VOLUME: 7/2 MAYIS 2019 ISSN 0094-0143

KANSER GÜNDEMİ

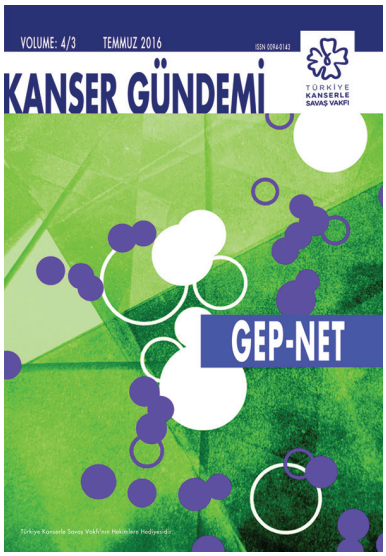
TÜRKİYE KANSERLE SAVAŞ VAKFI

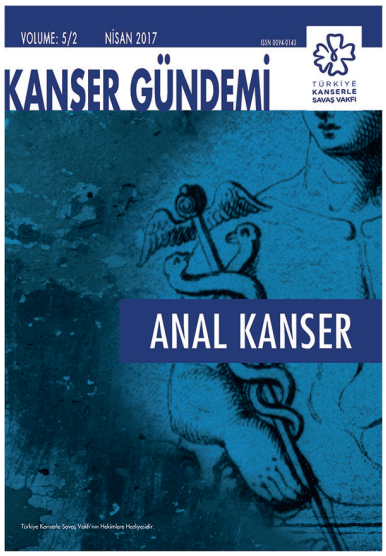
NAZOFARENKS KANSERİ

Türkiye Kanserle Savaş Vakfı'nın Hekimlere Hediyesidir.

www.kanservakfi.com

www.kanservakfi.com





Dergileri vakıf adresinden temin edebilirsiniz.
ayrıca www.kanservakfi.com adresinden
pdf formatında okuyabilirsiniz.

KANSER GÜNDEMİ
Volume: 7/2, Mayıs 2019

NAZOFARENKS KANSERİ

Doç. Dr. Metin Aran
Prof. Dr. Ali Haydar Taşpınar
Anısına

Kapak & Sayfa Tasarım
Ufuk Altıner

•

Basım Tarihi
Aralık 2019

•

Basım Yeri
Ufuk Matbaa
Tel.: 0212 577 77 71 • Faks: 0212 577 77 71

•

Yazışma Adresi
Türkiye Kanserle Savaş Vakfı
Nisbetiye Mh. Yücel Sk. No. 6, 34340 Levent - İstanbul
Tel.: 0212 278 83 41 - 42 • Faks: 0212 325 11 18
www.kanservakfi.com • info@kanservakfi.com
www.facebook.com/TurkiyeKanserleSavasVakfi

KANSER GÜNDEMİ
TÜRKİYE KANSERLE SAVAŞ VAKFI
© Copyright Tüm Hakları Saklıdır.
Kaynak Gösterilmeden Alıntı Yapılamaz.
Makalelerin Fikri Sorumluluğu Yazarlarına Aittir.

----- ∞ -----

T.K.S.V. Adına Sahibi
Dr. Metin Ertem

Editör
Dr. Sabri Ergüney

Sayı Editörü
Dr. Ömer Uzel

Bu Sayıdaki Yazarlar

Dr. E. Deniz Gözen
İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı

Dr. Sinem Kara
İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı

Dr. Chinara Aliyeva
İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı

Dr. Nil Çomunoğlu
İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı

Dr. Şebnem Batur
İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı

Dr. Deniz Aliş
Mehmet Akif Ersoy Eğitim Araştırma Hastanesi, Radyoloji Bölümü

Dr. Osman Kızılkılıç
İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı

Dr. Haluk B. Sayman
İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı

Dr. Gamze Uğurluer
Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Acıbadem Adana Hastanesi

Dr. Enis Özyar
Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Acıbadem Maslak Hastanesi

Dr. Metin Figen
Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Kliniği

Dr. Hasan Morcalı
Reyap İstanbul Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Kliniği, Rumeli Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu

Dr. Esengül Koçak Uzel
Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Kliniği

Dr. H. Oğuz Çetinayak
Dokuz Eylül Üniversitesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı

Dr. Fadime Akman
Dokuz Eylül Üniversitesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı

Dr. Selenge Bedük Esen
Hacettepe Üniversitesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı

Dr. Mustafa Cengiz
Hacettepe Üniversitesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı

Dr. Meral Günaldı
İstanbul Aydın Üniversitesi, Tıp fakültesi, VM Florya Medikal Park Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Bölümü

Dr. Emine Canyılmaz
Karadeniz teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı

Medikal Fizikçi Emel Hacıislamoğlu
Karadeniz teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı

Dr. Fırat Tevetoğlu
İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı

Dr. H. Murat Yener
İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı

Dr. Halil Cumhur Yıldırım
İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı

Dr. Sevda Kanat
İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı

Türkiye Kanserle Savaş Vakfı
Bağış Hesapları

----- ∞ -----

AKBANK T.A.Ş. Nisbetiye Şubesi - İstanbul
IBAN No.: TR39 0004 6003 9688 8000 0520 00

T. Halk Bankası A.Ş. Levent Şubesi - İstanbul
IBAN No.: TR50 0001 2009 8600 0016 0000 04

İşbankası Levent Şubesi - İstanbul
IBAN No.: TR97 0006 4000 0011 0354 0404 06

ÖNSÖZ

Kanser Gündemi 7. yayın yılını tamamlıyor. Dergiyi tekrar yayınlamaya başladığımız 2013 yılından bu yana, tüm sık görülen sistem tümörlerini irdeledikten sonra, eski sayıları güncellemek gerektiğini düşünerek, başa döndük. İşe, ilk sayımızın konusu olan "akciğer kanseri" ile başladık. Ancak sık görülmese de karşılaşıldığında, önemli sorunlar yaratan bazı tümörleri de görmezden gelemedik. Bununla ilgili öneri, Prof. Dr. Ömer Uzel'den geldi ve sayının editörlüğünü de üstlendi: Nazofarenks tümörleri. Konuda deneyimli bilim insanlarını bir araya getirerek, elinizdeki sayıyı oluşturdu. Sayın Uzel'e ve tüm yazarlara teşekkür ediyoruz. Ellerine beyinlerine sağlık. Çağımızın tüm bilgi edinme olanaklarına rağmen, güncel, arındırılmış, konsantre, bilgiye ulaşmak, çok önemli.

Konuyla ilgili tüm hekimlerimize, hatta birinci basamakta çalışan hekimlerimize de yararlı olacağı inancıyla, iyi okumalar dileriz.

Prof. Dr. Metin ERTEM
Türkiye Kanserle Savaş Vakfı Başkanı

Prof. Dr. Sabri ERGÜNEY
Editör

SAYI EDİTÖRÜ ÖNSÖZÜ

Nazofarenks kanseri coğrafi dağılım, etyolojik faktörler, doğal seyir, görülme yaşı ve tedavi seçenekleri açısından diğer baş-boyun kanserlerinden ayrılır. Dünyada açık ara en sık Güney ve Doğu Çin de görülmekle birlikte Türkiyede de azımsanmayacak oranda karşımıza çıkmaktadır. Türkiye kanser istatistiklerinde erkeklerde larenks kanserlerinden sonra oral kavite ve orofarenks tümörleriyle birlikte en sık görülen baş-boyun tümörüdür. Son 10-15 yıldır nazofarenks kanseri tedavi başarısının arttığı görülmektedir. Görüntüleme yöntemlerindeki gelişmeler hastalığın evrelemesine dolayısı ile tedavi seçimine önemli katkı sağlamıştır. Radyoterapi teknolojisindeki ilerlemeler hastalığın temel tedavi yöntemi olan radyoterapinin tümör kontrol oranlarını arttırarak yan etkileri önemli ölçüde azaltmayı başarmıştır. Lokal ve bölgesel hastalık başta olmak üzere kemoterapi radyoterapinin birlikte kullanımı sağkalım oranlarını anlamlı olarak arttırmıştır. Epstein Barr virüsünün hastalık etyolojisinde önemli rol oynadığı bilinmektedir artık EBV DNA kopya sayısı hem prognostik hem de tedavi yönlendirici olarak Nazofarenks kanseri yönetiminde önemli bir yer edinmiştir.

Sistemik kemoterapinin tedaviye katkısının yanı sıra immünoterapinin (kontrol noktası inhibitörleri) özellikle metastatik tümörlerde katkısı ortaya çıkmaya başlamıştır.

Nazofarenks kanserinin ana tedavisi radyoterapi olmasına karşın tanısı tedavi süreci ve takibi multidisipliner bir yaklaşım gerektirmektedir.

Bu sayıda multidisipliner anlayış içerisinde nazofarenks kanserini birçok yönüyle incelemeye çalıştık. Sayının hazırlanmasında emeği geçen değerli bölüm yazarlarına teşekkür ederim.

Prof. Dr. Ömer UZEL

İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı

İÇİNDEKİLER

NAZOFARENKS KANSERİNDE SEMPTOM VE BULGULAR **9**
Dr. E. Deniz Gözen, Arş. Görv. Dr. Sinem Kara
İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı

NAZOFARENKS KANSERİ; EPİDEMİYOLOJİ VE ETİYOLOJİ **11**
Dr. Öğr. Üyesi E. Deniz Gözen, Arş. Görv. Dr. Chinara Aliyeva
İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı

NAZOFARENKS KANSERİ PATOLOJİSİ **14**
Prof. Dr. Nil Çomunoğlu, Dr. Öğr. Üyesi Şebnem Batur
İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı

NAZOFARENKS KANSERİNDE RADYOLOJİK GÖRÜNTÜLEME **20**
Uzm. Dr. Deniz Aliş[(1)], Prof. Dr. Osman Kızılkılıç[(2)]
[(1)] Mehmet Akif Ersoy Eğitim Araştırma Hastanesi, Radyoloji Bölümü
[(2)] İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı

NAZOFARENKS KANSERİNİN EVRELEMESİ, TEDAVİ YANITININ BELİRLENMESİ VE TAKİBİNDE MOLEKÜLER HİBRİT GÖRÜNTÜLEMENİN YERİ **28**
Prof. Dr. Haluk B. Sayman
İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı

NAZOFARENKS KANSERİNDE EBV DNA; TANI, PROGNOZ TAYİNİ, TEDAVİ KARARI VE TAKİPTE YERİ **34**
Doç. Dr. Gamze Uğurluer[(1)], Prof. Dr. Enis Özyar[(2)]
[(1)] Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Acıbadem Adana Hastanesi
[(2)] Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Acıbadem Maslak Hastanesi

NAZOFARENKS KANSERİNDE YAYILIM PATERNİ, DOZ, VOLÜM BELİRLENMESİ VE TARTIŞMALI KONULAR **42**
Uzm. Dr. Metin Figen[(1)], Uzm. Dr. Hasan Morcalı[(2)], Doç. Dr. Esengül Koçak Uzel[(1)]
[(1)] Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Kliniği
[(2)] Reyap İstanbul Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Kliniği, Rumeli Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu

NAZOFARENKS KANSERİ TEDAVİSİNDE RADYOTERAPİ-KEMOTERAPİ KOMBİNASYONU **53**
Uzm. Dr. H. Oğuz Çetinayak, Prof. Dr. Fadime Akman
Dokuz Eylül Üniversitesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı

ÇOCUKLUK ÇAĞI NAZOFARENKS KANSERİ TEDAVİSİ **59**
Arş. Görv. Dr. Selenge Bedük Esen, Prof. Dr. Mustafa Cengiz
Hacettepe Üniversitesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı

METASTATİK NAZOFARENKS KARSİNOMUNUN SİSTEMİK TEDAVİ SEÇENEKLERİ **64**
Doç. Dr. Meral Günaldı
İstanbul Aydın Üniversitesi, Tıp fakültesi, VM Florya Medikal Park Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Bölümü

NAZOFARENKS KANSERİ LOKAL YİNELEMELERİNDE TEKRAR IŞINLAMA **71**
Doç. Dr. Emine Canyılmaz, Medikal Fizikçi Emel Hacıislamoğlu
Karadeniz teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı

NAZOFARENKS KANSERİ NÜKSLERİNDE CERRAHİ TEDAVİ **78**
Arş. Görv. Dr. Fırat Tevetoğlu, Doç. Dr. H. Murat Yener
İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı

NAZOFARENKS KANSERİNDE RADYOTERAPİYE BAĞLI YAN ETKİLER VE YÖNETİMİ **83**
Uzm. Dr. Halil Cumhur Yıldırım, Dr. Sevda Kanat
İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı

YAZIM KURALLARI **93**

NAZOFARENKS KANSERİNDE SEMPTOM VE BULGULAR

Dr. E. Deniz Gözen, Dr. Sinem Kara
İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı

Özet

Nazofarenks kanserinin semptomatolojisi tümörün yaygınlığı ve uzanım yerlerine göre değişmektedir. Bu semptomlar arasında nazal, kulak, kraniyel sinir paralizisi ve boyun ile ilgili semptomlar sayılabilir. Hastalar ayrıca nazal-nazofarengeal kitle, boyun kitlesi, seröz otit ve yüzde his kusuru ve diplopi gibi bulgularla kliniğe başvurabilir.

Anahtar kelimeler: *nazofarenks kanseri, semptomatoloji.*

Abstract

The symptoms of nasopharyngeal carcinoma may occur due to the size and the extension of the tumor. Among these nasal, aural, neck and symptoms due to cranial nerve palsies can be counted. Those patients may also present with nasal-nasopharyngeal mass, neck mass, otitis media with effusion, facial numbness and diplopia.

Key words: *nasopharyngeal carcinoma, symptomatology.*

Nazofarenks kanserine sahip hastalar dört kategoriden bir veya daha fazlasını içeren semptomlar gösterebilir:

(1) nazofarenks içinde kitle varlığı (burun kanaması, burun tıkanıklığı ve akıntı);

(2) tümörün paranazofarengeal boşluğa uzanarak östaki disfonksiyonu yapması sonucu oluşan semptomlar (işitme azlığı ve kulak çınlaması);

(3) tümörün superiora uzanmasıyla kafa tabanı erozyonu ve V ve VI. sinir paralizisi sonucu oluşan semptomlar (baş ağrısı, diplopi, yüz ağrısı ve uyuşukluk); ve

(4) genellikle üst servikal bölgede ilk olarak görülen boyun kitleleri. Nazofarenks karsinomu olan hastalarda anoreksi ve kilo kaybı gibi semptomlar nadirdir ve bu semptomlar mevcut olduğunda uzak metastazdan şüphelenilmelidir.

Ne yazık ki, nazal ve aural semptomların spesifik olmayan doğası ve nazofarenksin klinik muayenesinin zorluğu nedeniyle, hastalığa sahip çoğu hastaya yalnızca tümörün ileri bir aşamaya geldiği (evre III ve IV) dönemde tanı konulur[1].

4768 hastanın retrospektif bir incelemesinde nazofarengeal karsinom semptomları boyun kitlesi (%76), nazal disfonksiyon (%73), aural disfonksiyon (%62), baş ağrısı (%35), diplopi (%11), yüz uyuşukluğu (%8), kilo kaybı (%7), trismus (%3) olarak tespit edildi. Tanıda mevcut olan fiziksel bulgular büyümüş lenf nodu (%75) ve kranial sinir felci (%20) olarak görülmüştür. En sık etkilenen kranial sinirler üçüncü, beşinci, altıncı ve 12. sinirlerdir[2, 3].

