

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

NAZOFARENKS KANSERİNDE KEMORADYOTERAPİ

Dr. Metehan KARACA

**RADYASYON ONKOLOJİSİ ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Cengiz KURTMAN**

ANKARA

2008

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
RADYASYON ONKOLOJİSİ ANABİLİM DALI

Tıpta Uzmanlık eğitimi çerçevesinde yürütülmüş olan
“**Nazofarenks Kanserinde Kemoradyoterapi**” başlıklı , Dr. Metehan
KARACA’A ait bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından **Tıpta Uzmanlık
Tezi olarak kabul edilmiştir.**

Tez Savunma Tarihi: 25.03.2008

Prof. Dr. Şaban Çakır GÖKÇE
Ankara üniversitesi Tıp Fakültesi
Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı Başkanı

Jüri Başkanı

Prof.Dr.Cengiz KURTMAN
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı

Tez Danışmanı

Doç.Dr.Meltem NALÇA ANDRIEU
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Radyasyon Onkolojisi Öğretim Üyesi

ÖNSÖZ ve TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgisini, tecrübesini, emeğini ve sabrını esirgemeyen saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Şaban Çakır GÖKÇE, Doç. Dr. Meltem Nalça ANDİREU, Doç. Dr. Ayşe HİÇSÖNMEZ, Doç. Dr. Yıldız GÜNEY, Uzm. Dr. Serap AKYÜREK, şimdi Uzman Doktor olarak Radyasyon Onkolojisi camiasına katılmış olan tüm mesai arkadaşlarıma ve fakültemiz KBB Anabilim Dalı değerli Öğretim Üyelerine teşekkür ederim.

Bu çalışmanın gerçekleşmesine öncülük eden ve saat gözetmeksizin her sorumda her zaman yardımına koşan sayın hocam, danışmanım ve manevi ağabeyim Prof. Dr. Cengiz KURTMAN'a içtenlikle teşekkür ederim.

Elde ettiğimiz verilerin incelenmesinde büyük yardımı olan üniversitemiz biyoistatistik bölümünde görevli sayın hocam Yrd. Doç. Dr. Kenan KÖSE ve Uzman İstatistikçi Zeynep BIYIKLI'ya teşekkür ederim.

Yazım aşamasında tecrübesini, dikkatini, emeğini esirgemeyen ve şu anda bir başka üniversitede doktora eğitimini almakta olan Uzman Eczacı Ayşe ÇİLEK'e teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay	i
Önsöz ve Teşekkür	ii
İçindekiler	iii
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	iv
Şekiller Dizini	v
Tablolar Dizini	vi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Anatomi	2
2.2. Histoloji	3
2.3. Epidemiyoloji	3
2.4. Etiyoloji	4
2.5. Hücresel Sınıflandırma	4
2.6. Tümörün Yayılımı ve Klinik Özellikleri	5
2.7. Tanı	6
2.7.1. Muayene	6
2.7.2. Görüntüleme	7
2.7.3. İmmünoloji	7
2.8. Evreleme	7
2.9. Tedavi Biçimlerine Genel Bakış	8
2.10. Radyoterapi ve Tekniği	9
2.11. Kemoterapi	12
2.12. Kemoradyoterapi	12
2.12.1. Cisplatin'in Kemoradyoterapideki Rolü	14
2.13. Prognoz	15
2.14. Tedavi Yan Etkileri	15
3. GEREÇ ve YÖNTEM	17
3.1. Olguların Genel Özellikleri	17
3.2. Radyoterapi ve Tekniği	18
3.3. Kemoterapi	19
3.4. Takip ve İstatistik Yöntem	19
4. BULGULAR	20
4.1. Genel Sağkalım	20
4.2. Lokal Kontrol	23
4.3. Nodal Kontrol	25
4.4. Sistemik Kontrol	28
4.5. Kontrol Sürelerinin Birbirleriyle ve Sağkalımla İlişkisi	30
4.6. Toksisite	30
4.7. Eşzamanlı KT Rejimlerinin Karşılaştırılması	32
4.8. Altgrup Analizi	33
5. TARTIŞMA	33
6. SONUÇ	42
ÖZET	45

<i>SUMMARY</i>	46
KAYNAKLAR	47
Ek 1	57
Ek 2	58

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

Nazofarenks	NF
Nazofarenks Kanseri	NFK
Sternoklaidomastoid Kas	SCM
Epstein-Barr Virüsü	EBV
Eksternal Radyoterapi	ERT
Brakiterapi	BRT
Kemoradyoterapi	KRT
Kanıt Düzeyi	KD
Üç Boyutlu Konformal Radyoterapi	3D CRT
Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi	YART
Genel Sağkalım	GS
Lokal Kontrol	LK
Nodal Kontrol	NK
Sistemik Kontrol	SK
Olaysız Sağkalım (Events Free Survival)	OSK
Hastalıksız Sağkalım (Disease Free Survival)	HSK
Bilgisayarlı Tomografi	BT
Manyetik Rezonans	MR
Statistical Package for the Social Sciences	SPSS
Nasopharyngeal Carcinoma	NPC
Chemoradiotherapy	CRT
Overall Survival	OS
Local Control	LC
Nodal Control	NC
Systemic Control	SC
Hazard Ratio	HR
Confidence Interval	CI
Rölatif Risk	RR

ŞEKİLLER DİZİNİ

- Şekil 2.1 Nazofarenksin anatomik kesiti.
Şekil 2.2 Faz I ve II RT alanlarına ait simülasyon grafileri.
Şekil 2.3 Supra ışınlama alanına ait simülasyon grafisi.
Şekil 2.4 Erken T evresindeki nazofarengeal kitlenin tedavi öncesi MR görüntüleri.
Şekil 2.5 Haftalık eşzamanlı KRT uygulamasından sonraki ilk kontrolde çekilen NF MR görüntüsü.
Şekil 2.6 Tükürük bezlerinin şematik gösterimi ve RT sahası ile ilişkisi.
Şekil 4.1 KRT ve RT gruplarına ait GS olasılıkları.
Şekil 4.2 KRT ve RT gruplarına ait LK olasılıkları.
Şekil 4.3 KRT ve RT gruplarına ait NK olasılıkları.
Şekil 4.4 KRT ve RT gruplarına ait SK olasılıkları.

TABLÖLER DİZİNİ

Tablo 2.1	AJCC 1997'ye göre nazofarenks kanseri evrelemesi.
Tablo 2.2	Nazofarenks kanserinde evrelere göre tedavi seçenekleri.
Tablo 3.1	AJCC 1997 evrelemesine göre hastaların dağılımı.
Tablo 3.2	Radyoterapiye eşzamanlı uygulanan kemoterapi protokolleri.
Tablo 4.1	Grup genelinde ortanca GS değerleri, yıllara göre olasılıkları ve etki eden faktörler.
Tablo 4.2	RT ve KRT gruplarının GS açısından prognostik faktörlere göre karşılaştırması.
Tablo 4.3	Grup genelinde ortanca LK değerleri, yıllara göre olasılıkları ve etki eden faktörler.
Tablo 4.4	RT ve KRT gruplarının LK açısından prognostik faktörlere göre karşılaştırması.
Tablo 4.5	Grup genelinde ortanca NK değerleri, yıllara göre olasılıkları ve etki eden faktörler.
Tablo 4.6	RT ve KRT gruplarının NK açısından prognostik faktörlere göre karşılaştırması.
Tablo 4.7	Grup genelinde ortanca SK değerleri, yıllara göre olasılıkları ve etki eden faktörler.
Tablo 4.8	RT ve KRT gruplarının SK açısından prognostik faktörlere göre karşılaştırması.
Tablo 4.9	İki gruba ait GS, LK, NK ve SK değerleri ve yıllara göre karşılaştırılması.
Tablo 4.10	Eşzamanlı KT'nin toksisiteye etkisi.
Tablo 4.11	Eşzamanlı KT'nin diğer yan etkilerle ilişkisi.
Tablo 4.12	Eksternal radyasyon dozunun kserostomi ve işitme kaybına etkisi.
Tablo 4.13	Eşzamanlı KT protokollerinin karşılaştırılması.
Tablo 4.14	Eşzamanlı KT protokollerinin toksisite açısından karşılaştırılması.
Tablo 5.1	Mukozit ve GS açısından kendi çalışmamız ve diğer bazı çalışmaların karşılaştırması.
Tablo 5.2	Evre II (42 hasta)-III (35 hasta) ve sadece RT veya RT ile eşzamanlı haftalık 20–30 mg/m ² Cisplatin almış 71 hastanın Chan ve ark.'larının bulguları ile karşılaştırması.

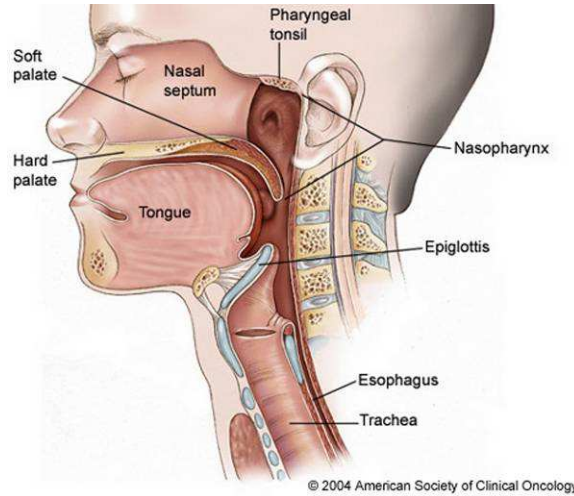
1. GİRİŞ

Hastalık seyri, histopatolojisi, epidemiyoloji ve etyolojisi çok farklı olan Nazofarenks Kanseri (NFK), evrelemesi ile diğer baş-boyun kanserlerinden ayrı olarak ele alınması gereken bir kanserdir. Radyoterapi, bu kanserin bütün evrelerinde başka bir alternatifi olmayan tek tedavi yöntemidir. Gerek lokal kontrol (LK) gerekse genel sağkalım (GS) açısından ışın tedavisine eklenen radyoduyarlaştırıcı dozlardaki kemoterapi ajanları ile yüz güldürücü sonuçların alındığı yıllardır bilinen bir gerçektir. Bu nedenle henüz standart bir protokol olmamasına rağmen bugün itibariyle dünya genelinde kabul gören yaklaşım; ışın tedavisi ile eşzamanlı kemoterapi uygulamasıdır. Bulguların zenginliği ve tümörün yerleşimi nedeniyle hastalar ilk başvurularını sıklıkla KBB, Nöroloji ya da Oftalmoloji bölümlerine yapmaktadır ve Çin’de “milli hastalık” kabul edilebilecek kadar yüksek bir insidansa sahip bu hastalık, batıya doğru gidildikçe belirgin biçimde azalır. Dolayısıyla etyolojik sebepler arasında ailesel geçiş, EBV maruziyeti ve henüz bilinmeyen başka faktörlerin olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle NFK, Yassı Hücreli olmasına rağmen etyolojisinde tütün ve alkolün rolü olmayan kendine özgü bir baş-boyun kanseridir. Ülkemizde de nispeten sık görülen NFK için kemoradyoterapi uygulamalarını, 1986–2004 yılları arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilimdalı’nda küratif amaçla tedavi görmüş olgular üzerinden inceledik. Elde edilen veriler ile bu kanser türüne ait daha sonraki tedavi yaklaşımlarına ışık tutmasını amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Anatomi

Nazofarinks (NF) yerleşim yeri olarak kafa tabanının hemen altında bulunur. Burun boşluğunun açıldığı kubbe kısmı arkaya doğru hafif eğimli olup kabaca kübik biçimlidir ve üst solunum sistemine aittir. Yüksekliği 4 cm, ön-arka uzunluğu 2,5–3,5 cm ve eni 4–5 cm civarında olan bu bölgenin ön duvarı, burun boşlukları ve koana tarafından ve arka duvarı ise ilk iki servikal vertebra tarafından oluşturulur. Yan duvarlar süperior konstrüktör kas tarafından yapılmıştır ve östaki orifisleri ile Rosenmüller fossayı içerir (1). Alt duvar, yumuşak damağın üst yüzü tarafından oluşturulur ve bu noktadan aşağıdaki kısım orofarenkstir. Nazofarenksin çatısı sfenoid kemik, oksipital kemiğin tabanı ve atlas kemiğinin ön yayı ile sınırlıdır. Arka duvar dört tabakadan oluşmaktadır ve içten dışa doğru farinks mukozası, farinjiyal aponevroz, superior kontrüktör kas ve bukko-farinjiyal fasya biçiminde sıralanmıştır.



Şekil 2.1. Nazofarenksin anatomik kesiti.

Şekil 2.1’de NF anatomisi şematik olarak gösterilmiştir. Rosenmüller fossa, nazofarinks karsinomlarının en sık geliştiği yer olması sebebiyle oldukça önemlidir. Nazofarenksin yan komşuluğunda olan retroparotidian alan; önde parotis bezinin derin lobu, stiloid proçes ve kaslar, arkada birinci servikal vertebranın transvers çıkıntısı ve yanda SCM kası ile sınırlıdır. Bu alanda farenksin lateral lenf bezleri, internal karotid arter, internal juguler ven, servikal sempatik zincir ve 9, 10, 11 ve 12.

kafa çiftleri bulunur. Nazofarinksin çok zengin bir lenfatik ağ bulunmaktadır ve bu yapı çift taraflı drenaja sahiptir. Bu sebeple, NFK olgularında bilateral ya da kontrateral lenfatik metastazlara sıkça rastlanır. Lenf kanalları üç temel yolla bölgesel lenf bezlerine dökülür. Birinci yol lenfatikleri, retroparotidian alanda bulunan parafarinjiyal lenf bezleri (üst-lateral yerleşimli olanlara Rouvier lenf bezleri denir) tümörün yayılımı açısından çok önemlidir (%80 olguda tutulur); ikinci yol lenfatikleri jugulodigastrik (subdigastrik) lenf bezlerine; üçüncü yol ise direkt olarak posterior servikal üçgendeki spinal lenf nodlarıdır (2, 3). Bu üç bölgedeki istasyonların tutulumundan sonra artık orta ve alt juguler, spinal aksesuar ve supraklaviküler lenf bezleri de olaya katılır. Rouvier lenf bezlerinin tutulumu ile ipsilateral subdigastrik lenf bezi metastazları oluşabilir. Bazen de Rouvier lenf bezleri tutulmadan direkt olarak jugulodigastrik lenf bezleri tutulabilir. Ancak klinik metastaz sıklıkla jugulo-digastrik ya da SCM arkasındaki bezlerin büyümesi ile kendisini gösterir (4, 5).

2.2. Histoloji

Erişkin insanda nazofarinksin üst ve yan duvarlarına ait mukoza silialı yalancı çok katlı epitel ile kaplıdır ancak; arka duvarda ve orofarinkse girildiğinde bu doku yassı epitele dönüşür. Çocukluk döneminde ise silialı yalancı çok katlı epitel miktarı çok daha fazladır. Nazofarinks mukozası altında bol miktarda lenfoid folikül bulunur. Bu foliküller özellikle östaki tüpü çevresinde, yumuşak damağın nazofarinkse bakan kısmında, nazofarinks tavanında ve posterior duvarda bulunur. Tonsiller bölgedeki lenf yapılarıyla beraber oluşan bu yapıya Waldeyer'in Lenfatik Halkası adı verilir. NF mukozasının daha derin kısımlarında yerleşmiş olan lenfoid doku elementleri hücresel açıdan B-lenfosit tipindedir. Folikül ve germinal merkeze sahip bu lenfoid yapıda diğerlerinden farklılık olarak kapsül ve sinüzoidler bulunmamaktadır (6).

2.3. Epidemiyoloji

Endemik dağılım gösteren NFK, batı ülkelerinde tüm kanserlerin % 0,2'sini teşkil eden nadir bir tümördür. Ancak; bu sıklık bize göre doğudaki ülkelerde ve özellikle Çin'de yılda 20/100.000'e kadar çıkmaktadır. Güneydoğu Asya ülkelerini, Grönland, Kuzey Afrika ve ülkemizin de dâhil olduğu Akdeniz ülkeleri izlemekte

olup bu bölgelerde ise yıllık insidans 8–12/100.000 olarak bildirilmektedir (7). NFK için tanı sırasındaki yaş ortalaması 51 olarak bildirilmekle birlikte, endemik bölgelerde yaş grubunun açısından bifazik eğilimde olduğu görülmektedir. Bu bölgelerde 15–25 ile 40–50 yaş aralığında ve erkeklerde 2–3 kat daha sık izlenir. Genç yaşta görülen olgulardaki doku tipi dikkat çekici sıklıkta indifferansiye yassı hücreli tiptedir (8, 9).

2.4. Etiyoloji

NFK etyolojisinde viral, çevresel ve genetik olmak üzere önemli üç temel faktör bulunmaktadır. Yapılan bir çalışmada, Epstein-Barr virüsü ile geçirilen enfeksiyondan yıllar sonra nazofarinks kanseri gelişme ihtimali vardır ve NFK olgularının çoğunda, EBV'ne karşı gelişen yüksek antikor titreleri tespit edilmiştir (10). Nazofarenksden alınan biyopsilerde EBV gen parçaları gösterilmiştir. Hastalığın Çin'de ve Güney Asya ülkelerinde sıkça görülmesi, genetik geçişi düşündürmektedir. 1983 yılında yapılan bir çalışma ile Çin'de HLA-BW46 ve HLA-A2 antijenlerinde anlamlı bir artışın bulunması bu kanıyı destekler niteliktedir (11). Amerika'da doğmuş Çinlilerin çocuklarında NFK sıklığının belirgin biçimde az oluşu, etyolojide çevresel faktörlerin de rol aldığını düşündürmekte olup bunun için çeşitli faktörler suçlanmaktadır. Odun dumanı, sigara dumanı maruziyeti, kroton içeren ve özellikle karsinojen etkisi bilinen Dimetil Nitrozamin'den zengin olan tütülenmiş balıkların yenmesi bunlara örnek olarak verilmektedir (12).

2.5. Hücresel Sınıflandırma

Bölge olarak NF'de birçok farklı doku tipinde tümör gözlenebilir. Lenfoma ve kanserler erişkinlerde daha sık izlenirken çocuklarda ise rabdomiyosarkomlar ilk sırayı almaktadır (13–16). Ancak; NFK, %80–90 oranında yassı hücreli ya da varyantlarından olduğu için WHO tarafından temelde üç hücre tipi ile sınıflandırılmıştır (17). Buna göre; WHO Tip 1 NFK, Yassı Hücreli Karsinoma olup keratin açısından zengindir. Keratin varlığı, diferansiasyonun iyi olduğu bu tümör için LK ve GS açısından kötü bir prognoza işaret eder (18). Yaklaşık %12 ile görülme sıklığı açısından ikinci sırada olan WHO Tip 2 Non-Keratinize Yassı Hücreli tipin ilkinden farkı, adından da anlaşıldığı üzere keratin üretiminin çok az ya da hiç olmamasıdır. WHO Tip 3 yani İndifferansiye hücre tipi ise %63–80 oranı ile en

sık görülen NFK histopatolojik tip olup içerdiği lenfoid yapıdan ötürü eskiden lenfoepitelyoma olarak adlandırılmıştır. EBV serolojik profilleri WHO Tip 2 ve 3 NFK olgularında çok tipik olmasına karşın Tip 1’de bu bağlantı çok zayıftır (19).

