüştür (96).

Temporomandibuler eklem ve çiğneme kaslarının fibrozuna bağlı olarak %5-10 oranında da trismus gelişebilir (97).

Temporal lob nekrozu %3 oranında görülen diğer ciddi bir yan etkidir. Radyoterapi sonrası en erken 2.2 yıl sonra ortaya çıkar. Hiperfraksiyone şemalarda görülme insidansı daha fazladır. Günde 2 kez 120 cGy uygulanan rejime göre (70 Gy) günde 2 kez 160 cGy uygulanan rejim (64 Gy) daha fazla risk taşımaktadır (98, 99).

Hipotalamik-pituiter disfonksiyon insidansı %3'tür. İki yıl içinde growth hormon, gonadotropinler, kortikotropin ve tirotropin sekresyonunda bozulma ve %14 hiperprolaktinemi meydana gelir. Servikal nodlara radyoterapi uygulanan hastalarda hipotiroidi gelişme riski daha büyüktür (100).

İrradiye edilen volümde osteosarkom gelişimi %1 veya daha az oranda görülür. Yine aynı çalışmada yumuşak doku fibrozis oranı %16, osteonekroz %0.1, katarakt %0.1 oranında görülmüştür (94).

Kranial sinir disfonksiyonları %1-5 oranda rastlanan nadir komplikasyonlardır. Nedeni lateral farengeal boşluktaki derin yumuşak doku fibrozisidir. En sık hypoglossal sinir etkilenir, IX, X ve XII. sinirler de tutulabilir (101).

MATERYAL VE METOD

3.1 Hastalar

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Kliniği'ne, Ocak 1999-Nisan 2009 tarihleri arasında başvuran ve tedavi edilen nazofarenks karsinomlu 80 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Kriterlere uygun 51 hasta tedaviye verdikleri cevap, lokal kontrol, sağkalım ve prognostik faktörler açısından; hastaların 17'si de P53'ün sağkalıma katkısı açısından araştırıldı ve 30 Kasım 2009 tarihinde istatistiksel olarak değerlendirildi.

Hastaların Çalışmaya Alınma Kriterleri:

1-Nazofarenks karsinomu tanılı

2-Tanıda metastatik olmamak

3-Radyoterapiye ve kemoterapiye engel olacak herhangi metabolik ve komorbit hastalığı olmamak (Diabetes Mellitus, Karaciğer Fonksiyon Testleri Bozukluğu)

4-Gebe olmamak

5-Daha öncesinde radyoterapi almamış olmak

6-ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) performans durumu; 0-2

7-Cilt kanseri harici ikinci primer kanseri olmamak

Değerlendirilen Faktörleri:

1- Yaş ve cinsiyet özellikleri (50 yaş ve altı, 50 yaş üstü olarak),

2 -Histopatolojileri (WHO tip I, WHO tip II, WHO tip III),

3-T ve N evreleri (T1, T2a, T2b, T3, T4 ve N0-1, N2, N3a, N3b),

4-P53 onkogen ile ilişkisi,

5-Kemoterapi ve tedaviye yanıt parametreleri

Bu prognostik parametreler incelenerek, lokal, bölgesel ve uzak metastaz şeklinde ortaya çıkan tedavi başarısızlığı incelendi.

Tedaviye yanıt değerlendirmesinde; yanıtı olmayan hastalar, parsiyel yanıt veren hastalar ve tam yanıt veren hastalar şeklinde değerlendirildi genel sağkalım, hastalıksız sağkalım, uzak metastazsız sağkalım analizleri oluşturuldu.

Bütün hastalarda fiberoptik endoskopi ve biyopsi ile tanı konulmuş olup, BT ve MRG ile de evrelemesi yapılmıştır.

3.2 Kliniğimizde Uygulanan Tedavinin Özelliği

Hastalarımıza ileri evrelerde, neoadjuvan kemoterapi ve küratif kemoradyoterapi (1.8 Gy/ frx ile 56-60 Gy + boost (14-12 Gy) ile toplam 66-72Gy) şeklinde, erken evrelerde ise 1.8 Gy/frx radyoterapi dozu ile toplam 65-72 Gy uygulanmıştır.

Eş zamanlı kemoterapi uygulaması 2008 yılına kadar haftalık cisplatin 30 mg/m² şeklinde, 2008 yılından sonra ise bölüm protokol değişikliği nedeniyle 21 gün ara ile cisplatin 100 mg/m² şeklinde uygulanmıştır.

Neoadjuvan kemoterapi 2-3 siklus şeklinde (cisplatin, 5-flourourasil) uygulanmış olup yaklaşık 1 ay sonra radyoterapi ya da konkomitant kemoradyoterapi şeklinde düzenlenmiştir.

Radyoterapi alanı, termoplastik maske kullanılarak hastalar sabitlendikten sonra konvansiyonel simülatörde belirlenmiştir. Tedavi volümünün saptanmasında BT veya MRG kullanılmıştır. Radyoterapi Linear Akselaratör (LINAC) 6 MV veya Co 60 tedavi ünitelerinden elde edilen megavoltaj ışınları ile yapılmıştır. Tedavi ‘‘daralan alan tekniği’’ ile üç fazda ve konvansiyonel fraksiyon ile verilmiştir. Faz I de primer tümör ve üst boyun lenf nodları karşılıklı paralel sahadan günlük 1.8 Gy den SAD (Skin to Axis Distance) tekniği ile tümör dozu orta hatta 45 Gy olarak uygulandı. Supraklavikuler (SCF) bölge ise tek ön alandan SSD (Skin to Source Distance) tekniği ile tedavi derinliği 3 cm olacak şekilde hesaplanarak günlük 1.8 Gy den toplam 5040 cGy olarak uygulandı. Faz II MS yan alanlarda saha dışına çıkarılmış ve 60 Gy doz uygulanmıştır Arka boyun lenfatiklerine,

uygun enerjili elektron (9 Mev) ile klinik nod negatif hastalarda total 50-54 Gy, pozitif hastalarda ise 66-72 Gy uygulanmıştır. Ön servikal alanda larenks koruması yapılmıştır. Faz III te primer tümör bölgesine 12 Gy uygulanmıştır.

T1-T2 hastalara EBRT'i bitiminden yaklaşık bir hafta sonra nazofarenkse uygulanan sonda ile 0.5cm derinliğe 400 cGy olacak şekilde planlama yapılarak gün aşırı 3 doz HDR-BRT uygulanmıştır.

T2-T3, N2-N3 hastalar KRT sonrası ADKT verilerek tedavileri tamamlanmıştır.

3.3 Gözlem ve İzlem

Radyoterapi tedavileri sırasında, hastalar her hafta doktoru tarafından yan etkiler açısından değerlendirildi. Kontroller sırasında hastaların şikâyetlerine yönelik destek tedavileri ve tam kan sayımları yapıldı. Hastalar radyoterapi bitiminden itibaren 12 hafta sonra ilk kontrollerine çağrılarak akut şikâyetleri değerlendirildi, MRG veya BT ile tümör cevabına bakıldı. Daha sonra, semptomları olmadığı sürece ilk iki yıl üç ayda bir, beş yıla kadar altı ayda bir, beş yıl sonrası yılda bir takipleri yapıldı. Takipleri boyun-nazofarenks MRG veya BT, iki yönlü akciğer grafileri ve tam kansayımları ile yapıldı.

Yanıt değerlendirilmesi RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) verion 1.1 kriterlerine göre yapıldı (102).

- 1) Tam yanıt: Tedavi bitiminden üç ay sonra çekilen boyun-nazofarenks görüntüleme incelemelerinde tümörün tümüyle kaybolması,
- 2) Kısmi yanıt: Tedavi bitiminden üç ay sonra çekilen boyun-nazofarenks görüntüleme incelemelerinde tümörün en az %30 luk azalması,
- 3) Stabil hastalık: Tam ya da kısmi yanıt olmayan, ilerleyici hastalık olmayan durumların tümü.
- 4) İlerleyici hastalık: Tümörün boyutlarında en az %20'lik artış ya da yeni lezyonun oluşması veya mutlak 5 mm'lik boyut artışı.

3.4 P53 Ekspresyonu için Labaratuar Parametreleri

Fakültemiz patoloji bölümü arşivden bloklarına ulaşabildiğimiz ve sağlıklı boyayabildiğimiz 18 hastayı değerlendirmeye aldık.

İmmünohistokimyasal çalışma için bloktan p53 antigen için 5 mikronluk kesitler hazırlandı. Deparafinizasyonu takiben, antigeni ortaya çıkarma işlemi için 10 mM tamponlu sitrat solüsyonu içinde mikrodalga fırında kesitler kaynatıldı. Primer antikor ile 60 dakika inkübe edildi (dilüsyon 1:50, anti-p 53), biotin ile muamele edilmiş sekonder antikor ve Histostain-S Plus kit (Zymed) kullanıldı. İmmünohistokimyasal çalışmada kromojen olarak DAB kit kullanıldı. Karşıt boyama için hematoksilin kullanıldıktan sonra, uygun kapatma işlemi yapıldı. Pozitif kontrol olarak daha önceden boyandığı bilinen meme tümör dokusu kullanıldı. Değerlendirmede nükleer boyanma esas alındı. İmmün boyanma yüzdesi semikantitatif olarak yoğun boyanan 3 büyük büyütme alanında sayıldı. Pozitif ve negatif hücreler sayılarak 3 alanın ortalaması alındı. 0, 1+, 2+, 3+ şeklinde yorumlandı.

0 ve 1+ şiddetinde boyananlar: 1. grup

2+ ve 3+ şiddetinde boyananlar: 2.grup olarak ayrılmış olup istatistikler bu gruplar üzrinden değerlendirilmiştir.

3.5 İstatistiksel analiz

İstatistiksel veriler SPSS 13.0 versiyon programı kullanılarak değerlendirildi. Sağlık analizlerinde Kaplan Meier metodu, prognostik faktörlerin değerlendirilmesinde Long-rank testi, niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ki kare testi kullanıldı.

BULGULAR

4.1 Hastaların Genel Özellikleri

Değerlendirilen 80 hastanın 10'u ilk müracaatlarında uzak metastaz ile başvurmuş olup, bu hastalar palyatif tedavi kapsamına alındığından tüm analizlerin dışında tutulmuştur. Ayrıca 2 hasta morbit sebeplerden ölüm nedeniyle, 2 hasta tedaviyi reddettiği için, 3 hasta nazofarengeal lenfoma histopatolojisinde olduğundan, 12 hasta da tedavi sonrası takiplerine gelmediği için çalışma dışı bırakılmıştır (Tablo 2).

Tablo 2: Müracaat eden hasta sayısı dağılımı

| | |
|--|----|
| 1999-2009 yıllarında başvuran hasta | 80 |
| İlk müracaatında metastaz ile başvuran | 10 |
| Ölüm olan | 2 |
| Tedaviyi tolere edemeyen | 2 |
| Nazofarengeal lenfoma | 3 |
| Tedavi sonrası takibe gelmeyen | 12 |
| Küratif tedavi yapılan | 51 |

4.2 Klinik Özellikler

Hastalara ait özellikler tablo 6'da verilmiştir. Toplam 51 hastanın 37 si erkek, 14'ü kadındır. 35 hasta (%69) 50 yaş ve altında, 16 hasta (%31) 50 yaş üstündedir. Erkek/kadın oranı 2.6 dır. Yaşlara göre dağılımda en genç hasta 12, en yaşlı hasta ise 78 yaşındadır, medyan yaş 43 dür. WHO Tip 1'de 8, Tip 2'de 10, Tip 3'de 33 hasta bulunmaktadır. Evre I'de 4, II'de 8, III'de 21, IV de 18 hasta bulunmaktadır (Tablo 3).

Tablo 3: Hasta özellikleri

| Özellikler | Hasta sayısı (%) |
|------------------------|------------------|
| Cinsiyet | |
| Erkek | 37 (%72.5) |
| Kadın | 14 (%27.5) |
| Yaş | |
| =<50 | 35 (%69) |
| >50 | 16 (%31) |
| Histoloji (WHO) | |
| Tip 1 | 8 (%15.7) |
| Tip 2 | 10 (%19.6) |
| Tip 3 | 33 (%64.7) |
| T evresi | |
| 1 | 15 (%29.4) |
| 2a | 8 (%15.7) |
| 2b | 7 (%13.7) |
| 3 | 9 (%17.6) |
| 4 | 12 (%23.5) |
| N evresi | |
| 0 | 15 (%29.4) |
| 1 | 10 (%19.6.) |
| 2 | 20 (%39.2) |
| 3a | 6 (%11.8) |
| 3b | 0 |
| Evre | |
| I | 4 (%7.8) |
| II A | 1 (%2) |
| II B | 7 (%13.7) |
| III | 21 (%41.2) |
| IVA | 12 (%23.5) |
| IVB | 6 (%11.8) |
| P53 | |
| 0 + | 4 (%22) |
| 1 + | 3 (%16) |
| 2 + | 4 (%22) |
| 3 + | 7 (%38) |

AJCC evreleme sistemine göre hastaların T/N dağılımı tablo 4’de gösterilmiştir.

Tablo 4: T/N Evrelerine göre hasta dağılımı (AJCC 2002)

| T/N | N0 | N1 | N2 | N3a | N3b | Toplam |
|---------------|----|----|----|-----|-----|--------|
| T1 | 3 | 5 | 5 | 2 | 0 | 15 |
| T2a | 3 | 1 | 4 | 0 | 0 | 8 |
| T2b | 2 | 1 | 3 | 1 | 0 | 7 |
| T3 | 1 | 2 | 4 | 2 | 0 | 9 |
| T4 | 6 | 1 | 4 | 1 | 0 | 12 |
| Toplam | 15 | 10 | 20 | 6 | 0 | 51 |

Sırası ile T1’deki 15 hastanın 3’ü N0, 5’i N2, 2’si N3’te bulunmaktadır. T2a’da sırası ile 3, 1, 4, 0; T2b’de 2, 1, 3, 1; T3’de 1, 2, 4, 2; T4’de 6, 1, 4, 1 hasta bulunmaktadır (Tablo 4).