Nazofarengeal karsinom semptomları ile başvuran hastalar, hastalığın fiziksel belirtileri açısından klinik olarak değerlendirilmelidir. Pozitif bir EBV seroloji testi şüphe için daha fazla yol gösterecek ve bir endoskopik inceleme ve nazofarenks biyopsisini doğrulayacaktır. Nazofarenks karsinomu için klinik şüphe yüksekse, şüpheli tümör endoskopik inceleme ile görselleştirilmese bile, BT veya MRG ile kesitsel görüntüleme yapılmalıdır. Nazofarenks karsinomunun kesin teşhisi, nazofarenkste bulunan tümörün klinik olarak ya da kesitsel gö-

rüntüleme ile (ağırlıklı olarak submukozal tümörler için) vizualize edilmesi ile desteklenen, nazofarenkste bulunan tümörden alınan pozitif bir biyopsi gerektirir[1].

Nazofarenkste gizli lokalizasyonu nedeniyle erken evre nazofarenks kanserinin klinik olarak teşhis edilmesi zordur. Yanlış tanı, nazofarenks kanseri ve kanserin erken belirtileri ve semptomları hakkında genel olarak bilgisi olmayan hastalardan da kaynaklanabilir. Kanser teşhisinin reddedilmesi ve ekonomik kısıtlamalar tıbbi tedaviyi geciktirebilir. Öte yandan, doktorlar erken dönemlerde üst solunum yolu enfeksiyonunu taklit eden spesifik olmayan semptomları gözden kaçırma veya yanlış teşhisten dolayı nazofarenks kanserinin geç tanı almasına katkıda bulunabilirler[4]. Son zamanlarda yapılan bir araştırma, Endonezya'daki bölgesel sağlık çalışanları arasında nazofarenks kanserinin erken belirti ve semptomlarının yetersiz farkındalığını doğrulamıştır[5]. Temel olarak, tümör ve nazofarenksin muayenesi ve biyopsileri, doğrudan nazoendoskopik inceleme ile yapılmalıdır (tercihen fibreoptik endoskop kullanılarak). Bu, nazofarenks kanserinin lokal varlığına yakından bağlı görünen EBV-DNA yükünü değerlendirmek için nazofarengeal alanda doğru fırça örneklemesini kolaylaştırabilir[6].

Nazofarinksin tüberkülozu da benzer semptomlar gösterebilir ve immün sistemi zayıflamış bireylerde düşünülmelidir. Karakteristik histolojik özellikler nazofarengeal karsinomun mikroskobik morfolojisini oluşturur, ancak zaman zaman farklılaşmamış alt tip ile lenfoma arasında ayrım yapmak zor olabilir. Bu gibi durumlarda, tek tek tümör tiplerine özgü spesifik immüno histokimyasal markerler (lökosit ortak antijen, lenfoma; S100, melanom; MNF116, bir pansitokeratin markörü) ve EBV ile kodlanmış RNA'lara in situ hibridizasyon, hematoksilin ve eozin boyamasını destekleyebilir. Nazofarengeal karsinom teşhisini doğrulamak için diğer faydalı araştırmalar, plazma immünoserolojisi ve EBV DNA'sının kantitatif değerlendirmeleridir[7].

KAYNAKLAR

(1) *Wei, WI, Sham, JS. Nasopharyngeal carcinoma. The Lancet, 2005; 365 (9476), 2041-2054.*

(2) *Lee AW, Foo W, Law SC, Poon YF, Sze WM, O SK, Tung SY, Lau WH. Nasopharyngeal carcinoma: presenting symptoms and duration before diagnosis. Hong Kong Med J. 1997 Dec; 3 (4): 355-361.*

(3) *Ozyar E, Atahan IL, Akyol FH, Gurkaynak M, Zorlu AF. Cranial nerve involvement in nasopharyngeal carcinoma: its prognostic role and response to radiotherapy. Radiat Med 1994; 12: 65-68.*

(4) *Adham M, Kurniawan AN, Muhtadi AI, Roezin A, Hermani B, Gondhowiardjo S, Middeldorp JM. Nasopharyngeal carcinoma in Indonesia: epidemiology, incidence,signs, and symptoms at presentation. Chinese Journal of Cancer, 2012; 31(4), 185-196.*

(5) *Fles R, Wildeman MA, Sulistiono B, Haryana SM, Tan IB. Knowledge of general practitioners about nasopharyngeal cancer at the Puskesmas in Yogyakarta, Indonesia. BMC Med Educ. 2010 Nov 18; 10: 81.*

(6) *Stevens SJC, Verkuijlen SAWM, Hariwiyanto B, et al. Non invasive diagnosis of nasopharyngeal carcinoma: nasopharyngeal brushings reveal high Epstein Barr virus DNA load andcarcinoma specific viral BARF1 mRNA. Int J Cancer, 2006,119: 608-614.*

(7) *Chua, MLK, Wee JTS, Hui EP, Chan ATC. Nasopharyngeal carcinoma. The Lancet, 2016; 387 (10022), 1012-1024.*

NAZOFARENKS KANSERİ; EPİDEMİYOLOJİ VE ETİYOLOJİ

Dr. E. Deniz Gözen, Dr. Chinara Aliyeva
İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı

Özet

Nazofarenks kanserleri baş boyun maligniteleri içinde nispeten sık görülen bir kanser çeşididir. Türkiye'de nazofarenks kanseri sıklığı tüm kanser vakalarının %0,7'sini oluşturmaktadır. Diyet, EBV enfeksiyonu, kalıtım gibi faktörler nazofarenks kanserinin gelişiminde önemli rol oynamaktadır.

Anahtar kelimeler: *nazofarenks kanseri, etiyoloji, epidemiyoloji, EBV.*

Abstract

Nasopharyngeal carcinoma is a relatively common malignancy in head and neck region. Among all cancers nasopharyngeal carcinoma represents 0,7% of all cases in Turkey. Diet, EBV infections and genetics are important risk factors in the development of nasopharyngeal carcinoma.

Key words: *nasopharyngeal cancer, etiology, epidemiology, EBV.*

Epidemiyoloji

Türkiye kanser insidansı, Dünya insidansının üzerinde seyrederken, Avrupa Birliği ülkeleri ve Amerika gibi gelişmişlik düzeyi yüksek olan ülkelere oranla kanser açısından hem kadınlarda hem de erkeklerde daha düşük bir hızda olduğu görülmektedir. Kanser, tüm topluluklarda önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Baş ve boyun maligniteleri, insanda nispeten sık görülen kanserlerdir. Baş ve boyunda en sık görülen kanserlerden biri, eşsiz bir coğrafi dağılım paterni ile ilişkili nazofarengeal kanserdir. Dünyanın birçok yerinde, cinsiyete bakılmaksızın, nazofarenks kanserinin yaşa göre standartlaştırılmış insidans oranı, her 100.000 kişide 1'den azdır[1].

Türkiye'de nazofarenks kanseri vaka sıklığı olarak tüm vakaların %0,7'sini oluştururken, kansere bağlı ölümlerin ise %0,5'ini oluşturmaktadır. Hastalar tanı anında çoğunlukla lokal ve lokal ileri evrede başvururlar. Evre I hastalıkta 5 yıllık genel sağkalım %90, II'de %84, III %75 ve Evre IVA-B de ise %58'dir. Çin'in güneyi, Güneydoğu Asya, Kuzey ve Güney Afrika ve Alaska bölgeleri en yüksek insidans oranına sahiptir. Avrupa'da, genellikle erkekler arasında 1 yılda 100.000'de iki vakanın altında ve kadınlar arasında 100.000'de bir vakanın altındadır[2]. Buna karşılık, Çin, Güneydoğu Asya ve Kuzey Kutbu bölgesinde ve bu bölgelerden gelen göçmenlerde erkeklerde 100.000'de 30 vaka, kadınlarda 100.000'de 10 vaka görülmüştür. Kanserin eşit olmayan bir coğrafi dağılımı vardır. Hastalık yüküne göre, Güneydoğu Asya ülkeleri küresel kanser yükünün %67'sini oluşturmaktadır[3]. Nazofarenks kanseri genellikle ileri evrelerde teşhis edilir ve bu durum kötü prognoz ile ilişkilidir. Bununla birlikte, kanser erken aşamada potansiyel olarak tedavi edilebilir. Bu nedenle erken teşhis için özellikle yüksek riskli bölgelerde yaşayanların taranması daha yüz güldürücü sonuçlara yol açabilir. Kanserin hassas doğası gereği kemoterapi ve radyoterapi bu kanserin başlıca tedavileridir. Bununla birlikte, nükslerin yaklaşık%10-15'i, kemoterapi ve radyasyon tedavisi uygulandığında uzak organlardaki metastazı olan hastalarda ortaya çıkar

Etiyoloji

Nazofarengeal kanser temel olarak tütün ve alkol kullanımı, insan papilloma virüsü (HPV), Epstein-Barr virüsü (EBV) enfeksiyonu, düşük meyve alımı, tuzlanmış gıda tüketimi gibi bilinen risk faktörleriyle ilişkili olduğu bildirilmiştir *(Tablo 1)*. Genetik ve çevresel risk faktörleri nedeniyle birinci derece akrabalarda nazofarenks kanseri ve bazı diğer kanserlerde risk artmıştır.

Cinsiyet

İncelenen neredeyse tüm popülasyonlarda, Nazofarengeal kanser insidansı erkeklerde 2-3 kat daha fazladır[4].

Yaş

Düşük riskli popülasyonların çoğunda, insidansı yaş arttıkça artar. Buna karşılık, yüksek riskli gruplarda nazofarenks kanseri, bimodal bir yaş dağılımına sahiptir. Birinci pik EBV nedeniyle 15-25 yaşlar arasında, ikinci pik insidansı 50-59 yaşlarında görülmektedir.

Diyet

Endemik bölgelerde bazı yeme alışkanlıkları insidansı artırmaktadır. Nazofarengeal kanser riski ile en tutarlı ve güçlü şekilde ilişkili olan viral olmayan maruziyet, birkaç endemik bölgede geleneksel bir temel gıda olan, tuzlanmış ürünlerin tüketimidir. Bunun da başında tuzlu balık gelmektedir. Tuzlanmış gıdalar ve erken çocuklukta tuzlu balık tüketimi, fermante gıda tüketimi, Çin'de medikal olarak bitki tüketimi gibi alışkanlıklar nazofarenks kanser insidansını arttırmaktadır. Bu besinler hayvanlarda kanserojen olarak bilinen önemli miktarlarda nitrozamin içerir. Nitrozaminlerin mutajen etkisi, direkt genotoksik olması, EBV reaktivatörü olması gibi mekanizmalardır[5].

Ebstein - Barr Virüs

Nonkeratinize nazofarengeal karsinomu Ebstein – Barr virüs (EBV) ile ilişkilidir[6]. Hastalarda genelde viral kapsid antijenine ve erken antijene karşı artmış immunogloblin A seviyeleri mevcuttur. Nazofarenks karsinomunda çeşitli anti-EBV antikorlarının çalışılması 1970'lerden beri uygulanmaktadır. Aktif hastalığı olanlarda (tanı anında ya da relapsta) kontrol grubuna göre (sağlıklılarda veya nazofarengeal kanser dışı kanserlerde) çeşitli anti EBV antikorları pozitif olarak saptanmıştır. Tedavi öncesinde bu antikorların prognostik önemi tartışmalıdır. Yapılan çalışmalarda nazofarengeal kanser saptanmasında EBV DNA düzeyinin sensitivitesi (%96) ve spesifitesi (%93) yüksektir. Dolaşan EBV DNA düzeyi tümör yükü, TNM evresi, rekürrens oranı ve survival ile ilişkilidir. EBV DNA düzeyi TNM evrelemesi yanında risk gruplarının belirlenmesinde ve tedavi kararında potansiyel tamamlayıcıdır. Çeşitli çalışmalarda tedavi sonrasında EBV-DNA düzeyinde artış olması rekürrens riski ile ilişkili bulunmuştur. Bu hastaların acil adjuvan kemoterapiden fayda görüp görmeyeceği araştırılmaktadır ancak bu hastalar çok yakın takip edilmelidir. Bununla beraber tek başına EBV, nazofarenks kanserinin tek nedeni değildir, çünkü dünyadaki hemen hemen tüm yetişkinlere virüs bulaşmaktadır, ancak yalnızca küçük bir kısmında kanser gelişmektedir. Bu nedenle, çevresel ve / veya genetik kofaktörlerin de nazofarenks kanser riskine katkıda bulundukları açıktır.

Human Papilloma Virüs (HPV)

HPV nazofarenks kanseri olan hastaların küçük bir kısmında saptanmıştır ve bu vakaların çoğunda primer bir orofarenks tümörünün uzanımı şeklindedir.

Kalıtım

Genetik faktörler nazofarenks kanser riskini etkiler. Birinci derecede akrabada olması riski 7 kat artırmaktadır. Nazofarenks karsinomu belli HLA haplotipleri ile ilişkilidir (34-37). Ayrıca genetik polimorfizm, örneğin nitrozamin metabolize eden gen CYP2A2 gibi, ile de ilintilidir.

Moleküler Patogenez

Nazofarenks karsinomunun patogenezi net olarak anlaşılamamıştır, ancak çoğul basamaklı bir gelişim olduğu bilinmektedir. Endemik bölgelerde HLA ve karsinogen metabolizmasındaki, detoksifikasyon ve DNA tamirindeki genlerle ilişkili olarak nazofarenks epitel hücresinde DNA hasarı meydana gelir. Kronik olarak nitrozamin gibi karsinojen maruziyeti DNA hasarını artırır ve nazofarenkste klonal genetik değişiklikler ile birlikte çoklu lezyonlara yol açar. Genetik ve epigenetik değişiklikler latent EBV enfeksiyonu ile de etkileşir.