2.6. Tümörün Yayılımı ve Klinik Özellikleri

Dünya genelinde bakıldığında NFK, %35 olasılıkla daha tanı anında uzak metastaz yapmış olarak tespit edilir (7). Kalan %65 hasta, primer tümörün direkt olarak yayıldığı ve bası yaptığı yerlere göre çok değişik bulgu ve belirtilerle ortaya çıkabilir. En sık başvuru sebebi (%60–80) boyunda kitledir ve %40–50 olasılıkla bu kitle bilateraldir (19–22). Tümörün sıklıkla retro-parotidian alana direkt yayılımı veya Rouvier lenf bezlerine metastazı, komşulukları yüzünden klinikteki zengin belirti ve bulguların asıl sebebidir. Rosenmüller fossadaki kitle, üstaki ağzını tıkayarak erken dönemde tek taraflı çınlama, işitme azlığı ve seröz otite sebep olabilir. Özellikle erişkin yaşlarda görülen otitlerde nazofarinks mutlaka muayene edilmelidir. Ayrıca, kafa tabanı ile komşu olan NF, doğal olarak bölgede bulunan altı adet kanal ve buradan çıkan yapılarla da komşuluk içindedir. Bunlar; foramen laserum, foramen spinozum, foramen ovale, karotid kanal, foramen jugulare ve hipoglossal kanaldır. NFK, tanı anında yaklaşık %25–30 oranında kafa tabanı yayılımı yapmış olarak saptanır. Genellikle ekstradural seyreden NKF, foramen laserum ve ovale yoluyla kolayca kafa içerisine geçebilir. Foramen laserumun hemen üzerinde bulunan 6. kafa çifti olan N. Abducens, NFK olgularında en sık etkilenen iki sinirden birisidir. Dolayısıyla dışa bakış ya da çift görme problemi olan her hastada NFK akla getirilmelidir. En sık etkilenen diğer sinir ise 5. kafa çifti yani N. Trigemini olup klinik olarak boynun üst kısmında ağrı, yüzde parestezi ve ağrı şikâyetlerine sebep olur (7, 23). Retroparotidian alan veya farenksin lateral lenf nodlarındaki tutulumu ile buradan geçen 9, 10, 11, 12. kafa çiftleri ile servikal sempatik zincir basıya uğrayarak Retroparotidian Sendrom’a ait bulguları ortaya çıkarabilir. Bunlar; superior farengeal konstrüktör kas paralizi ile yutkunma ve 9 ile 10. çiftlerin felci ile oluşan yutma güçlüğüdür. Bu durumda yumuşak damak veya dilde paralizi ile nazone konuşma veya konuşma kalitesinde bozulmalar, öğürme refleksinde ve tad duyusunda kayıp, aspirasyon pnömonileri, larenks ve farenks bölgesinde his kaybı ve vokal kord felci görülebilmektedir. Servikal sempatik zincirin basısı ya da tutulumu ile Horner Sendromu ortaya çıkar. Bu sendromun

komponentlerinde aynı tarafta pitozis, miyozis, terleme kaybı ve enoftalmus bulunur. Kavernöz sinüse ulaşan tümör, buradan geçen oluşumları infiltre ederek, 3 ve 4. sinirlerin etkilenmesine bağlı olarak oftalmoplejiye yol açabilir (Petrosfenoidal Sendrom) (7). İleriye doğru iyice yayılarak inferior orbital fissüre ulaşp burayı destrükte etmiş olgularda proptozis, optik sinir basısı ve görme kaybı olabilir. Temporo-okcipital baş ağrısı şikâyeti ve kornea refleksinin kaybı tümörün kafa tabanına yayıldığını düşündürmelidir. Tümör ile dolan NF boşluğu yüzünden nazone konuşma ve ayrıca öne doğru uzanım ile kanlı nazal akıntı meydana gelebilir. Lateral parafarinjiyal alana yayılım ile levator ve tensor veli palatini kasları tutulur ve daha ileri evrelerde pterigoid kasların invazyonu ya da N. Trigeminiun Mandibuler dalı felcine bağlı olarak trismus, çiğneme ve çene hareketlerinde zayıflık görülebilir. Nadiren arkaya doğru yayılım ile başı yukarı kaldırma sırasında ağrı oluşması prevertebral kas tutulumunu gösterir. Uzak metastaz riski SKF nodal tutulumlarında ve T₄ tümörlerde yüksek olup, en sık kemik, akciğer ve karaciğere metastazlar görülür (9).

2.7. Tanı

Yaklaşık %20 hastada başvuru nedeni, kranyal sinir tutulumlarına ait bulgu ve şikâyetler olduğu için bu hastaların ilk muayeneleri daha çok göz, nöroşirürji ve nöroloji bölümlerince yapılmaktadır (24). Dolayısıyla hastalığın atlanmaması için ayırıcı tanıda çok dikkatli olunması gerekmektedir. Ayrıntılı bir kulak burun boğaz (KBB) muayenesinin yapılması büyük önem taşımaktadır.

2.7.1. Muayene

Tanı için anamnez, fizik muayene, KBB ve nörolojik muayeneler ve indirekt nazofarinks muayenesi yapılmalıdır. Nazal ve oral kavite, orofarinks, hipofarinks ve larinks değerlendirilerek boyundaki lenf nodüllerinde şişlik varsa, seviyesi, boyutu ve sayısı kaydedilmeli ve kafa çiftleri sinirleri ayrıntılı biçimde muayene edilmelidir. Direkt bakısı güç bir bölge olduğu için NF muayenesi indirekt veya fiberoptik endoskopi ile yapılır (25, 26). Tümörün yayılımı hakkında daha detaylı bilgi istendiğinde bu işlem genel anestezi altında yapılabilir. Kesin tanı, şüpheli kitleden biyopsi alınarak bu materyalin histopatolojik incelemesiyle konulur. Özellikle NF içerisinde tümörün görülemediği durumlarda, persistan hastalıkta ya da nüks

şüphesinde mukozal yüzey sağlam görülse bile kör biyopsiler alınmalıdır. Bu biyopsiler her iki Rosenmüller fossa ve NF kubbesinden yapılmalıdır. Boyundaki lenf düğümlerinden de biyopsi alınabilir ve ince iğne aspirasyonu gibi basit bir yöntemle kolaylıkla tanı konulabilir. Rutin akciğer grafisi ve ile kan testleri istenir (9, 26). Tanısı konulmuş hastalarda tedavi öncesi dış kontrolü sonraki yaşam kalitesi açısından büyük önem taşımaktadır (9, 26). Tümörün yayılımı şekli ve buna bağlı olarak ortaya çıkan diğer klinik özellikleri 2.6. bölümde ayrıntılı olarak açıklanmıştır.

2.7.2. Görüntüleme

Görüntüleme, hem tanı ve evreleme hem de tedavi planlaması için gereklidir. Kafa tabanı ile klavikula arası tüm bölge dokular kontrastlı BT ve MR ile değerlendirilmelidir. BT ya da MR görüntülemenin tek başına istenilmesi hatalı evrelendirmelere yol açabilir. BT ve MR nazofarenks kanserinde birbirini tamamlayıcı niteliktedir. MR ile primer bölgenin, intrakranial uzanım ve Rouvier lenf nodlarının incelenmesi mümkündür ve kontrast madde kullanımı ile perinöral invazyon, yumuşak dokular, parafarenjeal alan ve orofarenks uzanımları görülebilir. BT ise kafa kaidesi, kemik erozyonu ve boyundaki lenf nodlarını değerlendirmede önemlidir (27). İnceleme koronal ve aksiyel kesitleri içermelidir. WHO Tip 2–3 ve N₂₋₃ olgularda uzak metastaz taraması mutlaka yapılmalı ve karaciğer, toraks ile kemik dokular dikkatlice değerlendirilmelidir (26).

2.7.3. İmmünoloji

EBV antijenlerine karşı oluşan antikorlara bakılması, non-keratinize ve indifferansiye NFK hastalarındaki %80 oranındaki yüksek titreleri açısından yol göstericidir. Serolojik testlerden en spesifik olanları viral kapsid antijenine karşı oluşan IgA ve erken intrasellüler antijene karşı gelişen IgG antikorlarıdır. Bu test, tanı konulması kadar hastalık taraması ve takibinde de önemlidir (26).

2.8. Evreleme

Tümör büyüklüğü ile lenf nodu metastazı olasılığının birliktelik göstermediği bir tümör cinsi olan NFK’de, T₁ tümör bile N₃ olarak karşımıza çıkabilir. Hastalığın bu özelliği radyoterapi alanlarının belirlenmesinde büyük önem taşımaktadır. 1997

yılına kadar hastalık sıklığının çok yüksek olarak izlendiği Asya ve Uzak Doğu ülkelerinde Ho Sistemi, Avrupa ve diğer dünya ülkelerinde ise AJCC (American Joint on Cancer Committee) evreleme sistemi kullanılmaktaydı. Ho Sistemi çok önemli prognostik ve klinik özellikleri içermesine rağmen son derece karmaşık olması sebebiyle uluslararası bir toplantı ile NFK evreleme sistemi bugün kullanılan şeklini almıştır. Ayrıca; 1988 yılı AJCC sistemine göre T₄ olarak değerlendirilen paranasal sinüs ya da kafa tabanı dışındaki diğer kemiklerin invazyonu, prognostik farkın gösterilmesi sonucu T₃'e kaydırılmıştır. Buna göre evrelemesinin günümüz itibarıyla son durumu Tablo 2.1'deki gösterilmiştir.

Tablo 2.1. AJCC 1997 'ye göre nazofarenks kanseri evrelemesi.

<u>T Evresi</u>	
T₁:	Tümör nazofarenkse sınırlı.
T₂:	Tümör diğer yumuşak dokulara uzanmakta.
T_{2a}:	Parafaringeal uzanım olmaksızın orofarenks ve/veya nazal kaviteye uzanmakta.
T_{2b}:	Ek olarak parafaringeal uzanım var.
T₃:	Tümör paranasal sinüs ve/veya kemik yapılarına invaze.
T₄:	Tümör intrakranyal uzanım ve/veya kranyal sinir tutulumu, hipofarenks, infratemporal boşluk, mastikatör boşluk veya orbitaya uzanım var.
<u>N Evresi</u>	
N₀:	Palpable lenf lenf nodu yok.
N₁:	Tek taraflı lenf nodu veya lenf nodları, 6 cm veya küçük, supraklavikular bölge üstünde.
N₂:	Bilateral bir ya da daha fazla lenf nodu, 6 cm veya küçük, supraklavikular bölge üstünde.
N₃:	6 cm'den büyük lenf nodu ve/veya supraklaviküler bölge tutulumu.
N_{3a}:	6 cm'den büyük lenf nodu.
N_{3b}:	Supraklavikular bölge tutulumu.
<u>M Evresi</u>	
M₀:	Uzak metastaz yok.
M₁:	Uzak metastaz var.
<u>Evreler</u>	
I:	T ₁ N ₀ M ₀
IIA:	T _{2a} N ₀ M ₀
IIB:	T _{1-2a-2b} N ₁ M ₀ , T _{2b} N ₀ M ₀
III:	T _{1-2a-2b} N ₂ M ₀ , T ₃ N ₀₋₂ M ₀
IVA:	T ₄ N ₀₋₂ M ₀
IVB:	T ₁₋₂₋₃₋₄ N ₃ M ₀
IVC:	M ₁

2.9. Tedavi Biçimlerine Genel Bakış

Gerek primer tümör gerekse boyun kontrolü için NFK tedavisinde kemoterapi ile kombine yüksek doz radyoterapi önemlidir (28). NFK, radyosensitif bir tümördür. Birçok olgu için eksternal radyoterapi (ERT) yeterli kontrolü başarıyla sağlamaktadır ancak klinik tecrübe ve hasta anatomisinin izin verdiği ölçüde radyoterapi ek dozu

(boost) olarak intrakaviter brakiterapi, interstisyel implant veya stereotaktik radyocerrahi kullanılabilir (29–33). Ulaşımı açısından zor bir bölge olduğu için NFK standart tedavisinde sınırlı bazı olgular dışında cerrahinin rolü yoktur. Cerrahi, daha çok klinik tam yanıtta sonra RT'ye karşın persistan veya radyoterapi sahası içerisinde nüks etmiş lenf nodları için kullanılır. Genel olarak evrelere göre tedavi yaklaşımları, National Cancer Institute (NCI) resmi web sitesinden derlenmiş olan bilgilere göre Tablo 2.2'de gösterilmiştir.

Tablo 2.2. Nazofarenks kanserinde evrelere göre tedavi seçenekleri.

<u>Tedavi Seçenekleri</u>		
Evre I:	Primer tümöre yüksek doz ve nodal drenaj bölgelerine RT.	(5, 29, 34)
Evre II:	1.Kemoradyoterapi VEYA 2.Primer tümöre yüksek doz ve nodal drenaj bölgelerine RT.	(5, 29, 34, 35)
Evre III:	1.Kemoradyoterapi VEYA 2.Yüksek doz veya süperfraksiyone RT (primer tümör ve klinik pozitif ise her iki boyun lenf nodu bölgelerine boost ile) 3.Primer tümörün kontrol altında olduğu persistan veya nüks boyun lenf nodları için Boyun Disseksiyonu.	(5, 18, 28, 29, 34, 36–46)
Evre IV:	1.Kemoradyoterapi VEYA 2.Yüksek doz veya süperfraksiyone RT (primer tümör ve klinik pozitif ise her iki boyun lenf nodu bölgelerine boost ile). 3.Boyun Disseksiyonu persistan veya nüks boyun lenf nodları için saklanmalıdır 4.Evre IVC olgular için kemoterapi.	(5, 18, 28, 34–46)

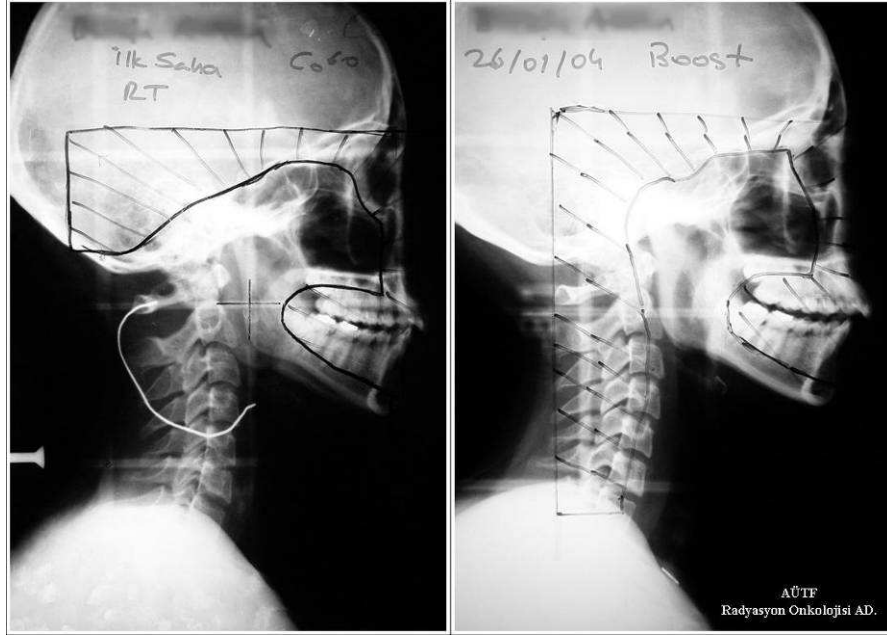
2.10. Radyoterapi ve Tekniği

RT öncesi temel kural, hastanın uygun biçimde sabitlenmesi ve böylece tedavi süresince hergün planlama ile aynı pozisyonda ışın almasını sağlamaktır. Bunun için kişisel anatomik biçimi en iyi koruyan sistem olan termoplastik baş maskeleri kullanılır. Sıcak suda elastik bir yapıya dönüşen ve hızla soğuyup sertleşerek başın özgün biçimini alan bu maskeler ile hasta kolayca sabitlenir. ERT için ikinci adım planlama yani simülasyon evresidir. Simülasyon klasik simülatörle ya da üç boyutlu konformal radyoterapi (3D-CRT) uygulanacak ise BT simülatör ile yapılır. Doz dağılımının tespiti, kritik organ korumaları ve radyoterapi yan etkilerinin azlığı açısından 3D-CRT ya da Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi (YART) daha iyi

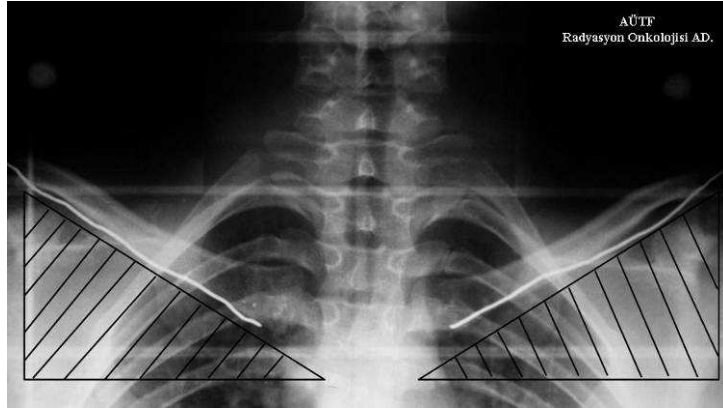
seçeneklerdir (26, 47). BT ve MR görüntüleri ile primer tümörün uzanımı üç ekseninde belirlenir. ERT için genel olarak üç alanlı RT tekniği kullanılır; primer tümör ve boyun st kısmı karşılıklı paralel iki yan alanda orta hat derinliğinliği verilerek ve supraklaviküler (SKF) bölge ile boyunun alt kısmı ortalama 3 cm derinlikle tek n alandan ışınlanır. Lenfatik yayılım yolları çok iyi bilinmelidir. Klinik olarak negatif veya mutlak N_0 olsa bile tüm boyun lenfatikleri ve ayrıca, Level II tutulumu varlığında Level Ib de RT alanı içerisinde olmalıdır (Ek1-Boyun Lenfatikleri). Eski yıllarda nazal kaviteye uzanmış tümörler için başın n kısmından ayrı bir alan açılarak toplamda 4 alanlı teknik kullanılmaktaydı. Bu yöntemin standart prosedürde artık yeri bulunmamaktadır. Başlangıç alanları (Faz I) olarak; n sınır için lezyon boyutuna bağlı olarak nazal kavitenin arka 1/3' veya tümör uzanımının 2 cm ötesi alınır ve genellikle oral kavite, yumuşak damak çıkıntısının altından itibaren korunmalıdır. st sınır; T_1 ve T_2 lezyonlarda hipofiz çukuru tavanı ve klivusun hemen üzerinden, T_3 ve T_4 hastalıkta ise lezyon uzanımının 2 cm ötesi olacak biçimde belirlenir. Alt sınır, klinik N_0 hastalarda subdigastrik level altından ve arytoidlerin hemen üzerinden çizilir. Daha ileri hastalıkta yan alanlar yeterli ölçüde genişletilmeli ve larinksteki dozu düzenlemek için kompensatuar filtre tercih edilmelidir. Arka sınır; spinöz proeslerin veya varsa büyük spinal aksesuar nodlar hemen arkasından geçecek biçimde belirlenerek beyin dokusu azami biçimde korunmalıdır. Diğer alan olan SKF ışın sahası ise uygun teknikle boyun sahaları altında birleştirilir (şekil 2.2 ve şekil 2.3). RT için Kobalt-60 cihazı kullanılabilir, ancak 4-6 MV foton demetleri ile Lineer Hızlandırıcı (LINAC) tercihi daha doğru bir seçenektir. Bu sayede nodal ışınlamanın en az 50 Gy'e tamamlanması için gerekli olan boyun arka dozunu elektron demeti ile verilebilir. Konvansiyonel fraksinasyon (180-200 cGy/fraksiyon/gün) ile orta hat dozu olarak T_1 ve T_2 lezyonlar için toplam 65 Gy, T_3 ve T_4 lezyonlar için ise 70-75 Gy verilir. 40-50 Gy sonra toleransı düşük olan medulla spinalis alan dışına çıkarılarak primer tümör bölgesinin ışınlamasına devam edilir (Faz II). SKF ve N_0 olgular için lenfatik doz 50 Gy'dir, ancak N durumuna göre 500-1500 cGy ek doz verilmelidir. Kafa tabanı tutulumunda ise primer tümör bölgesinde en az 70 Gy dozuna çıkılmalıdır (9).

Primer tümöre boost dozu olarak ya da nüks olgularda RT için transnazal brakiterapi (BRT) kullanılabilir (9, 26). Bu teknik özellikle 1980'li yıllardan sonra

uzaktan kumandalı after-loading cihazların geliştirilmesiyle hızlı doz düşüşü, çevre yapıların az doz alması ve kolay uygulanması sebebiyle NFK boost ışınlamasında sık kullanılan bir yöntem haline gelmiştir.



Şekil 2.2. Faz I ve II RT alanlarına ait simülasyon grafileri.



Şekil 2.3. Supra ışınlama alanına ait simülasyon grafisi.