Hastaların %52.9’u çoğunlukla boyunda kitle, ikinci sıklıkta burun tıkanıklığı (%23.5) ile müracaat etmiş olup diğer en sık başvuru semptomları tablo 5’de özetlenmiştir.

Tablo 5: Başvuru anında en baskın olan semptomlar

| Semptomlar | Hasta sayısı (%) |
|-------------------|------------------|
| Boyunda kitle | 27 (%52.9) |
| Burun tıkanıklığı | 12 (%23.5) |
| Epistaksis | 2 (%3.9) |
| Baş ağrısı | 3 (%5.9) |
| İşitme kaybı | 3 (%5.9) |
| Kulak ağrısı | 2 (%3.9) |
| Tinnitus | 1 (%2) |
| Görme Bozukluğu | 1 (%2) |

Hastaların toksisite değerlendirilmesi EORTC/RTOG' un radyoterapi akut morbidite kriterine göre yapıldı (Tablo 6) (103).

Tablo 6: EORTC/RTOG'un akut morbidite kriterleri .

| Derece | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
|-------------------------|---------------|---|---|--|--|
| Cilt | Farklılık yok | Foliküler soluk eritem, epilasyon, kuru deskuamasyon, terleme azlığı | Hassas veya parlak eritem, yama tarzında yaş deskuamasyon, orta derecede ödem | Cilt katlantıları dışındaki bölgelerde birleşik yaş deskuamasyon gode bırakan ödem | Ülserasyon hemoraji, nekroz |
| Müköz Membran | Farklılık yok | Analjezik gerektirmeyen hafif ağrı | İnflamatuvar serozanginöz sıvı salgılanmasına neden olan yama tarzında mukozit, analjezik gerektiren orta derecede ağrı | Birleşik fibrinöz mukozit/ narkotik gerektiren şiddetli ağrı | Ülserasyon hemoraji, nekroz |
| Göz | Farklılık yok | Skleretal batma ile birlikte olabilen ya da olmayan hafif konjonktivit, göz yaşı salgısında artma | Steroid ve/veya antibiyotik gerektiren keratitle birlikte görülebilen orta derecede konjonktivit, sentetik göz yaşı kullanımı gereksinimi | Korneal ülserasyonla birlikte ciddi keratit, görme keskinliğinde ve görme alanında objektif azalma, akut glokom, panoftalmit | Görme kaybı (unilateral veya bilateral) |
| Kulak | Farklılık yok | İlaç kullanımını gerektirmeyen kuru deskuamasyona bağlı eritem ve pruritle birlikte orta derecede eksternal otit. Odyogramda değişiklik yok | Topikal ilaç kullanımı gerektiren orta dereceli eksternal otit, sadece test sırasında hipoakuzis | Sulu deskuamasyon ve akıntı ile birlikte seyreden ciddi eksternal otit, ilaca bağlı olmayan semptomatik hipoakuzis, tinnitus | Sağlıklı |
| Tükrük Bezi | Farklılık yok | Hafif ağız kuruluğu, hafif tükrük koyulaşması, hafif tat değişimi, başlangıç beslenme düzeyinde değişiklik yok | Orta-tam kuruluk, yapışkan koyu tükrük, tat alımında belirgin değişim | | Akut tükrük bezi nekrozu |
| Farenks-Özefagus | Farklılık yok | Hafif disfaji, odinofaji , topikal anestezi veya nonnarkotik analjezik gerektirebilir, yumuşak diet gerektirebilir | Orta derecede disfaji, odinofaji, narkotik analjezik gerektirebilir, püre kıvamında ya da sıvı diet gereksinimi | Şiddetli disfaji, odinofaji sonucu dehidratasyon, kilo kaybı(>%15), nasogastrik beslenme tüpü, IV sıvılar veya hiperalimentasyon | Tam obstrüksiyon ülserasyon, perforasyon, fistül |

| | | | | | |
|----------------|---------------|--|---|---|--|
| Larenks | Farklılık yok | Antitüssif gerektirmeyen hafif ya da aralıklı olarak sesde kısıklık, öksürük mukozada eritem | Sürekli ses kısıklığı ama konuşmada sorun yok, yansıyan kulak ağrısı, boğaz ağrısı, yama tarzında fibrinöz eksuda ya da narkotik gerektirmeyen aritenoid ödemi, antitüssif gerektiren öksürük | Fısıldayarak konuşma, narkotik gerektiren boğaz ağrısı ya da yansıyan kulak ağrısı | Trakeostomi ya da entübasyon gerektiren belirgin dispne, stridor, hempotizi |
| Üst GİS | Farklılık yok | Tedavi öncesine göre 5'den az kilo kaybının olduğu iştahsızlık, antiemetik gerektirmeyen bulantı, parasempatolitik ya da analjezik gerektirmeyen abdominal huzursuzluk | Tedavi öncesine göre %15'ten az kilo kaybının olduğu iştahsızlık, antiemetik gerektiren bulantı veya kusma, analjezik gerektiren abdominal ağrı | Tedavi öncesine göre %15'ten fazla kilo kaybının olduğu iştahsızlık ya da nasogastrik tüp ya da parenteral destek gereksinimine neden olan bulantı veya kusma, ilaç tedavisine rağmen şiddetli abdominal ağrı | İleus, subakut ya da akut obstrüksiyon, perforasyon, kan transfüzyonu gerektiren GİS kanama, dekompresyon ya da bağırsak diversiyonu gereksinimi gerektiren ağrı |

4.3 Tedavi Özellikleri

Başvuran 51 hastaya toplam doz 66-72 Gy aralığında olacak şekilde (33 hastaya (%64.7) >70Gy, 18 hastaya (%35.3) 66-70 Gy) radyoterapi dozu uygulanmıştır.

51 hastanın 16'sına (%31.4) 2-4 kür neoadjuvan kemoterapi (NKT) sonrasında 66-72 Gy şeklinde radyoterapi ile devam edildi ve tedavileri 2-4 kür adjuvan kemoterapi (ADKT) ile sona erdirildi. Kemoterapi uygulananların tamamına cisplatin bazlı tedavi rejimleri uygulanmıştır.

51 hastanın 35'ine (%68.6) eşzamanlı kemoradyoterapi (EKRT), 16'sına (%31) neoadjuvan kemoterapi (NKT), 19'una (%37.3) 2-4 kür cisplatin bazlı adjuvan kemoterapi (ADKT) uygulandı. 51 hastanın 22'sine (%43.1) radyoterapi sonrası HDR-BRT uygulandı. 29'una (%56.9) ise BRT uygulanamadı (Tablo 7).

Tablo 7: Tedavi özellikleri

| Özellikler | Hasta sayısı (%) |
|-------------------|-------------------------|
| RT doz | |
| 66-70 Gy | 18 (%35.3) |
| > 70Gy | 33 (%64.7) |
| KT | |
| EKT (+) | 35 (%68.6) |
| NKT (+), EKT (+) | 9 (%17.6) |
| NKT (-), EKT (+) | 26 (%50) |
| NKT (-), EKT (-) | 9 (%17.6) |
| NKT (+), EKT (-) | 7 (%13.7) |
| ADKT (+) | 19 (%37.3) |
| ADKT (-) | 32 (%62.7) |
| BRT | |
| Var | 22 (%43.1) |
| Yok | 29 (%56.9) |

4.4 Tedavi Komplikasyonları

Komplikasyonlar EORTC/RTOG kriterlerine göre değerlendirildi. Tedavi sırasında hastaların hepsinde tedaviye bağlı çeşitli yan etkiler gelişmiştir. 51 hastanın 29'unda (%56.9) mukozit en rahatsız edici semptom olarak ortaya çıkmıştır. Tedavi sırasında gelişen diğer yan etkiler tablo 8'de belirtildiği sıklıkta karşımıza çıkmıştır.

Tablo 8: Tedavi sırasındaki yan etkiler

| Yan etkiler | Hasta sayısı (%) |
|--------------------|-------------------------|
| Mukozit | 29 (%56.9) |
| Cilt Lezyonları | 15 (%29.4) |
| Göz Semptomları | 1 (%2) |
| Nötropeni | 1 (%2) |
| Bulantı | 5 (%9.8) |

Akut yan etkiler tedavi bitiminden sonraki ilk 3 (üç) ay içinde en çok rahatsız edici semptomlar olarak belirlendi, en sık kserestomiye (%72.5) rastlanmıştır (Tablo 9). Kronik tedavi yan etkileri tedavi bitiminden sonraki altı aydan sonra görülen en rahatsız edici semptomlar olarak belirlendi yine kserestomi (%52.9) ilk sırada tespit edildi (Tablo 10).

Tablo 9: Akut yan etkileri

| Yan Etki | Hasta Sayısı (%) |
|-----------------|-------------------------|
| Kserestomi | 37 (%72.5) |
| Mukozit | 4 (%7.8) |
| Fibrozis | 2 (%3.9) |
| Otit | 4 (%7.8) |
| Tinnitus | 2 (%3.9) |
| Görme Bozukluğu | 2 (%3.9) |

Tablo 10: Kronik yan etkiler

| Yan Etki | Hasta Sayısı (%) |
|-----------------|-------------------------|
| Kserestomi | 27 (%52.9) |
| Mukozit | 1 (%2) |
| Fibrozis | 16 (%31.4) |
| İşitme kaybı | 4 (%7.8) |
| Görme Bozukluğu | 1 (%2) |
| Lhermitte | 1 (%2) |

4.5 Tedavi sonuçları

Tedaviye cevap değerlendirmesi radyoterapi bitimi sonrası 3. ayında CT ya da MRG ile RECİST'e göre yapıldı, bir hastamız cevap değerlendirilmesi yapılmadan exitus olduğu için 50 hasta üzerinden istatistik veriler elde edildi. Değerlendirilmeye alınan 50 hastanın 28 (%54.9) de tam, 19 (%37.3) da kısmi yanıt elde edildi, 3'de (%5.9) ise tedaviye yanıt alınamamıştır. Hastaların tedavi yanıtlarına göre özellikleri tablo 11'de gösterilmiştir.

Tablo 11: Gruplar ile yanıt oranları ilişkisi

| Gruplar | Tam yanıtli hastalar | Kısmi yanıtli hastalar | Yanıtsız hastalar |
|-----------------------|----------------------|------------------------|-------------------|
| Kadın | 8/14 (%57.1) | 6/14 (%42.9) | 0/14 (%0) |
| Erkek | 20/36 (%55.6) | 13/36 (%36.1) | 3/36 (%8.3) |
| 50 yaş ve altı | 19/35 (%54.3) | 13/35 (%37) | 3/35 (%8.6) |
| 50 yaş üstü | 9/16 (%56.3) | 7/16 (%43.8) | 0/16 (%0) |
| WHO tip I | 5/6 (%83) | 0/6 (%0) | 1/6 (%16) |
| WHO tip II | 2/10 (%20) | 8/10 (%80) | 0/10 (%0) |
| WHO tip III | 21/34 (%61.7) | 11/34 (%32.3) | 2/34 (%0.58) |
| T1 | 10/15 (%66.7) | 4/15 (%26.7) | 1/15 (%6.7) |
| T2a | 6/7 (%85.7) | 1/7 (%14.3) | 0/7 (%0) |
| T2b | 2/7 (%28.6) | 5/7 (%71.4) | 0/7 (%0) |
| T3 | 6/9 (%66.7) | 2/9 (%22.2) | 1/9 (%11.1) |
| T4 | 4/12 (%33.3) | 7/12 (%58.3) | 1/12 (%8.3) |
| No | 8/15 (%53.3) | 7/15 (%46.7) | 0/15 (%0) |
| N1 | 6/9 (%66.7) | 1/9 (%11.1) | 2/9 (%22.2) |
| N2 | 10/20 (%50) | 9/20 (%45) | 1/20 (%5) |
| N3 | 4/6 (%66.7) | 2/6 (%33.3) | 0/6 (%0) |
| P53 1. grup | 4/7(%57.1) | 3/7 (%42.9) | |
| 2. grup | 6/11 (%54.5) | 5/11 (%45.5) | - |

Lokal bölgesel nüks; tam cevap veren hastalarda tekrar hastalığın ortaya çıkması şeklinde yorumlanmıştır ve tam cevap veren 28 hastanın 3'ünde ortaya çıkmıştır. Cins, yaş grupları, WHO, evre, p53 ile ilişkisi tablo 12'de özetlenmiştir. Hiçbir grup karşılaştırmasında anlamlı p değeri bulunmamıştır. Evre ve WHO karşılaştırmalarında hasta sayısı azlığı nedeniyle sistem p değeri gösterememiştir.

Tablo12: Nüks ile grupların ilişkisi

| Gruplar | Hasta sayısı (%) | Toplam | P |
|-----------------------|------------------|--------|-------|
| Kadın | 1 (%7) | 14 | 1.000 |
| Erkek | 2 (%5.4) | 37 | |
| 50 yaş ve altı | 1 (%33) | 35 | 0.229 |
| 50 yaş üstü | 2 (%67) | 16 | |
| WHO tip I | 2 (%25) | 8 | - |
| WHO tip II | 0 | 10 | |
| WHO tip III | 1 (%3) | 33 | |
| Evre I | 1 (%25) | 4 | - |
| Evre IIA | 0 | 1 | |
| Evre IIB | 0 | 7 | |
| Evre III | 0 | 21 | |
| Evre IVA | 1 (%8.3) | 12 | |
| Evre IVB | 1 (%16.7) | 6 | |
| P53 1. grup | 0 | 7 | 1.000 |
| 2. grup | 1 | 11 | |

Progresyon; takip süresinin herhangi bir zamanında RECİST'e göre hastalığın ilerlemesi olarak değerlendirildi. Toplam 6 hastamızda saptandı. Cinsiyet, yaş, histopatoloji, evre, p53 ile ilişkisi tablo 13'de gösterilmiştir.