Tablo 1: Nazofarenks kanseri gelişiminde risk faktörleri

Değiştirilebilir Risk Faktörleri	Değiştirilemeyen Risk Faktörleri
EBV	Aile hikayesi
Tuzlanmış balık	Yaş
Kimyasallar (formaldehit)	Cinsiyet
Nazal ilaç kullanımı	Irk
Tütün/alkol kullanımı	Sosyoekonomik düzey
Az meyve, sebze tüketimi HPV	

KAYNAKLAR

(1) *Salehiniya H, Mohammadian M, Mohammadian-Hafshejani A, Mahdavifar N. Nasopharyngeal Cancer In The World: Epidemıology, Incidence, Mortality And Risk Factors, WCRJ 2018; 5 (1): e1046*

(2) *Curado MP EB, Shin HR, Fırtına H, Ferlay J, Heanue M, editörler. Cancer Incidence in Five Continents Volume IX. IARC; Lyon: 2007. IARC Sci Publ No. 160.*

(3) *Lam KO, Lee AW, Choi CW, Sze HC, Zietman AL, Hopkins KI, Rosenblatt E. Global Pattern of Nasopharyngeal Cancer: Correlation of Outcome With Access to Radiation Therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2016 Apr 1; 94 (5): 1106-12.*

(4) *Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Teppo L, Thomas DB editors. Cancer Incidence in Five Continents Volume VIII. IARC Scientific Publication No. 155. Lyon: IARC; 2002*

(5) *Poirier S, Hubert A, de-Thé G, Ohshima H, Bourgade MC, Bartsch H. Occurrence of volatile nitrosamines in food samples collected in three high-risk areas for nasopharyngeal carcinoma. IARC Sci Publ. 1987; (84): 415-9.*

(6) *IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Volume 70: Epstein-Barr virus and Kaposi's herpes virus/human herpes virus 8. Lyon: IARC Press; 1997*

(7) *Aksoy S. Nazofarenks kanserinde sistemik tedaviler. Turkiye Klinikleri J Med Oncol-Special Topics. 2018; 11 (2): 181-4.*

KANSER GÜNDEMİ DERGİSİ Volume 7/2, Mayıs 2019
NAZOFARENKS KANSERİ

NAZOFARENKS KANSERİ PATOLOJİSİ

Dr. Nil Çomunoğlu, Dr. Şebnem Batur
İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı

Özet

Nazofarenks kanserleri, nazofarenksten kaynaklanan, skuamöz diferensiyasyon gösteren karsinomlardır. Son 2017 Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflamasında nonkeratinize skuamöz hücreli karsinom, keratinize skuamöz hücreli karsinom ve bazaloid skuamöz hücreli karsinomlar olarak sınıflandırılırlar. Özellikle nonkeratinize nazofarengeal karsinomların risk faktörleri EBV, tuzlu ve fermente gıdalardır. Nonkeratinize grubun diferensiye ve andiferensiye alt tipi mevcuttur. İmmunhistokimyasal olarak p63, pansitokeratin, sitokeratin 5/6 ile immunpozitiftirler. Nonkeratinize alt tip ise sıklıkla EBER ile ISH yöntemi ile pozitiftir. Morfolojik olarak orofarengeal skuamöz hücreli karsinom, sinonazal andiferensiye karsinom, melanom, epitelde regeneratif atipi, B hücreli lenfoma ve iğsi hücreli sarkomlar ile ayırıcı tanı yapmak gerekebilir.

Anahtar kelimeler: *Nazofarenks karsinomu, patoloji.*

Abstract

Nasopharyngeal carcinomas are carcinomas originating from nasopharynx displaying squamous differentiation. They are classified as non-keratinizing squamous cell carcinoma, keratinizing squamous cell carcinoma and basaloid squamous cell carcinoma in World Health Organization Classification of Tumors in 2017. EBV, salty and fermented foods are risk factors especially for non-keratinizing nasopharyngeal carcinomas. Differentiated and undifferentiated subtypes of non-keratinizing carcinoma group are present. Immunohistochemically nasopharyngeal carcinomas are positive for p63, pancytokeratin and cytokeratin 5/6. Non-keratinizing subtype is frequently positive for EBER by ISH method. Morphological differential diagnosis include epithelial regenerative atypia, oropharyngeal squamous cell carcinoma, sinonasal undifferentiated carcinoma, melanoma, B cell lymphoma and spindle cell sarcomas.

Key words: *Nasopharyngeal carcinoma, pathology.*

Giriş

Nazofarenksten epitelyal, mezenkimal, lenfoid ve nöroektodermal grupta geniş spektrumda tümörler kaynaklanabilir:

Nazofarenksin epitelyal tümörleri olan karsinomlarının sınıflaması (DSÖ 2017)[1]:

A- Nazofarengeal karsinom (NFK)

1- Nonkeratinize skuamöz hücreli karsinom (NK-NFK)

2- Keratinize skuamöz hücreli karsinom (K-NFK)

3- Bazaloid skuamöz hücreli karsinom

B- Nazofarengeal papiller adenokarsinom

C- Tükrük bezi tümörleri:

1- Adenoid Kistik karsinom

2- Tükrük bezinin enlage tümörü

Tanım: Nazofarengeal karsinomlar, skuamöz diferensiyasyon gösteren nazofarenksten kaynaklanan karsinomlardır.

Terminolojik olarak nazofarenks karsinomlarının daha önceki sınıflamada kullanılan sinonimleri:

- Lenfoepitelyal karsinom/lenfoid stroma içeren andiferensiye karsinom
- Skuamöz hücreli karsinom (DSÖ grade1)
- Skuamöz hücreli karsinom (DSÖ grade 2)
- Andiferensiye karsinom (DSÖ grade 3)'lardır[1].

Etyoloji

Keratinize nazofarenks karsinomlar, sigara ve alkol; NK-NFK'lar multifaktöriyel nedenlerle oluşabilir, bu grupta en önemli risk faktörleri: EBV enfeksiyonu, tuzlu ve fermente gıdalardır[2-6]. Yüksek riskli onkojenik HPV tipleri de endemik olmayan bölgelerde HPV ilişkili orofarengeal karsinomlar gibi,nazofarengeal karsinomların patogenezinde rol oynayabilirler ve genellikle NK-NFK tiplerinde görülür[7-10].

Lokalizasyon

Rosenmüller fossa en sık görülen lokalizasyon olup, daha sonra sıklıkla nazofarenksin superior-posterior duvarından kaynaklanırlar.

Makroskopi

Tümör, nazofarenks mukozasında kabarıklık oluşturur. Genellikle mukozada noduler görünüm vardır ve yüzeyde ülserasyon eşlik edebilir. Bazen de kitle makroskopik olarak görülemeyebilir, kör biyopsi alınır[11-14].

Histopatoloji

A- Nonkeratinize Skuamöz Hücreli (NK-NFK)

Yüzey epitelinde diplazi ve insitu komponent pek görülmez. NK-NFK'da sıklıkla solid ve düzensiz adalar, solid kümeler, trabekül oluşturan malign hücreler, değişik oranlarda plazmosit ve lenfositlerle içiçe olarak görülür *(Resim-1)*.

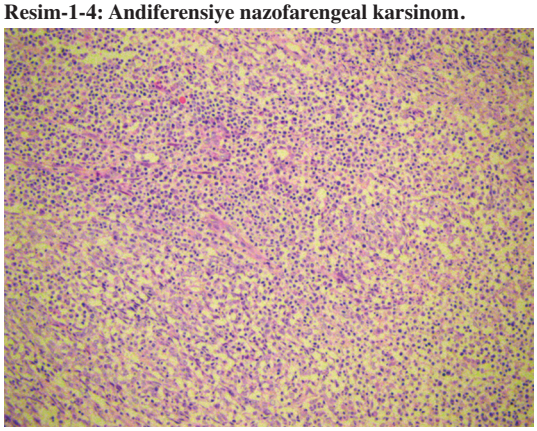
1- Andiferensiye Nazofarengeal Karsinom

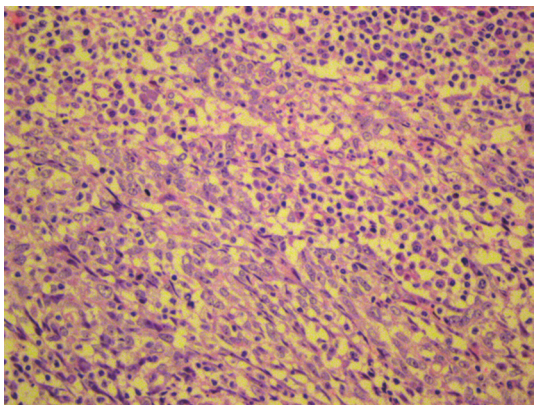
Daha yaygın olarak görülen alt tip olup, tümöral hücreler değişik büyüme paternleri gösterebilir: koheziv olabilir (sinsityal büyüme paterni), hücre adaları yapabilir (Rigaud patern), ya da koheziv hücrelerden oluşan diffüz infiltrasyon yapan (Schmindke patern) büyük tümöral hücreler vardır. Bu paternde, tümöral hücreleri hematoksilen kesitlerde lenfomadan ayırt etmek zor olabilir. Hücreler yuvarlak, oval veziküler nükleuslu, büyük santral nükleollüdür. Tümöral hücreler dar, amfofilik sitoplazmalıdır. Bazen malign hücreler iğsi görünümde olabilir *(Resim1-4)*.

2- Diferensiye Nazofarengeal Karsinom

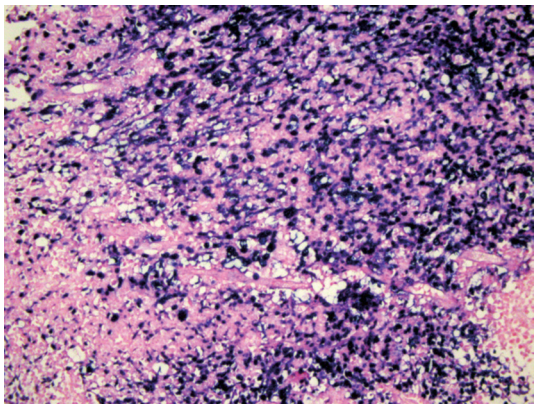
Tümöral hücreler tabakalar ve pleksiform patern oluşturan, arada keratinizasyon gösteren hücreler olup, andiferensiye tipe göre daha küçük hücrelerden oluşur. Nükleus /sitoplazma oranı azalmıştır. Nükleus kromatinden zengin, nükleol oranı daha az belirgindir. Tümöral hücrelerde intersellüler köprüler görülebilir *(Resim-5)*.

Resim-1-4: Andiferensiye nazofarengeal karsinom.

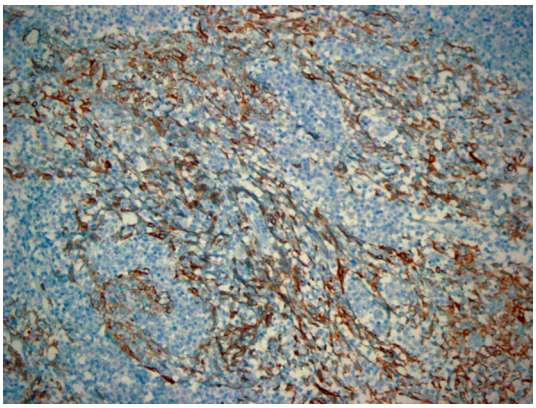




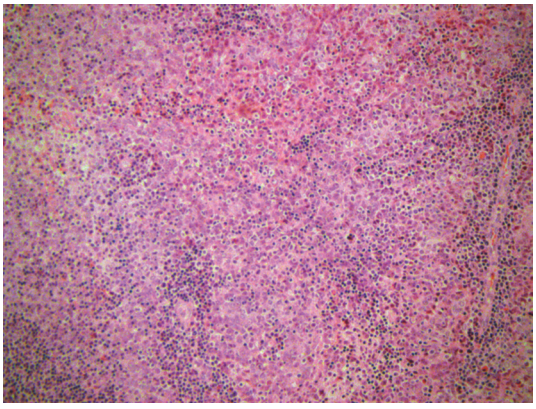
Resim-1-2: *Diffüz infiltrasyon gösteren tümöral hücreler, dar amfofilik sitoplazmalı, büyük, yuvarlak, oval veziküler nükleuslu, belirgin nükleollü hücrelerdir(H&Ex100-400).*



Resim-3: *EBER ile pozitiflik (ISHx200).*



Resim-4: *Tümöral hücrelerde pansitokeratin ile immunpozitiflik (PCKx200).*



Resim-5: *Diferensiye nazofarengeal karsinom: tabakalar oluşturan tümöral hücreler (H&Ex200).*

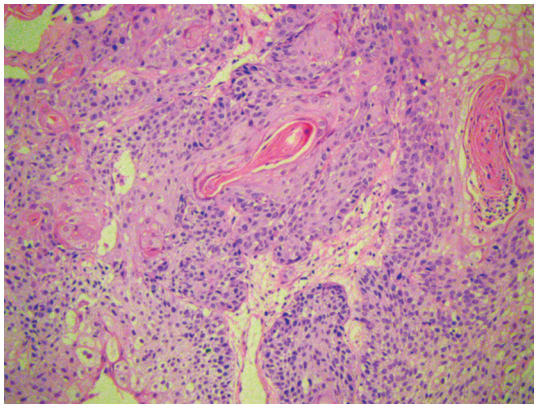
Andiferensiye ve diferensiye tipin klinik olarak sınıflamada bir önemi yoktur.

Tümör içinde lenfosit ve plazmosit hücre agregatları değişken oranda olabilir, bazen tümörün epitelyal orjinli olduğunu tanımada zorluk yaratabilir. Bazı tümörlerde ek olarak eozinofiller, nötrofiller veya epiteloid granulomlar görülebilir. Bu tümörlerde desmoplastik stroma yaygın değildir. Yüzde 10 vakada küçük yuvarlak amiloid globüller olabilir. Papiller formasyon, berrak hücreli değişiklikler, ekstrasellüler ödem sıvısı, mukoid madde veya intrasitoplazmik müsin çok nadir olarak bu tümörlerde görülebilir. Ayırıcı tanıda zorluk çıkarabilir.

Servikal lenf nodu metastazlarında malign hücreler, Reed Sternberg hücrelerine benzeyebileceği için yanlışlıkla Hodgkin lenfoma tanısı alabilirler. Bazen nekrozlaşan epiteloid granulomlar görülebilir. NK-NFK metastazlarında kistik komponent olabilir ve bu da orofarenks karsinom metastazlarıyla karışabilir.

2- Keratinize Nazofarengeal Karsinom

İntersellüler köprüleşme, değişik oranlarda keratinizasyon ve desmoplastik stromanın izlendiği, belirgin olarak skuamöz hücreli diferensiyasyonun izlendiği tümörlerdir *(Resim-6)*. Yüzey epitelinde sıklıkla displazi ve karsinoma insitu görülür. İyi, orta ve az diferansiye olarak gradelenir. Bu alt grupta metastaz daha az sıklıkla görülür. K-NFK'lar denovo olabilirler veya radyoterapiye sekonder gelişebilirler. Bu tümörler nadir olarak adenoid, akantolitik formda olabilir ve adenokarsinom, hatta anjiosarkom ile karıştırılabilirler.



Resim-6: *Keratinize nazofarengeal karsinom: Belirgin skuamöz diferensiyasyon ve keratinizasyon gösteren tümöral hücreler (H&Ex200).*

Tümörler histolojik baskın tümör komponentine göre (%26'dan fazla ise) sınıflandırılırlar. Histolojik tipler arasında benzerlikler olabilir ve her zaman tipleme yapmak kolay olmayabilir[1, 14-18].

Bazaloid Skuamöz Hücreli Karsinom

Diğer baş boyun tümörlerinde görülebildiği gibi nazofarenkste de görülebilir. Özellikte yüksek insidanslı etnik grupta EBV pozitif olabilir. Alkol ve sigara kullanımıyla ilişkilidir. HPV ile ilişkili değildir. Palizadlanan bazaloid hücrelerle keskin geçiş gösteren, skuamöz diferensiyasyon gösteren hücrelerden oluşur. Değişik oranlarda komedonekroz, mukohyalin ve hyalin materyal görülür. Aslında skuamöz hücreli karsinomun yüksek gradeli varyantıdır[1-19, 20].

İmmunhistokimya

NFK'lar p63 kuvvetli pozitiftirler. Sitokeratinlerden AE1/AE3, CAM 5.2, CK 5/6,

OSCAR ve EMA pozitiftir. Bazaloid tipte benzer olarak boyanır[20, 21].