BRT, özellikle Çin'deki birçok merkez tarafından standart tedavi prosedürü içerisinde kullanılmaktadır. İntrakaviter ve intersitisiyel olmak üzere iki şekilde uygulanan BRT, intrakaviter tedavilerde genellikle pediatrik endotrakeal anestezi tüplerinin modifikasyonu ile elde edilen özel aplikatörler ile uygulanır. Radyoaktif kaynak olarak en sık Iridium-192 kullanılır. RT sonrası tümör, endoskopik olarak

%90 oranında kaybolur. Ancak, ilk kontrol görüntülemesi ışınlamadan 3 ay sonra olmalıdır (9, 26). Böylece rezidü hastalık yanılıgısına düşölmez.

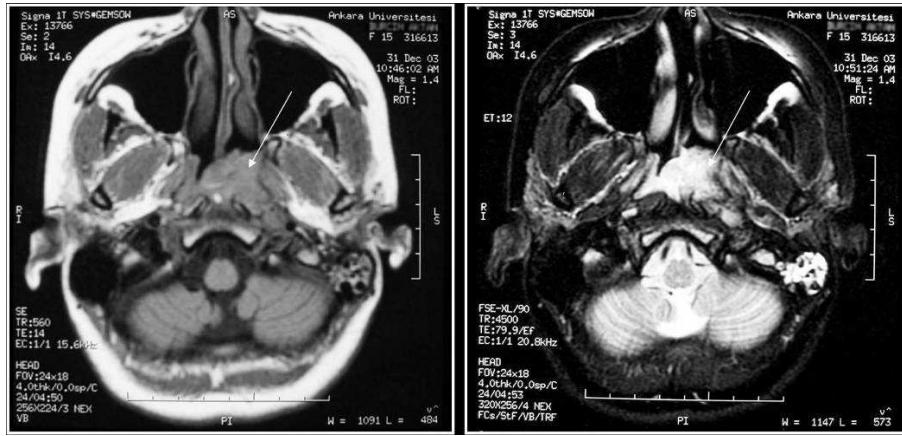
2.11. Kemoterapi

NFK için eşzamanlı KRT uygulaması kendi başlığı altında incelenmiş olup bu bölümde sadece neoadjuvant ve adjuvant KT uygulamaları hakkında bilgi verilecektir. NFK, diğer baş boyun kanserlerinden farklı olarak yüksek oranda uzak metastaz yapan hem radyosensitif hem de kemosenstif bir tümördür. Metastaz riski lokal ileri NFK’de %50–70 olup bu durumda 5 yıllık sağkalım % 15–40’a düşer. Henüz uluslararası tedavi klavuzlarında yer almamasına rağmen 2006 yılında yayınlanan bir meta-analizde KT kullanımı ile genel sağkalımda %6 ve olaysız sağkalımda %10’luk anlamlı bir artışın olduğu belirtilmiştir (28). Neoadjuvant KT kullanımındaki asıl amaç tümörü küçölterek RT’nin daha etkili olmasını sağlamaktır. Ancak, sonrasında RT’ye dirençli klonların ortaya çıkabileceğı ve bunun da başarı oranını düşörebileceğı unutulmamalıdır. Günümüz itibariyle dünya genelinde optimal KT şeması ve ajanları hakkında henüz bir fikir birliğı yoktur.

2.12. Kemoradyoterapi

Kemoterapotik ajanlar ve radyoterapinin her ikisi de, gerek tümör gerekse normal hücreler üzerine toksik etkilere sahiptir ve bu etkilerin birbirlerine additif olacağı açıktır. Kabul edilebilir ölçöllerdeki toksisite şartı ile KT ve RT’nin birlikte kullanımındaki temel kazanım, RT’nin lokal kontrolü sağlarken KT’nin bu etkiyi güçlendirmesi ve olası mikrometastazları ortadan kaldırmasıdır. Kemoterapinin RT ile eşzamanlı biçimde uygulanması gerek LK gerekse GS’ı anlamlı biçimde arttırır. Öte yandan eşzamanlı kullanılan ajan, RT’den alınan etkinliğı birkaç farklı mekanizma ya da mekanizmaları birden kullanarak arttırabilir. Bu mekanizmalar radyasyona bağılı ilk hasarın artışı, hücresel tamir mekanizmalarının inhibisyonu, hücre üreme siklölünün redistribölasyonu, radyoterapi etkinliğini düşören hipoksik ortamdaki hücrelerin öldürölmesi ve tümör hücreleri repopölasyonunun engellenmesi başlıkları altında incelenebilir. Radyasyon, sitotoksik etkisini dolaylı ya da direkt yolla gerçekleştirir. Direkt etkide ölölme yol açan asıl sebep, DNA’da radyasyon enerjisi ile oluşın çift zincir kırıklarıdır ve bunların tamir olanağı yoktur. Tek

zincirdeki kırıklar ise hücresel tamir mekanizmaları ile saatler içerisinde düzeltilebilir. DNA ile zaten etkileşime girmiş Cisplatin gibi bir ajan varlığında radyasyonun hasar verici etkinliği de artar. Eşzamanlı verilen tedavilerdeki etkinlik artışının bir diğer muhtemel sebebi artmış apoptozis olup, radyasyon ile hasarlanmış hücre zarından açığa çıkan serbest oksijen radikalleri sitoplazmada bazı reaksiyonlara yol açarak hücreyi apoptoza götüren sinyalleri tetikleyebilir (48–52). Şekil 2.4 ve 2.5’de haftalık eşzamanlı Cisplatin ve 66 Gy RT uyguladığımız hastanın tedavi öncesi ve 6 ay sonrasına ait MR görüntüleri görülmektedir.



Şekil 2.4. Erken T evresindeki nazofarengeal kitlenin tedavi öncesi MR görüntüleri.



Şekil 2.5. Haftalık eşzamanlı KRT uygulamasından sonraki ilk kontrolde çekilen NF MR görüntüsü.

2.12.1. Cisplatin'in Kemoradyoterapideki Rolü

Kombine tedavilerde birçok farklı kemoterapotik kullanılmaktadır. Yapısı bakımından diğer antineoplastik ajanlardan farklı olan Cisplatin (platin diamminodiklorür) bir organik platin türevi olup DNA çift sarmalına çapraz bağlanarak sitotoksik etkisini gösterir. Bu bakımdan alkilleyici ajanlara benzeyen platinin sadece “cis” izomeri sitotoksiktir ve hücre siklusundeki herhangi bir faza spesifik değildir. Geniş spektrumlu bir antineoplastik olan Cisplatin non-seminomatöz testis tümörleri, over kanserleri, mesane, prostat, serviks, özefagus, küçük hücreli dışı akciğer, baş-boyun kanserleri ve nöroblastoma gibi birçok solid tümörde kullanılabilir. Mide-barsak mukozasından emilemeyen Cisplatin, sadece intravenöz yol ile verilebilir ve plazma proteinlerine %90 oranında bağlanarak taşınır. Yarılanma ömrü 60 saat kadar olmasına rağmen uygulamadan 4 ay sonra bile böbrekte saptanabilir. Cisplatin bir topoizomeras inhibitörü olan Etoposid, anti-metabolitler (Metotreksat, 6-Merkaptopürin, 5-Fluorourasil, Sitarabin, Gemsitabin) ve Taksan gibi bazı bitkisel ajanlarla supraditif (sinerjistik) etki gösterir. Kemik iliği baskılanması açısından diğer antineoplastik ajanlara göre orta derecede toksik olması, kombinasyon tedavileri için avantaj sağlar. Ancak, en fazla emezis yapan ajanlardan birisidir ve en ciddi yan etkisi ise akut tübüler nekrozdur. Nefrotoksitesisi doz-bağıl olan Cisplatinin tek başına kullanımındaki mutad dozu 100mg/m^2 'dir. Bu sebeple uygulama öncesi uygun miktarda sıvı yüklemesiyle hasta diürezisi arttırılmalıdır. Ancak furosemid gibi loop diüretiklerinin de ototoksik olduğu göz önünde bulundurulduğunda diürezisi force etmek için bu ajanların kullanımından sakınılmalıdır. Cisplatine bağlı ototoksisite geçici olup doz-bağıldır ve 4000 Hz üzerindeki seslere karşı orta ya da şiddetli tipte işitme kaybı saptanabilir. Salt Cisplatine bağlı ototoksisite 7 gün sonra iyileşir. Cisplatinin diğer yan etkileri arasında tamamı verilen doza bağlı olarak üzere periferik nöropati, hipomagnezemi ile buna bağlı hipokalsemi ve anaflaktoid reaksiyonlardır (53).

Ciplatin'in radyoduyarlaştırıcı etkinliği ilk kez 1974'te keşfedilmiştir. Özetle; Ciplatin, radyasyona bağlı potansiyel letal hasarı arttırır, subletal hasarların tamirini engeller ve hipoksik hücreleri radyasyon hasarına duyarlı hale getirerek RT'den alınan etkinliği arttırır (54–57).

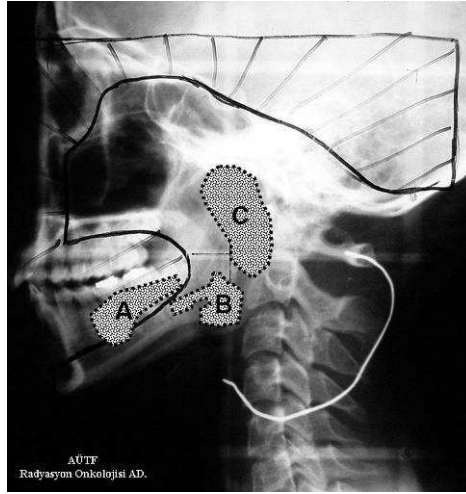
2.13. Prognoz

Diğer birçok baş-boyun kanserlerine göre NFK'de LK oranları daha iyidir. Prognozu olumsuz etkileyen hasta ve hastalığa ait faktörler arasında yüksek T evresi, lenfatik tutulum, lenfoepitelyal hücre dışı histoloji (özellikle WHO Tip 1), tanı anında kranial sinir tutulumu, biyopsi ve RT başlangıcı arasındaki sürenin uzun olması, yetersiz immünite, erkek cins, 40 üzeri yaş, tedavi sırasında gebelik, lokal nüks ve yüksek EBV titresini sayılabilir (23, 27, 58, 59). NFK'de T evresi ile N durumu arasında korelasyon bulunmaz ve sağkalımı etkileyen en önemli prognostik faktör, tümörün nodal yayılımıdır. N evresi yükseldikçe metastaz oranları artar ve GS hızla azalır. NFK tedavisinde tek başına radyoterapi ile %35–57 (ortalama %40) oranında 5 yıllık GS elde edilebilmektedir (60–62). Sağkalımı düşüren asıl faktör, lokal ileri olgularda gelişen metastazlardır. Öte yandan verilen bu oranlar tüm evreler için olup NCI verilerine göre ise NF'deki küçük boyutlu kanserler için RT ile %80-90'a varan GS oranları bildirilmektedir. Bu oran henüz klinik olarak lenf nodu tutulumu yapmamış daha büyük lezyonlar için %50–70 civarındadır (63). Tedaviye bağlı prognostik faktörler RT dozu, toplam RT süresi, tekniği, KT ve BRT uygulamaları başlıkları altında toplanır. 65 Gy üzeri doz ve iyi bir RT tekniği ile GS oranlarında daha da artış olmaktadır (7). Çin'de birçok merkezde BRT'nin ERT'ye eklenmesi standart hale gelmiştir. KT ile lokal ileri hastalıkta gerek LK gerekse GS oranları anlamlı biçimde yükselir. Ancak, en iyi sonuçlar eşzamanlı KRT uygulamalarında görülmüştür (28). T evresi yükseldikçe lokal nüks oranları artar, fakat tam remisyondaki olgularda bile yıllar sonra nüks görülebilir (64).

2.14. Tedavi Yan Etkileri

Normal bir erişkinde 24 saatlik ortalama tükürük salınımı 1–1,5 litredir (~1 cc/dk) ve büyük kısmı yemekler sırasında salgılanır. Sublingual gland dışında tükürük bezlerinin tamamı RT sahası içerisinde (Şekil 2.6). Bu nedenle NFK'de RT sonrası en sık görülen geç yan etki ağız kuruluğudur (Kserostomi). Bu yan etki konvansiyonel RT ile %75 oranında gözlenmesine karşın YART ile sıklığı %4 seviyesine inmektedir (65). Tükürüğün mukoid özelliğini ağırlıklı olarak sublingual bez sağlar. Submandibular ve sublingual bezler hem seröz hem de mukus salgılayan mikst bezlerdir. Toplam tükürük miktarına sublingual ve minör tükürük bezlerinin

katkısı %10 kadar olmasına rağmen müköz salgının büyük kısmını bu bezler yaparak oral mukozayı örten musin tabakanın devamlılığında kritik rol oynar. Stimülasyon anında %69 ile tükürüğün miktarca en fazla kısmını saf seröz salgı yapan parotis bezi sağlamaktadır. 40 Gy radyasyon dozundan sonra parotis, salgı fonksiyonunu önemli ölçüde yitirir ve oluşan hasar 60 Gy sonrasında geri dönüşümsüzdür. Bu durum, hastaların en çok yakındıkları yapışkan ve kuru ağzın asıl sebebi olup hayat kalitesini önemli ölçüde düşürür. Tükürükle birlikte içerisinde bulunan IgA, lizozim ve müköz salgının kaybı ile önemli bir bariyer yitirilir. Sonuçta, oral hijyenin bozulmasına bağlı olarak %40 oranında diş çürükleri gelişir. Dental hasar, RT sonrası ikinci sıklıkta gözlenen geç yan etkidir ve kimi zaman hastalar bütün dişlerini kaybedilmektedir (9). Tad kaybı, tedavinin 3. veya 4. haftasında başlayıp RT bitiminden sonra 4 ay daha sürebilen bir başka yan etki olup genellikle geçicidir. Trismus, %5–10 oranında gözlenir ve 18 MV üstü foton veya boost için ön saha kullanarak sıklığı azaltılabilir.



Şekil 2.6. Tükürük bezlerinin şematik gösterimi ve RT sahası ile ilişkisi.
(A-Sublingual bez, B-Submandibular bez, C-Parotis)

Mandibula ve maksilla osteonekrozu %1 civarında olup nadiren görülür. Diğer bir yan etki olan işitme azlığı veya tam kaybı, %1–7 oranında rapor edilmektedir (66). Oluşan sağırılık %3 olasılıkla bilateralidir. Şekil 2.6’da görüldüğü gibi işitme elemanlarının tamamı RT sahası içerisinde bulunmaktadır ve RT bitimini takiben yaklaşık %5–15 oranında görülen effüzyonlu otitis media da geçici tipte işitme kaybına yol açabilir. Diğer taraftan eşzamanlı RT’de en sık kullanılan ajan Cisplatin

olup ve bu ajan da ototoksiktir. Bir çalışmada kombine tedavi ile oluşabilecek sensörinöral işitme kaybı için kritik doz 48 Gy ve üzeri olarak bulunmuştur (67). Görme ile ilgili yan etkiler arasında 60 Gy ve üzeri dozlarda saha dışarısında olmasına rağmen yansıyan ya da diverjans nedeniyle karşı göze ulaşan ışınlar sebebiyle tedaviden birkaç yıldan sonra katarakt benzeri lens opasitesi görülebilir. Daha yüksek (70 Gy üzerindeki) dozlarda %35 civarında retinopati ve optik atrofi bildirilmiştir (68). Bu nedenle 54 Gy sonrasında optik traktus mümkün olduğunca RT sahası dışına çıkarılmalıdır. Çakışan RT sahalarının varlığı (supraklaviküler bölge nodları için ön, primer tümör ve üst boyun lenfatikleri için karşılıklı iki yan alan) myelit için risk teşkil eder ve %0,2–18 oranlarında gözlenmektedir (69). L’Hermitte Sendromu, medulla spinalise ait olası hasarın ilk tablosudur ve çoğunlukla geçicidir. Kraniyal ve servikal sempatik sinir felci ise %1 civarında rapor edilmektedir. Bildirilen diğer geç yan etkiler, RT sahasındaki ciltte daha belirgin fibrozis (%15), temporal lob nekrozu (%3), özellikle çocuklarda daha belirgin hipofizer yetmezlik (%4) ve ikincil tümörlerdir (9, 66). Mukozit, beslenme bozukluğu, akut parotitis, ciltte kuru deskuamasyon, bulantı ve kusma gibi yan etkiler RT sırasında ortaya çıkan problemlerdir ve bu yan etkilerin tamamı uygun biçimde tedavi edilebilir. Konvansiyonel fraksinasyon ile oral mukozit, RT’nin ikinci haftasında başlar ve 4. veya 5. haftalarda psödomembranlı hale dönüşebilir. Akselere fraksinasyon ve kombine KRT rejimlerinde ise mukozit gelişimi ve diğer akut yan etkiler daha belirgin ve şiddetlidir (9, 26, 66).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Olguların Genel Özellikleri

1986 – 2004 yılları arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı’nda tedavi edilen ve dosyası ile takip bilgilerine ulaşılabilen NFK hastaları geriye dönük olarak değerlendirildi. Evre I olan veya neoadjuvant KT almış veya nüks/persistan hastalık nedeniyle KT ya da ek RT verilmiş olgular incelemeye dahil edilmedi. Sadece RT ve eşzamanlı KRT alıp almamalarına göre 110 olgu, iki gruba ayrıldı. Buna göre KRT grubunda 54, RT grubunda 56 vaka bulunmaktaydı. Olguların 75’i (%68,2) erkek ve 35’i (%31,8) kadın hastalardan oluşmaktaydı. Tüm hastalar için ortalama yaş 46 (14–71) olup KRT

ve RT grupları sırasıyla ortalanca 48 ve 45 yaşlarındaydı. Evreleme aşamasında hastalara fizik muayene, KBB muayenesi, tam kan sayımı, biyokimya, abdominal ultrasonografi, gerekli hallerde kemik sintigrafisi, tedavi yılına göre ve imkanlar ölçüsünde BT veya MR ile görüntüleme, bazı hastalarda da odimetrik inceleme yapıldı. Görüntüleme yöntemi olarak, 110 hastanın 54'ünde sadece BT, 18'inde sadece MR, 4'ünde BT ile MR, 1'inde BT ile Boyun ultrasonografisi ve 2'sinde sadece USG kullanıldı. Toplamda 59 hastaya BT çekildi. Otuzbir hastanın tanısı ise biyopsilerle konuldu ve evrelemeleri fizik muayeneyle yapıldı. 1987 yılına ait olan hastalık evreleri yeniden evrelendirilerek 1997 yılına uyarlandı. Buna göre, hastaların evrelere göre dağılımı Tablo 3.1'de görülmektedir. İnceleme için T_x, T₀ ve T₁ olgular tek bir grupta toplandı. Benzeri gruplama T_{2a} ve T_{2b} olgular, N₀ ve N₁ ile N_{3a} ve N_{3b} olgular için de yapıldı. Histolojik tip açısından 22 hasta WHO Tip 1, 52 hasta Tip 2 ve 36 hasta ise Tip 3 idi.

Tablo 3.1. AJCC 1997 evrelemesine göre hastaların dağılımı.

Evre	Hasta Sayısı		TOPLAM	%
	RT Grubu	KRT Grubu		
II	23	11	34	30,9
III	16	25	41	37,3
IVA-B	17	18	35	31,8
TOPLAM	56	54	110	100

3.2. Radyoterapi ve Tekniği

Bölüm 2.10'da değinildiği üzere evrelerine göre hastaların ERT planlamaları, klasik simülatör ve Lineer Akseleratör ile ışınlanan bazı hastalarda BT simülatör eşliğinde yapıldı. Yetmişüç (%66,4) hasta Kobalt 60 teleterapi cihazı, 37 (%33,6) hasta ise Lineer Akseleratör ile ışınlandı. Myelit riski açısından tolerans dozu olarak kabul edilen 46 Gy veya en fazla 50 Gy sonrası medulla spinalis korunacak şekilde ilk RT alanı dışına çıkarıldı. Yüzon hastanın 21'ine (%19,1) ise primer tümöre uygulanan ortalama 60 Gy ERT sonrasında brakiterapi ile 1–4 fraksiyonda ortalama 11 Gy ek doz RT uygulandı. Bu dozun biyolojik eşdeğeri (BED) ortalanca 16,9 Gy (7,5–26,25) idi. Buna göre tüm olgular için BED gözetilerek uygulanmış olan toplam tümör RT dozu ortalanca 70 Gy'di. Toplam tümör RT dozu ≤ 65 Gy olan 14 olgunun

8'i (%57,1) Evre II ve 5'i (%35,7) Evre III olgulardı. Gruplar arasında ortalama RT dozları açısından fark bulunamadı ($p=0,3$). Onaltı hastaya RT haricinde boyundaki tutulum bölgelerine ek olarak ortalama 4 (2–8) seans “Ultrasound Hipertermi” uygulandı. Hastalar RT süresince rutin olarak her hafta fizik muayene, kan sayımı ve biyokimyasal açıdan değerlendirilerek tedaviye toleransları gözlendi. Akut hematolojik toksisite ya da ciddi mukozit durumlarında bu hastaların radyoterapilerine ara verilerek uygun biçimde tedavi edildi.