Tablo 13: Progesyon ile grupların ilişkisi

| Gruplar | Hasta sayısı (%) | Toplam | P |
|-----------------------|-------------------------|---------------|----------|
| Kadın | 2 (%14.3) | 14 | 0.661 |
| Erkek | 4 (%10.8) | 37 | |
| 50 yaş ve altı | 3 (%8.6) | 35 | 0.363 |
| 50 yaş üstü | 3 (%18.8) | 16 | |
| WHO tip I | 2 (%25) | 8 | - |
| WHO tip II | 2 (%20) | 10 | |
| WHO tip III | 2 (%6) | 33 | |
| Evre I | 2 (%50) | 4 | - |
| Evre IIA | 0 | 1 | |
| Evre IIB | 0 | 7 | |
| Evre III | 1 (%4.8) | 21 | |
| Evre IVA | 3 (%25) | 12 | |
| Evre IVB | 0 | 6 | |
| P53 1.gup | 1(%14.3) | 7 | 1.000 |
| 2.gup | 1(%9.1) | 11 | |

Bölgesel başarısızlık; tedavi sonrası stabil, parsiyel cevap gösteren, nüks ve progresyon gelişen hastaların toplamı olarak değerlendirildi. Toplam 26 hasta ile birlikte başarısızlık oranı %52 olarak tespit edildi.

Bölgesel başarısızlık ile, cinsiyet, yaş, histopatolojik gruplar, evreleme, P53 ekspresyonu arasındaki ilişki tablo 14'de gösterilmiştir. Anlamlı p değeri bulunmamıştır.

Tablo 14: Bölgesel başarısızlıkla gruplar arası ilişki

| Gruplar | Hasta sayısı (%) | Toplam | P |
|-----------------------|-------------------------|---------------|----------|
| Kadın | 7 (%50) | 14 | 1.000 |
| Erkek | 19 (%51.4) | 37 | |
| 50 yaş ve altı | 17 (%48.6) | 35 | 0.836 |
| 50 yaş üstü | 9 (%56.3) | 16 | |
| WHO tip I | 4 (%50) | 8 | - |
| WHO tip II | 8 (%80) | 10 | |
| WHO tip III | 14 (%42.4) | 33 | |
| Evre I | 2 (%50) | 4 | - |
| Evre IIA | 0 | 1 | |
| Evre IIB | 4 (%57) | 7 | |
| Evre III | 8 (%38) | 21 | |
| Evre IVA | 9 (%75) | 12 | |
| Evre IVB | 3 (%50) | 6 | |
| P53 1. grup | 3 (%42.9) | 7 | 1.000 |
| 2. grup | 6 (%54.5) | 11 | |

4.5.1 Uzak Metastaz

Hastaların 12'sinde (%23.5) uzak metastaz gelişmiştir. En erken 4.5 ile en geç 61. ayda ortaya çıkmıştır. Metastazın ilk geliştiği yer olarak değerlendirilmiş ve en sık 7 (%13.7) hastada kemiğe olmuştur (Tablo 15).

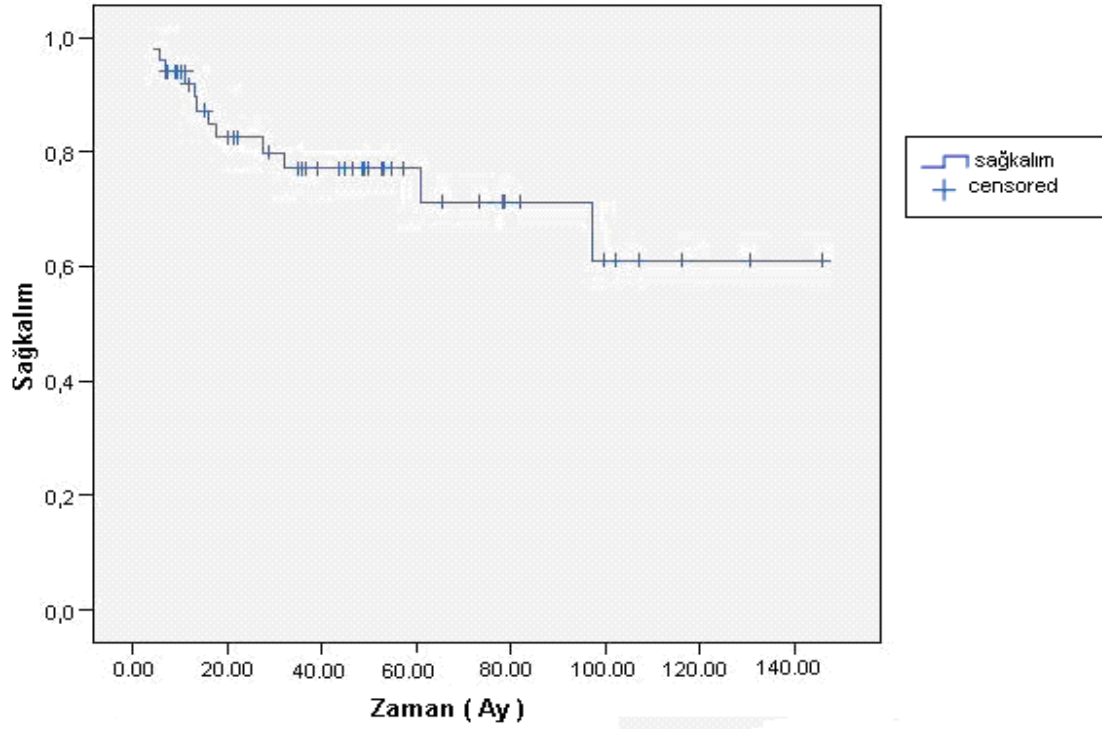
Tablo 15: İlk tutulan uzak metastaz yerleri

| Metastaz yeri | Hasta sayısı |
|---------------|--------------|
| Kemik | 7 (%13.7) |
| Beyin | 3 (%5.3) |
| Akciğer | 1 (%2) |
| Karaciğer | 1 (%2) |

Tablo 16: Gruplar ile uzak metastaz ilişkisi

| Grup | Hasta Sayısı (%) | Toplam | P |
|----------------|------------------|--------|-------|
| Erkek | 7 (%18.9) | 37 | 0.272 |
| Kadın | 5 (%14.2) | 14 | |
| 50 yaş ve altı | 7 (%20) | 35 | 0.481 |
| 50 yaş üstü | 5 (%31) | 16 | |
| WHO tip I | 1 (%12.5) | 8 | - |
| WHO tip II | 2 (%20) | 10 | |
| WHO tip III | 9 (%27.3) | 33 | |
| Evre I | 0 | 4 | - |
| Evre IIA | 0 | 1 | |
| Evre IIB | 2 (%28.6) | 7 | |
| Evre III | 6 (%28.6) | 21 | |
| Evre IVA | 2 (%16.7) | 2 | |
| Evre IVB | 2 (%33.3) | 6 | |
| P53 1.grup | 2 (%28.6) | 7 | 0.137 |
| 2.grup | 0 | 11 | |

Uzak metastaz ile cins, yaş grupları, histopatoloji, evre, p53 ilişkisine bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 16). Metastazsız sağkalım grafiği şekil 1’de gösterilmiştir.

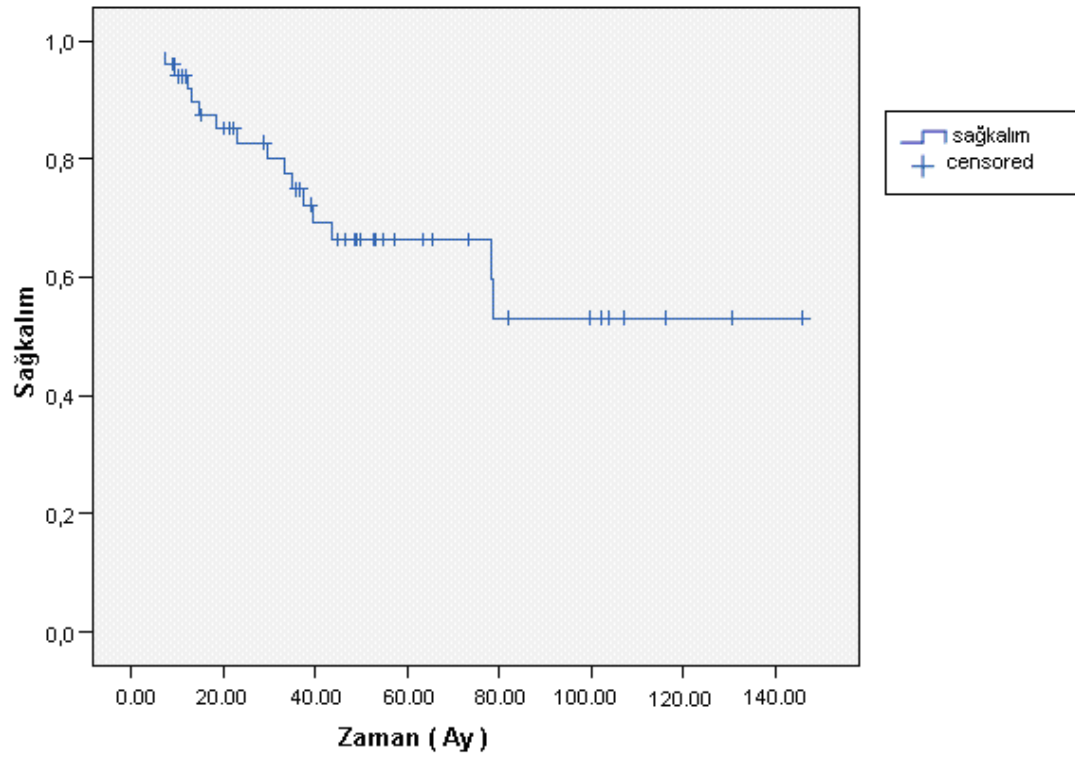


Şekil 1 Metastazsız sağkalım oranları

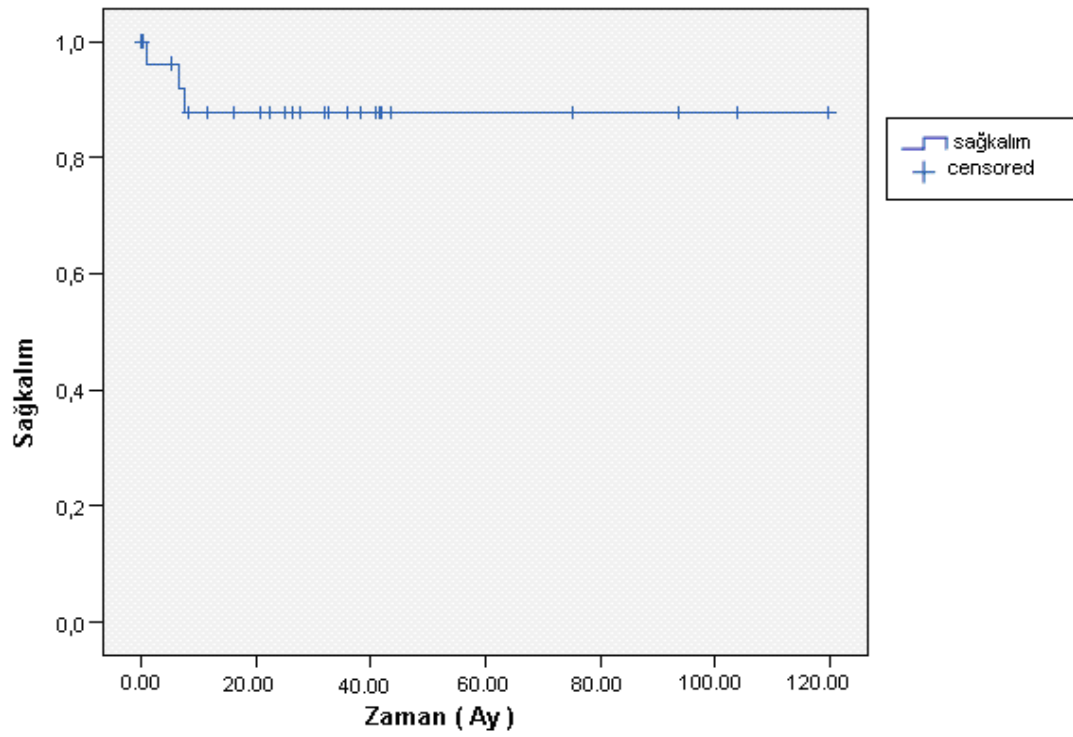
4.5.2 Sağkalım

İncelenen 51 hastanın takip süreleri en az 7 ay, en fazla 146 ay olup ortalama takip süresi 96 aydır. 2 yıllık, 3 yıllık, 5 yıllık ve 10 yıllık genel sağkalım oranları sırası ile %82.7, %75, %66.4, %53 dür (Tablo 17). Genel sağkalım grafiği şekil 2’de gösterilmiştir.

P53 ekspresyonu bakılan 18 hastanın 1. grupta takip süresi 40 ay iken, 2. grupta 46 ay olarak tespit edildi ($p=0.942$). Yine aynı hastaların 3 yıllık hastalısız sağkalım farklarına bakıldığında %100 e karşılık %83 oranında belirlendi ($p=0.480$), anlamlı fark tespit edilmedi. 3 yıllık genel sağkalım oranları sırası ile %62.5 e karşılık %81.8 olarak ($p=0.942$), 3 yıllık metastazsız sağkalım süreleri ise sırası ile 1.grupta %64.3 ve 2.grupta %100 oranında ($p=0.069$) tespit edildi.