EBV Tespiti

NK-NFK hastalarının çoğunda EBV pozitiftir. En uygun yol ISH yöntemi ile EBER bakmaktır. Servikal lenf nodu metastazlı andiferensiye ve az diferensiye NFK tespitinde EBER yapılması önerilir. NFK açısın-

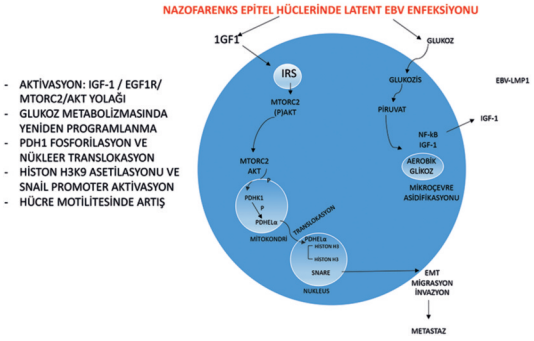
dan tanı koydurucudur. İmmunhistokimyasal LMP1 sensitif ve uygun bir yöntem değildir. PCR yöntemi de tanıda önerilmez. Hatta EBV pozitif birkaç lenfosit yanlış pozitif sonuç verebilir[22, 23].

Genetik Değişikler Genetik Yatkınlık

Kromozom 6p21 MHC bölgesinde HLA geni nazofarengeal karsinom için risk foküsüdür. Ayrıca MHC dışında TNFRSF19 (13q12); MECOM (3q26), CDKN2A/2B (9p21), CLPTM1L/TERT (5p15) bu genomlarla da ilişkili olduğu gösterilmiştir. Son çalışmalarda da MST1R (makrofaj stimüle eden 1 yüzey reseptörü) patojenik heterozigos germline varyantları, özellikle 20 yaşın altında nazofarengeal karsinomların da risk faktörü olarak gösterilmiştir.

NFK'un moleküler özelliklerine baktığımızda hastalığın gelişimi ve progresyonunu stimule eden önemli genetik değişiklikler belirlenmiştir. Bu değişiklikler: NF-kB- negatif regülatörler, CDKN2A/CDKN2B lokusunda kayıplarla ilişkili genetik değişiklikler, CCND1 amplifikasyonu, TP53 mutasyonu ve PI3K/MAPK sinyal yolağı, kromatin modifikasyonu, DNA onarımında mutasyonlardır.

EBV onkoprotein-latent membran proteini (LMP1) sürekli olarak NF-kB yolağını aktive eder, bu yolak nazofarengeal karsinomun patogenezinde önemlidir. Bu patogenez *(Şekil-1)*'de özetlenmiştir[9, 24].



Şekil-1: *Nazofarengeal karsinomların patogenezi.*

Ayrıcı Tanı

Küçük ve ezilme artefaktı gösteren küçük biyopsilerde tanı koymak zor olabilir.

- Orofarengeal nonkeratinize karsinom: Orofarengeal karsinom, dil kökü ve tonsiller bölgenin tabanından kaynaklanır ve sıklıkla p16 immunpozitiftir.

- Sinonazal andiferensiye karsinom: Sinonazal traktı infiltre eder ve lenfositler ve plazmositlerden fakirdir, ayrıca EBER negatiftir.

- Büyük B hücreli lenfoma, Hodgkin lenfoma: Lenfoid markerlarla pozitiftirler.

- Melanom: S100, melan-A, HMB45 ve MiTF pozitifler. Keratin pozitif olup, yanıltıcı olablirler. Bu tümörler EBER negatiftir.

- Metaplastik-reaktif epitelyal atipi: Diplastik hücreler yoktur. Bu alanlar keratinle boyanabileceği için morfoloji çok önemli olup, bu tip olgularda ayırıcı tanı için immunhistokimyasal olarak p53, ki67 yapılabilir.

- İğsi hücreli sarkomlar özellikle iğsi hücreli rabdomyosarkom (RMS) ile karışabilir. RMS immunhistokimyasal olarak: myogenin, desmin, myoD1 pozitiftir[1, 25, 26].

Prognoz ve Prediktif Faktörler

En önemli prognostik faktör hastalığın ortaya çıktığı dönemdeki evredir. Tümör volümünün artışı negatif prognostik faktördür. Her 1cm^3'lük boyut artışı, %1 tümör lokal tedavisinde yetersiz tedavi risk artışı demektir[1, 27, 28].

KAYNAKLAR

(1) *Tumors of The Nasopharnyx. In El Naggar AK, Chan CKC, Grandis Jr, Takata T, Slootweg PJ, WHO Classfications of The Head and Neck Tumors, 4th ed., Lyon, IARC, 2017, 63-70.*

(2) *Armstrong RW, Imrey PB, Lye MS, Armstrong MJ, Yu MC, Sani S. Nasopharyngeal carcinoma in Malaysian Chinese: occupational exposures to particles, formaldehyde and heat. Int J Epidemiol. 2000 Dec; 29 (6): 991-8.*

(3) *Armstrong RW, Imrey PB, Lye MS, Armstrong MJ, Yu MC, Sani S. Nasopharyngeal carcinoma in Malaysian Chinese: salted fish and other dietary exposures. Int J Cancer. 1998 Jul 17; 77 (2): 228-35.*

(4) *Armstrong RW, Armstrong MJ, Yu MC, Henderson BE. Salted fish and inhalants as risk factors for nasopharyngeal carcinoma in Malaysian Chinese. Cancer Res. 1983 Jun; 43 (6): 2967-70.*

(5) *Huang DP, Ho JH, Gough TA. Analysis for volatile nitrosamines in salt-preserved foodstuffs traditionally consumed by southern Chinese. IARC Sci Publ. 1978; (20): 309-14.*

(6) *Huang DP, Ho JH, Webb KS, Wood BJ, Gough TA. Volatile nitrosamines in salt-preserved fish before and after cooking. Food Cosmet Toxicol. 1981 Apr; 19 (2): 167-71.*

(7) *Huang DP, Ho JH, Ng MH. Morphological transformation of nasopharyngeal epithelial cells in vitro by Epstein-Barr virus from B95-8 cells. IARC Sci Publ. 1978; (20): 359-68.*

(8) *Niedobitek G, Hansmann ML, Herbst H, Young LS, Dienemann D, Hartmann CA, Finn T, Pitteroff S, Welt A, Anagnostopoulos I, et al. Epstein-Barr virus and carcinomas: undifferentiated carcinomas but not squamous cell carcinomas of the nasopharynx are regularly associated with the virus. J Pathol. 1991 Sep; 165 (1): 17-24.*

(9) *Zhang J, Jia L, Liu T, Yip YL, Tang WC, Lin W, Deng W, Lo KW, You C, Lung ML, Lung HL, Cheung AL, Tsao SW, Tsang CM. mTORC2-mediated PDHE1α nuclear translocation links EBV-LMP1 reprogrammed glucose metabolism to cancer metastasis in nasopharyngeal carcinoma. Oncogene. 2019 Jun; 38 (24): 4669-4684. doi:10.1038/s41388-019-0749-y.*

(10) *Robinson M, Suh YE, Paleri V, Devlin D, Ayaz B, Pertl L, Thavaraj S. Oncogenic human papillomavirus-associated nasopharyngeal carcinoma: an observational study of correlation with ethnicity, histological subtype and outcome in a UK population. Infect Agent Cancer. 2013 Aug 12; 8 (1): 30. doi:10.1186/1750-9378-8-30.*

(11) *Hoe JW. Computed tomography of nasopharyngeal carcinoma. A review of CT appearances in 56 patients. Eur J Radiol. 1989 May; 9 (2): 83-90.*

(12) *Hsu MM, Tu SM. Nasopharyngeal carcinoma in Taiwan. Clinical manifestations and results of therapy. Cancer. 1983 Jul 15; 52 (2): 362-8.*

(13) *Lee AW, Foo W, Law SC, Poon YF, Sze WM, O SK, Tung SY, Lau WH. Nasopharyngeal carcinoma: presenting symptoms and duration before diagnosis. Hong Kong Med J.1997 Dec; 3 (4): 355-361.*

(14) *Loh KS, Petersson F. Nonexophytic nasopharyngeal carcinoma: high frequency of advanced lymph node and distant metastasis. Otolaryngol Head Neck Surg. 2011 Oct; 145 (4): 594-8. doi: 10.1177/0194599811411141.*

(15) *Chen CL, Su IJ, Hsu MM, Hsu HC. Granulomatous nasopharyngeal carcinoma: with emphasis on difficulty in diagnosis and favorable outcome. J Formos Med Assoc. 1991 Apr; 90 (4): 353-6.*

(16) *Jain D, Parkash V, Li M, Gill J, Crouch J, Howe G, Tallini G. Epstein-Barr virus RNA detection and glandular differentiation in nasopharyngeal carcinoma: report of 2 cases. Arch Pathol Lab Med. 2000 Sep; 124 (9): 1369-72.*

(17) *Carbone A, Micheau C. Pitfalls in microscopic diagnosis of undifferentiated carcinoma of nasopharyngeal type (lymphoepithelioma). Cancer. 1982 Oct 1; 50 (7): 1344-51.*

(18) *Lennert K, Kaiserling E, Mazzanti T. Diagnosis and differential diagnosis of lymphoepithelial carcinoma in lymph nodes: histological, cytological and electron-microscopic findings. IARC Sci Publ. 1978; (20): 51-64.*

(19) *Banks ER, Frierson HF Jr, Mills SE, George E, Zarbo RJ, Swanson PE. Basaloid squamous cell carcinoma of the head and neck. A clinicopathologic and immunohistochemical study of 40 cases. Am J Surg Pathol. 1992 Oct; 16 (10): 939-46.*

(20) *Müller E, Beleites E. The basaloid squamous cell carcinoma of the nasopharynx. Rhinology. 2000 Dec; 38 (4): 208-11. Review.*

(21) *Franchi A, Moroni M, Massi D, Paglierani M, Santucci M. Sinonasal undifferentiated carcinoma, nasopharyngeal-type undifferentiated carcinoma, and keratinizing and nonkeratinizing squamous cell carcinoma express different cytokeratin patterns. Am J Surg Pathol. 2002 Dec; 26 (12): 1597-604.*

(22) *Hsiao JR, Jin YT, Tsai ST. EBER1 in situ hybridization as an adjuvant for diagnosis of recurrent nasopharyngeal carcinoma. Anticancer Res. 1998 Nov-Dec; 18 (6B): 4585-9.*

(23) *Hsiao JR, Jin YT, Tsai ST. EBER1 in situ hybridization as an adjuvant for diagnosis of recurrent nasopharyngeal carcinoma. Anticancer Res. 1998 Nov-Dec; 18 (6B): 4585-9.*

(24) *Lin DC, Meng X, Hazawa M, Nagata Y, Varela AM, Xu L, Sato Y, Liu LZ, Ding LW, Sharma A, Goh BC, Lee SC, Petersson BF, Yu FG, Macary P, Oo MZ, Ha CS, Yang H, Ogawa S, Loh KS, Koeffler HP. The genomic landscape of nasopharyn-*

geal carcinoma. Nat Genet. 2014 Aug; 46 (8): 866-71. doi: 10.1038/ng.3006.

(25) Nasopharyngeal carcinoma. Barnes L, Chiosea SI, Seathala RJ. (Eds), Head and Neck Pathology, 1th ed., Newyork, Demos, 2011, 64-67.

(26) Nasopaharyngeal carcinoma. Thompson LDR, Venig BM, Barnes L. (Eds), Diagnostic Pathology Head and Neck, 2nd ed., Philadelphia, Elsevier, 2016, 214-223.

(27) Chang CC, Chen MK, Liu MT, Wu HK. The effect of primary tumor volumes in advanced T-staged nasopharyngeal tumors. Head Neck. 2002 Oct; 24 (10): 940-6.

(28) Sze WM, Lee AW, Yau TK, Yeung RM, Lau KY, Leung SK, Hung AW, Lee MC, Chappell R, Chan K. Primary tumor volume of nasopharyngeal carcinoma: prognostic significance for local control. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2004 May 1; 59 (1): 21-7.

KANSER GÜNDEMİ DERGİSİ Volume 7/2, Mayıs 2019
NAZOFARENKS KANSERİ

NAZOFARENKS KANSERİNDE RADYOLOJİK GÖRÜNTÜLEME

Dr. Deniz Aliş[1], Dr. Osman Kızılkılıç[2]
(1) Mehmet Akif Ersoy Eğitim Araştırma Hastanesi, Radyoloji Bölümü
(2) İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı

Özet

Nazofarengeal karsinom nazofarenks kanserlerinin en sık görülen tipidir ve büyük çoğunluğu Rosenmüller fossasından köken alır. Nazofarengeal karsinomların tanı, evreleme ve tedavi cevaplarının belirlenmesinde görüntüleme yöntemleri büyük önem taşır. Nazofarengeal karsinomların görüntülemesinde rutin olarak kullanılan radyolojik yöntemler bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'dir. MRG yumuşak doku çözünürlüğünün yüksek olması nedeniyle BT'ye oranla çok daha etkin tanısal başarıya sahiptir ve son yıllarda hem tanı ve evrelemede, hem de tedaviye olan yanıtın değerlendirilmesinde altın standart radyolojik yöntem haline gelmiştir. Biz bu derlemede nazofarengeal karsinomlu hastalarda tümörün tanısı, tümörün lokal yayılımı, lenf nodu ve sistemik metastazlarının tespitinde ve bunlara ek olarak tedavi yanıtının değerlendirilmesinde ve hastalığın ayırıcı tanısının yapılmasında radyolojik görüntülemenin rolünü ve tümörün önemli ayırt edici özelliklerini ortaya koyduk.

Anahtar kelimeler: *Nazofarenks karsinomu, radyolojik görüntüleme.*

Abstract

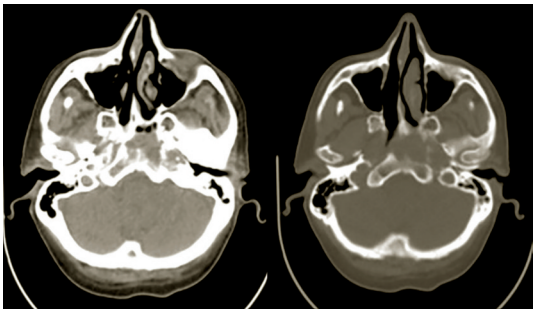
Nasopharyngeal carcinoma is the most common type of nasopharynx cancers, and nasopharyngeal carcinoma commonly arises from the fossa of Rosenmüller. Imaging modalities play a significant role in the tumor diagnosis, tumor staging, and the evaluation of the treatment response. Computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI) is the routinely used radiologic modalities for the nasopharyngeal carcinoma. MRI has superior diagnostic performance compared with CT given to its better contrast resolution and is being increasingly used for the diagnosis and treatment response of nasopharyngeal carcinoma. In this paper, we described the role of imaging modalities, particularly MRI and CT, in the diagnosis of nasopharyngeal carcinoma as well as their role in assessing lymph nodes, systemic metastases, treatment response of the tumor, and differential diagnosis.