3.3. Kemoterapi

Yüzon hastanın 54'üne (%49) radyoterapi ile eşzamanlı olacak biçimde 5 değişik protokolde KT uygulandı. Bu protokollere ait detaylar Tablo 3.2'de sunulmuştur.

Tablo 3.2. Radyoterapiye eşzamanlı uygulanan kemoterapi protokolleri.

Eşzamanlı KT Rejimi	Hasta Sayısı (%)	Ortanca Kür Sayısı
Cisplatin (haftada bir kez 30 mg/m ²)	38 (34,5)	5 (1–7)
Cisplatin (haftada bir kez 20 mg/m ²)	9 (8,2)	5 (1–6)
Cisplatin (günde bir kez 6 mg/m ²)	4 (3,6)	35 (11–35)
Cisplatin (haftada bir kez 50 mg/m ²)	1 (0,9)	4 (4)
Cisplatin (3 haftada bir 100 mg/m ²)	2 (1,8)	1 (1)
TOPLAM	54 (100)	

3.4. Takip ve İstatistik Yöntem

Hastalar, RT bitiminden itibaren ilk 2 yıl 3 ayda bir, sonraki 3 yıl 6 ayda bir ve 5. yıldan sonra ise yılda bir kez fizik muayene, KBB muayenesi, tam kan sayımı, direkt akciğer grafisi ve biyokimya testleri ile kontrol edildi. Nazofarenksin görüntülenmesi ise ilk 3 yıl 6 ayda bir, sonrasında ise yılda bir kez yapıldı. Şikayeti olan hastalarda ise bu sürelerle uyulmayarak durumlarına göre gerek görülen tetkiklerle hemen değerlendirildi. Takip süresi sonunda elde edilen veriler bilgisayar ortamında SPSS programı kullanılarak (16. Edisyon) Ankara Üniversitesi Biyoistatistik Anabilim Dalı ile ortaklaşa değerlendirildi. GS, LK, NK ve SK tahmin süreleri için RT bitiş tarihi esas alındı ve Kaplan-Meier metodu ile hesaplandı (70). Univaryant karşılaştırmalar için Chi-square, Log-rank, Kruskal Wallis testleri ve risk analiz için Cox regresyonu testi kullanıldı.

4. BULGULAR

1986–2004 yılları arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilimdalı'nda küratif amaçla tedavi görmüş 110 NFK olgusu geriye dönük olarak incelendi. Olguların ortalama takip süreleri tüm grup için 37,5 ay (3–242 ay), yaşayan olgular için ise 49 ay (3–242 ay) olarak bulundu. Homojen bir dağılım gösteren bu iki gruba ait veriler Genel Sağkalım (GS), Lokal Kontrol (LK), Nodal Kontrol (NK) ve Sistemik Kontrol (SK) olmak üzere dört hedef için 3, 5 ve 10 yıllık oranlar ve ortalama değerler üzerinden incelendi. Eşzamanlı kemoradyoterapi uygulanan grupta çoğunluk oluşturan iki farklı KT rejimine ait veriler ise ayrı bir başlık altında değerlendirildi.

4.1. Genel Sağkalım

İnceleme tarihinde 47 (%42,7) hastanın hayatını kaybetmiş olduğu saptandı. Bu hastaların 41'i (%87,2) primer hastalıkları sebebiyle, 1'i (%2,1) sekonder tümör, 4'ü (%8,5) ise başka sebeplere (trafik kazası, kalp krizi gibi) bağlı olarak hayatlarını kaybetmişlerdi. Bir hastanın ölüm sebebi hakkında ise bilgi edinilemedi.

Tedavi şekli gözetilmeksizin tüm grup için 3, 5 ve 10 yıllık GS olasılıkları sırasıyla %70,4, %56,1 ve %45,1 olarak bulundu (ortalama 94 ay). Tablo 4.1'de grup genelinde tedavi biçimi ve diğer prognostik faktörlere göre ortalama GS değerleri, yıllara göre tahmini oranları ve her bir faktörün yarattığı ölüm riskleri görülmektedir. Buna göre; grup genelinde cinsiyet, N evresi ve uygulanmış olan toplam tümör RT dozunun GS olasılığını etkilemediği ve herhangi bir risk oluşturmadığı bulundu. Tüm zaman dilimleri (3, 5 ve 10 yıl) ve ortalama GS değerleri açısından Evre II olguların, Evre III ve Evre IVA-B olgulara göre anlamlı biçimde daha uzun yaşadıkları görüldü (ortalama 197'ye karşı 94 ve 51 ay; $p=0,03$ ve $p=0,003$). Risk analizlerinde bu bulgular doğrulanarak Evre III ve Evre IV olguların, referans alınan Evre II olgulara göre sırasıyla 2,55 ve 3,75 kat daha fazla ölüm riskine sahip oldukları tespit edildi. Evre III ve Evre IVA-B olgular arasında hiçbir süre dilimi ve ortalama değerler açısından GS ve ölüm riski farklılığı bulunmadı ($p=0,2$).

Tablo 4.1. Grup genelinde ortalama GS değerleri, yıllara göre olasılıkları ve etki eden faktörler.

<i>GS etkenleri</i>	<i>n</i>	<i>3 yıl (%)</i>	<i>5 yıl (%)</i>	<i>10 yıl (%)</i>	<i>Medyan Sağkalım (ay)</i>	<i>RR</i>	<i>%95 CI</i>	<i>p</i>
Tedavi Şekli								
RT (R)	54	60,7	56,9	49,0	83			
KRT	56	71,3	55,9	41,1	94	1,08	0,60–1,94	0,7
Cinsiyet								
Erkek	75	69,6	52,5	38,2	79	1,42	0,72–2,80	0,3
Kadın (R)	35	71,9	65,9	65,9	138			
Yaş								
≤45 (R)	52	78,6	66,5	66,5	197	2,07	1,12–3,80	0,017
>45	58	62,3	46,6	27,4	57			
Doku Tipi								
WHO Tip 1	22	47,6	39,6	39,6	52	1,40	0,64–3,04	0,4
WHO Tip 2	52	68,0	53,5	50,6	129	1,09	0,56–2,12	0,8
WHO Tip 3 (R)	36	74,3	66,4	44,8	110			
T Evresi								
T _{x, 0, 1} (R)	42	84,4	68,1	54,5	129			
T _{2a, 2b}	44	62,0	49,8	40,0	60	1,67	0,85–3,27	0,1
T ₃	4	100	100	0	83	0,79	0,10–5,87	0,8
T ₄	20	50,3	34,5	34,5	42	2,43	1,12–5,27	0,02
N Evresi								
N _{0, 1} (R)	49	72,2	61,8	56,6	197			
N ₂	44	71,8	55,2	38,6	94	1,62	0,85–3,09	0,1
N _{3a, 3b}	17	69,7	43,6	34,8	58	1,94	0,85–4,41	0,1
Genel Evre								
II (R)	34	84,3	72,1	72,1	197			
III	41	69,0	59,3	40,0	94	2,55	1,08–6,02	0,03
IVA-B	35	59,5	36,3	31,1	51	3,75	1,57–8,95	0,003
Toplam Tümör Dozu								
≤ 65 Gy (R)	14	84,4	84,4	67,5	197			
65–70 Gy	11	50,0	50,0	37,5	13	0,49	0,17–1,39	0,1
≥ 70 Gy	85	70,9	52,4	43,4	79	1,87	0,83–4,24	0,1
Genel GS Süresi	110	70,4	56,1	45,1	94			

p<0,05 olan değerler koyu olarak belirtilmiş ve metin içerisinde açıklanmıştır.

n: Hasta sayısı.

R: Referans kategori.

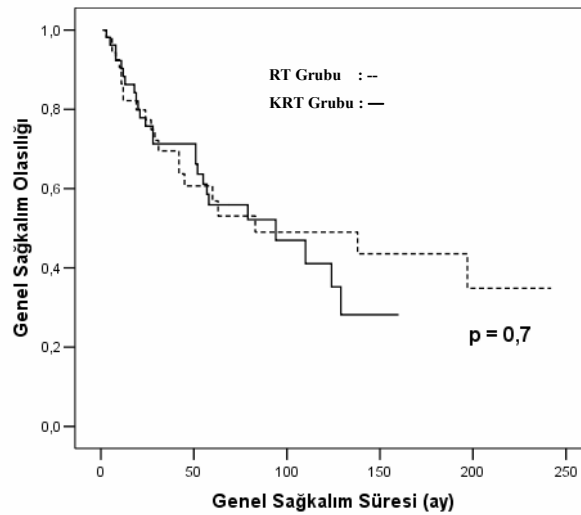
RR: Rölatif Risk.

CI: Confidence Interval (güven aralığı).

Elde edilen sonuçlara göre RT sırasındaki yaşın, sağkalımı etkileyen bir faktör olduğu görüldü. Buna göre; 45 yaşın üzerindeki olguların (58 hasta), bu yaş ve altındaki olgulara (52 hasta) göre daha düşük GS olasılığına sahip oldukları bulundu (197'ye karşı >45 yaş için 57 ay; 10. yıl için tahmini %66,5'a karşı %27,4; p=0,017). Dağılım açısından dengeli olan iki yaş grubuna ait bu bulgu, risk analizi ile doğrulanarak 45 yaş üzerindeki olgularda ölüm riskinin 2,07 kat daha fazla olduğu görüldü (RR: 2,07; %95 CI: 1,120–3,80). Bu yaş grubunda olup inceleme tarihinde hayatının kaybetmiş olduğu tespit edilen 30 olgunun 25'inde ölüm sebebi olguların

primer hastalıkları idi. Grup genelinde T evreleri arasında yapılan incelemede $T_{x,0,1}$ alt grubundaki olguların, T_4 olgulara göre anlamlı biçimde daha yüksek GS olasılığına sahip oldukları saptandı (129'a karşı 42 ay; 10. yıl için tahmini %54,5'e karşı %34,5; $p=0,02$). Diğer karşılaştırmalarda T evreleri arasında istatistik açıdan GS farkı yoktu. T_4 olgular, $T_{x,0,1}$ alt grubundaki olgulara göre 2,43 kat daha yüksek ölüm riskine sahipti. WHO doku tipine göre Tip 1 olgular Tip 2 ve 3 olgulara göre daha düşük ortalama GS değerlerine sahipti (sırasıyla 52'ye karşı 129 ve 110 ay). Ancak, analiz sonucu bu fark istatistik açıdan anlamsız bulundu ($p=0,4$ ve $p=0,8$).

RT ve KRT grupları arasında istatistik açıdan hiçbir zaman dilimi ve ortalama değerlerde GS farklılığı bulunamadı ($p=0,7$; Şekil 4.1). Bilinen prognostik faktörlere göre tedavi biçiminin GS üzerine olan etkisi Tablo 4.2'de görülmektedir. Buna göre; hastalar hangi prognostik faktöre sahip olursa olsun tedavi biçimlerinin KRT olarak düzenlenmesi GS ve ölüm riskini değiştirmiyordu. RT dozu dağılımı eşit olduğu için gözardı edilerek bilinen tüm olumsuz prognostik faktörlerin tamamına sahip olunması halinde (erkek cinsiyet, ileri yaş, ileri hastalık evresi ve WHO Tip 1) RT'ye eşzamanlı KT eklenmesi ile yine herhangi bir GS farkının olmadığı görüldü (toplam 36 hasta ve $p=0,1$).



Şekil 4.1. KRT ve RT gruplarına ait GS olasılıkları.

Tablo 4.2. RT ve KRT gruplarının GS açısından prognostik faktörlere göre karşılaştırması.

<i>Prognostik Faktör</i>	<i>RR</i>	<i>%95 CI</i>	<i>p</i>
Cinsiyet	1,08	0,60–1,94	0,7
Yaş	1,00	0,55–1,80	0,9
Doku Tipi	1,13	0,60–2,11	0,7
T Evresi	9,48	0,52–1,71	0,8
N Evresi	0,95	0,52–1,73	0,8
Genel Evre	0,86	4,78–1,57	0,6
Tümör Dozu	1,02	0,56–1,84	0,9

4.2. Lokal Kontrol

Bütün hasta grubu için 3, 5 ve 10 yıllık LK olasılıkları sırasıyla %54,8; %51,1 ve %45,6 olarak bulundu (ortanca 62 ay). Tablo 4.3'te grup genelinde tedavi biçimi ve diğer prognostik faktörlere göre ortanca LK değerleri, yıllara göre tahmini oranları ve her bir faktörün yarattığı lokal başarısızlık riskleri görülmektedir. Tedavi biçimine bakılmaksızın grup genelinde cinsiyet, WHO doku tipi, N evresi ve toplam tümör dozunun LK olasılığını etkilemediği ve herhangi bir lokal başarısızlık riski oluşturmadığı bulundu. Radyoterapi sırasındaki yaşı >45 olması halinde daha genç hastalara göre LK olasılığının düşme eğiliminde olduğu görüldü (RR: 1,59; %95 CI: 0,92–2,76; ortanca 80'e karşı 143 ay ve $p=0,09$).

LK olasılığını etkileyen diğer bir prognostik faktörün, T evresi olduğu bulundu. Referans alınan $T_{x,0,1}$ grubundaki olgular $T_{2a,2b}$ ve T_4 olgulara göre anlamlı biçimde daha yüksek LK değerlerine sahipti (ortanca 155'e karşı 75 ve 67 ay; $p=0,003$ ve $p=0,002$). Lokal başarısızlık riski $T_{x,0,1}$ olgulara göre, $T_{2a,2b}$ evresinde 2,03 kat ve T_4 evresinde 3,11 kat artmaktaydı. $T_{x,0,1}$ ve T_3 olgular arasında LK olasılığı ve başarısızlık riski açısından bir fark görülemedi ancak bunun T_3 olgulardaki sayısal azlığa bağlı olduğu düşünüldü (42'ye karşı 4 olgu). Diğer karşılaştırmalarda da T evreleri arasında istatistik açıdan LK farkı yoktu. Tedavi şeklinden bağımsız biçimde LK ve başarısızlık riskini etkileyen bir diğer prognostik faktörün genel hastalık evresi olduğu görüldü. Buna göre; Evre IVA-B olgularda referans alınan Evre II olgularla karşılaştırıldığında LK değerleri anlamlı biçimde daha düşük ve başarısızlık riski 2,53 kat yüksekti (ortanca 162'ye karşı 81 ay; $p=0,01$; RR:2,53; %95 CI:1,23–5,23). Genel olarak RT ve KRT grupları arasında 3, 5 ve 10. yıllara ait ve ortanca LK

olasılıkları açısından istatistiksel anlam farkı olmadığı bulundu ($p=0,9$; Şekil 4.2). Prognostik faktörlere göre tedavi biçiminin LK üzerine olan etkisi Tablo 4.4’de görülmektedir. Bu analizde de hastalar hangi prognostik faktöre sahip olursa olsun tedavi biçiminin KRT olarak düzenlenmesi, LK olasılığı ve başarısızlık riskini değiştirmiyordu. RT dozu dağılımı eşit olduğu için gözardı edilerek bilinen tüm olumsuz prognostik faktörlerin tamamına sahip olunması halinde (erkek cinsiyet, ileri yaş, ileri hastalık evresi ve WHO Tip 1) RT’ye eşzamanlı KT eklenmesi ile yine herhangi bir LK farkının olmadığı görüldü (toplam 36 hasta ve $p=0,2$).

Tablo 4.3. Grup genelinde ortalama LK değerleri, yıllara göre olasılıkları ve etki eden faktörler.

<i>LK etkenleri</i>	<i>n</i>	<i>3 yıl (%)</i>	<i>5 yıl (%)</i>	<i>10 yıl (%)</i>	<i>Medyan LK süresi (ay)</i>	<i>RR</i>	<i>%95 CI</i>	<i>p</i>
<i>Tedavi Şekli</i>								
RT (R)	54	61,4	57	48,7	89			
KRT	56	48,1	45,2	41,8	34	0,76	0, 45–1,30	0,3
<i>Cinsiyet</i>								
Erkek	75	55,2	51,8	46,6	62	0,91	0,51–1,62	0,7
Kadın (R)	35	53,8	48,9	42,8	55			
<i>Yaş</i>								
≤45 (R)	52	58,7	56,1	56,1	143	1,59	0,92–2,76	0,09
>45	58	51,5	46,6	36,0	80			
<i>Doku Tipi</i>								
WHO Tip 1	22	53,3	38,9	31,1	47	1,18	0,56–2,48	0,6
WHO Tip 2	52	56,4	54,0	49,8	70	0,98	0,53–1,81	0,9
WHO Tip 3 (R)	36	53,0	53,0	47,1	89			
<i>T Evresi</i>								
T _{x, 0, 1} (R)	42	70,2	67,4	59,3	155			
T _{2a, 2b}	44	49,9	46,4	42,2	75	2,03	1,06–3,90	0,003
T ₃	4	75,0	75,0	75,0	60	1,38	0,32–6,05	0,6
T ₄	20	34,3	27,4	27,4	67	3,11	1,50–6,48	0,002
<i>N Evresi</i>								
N _{0, 1} (R)	49	59,8	57,0	57,0	143			
N ₂	44	53,8	48,0	36,0	92	1,40	0,78–2,52	0,2
N _{3a, 3b}	17	44,6	44,6	44,6	71	1,41	0,64–3,08	0,3
<i>Genel Evre</i>								
II (R)	34	69,3	64,9	64,9	162			
III	41	57,9	54,8	42,7	104	1,60	0,77–3,33	0,21
IVA-B	35	38,2	34,4	34,4	81	2,53	1,23–5,23	0,01
<i>Toplam Tümör Dozu</i>								
≤ 65 Gy (R)	14	71,4	71,4	71,4	145			
65–70 Gy	11	42,4	31,8	31,8	14	0,58	0,23–1,47	0,2
≥ 70 Gy	85	53,5	48,5	42,9	62	1,38	0,61–3,08	0,4
<i>Genel LK Süresi</i>	110	54,8	51,1	45,6	62			

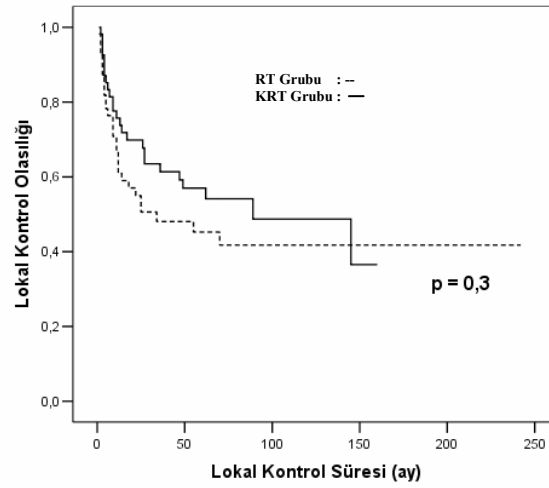
$p<0,05$ olan değerler koyu olarak belirtilmiş ve metin içerisinde açıklanmıştır.

n: Hasta sayısı.

R: Referans kategori.

RR: Rölatif Risk.

CI: Confidence Interval (güven aralığı).



Şekil 4.2. KRT ve RT gruplarına ait LK olasılıkları.

Tablo 4.4. RT ve KRT gruplarının LK açısından prognostik faktörlere göre karşılaştırması.