Şekil 2 Hastaların genel sağkalım oranları



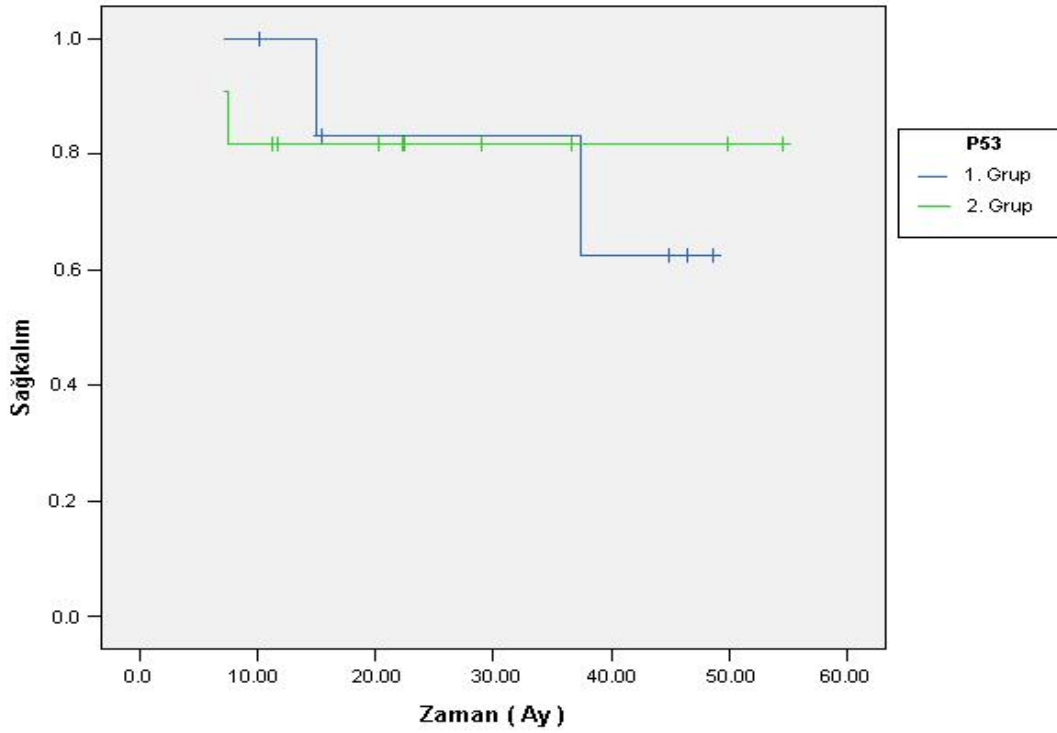
Şekil 3 Hastaliksız sağkalım oranları

Tablo 17: 5 yıllık sağkalımlar ve prognostik faktörler

| Özellikler | Genel Sağkalım | | Yerel bölgesel Hastalısız Sağkalım | | Uzak metastazsız Sağkalım | |
|------------------------------------|----------------|-------|------------------------------------|-------|---------------------------|-------|
| | % | P | % | p | % | p |
| Cinsiyet | | | | | | |
| Erkek | 69.8 | 0.842 | 88 | 0.981 | 70.4 | 0.458 |
| Kadın | 62 | | 87.5 | | 71.4 | |
| Yaş | | | | | | |
| ≤50 | 75.7 | 0.013 | 93.3 | 0.255 | 83 | 0.236 |
| >50 | 46.8 | | 77.8 | | 63 | |
| Histoloji | | | | | | |
| WHO I | 66.7 | 0.752 | 66.7 | 0.147 | 83 | 0.511 |
| WHO II | 57.1 | | 66.7 | | 75 | |
| WHO III | 68.9 | | 93 | | 76 | |
| T | | | | | | |
| T1 | 77.4 | 0.693 | 88.9 | 0.812 | 86 | 0.752 |
| T2a | 72.9 | | 88.9 | | 83 | |
| T2b | 55.6 | | 88.9 | | 64 | |
| T3 | 62.2 | | 80 | | 66.7 | |
| T4 | 54.3 | | 75 | | 76.4 | |
| N | | | | | | |
| N0 | 71.8 | 0.880 | 87.5 | 0.542 | 73.5 | 0.938 |
| N1 | 66.7 | | 75 | | 60 | |
| N2 | 60.9 | | 75 | | 76.3 | |
| N3a | 66.7 | | 75 | | 66.7 | |
| N3b | 0 | | 0 | | 0 | |
| Evre | | | | | | |
| 1 | 100 | 0.805 | 50 | 0.173 | 100 | 0.902 |
| 2a | 100 | | 50 | | 100 | |
| 2b | 57 | | 50 | | 83 | |
| 3 | 70.8 | | 50 | | 73.5 | |
| 4a | 48.9 | | 66.7 | | 73 | |
| 4b | 66 | | 75 | | 66.7 | |
| Eş zamanlı kemoterapi (EKT) | | | | | | |
| Var | 60 | 0.329 | 80.7 | 0.172 | 76.5 | 0.228 |
| Yok | 79 | | 100 | | 80 | |
| RT Doz | | | | | | |
| 66-70Gy | 75 | 0.609 | 81.9 | 0.214 | 93 | 0.018 |
| >70Gy | 61 | | 81.9 | | 66.8 | |
| BRT | | | | | | |
| Var | 59.5 | 0.208 | 76.9 | 0.088 | 73.8 | 0.522 |
| Yok | 72.7 | | 100 | | 80 | |

Tablo 18: 3 yıllık P53 sağkalım sonuçları

| P53 | Genel Sağkalım | | Yerel bölgesel Hastaliksız Sağkalım | | Uzak metastazsız Sağkalım | |
|---------------|----------------|-------|-------------------------------------|-------|---------------------------|-------|
| | % | P | % | p | % | p |
| 1.grup | 62.5 | 0.942 | 100 | 0.480 | 64 | 0.069 |
| 2.gup | 81.8 | | 83 | | 64 | |

**Şekil 4** P53 grupları genel sağkalım oranları**Tablo 19:** Yıllara göre sağkalım oranları

| Sağkalımlar | 12 Ay | 24 Ay | 36 Ay | 60 Ay | 84 Ay | 120 Ay |
|-----------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|
| Genel sağkalım | %94 | %82.7 | %75 | %66.4 | %53 | %53 |
| Hastaliksız sağkalım | %87.8 | %87.8 | %87.8 | %87.8 | %87.8 | %87.8 |
| Metastazsız sağkalım | %91 | %79 | %77 | %77 | %71 | %61 |

TARTIŞMA

NFCa seyrek görülen tümörler olduğu halde belirgin coğrafik veya ırksal özelliğe sahiptir. Avrupa ve Kuzey Amerika'da $0,5/10^5$, Güney-Doğu Asya bölgelerinde ise $5-15/10^5$ sıklıkta gözlenmiştir. En sık Çin'in güneyinde görülmektedir (1).

Literatürde erkek/kadın hasta oranı 2,4/1 dir, bimodal yaş dağılımı vardır. Birinci pikini 15-25, ikinci pikini 50-59 yaşlarında yapar. İlk pikini yaptığı yaşlar EBV ile ilişkili olabileceği ileri sürülmektedir. Histopatolojisi %90 epidermoid veya indiferansiye karsinom olarak yayınlanmıştır (1). Bizim serimizde erkek/kadın hasta oranı 2.6/1 'dir. Median yaş 43 olup en genç hasta 12, en yaşlı hasta ise 78 yaşındadır. Serinin tamamı epidermoid ve indiferansiye karsinomlardan oluşmaktadır. Bu veriler literatür ile uyumludur. Histopatolojik yönden incelemede yaş grupları arasında ve kadın-erkek hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Çalışma grubumuzun %76.5'ni lokal ileri (Evre III-IV) tümörler oluşturmaktadır. T4 hasta oranı %35.3, T 1-3 oranı %64.7, N 0-1 oranı %49 ve N 2-3 oranı %51'dir. T ve N evreleri arasında direkt bir ilişki kurulamamıştır. Örneğin N1 grubunun %10'u T4 iken N3 grubunda bu oran %16.7'dir. Hasta cinsiyeti ve histopatoloji özelliklerine bakıldığında evreleme yönünden gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Hastalarımız *başvuru semptomları* açısından incelendiğinde en sık başvuru sebebi boyunda şişlik (%52.9) ve burun tıkanıklığı (%23.5) dır. Çalışmalarda servikal lenf nodu metastazı %60-87 arasında değişmektedir. Diğer başvuru semptomları sırasıyla; burun tıkanıklığı, baş ağrısı, epistaksis, tinnitus ve işitme kaybıdır (1). Başvuru semptomlarımız literatür bilgisi ile uyum sağlamaktadır.

Radyoterapi dozlarının prognoz ile ilişkisi; toplam 51 hasta için nazofarenks bölgesine 66-72 Gy doz uygulanmıştır. Bunların %64.7'sine 70 Gy ve üzeri, %35.3'üne 70 Gy altında RT dozu uygulanmıştır. İki grup arasındaki cevap oranlarını incelediğimizde; tam cevap veren hastaların %71.4'ne 70 Gy ve üzeri, %28.6'na 70 Gy altı olarak tespit

edilmiştir. Elde edilen değerler istatistiksel olarak anlamlı değildir. Doz artımı ile 5 yıllık genel sağkalım; 70 Gy ve üzerinde %61 iken 70 Gy altında %75 olup istatistiksel olarak fark bulunmamaktadır ($p=0.609$).

Bölgesel başarısızlık; stabil, parsiyel yanıt; nüks ve progresyonu kapsıyacak şekilde ele alındığında toplam 26 hasta ile %52 oranında gözlenmiş ve en büyük başarısızlık nedenini oluşturmuştur. Lokal kontrol oranları açısından yaş, cinsiyet ve histopatolojik gruplar, evre, BRT uygulaması arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Temel olarak T evresi, histopatoloji, radyoterapi tekniği, lokal doz oranı ve tedavinin optimal süreyi aşması lokal nüksleri etkileyen faktörlerdir. Bizim çalışmamızda hasta sayısı azlığı nedeniyle gruplar arasında anlamlı istatistik sonuçları elde edilememiştir.

Teo ve ark. 1996'da yayınladığı 903 hastalık serisinde hasta yaşı, kafa tabanı ve kranial sinir tutulumu yanında orbita ve larengofarenks tutulumunun da lokal tümör kontrolünü olumsuz etkilediği sonucuna varmışlardır (86).

Lokoregional nüks oranları Bedwinek ve ark. çalışmasında T1-2 de %95, T3'de %38, T4'de %54 olarak tespit edilmiş ayrıca çeşitli yayınlarda %15-54 arasında bildirilmiştir (104).

Sanguineti ve ark. çalışmasında median nüks süresi lokalde 8.2 ay, regionalde 13 ay olup lokalde %26 regionalde %13 başarısızlık oranı bildirmiştir. Lokal kontrolde squamoz histoloji ve kranial sinir defisiti, boyun kontrolünde N stage ve tümör histolojisi anlamlı prognostik faktörler olarak saptanmıştır (105).

Nazofarenks karsinomlarında tedavi sonrası nüks oluşum süresi ortalama 18 aydır. İlk bir yıl sonunda %40.2, ilk üç yılda %80 oranda gözlenmiştir. Lee ve ark. çalışmasında ilk iki yılda %52, iki-beş yılda %39, beş yıldan sonra %9 nüks bildirmişlerdir (106).

Uzak metastazın prognoza etkisi; metastaz oranımız %23.5 oranında olup ilk metastaz 4. ayda en son ise 31. ayda oluşmuştur. T1, T2, T3 ve T4'de sırasıyla %25, %33.4, %25 ve %16.7'dir. T grupları arasında anlamlı fark bulunamazken, N evresi yükseldikçe artan uzak metastaz sıklığı dikkati çekmektedir, N1'de %20, N2'de %25 iken N3'de bu oran %33.3'e yükselmektedir. İstatistiksel analizinde ise fark anlamlı bulunmamıştır. Uzak metastazlardan ilk sırada kemik metastazları (%13.7), ikinci sırada ise beyin metastazları (%5.9) yer almaktadır. Çeşitli raporlarda ise uzak metastaz insidansı

%15.8-21.9 arasındadır (1). Chang ve ark. ise bu değeri %84.7 bildirmiştir (89). Bizim serimizde uzak metastazsızlık oranı beş yılda %77 bulunmuş olup literatürle uyumludur.

Geara ve arkadaşlarının 1997'de yayınladığı seride; 118 hasta T4N0-3 ve 164 hasta T1-3 N2-3 olup ortalama 60.2-72 Gy doz uygulanmıştır. Median 8 ayda %27 uzak metastaz gözlenmiş, ileri evre ve alt boyun tutulumu olan hastaların uzak metastaz için en yüksek riskse sahip olduğu bildirilmiştir (87). Başka bir çalışmada da N0 olan 63 hastada metastaz gelişimi 11 (%17) iken, N3 olan 93 hastada 69 (%74) bulunmuştur (12).

İndüksiyon kemoterapisinin (neoadjuvan kemoterapi) prognoza etkisi; İndüksiyon kemoterapisi hastalarımızın 16 sına (%31.4) uygulanmıştır. Tam yanıt oranı, uygulanan grupta %62.5, uygulanmayan grupta ise %52.9 olup aralarında sağkalım açısından anlamlı fark bulunmamıştır ($p= 0.442$). NKT ile farklı yaş grupları arasında da sağkalım farkı yoktur ($p= 0.329$). NKT ile kadın ve erkek hasta gruplarında da sağkalım açısından anlamlı fark yoktur ($p= 0.322$). Gu ve ark. ileri NFCA'da indüksiyon kemoterapisi ile %18.4 tam yanıt elde etmiştir (76).

Çalışmamızda en az takip süresi 7 ay, en fazla 146 ay olup ortalama takip süresi 96 aydır. 51 hastanın 2, 5 ve 10 yıllık genel sağkalım oranları sırasıyla %85, %66.4 ve %53 olarak saptanmıştır. Sutton ve ark. küratif radyoterapi uyguladıkları 126 hastada 5 ve 10 yıllık genel sağkalım oranlarını sırasıyla %54 ve %38 olarak bildirmiştir (107). Sanguineti ve ark. çalışmalarında da aynı oranlar %48 ve %34 olarak belirtmiştir (105). Bizim çalışmamızda ise sağkalım oranlarımız istatistiksel olarak anlamsız bulunsada rakamsal olarak iyi yorumlanabilir.