Key words: *Nasopharyngeal carcinoma, radiological imaging.*

Nazofarengeal karsinom nazofarenks kanserlerinin yaklaşık %70 kadarını oluşturur[1]. Nazofarengeal karsinom genelde 40-60 yaşları arasında görülür ve erkeklerde görülme oranı kadınlardan 3 kat daha fazladır[1]. Nazofarengeal karsinomların büyük çoğunluğu Rosenmüller fossasından köken alır[1, 2]. Rosenmüller fossası, görüntülemelerde nazofarenksin en kranyalinde kalan kesitlerde her iki yarımda yer alan lateral farengeal resesler olarak tanımlanır[1, 2, 3]. Nazofarengeal karsinomların görüntülemesinde rutin olarak kullanılan radyolojik yöntemler bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'dir[3-5]. MRG, nazofarengeal karsinomların tanısında BT'ye göre daha yüksek tanısal doğruluk oranına sahiptir. Nazofarengeal karsi-

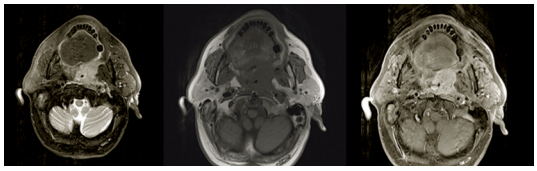
nomlu hastalarda görüntüleme yöntemleri tümörün tanısında kullanılmakla birlikte; ayrıca tümörün lokal yayılımı, lenf nodu ve sistemik metastazlarının tespitinde kullanılır. Bunlara ek olarak tedavi yanıtının değerlendirilmesinde ve hastalığın ayırıcı tanısının yapılmasında da kritik öneme sahiptir[3-5].

Güncel radyolojik yaklaşımda, MRG incelemede yaşanan gelişmeler sayesinde BT incelemenin nazofarengeal karsinomların değerlendirilmesinde yeri azalmıştır[3-7]. BT incelemede erken evre lezyonları çevre adenoid dokudan ayırmak mümkün olmamaktadır. Daha büyük boyuta ulaşan tümörlerin kafa tabanı, foramen lacerum, foramen ovale, ve östaki borusuna yaptığı invazyonlar BT inceleme ile gösterilebilir[7,8]. Bazı hastalarda tümör kafa tabanındaki boşlukların dışında direk olarak kemik dokuya da invazyon gösterebilir. Bu hastalarda klivus, kavernöz sinüs ve temporal kemik invazyonlarının gösterilmesinde BT son derece başarılıdır[7,8] *(Resim 1)*. Bu tip invazyonlar nazofarenks karsinomunda agresif seyire işaret eder. BT inceleme kontrastlı olarak gerçekleştirilirse tümör çevre dokulardan heterojen kitlesel kontrast boyanması sayesinde ayırt edilebilir. BT incelemede boyun lenf nodları mutlaka değerlendirilmelidir. Nazofarengeal karsinomlu hastalarda genellikle ilk olarak retrofarengeal lenf nodları etkilenmekle birlikte olguların yaklaşık üçte birinde seviye II lenf nodları ilk olarak tutulabilir[9,10].

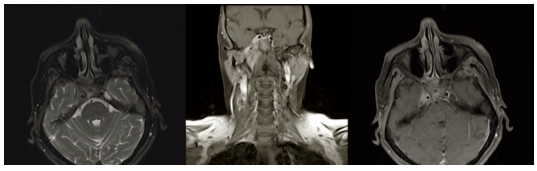


Resim 1. *Nazofarenks CA saptanan olguya ait aksiyel plan, kontrastsız BT görüntüleri.* ***Resim 1a.*** *Aksiyel planda yumuşak doku penceresinde görüntüde nazofarenks sol yarısında yumuşak dokuda asimetrik kalınlaşma olarak görülen kitle izlenmektedir.* ***Resim 1b.*** *Aynı kesitin kemik pencere görüntüsünde kitlenin komşuluğundaki klivus ve oksipital kemik sol yarısına infiltrasyon oluşturduğu görülmektedir.*

Nazofarengeal karsinom tanısında rutin olarak kullanılan MRG protokolleri kafa tabanındaki olası invazyonların ve tümörün perinöral yayılımının değerlendirilebilmesi amacıyla T1 ağırlıklı aksiyel, sagital ve koronal planları içeren intravenöz kontrastlı ve kontrastsız inceleme ile erken submukozal yayılımın değerlendirilebilmesi amacıyla T2 ağırlıklı aksiyel hızlı spin-eko imajlardan oluşmalıdır[4,5]. Çekilen MRG incelemelerin kesit kalınlığı en fazla 5 mm olarak ayarlanmalıdır. Konvansiyonel sekanslar dışında difüzyon ağırlıklı görüntüleme ve MRG-spektroskopi servikal lenfadenopatilerin saptanması, değerlendirilmesinde ve ayrıca metastatik lenfadenopati ile lenfomaya bağlı tutulumun ayırt edilebilmesinde kullanılabilir[11,12]. MRG incelemede T1 ağırlıklı görüntülerde tümör genel olarak çevre kas dokularla izointens karakterdedir. T2 ağırlıklı görüntülerde ise çevre kas dokulara göre hafif veya belirgin hiperintens karakter gösterebilir[11-13]. T2 ağırlıklı görüntülerde orta kulaktaki seröz otite bağlı gelişebilecek sıvının değerlendirilmesi de tanıya yardımcı olmak anlamında önem taşır[4,5,11-13] *(Resim 2)*. İntra-venöz kontrast madde verilmesinden sonra elde edilen T1 ağırlıklı görüntülerde tümörün tıpkı BT incelemede olduğu gibi heterojen karakterde kontrast tutulumu göstermesi tipiktir[4,5,11-13]. MRG incelemede kontrastlı seriler mutlaka yağ baskılama tekniği kullanılarak elde edilmelidir. Nazofarengeal karsinomlu hastalarda MRG incelemede perinöral yayılımın mutlaka araştırılması gerekir *(Resim 3)*.



Resim 2. *NF CA saptanan olguya ait MR görüntüleri.* ***Resim 2a.*** *Aksiyel planda T2 ağırlıklı yağ baskılı MR görüntüsünde nazofarenks sol yarısında lateral resesi oblitere eden parafarengeal alana ve dil köküne uzanımı görülen, hiperintens solid karakterde kitle izlenmektedir.* ***Resim 2b.*** *Aksiyel planda T1 ağırlıklı MR görüntüsünde nazofarenks sol yarısında lateral resesi oblitere eden parafarengeal alana ve dil köküne uzanımı görülen, hipointens solid karakterde kitle izlenmektedir.* ***Resim 2c.*** *Aynı kesitin kontrast sonrası yağ baskılı T1 ağırlıklı görüntüde belirgin kontrast tuttuğu görülmektedir.*



Resim 3. *Perinöral yayılım oluşturan nazofarenks CA olgusunun görüntüleri.* ***Resim 3a.*** *Aksiyel planda T2 ağırlıklı yağ baskılı.* ***Resim 3b.*** *Koronal planda ve Resim 3c. Sagittal planda kontrast sonrası yağ baskılı T1 ağırlıklı görüntülerde nazofarenks sağ yarısından köken alan kitle ve sağ kavernöz sinüse uzanan perinöral yayılım ve kavernöz sinüs infiltrasyonu izlenmektedir.*

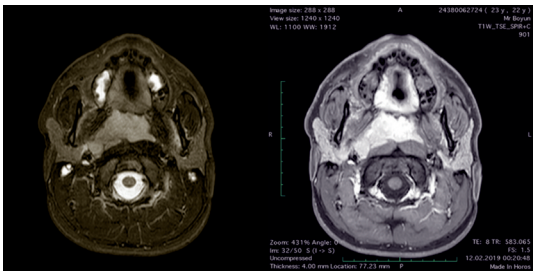
Görüntüleme yöntemleri nazofarengeal karsinomların tanısına katkı sunduğu gibi hastalarda TNM evrelemesinin yapılmasında da çok önemli rol oynar. Nazofarengeal karsinomda Amerikan Kanser Komitesinin TNM evreleme sistemi kullanılır[14]. Nazofarenks karsinomunun TNM evrelemesi *(Tablo 1)*'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Nazofarinks karsinomunun TNM evrelemesi

Kategori	Tanım
T evresi	Primer Tümör
T1	Tümör nasofarinkse, orofarinkse veya nazal kaviteye sınırlı
T2	Tümör parafaringeal alana uzanımlı
T3	Tümör kafa tabanı veya paranasal sinus invazyonu göstermiş
T4	Tümör intrakranyal yayılım, kranyal sinir invazyonu, orbita veya hipofarinkse uzanım göstermiş
N evresi	Bölgesel lenf nodları
N1	Retrofaringeal lenf nodlar
N2	≤6 cm boyutta tek taraflı supraklavikular fossanın üzerinde yer alan lenf nodları
N3	≤6 cm boyutta bilateral supraklavikular fossanın üzerinde yer alan lenf nodları
N4	>6 cm boyutta veya supraklavikular fossada yer alan lenf nodları
M evresi	Uzak metastaz
M0	Metastaz yok
M1	Metastaz var

Nazofarenks Karsinomunun Lokal Yayılımı

Rosenmuller fossasında yer alan tümör anterior, lateral, posterior, inferior veya süperiora doğru yayılım gösterebilse de nazofarengeal karsinom en sık olarak anteriora doğru ilerleyerek nazal kaviteye uzanır[15]. Bu uzanımda tümör ayrıca sfenopalatin foramenden geçerek pterigopalatin fossayı infiltre edebilir ve bu hastalarda infiltrasyonun belirlenmesinde yağlı planların silinmesinin gösterilmesinde MRG inceleme BT'ye göre çok daha başarılıdır *(Resim 3)*. Pterigopalatin fossayı dolduran tümörler maksiller sinir ve mandibular sinir invazyonu yapabilirler[15]. Maksiller ve mandibular sinir invazyonları kontrastlı T1 ağırlıklı MRG sekansları ile rahatlıkla tanınabilir[15]. Nazofarengeal karsinomlar lateral doğru yayılarak parafarengeal boşlukları invaze edebilirler. Bu hastalarda normalde tamamen yağlı doku ile dolu olan bu boşluklardaki yağ dokunun kısmen veya tamamen silinmesi invazyonu göstermek için çok önemlidir[16] *(Resim 4)*. Laterale doğru yayılan tümörler mandibular siniri infiltre edebilir ve bu hastalarda çiğneme kasları atrofiye gider. Atrofiye uğrayan kaslar MRG incelemede T2 sinyal artışı ve kas kitle azalışı ile karakterizedir. Çok nadiren de olsa tümörler laterale yayılarak karotid üçgeni infiltre edebilir ve IX, X, XI ve XII. kranyal sinirleri invaze edebilir[16]. Tümör posteriora yayılarak prevertebral kasları ve vertebra korpuslarını invaze edebilirken, inferiora yayılarak orafarinkse uzanabilir. Bu yayılımlar MRG incelemede rahatlıkla ortaya konabilmektedir. Nazofarengeal karsinomların süperiora uzanarak intrakranyal alana uzanım göstermesi uzun yıllar tartışıla gelmiş bir antitedir. Uzun yıllar boyunca nazofarengeal karsinomların kafa içerisine yayılmasında ana yolun foramen lacerum olduğu düşünülmüştür[17-19]. Bu inanış BT incelemenin nazofarengeal karsinom tanısında sık kullanılmasıyla evrilmiş ve tümörün kafa içerisine yayılma yolunun direk kemik erozyonu olduğu gösterilmiştir[17-19]. Bununla birlikte MRG'nin giderek artan kullanımı günümüzde tümörün en sık intrakranyal yayılım yolunun foramen ovale üzerinden mandibular sinir invazyonu ile birlikte olduğunu göstermektedir[8] *(Resim 3)*. Nazofarengeal karsinomlu hastalarda tümörün uzanımı dışında aynı zamanda tümörün total hacmi prognoz açısından çok önemlidir[21]. Ancak hacim ölçümlerinde standardizasyon ile ilgili sorunlar olması nedeniyle güncel TNM evrelemesinde tümör hacmi bir kriter olarak kullanılmamaktadır. Artan teknoloji ile birlikte günümüzde yarı-otomatik tümör hacim ölçümleri mümkündür. Yapılan çalışmalarda bu ölçümler ile ortaya konan tümör hacminin, hastalığın prognozu ve tümörün TNM evresi ile korele olduğu gösterilmiştir[21,22].

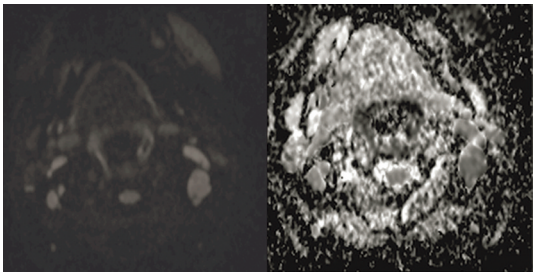


Resim 4. Resim 4a. *Aksiyel planda T2 ağırlıklı yağ baskılı görüntü.* ***Resim 4b.*** *Aksiyel planda T1 ağırlıklı yağ baskılı görüntü, nazofarenks sağ yarısında köken alan ve parafarengeal alana büyüme gösteren, sağda parafearengeal lenf nodunun da eşlik ettiği kitle görülmektedir.*

Nazofarenks Karsinomunun Lenfatik Yayılımı

Servikal lenfadenopati (LAP), nazofarengeal karsinomların en sık ilk başvuru bulgusudur ve ilk tanı anında hastaların yaklaşık %75'inde palpe edilebilen LAP mevcuttur[10,22,23]. Nazofarengeal karsinomlu hastaların yaklaşık %80'inde ise bilateral servikal LAP görülebilir. Nazofarengeal karsinomlu hastaların sadece %10'undan daha azı N0 evresinde yani lenf nodu metastazı olmadan tanı alırlar[10,22,23]. Nazofarengeal karsinomda her ne kadar ilk lenf nodu istasyonu retrofarengeal lenf nodları olarak düşünülse de hastaların %35'lik bir kısmında retrofarengeal yayılım olmadan servikal LAP görülebilir. Retrofarengeal LAP'lar MRG incelemede yüksek doku kontrastı sayesinde BT incelemeye göre daha rahat şekilde saptanabilir *(Resim 5)*. Retrofarengeal LAP saptanan hastalar evre N1 olarak kabul edilir[14]. Lenf nodu metastazı kural olarak sırayla yukarıdan aşağıya doğru yayılım şeklindedir ve üst servikal bölgede alt bölgeye göre daha büyük LAP'lar mevcuttur. Nazofarengeal karsinomda servikal lenf nodu istasyonlarının son durağı supraklavikular lenf nodları olarak kabul edilir[23,24]. TNM evrelemesine göre supraklavikular fossanın üzerinde boyutu 6 cm'den az tek taraflı LAP evre N2, bilateral LAP evre N3 ve 6 cm'den büyük tüm LAP'lar evre

N4 kabul edilir[14]. Hastalarda supraklavikular LAP mevcut ise bu durum tümör hücrelerinin torasik duktusu invaze ederek sistemik dolaşıma geçme riskinin belirgin arttığını gösterir ve bu hastalar bu nedenle N4 olarak kategorize edilirler[14].