<i>Prognostik Faktör</i>	<i>RR</i>	<i>%95 CI</i>	<i>p</i>
Cinsiyet	0,76	0,44–1,30	0,3
Yaş	0,73	0,42–1,25	0,2
Doku Tipi	0,76	0,44–1,34	0,3
T Evresi	0,64	0,37–1,11	0,1
N Evresi	0,69	0,40–1,20	0,1
Genel Evre	0,65	0,38–1,13	0,1
Tümör Dozu	0,73	0,42–1,25	0,2

4.3. Nodal Kontrol

Bütün hasta grubu için 3, 5 ve 10 yıllık NK olasılıkları sırasıyla %64, %61,2 ve %56,6 olarak bulundu (ortanca 168 ay). İnceleme tarihinde tedavi biçimine bakılmaksızın tüm grup için cinsiyet, yaş grupları, N evresi ve genel hastalık evresi açısından NK değerleri karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık olmadığı ve nodal başarısızlık açısından risk yaratmadığı görüldü. Bu incelemede toplam tümör dozu yerine sadece nodal bölgelere uygulanmış olan eksternal radyoterapi dozları dikkate alındı ve bu açıdan da bir farklılık ya da risk değişimi görülmedi (Tablo 4.5). Nodal başarı açısından N evreleri arasında farklılık görülmemesine rağmen T evresinin NK üzerine etki eden bağımsız prognostik faktörlerden olduğu tespit edildi. Buna göre; referans alınan $T_{x,0,1}$ alt grubundaki olguların T_4 olgularla karşılaştırıldığında daha yüksek NK değerlerine sahip olduğu görüldü (ortanca 159'a karşı 12 ay, $p=0,009$). T_4 evresinde nodal başarısızlık riski $T_{x,0,1}$ alt grubundaki olgulara göre 2,89 kat

artmaktaydı (RR: 2,89; %95 CI: 1,31–6,36). Diğer karşılaştırmalarda T evreleri arasında istatistik açıdan NK farkı yoktu. KT durumu gözetilmeden tümör boost dozunun sadece brakiterapi ile verildiği (yani hiçbir boyun lenfatik bölgesinin alana dahil edilmediği) olgularda nodal başarı oranlarının, diğer olgularla (boost dozu eksternal radyoterapi ile verilmiş) karşılaştırılmasında yine bir farklılık olmadığı görüldü (p=0,75). İncelemede referans alınan Evre II olguların Evre IVA-B olgulara göre daha yüksek NK değerlerine sahip olduğu bulundu (ortanca 174'e karşı 95 ay, p=0,005). Evre IVA-B olgularda referans evreye göre nodal başarısızlık riskinin 3,49 kat arttığı görüldü.

Tablo 4.5. Grup genelinde ortalama NK değerleri, yıllara göre olasılıkları ve etki eden faktörler.

<i>NK etkenleri</i>	<i>n</i>	<i>3 yıl (%)</i>	<i>5 yıl (%)</i>	<i>10 yıl (%)</i>	<i>Medyan NK süresi (ay)</i>	<i>RR</i>	<i>%95 CI</i>	<i>p</i>
Tedavi Şekli								
RT (R)	54	66,3	63,9	54,7	100			
KRT	56	58,1	58,1	58,1	138	0,91	0,49–1,69	0,7
Cinsiyet								
Erkek	75	60,7	58,8	52,5	137			
Kadın (R)	35	66,8	66,8	66,8	123	1,22	0,61–2,44	0,5
Yaş								
≤45 (R)	52	62,5	62,5	62,5	147			
>45	58	63,4	60,4	50,3	109	1,19	0,64–2,21	0,5
Doku Tipi								
WHO Tip 1	22	58,2	58,2	48,5	125	1,31	0,55–3,11	0,5
WHO Tip 2	52	60,8	58,1	58,1	146	1,19	0,58–2,46	0,6
WHO Tip 3 (R)	36	68,2	68,2	60,9	143			
T Evresi								
T _{x, 0, 1} (R)	42	71,7	71,7	65,7	159			
T _{2a, 2b}	44	62,8	62,8	57,5	99	1,50	0,71–3,16	0,2
T ₃	4	75,0	75,0	75,0	55	0,96	0,13–7,34	0,9
T ₄	20	41,8	33,4	33,4	12	2,89	131–6,36	0,009
N Evresi								
N _{0, 1} (R)	49	66,5	66,5	66,5	153			
N ₂	44	65,8	59,2	49,1	129	1,46	0,71–2,79	0,3
N _{3a, 3b}	17	51,0	51,0	51,0	79	1,77	0,75–4,20	0,1
Genel Evre								
II (R)	34	78,1	78,1	78,1	174			
III	41	64,7	64,7	54,6	141	1,91	0,78–4,68	0,1
IVA-B	35	45,8	41,2	41,2	95	3,49	1,45–8,26	0,005
ERT Dozu								
≤ 60 Gy (R)	18	62,9	62,9	53,9	105			
60–65 Gy	11	72,7	72,7	72,7	178	0,58	0,15–2,19	0,9
> 65 Gy	81	61,0	59,1	56,6	140	1,01	0,46–2,21	0,3
Genel NK Süresi	110	64,0	61,2	56,6	168			

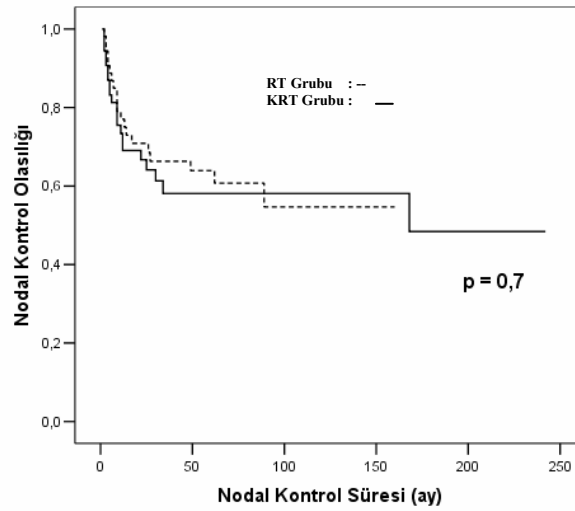
p<0,05 olan değerler koyu olarak belirtilmiş ve metin içerisinde açıklanmıştır.

n: Hasta sayısı. R: Referans kategori.

RR: Rölatif Risk.

CI: Confidence Interval (güven aralığı).

Genel olarak RT ve KRT grupları arasında NK açısından hiçbir zaman dilimi ve ortanca değerler arasında anlam farklılığı bulunamadı ($p=0,7$; Şekil 4.3). Prognostik faktörlere göre tedavi biçiminin NK üzerine olan etkisi Tablo 4.6’da görülmektedir. Hastalar hangi prognostik faktöre sahip olursa olsun tedavi biçimlerinin KRT olarak düzenlenmesi, NK olasılığı ve başarısızlık riskini değiştirmiyordu. RT dozu dağılımı eşit olduğu için gözardı edilerek bilinen tüm olumsuz prognostik faktörlerin tamamına sahip olunması halinde (erkek cinsiyet, ileri yaş, ileri hastalık evresi ve WHO Tip 1) RT’ye eşzamanlı KT ile yine herhangi bir NK farkının olmadığı görüldü (toplam 36 hasta ve $p=0,2$).



Şekil 4.3. KRT ve RT gruplarına ait NK olasılıkları.

Tablo 4.6. RT ve KRT gruplarının NK açısından prognostik faktörlere göre karşılaştırması.

<i>Prognostik Faktör</i>	<i>RR</i>	<i>%95 CI</i>	<i>p</i>
Cinsiyet	0,91	0,49–1,70	0,7
Yaş	0,89	0,48–1,67	0,7
Doku Tipi	0,90	0,47–1,71	0,7
T Evresi	0,82	0,43–1,54	0,5
N Evresi	0,85	0,45–1,62	0,6
Genel Evre	0,77	0,40–1,45	0,4
ERT Dozu	0,84	0,44–1,59	0,5

4.4. Sistemik Kontrol

Bütün hasta grubu için 3, 5 ve 10 yıllık SK olasılıkları sırasıyla %86,5; %78,9 ve %76,1 olarak bulundu (ortanca 192 ay). Çalışma süresi içerisinde toplam 18 (%16,4) hastada metastaz saptandı ve bu hastaların 7'sinin (%38,8) kaybedildiği öğrenildi. En sık metastaz yerinin iskelet sistemi (11 hasta, %61,1) olduğu görüldü.

Tedavi farkı gözetilmeksizin tüm olgular için yapılan incelemede hiçbir prognostik faktörün tek başına SK olasılığı ve başarısızlık riskini etkilemediği bulundu (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Grup genelinde ortalama SK değerleri, yıllara göre olasılıkları ve etki eden faktörler.

<i>SK etkenleri</i>	<i>n</i>	<i>3 yıl (%)</i>	<i>5 yıl (%)</i>	<i>10 yıl (%)</i>	<i>Medyan SK süresi (ay)</i>	<i>RR</i>	<i>%95 CI</i>	<i>p</i>
<i>Tedavi Şekli</i>								
RT (R)	54	86,3	83,2	74,3	127			
KRT	56	86,2	77,4	77,4	194	1,18	0,47–3,01	0,7
<i>Cinsiyet</i>								
Erkek	75	86,3	76,4	72,6	185	1,41	0,46–4,29	0,5
Kadın (R)	35	87,0	87,0	87,0	172			
<i>Yaş</i>								
≤45 (R)	52	85,0	77,6	77,6	193	0,97	0,39–2,46	0,9
>45	58	87,9	80,3	73,6	151			
<i>Doku Tipi</i>								
WHO Tip 1	22	87,1	78,3	65,3	169	1,17	0,22–4,16	0,8
WHO Tip 2	52	85,6	81,7	81,7	201	0,91	0,32–2,64	0,8
WHO Tip 3 (R)	36	87,3	75,6	75,6	186			
<i>T Evresi</i>								
T _x , 0, 1 (R)	42	84,4	77,0	77,0	192			
T _{2a} , 2b	44	89,4	83,4	73,0	129	0,89	0,31–2,59	0,8
T ₃	4	75,0	75,0	75,0	65	1,26	0,16–10,1	0,8
T ₄	20	89,7	74,8	74,8	167	1,18	0,31–4,50	0,8
<i>N Evresi</i>								
N _{0,1} (R)	49	84,3	75,8	75,8	189			
N ₂	44	91,3	82,3	75,5	189	0,40	0,26–2,08	0,5
N _{3a} , 3b	17	81,6	81,6	81,6	120	1,10	0,30–4,06	0,8
<i>Genel Evre</i>								
II (R)	34	83,7	73,2	73,2	184			
III	41	91,1	86,5	80,3	198	0,58	0,18–1,83	0,3
IVA-B	35	85,1	78,0	78,0	171	1,10	0,37–3,29	0,8
<i>Toplam Tümör Dozu</i>								
≤ 65 Gy (R)	14	85,7	85,7	85,7	208			
65–70 Gy	11	90,9	90,9	90,9	118	0,67	0,15–2,96	0,6
≥ 70 Gy	85	86,3	76,6	72,8	181	0,58	0,30–4,40	0,5
<i>Genel SK Süresi</i>	110	86,5	78,9	76,1	192			

p<0,05 olan değerler koyu olarak belirtilmiş ve metin içerisinde açıklanmıştır.

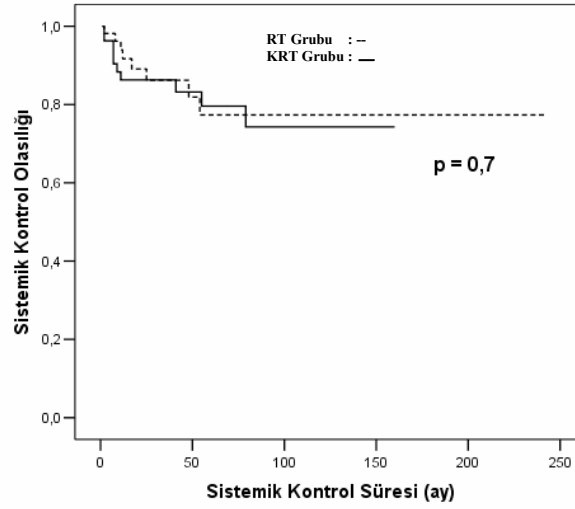
n: Hasta sayısı.

R: Referans kategori.

RR: Rölatif Risk.

CI: Confidence Interval (güven aralığı).

Genel olarak RT ve KRT grupları arasında istatistik açıdan hiçbir zaman diliminde SK farkı bulunamadı ($p=0,7$; Şekil 4.4). Prognostik faktörlere göre tedavi biçiminin SK üzerine olan etkisi Tablo 4.8’de görülmektedir. Buna göre; olgular hangi prognostik faktöre sahip olursa olsun tedavi biçimlerinin KRT olarak düzenlenmesi, SK olasılığı ve başarısızlık riskini değiştirmiyordu. RT dozu dağılımı eşit olduğu için gözardı edilerek bilinen tüm olumsuz prognostik faktörlerin tamamına sahip olunması halinde (erkek cinsiyet, ileri yaş, ileri hastalık evresi ve WHO Tip 1) RT’ye eşzamanlı KT ile yine herhangi bir SK farkının olmadığı görüldü (toplam 36 hasta ve $p=0,3$).



Şekil 4.4. KRT ve RT gruplarına ait SK olasılıkları.

Tablo 4.8. RT ve KRT gruplarının SK açısından prognostik faktörlere göre karşılaştırması.

<i>Prognostik Faktör</i>	<i>RR</i>	<i>%95 CI</i>	<i>p</i>
Cinsiyet	1,17	0,46–2,99	0,7
Yaş	1,18	0,46–3,02	0,7
Doku Tipi	1,28	0,47–3,41	0,6
T Evresi	1,21	0,46–3,13	0,6
N Evresi	1,29	0,49–3,38	0,5
Genel Evre	1,33	0,51–3,51	0,5
Tümör Dozu	1,14	0,44–2,90	0,7

Tablo 4.9’da RT ve KRT gruplarına ait GS, LK, NK ve SK ortalanca değerleri ve 3, 5, 10 yıllık olasılıkları özetlenerek sunulmuştur. Tabloda görüldüğü üzere hiçbir zaman kesitindeki tahmini oranlar ve ortalanca değerlerde gruplar arası istatistik anlam farkı bulunamadı.

Tablo 4.9. İki gruba ait GS, LK, NK ve SK değerleri ve yıllara göre karşılaştırılması.

	RT Grubu				KRT Grubu				p			
	3 yıl (%)	5 yıl (%)	10 yıl (%)	Ortanca (ay)	3 yıl (%)	5 yıl (%)	10 yıl (%)	Ortanca (ay)	3 yıl	5 yıl	10 yıl	Ortanca
GS	69,5	56,9	49,0	83	71,3	55,9	41,1	94	0,8	0,5	0,3	0,7
LK	50,6	45,2	41,8	34	61,4	54,1	48,7	89	0,3	0,4	0,2	0,3
NK	58,1	58,1	58,1	138	66,3	63,9	54,7	100	0,8	0,6	0,1	0,7
SK	86,2	77,4	77,4	194	86,3	79,6	74,3	127	0,1	0,5	0,9	0,7

4.5. Kontrol Sürelerinin Birbirleriyle ve Sağkalımla İlişkisi

Uygulanan RT’ye eşzamanlı KT protokolleriyle GS, LK, NK ve SK olasılık ve başarısızlık risklerinde sadece RT uygulanan gruba göre bir fark olmadığı görüldü ve tüm olgular üzerinden başarısızlık bölgelerinin birbirleriyle ve sağkalım arasındaki ilişkiler incelendi. Analiz sonucu lokal ve nodal başarısızlık ile olgunun hayatını kaybetmesi arasında bir ilişki olduğu bulundu (sırasıyla; $p=0,001$ ve $p=0,0001$). Tümör kontrolünde (lokalde) başarısızlık görülen olguların takip süresi içerisinde %64 oranında nodal başarısızlığa da uğradıkları tespit edildi ($p=0,001$). Bu durumun tam tersi incelenerek bir bölgede (lokal ya da nodal) başarı sağlanmış olgularda diğer bölgede de %89 olasılıkla başarı sağlandığı görüldü ($p=0,001$). Hem lokal hem de nodal başarısızlığın ikisinin birden görüldüğü olgularda sistemik başarısızlık yani metastaz gelişimi olasılığı arasında anlamlı bir bağlantı bulunamadı ($p=0,8$). Lokal veya nodal başarının sağlandığı fakat diğer bölgede başarısızlığın görüldüğü, ya da hem nodal hem de lokal başarının birlikte sağlandığı olgular ile metastaz gelişimi arasında da anlamlı bir ilişki görülemedi ($p=0,2$).

4.6. Toksisite

Bu bölümde, RT’ye eşzamanlı KT uygulamasının diğer gruba göre akut ve kronik RT toksisiteleri açısından anlamlı bir fark olup olmadığı incelendi (Tablo 4.10). Çalışma grubunda RT esnasında kaybedilen hasta olmadı. Işınlama sırasında

ve sonraki ilk 3 ay içerisinde oluşan tedavi bağıl yan etkiler “akut”, RT bitiminden 6 ay sonra gelişen yan etkiler ise “kronik” olarak tanımlandı. Uluslar arası bir organizasyon olan Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) tarafından tanımlanan bu yan etkiler dünya genelinde kabul edilmiş olup her yan etki için derecelendirmeler Ek 2’de tablo halinde sunulmuştur. Bu sınıflandırmada bulunmayan dental hasar, trismus ve işitme kaybı gibi yan etkiler ise Tablo 4.11’de gösterildi. KRT grubunda Grade 3–4 kserostomi (%77,3’e karşı %35,8, p=0,0001) ve klinik olarak değerlendirilen dental hasarın (%38,8’e karşı %19,6, p=0,02) RT grubuna göre anlamlı biçimde daha fazla olduğu görüldü. Diğer yan etkiler arasında; görme kaybı (5 hasta), kalıcı halitozis (2 hasta), çift görme (1 hasta) ve kronik otitis (2 hasta) olarak tespit edildi.

Tablo 4.10. Eşzamanlı KT’nin toksisiteye etkisi.

Süreç	Yan Etki	RT Grubu = 56			KRT Grubu = 54			P
		Yok (%)	Gr. 1–2 (%)	Gr. 3–4 (%)	Yok (%)	Gr. 1–2 (%)	Gr. 3–4 (%)	
Akut	Mukozit	14 (25)	41 (73,2)	1 (1,8)	14 (25,9)	34 (62,9)	6 (11,2)	0,4
	Disfaji	36 (64,2)	19 (33,9)	1 (1,8)	37 (68,5)	14 (25,9)	3 (5,6)	0,9
	Cilt	32 (57,1)	24 (42,9)	0 (0)	33 (61,1)	19 (35,1)	2 (3,8)	0,9
Kronik	Kserostomi	36 (64,2)	0 (0)	20 (35,8)	12 (22,2)	0 (0)	42 (77,3)	0,0001
	Spinal Kord	56 (100)	0 (0)	0 (0)	53 (98,1)	0 (0)	1 (1,9)	0,4
	Cilt	52 (92,8)	3 (5,3)	1 (1,9)	45 (83,3)	9 (16,7)	0 (0)	0,2
	TME Disfonk.	53 (94,6)	0 (0)	3 (5,4)	48 (88,8)	0 (0)	9 (11,2)	0,2

Tablo 4.11. Eşzamanlı KT’nin diğer yan etkilerle ilişkisi.

Süreç	Yan Etki	RT Grubu = 56		KRT Grubu = 54		P
		Var (%)	Yok (%)	Var (%)	Yok (%)	
Kronik	Dental Hasar	11 (19,6)	45 (80,4)	21 (38,8)	33 (61,2)	0,02
	Trismus	4 (7,1)	52 (92,9)	4 (7,4)	50 (92,6)	0,6
	İşitme Kaybı	12 (21,4)	44 (78,6)	15 (27,7)	39 (72,3)	0,2

Eksternal radyoterapide kullanılan radyasyon dozları arasında kserostomi ve işitme kaybı açısından anlamlı farklılık görülmedi (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. Eksternal radyasyon dozunun kserostomi ve işitme kaybına etkisi.

ERT Dozu	n	Kserostomi (%)	İşitme Kaybı (%)
<60 Gy	18	12 (83,3)	5 (27,7)
60–65 Gy	11	3 (27,2)	2 (18,1)
>65 Gy	81	47 (58)	20 (24,6)
Toplam	110	62 (56,3)	27 (24,5)
		p=0,09	p=0,8

4.7. Eşzamanlı KT Rejimlerinin Karşılaştırılması

Eşzamanlı KT rejimi olarak uygulanan haftalık 20 ve 30 mg/m² Cisplatin dozları arasında GS, LK, NK ve SK açısından fark bulunamadı (Tablo 4.13).