Protokolümüz gereği lokal ileri evre ve N2 olan hastalara 3 kür neoadjuvan cisplatin uygulanmış olup ardından kemoradyoterapi (EKRT) veya radyoterapi şeklinde devam edilmiştir. Neoadjuvan kemoterapi (NKT) uygulanan 16 hastamız bulunmaktadır. Bu hastaların 9'u aynı zamanda EKT de uygulanan hastaları içermektedir. NKT uygulanan ve uygulanmayan gruplar arasındaki 5 yıllık genel sağkalımlar sırası ile %66, %67 bulunmuştur istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p= 0.783$).

Gu ve ark. 3 kür cisplatin ve 5-FU indüksiyonu uyguladıkları çalışmalarında 5 yıllık sağkalım oranlarını kontrol grubu ile karşılaştırdıklarında T2-4 N3 grubunda %39.5'e karşı %20.4 saptamışlardır (76). Geara ve ark. cisplatin ve 5-FU ile indüksiyon kemoterapisi uyguladıkları çalışmalarında, stage 4 lokoregional hastalıkta uzak

metastazsızlık, hastalısız sağkalım ve genel sağkalım oranlarında iyileşme gözlemişlerdir. 5 yıllık genel sağkalım kontrol grubuna göre %69'a karşı %48'dir (108).

Konkomitant kemoradyoterapinin prognoza etkisi; çalışmamızda bölüm protokolü gereği 2008 yılına kadar cisplatin 30 mg/m² haftalık, daha sonrasında ise 100 mg/m² 1, 22. ve 43. günlerde uygulandı. Eşzamanlı kemoterapi (EKT) uygulanan 35 (%68.6), uygulanmayan 16 (%31.4) hasta bulunmaktadır. EKT uygulamasının sağkalıma etkisi uygulanan ve uygulanmayan grupta 2 ve 5 yıllık %77, %93 ve %60, %79 bulunmuştur. Elde edilen sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0.329).

Al Sarraf ve ark. IG 0099 çalışmasında eşzamanlı cisplatin (100 mg/m² 1,22. ve 43. gün) ve radyoterapi sonrası adjuvan 3 kür cisplatin (80mg/m²/gün) ve 5-FU (1000 mg/m²/gün) 4 gün şeklinde uygulamışlar, hastalısız ve toplam sağkalım açısından saptanan büyük fark nedeniyle çalışma erken sonlandırılmıştır. 3 yıllık sağkalım oranları kontrol grubuna göre %78'e karşı %47'dir (77).

Chang ve ark stage III-IV 107 hastaya, radyoterapinin 1.ve 6. haftası eşzamanlı cisplatin (1.gün, IV bolus, 60mg/m²) /5-FU (600mg/m² 24 saat, sürekli infüzyon) sonrası 3 kür adjuvan kemoterapi uygulamışlar ve 5 yıllık sağkalım oranını %84.1 bildirmişlerdir (109). Ensley ve ark. konvansiyonel radyoterapi ile EKRT yi karşılaştırdıklarında 3 yıllık sağkalımda %30 iyileşme gözlemlemiştir (%46'ya karşı %76) (78).

Genel olarak adjuvan, neoadjuvan ve eşzamanlı kemoterapi uygulamalarının standart radyoterapiye ilave edildiği, 1528 hastadan oluşan altı randomize çalışmanın metaanalizi, 2 yılda %37, 3 yılda %40 ve 4 yılda %34 hastalısız/progresyonsuz sağkalım artışı göstermiştir. 2, 3 ve 4 yıllık sağkalımlar sırasıyla %20, %19 ve %21 oranında artmış, 4 yıllık artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Lokoregional ileri NFCa'da kemoterapinin standart tedaviye eklenmesiyle hastalısız ve toplam sağkalımda 2-4 yılda, sırasıyla %19-40 oranda artış olmuştur (79).

Primer tümör evresinin prognoza etkisi; T evresine göre 2 ve 5 yıllık sağkalımlar, T1 için %92 ve %77, T2a için %87 ve %72, T2b için %83 ve %55, T3 için %77 ve %31, T4 için %81.5 ve %58.2 bulunmuştur. Evre arttıkça sağkalımın rakamsal azalmasına rağmen farkı istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0.693). Bu durum hasta sayımızın azlığı ile açıklanabilir. Önemli bir prognostik faktör olan T evresinin sağkalıma yansıması çeşitli yayınlarda belirtilmiştir.

Santos ve arkadaşlarının çalışmasında 5 yıllık sağkalım T1-2 tümörlü hastalarda %46, T3-4 tümörlü hastalarda %37 olarak bulunmuştur (110). Zietek'in çalışmasında, T1-2 hastalarda 5 yıllık sağkalım %77 ve T3-4 hastalarda 5 yıllık sağkalım %48 olarak bulunmuştur (111). Itami ve ark. çalışmasında, multivariye analizde T evresi lokal nüksüz sağkalım açısından anlamlı bir prognostik faktör olarak saptanmıştır. T1-2 hastalarda 3 yıllık nüksüz sağkalım oranı %80, T4 hastalarda ise %43 olarak bildirilmiştir (112).

Baker ve Wolfe'in serisinde T evresi ile sağkalım arasında korelasyon gözlenmemiştir. Lateral veya arka duvarın ya da her iki duvarın tutulumunda sağkalım oranlarının aynı (%24); sağa veya sola lateralize tümörlerde ise benzer (%26'ya karşı %29) olduğu, en kötü prognoz her iki lateral duvar tutulumunun birlikte saptandığı hastalarda gözlemlendiği bildirilmiştir. Orofarenks ve orta kulak uzanımının prognozu etkilemediği saptanmıştır. T1 hasta grubunda saptanan 5 yıllık sağkalım oranının (%24), T4 hasta grubundaki sonuç ile (%22) çok yakın olmasının evreleme sistemindeki T klasifikasyonunun eksikliğinden kaynaklanabileceği belirtilmiştir (90).

Nodal hastalığın prognoza etkisi; çalışmamızda N evresine göre ise 2 ve 5 yıllık sağkalım oranları şöyledir; N0 hastalarda %92 ve %71, N1 hastalarda %80 ve %66, N2 hastalarda %82 ve %60, N3 hastalarda %66.7 ve %66.7'dir. N0, N1, N2 ve N3 arasında sağkalım farkı istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0.880$). Zietek'in çalışmasında ise N0-1 hastalarda 5 yıllık sağkalım %69 ve N2-3 hastalarda 5 yıllık sağkalım %52 olarak bulunmuş olup N evresi sağkalımı anlamlı etkilemiştir (111).

Lee ve ark. çalışmalarında 3250 lenf nodu pozitif hasta değerlendirilmiş ve multivariye analizde prognostik önemi belirlenmiştir. Orta boyun bölgesine uzanan nodal tutulumun prognozunun, üst boyun bölgesinde sınırlı tutulumundan daha kötü olmadığı, ancak alt boyun bölgesine uzanım gösteren nodal tutulumda prognozun anlamlı düzeyde kötü olduğu saptanmıştır (113).

Histopatolojik özelliklerin prognoza etkisi; radyoterapiye yanıt ile histopatoloji arasındaki ilişki incelendiğinde; WHO tip I olan hastalarda %75'de, WHO tip II %20'sinde, WHO tip III olan hastalarda ise %60.6'da tam yanıt elde edilmiş olup fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Histopatoloji yönünden lokoregional başarısızlık, uzak metastaz gelişimi ve sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Histopatolojik klasifikasyon ile sağkalım arasında ilişki bulunmadığını öne süren çalışmaların yanı sıra, squamoz hücreli karsinomlarda kansere bağlı ölüm oranının yüksek olduğunu bildiren yayınlar da bulunmaktadır. Tang ve ark. histopatolojinin istatistiksel sağkalımı etkilemediğini belirtmiştir (114).

Neel çalışmasında WHO tip II kanserlerin daha çok gençlerde görüldüğü, hastaliksız periyod ve sağkalım oranlarının daha iyi olduğunu, bununla birlikte erken ve ileri boyun metastazlarının daha sık olduğunu bildirmiştir (115).

Cinsiyetin prognoza etkisi; 2, 3 ve 5 yıllık sağkalım kadın hastalarımızda %85, %77 ve %66 erkek hastalarda %82, %70 ve %70 olup, kadın hastalar lehine olan bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0.842$). Literatürdeki veriler kadın hastalarda prognozun erkeklere göre daha iyi olduğu yönündedir. Baker ve ark. çalışmasında 5 yıllık sağkalım oranı kadın ve erkek hastalarda sırasıyla %36 ve %17'dir, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (90).

Yaşın prognoza etkisi; 2 ve 5 yıllık sağkalım sırasıyla 50 yaş altı hastalarda %75 ve %75, 50 yaş üstü hastalarda %73 ve %46 olup, genç hasta grubu lehine olan bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0.013$). Literatürde genç hastalarda sağkalım oranlarının daha yüksek olduğunu bildiren çok sayıda çalışma vardır. Perez ve ark. 50 yaşından genç hastalarda daha yaşlı gruba göre 5 yıllık sağkalım oranlarını %45'e karşı %27 rapor etmiştir (1). Sham ve Choy çalışmasında 40 yaş altı hasta grubunda, 40 yaş üzerinde olan gruba göre daha iyi sağkalım gözlemişlerdir (5 yıllık, sırasıyla %50 ve %40). Fakat 9. yılda sonuçlar benzer bulunmuştur (116).

Chu ve ark. 18 yaşın altındaki olgularda saptadıkları sağkalım oranının (%65), tüm hastaların sağkalım oranına (%36) göre yüksek olmasını farklı yaş gruplarındaki histolojik alt tiplerin dağılım farklılığı ile açıklamaya çalışmışlardır (117).

Zietek ve ark. 42 hastalık çalışmasında en iyi sonucu yaşlı hastalarda (60 yaş üzeri) almışlardır. Aynı çalışmada kadın hastaların prognozu erkek hastalardan daha iyi olduğu saptanmıştır (111).

Alterne fraksiyonasyon uygulamalarının prognoza etkisi; radyoterapi hastalarımızın tümüne günde 180 cGy, haftada 5 gün uygulanmıştır. En yaygın olarak kullanılan bu uygulama standart fraksiyonasyon olarak tanımlanmaktadır. Fraksiyon dozunun ve verilmiş

aralığının seçiminde merkezdeki hasta yoğunluğu, çalışma koşulları ve hekimin tercihi rol oynamaktadır. Basit gözlemlerden edinilen bilgiler ışığında oluşturulan fraksiyonasyon uygulamaları radyobiyojideki ilerlemelerle çeşitlenmiş, farklı tümör tipleri ve lokalizasyonlar için optimal tedavi şemaları geliştirilmeye çalışılmıştır. Temelde fraksiyonasyon normal doku ve tümörün radyasyona yanıtı ve subletal hasarın tamirindeki farklılıkları kullanarak tümörde maksimum yanıtı ve normal dokularda daha az yan etki elde etmeyi amaçlar.

Nazofarenks kanserli hastalarda iki farklı zaman diliminde, iki farklı fraksiyonasyon şeması karşılaştırılmış ve akselere radyoterapi ile tedavi edilenlerde konvansiyonel fraksiyonasyona oranla gerek lokoregional kontrol ve gerekse de sağkalım değerleri anlamlı daha yüksek bulunmuştur (49).

Jen'in hiperfraksiyone radyoterapi ile akselere hiperfraksiyone radyoterapiyi karşılaştırdığı çalışmasında, bir gruba günde iki kez 120 cGy ve diğer gruba da günde iki kez 160 cGy doz 6 saat ara ile uygulanmıştır. Akselere hiperfraksiyone radyoterapiyi önermemiş bununla birlikte nazofarenks kanserinin günde iki kez 120 cGy ve 800 cGy dozda güvenle tedavi edilebilir olduğunu bildirmiştir. Akut toksisite günde iki kez uygulanan grupta daha yüksek bulunmuş ve geç toksisite temporal lob nekrozu hariç her iki grupta eşit olarak değerlendirilmiştir. Lokal kontrolde her iki grup arasında fark bulunmamış. Lokal kontrol T1-3 için %90'nın üzerinde, T4 için günde iki kez tedavi edilen grupta %55 lokoregional başarısızlık, günde bir kez tedavi edilen grupta %65 lokoregional başarısızlık görülmüştür (51).

El-Weshi ve ark. 2001'de yayınladığı faz-II çalışmasında, akselere hiperfraksiyonasyonun lokoregional kontrol oranında anlamlı düzelme olmadan akut ve geç toksisitede yüksek insidans gösterdiğini açıklamıştır (118).

Tedavi toksisitesi; kemoradyoterapiye bağlı tedavi içinde kontrollerde tespit edilen en rahatsız edici yan etkileri içermektedir. Tespit ettiğimiz en sık yan etki % 56.9 oranında mukozitdir. En erken tedavinin ikinci haftası tespit edildi. Mukoziti takiben sırasıyla; cilt lezyonları (%29.4), bulantı-kusma (%9.8), bir hastamızda nötropeni (%2) ve göz problemleri (%2) diğer yan etkiler olarak tespit edildi.