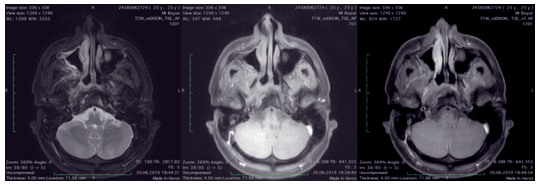
Resim 5. *Nazofarenks CA saptanmış olguda servikal lenf adenopati.* ***Resim 5a.*** *Aksiyel planda trase diffüzyon ağırlıklı görüntü.* ***Resim 5b.*** *Aksiyel planda diffüzyon ağırlıklı görüntüleme ADC haritalama görüntüsünde büyüğü boyun sol yarısında 2A istasyonunda olan çok sayıda, kısıtlanma gösteren lenf adenopatiler görülmektedir.*

Nazofarenks Karsinomunun Metastatik Yayılımı

Baş ve boyun bölgesinin diğer tümörleri ile kıyaslandığında nazofarengeal karsinomlar daha yüksek oranda sistemik metastaz yapma eğilimi gösterirler ve hastaların yaklaşık %5'i tanı anında metastatik hastalığa sahiptir[24, 25]. Ayrıca hastaların %30'unda radyoterapi sonrasında sistemik metastaz şeklinde nüks olabilir ve bu hastaların da %90'ı bir yıl içerisinde hayatını kaybeder[24, 25]. TNM evrelemesine göre M0 hastalarda metastaz olmadığını, M1 ise metastatik hastalık varlığını ifade eder[14]. Nazofarengeal karsinomlu hastalarda sıklık sırasına göre kemik, akciğer ve karaciğer metastazları görülür[24, 25]. Uluslararası rehberlerde N2 ve üzeri lenf nodu tutulumu varlığında PET-BT ile metastaz saptamaya yönelik tüm vücut taraması önerilmektedir[14]. Yapılan çalışmalarda tüm vücut MRG incelemenin de PET-BT ile benzer tanısal başarı gösterdiği ortaya konmuştur. Bununla birlikte iki metodun birlikte kullanımının tanısal başarıda artış sağlamadığı gösterilmiştir[26].

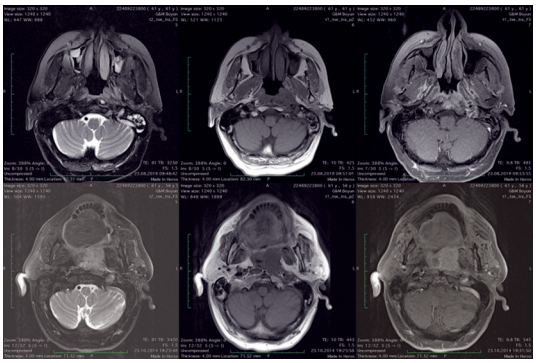
Tedavi Sonrası Görüntüleme

Nazofarengeal karsinom nedeniyle radyoterapi almış hastalarda tedavi sonrası ilk görüntülemenin 2 ila 3 ay sonrasında yapılması önerilmektedir[27, 28]. Tedavi sonrasında tümörün hacminin belirgin oranda azalması beklenir. Bu hastalarda primer tümör lokalizasyonunda rezidü yumuşak doku bulunması beklenen bir bulgudur ve genelde bu doku granülasyon dokusu veya fibrotik dokudur[27, 28]. Fakat BT inceleme ile olası nüks, rezidü tümör ya da post-operatif dokuların ayırt edilmesi mümkün değildir. Bu hastalarda PET-BT ile rezidü tümör veya post-operatif doku ayrımı yapılabilir. MRG incelemede T2 ağırlıklı görüntülerde düşük sinyali, ekspansil olmayan yapısı ve kontrast tutulumu olmaması ile olgunlaşmış granülasyon dokusu, T2 ağırlıklı görüntülerde orta derecede sinyal gösteren ve kontrast tutan rezidü/nüks tümörden ayırt edilebilir *(Resim 6)*[27, 28, 29]. Bununla birlikle olgunlaşmamış post-operatif skar dokusu da T2 ağırlıklı görüntülerde orta derecede sinyal gösterdiğinden rezidü/nüks tümörden ayrımı mümkün olmayabilir. Ayrıca tedavi öncesinde parafarengeal alanda, pterigopalatin fossada veya kafa tabanında infiltrasyona bağlı sinyal değişiklikleri mevcut ise, bu sinyal değişimleri tedavi sonrasında da saptanabilir[27, 28, 29]. Farenks duvarında tedaviye bağlı mukozit ile uyumlu sinyal artışları beklenen bir bulgudur. Tedavi sonrasında görüntülemede metastatik LAP saptanması durumunda hastalar genelde boyun diseksiyonuna yönlendirilirler. PET-BT inceleme, görüntüleme yöntemleri arasında tedavi sonrası lenfatik hastalığın değerlendirmesinde en başarılı yöntemdir[27-29].



Resim 6. *Nazofarenks CA nedeniyle radyoterapi yapılmış olgunun tedavi sonrası takip incelemeleri.* ***Resim 6a.*** *Aksiyel planda yağ baskılı T2 ağırlıklı görüntüde nazofarenks sağ yarımında T2 sinyal artışı olduğu ancak bu bölgede belirgin kitle kalmamış olduğu görülmektedir.* ***Resim 6b.*** *Aksiyel planda kontrast öncesi ve Resim 6c. kontrast sonrası, yağ baskılı T1 ağırlıklı görüntülerde nazofarenks sağ yarımında yumuşak doku kalınlığının sola göre fazla olduğu ancak rezidüel kontrast tutan kitle olmadığı görülmektedir.*

Tedavi sonrası ilk görüntülemenin ardından kontrol görüntüleme incelemeleri genelde 3 ila 6 ay aralıklar ile 2 yıl boyunca sürdürülür. İlk incelemede saptanan parafarengeal alanda, pterigopalatin fossada veya kafa tabanındaki sinyal değişimlerinin stabil olarak kalması veya azalması beklenir. Nazofarenks fibrotik doku gelişimine bağlı olarak irreguler bir şekil kazanır ve lateral farengeal resesler silinir *(Resim 6)*. Primer tümör lokalizasyonunda tedavi sonrası ilk incelemeye göre herhangi bir yumuşak doku boyut artışı veya yeni gelişen yumuşak doku, aksi ispat edilinceye kadar nüks kabul edilmelidir *(Resim 7)*[27-29]. Ayrıca boyunda yeni gelişen veya boyut artışı gösteren tüm lenf nodları metastaz açısından değerlendirilmeli ve ince iğne aspirasyon biyopsisi ile ek inceleme önerilmelidir[27-29].



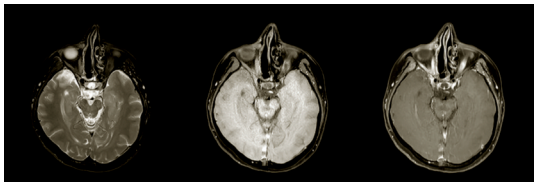
Resim 7. *Nazofarenks CA nedeniyle radyoterapi yapılmış ve nüks saptanan hastaya ait görüntüler.* ***Resim 7a.*** *Aksiyel planda yağ baskılı T2 ağırlıklı görüntüde nazofarenks sol yarımında T2 sinyal artışı olduğu ancak bu bölgede belirgin kitle kalmamış olduğu, solda seröz otite ait havalanma kaybı görülmektedir.* ***Resim 7b.*** *Aksiyel planda kontrast öncesi ve* ***Resim 7c.*** *kontrast sonrası, yağ baskılı T1 ağırlıklı görüntülerde nazofarenks sol yarımında yumuşak doku kalınlığının sola göre fazla olduğu ancak rezidüel kontrast tutan kitle olmadığı görülmektedir.* ***Resim 7d.*** *Aksiyel planda yağ baskılı T2 ağırlıklı görüntüde nazofarenks sol yarımında hiperintens karakterde, önceki incelemede görülmeyen nüks kitle geliştiği görülmektedir.* ***Resim 7e.*** *Aksiyel planda kontrast öncesi ve Resim 7f. kontrast sonrası, yağ baskılı T1 ağırlıklı görüntülerde nazofarenks sol yarımında önceki incelemede görülmeyen nüks kitle gelişmiş olduğu görülmektedir.*

Tedavi Sonrası Komplikasyonların Görüntülenmesi

Nazofarengeal karsinom tedavisinden sonra görülen komplikasyonların oranı hedefe yönelik ışınlama tedavisinin giderek artan şekilde kullanılması ile azalmaya başlamıştır. Tedavi sonrasında temporal lob nekrozu, ensefalit, trismus ve kranyal sinir palsileri gibi nörolojik komplikasyonlar ile kemik nekrozu, kas inflamasyonları ve radyasyona bağlı tümör gelişimi gibi nörolojik olmayan komplikasyonlar görülebilir[30-32].

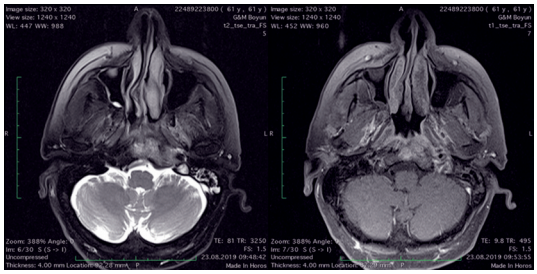
Hedefe yönelik tedavi almayan hastaların %35 kadarında trismus görülebilir. Trismus gelişen hastalarda mutlaka MRG inceleme yapılarak perinöral tümör yayılımı veya rekürren tümör varlığı araştırılmalıdır. Radyasyona bağlı miyopatik değişimler kaslarda atrofi, artmış T2 ağırlıklı görüntü sinyali ve kitlesel kontur çizen lezyon olmaması ile karakterizedir[30-32].

Temporal lob hasarı hastaların %3'lük bir kesiminde tedavi sonrasındaki ilk 15 yıl içinde gözlenebilir. Hastalarda MRG incelemede hem gri hem beyaz cevherde T2 sinyal değişimleri ve eşlik eden kontrast tutulumları gözlenebilir *(Resim 8)*[33]. Temporal lob hasarının sıklığı hedefe yönelik radyoterapi sonrasında giderek azalmıştır. Hastalarda temporal lob nekrozu ile olası tümör nüksünün ayrımı mutlaka yapılmalıdır. Temporal lob nekrozu intra-aksiyel alanda gerçekleşen bir durumken, rekürren kafa tabanı yayılımı ekstra-aksiyel alanda yer alır. Ayrıca temporal lob nekrozunda sıklıkla beyin ödemi görülürken nüks tümörlerde beyin ödemi beklenen bir bulgu değildir[33]. Temporal lob nekrozu, manyetik rezonans spektroskopi incelemede erken fazlarda demiyelinizasyona bağlı olarak azalmış N-asetil aspartat ve kreatinin pikleri ve artmış kolin piki ile karakterizedir; artmış kolin piki primer beyin tümörleri ile tanısal ayrımı güçleştirir[34]. Geç fazlarda ise azalmış N-asetil aspartat, kolin ve kreatinin pikleri görülür. PET-BT inceleme tümör nüksünü temporal lob nekrozundan ayırmada son derece başarılıdır. Nüks tümörlerde artmış radyoaktif madde tutulumu mevcutken temporal lob nekrozunda tutulum beklenmez.



Resim 8. *Nazofarenks CA nedeniyle radyoterapi uygulanan hastaya ait görüntüler.* ***Resim 8a.*** *Aksiyel planda yağ baskılı T2 ağırlıklı görüntüde sağ temporal ön bölümünde radyoterapi ile ilişkili ödem ve sinyal artışı izlenmektedir.* ***Resim 8b.*** *Aksiyel planda T1 ağırlıklı ve Resim 8c. kontrast sonrası T1 ağırlıklı görüntülerde sağ temporal lobun ön bölümündeki ödem alanında belirgin patolojik kontrastlanmanın olmadığı görülmektedir.*

Osteoradyonekroz tedaviden sonra ilk bir yıl içinde görülebilir. Osteoradyonekrozun tedavi sonrasında osteoblastların vasküler hasara bağlı olarak parçalanması nedeniyle ortaya çıktığı düşünülmektedir[35]. Kafa tabanı, servikal vertebralar ve mandibula sıklıkla etkilenir. Bu bölgelerde osteolitik ve osteosklerotik lezyonlar bir arada görülür. Ayrıca kemikte parçalanma ve nekroz görüntülemede saptanabilir. Kemiğe komşu alanda oluşabilecek inflamatuar yumuşak doku değişimleri nüks tümörü veya osteomyeliti taklit edebilir *(Resim 9)*.



Resim 9. *Nazofarenks CA nedeniyle radyoterapi uygulanan hastaya ait görüntüler.* ***Resim 9a.*** *Aksiyel planda yağ baskılı T2 ağırlıklı görüntüde nazofarenks sol yarımında T2 sinyal ar-*

tışı ve komşu oksipital kemikte sinyal artışı görülmektedir. ***Resim 9b.*** *Aksiyel planda yağ baskılı T1 ağırlıklı kontrast sonrası görüntüde nazofarenks sol yarımında ve komşu oksipital kemikte kontrastlanma görülmektedir.*

Nazofarengeal karsinom hastalarında tedavi sonrasında radyasyon ile ilişkili tümörler gelişebilir. Radyasyon ile ilişkili tümör tanısı için tümörün radyasyon alanı içerisinde ortaya çıkması, histolojisinin primer tümörden farklı olması ve radyasyon tedavisi üzerinden en az 5 yıl geçmiş olması gerekmektedir[36, 37]. Nazofarengeal karsinom tedavisi sonrası radyasyon ile ilişkili tümör sıklığı %1'in altında olarak bildirilmiştir. Bu hastalarda sarkom ve yassı hücreli karsinomlar genelde yüksek doz radyasyona maruz kalan maksiller bölge, damak ve nazal kavitede ortaya çıkarken; skuamoz hücreli kanser aynı zamanda daha düşük doza maruz kalan temporal bölge gibi alanlardan da gelişebilir[36, 37]. Gelişen kitlenin nazofarenks karsinomundan daha heterojen görüntüleme özelliklerine sahip olması beklenir. Ayrıca tümörde kalsifikasyon veya ossifikasyon varlığı da radyasyon ile ilişkili tümör açısından anlamlıdır[37].

Ayırıcı Tanılar

Nazofarengeal karsinomun ayırıcı tanısında başlıca yer alan lezyonlar nazofarengeal primer lenfoma, adenoid kistik karsinom ve psödotümördür. Nazofarengeal primer lenfoma T2 ağırlıklı MRG ve kontrast sonrası T1 ağırlıklı MRG incelemede daha homojen yapıdadır ve tümör hacmi genel olarak nazofarengeal karsinomdan daha fazladır[38]. Nazofarengeal primer lenfoma aynı zamanda daha yüksek oranda kontrastlanması ile nazofarengeal karsinomdan ayrılır[38]. Nazofarengeal karsinomun aksine, lenfomanın derin doku invazyonu yapması çok beklenen bir bulgu değildir. Waldeyer halkasının tutulması primer lenfomada çok daha sık olarak gözlenir[38]. Adenoid kistik karsinom çok nadiren LAP ile tanı alır ve nazofarengeal karsinoma göre çok daha sık perinöral invazyon gösterir. MRG incelemede ADC değerlerinin kistik yapısı nedeniyle yüksek oluşu adenoid kistik karsinomun nazofarengeal karsinomdan ayrımında en önemli görüntüleme bulgusudur[6].

Nazofarengeal psödotümör, myofibroblastik hücrelerin nedeni bilinmeyen enflamatuar bir hastalığıdır ve nazofarengeal karsinomun ayırıcı tanısı arasında yer alır. Nazofarengeal karsinomda mukozal kalınlaşma hemen her zaman mevcut olan bir görüntüleme bulgusu iken psödotümörde mukozal kalınlaşma beklenmez. Nazofarengeal psödotümörlü hastalarda LAP nadiren eşlik eder ve bu yönüyle nazofarengeal karsinomdan ayrılır. MRG incelemede T2 ağırlıklı serilerde psödotümörün belirgin hipointens sinyal karakteri göstermesi nazofarengeal karsinomdan en önemli ayırt edici özelliğidir[39].