Tablo 4.13. Eşzamanlı KT protokollerinin karşılaştırılması.

	Cisplatin = 38 hasta (haftada bir kez 30 mg/m ²)	Cisplatin = 9 hasta (haftada bir kez 20 mg/m ²)	p
GS	94 ay	129 ay	0,9
LK	84 ay	88 ay	0,6
NK	96 ay	38 ay	0,2
SK	120 ay	88 ay	0,2

Uygulanan iki farklı eşzamanlı KT rejimi arasında toksisite açısından hiçbir farklılık görülmedi (Tablo 4.14).

Tablo 4.14. Eşzamanlı KT protokollerinin toksisite açısından karşılaştırılması.

		Cisplatin = 38 hasta (haftada bir kez 30 mg/m ²)		Cisplatin = 9 hasta (haftada bir kez 20 mg/m ²)		P
Süreç	Yan Etki	Var (%)	Yok (%)	Var (%)	Yok (%)	
Akut	Mukozit	30 (78,9)	8 (21,1)	5 (55,5)	4 (44,5)	0,2
	Disfaji	11 (28,9)	27 (71,1)	3 (33,3)	6 (66,7)	0,6
	Cilt	14 (36,8)	24 (63,2)	4 (44,4)	5 (55,6)	0,6
Kronik	Kserostomi	29 (76,3)	9 (23,7)	8 (88,8)	1 (11,2)	0,3
	Spinal Kord	1 (2,7)	37 (97,3)	0 (0)	9 (100)	0,8
	Cilt	6 (15,7)	32 (84,3)	2 (22,2)	7 (77,8)	0,4
	TME Disfonk.	4 (10,5)	34 (89,5)	2 (22,2)	7 (77,8)	0,3
	Dental Hasar	17 (44,7)	21 (55,3)	2 (22,2)	7 (77,8)	0,1
	Trismus	3 (7,9)	35 (92,1)	1 (11,2)	8 (88,8)	0,5
	İşitme Kaybı	12 (31,6)	26 (68,4)	1 (11,2)	8 (88,8)	0,2

4.8. Altgrup Analizi

Hasta grubumuz içerisinde olan Evre IV veya haftalık 20–30 mg/m² Cisplatin dozundan farklı bir şemada KT almış toplam 39 hasta çalışmadan çıkartılarak karşılaştırma yapmak üzere yeni bir grup elde edildi. Bu grupta Evre II (33 hasta) ve III (38 hasta) olmak üzere toplam 71 hasta bulunmaktaydı ve tedaviye %90,1 uyum ile 5 yıllık GS oranları KRT grubu için %66,4 ve RT grubu için %69,7 olarak bulundu (p=0,1). Grade 3–4 mukozit, KRT grubunda %6,3, RT grubunda ise %0 olup aralarındaki fark istatistik açıdan anlamsızdı (p=0,4).

5. TARTIŞMA

Fakültemiz Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalında RT'nin NFK tedavisindeki yeri ve prognostik faktörlerin analizi 1994 ve 2001 yıllarında araştırılmıştır (71, 72). Sadece kemoradyoterapinin etkisi ise ilk kez bu çalışma ile incelenmiştir

Üzerinde yapılan birçok çalışmaya rağmen günümüz itibariyle NFK'nin kemoterapisi için dünya genelinde halen bir fikir birliği ve optimal protokol şeması mevcut değildir. Baş-boyun kanserlerinin konvansiyonel radyoterapisi, tüm önleyici bakım ve medikal desteklere rağmen tedavinin özellikle 4. haftasında iyice belirginleşen akut mukozal yan etkilere sebep olmaktadır. Toksik seyreden böyle bir tedaviye, eşzamanlı bir ajanın eklenmesi ile yan etki şiddeti daha da artarak yaklaşık 7 hafta süren RT'ye istenmeyen bir ara verilmesine sebep olabilir. Baş-boyun kanserlerinde, RT'nin özellikle 4. haftasından itibaren radyobiyojik olarak tümör hücrelerinde hızlanan çoğalma (tümör kitlesindeki akselere büyüme) eğilimi görülebilmesi nedeniyle toksisite sonucu verilen bir aranın, tedaviden beklenen etkinliği belirgin ölçüde düşürdüğü bilinen bir gerçektir. Bu durumda tedaviyi durdurabilecek kadar agresif tedavi biçimlerinden çok, daha ılımlı tedavi protokollerinin araştırılması gereklidir. Öte yandan lokal ileri hastalıkta RT ile uzun süreli bölgesel başarı sağlanmasına karşın bu grup hastalardaki yüksek metastaz riski ve hasta kayıplarının bu metastazlar sonucunda olması, araştırmacıları kemoterapi kullanımı ile daha uzun süreli kontrol sağlanabileceği düşüncesine yöneltmiştir. Çalışmamız sonucunda elde edilen bulgulara göre metastaz gelişiminin lokal ve nodal kontrolden bağımsız olduğunun tespiti, bu düşünce ile uyumlu olarak

bulunmuştur. Lokal ileri evredeki olguların metastaz gelişim hızına bakıldığında aslında bu metastazların RT sırasında subklinik düzeyde de olsa varolduğunu düşündürmektedir. Literatürde, lokal ileri evredeki hastalarda 5 yıl için metastaz gelişme olasılığının %50 civarında bildirilmektedir (73–75). Bu veri, 5. yılın sonunda hastaların yarısında metastaz görüldüğü anlamına gelmektedir

Erkek cinsiyet, bilinen kötü prognostik faktörler arasındadır (5, 23, 52, 76, 77). Kendi çalışmamızda ise tüm grup ve gruplar arası karşılaştırmalarda GS, LK, NK ve SK olasılıklarının cinsiyet farkı göstermediği ve herhangi bir cinsiyetin başarısızlık riskinde artışa sebep olmadığı bulundu.

Çalışmamızda, 45 yaş ve altındaki olguların, daha yaşlı olgulara göre yaklaşık 2 kat daha uzun GS olasılığına sahip olduğu ve bu bulgunun literatür ile uyumlu olduğu görüldü (5, 23, 52, 76, 77). Tedavi biçiminin KRT ya da sadece RT olarak düzenlenmiş olmasının hiçbir kontrol değeri ve risk artışını etkilemediği bulundu. Elde edilen verilere göre 45 yaşın üzerinde olunması daha genç olgulara göre NK ve SK olasılığı ve başarısızlık riskini etkilememekteydi. Ancak, çalışmamızda LK olasılığının 45 yaşın üzerindeki olgularda, daha genç olanlara göre düşme eğiliminde olduğu görüldü. Bu eğilim, istatistik olarak anlamlı bulunamamış olmakla birlikte yaşlı olgularda sağkalımı azaltan faktörün, tümörün lokal progresyonuna bağlı olduğu düşünülebilir. Nitekim bu yaş grubunda olup yaşamını kaybeden 30 olgunun 25’inde ölüm sebebinin hastalıklarıyla ilgili olduğu görüldü.

WHO Tip 1 doku tipi, olumsuz bir prognostik faktör olup keratinize tümörlerin daha kötü sağkalım oranlarına sahip olduğu birçok çalışmada bildirilmiştir (5, 23, 52, 76, 77). Bizim çalışmamızda doku tipinin, grup genelinde GS, LK, NK ve SK oranlarına etki etmediği ve herhangi bir başarısızlık riskinde artışa sebep olmadığı görüldü. KRT ve RT grupları arasında da doku tipinin, kontrol süreleri ve başarısızlık riskini etkilemediği bulundu. Bu bulgu literatür ile uyumlu değildi ancak; WHO Tip 1 olgularda sağkalımın, diğer iki doku tipine göre düşük olduğu (52’ye karşı 129 ve 110 ay) görüldü. Bu sonuçlara rağmen istatistik anlam farkının görülmemesine sebep olarak olgu sayılarının azlığı düşünüldü.

Diğer bir prognostik faktör olan genel hastalık evresi açısından tüm hastalar için yapılan incelemelerde Evre II olguların, Evre III ve Evre IVA-B olgulara göre anlamlı biçimde daha uzun yaşadıkları görüldü (sırasıyla ortanca 197’ye karşı 94 ve

51 ay; $p=0,03$ ve $p=0,003$). Evre IVA-B olgularda, referans alınan Evre II olgulara göre LK ve NK olasılıklarının da daha düşük olduğu bulundu (LK için ortalama 162'ye karşı 81 ay ve $p=0,01$; NK için ortalama 174'e karşı 95 ay ve $p=0,005$). Sistemik kontrol yani uzak organ metastazı olasılığı açısından evreler arasında fark saptanamadı. Tedavi şekline göre evre farklılığının GS, LK, NK ve SK değerleri ve başarısızlık riskine etki etmediği görüldü. Evre faktörü, metastaz olasılıkları dışında literatür ile uyumlu olarak bulundu (5, 23, 52, 76, 77).

Bir diğer prognostik faktör olan T evresine ait GS, LK, NK değerlerinin univaryant ve risk analizleriyle incelenmesi sonucunda erken T evresinin, olumlu prognoza işaret ettiği görüldü. Bu bulgu, literatür verileri ile benzer nitelikteydi (5, 23, 52, 76, 77). Grup genelinde $T_{x,0,1}$ alt grubunun, T_4 olgulara göre anlamlı biçimde daha iyi GS, LK ve NK olasılıklarına sahip oldukları görüldü (sırasıyla; $p=0,02$, $p=0,002$ ve $p=0,009$). T_4 olgularda referans alınan $T_{x,0,1}$ alt grubuna göre başarısızlık riski, LK için 3,11; NK için 2,89 kat artmakta ve GS için 2,43 kat azalmakta idi. KRT ve RT gruplarının karşılaştırmasında T evrelerine ait hiçbir kontrol süresinde farklılık görülmedi. Benzer biçimde T evresi ile SK ve başarısızlık riski açısından anlamlı bir ilişki bulunamadı.

Literatürde hastaya bağlı en önemli prognostik faktörün N evresi olduğu belirtilmektedir (23, 52, 76, 77). Yapılan incelemelerde tüm grup için N evresi arttıkça GS, LK ve NK ortalama değerleri ve yıllara göre tahmini oranların düştüğü görülmekle birlikte aradaki fark istatistik açıdan anlamlı bulunamadı. Öte yandan, Chi-square analizlerinde nodal kontroldeki başarısızlık ile hayatını kaybetme oranları arasında önemli bir ilişki olduğu görüldü (Bölüm 4.5). Bu açıdan mevcut verinin literatürle uyumlu olduğu düşünülebilir. Benzer biçimde nodal kontrol ile lokal kontrol oranları arasında da yakın bir ilişki olduğu tespit edildi. Bununla birlikte N evresinin metastaz gelişimine (SK) katkısı gösterilemedi. RT ve KRT gruplarının karşılaştırmasında tedavi şeklinin, N evresine göre herhangi bir kontrol süresi için etki yaratmadığı görüldü.

Literatürde tedaviye bağlı en önemli prognostik faktörün uygulanan RT dozu olduğu belirtilmektedir (23, 52, 76, 77). İncelememiz sonucunda, her evrede uygulanmış olan toplam tümör dozunun ortalama 70 Gy olduğu ve doz ne olursa olsun ortalama GS, LK ve SK olasılıklarında fark yaratmadığı görüldü. Benzer biçimde

sadece ekternal olarak uygulanmış radyoterapi dozları üzerinden yapılan incelemede doz ile NK olasılıkları arasında bir ilişki bulunamadı. Literatürde 65 Gy üzeri doz ve iyi bir RT tekniği ile GS oranlarında artış olduğu belirtilmektedir (7, 9). İnceleme grubumuzdaki 110 olgunun 96'sında (%87,2) toplam tümör dozu olarak 65 Gy üzerinde RT dozu uygulanmıştı. Kalan olguların sayıca azlığı (96'ya karşı 14), dozlar arasında istatistik anlam farkı çıkmamasına sebep olabilir. Tedavi biçiminin KRT olarak düzenlenmesi ve RT dozu ile yine hiçbir kontrol süresinde fark oluşmadığı bulundu.

Kemoterapinin, RT öncesi veya sonrasında uygulanmasını inceleyen birçok çalışma mevcut olup genel olarak hepsi başarısızlıkla sonuçlanmıştır (43, 78–81). Ancak, radyoterapiye eşzamanlı kemoterapinin ve özellikle Cisplatinin RT'den alınan etkinliği arttırdığı 1970'li yıllardan beri bilinmektedir (82–87). Kombinasyon tedavisindeki üstünlük, benzer doku tipine ait diğer baş-boyun kanserlerinde ve birçok Faz II pilot çalışmada gösterilmiştir (88–91). Ancak, 1989 – 1995 yılları arasında Al Sarraf ve ark.'ları tarafından yapılan ve 1998 yılında yayınlanan Intergroup 0099 çalışması ile kemoradyoterapinin NFK tedavisindeki önemli rolü ilk kez randomize bir çalışmada gösterildi (18). Bu önemli gelişmeden sonra kemoterapinin NFK tedavisindeki yerini araştıran birçok çalışma yayınlandı; Baujat ve ark.'ları, 2006 yılında bir meta-analiz ile bu konuya açıklık getirerek KT kullanımının 5 yıl için genel sağkalımda %6, olaysız sağkalımda ise %10 mutlak artışa sebep olduğu ancak bu olumlu etkinin en çok eşzamanlı kullanım ile elde edildiğini belirtmiştir (28). Bu yayın ile Baujat, 2002 ve 2004 yıllarında yayımlanan iki meta-analizi ve Al Sarraf'ın çalışmasıyla elde edilen bulguları doğrulamıştır (18, 92, 93). Dolayısıyla günümüz itibariyle KT zamanlaması açısından henüz standart bir öneri olmamasına rağmen en etkili zamanlamanın RT ile eş zamanlı KT uygulaması olduğu görülmektedir. Mevcut yayınlarda bu kemoterapinin haftalık olarak mı yoksa ortalama 7 hafta süren konvansiyonel RT süresi içinde 21 günlük kürler halinde yaklaşık 3 kür mü verilmesi gerektiği hakkında da bir fikir birliği yoktur. Kabul edilen önemli bir nokta, eşzamanlı KT uygulaması ile toksisitenin artacağı ancak, bu yan etkilerin kabul edilebilir şiddette olduğudur. Tüm bunlar göz önünde bulundurulduğunda klinik bazda edinilen tecrübelerin çok önemli bir yol gösterici faktör olduğu düşünülebilir. Al Sarraf'ın kullandığı 100 mg/m²'lik Cisplatin

dozu gibi agresif rejimler, destek tedavilerindeki olası problemler açısından özellikle gelişmekte olan ülkelerde önerilmemektedir. Bu rejim, konvansiyonel RT sırasında 1, 22 ve 43. günlerde Cisplatin (100 mg/m^2) ve RT bitiminde 3 kür daha verilen Cisplatin (80 mg/m^2) ve 5-Fluorourasil (1000 mg/m^2) biçimindedir. Ancak; Baujat, Huncharek ve Langendijk tarafından yapılan meta-analizler incelendiğinde inceleme grubuna alınan çalışmalar içerisinde Al Sarraf'ın uyguladığı doz şemasının tek örnek olduğu ve benzeri başka bir çalışma olmadığı görülmektedir (28, 92, 93). Yine bu meta-analizlerin ilk ikisinde kemoterapinin, neoadjuvant ya da adjuvant bir uygulama olmadan RT'ye eşzamanlı haftalık kullanıldığına dair sadece tek bir çalışma vardır (37). Bu çalışmada Chan ve ark.'ları, RT ile eşzamanlı haftalık 40 mg/m^2 olacak biçimde 8 kez Cisplatin uygulamış ve 2005 yılında yayınladıkları bir kısa rapor ile önceki çalışmalarını güncelleyerek uzun vadeli GS sonuçlarının da bir önceki çalışmalarıyla uyumlu olduğunu, lokal ileri evre endemik NFK tedavisinde haftalık eşzamanlı KRT ile sadece RT uygulana gruba göre anlamlı biçimde daha iyi genel sağkalım elde edildiğini ve haftalık uygulamanın standart tedavi olabileceği konusunda umut verici olduğunu belirtmişlerdir (94). Neden 40 mg/m^2 sorusunun iki yanıtı vardır. Yukarıda belirtildiği gibi Al Sarraf rejimi ile oluşan toksisitenin daha ılımlı olan haftalık 40 mg/m^2 dozuyla çok daha düşük oranlarda görüleceği ve başka bölgelere ait olmasına rağmen benzer doku tipi yani yassı hücreli ve varyantlarında 40 mg/m^2 dozunun neredeyse standart doz olarak kabul edilmiş olması bu sorulara verilen iki cevaptır. Günümüz itibariyle yassı hücreli doku tipinin görüldüğü özefagus ve birçok baş-boyun kanseri olgusunda RT ile eşzamanlı haftalık Cisplatin kullanılmaktadır ve serviks kanserleri için Fransızlar tarafından bu doz haftalık 40 mg/m^2 olacak biçimde standart kabul edilmiştir (95). Bizim çalışmamızda 18 yılda edinilen tecrübe ile mevcut 110 NFK hastası değerlendirildi. Hastaların 54'ünde 5 değişik protokolde RT'ye eşzamanlı KT uygulanarak ağırlıklı olarak 2 farklı Cisplatin dozu kullanıldı (38 hastada haftalık 30 mg/m^2 ve 9 hastada haftalık 20 mg/m^2). Uygulanan iki doz şeması arasında GS, LK, NK, SK olasılıkları ve oluşan toksisite açısından bir farklılık bulunamamasına rağmen eşzamanlı KT kullanımı ile geç yan etkiler açısından Kserostomi ve dental yan etkileri üzerine RT grubuna göre anlamlı toksisite artışları olduğu görüldü. Edinilen bu sonuçlar, eşzamanlı KT kullanımı ile oluşabilecek toksiste artışının literatür bilgileriyle uyumlu olduğunu

göstermektedir (92–94). Hu, 2007 yılında randomize bir çalışma yayınlayarak RT ile eşzamanlı haftalık 25mg/m² Cisplatin (6 hafta) ve adjuvant olarak 3 güne yaydığı toplam 75mg/m² Cisplatin ve 3000mg/m² 5-FU protokolünü 3 haftalık aralarla 3 kür uygulamıştır. Hu, test grubunda GS süresinin belirgin olarak uzadığını ve metastaz riskinin düştüğünü rapor etmiştir (96). Aslında bu çalışma ile öne sürülen fikrin, daha ılımlı bir eşzamanlı KT dozu ile daha az toksiste ve daha iyi bir tedavi uyumu sağlamasına rağmen uzun vadede yetersiz kalabileceği düşüncesiyle RT sonrasına adjuvant bir KT protokolünün eklenmesinin önerildiği düşünülebilir. Nitekim Hu ve ark.'ları, uzak metastaz görülme olasılığının KRT grubunda anlamlı biçimde düşük olduğunu rapor etmişlerdir (5 yıllık metastaz riski; KRT grubunda %15, RT grubunda %35, p<0,05). Chan ve ark.'ları haftalık KRT rejimleri ile uzak metastaz riskinde böyle bir avantaj elde edilemediğini ve adjuvat KT uygulanması gerektiğini belirtmişlerdir. Literatürde Al Sarraf rejimini aynen ya da modifiye ederek uygulamış olan başka çalışmaların olduğu görülmektedir; tamamı randomize olan bu çalışmalarda, Al Sarraf rejiminde olduğu gibi indüksiyon KT'si olmaksızın sadece eşzamanlı ve adjuvant KT kullanıldığı ve bazı çalışmalarda daha ılımlı hale gelmesi amacıyla yapılan modifikasyonların bile oluşan ciddi toksisiteyi engelleyemediği görülmektedir (97–99). Ong ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışma, kabul edilemez düzeyde yüksek görülen tedaviye bağlı ölümler yüzünden planlanan tarihten önce sonlandırılmıştır (100). 1999 yılında yayınlanan bu çalışmada Ong ve ark.'larının modifiye Al Sarraf rejimi kullanmalarına rağmen bu sonuca ulaşmış olmaları düşündürücüdür. Öte yandan GS açısından mevcut tüm çalışmalar, eşzamanlı KT'nin anlamlı düzeyde etkili olduğunu kanıtlamıştır. Grade 3–4 akut mukoza toksisitesi ve GS açısından kendi çalışmamızda edinilen bulgular ile literatürdeki bazı önemli çalışmaların karşılaştırması Tablo 5.1'de görülmektedir. Görüldüğü üzere daha az toksik olacağı hipoteziyle uygulanan diğer protokollerin tamamında Al Sarraf rejiminden daha yüksek oranlarda Grade 3–4 mukozit ile karşılaşıldığı ve tedavi uyumunun daha kötü olduğu görülmektedir. Al Sarraf ve ark.'larının çalışmasına yapılan en önemli eleştirilerden birisi, RT gurunda elde ettikleri GS süresinin literatür verilerine göre belirgin biçimde düşük olduğudur. Bu durumda mevcut tüm verilerin yeniden incelenmesi gerekliliği düşünülebilir.