Akut toksisite; çalışmamızda tedavi sonrası ilk üç ay içerisinde en rahatsız edici yan etki olarak kayıt edilmiştir. Hastaların tümünde kemoterapiye ve radyoterapiye bağlı

komplifikasyonlar gelişmiştir. En sık gözlenen komplifikasyonlar kserostomi (%72.5), ardından kulak ile ilgili semptomlar, mukozit, görme problemleri sırası ile tespit edilmiştir. İndüksiyon kemoterapisi uygulanan çalışmalarda büyük ölçüde ılımlı ve kabul edilebilir toksisite gözlenmiştir. En sık ve doz sınırlayıcı olanlar myelosupresyon, mukozit ve cisplatin nedenli (renal, otolojik, nörolojik ve gastrointestinal) toksisitelerdir. VUMCA I çalışmasında indüksiyon kemoterapisi uygulanan kolda, kemoterapi nedenli ölüm oranı kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur (%8'e karşı %1) (3). Baş boyun kanserlerinde neoadjuvan cisplatin/5-FU kombinasyonu kullanımı ile, orta/şiddetli mukozit %94, bulantı ve kusma %37, diyare %17 ve önemli myelosupresyon %10'dan az oranda gözlenmiştir. Mukozit majör sınırlayıcı akut toksisitedir (1). Daha çok konkomitant kemoradyoterapi ve 5-FU' in kimyasal veya farmakolojik modülasyonu ile ilgilidir.

Geç toksisite; çalışmamızda tedavi sonrası altıncı aydan sonra hastalarda en fazla rahatsız edici semptom olarak ele alındı. En sık komplifikasyon olarak hastaların %52.9'unda kserostomi, %31.4 ünde boyunda fibrozis, %9.8'de işitme kaybı %3'de dental sorun, %2.9'da trismus olarak kayıt edilmiştir.

Literatürde de en sık gözlenen geç morbidite hemen tüm hastalarda farklı derecelerde oluşan kserostomidir. Boyun bölgesine yüksek doz uygulanması sonucu subkutan dokularda fibrozis olabilmektedir. Sham ve Choy'un serisinde bu oran %9 olarak bildirilmiştir (116). Daha nadir olarak trismus, yüksek doz uygulanan hastalarda maksilla ve mandibulada osteoradyonekroz bildirilmiştir. MJ.Wizenberg ve arkadaşları baş-boyun ışınlaması yaptıkları hastalarda osteoradyonekrozun %8.4 oranında görüldüğünü bildirmişlerdir. Anlamli klinik belirti ve semptomu neden olan hipopituitarizm çoğu seride seyrek olarak yayınlanmıştır (1). Biz de bir hastamızda hipotiroidizimi semptomsuz labaratuvar bulgusu olarak tespit ettik.

4527 hastalık serisinde Lee ve ark. %10 nörolojik komplifikasyon ve ölümlerinde çoğunun bu nedenle olduğunu bildirmiştir. Çalışmada %3 temporal lob nekrozu, %1 beyin sapında ensefalopati veya myelopati, %5 kranial veya sempatik sinir paralizisi saptanmıştır (118). Radyasyon myeliti Mesic ve ark. raporunda %3, Qin ve ark. raporunda ise %4 orandadır. Radyasyon myeliti uygun portal dizaynı ve 5 haftada en çok 45 Gy verilmesi ile kaçınılabileceği belirtilmiştir (1).

Nüks karsinoma ve ikinci seri radyoterapi; primer tümör nüksü tam cevap sonrası

nüks gelişen ve progrese olan hastaları kapsamaktadır. Bizim serimizde 3 hastada tam cevap sonrası nüks gelişti bunlardan biri tedaviye rağmen progrese oldu ve toplam progrese olan hasta sayımız 6 hasta olarak tespit edildi. Nüks hastalardan birine ikinci seri radyoterapi ve kemoterapi dış merkezde uygulandı, tam cevap ile 57. ayda takibine devam edilmektedir. Diğer hastalara sadece kemoterapi uygulandı ve biri 13. ayda exitus oldu diğer hastamız 22. ay takibine devam edilmektedir. Sağkalım ikinci kez kemoradyoterapi uygulanan kolda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha avantajlı tespit edildi. Progrese olan beş hastaya sadece kemoterapi uygulanırken bir hastamıza ikinci seri eşzamanlı kemoradyoterapi uygulandı. Tam cevap alınan hasta takibe alındı.

Lee ve ark. nükslü 891 hastalı çalışmalarında; 586 hasta eksternal radyoterapi ile (median 57 Gy) ikinci seri radyoterapi uygulanmıştır. Bulky tümörü olmayan 38 hasta BRT ile, 82 hasta eksternal ve intrakaviter radyoterapi kombinasyonu ile tedavi edilmiştir. Tümörün yayılımına bağlı olarak %58-100 oranında lokal başarısızlık gözlenmiştir. Regional başarısızlık oranı %37-40, uzak metastaz oranı ise %26'dır. Beş ve on yıllık sağkalım oranları sırasıyla %14 ve %9'dur (119). Teo ve ark. 103 hastaya eksternal foton ile >60 Gy ve 20 hastaya nazofarenjektomi uygulamışlardır. >60 Gy ikinci seri radyoterapi ile beş yıllık toplam sağkalım %7.6, lokal kontrol %15.2'dir. Buna rağmen cerrahi ile erken recurrens tümörlerde (T1-2) daha iyi sağkalım ve lokal kontrol elde edilmiştir (120).

Wong ve ark nüks 42 hastaya, eşzamanlı cisplatin ve radyoterapinin ardından adjuvan cisplatin/5-FU uygulamış, 2 yıl progresyonsuz sağkalım oranını %58 saptamışlardır. Bu oran palyatif kemoterapi alan grupta %38'dir (121).

Daniel ve ark. BRT, cerrahi veya eksternal radyoterapiye uygun olmayan T1-2 NFCa için, median 12.5 Gy stereotactic radiosurgery uygulamışlar; tam yanıt ve bir yıllık sağkalım oranını %82 olarak elde etmişlerdir (81).

BRT'nin sağkalıma katkısı; BRT uygulamaları nazofarenkste sınırlı bir volümde doz artışını sağlamak için kullanılır. Bazı araştırmacılar bu tedavi modalitesini her hastaya adjuvan kullanırken bazıları sadece nüks tümörlerde uygulamaktadır. Özyar ve ark. çalışmalarında her vakaya adjuvan BRT uygulanmışlar ve her hastaya uygulamanın ek faydası olmadığını belirtmişlerdir (2).

Bölüm protokolü gereği lokal ileri evre hastalarımız hariç diğer hastalara EBRT sonrası 400 cGy/frk ile 3 fraksiyonda HDR-BRT uygulaması yapılmıştır. Evrelere göre

uygulama sıklığımız sırası ile Evre I %4.5, Evre II %18.2, Evre III %42.9, Evre IV %36.3 şeklindedir. Çalışmamızda BRT uygulanan 22 hasta ve uygulanamayan 29 hastanın iki, üç ve beş yıllık sağkalım oranları sırası ile %81, %65, %59.5; %83, %83, %72.7 olarak tespit edilmiştir. Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0.208$). Rakamsal olarak BRT uygulanmayan kolda daha iyi sağkalım son üç yılda BRT hiç uygulayamamış olmamızla ve hasta sayımızın azlığı ile açıklanabilir.

Teo ve ark. lokal rezistans gösteren 71 olguya EBRT sonrası BRT uygulamışlar T1 ve T2 tümörlerde daha ileri lezyonlara göre daha iyi lokal kontrol sağlandığı göstermişlerdir (122). Sonuç olarak BRT'de hızlı doz azalması nedeniyle T3 ve T4 tümörlerde BRT uygulanması hedef volumü kapsamayacağı için uygun değildir. Ancak T1 ve T2 tümörlerde uygulandığında lokal kontrolü artırdığı söylenmektedir. Kesin endikasyonları nüks ve rezistans olgulardır.

P53 ekspresyonunun prognoza katkısı; Çalışmamızda parafin bloklarına ulaşılan 18 hasta değerlendirilmeye alındı. P53 negatif ve zayıf (+) olan 1.grupta 3 yıllık sağkalım oranı %62 iken, güçlü (+) olan 2.grupta %81.8 idi ($p=0.942$). 3 yıllık hastaliksiz sağkalım oranları sırası ile %100'e karşılık %83 ($p=0.480$) olarak tespit edildi ve istatistiksel olarak anlamsız görülmektedir. Çalışmamızda N evresi, histopatoloji ile p53 pozitifliğine bakıldığında anlamlı sonuç elde edilmedi. Literatürde de p53 pozitifliğinin sağkalıma katkısı çok net olarak gösterilememekle beraber, prognostik önemi olmadığı konusunda veriler ağırlıklıdır. Anlamlı sonuçlar için hasta sayısının artırılması ve histopatolojik gruplardaki sayıların aratırılması ile sağlanabilir. 78 vakalı undiferansiye NFCa'lı bir çalışmada P53 ekspresyonunun hastaliksiz sağkalımla zayıf ilişki gösterdiği ($p=0.01$), progresyona kadar geçen sürede kısalma sağladığı ($p=0.06$) tespit edilmiştir (6).

22 hasta üzerinde yapılan başka bir immünohistokimyasal araştırmada <%5 hücre boyanan grup negatif, >%5 boyanan grup pozitif, olarak kabul edilmiş ve iki grup karşılaştırılmış. Evre, histoloji, lenf nodu metastazı açısından fark bulunmaz iken, genel sağkalım süresi, pozitif grupta %30 negatif grupta %70 olarak tespit edilmiştir ($p=0.05$). Pozitif grupta %83 radyoterapiye direnç geliştiği ve prognozda öneminin az olduğu vurgulanmış (91).

Genç E ve ark. çalışmasında undiferansiye 35 hasta parafin blokları immunohistokimyasal boyama ile bakılmış önemli prediktif faktör olmadığı ancak, sadece

lenf nodu tutulumu ile p53 pozitifliğinin ilişkili olduğunu belirtmişlerdir (123).

Chow ve ark. yaptığı başka bir çalışmada da lenf nodu metastazlı 40 hastada p53 ekspresyonun ilişkisini incelemişler. Çalışmada p53 nukleer proteininin hücrede boyanma şiddetini 4 gruba ayırmışlar (grade I: negatif, grade II: <%10 + hücre, grade III: %10-50+ hücre, grade IV:<%50 + hücre). 6 hastada p53 (+) boyanmış, sırasıyla 3, 2, 1 hasta grade II, III, IV şiddetinde tespit edilmiş. Histolojik tümör tipi, nüks ve sağkalımla ilişkisi tespit edilmemiştir (124).

ÖZET

NAZOFARENKS KANSERİ TANILI HASTALARDA TEDAVİ SONUÇLARIMIZ VE PROGNOSTİK FAKTÖRLERİN İRDELENMESİ

Amaç: Nazofarenks Karsinomu tanılı hastalarda tedavi sonuçlarımızı, prognostik faktörleri ve bu faktörlerin sağkalıma etkilerini araştırmaktır.

Materyal ve Metod: Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Kliniği' ne, Ocak 1999-Nisan 2009 tarihleri arasında başvuran ve kliniğimizde tedavi edilen nazofarenks karsinomlu 80 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Kriterlere uygun 51 hasta; tedaviye verdikleri cevap, lokal kontrol, sağkalım ve prognostik faktörler açısından, 18 hasta p53 ekspresyonu açısından değerlendirildi. Linear Akselaratör (LINAC) 6 MV veya Co 60 tedavi üniteleri kullanıldı. Ortalama tedavi dozu 66-72 Gy olarak uygulandı Eş zamanlı kemoterapi cisplatin 30 mg/m² şeklinde veya 21 gün ara ile cisplatin 100 mg/m² şeklinde uygulandı. Neoadjuvan kemoterapi ortalama 2-3 siklüs cisplatinli rejimi şeklinde uygulanmış olup, yaklaşık 1 ay sonra radyoterapi ya da konkomitant kemoradyoterapi uygulandı. Adjuvan kemoterapi olarak ortalama 3 kür cisplatin+5FU rejimi uygulandı. T1-T2 hastalara EBRT bitiminden yaklaşık bir hafta sonra nazofarenkse uygulanan sonda ile 3x400cGy HDR-BRT uygulandı.

Bulgular: %64.7 (33) hastaya 70 Gy ve üzeri, %35.3 (18) hastaya 66-70 Gy EBRT (External radyoterapi), 35 hastaya EKT (Eşzamanlı kemoradyoterapi), 16 hastaya NKT (neoadjuvan kemoterapi), 19 hastaya ADKT (Adjuvan kemoterapi) uygulandı. Çalışma sonucunda, ortalama sağkalım 96 ay olarak tespit edildi. 2, 5, 10 yıllık sağkalımlar sırası ile %82.7, %66.4, %53; uzak kontrol %82, %77, %61; hastalıksız sağkalım %87.8, %87.8, %87.8 olarak saptandı. Multivariye analizde genel sağkalım için gruplara düşen hasta sayısının azlığı nedeniyle anlamlı çıkmayan ancak incelenen faktörler yaş (p=0.13), cins (p=0.842), t evresi (p=0.693), n evresi (p=0.880), stage (p=0.805), histopatoloji (p=0.752), EKT (p=0.329), RT dozu (p=0.609), P53 (p=0.942) parametreleri idi. Aynı alt grup analizleri hastalıksız sağkalım, progresyonsuz sağkalım, uzak metastazsız sağkalım, bölgesel kontrol için de incelendi ancak anlamlı p değeri elde edilemedi.

Sonuç: Nazofarenks karsinomlu 51 hasta yaş, cinsiyet, evre, histopatolojik prognostik faktörler açısından, 18 hasta da P53 pozitifliğinin genel ve hastalıksız sağkalıma katkısı açısından irdelenmiş olup istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar tespit edilememiştir. Anlamlı sonuçlar için daha fazla hasta sayısına ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Nazofarenks karsinomu, radyoterapi, prognostik faktörler, P53 ekspresyonu.

ABSTRACT

TREATMENT OUTCOMES OF THE PATIENTS WITH NASOPHARYNX CARCINOMA AND EXAMINATION of THE PROGNOSTIC FACTORS

PURPOSE: In this study, our aim was to investigate treatment outcomes of patients with nasopharynx carcinoma, together with the prognostic factors and their effects on survival rate.