KAYNAKLAR

(1) *Head and neck imaging. Ed. by Peter M. Som, Hugh D. Curtin. St Louis (Mo.): Mosby-Yearbook, 2003.*

(2) *Cancer imaging. edited by M. A. Hayat. Amsterdam; Elsevier, Academic Press, c2008- ISBN: 0123741831.*

(3) *Chong VF, Ong CK. Nasopharyngeal carcinoma. Eur J Radiol 2008; 66: 437-447.*

(4) *Glastonbury C. Nasopharyngeal carcinoma: the role of magnetic resonance imaging in diagnosis, staging, treatment, and follow-up. Top Magn Reson Imaging 2007; 18: 225-235.*

(5) *Dubrulle F, Souillard R, Hermans R. Extension patterns of nasopharyngeal carcinoma. Eur Radiol 2007; 17: 2622-2630.*

(6) *Weber AL, al-Arayedh S, Rashid A. Nasopharynx: clinical, pathologic, and radiologic assess- ment. Neuroimaging Clin N Am 2003; 13: 465-483.*

(7) *Goh J, Lim K. Imaging of nasopharyngeal carcino- ma. Ann Acad Med Singapore 2009; 38: 809-816.*

(8) *Chong VFH, Fan YF, Khoo JBK. Nasopharyngeal carcinoma with intracranial spread: CT and MRI characteristics. J Comput Assist Tomogr 1996; 20: 563-639.*

(9) *Ng WT, Lee AW, Kan WK, et al. N-staging by magnetic resonance imaging for patients with nasopharyngeal carcinoma: pattern of nodal involvement by radiological levels. Radiother Oncol. 2007; 82: 70Y75.*

(10) *Ng SH, Chang JT, Chan SC, et al. Nodal metastases of nasopharyngeal carcinoma: patterns of disease on MRI and FDG PET. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2004; 31: 1073Y1080.*

(11) *King AD, Yeung DK, Ahuja AT, et al. In vivo proton MR spectroscopy of primary and nodal nasopharyngeal carcinoma. AJNR Am J Neuroradiol. 2004; 25: 484Y490.*

(12) *Fong D, Bhatia KS, Yeung D, King AD. Diagnostic accuracy of diffusion-weighted MR imaging for nasopharyngeal carcinoma, head and neck lymphoma and squamous cell carcinoma at the primary site. Oral Oncol 2010; 46: 603-606.*

(13) *King AD, Vlantis AC, Bhatia KS, et al. Primary nasopharyngeal carcinoma: diagnostic accuracy of MR imaging versus that of endoscopy and endoscopic biopsy. Radiology 2011; 258: 531-537.*

(14) *Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A. American Joint Committee on Cancer Staging Manual, 7th ed. New York: Springer-Verlag, 2010: 41-49.*

(15) *Chong VFH, Fan YF. Pterygo palatine fossa and maxillary nerve infiltration in nasopharyngeal carcinoma. Head Neck 1997; 19: 121-5.*

(16) *Chong VFH, Fan YF. Jugular foramen involvement in nasopharyngeal carcinoma. J Laryngol Otol 1996; 110: 897-900.*

(17) *Curtin HD, Hirsch WL. Base of the skull. In: Atlas SW, editor. Magnetic resonance imaging of the brain and spine. New York: Raven Press; 1991. p. 669-707.*

(18) *Sham JST, Cheung YK, Choy D, et al. Cranial nerve involvement and base of skull erosion in nasopharyngeal carcinoma. Cancer 1991; 68: 422-6.*

(19) *Su CY, Lui CC. Perineural invasion of the trigeminal nerve in patients with nasopharyngeal carcinoma. Cancer 1996; 78: 2063-9.*

(20) *Chong VH. Tumour volume measurement in head and neck cancer. Cancer Imaging 2007; 7: S47-S49.*

(21) *Lee CC, Huang TT, Lee MS, et al. Clinical application of tumor volume in advanced nasopharyngeal carcinoma to predict outcome. Radiat Oncol 2010; 5:20.*

(22) *Ma J, Liu L, Tang L, et al. Retropharyngeal lymph node metastasis in nasopharyngeal carcinoma: prognostic value and staging categories. Clin Cancer Res. 2007; 13: 1445Y1452.*

(23) *Liu LZ, Zhang GY, Xie CM, et al. Magnetic resonance imaging of retropharyngeal lymph node metastasis in nasopharyngeal carcinoma: patterns of spread. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006; 66: 721Y730.*

(24) *Teo PM, Kwan WH, Lee WY, et al. Prognosticators determining survival subsequent to distant metastasis from nasopharyngeal carcinoma. Cancer. 1996; 77: 2423Y2431.*

(25) *Lee AW, Law SC, Foo W et al. Retrospective analysis of patients with nasopharyngeal carcinoma treated during 1976Y1985: survival after local recurrence. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1993; 26: 773Y782.*

(26) *King AD, Yau YY, Zee B, et al. The impact of 18F-FDG PET/CT on assessment of nasopharyngeal carcinoma at diagnosis. Br J Radiol 2008; 81: 291-298.*

(27) *Forastiere AA, Ang K, Brizel D, et al. Cancers of the nasopharynx. In: Head and Neck Cancers. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Vol I. National Comprehensive Cancer Network (NCCN); 2006. Available at: www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/ head-and-neck.pdf. Accessed April 24, 2007.*

(28) *Chong VFH, Fan YF. Detection of recurrent nasopharyngeal carcinoma: CT vs MR imaging. Radiology 1997; 202: 453-70.*

(29) *Ng S, Liu H, Ko S, Hao S, Chong V. Posttreatment imaging of the nasopharynx. Eur J Radiol 2002; 44: 82-95.*

(30) *Spano JP, Busson P, Atlan D, et al. Nasopharyngeal carcinomas: an update. Eur J Cancer. 2003; 39: 2121Y2135.*

(31) *King AD, Ahuja AT, Yeung DK, et al. Delayed complications of radiotherapy treatment for nasopharyngeal carcinoma: imaging findings. Clin Radiol. 2007; 62: 195Y203.*

(32) *King AD, Yeung DK, Ahuja AT, et al. In vivo proton MR spectroscopy of primary and nodal nasopharyngeal carcinoma. AJNR Am J Neuroradiol. 2004; 25: 484Y490.*

(33) *Wang YX, King AD, Zhou H, et al. Evolution of radiation-induced brain injury: MR imaging- based study. Radiology 2010; 254: 210-218.*

(34) *Chong VFH, Rumpel H, Aw YS, Ho GL, Fan YF, Chua EJ. Temporal lobe necrosis following radiation therapy for nasopharyngeal carcinoma: proton MR spectroscopic findings. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999; 45: 699-705.*

(35) *Shimanovskaya K, Shimen A. Radiation injury of bone. New York: Pergamon; 1983. p. 57-83.*

(36) *Cahan WG, Woodward HG, Higinbotham NL, Stewart FW, Coley L. Sarcoma arising in irradiated bone: report of eleven cases. Cancer 1948; 1: 3-29. Steeves RA, Bataini JP. 37. Neoplasms induced by megavoltage radiation in the head and neck region. Cancer 1981; 47: 1770-4.*

(37) *Makimoto Y, Yamamoto S, Takano H, et al. Imaging findings of radiation-induced sarcoma of the head and neck. Br J Radiol 2007; 80: 790-797.*

(38) Cho KS1, Kang DW, Kim HJ, Lee JK, Roh HJ.Differential diagnosis of primary nasopharyngeal lymphoma and nasopharyngeal carcinoma focusing on CT, MRI, and PET/CT. Otolaryngol Head Neck Surg. 2012 Apr; 146 (4): 574-8. doi: 10.1177/0194599811434712. Epub 2012 Jan 18.

(39) Lu CH1, Yang CY, Wang CP, Yang CC, Liu HM, Chen YF. Imaging of nasopharyngeal inflammatory pseudotumours: differential from nasopharyngeal carcinoma Br J Radiol. 2010 Jan; 83 (985): 8-16. Doi: 10.1259/bjr/98400347.

KANSER GÜNDEMİ DERGİSİ Volume 7/2, Mayıs 2019
NAZOFARENKS KANSERİ

NAZOFARENKS KANSERİNİN EVRELEMESİ, TEDAVİ YANITININ BELİRLENMESİ VE TAKİBİNDE MOLEKÜLER HİBRİT GÖRÜNTÜLEMENİN YERİ

Dr. Haluk B. Sayman
İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı

Özet

Moleküler görüntüleme tekniği baş boyun kanserleri arasında yer alan nazofarenks kanseri tanısında kullanılır. İntravenöz yolla verilen az miktarda bir radyoaktif glukoz sonrasında pozitron emisyon tomografi cihazı vücut çevresinde dönerek glukozun kullanıldığı yerleri görüntüler. Malign hücreler normal hücrelere göre daha fazla aktif ve glukoz kullandıklarından dolayı daha parlak görülürler. PET cihazları nazofarenks kanserlerinin metastazlarını da göstermekte de kullanılabilir. Son olarak tüm vücut için entegre edilmiş PET/BT ve PET/MR gibi anatomik, metabolik ve fonksiyonel bilgileri bir araya getiren hibrit görüntüleme cihazları detaylı görüntüleme ile primer tümör, lenf bezi ve uzak metastazlar hakkında multiparametrik bilgiler sağlayabilirler. Bu bilgiler nazofarenks kanserinde tanının ötesinde evreleme, yeniden evreleme, tedavi planlama ve takip ile tedavi yanıtı belirlemesinde de değerli veriler sağlar.

Anahtar kelimeler: *Nazofarenks karsinomu,moleküler görüntüleme.*

Abstract

Molecular imaging is a procedure to find malignant tumor cells in the body. A small amount of radioactive glucose is injected into a vein then the PET scanner rotates around the body and makes a picture of where glucose is being used in the body. Malignant tumor cells show up brighter in the picture because they are more active and take up more glucose than normal cells do. PET scans may also be used to find distant metastases from nasopharyngeal cancers. Finally, hybrid imaging modalities that combine anatomic, metabolic, and functional information, like integrated whole body PET/CT and PET/MRI, may provide a comprehensive imaging workup to derive multiparametric information of the primary tumor, and nodal and distant metastases. This information provides valuable data for staging, restaging, therapy planning and monitoring as well as treatment assesment beyond diagnosis of nasopharyngeal cancer.

Key words: *Nasopharyngeal carcinoma, molecular imaging.*

Genel Bilgiler:

Nazofarenks genelinde yalancı çok katlı mukosiliyer yassı hücreli epitel ile, sürtünmeye maruz kalan yüzeyler olan farinks arka duvarı ve yumuşak damak arka kenarında ise çok katlı yassı hücreli epitel ile döşeli küboid bir yapıdır. Önde burun boşluğuna açılır. Tavanı sfenoid ve oksipital kemiklerin tabanları ile ilk iki servikal omurun ön yüzlerinden oluşur ve yukarıdan aşağı doğru eğimlidir. Lateral duvarlarına Östaki boruları açılır, onların arkasında da Rosenmüller çukuru bulunur ki nazofarenks kanserinin en sık geliştiği yerdir. Farinks tabanını yumuşak damak üst yüzü oluşturur. Nazofarenks'in gelişmiş lenfatik ağı karotis arterlerinin medialindeki retrofaringeal lenf bezlerine drene olur ve klinik olarak bazen bu bezlerin tutulumu da saptanabilir.

Gerek PET/BT, gerekse PET/MR hastalığı ve bölgesel lenfatik metastazlarla birlikte uzak organ metastazlarını saptamak için en hassas yöntemlerdir. Amerikan sağlık enstitüsü (NIH) nazofarenks kanseri tanısında ve hastalığın takibinde PET/BT kullanılmasını önermektedir.

2005 WHO sınıflandırmasına göre keratinize yassı hücreli karsinom (tip 1), Non keratinize differansiye karsinom (tip 2a), Non keratinize indiferansiye karsinom (tip 2b) ve Bazaloid yassı hücreli karsinom (tip 3) olarak gruplandırmış olup klinikte en çok diğer bir adı da lenfoepitelyoma olan ve Epstein-Barr virüsü ile ilişkili olan üçüncü tip ile karşılaşılır.

Nazofarenks kanserlerinde tanı için en sık kullanılan radyofarmasötik F-18 FDG (2-[Fluorine-18] fluoro-2-deoxy-D-glucose) olup Warburg etkisi ile glukozun kanser hücrelerinde normal hücrelere göre daha çok tutulması prensibine bağlı olarak ileri görüntüleme teknikleri ile tanı sağlar[1]. Görüntülerin değerlendirilmesinde SUV (standart uptake value) sıklıkla başvurulan yarı kantitatif bir değerdir[2]. SUV= (mCi/ml olarak ortalama ilgi alanı aktivitesi) / (mCi olarak hastaya enjekte edilen aktivite) / (Kg olarak hastanın ağırlığı) formülü ile PET cihazlarında otomatik olarak hesaplanır. Kural olmamakla birlikte ve non spesifik olarak ilgi alanından alınan 2,5'dan yüksek değerler kanser olasılığını arttırır.

F-18 FDG PET Görüntüleme Tekniği:

En az 6 saat açlıktan sonra hastalara 0.14 mCi/Kg F-18 FDG iv olarak verilir. Enjeksiyondan önce hastaların açlık kan glukoz düzeylerinin 200 ml/dl altında olmasına dikkat edilir ve gerekirse insulin ile regülasyon sağlanır. Enjeksiyon sonrası yaklaşık 50 dakika sakin ve klimatize ılık bir ortamda bekletilen hastalar PET/BT veya PET/MR cihazları ile görüntülenir. Uzak metastazları da araştırmak amacı ile çekim 3 dakikalık yatak pozisyonları ile vertexden başlatılıp uyluk bölgesinde sonlandırılır. PET görüntülerinde attenüasyon düzeltimi açısından düşük dozda bir BT çekimi gerekir. Aynı amaçla MR cihazında DIXON sekansı adı verilen bir çekim daha gereklidir. PET/BT çekimi gerçek eşzamanlı değildir. BT görüntülemeyi PET görüntüleme takip eder. Bazı durumlarda, özellikle PET/MR incelemelerinde bölgesel coil ile ek sekanslarda MR kontrastlı dinamik görüntüler, diffüzyon ağırlıklı görüntüler - DWI ve single shot fast spin echo görüntüleri de protokol dahilinde alınır.

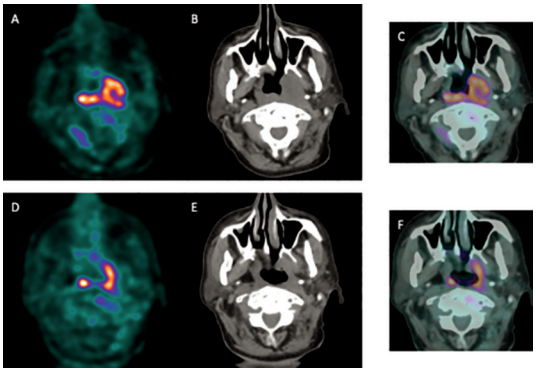
PET/MR sistemleri her ne kadar yumuşak doku rezolüsyonu ve PET ile eşzamanlı görüntü kaydı gibi avantajlar sağlasa da bazı dezavantajları da beraberinde getirirler. Dental protez materyalleri, osteosentetik dolgular metal artefaktı yaratmasa da manyetik alanda distorsiyona yol açar. Bu artefaktlar gradient eko sekanslarında ve DWI'da daha çok probleme yol açar ve attenüasyon düzeltim haritalarını etkiler[3].