Evre IVA-B veya haftalık 20–30 mg/m² Cisplatin dozundan farklı bir şemada KT almış hastalar (39 olgu) çalışmadan çıkartılarak karşılaştırma yapmak üzere Chan ve ark.'larının çalışmasındaki grupla benzer özellikte olan yeni bir grup (71 olgu) elde edildi. Bu iki gruba ait veriler Tablo 5.2'de görülmektedir. Ancak, Chan ve ark.'larının çalışması prospektif ve randomize bir çalışmadır. Bizim çalışmamız ise retrospektif olup tedavi ve toksisite oranlarının karşılaştırmasında ülkemiz ve hasta izlem koşulları göz önünde bulundurulmalıdır. Çalışmadaki RT'ye eşzamanlı haftalık 20–30 mg/m² Cisplatin dozu alan altgrubun tedaviye uyumu %90,1 olarak bulunmuştur. Mukozit riskindeki önemli artışa rağmen Chan ve ark.'ları 5 yıllık GS süresinde bizim çalışmamıza göre %3,9 daha iyi bir sonuç elde ederek kendi grupları arasında da KRT'nin avantaj sağladığını rapor etmişlerdir.

Sonuç olarak; geriye dönük olarak yaptığımız bu çalışmada kullandığımız dozlardaki Cisplatin tabanlı eşzamanlı KT protokollerinin GS, LK, NK ve SK açısından istatistik olarak anlamlı bir farklılık yaratmadığı ancak KT kullanımıyla artmış olsa bile mevcut toksisitelerin literatür verilerine göre belirgin düzeyde az olduğu görüldü. Bu sonuçlar, kullanılan RT'ye eşzamanlı Cisplatin dozlarının düşüklüğü, ülkemiz koşulları, çalışmanın metodolojik biçimi ve izlem koşullarıyla açıklanabilir. Ayrıca, en sık gözlenen mukozit ve kserostomi gibi yan etkilerin teknolojik gelişmelerle çözümünün kilit rol oynadığı düşünülebilir. Kserostomi için YART veya 3 boyutlu konformal radyoterapi teknikleri ile en azından bir parotis bezinin korunması, mukozit için ise koruyucu ya da tedavi edici yeni medikal yöntemlerin kullanımı ile kabul edilebilir toksisitelerle daha yüksek RT dozlarına çıkılarak NFK tedavisinde önemli kazanımlar olacağı açıktır (101). Bununla birlikte, literatür verileri ve çalışmamızın sonuçlarına dayanılarak ağırlıklı olarak kullandığımız haftalık 20 veya 30mg/m² Cisplatin dozunun genel olarak uygulanabilir ve hastalar tarafından tolere edilebilir bir tedavi şekli olduğu ancak 40mg/m² dozu ile elde edilen başarı oranlarına ulaşamadığı ve GS, LK, NK ve SK oranları üzerine olumlu bir katkı sağlanamadığı görüldü.

Tablo 5.1. Mukozit ve GS açısından kendi çalışmamız ve diğer bazı çalışmaların karşılaştırması.

Çalışma	Yıl	Hasta	Evre	Tedavi Kolları	Uyum (%) [*]		KRT (%)	RT (%)	P
Al Sarraf ve ark. ⁽¹⁸⁾	1998	147	III-IV	RT, toplam 70 Gy KRT, (100 mg/m ² , 3 haftada bir) ve 3 kür adj. C + 5-FU	81,6	3 yıllık GS Gr. 3-4 Mukozit	69 37,1	24 27,9	< 0,001 -
Chan ve ark. ⁽³⁷⁾	2004	350	II-III	RT, toplam 66 Gy KRT, (haftalık 40 mg/m ² Cisplatin)	78	5 yıllık GS Gr. 3-4 Mukozit	70,3 48,9	58,6 35,8	0,048 -
Wee ve ark. ⁽⁴⁰⁾	2005	221	III-IV	RT, toplam 66 Gy KRT, (25 mg/m ² /gün 1-4. günler ve 3 kür adj. C+5-FU)	74,7	2 yıllık GS Gr. 3-4 Mukozit	85 75	77 38	0,02 -
Hu ve ark. ⁽⁹⁴⁾	2007	80	III-IV	RT, 70 Gy KRT, (25 mg/m ² haftalık ve adj. 25 mg/m ² C + 1000mg/m ² 5-FU 3 gün, 3 kür)	-	5 yıllık GS Gr. 3 Mukozit	64,2 75	42,3 25	<0,01 <0,01
Bizim çalışmamız	2007	110	II-IV	RT, 70 Gy KRT, (5 farklı rejim**)	88,2	5 yıllık GS Gr. 3-4 Mukozit	56,9 11,2	55,9 1,8	0,5 0,4

(*) : KRT protokolünü tamamlayabilen ve tedaviye ara verilmemiş olan hastaların yüzdesi.

(**): 1-Haftada bir 30 mg/m² Cisplatin (48 hasta),
2-Haftada bir 20 mg/m² Cisplatin (16 hasta),
3-Günde bir 6 mg/m² Cisplatin (5 hasta),
4-Haftada bir 50 mg/m² Cisplatin (1 hasta),
5-Üç haftada bir 100 mg/m² Cisplatin (4 hasta).

Tablo 5.2. Evre II (33 hasta)-III (38 hasta) ve sadece RT veya RT ile eşzamanlı haftalık 20–30 mg/m² Cisplatin almış 71 hastanın Chan ve arkadaşlarının bulguları ile karşılaştırması.

Çalışma	Yıl	Hasta	Evre	Tedavi Kolları	Uyum (%) [*]		KRT (%)	RT (%)	P
Chan ve ark. ⁽³⁷⁾	2004	350	II-III	RT, toplam 66 Gy KRT, haftalık 40 mg/m ² Cisplatin	78	5 yıllık GS Gr. 3–4 Mukozit	70,3 48,9	58,6 35,8	0,048 -
Bizim çalışmamız	2007	71	II-III	RT, 70 Gy KRT, haftalık 20–30 mg/m ² Cisplatin	90,1	5 yıllık GS Gr. 3–4 Mukozit	66,4 6,3	69,7 0	0,1 0,4

(*) : KRT protokolünü tamamlayabilen ve tedaviye ara verilmemiş olan hastaların yüzdesi.

6. SONUÇ

1986 – 2004 yılları arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda tedavi edilen ve dosyası ile takip bilgilerine ulaşılabilen 110 NFK hastası geriye dönük olarak Mart 2007 tarihinde değerlendirildi. Olgular, sadece RT (54 olgu) ve eşzamanlı KRT (56 olgu) olacak biçimde iki gruba ayrıldı. Ortanca yaş 46 (14–71) olup ortalama takip süreleri tüm grup için 37,5 ay (3–242 ay) ve yaşayan olgular için 49 aydı (3–242 ay). İki grup, prognostik faktörler açısından homojen bir dağılım göstermekteydi. Elde edilen veriler Genel Sağkalım (GS), Lokal Kontrol (LK), Nodal Kontrol (NK) ve Sistemik Kontrol (SK) olmak üzere dört hedef için 3, 5 ve 10 yıllık tahmini oranlar ile ortalama değerler açısından bilgisayar ortamında incelendi. Tüm prognostik faktörlerin ve tedavi biçiminin GS, LK, NK ve SK üzerine etkiyen rölatif risk değerleri hesaplandı. Eşzamanlı KT uygulanan grupta çoğunluk oluşturan iki farklı KT rejimine ait veriler ise ayrı bir başlık altında değerlendirildi. Tüm grup için eksternal ve varsa brakiterapi yöntemleriyle uygulanmış olan toplam tümör dozu ortalama 70 Gy olarak bulundu. Grup içerisinde ek doz radyasyon tedavisini brakiterapi ile alan 21 olgu vardı ve bu olgulara 1–4 fraksiyonda ortalama 11 Gy verilmişti. İki grup arasında toplam tümör dozları açısından farklılık görülmedi. KRT grubunda, RT ile eşzamanlı olacak biçimde 54 hastanın 38'ine haftada bir kez 30 mg/m², 9'una haftada bir kez 20 mg/m², 4'üne günde bir kez 6 mg/m², 2'sine 3 haftada bir 100 mg/m² ve 1'ine haftada bir kez 50 mg/m² protokollerinde Cisplatin olmak üzere 5 değişik protokolle KT uygulandı.

1. İnceleme tarihinde 47 (%42,7) olgunun hayatını kaybettiği görüldü. Bu olguların 41'i (%87,2) primer hastalıkları sebebiyle hayatlarını kaybetmişlerdi. Tüm olgular için tedavi farkı gözetmeksizin ortalama GS süresi 94 ay olarak bulundu ve Evre II'deki olguların, Evre III ve Evre IVA-B olgulara göre anlamlı biçimde uzun yaşadıkları görüldü. Tüm grupta yaş ve T evresinin de tedavi şekline bağımsız olarak GS olasılığını etkilediği görüldü. Buna göre, 45 yaşın üzerindeki olguların (58 hasta), bu yaş ve altındaki olgulara (52 hasta) göre daha düşük GS olasılığına sahip olduğu saptandı. Dağılım açısından dengeli olan iki yaş grubuna ait bu bulgu, risk analizleri ile doğrulanarak 45 yaşın üzerinde olmanın GS olasılığını 2,07 kez düşürdüğü görüldü. T evreleri arasında yapılan incelemede grup genelinde T_{x,0,1} alt

grubundaki olguların, T₄ olgulara göre anlamlı biçimde daha iyi GS olasılıklarına sahip oldukları tespit edildi. KRT ve RT grupları arasında yani tedavi biçimine göre istatistik açıdan anlamlı GS farkı bulunamadı. Özetle tedavi biçimi ne olursa olsun T evresi, hasta yaşı ve genel evrenin GS olasılığını etkilediği ancak diğer faktörlerin fark yaratmadığı görüldü.

2. Bütün hasta grubu için ortalama LK olasılığı 62 ay olarak bulundu. T_{x,0,1} alt grubundaki olguların T_{2a,2b} ve T₄ olgulara göre LK olasılığı daha iyi idi. Yaşlı olgularda (>45) genç olgulara göre LK olasılığının düşme eğiliminde olduğu görüldü. Genel hastalık evresi, LK üzerine etki eden bir diğer faktördü. Evre IVA-B olguların, referans alınan Evre II olgulara göre anlamlı biçimde daha düşük LK olasılığına sahip olduğu bulundu. KRT ve RT grupları arasında istatistik açıdan anlamlı LK farkı bulunamadı. Tedavi biçimi ne olursa olsun T evresi, hasta yaşı ve genel evrenin LK üzerine etki ettiği ancak diğer faktörlerin fark yaratmadığı görüldü.

3. Bütün hasta grubunda NK olasılığı ortalama 168 ay olarak bulundu. Tüm grup için cinsiyet, doku tipi, yaş grupları, N evresi, genel hastalık evresi ve tümöre uygulanmış eksternal radyoterapi dozları açısından NK olasılıkları karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık olmadığı görüldü ancak; T_{x,0,1} alt grubunun, T₄ olgulara ve Evre II olguların Evre IVA-B olgulara göre anlamlı biçimde daha yüksek NK değerlerine sahip oldukları bulundu. KRT ve RT grupları arasında NK değerleri açısından farklılık bulunamadı.

4. Bütün hasta grubu için ortalama SK olasılığı 192 ay olarak bulundu ve hiçbir prognostik faktörün SK üzerine etki etmediği görüldü. KRT ve RT grupları arasında da anlamlı SK farkı bulunamadı.

5. Lokal ve/veya nodal başarısızlıklar ile olgunun hayatını kaybetmesi arasında bir ilişki olduğu bulundu. Lokal başarısızlık görülen olguların %64 oranında nodal başarısızlığa da uğradıkları tespit edildi. Öte yandan bir bölgede (lokal ya da nodal) başarı sağlanmış olgularda diğer bölgede de %89 olasılıkla başarı sağlandığı bulundu. Lokal ve/veya nodal başarı veya başarısızlık ile metastaz gelişimi olasılığı arasında ise bir bağlantı bulunamadı.

6. Tedaviye bağlı akut ve kronik toksisiteler açısından RT'ye eşzamanlı KT kullanımı ile (KRT grubunda) ağız kuruluğu ve diş hasarının arttığı görüldü.

7. Ağırlıklı olarak uygulanmış iki değişik RT'ye eşzamanlı KT rejimi arasında toksisite açısından farklılık bulunamadı. Bu iki rejim hiçbir kontrol süresi için birbirine üstünlük göstermemekteydi.

ÖZET

Nazofarenks Kanserinde Kemoradyoterapi

1986–2004 yılları arasında bölümümüzde küratif amaçla tedavi görmüş 110 NFK hastası geriye dönük olarak incelendi. Hastalar, RT (56 vaka) ve KRT (54 vaka) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Analiz tarihi olan Mart 2007’de hastaların ortanca GS, LK, NK ve SK değerleri sırasıyla 94, 62, 168 ve 192 ay olarak bulundu. İki grup arasında GS, LK, NK, SK olasılıklarında kullandığımız Cisplatin tabanlı eşzamanlı protokollerinin istatistik açıdan anlamlı bir farklılık yaratmadığı görüldü. Ancak, tedavi şeklinden bağımsız biçimde genel evre ve T evresinin GS, LK ve NK değerlerini etkilediği bulundu. Hasta yaşının da GS ve LK değerleri ve başarısızlığı etkileyen bir diğer prognostik faktör olduğu görüldü. Lokal ve/veya nodal başarısızlıklar ile olgunun hayatını kaybetmesi arasında bir ilişki olduğu bulundu. Ancak sistemik metastaz olasılığının, tedavinin primer hastalıktaki başarı ya da başarısızlığından bağımsız olduğu görüldü.

İncelememize göre KT kullanımıyla artmış olsa bile mevcut toksisitelerin literatür verilerine oranla belirgin düzeyde az olması, kullanılan RT’ye eşzamanlı Cisplatin dozları, çalışmanın metodolojik biçimi ve izlem koşullarıyla açıklanabilir. Bununla birlikte literatür verileri ve çalışmamızın sonuçlarına dayanılarak ağırlıklı olarak kullandığımız haftalık 20 veya 30mg/m² Cisplatin dozunun genel olarak uygulanabilir ve hastalar tarafından tolere edilebilir bir tedavi şekli olduğu görüldü. Ancak, Cisplatin dozunun haftalık 40mg/m² olarak verilmesi ile elde edilen başarı oranlarıyla karşılaştırıldığında çalışmamızda kullanılmış olan dozların GS, LK, NK ve SK oranları üzerine bir katkısı olmadığı görüldü.

Anahtar Kelimeler: Nazofarenks Karsinomu, Radyoterapi, Kemoradyoterapi.

SUMMARY

Chemoradiotherapy in Nasopharyngeal Carcinoma

Between 1986 and 2004, 110 NPC patients who had been treated by curative intend were analysed retrospectively. The patients were divided into two groups to receive RT alone (56 patients) and Cisplatin based CRT (54 patients). The median OS, LC, NC and SC values for the groups were found to be 94, 62, 168 and 192 months respectively on the analysis time (March 2007). No statistical difference was found between the two groups considering the OS, LC, NC and SC values. The T and overall stages were found to affect the OS, LC and NC values and failure ratios independent of the treatment modality. It was also found that the patient age is another prognostic factor which affects the OS and LC durations and failure ratios being independent of the treatment modality. A correlation was found between the local and/or nodal failures and mortality. However, the systemic metastases probabilty was shown to be independent of the treatment success or failure on primary site.

Although it has increased due to the use of chemotherapy, the toxicity level is found to be significantly lower than the values reported in the literature. This can be explained by the concurrent use of Cisplatin doses with RT, the methodological approach of the study and the follow-up conditions. Based on the result of our study and the literature, it is concluded that using Cisplatin at a weekly dose of 20 or 30mg/m² is an applicable and tolerable way of treatment. However, it is observed that compared to the success rates obtained with a weekly dose of 40mg/m², the Cisplatin doses used in our study do not make a contribution to the OS, LC, NC and SC rates.

Keywords: Nasopharyngeal Carcinoma, Radiotherapy, Chemoradiothreapy.

KAYNAKLAR

1. Gray H. *Grays anatomy: The anatomical basis of medicine and surgery*, 38th ed. New York: Churchill Livingstone, 1995.
2. Ang K, Peters L, Weber R. Concomitant boost radiotherapy schedules intreatment of carcinoma of the oropharynx and nasopharynx. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 19: 1339–45.
3. Fletcher G, Healey TJ, McGraw J. Nasopharynx. In: MacComb W, Fletcher G, editors. *Cancer of the head and neck*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1967: 152–78.
4. Lindberg R. Distribution of cervical lymph node metastases from squamous cell carcinoma of the upper respiratory and digestive tracts. *Cancer* 1972; 29: 1446–9.
5. Mesic JB, Fletcher GH, Goepfert H: Megavoltage irradiation of epithelial tumors of the nasopharynx. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1981;7(4):447–53.
6. M Y Ali. Histology of the human nasopharyngeal mucosa. *J Anat* 1965; 99(3):657–72.
7. Perez CA, Devineni VR, Vega VM ve ark. Carcinoma of the nasopharynx: Factors affecting prognosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;23:271–80.
8. Quin D, Hu MY, Yan J. Analysis of 1379 patient with nasopharyngeal carcinoma treated by radiation. *Cancer* 1988;61:1117–24.
9. Perez CA. Nasopharynx. In: Perez CA, Brady LW, eds. *Principles and practice of radiation oncology*, 4th ed. Philadelphia: Lippincot-Raven Publishers, 2004:918–61.
10. Baker SR, Wolfe RA. Prognostic factors of nasopharyngeal malignancy. *Cancer* 1982;49:164–9.
11. Chan SH, Day P, Kurnaratam N ve ark. HLA and nasopharyngeal carcinom in chinese-a further study. *Int J Cancer* 1983;32:171–6.
12. Yu MC, Ho JHC, Lai SH. Cantonese-style salted fish as a cause of nasopharyngeal carcinoma: Report of a cas-control study in Hong Kong. *Cancer Research* 1986;46:956–61.

13. Ayan I, Altun M. Nasopharyngeal carcinoma in children: retrospective review of 50 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;35:485–92.
14. Halperin CE, Constine LS, Tarbell NJ. *Pediatric radiation oncology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999, 299.
15. Mertens R, Glanz B, Lassay L. Nasopharyngeal carcinoma in childhood and adolescence. Concept and preliminary results of cooperative GPOH study NPC-91. *Cancer* 1997;80:951–9.
16. Wolden SL, Steinherz PG, Kraus DH. Improved long term survival with combined modality treatment for pediatric nasopharyngeal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46:859–64.
17. Batsakis JG, Solomon AR, Rice DH. The pathology of head and neck tumors: carcinoma of the nasopharynx, Part 11. *Head Neck Surg* 1981;3:511–24.
18. Al-Sarraf M, LeBlanc M, Giri PG ve ark. Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: phase III randomized Intergroup study 0099. *J Clin Oncol* 1998;16(4):1310–7.
19. Nell HB, Pearson GR, Taylor WF. Antibodies to Epstein-Barr Virus in patients with nasopharyngeal carcinoma and in comparison groups. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1984;93:477–82.
20. Bedwinek JM, Perez CA, Keys DJ. Analysis of failures after definitive irradiation for epidermal carcinoma of the nasopharynx. *Cancer* 1980;45:2725–9.
21. Khoury GG, Paterson ICM. Nasopharyngeal carcinoma: A review of cases treated by radiotherapy and chemotherapy. *Clinical Radiol* 1987;38:17–20.
22. Vikram B, Mishra U, Strong EW, Manolatos S. Patterns of failure in carcinoma of the nasopharynx: I. failure at the primary site. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985; 11:1455–9.
23. Sanguineti G, Geara FB, Garden AS ve ark. Carcinoma of the nasopharynx treated by radiotherapy alone: determinants of local and regional control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37(5):985–96.