MATERIAL AND METHOD: 80 patients with nasopharynx carcinoma who were applied to Karadeniz Technical University School of Medicine, Radiation Oncology clinic and undergone treatment between January –April 1999 were evaluated retrospectively. 51 patients suitable for the criteria were evaluated in terms of their response to treatment, local control, survival rate and prognostic factors. 18 patients were evaluated in terms of p53 expression. Linear Accelerator (LINAC) 6 MV or Co 60 treatment units were used. Median radiotherapy dosage was administered as 66-72 Gy. Concomitant chemotherapy was applied as cisplatin 30 mg/m² or as cisplatin 100 mg/m² once in every 21 days. Neoadjuvant chemotherapy was designed as cisplatin regime (2-3 cycles) and nearly one month later, radiotherapy or concomitant radiotherapy was applied. As adjuvant chemotherapy, average 3 cisplatin +5FU regime was administrated. Nearly one week after radiotherapy treatment the patients with T1-T2 were given 3X400 cGy HDR-BRT into nasopharynx at 0.5 cm depth using of a drill.

FINDINGS: 70 Gy and more was given to %64.7 (33) of the patients while %35.3 (18) of them were given 66-70 Gy external beam radiotherapy. Concomittant chemoradiotherapy, neoadjuvant chemotherapy, and adjuvan chemotherapy were applied to 35, 16, and 19 patients respectively. At the end of the study, average survival rate was found as 96 months. Survival rates at 2, 5, 10 years were %82.7, %66.4, %53; distant control %82, %77, %61; disease free survival rate %87.8, %87.8, %87.8 respectively. Factors examined for medial survival rate which were found insignificant due to the inadequate number of patients in the groups at multivariate analysis were; age (p= 0.13), sex (p= 0.842), t stage (p= 0.693), n stage (p= 0.880), stage (p=0.805) histopathology (p= 0.752), EKT (p=0.329), RT dose (p= 0.60), P53 (p=0.942) parameters. The same subgroup was analysed for disease free survival, progression free survival, distant metastasis free survival and local control but significant p value was not obtained.

RESULTS: 51 patients with nasopharynx carcinoma were evaluated in terms of age, sex, stage, and histopathologically prognostic factors, and 18 patients were examined in terms of P53 positivity and its effect on overall survival, distant metastasis and disease free survival rate but statistically no significant results were found. For significant results more patients are required.

KEY WORDS: Nasopharynx carcinoma, radiotherapy, prognostic factors, P53 expression.

KAYNAKLAR

1. Halperin EC, Perez CA, Wallner K, LW, Brady LW: Nasopharynx In Principles and Practice of Radiation Oncology. Fifty Edition, Lippincott Williams, Philadelphia, 2008, Ch 38, pp 820-857.
2. Özyar E, Yıldız F, Akyol F, Atahan L: Adjuvant High-Dose-Rate Brachytherapy After External Beam Radiotherapy In Nasopharyngeal Carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 52 (1):101-108, 2002.
3. Preliminary results of a randomized trial comparing neoadjuvant chemotherapy (cisplatin, epirubicin, bleomycin) plus radiotherapy vs. radiotherapy alone in stage IV (> or = N2, M0) undifferentiated nasopharyngeal carcinoma: a positive effect on progression-free survival. International Nasopharynx Cancer Study Group. VUMCA I trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 35 (3): 463-469, 1996.
4. Chan AT, Leung SF, Ngan RK, et al: Overall Survival After Concurrent Cisplatin-Radiotherapy Alone in Locoregionally Advanced Nasopharyngeal Carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 6;97 (7), 536-539, 2005.
5. Loong HH, Ma BB, Chan AT: Update on the Management and Therapeutic Monitoring of Advanced Nasopharyngeal Cancer: *Hematol Oncol Clin North Am*, 22: 1267-1278, 2008.
6. Ma BB, Poon TC, Zee B: Prognostic Significance of Tumor Angiogenesis, KI 67, P53 Oncoprotein, EGF Expression in Undifferentiated Nasopharyngeal Carcinoma-A Prospective Study. *Head Neck*, 25 (10): 864-872, 2003.
7. Al-Sarraf M, LeBlanc M, Giri PG, et al: Chemoradiotherapy Versus Radiotherapy in Patients With Advanced Nasopharyngeal Cancer: Phase III Randomized Intergroup Study 0099. *J Clin Oncol*, 16 (4), 1310-1317, 1998.
8. Liu MT, Hsieh CY, Chang TH, et al: Prognostic Factors Affecting the Outcome of Nasopharyngeal Carcinoma: *Jpn J Clin Oncol*, 33 (10): 501-508, 2003.
9. Levin VA, Leibel SA, Gutin PH: Cancer of the head and neck In: DeVita VT Jr, Hellmar S, Rosenberg SA, eds: *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 8th ed., Pa: Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2009, Ch 36, pp 855-858.
10. Şahinoğlu K: *Kliniğe Yönelik Anatomi*. 4.Baskı. Nobel Tıp Kitabevi, Böl 8, 2007, s 1050-1055.

11. Gunderson L, Teper J: Clinical Radiation Oncology. Second Edition. Churchill Livinstone, Philadelphia, ch 31, 2007, pp 705-726
12. Valentini V, Balducci M, Ciorniello V, et al: Tumors of the nasopharynx: review of 132 cases. Rays, 12 (1): 77-88, 1987.
13. Muir CS: Epidemiology of cancer in ethnic groups. Br J Cancer Suppl, 29: 12-6, 1996.
14. Titcomb CP: High incidence of nasopharyngeal carcinoma in Asia. J Insur Med, 33 (3): 235-8, 2001.
15. Chan SH: Aetiology of NPC. Ann Acad Med Singapore, 19(2): 201-7, 1990.
16. Chang ET, Adami HO: The Enigmatic Eepidemiology of Nasopharyngeal Carcinoma. Cancer Epidomiology Biomarkers Prev,15 (10): 1765-1777, 2006.
17. Chang JTC, Liao CT, Jung SM, et al: Telomerase activity is frequently found in metastatic and malignant human nasopharyngeal carcinoma. British Journal of Cancer, 82 (12): 1946-51, 2000.
18. Simons MJ, Wee GB, Goh EH, et al: Immunogenetic aspects of nasopharyngeal carcinoma. IV. Increased risk in Chinese of nasopharyngeal carcinoma associated with a Chinese related HLA profile (A2, Singapore). J Natl Cancer Inst, 57 (5): 977-981, 1976
19. Shao J, Li Y, Wu Q, et al: High frequency loss of heterozygosity on the long arms of chromosomes 13 and 14 in NPC in South China. Chin Med J, 115 (4): 571-5, 2002.
20. Farrow DC, Vaughan DL, Berwick M, et al: Diet and nasopharyngeal cancer in a low risk population. Int J Cancer, 78 (6): 675-9, 1998.
21. Challeng PK, Narain K, Das HK, et al: Risk factors for cancer nasopharynx: a case control study from Nagaland, India. Natl Med J India, 13 (1): 6-8, 2000.
22. Mabuci K, Bross D, Kressler L: Cigarette smoking and nasopharyngeal carcinoma. Cancer, 55 (12): 2874-6, 1985.
23. Baseler MW, Maxium PE, Veltri RW: Circulating IgA immun complexes in head and neck cancer, nasopharyngeal cancer, lung cancer and colon cancer. Cancer, 9: 1727-31, 1987.
24. Plaza G, Fague L, Martinez SMJ, et al: Diagnostic evaluation of nasopharyngeal carcinoma role of EBV. An Otorrinolaringol Ibero Am, 29 (1): 71-91, 2002.
25. Longneeker R: Epstein-Barr Virüs latency: LMP2, a regulatuar or means for Epstein-Barr Virus persistence? Adv Cancer Res. 79: 175-200, 2000.

26. Deng H, Zeng Y, Lei Y, et al: Serological survey of nasopharyngeal carcinoma in 21 cities of South China. *Chin Med J*, 108 (4): 300-3, 1995.
27. Guigay J: Advance in nasopharyngeal carcinoma. *Curr Opin Oncol*, 20 (3): 264-269, 2008.
28. Sheen TS, Ko JY, Chan YL, et al: Nasopharyngeal swab and PCR for the screening NPC in the endemic area: a good supplement to the serologic screening. *Head Neck*, 20 (8) : 732-8, 1998.
29. Goldenberg D, Golz A, Netzer A, Rosenblatt E, et al: Epstein-Barr virus and cancers of the head and neck. *Am J Otolaryngol*, 22 (3):197-205, 2001.
30. Lo YM, Chan LY, Lo KW, Leung SF, et al: Quantitative analysis of cell-free Epstein-Barr virus DNA in plasma of patients with nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Res* 15; 59 (6):1188-91, 1999.
31. Marks JE, Phillips JL, Menck HR: The national cancer database report on the relationship of race and national origin to the histology of nasopharyngeal carcinoma. *Cancer*, 83 (3): 528-8, 1998.
32. Altun M, Fandi A, Dupuis O, et al: Undifferentiated Nasopharyngeal Carcinomas: current diagnostic and therapeutic aspects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 32 (3): 859-77, 1994.
33. Sakata K, Hareyama M, Tamakawa M, et al: Prognostic factors of nasopharynx tumors investigated by MR imaging and the value of MR imaging in newly published TNM staging. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 43 (2): 273-8, 1999.
34. CM Glastonbury: Nasopharyngeal Carcinoma The Role of Magnetic Resonance Imaging in Diagnosis, Staging, Treatment, and Follow-Up. *Top Magn Reson Imaging*, 18 (4) : 225-235, 2007.
35. Tsai MH, Shiau YC, Kao CH, et al: Detection of recurrent NPC with positron emission tomography using 18-fluoro-2-deoxy-glucose in patients with indeterminate magnetic resonance imaging findings after radiotherapy. *J Cancers Res Clin Oncol*, 128: 279-82, 2002.
36. Tao L, Wen X, W-L Yan, et al: FDG-PET, CT, MRI for diagnosis of local residual or recurrent nasopharyngeal carcinoma, which one is the best? A systematic review. *Radiother Oncol*, 85 (3): 327-335, 2007.
37. Frederick L Grene, Carolyn C Compton, April G Fitz, et al: *AJCC Cancer Staging Atlas*, 2006, ch 4, pp 30-39.
38. Wiew WI, Ho CM, AC. K.Cheng, et al: Management of Extensive Cervical Nodal Metastasis in Nasopharyngeal Carcinoma After Radiotherapy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 127: 1457-1462, 2001.
39. Wei WI, Ho CM, Wong MP, et al: Pathological basis of surgery in the

- management of postradiotherapy cervical metastasis in nasopharyngeal carcinoma. *Arch Otolaryngol Head and Neck Surg*, 118 (9): 923, 1992.
40. King WKW, Teo MLP LKC Arthur: Patterns of failure after radical neck dissection for recurrent nasopharyngeal carcinoma. *Am Surg*, 164: 599-602, 1992.
 41. Fee WE, Robenson JB, Goffinet: Long term survival after surgical resection for recurrent nasopharyngeal carcinoma after radiotherapy failure. *Arch Otolaryngol Head and Neck Surg*, 117 (11): 1233 -6, 1991.
 42. Wei WI: Cancer of the Nasopharynx: Functional Surgical Salvage. *World J Surg*, 27 (7): 844-848, 2003.
 43. Kondziolka D, Lunsford LD: Stereotactic radiosurgery for squamous cell carcinoma of the nasopharynx. *Laryngoscope*, 101 (5): 519-22, 1991.
 44. Wang CC: Improved local control of nasopharyngeal carcinoma after intracavitary brachytherapy boost. *Am J Clin Oncol*, 14 (1): 5-8, 1991.
 45. Mertens R, Granzen B, Lassay L, Gademann G, et al: Nasopharyngeal carcinoma in childhood and adolescence: concept and preliminary results of the cooperative GPOH study NPC-91. *Cancer*, 80 (5): 951-9, 1997.
 46. Marcia VA, Hanley JA, Chang C, et al: Split course radiotherapy of carcinoma of the nasopharynx: Results of national collaborative clinical trial of the RTOG. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 6: 409 -14, 1980.
 47. Luo RX, Tang QX, Guo KP: Comparison of continuous and split course radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma -analysis of 1446 cases with squamous cell ca, grade III. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 30 (5): 1107 -9, 1994.
 48. Lee AWM, Chan DDK, Fowler JK, et al: Effect of time, dose and fractionation on local control of nasopharyngeal carcinoma. *Radiother Oncol*, 36: 24-31, 1995.
 49. Wang CC: Accelerated hyperfractionation radiotherapy for carcinoma of the nasopharynx. Techniques and results. *Cancer*, 63 (12): 2461 -7, 1989.
 50. Galiona R, Boladeras A, Mesia R, et al: Twice-a day radiotherapy for head and neck cancer: the Catalan Institute of Oncology experience. *Radiother Oncol*, 64 (1): 19, 2002.
 51. Jen YM, Lin YS, Su WF, et al: Dose escalation using twice-daily radiotherapy for NPC: does heavier dosing result in happier ending? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 54 (1): 14-22, 2002.
 52. Anne WM, Lee H, et al: Retrospective analysis on treating nasopharyngeal carcinoma with accelerated fractionation (6 fractions per week) in comparison with conventional fractionation (5 fr per week): report on 3-year tumor control and