24. Ozyar E, Atahan IL, Akyol FH. Cranial nerve involvement in nasopharyngeal carcinoma: Its prognostic role and response to radiotherapy. *Radiation Medicine* 1994;12(2):65–8.
25. Neel HB. Nasopharyngeal carcinoma. *Otolaryngologic Clinics of North America* 1985;18:529–37.
26. Ove R, Foote LR, Barner AJ. Nasopharyngeal Carcinoma. In: Gunderson LL, Tepper JE, eds. *Clinical Radiation Oncology*, 2th ed. Philadelphia: Elsevier publishers. 2007:705–26.
27. Sakata K, Hareyama M, Tamakawa M ve ark. Prognostic factors of nasopharynx tumors investigated by MR imaging and the value of MR imaging in the newly published TNM staging. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;43:273–8.
28. Baujat B, Audry H, Bourhis J ve ark. 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* 2006;64(1):47–56.
29. Mendenhall WM, Riggs CE Jr, Cassisi NJ: Treatment of head and neck cancers. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 7th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins 2005;662–732.
30. Itami J, Anzai Y, Nemoto K ve ark. Prognostic factors for local control in nasopharyngeal cancer: analysis by multivariate proportional hazard models. *Radiother Oncol* 1991;21(4):233–9.
31. Levendag PC, Schmitz PI, Jansen PP ve ark. Fractionated high-dose-rate brachytherapy in primary carcinoma of the nasopharynx. *J Clin Oncol* 1998;16(6):2213–20.
32. Teo PM, Leung SF, Lee WY ve ark. Intracavitary brachytherapy significantly enhances local control of early T-stage nasopharyngeal carcinoma: the existence of a dose-tumor-control relationship above conventional tumoricidal dose. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46(2):445–58.

33. Le QT, Tate D, Koong A ve ark. Improved local control with stereotactic radiosurgical boost in patients with nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56(4):1046–54.
34. Hoppe RT, Goffinet DR, Bagshaw MA: Carcinoma of the nasopharynx. Eighteen years' experience with megavoltage radiation therapy. *Cancer* 1976;37(6):2605–12.
35. Cheng SH, Tsai SY, Yen KL ve ark. Concomitant radiotherapy and chemotherapy for early-stage nasopharyngeal carcinoma. *J Clin Oncol* 2000;18(10):2040–5.
36. Teo PM, Chan AT, Lee WY ve ark. Enhancement of local control in locally advanced node-positive nasopharyngeal carcinoma by adjunctive chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;43(2):261–71.
37. Chan AT, Teo PM, Ngan RK ve ark. Concurrent chemotherapy-radiotherapy compared with radiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: progression-free survival analysis of a phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2002;20(8):2038–44.
38. Huncharek M, Kupelnick B: Combined chemoradiation versus radiation therapy alone in locally advanced nasopharyngeal carcinoma: results of a meta-analysis of 1528 patients from six randomized trials. *Am J Clin Oncol* 2002;25(3):219–23.
39. Chua DT, Ma J, Sham JS ve ark. Long-term survival after cisplatin-based induction chemotherapy and radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma: a pooled data analysis of two phase III trials. *J Clin Oncol* 2005;23(6):1118–24.
40. Wee J, Tan EH, Tai BC ve ark. Randomized trial of radiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy followed by adjuvant chemotherapy in patients with American Joint Committee on Cancer/International Union against cancer stage III and IV nasopharyngeal cancer of the endemic variety. *J Clin Oncol* 2005;23(27):6730–8.
41. Zhang L, Zhao C, Peng PJ ve ark. Phase III study comparing standard radiotherapy with or without weekly oxaliplatin in treatment of locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: preliminary results. *J Clin Oncol* 2005;23(33):8461–8.

42. Johnson CR, Schmidt-Ullrich RK, Wazer DE: Concomitant boost technique using accelerated superfractionated radiation therapy for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer* 1992;69(11):2749–54.
43. 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* 1996;35(3):4631–9.
44. Azli N, Armand JP, Rahal M ve ark. Alternating chemo-radiotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil plus bleomycin by continuous infusion for locally advanced undifferentiated carcinoma nasopharyngeal type. *Eur J Cancer* 1992;28A(11):1792–7.
45. Merlano M, Benasso M, Corvò R ve ark. Five-year update of a randomized trial of alternating radiotherapy and chemotherapy compared with radiotherapy alone in treatment of unresectable squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Natl Cancer Inst* 1996;88(9):583–9.
46. Jeremic B, Shibamoto Y, Milicic B ve ark. Hyperfractionated radiation therapy with or without concurrent low-dose daily cisplatin in locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: a prospective randomized trial. *J Clin Oncol* 2000;18(7):1458–64.
47. Kutcher GJ, Fuks Z, Bremer H. Three-Dimensional photon treatment planning for carcinoma of the nasopharynx. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21:169–83.
48. Bourhis J, Mornex F. *The biological basis for chemoradiation. Concomitant chemoradiation current status and future.* (Ed: Mornex F, Mazon JS). Paris; Elsevier, 1999:16–25.
49. Steel GG. *Combined radiotherapy – chemotherapy: Principles: The Biological Basis of Radiotherapy*: 2. baskı, Paris; Elsevier, 1989:67–77.
50. John MJ. *Radiotherapy and chemotherapy*. Textbook of Radiation Oncology. (Ed: Gunderson LL, Tepper JE.) 1. baskı, Philadelphia; Churchill Livingstone;2000:141–54.

51. Blank K, Rudoltz M, Kao G ve ark. The molecular regulation of apoptosis and implications for radiation oncology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;71:455–66.
52. Özkök S. *Temel Radyoterapi, Radyasyon Fiziği ve Radyobiyoloji Kurs Kitapçığı*. Ulusal Radyasyon Onkolojisi Kongresi 2002;118–25.
53. Kayaalp O. Sisplatin ve Karboplatin. In: Kayaalp O, eds, *Tıbbi Farmakoloji*. Ankara: Hacettepe-Taş, 1998:399–400.
54. Beggs AC. Cisplatin and radiation: interaction probabilities and therapeutic possibilities. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;19:1183–9.
55. Steel G. The search for therapeutic gain in the combination of radiotherapy and chemo therapy. *Radiother Oncol* 1988;11:31–53.
56. Redpath J, Hyden EC, Sun C. Induction of cisplatinium sensitivity without alteration in radiation sensitivity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32: 681–5.
57. Douple EB, Richmond R. Platinum complexes as radiosensitizers of hypoxic cells. *Br J Cancer* 1978;37:98–102.
58. Feinmesser R, Miyazaki I, Cheung R ve ark. Diagnosis of nasopharyngeal carcinoma by DNA amplification of tissue obtained by fine-needle aspiration. *N Engl J Med* 1992;326(1):17–21.
59. Neel HB 3rd, Pearson GR, Taylor WF. Antibodies to Epstein-Barr virus in patients with nasopharyngeal carcinoma and in comparison groups. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1984;93:477–82.
60. Chen K, Fletcher G. Malignant tumors of the nasopharynx. *Radiology* 1971;99:165–71.
61. Hoppe R, Goffinet D, Bagshaw M. Carcinoma of the nasopharynx: Eighteen years' experience with megavoltage radiation therapy. *Cancer* 1976; 37:2605–12.
62. Moench H, Phillips T. Carcinoma of the nasopharynx: Review of 146 patients with emphasis on radiation dose and time factors. *Am J Surg* 1972; 124: 515–8.

63. Bailet JW, Mark RJ, Abemayor E ve ark. Nasopharyngeal carcinoma: treatment results with primary radiation therapy. *Laryngoscope* 1992;102(9):965–72.
64. Özyar E, Atahan L. A case of nasopharyngeal carcinoma with an indolent course. *Turkish Journal of Cancer* 1995;25(3):132–4.
65. Chao KSC, Deasy JO, Markman J ve ark. A prospective study of salivary function sparing in patients with head and neck cancers receiving intensity-modulated or three-dimensional radiation therapy: initial results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;4:907–16.
66. Perez CA. Nasopharynx. In: Perez CA, Brady LW, eds. *Principles and practice of radiation oncology*, 3rd ed. Philadelphia: Lippincot-Raven Publishers, 1998:897–940.
67. Chen WC, Jackson A, Budnick AS, Pfister D, Kraus DH, Hunt MA, Stambuk H, Levegrun S, Wolden SL. Sensorineural hearing loss in combined modality treatment of nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* 2006;106(4):820–9.
68. Midea E, Segato T, Piermarocchi S. Retinopathy following radiation therapy of paranasal sinus and nasopharyngeal carcinoma. *Retina* 1987;7:142–7.
69. Marks JE, Bedwinek JM, Lee F. Dose-response analysis for nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* 1982;50:1042–50.
70. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958;53:457–81.
71. Bora H. Nazofarenks kanserlerinde 10 yıllık tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi. *Tıpta Uzmanlık Tezi* 1994.
72. Erkal HS, Serin M, Cakmak A. Nasopharyngeal carcinomas: analysis of patient, tumor and treatment characteristics determining outcome. *Radiother Oncol* 2001;61(3):247–56.
73. Chan AT, Teo PM, Leung TW ve ark. A prospective randomized study of chemotherapy adjunctive to definitive radiotherapy in advanced nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;33:569–77.
74. Teo P, Yu P, Lee WY ve ark. Significant prognosticators after primary radiotherapy in 903 nondisseminated nasopharyngeal carcinoma evaluated by computer tomography. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;36:291–304.

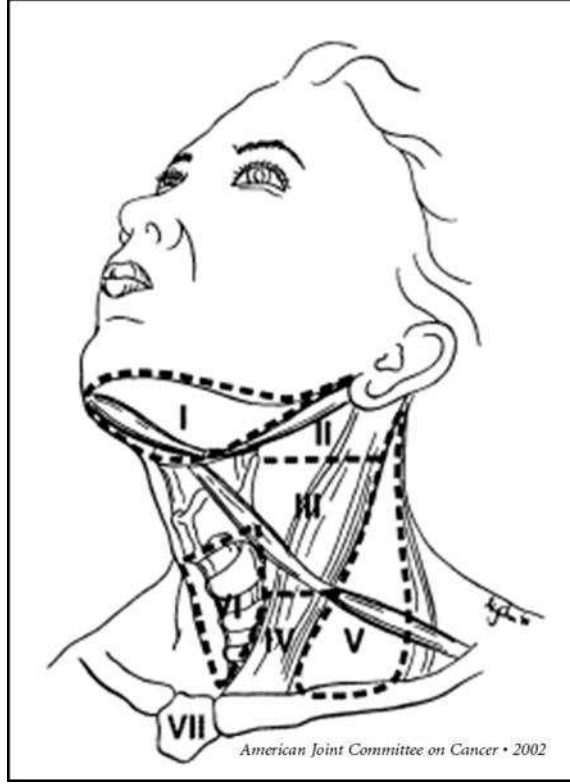
75. Lee AWM, Poon YF, Foo W ve ark. Retrospective analysis of 5037 patients with nasopharyngeal carcinoma treated during 1976- 1985: Overall survival and patterns of failure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;23:261–70.
76. Frezza G, Barbieri F, Emiliani E ve ark. Patterns of failure in nasopharyngeal cancer treated with megavoltage irradiation. *Radiother Oncol* 1986;5:287–94.
77. Santos IA, Gonzalez CP, Dela Fuente I, et al. Impact of change in the treatment of nasopharyngeal carcinoma: An experience of 30 years. *Radiother Oncol* 1995;36:121–27.
78. Ma J, Mai HQ, Hong MH ve ark. Results of a prospective randomized trial comparing neoadjuvant chemotherapy plus radiotherapy with radiotherapy alone in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. *J Clin Oncol* 2001;19:1350–7.
79. Chua DT, Sham JS, Choy D ve ark. Preliminary report of the Asian-Oceanian Clinical Oncology Association randomized trial comparing cisplatin and epirubicin followed by radiotherapy versus radiotherapy alone in the treatment of patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: Asian-Oceanian Clinical Oncology Association Nasopharynx Cancer Study Group. *Cancer* 1998;83:2270–83.
80. Rossi A, Molinari R, Boracchi P ve ark. Adjuvant chemotherapy with vincristine, cyclophosphamide, and doxorubicin after radiotherapy in local-regional nasopharyngeal cancer: Results of a 4-year multicenter randomized study. *J Clin Oncol* 1988;6:1401–10.
81. Chi KH, Chang YC, Guo WY ve ark. A phase III study of adjuvant chemotherapy in advanced nasopharyngeal carcinoma patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52:1238–44.
82. Zak M, Drobnik J. Effect of cis-dichlorodiammineplatinum (II) on the post-irradiation lethality in mice after irradiation with x-rays. *Strahlentherapie* 1971;142:112–5.
83. Wodkinsky II, Swiniarski J, Kensler CJ ve ark. Combination radiotherapy and chemotherapy for P388 lymphocytic leukemia in vivo. *Cancer Terat Rep* 1974;4:73–8.

84. Richmond RC, Zimbrick JD, Hykes DL. Radiation induced DNA damage and lethality in *E coli* as modified by antitumor agent cis-dichlorodiammineplatinum (II). *Radiat Res* 1977;71:447–60.
85. Douple EB, Richmond RC, Logan ME. Therapeutic potentiation in mouse mammary tumor and an intracerebral rat brain tumor by combined treatment with cis-dichlorodiammineplatinum (II) and radiation. *J Clin Hematol Oncol* 1977;7:585–603.
86. Soloway MS, Morris CR, Sudderth B. Radiation therapy and cis-dichlorodiammineplatinum (II) in transplantable and primary murine bladder cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1979;5:1355–60.
87. Szumiel I, Nias AHW. The effect of combined treatment with a platinum complex and ionizing radiation on Chinese hamster ovary cells in vitro. *Br J Cancer* 1976;33:450–8.
88. Al-Sarraf M, Zundmanis M, Monciol V ve ark. Concurrent cisplatin and radiotherapy in patients with locally advanced nasopharyngeal carcinoma. RTOG study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1986;5:142.
89. Al-Sarraf M, Pajak TF, Cooper JS ve ark. Chemo-radiotherapy in patients with locally advanced nasopharyngeal carcinoma: A Radiation Therapy Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1990;8:1342–51.
90. Marcial VA, Pajak TF, Mohiuddin M ve ark. Concomitant cis-platin chemotherapy and radiotherapy in advanced mucosal squamous cell carcinoma of head and neck: Long-term results of the A Radiation Therapy Oncology Group study 81–17. *Cancer* 1990;66:1861–8.
91. Al-Sarraf M, Pajak TF, Marcial VA ve ark. Concurrent radiotherapy and chemotherapy with cisplatin in in-operable squamous cell carcinoma of head and neck. RTOG study. *Cancer* 1987;59:259–65.
92. Langendijk JA, Leemans R, Buter J ve ark. The additional value of chemotherapy to radiotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma: A meta-analysis of the published literature. *J Clin Oncol* 2004;22:4604–12.
93. Huncharek M, Kupelnick B. Combined chemoradiation versus radiation therapy alone in locally advanced nasopharyngeal carcinoma: Results of a

- meta-analysis of 1,528 patients from six randomized trials. *Am J Clin Oncol* 2002;25:219–23.
94. Chan ATC, Leung SF, Ngan RKC ve ark. Overall survival after concurrent cisplatin – radiotherapy compared with radiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. *JNCI* 2005;97(7):536–9.
95. Haie-Meder C, Fervers B, Fondrinier E ve ark. SOR guidelines for concomitant chemoradiotherapy for patients with uterine cervical cancers: evidence update bulletin 2004. *Ann Oncol* 2005;16:1100–8.
96. Hu QY, Liu P, Fu ZF. Concurrent chemoradiotherapy followed by adjuvant chemothreapy for stage III - IVa nasopharyngeal carcinoma. *Ai Zheng* 2007;26(4):394–7.
97. Joseph W, Eng HT, Bee CT ve ark. Randomized trial of radiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy followed by adjuvant chemotherapy in patients with American Joint Committee on Cancer/International Union Againts Cancer Stage III and IV nasopharyngeal cancer of the epidemic variety. *J Clin Oncol* 2005;23(27):6730–8.
98. Lee AWM, Lau WH, Tung SY ve ark. Preliminary results of a randomized study on therapeutic gain by concurrent chemotherapy for regionally-advanced nasopharyngeal carcinoma: NPC–9901 trial by the Hong Kong Nasopharygeal Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2005;23(28):6966–75.
99. Demizu Y, Sasaki R, Soejima T ve ark. Efficacy and feasibility of cisplatin-based concurrent chemoradiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 2006;36(10):620–5.
100. Ong YK, Tan EH, Wee J ve ark. Concurrent chemoradiotherapy in patients with locally advanced nasopharyngeal carcinoma of undifferentiated type. *Ann Acad Med Singapore* 1999;28(4):525–8.
101. Etiz D. Baş-boyun tümörlü hastalarda sukralfatın radyoterapiye bağlı gelişen oral mukozit üzerindeki etkisinin klinik ve histopatolojik değerlendirilmesi. *Tıpta Uzmanlık Tezi* 1998.

EKLER

EK 1: Boyun lenfatikleri haritası.



I-Submental ve submandibular lenf nodları.

II-Üst Jugulodigastrik grup lenf nodları.

III-Orta jugular lenf nodları.

IV-Alt Jugular lenf nodları.

V- Boyun arka üçgenine ait lenf nodları.

VI-Ön kompartmana ait lenf nodları.

EK 2: RTOG / EORTC radyoterapi erken ve geç toksisite skorlaması.

Erken toksisite skorlaması.					
Doku / Organ	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Mukoz Membran	Değişiklik yok.	Analjezik gerektirmeyen hafif ağrı	Analjezik gerektiren yama tarzı akıntılı ve ağrılı mukozit.	Fibrinöz akıntılı mukozit / Narkotik analjezik gerektiren ağrılı mukozit.	Ülserasyon, hemoraji, nekroz.
Farenks /Özefagus	Değişiklik yok.	Topikal veya nonnarkotik analjezik veya yumuşak diyet gerektiren hafif disfaji veya odinofaji	Narkotik analjezik veya sıvı diyet gerektiren orta şiddette disfaji veya odinofaji	Beslenme tüpü, iv sıvı veya TPN gerektiren, dehidratasyon veya kilo kaybına (%15) sebep olan ciddi disfaji veya odinofaji.	Tam tıkanma, ülserasyon, perforasyon, fistül.
Cilt	Değişiklik yok.	Foliküler, parlak veya mat eritem / epilasyon / kuru deskuamasyon / terleme azlığı.	Gergin veya parlak eritem / yama tarzı ıslak deskuamasyon / hafif ödem.	Birleşen ıslak deskuamasyon / Gode bırakan ödem.	Ülserasyon, hemoraji, nekroz.

Geç toksisite skorlaması.						
Doku / Organ	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Tükürük Bezleri	Değişiklik yok.	Uyarıya iyi cevap veren hafif kuru ağız.	Uyarıya zayıf cevap veren orta derecede kuru ağız	Uyarıya cevapsız kuru ağız.	Fibrozis.	RT'ye bağlı ölüm.
Spinal Kord	Değişiklik yok.	Hafif L'Hermitt Sendromu.	Ciddi L'Hermitt Sendromu.	Tedavi seviyesinin altında objektif nörolojik bulgular.	Mono, para, kuadropleji.	
Cilt	Değişiklik yok.	Hafif atrofi / Kısmi kıl kaybı / Pigmentasyon.	Yamalı atrofi / Hafif telenjektazi / Tam kıl kaybı.	Belirgin atrofi / Ciddi telenjektazi.	Ülserasyon.	
Eklem (TME disfonks. için)	Değişiklik yok.	Hafif eklem sertliği / Hafif hareket kısıtlılığı.	Orta derecede eklem sertliği veya ağrısı / Orta derecede hareket kısıtlılığı.	Ciddi eklem sertliği / Ciddi ağrılı hareket kısıtlılığı.	Nekroz / Tam fiksasyon.	