- normal tissue toxicity. *Radiother Oncol*, 58 (2): 35-42, 2001.
53. Leung SF, Kreel L, Tsao SY: Asymptomatic temporal lobe injury after radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma: incidence and determinants. *Br J Radiol*, 776: 710-4, 1992.
 54. Teo PM, Kwan WH, Leung WT, et al: Early tumour response and treatment toxicity after hyperfractionated radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma. *Br J Radiol*, 69 (819): 241-8, 1996.
 55. Ang KK, Peters Lj, Weber RS, et al: Concomitant boost radiotherapy schedules in the treatment of carcinoma of the oropharynx and nasopharynx. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 19: 1339-45, 1990.
 56. Kutcher GJ, Fuks Z, Brenner H, et al: Three-dimensional photon treatment planning for carcinoma of the nasopharynx. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 15; 21 (1):169-82, 1991.
 57. Pommier P, Lapeyre M, Ginestet C, et al: Conformal radiotherapy in cancer of upper aerodigestive tract. *Cancer Radiother*, 3 (5): 414-24, 1999.
 58. Losasso T, Chui CS, Kutcher GJ, et al: The use of a multileaf collimator for conformal radiotherapy of carcinomas of the prostate and nasopharynx. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 25: 161-170, 1993.
 59. Chao KS, Low DA, Perez CA, Purdy JA: IMRT in head and neck cancers: The Mallinckrodt experience. *Int J Cancer*, 90 (2): 92-103, 2000.
 60. Sultanem K, Shu HK, Xia P, et al: Three dimensional intensity –modulated radiotherapy in the treatment of nasopharyngeal carcinoma: The University of California San Francisco experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 48 (3): 71 -22, 2000.
 61. Wolden SL, Zelefsky MJ, Hunt MA, et al: Failure of a 3 -D conformal boost to improve radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 49 (5): 1229-34, 2001.
 62. Xia P, Fu KK, Wang GW, et al: Comparison of treatment plans involving IMRT for nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 48 (2): 317-8, 2000.
 63. Chua DT, Sham JS, Hung KN, et al: Stereotactic radiosurgery as a salvage treatment for locally persistent and recurrent nasopharyngeal carcinoma. *Head Neck*, 21 (7): 620-6, 1999.
 64. Pai PC, Chuang CC, Wei KC, Tsang NM, et al: Stereotactic radiosurgery for locally recurrent nasopharyngeal carcinoma. *Head Neck*, 24 (8): 748-53, 2002.
 65. Chua DT, Sham JS, Hung KN, et al: Salvage treatment for persistent and recurrent

- T1 -2 nasopharyngeal carcinoma by stereotactic radiosurgery. *Head Neck*, 23 (9): 79-7982, 2001.
66. To-Wai Leung, Vicky Y, W Wong, et al: Stereotactic Radiotherapy for Locally Recurrent Nasopharyngeal Carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1-8, 2009.
 67. Tate DJ, Adler JR Jr, Chang SD, et al: Stereotactic radiosurgical boost following radiotherapy in primary nasopharyngeal carcinoma: impact on local control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 45 (4): 915-21, 1999.
 68. Chao CKS, CA Perez, LW Brady: Radyasyon Onkolojisi Tedavi Kararları. *Nobel Tıp Kiabevi*, bölüm 9, 2004, s 73-89.
 69. Selvin NJ, Wilkinson JM, Filby HM, Gupta NK: Intracavitary radiotherapy boosting for nasopharyngeal carcinoma. *Br J Radiol*, 70: 412-4, 1997.
 70. Cha JT, See LC, Tang SG, et al: The role of brachytherapy in early stage nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 36 (5): 1019-24, 1996.
 71. Lu JJ, Shakespeare TP, Tan LK, et al: Adjuvant Fractionated High-Dose-Rate Intrakaviter Brachytherapy After External Beam Radiotherapy in T1 and T2 Nasopharyngeal Carcinoma. *Head Neck*, 26 (5): 389-395, 2004.
 72. Syed AM, Puthawala AA, Damore SJ, et al: Brachytherapy for primer and recurrent nasopharyngeal carcinoma: 20 years experience at Long Beach Memorial *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 47 (5): 1311-21, 2000.
 73. Chan AT, Teo PM, Leung TW, et al: The role of chemotherapy in the management of nasopharyngeal carcinoma. *Cancer*, 15; 82 (6): 1003-12, 1998.
 74. V Krstevska, I Stojkovski: Chemotherapy in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma –a review. *J BUON*, 13 (4): 495-503, 2008.
 75. Hong S, Wu HG, Chie EK, et al: Neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy compared radiotherapy alone in advanced nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 45 (4): 901-5, 1999.
 76. Gu Z, Wei Q, Huong K: The long term therapeutic results of chemotherapy combined with RT in advanced nasopharyngeal carcinoma. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*, 19 (5): 392-4, 1997.
 77. Al-Sarraf M, Le Blanc M, Shanker GPG, et al: Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal carcinoma: Phase III randomised intergroup study 0099. *J Clin Oncol*, 16 (4): 1310 -17, 1998.
 78. Ensley JF, Youself E, Kim H, Yoo G: Locally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Curr Treat Options Oncol*, 2 (1): 15 -23, 2001.

79. Hucharek M, Kupelnick B: Combined chemoradiation versus radiation therapy alone in locally advanced nasopharyngeal carcinoma: Results of 1528 patients from six randomised trials. *Am J Clin Oncol*, 25 (3): 219 -23, 2002.
80. Baujat B, Audry H, Bourhis J, et al: Chemotherapy in Locally Advanced Nasopharyngeal Carcinoma: An Individual Patient Data Meta-Analysis of Eight Randomized Trials and 1753 Patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 64 (1): 47-56, 2006.
81. Daniel T C, Jonathan ST Sham, et al: Reirradiation of nasopharyngeal carcinoma with intensity-modulated radiotherapy. *Radiother Oncol*, 77: 290-294, 2005.
82. Truilhe Y, Richaud P, Houliat T, et al: Surgical method of removal of T4 nasopharyngeal malignancies. A preliminary report on 18 cases. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac*, 119 (3): 138 -45, 2002.
83. Chang JT, See LC, Liao CT, et al: Locally recurrent nasopharyngeal carcinoma. *Radiother Oncol*, 54 (2): 135-142, 2000.
84. Kulapaditharom B, Boonkitticharoen V: Photodynamic therapy for recurrent or residual cancer of the nasopharynx. *J Med Assoc Thai*, 82 (11): 1111-7, 1999.
85. Orecchia R, Gabriela P: Radiotherapy of carcinoma of nasopharynx. Result and analysis of prognostic factors. *Radiol Med*, 80 (4): 501-5, 1990.
86. Teo PM, Kwan WH, Yu P, et al: A retrospective study of the role of intracavitary brachytherapy and prognostic factors determining local tumour control after primary radical radiotherapy in 903 non-disseminated nasopharyngeal carcinoma patients. *Clin Oncol*, 8 (3): 160-6, 1996.
87. Geara FB, Sanguineti G, Tucker SL, et al: Carcinoma of nasopharynx treated by radiotherapy alone: determinants of distant metastasis and survival. *Radiother Oncol*, 43 (1): 53-61, 1997.
88. Jian JJ, Cheng SH, Prosnitz LR, et al: T classification and clivus margin as risk factors for determining locoregional control by radiotherapy of nasopharyngeal carcinoma. *Cancer*, 82 (2): 261-7, 1998.
89. Chang JT, See LC, Liao CT: Early stage nasopharyngeal carcinoma: radiotherapy dose and time factors in tumor control. *Jpn J Clin Oncol*, 28 (3): 207-13, 1998.
90. Baker SR, Wolfe RA: Prognostic factors of nasopharyngeal malignancy. *Cancer*, 49 (1): 163-169, 1982.
91. Masuda M, Shinokuma A, et al: Expression of bcl-2, p53, and Ki-67 and outcome of patients with primary nasopharyngeal carcinomas following DNA-damaging treatment. *Head Neck*, 20 (7): 640-644, 1998.

92. Freeman JL, McIvor NP, et al: Epstein-Barr virus and nasopharyngeal carcinoma: bringing molecular genetic strategies to head and neck oncology. *J Otolaryngol*, 23 (2): 130-4, 1994.
93. Hughes PJ, Scott PM, Kew J, et al: Dysphagia in treated nasopharyngeal carcinoma. *Head Neck*, 22 (4): 393-7, 2000.
94. Lee AW, Law SC, Ng SH, et al: Retrospective analysis of nasopharyngeal carcinoma treated during 1976-1985: late complication following megavoltage irradiation. *Br J Radiol*, 65 (778): 918-28, 1992.
95. Vacha P, Fehlaue F, et al: Randomized phase III trial of postoperative radiochemotherapy +/-amifostine in head and neck cancer. *Strahlenther Onkol*, 179 (6): 385-9, 2003.
96. Koukourakis MI, Danielidis V: Preventing radiation induced xerostomia. *Cancer*, 31 (7), 546-554, 2005.
97. Özyar E, Cengiz M, Gurkaynak M, Atahan L: Trismus as a presenting symptom in nasopharyngeal carcinoma. *Radiother Oncol*, 77 (1): 73-76, 2005.
98. Jen YM, Hsu WL, Chen CY, et al: Different risk of symptomatic brain necrosis in nasopharyngeal carcinoma patients treated with different altered fractionated radiotherapy techniques. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 51 (2): 344-8, 2001.
99. Lee AW, Kwan DL, Leung SF, et al: Factors affecting risk of symptomatic temporal lobe necrosis: significance of fractional dose and treatment time. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 53 (1): 75-85, 2002.
100. Lam KS, Tse VK, et al: Effects of cranial irradiation on hypothalamic-pituitary function-- a 5- year longitudinal study in patients with nasopharyngeal carcinoma. *Q J Med*, 78 (286): 165-176, 1991.
101. Kong MY, Holland JM, Stevens KR: Cranial neuropathy following curative chemotherapy and radiotherapy for carcinoma of nasopharynx. *Jav of Lar and Otolaryngol*, 114 (4): 208-10, 2000.
102. EA Eisenhauer, P. Therasse, J. Bogaerts, et al: New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*, 45 (2): 228-247, 2009.
103. EORTC/RTOG Common Toxicity Criteria Version 1 Available from URL: <http://www.rtog.org/members/toxicity/acute.html>, Accessed 2009 December 15.
104. Bedwinek JM, Perez CA, Keys DJ: Analysis of failures after definitive irradiation for epidermoid carcinoma of the nasopharynx. *Cancer*, 45 (11): 2725-9, 1980.
105. Sanguineti G, Geara FB, Garden AS, et al: Carcinoma of nasopharynx treated by

- radiotherapy alone; determinants of local control and regional control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 37 (5): 985 -96, 1997.
106. Lee AWM, Foo W, Law SC, et al: Recurrent nasopharyngeal carcinoma: The puzzles of long latency. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 44 (1): 149-56, 1999.
 107. Sutton JB, Green JP, Meyer JL, et al: Nasopharyngeal carcinoma study examining Asian patients treated in the United States. *Am J Clin Oncol*, 18 (4): 337-42, 1995.
 108. Geara FB, Glisson BS, Sanguineti G, et al: Induction chemotherapy followed by radiotherapy versus RT alone in patients with advanced nasopharyngeal carcinoma. Results of a matched cohort study. *Cancer*, 79 (7): 1279-86, 1997.
 109. Chang SH, Jian JJ, Tsai SY, et al: Long term survival of nasopharyngeal carcinoma following concomitant radiotherapy and chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 48 (5): 1323 -30, 2000.
 110. Santos JA, Gonzales C, Cuesta P, et al: Impact of changes in the treatment of nasopharyngeal carcinoma: an experience of 30 years. *Radiother Oncol*, 36 (2): 121-7, 1995.
 111. Zietek E, Jarema A, Wasilewska M, et al: Results of nasopharynx cancer treatment: some prognostic factors. *Otolaryngol Pol*, 53 (1): 5-11, 1999.
 112. Itami J, Anzai Y, Nemoto K, et al: Prognostic factors for local control in nasopharyngeal carcinoma: Analysis by multivariate proportional hazards models. *Radiother Oncol*, 21 (4): 233-9, 1991.
 113. Lee AW: Staging and prognostic factors in nasopharyngeal carcinoma. The HK experience. *Proc UICC Workshop on nasopharyngeal carcinoma* 11 (14): 77-9, 1998.
 114. Tang SG, Lin FJ, Chen MS, et al: Prognostic factors of nasopharyngeal carcinoma: A multivariate analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 19 (5): 1143-49, 1990.
 115. Neel HB: Nasopharyngeal carcinoma. Clinical presentation, diagnosis, treatment and prognosis. *Otolaryngol Clin North Am*, 18 (3) :479-90, 1985.
 116. Sham JS, Choy D: Prognostic factors of nasopharyngeal carcinoma: A review of 759 patients. *Br J Radiol*, 63 (745): 51-58, 1990.
 117. Chu AM, Flynn M, Achino E, et al: Irradiation of nasopharyngeal carcinoma: correlations with treatment factors and stage. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 10 (12): 2241-49, 1984.
 118. El-Weshi A, Khafaga Y, Allam A, et al: Neoadjuvant chemotherapy plus conventional radiotherapy or accelerated hyperfractionation in stage III-IV nasopharyngeal carcinoma, a phase II study. *Acta Oncol*, 40 (5): 574-81, 2001.

119. Lee AW, Law SC, Foo W, et al: Retrospective analysis of nasopharyngeal carcinoma treated during 1976-1985: survival after local recurrence. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 26 (5): 773-82, 1993.
120. Teo PM, Kwan WH, Chan AT, et al: How succesful is high dose (> 60) radiation using mainly external beams in salvaging local failures of nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 43 (5): 1167-8, 1999.
121. Wong ZW, Tan EH, Yap SP, et al: Chemotherapy with or without radiotherapy in patients with local recurrent nasopharyngeal carcinoma. *Head Neck*, 24 (6): 549-54, 2002.
122. Teo P, Leung SF, Choi P, Lee WY, Jhonson PJ: Afterloading radiotherapy for local persistence of nasopharyngeal carcinoma. *Brj J Radiol*. 67 (794): 181-5, 1994.
123. Genç E, Hoşal AS, et al: Prognostic value of p53, proliferating cell nuclear antigen, and Ki-67 expression in undifferentiated nasopharyngeal carcinomas. *Otolayngol Head Neck Surg*, 122 (6): 868-73, 2000.
124. Chow LW, Khoo US, Yuen AP, Wei WI: Experiession of p53 in recurrent nodal metastasis from nasopharyngeal carcinoma. *Eur J Surg Oncol*, 23 (5): 415-8, 1997.