Baş ve Boyun Dokularında Normal F-18 FDG Dağılımı:

Görüntülerin doğru yorumlanabilmesi için öncelikle F-18 FDG'nin baş ve boyun dokularındaki fizyolojik tutulum şekillerinin bilinmesinde yarar vardır. Yumuşak ve sert damak sınırında, nazal konkalarda düşük yoğunluklu F-18 FDG tutulur. Parotis bezlerindeki normal tutulum değişkendir. Lenfoid dokuların hiperplazilerinde ve tonsilitlerde simetrik olarak yoğun tutulumlar görülür. Faringeal, palatin ve lingual tonsiller ve adenoidlerde tutulum artmıştır. Yumuşak damakta da yoğun simetrik tutulum doğaldır. Bilateral olarak submandibüler tükürük bezlerinde de hafif artmış F-18 FDG tutulumu izlenir. Dil, vokal kordlar ve tiroid'de hiç veya hafif simetrik tutulumlar olabilir.

Nazofarenks Malignitelerinin Primer ve Nodal Tutulumu Tanısında F-18 FDG PET:

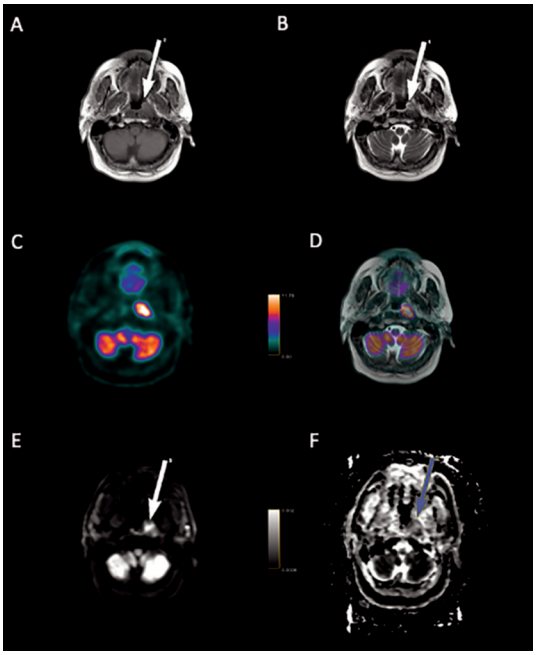
Küçük nazofarenks tümörleri kolay fark edilemediğinden ve nadir belirti verdiğinden kanser tanısı genellikle geç konur. PET ile %30-50 olguda tanı primer odaktan ziyade bölgesel metastatik lenf düğümleri ile saptanır[4]. F-18 FDG PET'in bölgesel lenf bezi metastazlarını saptamadaki tanısal doğruluğu, %90'a ulaşan duyarlılık ve %94'e ulaşan özgüllük ile, BT ile sırası ile %82 ve %85, MR ile sırası ile %88 ve %79'a ulaşan bu değerler ile kıyaslandığında diğer konvansiyel yöntemlere göre üstün bulunmuştur[5].



Resim 1. *Tedavi öncesi (**A:** PET; **B:** BT; **C:** PET/BT) ve tedavi sonrası (**D:** PET; **E:** BT; **F:** PET/BT) transvers kesitlerde kısmi yanıt ile uyumlu bulgular saptanan bir nazofarenks kanseri.*

F-18 FDG PET yeniden evreleme ve kemoterapi ve radyoterapiye yanıt belirlemede de BT ve MR'dan daha yüksek doğruluk değerlerine sahip bulunmuştur *(Resim 1)*. Nüks ve bakiye hastalığı saptamada ise BT ve MR'ın, sırası ile %70-92 ve %50-57'lik duyarlılık ve özgüllükleri ile kıyaslandığında F-18 FDG PET'in duyarlılık ve özgüllüğü, sırası ile %88-100 ve %75-100 arasında değişir[6, 7, 8].

Evreleme ve yeniden evreleme için PET/MR ile PET/BT'yi kıyaslayan çalışmalarda tümörün yayılışını ve retrofaringeal lenf bezi metastazlarını göstermede F-18 FDG PET/MR üstün bulunmuştur[9]. MR lokal yayılımı göstermede PET/BT'ye üstün iken MR ile ortada kalınan metastatik lenf bezlerini, lenfatik yayılımı ve uzak metastazları saptamada ise PET/BT eşsizdir. Bu durumda iki incelemenin birbirlerini tamamlar nitelikte olduğu söylenebilir.



Resim 2. *Bir nazofarenks kanserli olguda transvers PET/MR kesitleri.* ***A:*** *T1FSE;* ***B:*** *T2FSE;* ***C:*** *PET;* ***D:*** *PET/MR;* ***E:*** *DWI ve* ***F:*** *ADC görüntülerinde nazofarenks sol arka duvarında, hava sütununu daraltan T1W izo-hipointens ve T2W hiperintens konturlu tümörün FDG tuttuğu ve diffüzyon kısıtlaması yaptığı görülmektedir.*

Baş boyun kanserlerinde ilk evrelemesinde lenf bezi metastazlarının saptanmasında PET/MR ile PET, CT ve MR arasında karşılaştırma yapılan yakın tarihli bir çalışmada PET/MR diğer yöntemlere göre anlamlı sayılabilecek düzeyde üstün bulunmamıştır[10]. Buna karşılık nüks hastalık saptamada ise PET/MR, doğruluk değeri benzer olmakla birlikte, F-18 FDG PET/BT'ye göre daha duyarlı bulunmuştur[11]. BT incelemelerinde, oral implantlardan doğan metal artefaktlarından kaçınmak açısından PET/MR yüksek yumuşak doku kontrastı ile daha uygun bir yöntemdir *(Resim 2)*[12].

Primer tümör tanısında metabolik değişiklikler çok yararlı olmakla beraber seyrek olsa da F-18 FDG tutmayan BT patolojileri de gözlenebilir. PET görüntülerinde radyoaktivitenin yayılımı ile tümörlerin boyutu gerçeğe göre daha geniş görülebilir. Bu nedenle hibrit görüntülerden elde edilecek anatomik bilgiler ışığında değerlendirme en dengeli sonuçları verir ki radyoterapi planlamasında GTV (Gross Tumor Volume) belirlemede dikkate alınması gereken önemli bir unsurdur. CTV (Clinical Target Volume) belirlenmesinde de bölgesel lenf bezi metastazlarının hibrit görüntüler ile saptanması büyük yarar sağlayacaktır. Bu amaçla tümör sınırlarını otomatik olarak belirleyerek yardım sağlayan programlar geliştirilmiştir[13].

Radyoterapi ve kemoterapi sonrası yeterli zaman (yaklaşık 3 ay) geçmez ise, fizyolojik tutulumu yüksek dokular içerisinde malignite mevcut ise veya FDG metabolizması ya da hücre yoğunluğu düşük olan tümörlerde yanlış negatif PET görüntüleri ile karşılaşılabilir. Yakın tarihli cerrahi girişimler, enfeksiyon odakları ve reaktif lenfoid dokuların varlığında ise yanlış pozitif PET görüntüleri gözlenebilir.

Nazofarenks kanserlerinin nodal tutulumu tedavi planlaması açısından önem arz eder. Başlangıçta hastaların %60-90'ında lenf bezi metastazları olur ve bunların da %50-80'inde yayılım bilateral olur *(Resim 3)*. Genel olarak servikal level II de başlayan metastatik hastalık level III ve level IV ile genişleyerek devam edebilir.

Supraklaviküler ve servikal level V'e de yayılma görülebilir *(Resim 4)*. Skip metastaz olasılığı %2,3-7,9 arasındadır. Servikal level I metastazları ise genellikle radyoterapiden sonra drenaj yollarının değişmesi ile ortaya çıkabilir. Bütün bu metastatik lenf bezleri F-18 FDG tutacaklarından PET ile gösterilebilir. Ancak anatomik bilgi açısından BT veya MR tamamlayıcı korrelatif yöntemler olarak PET görüntülerine eşlik eder.

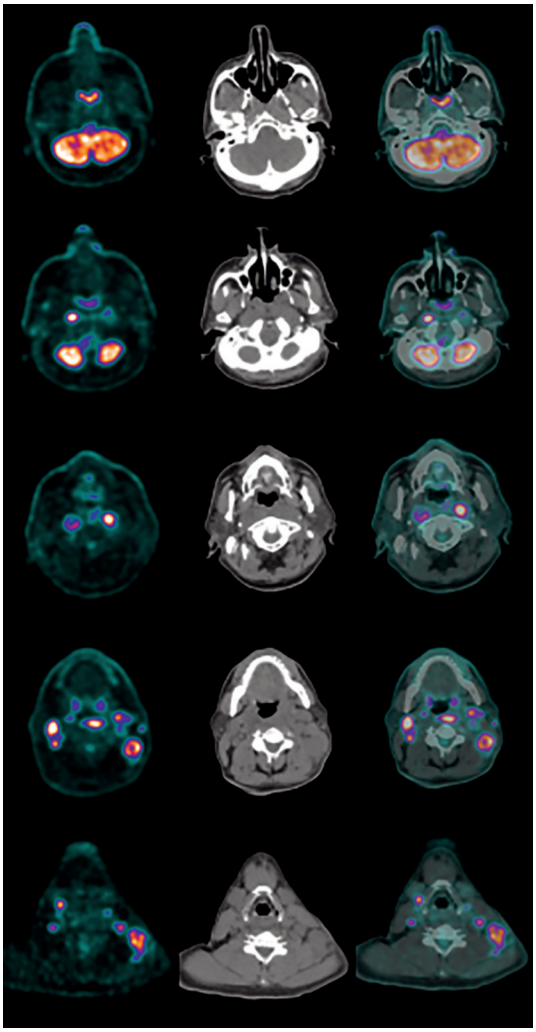
Uzak Metastazlar

Nazofarenks kanseri diğer baş boyun kanserlerine oranla daha yaygın ve sık uzak organ metastazı yapan bir tümör türüdür. Özellikle alt servikal ve supraklaviküler lenf bezi metastazlı olgularda uzak organ metastazı görülme olasılığı artar. Bu metastazlar öncelikle mediastinal lenf bezlerinde görülürken hastalığın ilerleyen dönemlerinde akciğer, karaciğer veya kemik metastazları da görülebilir *(Resim 5)*. PET/BT görüntülemenin bir diğer avantajı da tüm vücudu içine alan görüntüleme tekniği sayesinde tek seferde tüm organların olası metastazlarını saptayabilmesidir.

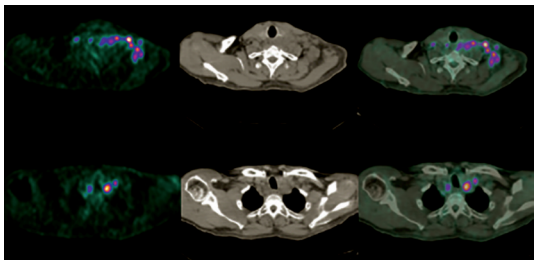
Lokal Nüksler:

Nazofarenks kanseri radyosensitif bir tümör olmakla birlikte tedavi sonrası takiplerde olası nükslere rastlanabilir. Ödem, skatris, doku planlarındaki asimetri gibi

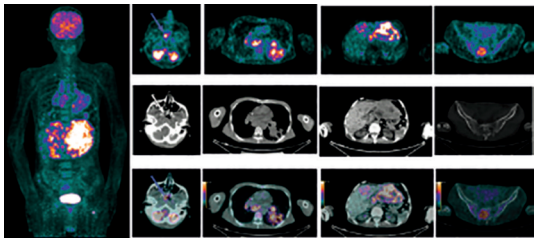
anatomik görüntüleme yöntemlerinden elde edilen belirtiler radyoterapiye bağlı gelişebileceği gibi nükslerde de ortaya çıkabilir. Nükslerin erken tanınıp gerekli önlem ve tedavileri başlatmak hasta sağlığı açısından çok önem taşıdığından dolayı bu değişiklikleri takip ederek zaman kaybetmek bazı dezavantajları da beraberinde getirir. Diğer görüntüleme yöntemleri nüksleri tedaviye bağlı sekonder doku değişikliklerinden ayırdetmekte güçlük yaratırken metabolik PET görüntülemeleri bu açıdan daha elverişlidir. Bununla birlikte PET'in mikrometastazları ve nekrotik metastazları kaçırabileceği unutulmamalıdır[7].



Resim 3. *Servikal level II, level III'de metastatik lenf bezlerinin görüldüğü soldan sağa doğru PET, CT ve PET/BT transvers kesitleri.*



Resim 4. *Supraklaviküler ve üst paratrakeal lenf bezlerinde mültipl metastazlara ait soldan sağa sırası ile PET, BT ve PET/BT görüntülerini içeren transvers kesitler.*



Resim 5. *İleri evre nazofarenks kanserli bir hastada mevcut bulunan primer tümör, mediastinal lenf bezleri, sol akciğer alt lob, karaciğer ve sakrumdaki metastazlarının tek bir PET/BT incelemesi ile ortaya çıkarıldığını gösteren tüm vücut, baş, toraks, batın ve pelvik transvers kesitler.*

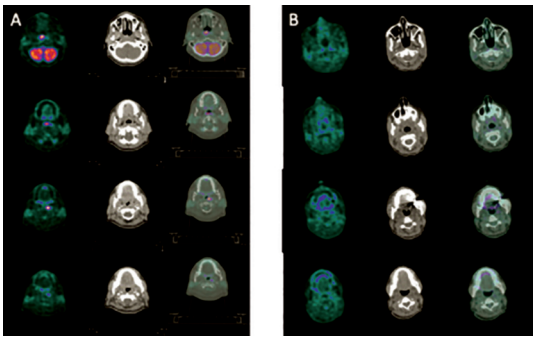
Tedavi Değerlendirme veya Yeniden Evreleme:

Birçok hastada nazofarenks kanserlerinin tedavisi radyoterapi iken bir kısım olguda hastalığın ortaya çıkışına veya seyrine bağlı olarak buna indüksiyon kemoterapisi de eklenebilir. Her hasta indüksiyon kemoterapisini takiben PET/BT ile yeniden değerlendirilir. Çoğu evre I ve II hastalarda olumlu tedavi yanıtı alınırken, evre III ve IV hastalarda durum değişkendir ve tedaviye yanıt alınmayabilir. Bu gibi durumlarda tedavi adjuvan kemoterapi ile devam ettirilir. Cerrahi seçeneği kemoradyoterapi ile gerilemeyen veya tam tedavi cevabından sonra yeni ortaya çıkmış olan lenf bezi metastazlarına yönelik kullanılır. Daha yoğun F-18 FDG tutulumu olan tümörler daha agresif seyirli olur ve bunlar için kombine tedaviler seçilmelidir[14].

Radyoterapi öncesi ve sonrası alınan hibrit metabolik görüntülemeler ile tedavinin ne derece etkin olduğu anlaşılabilir *(Resim 6)*.

F-18 FDG PET/BT ile tedavi etkinliğini değerlendirmek için zamanlama önemlidir ve tedaviyi takip eden altıncı ayda yapılması önerilmektedir[15]. Böylece özellikle etyolojisinde EBV olan tiplerinde tedavinin geç sonuçları daha gerçekçi değerlendirilmiş olacaktır.

F-18 FDG PET/BT'nin negatif prediktif değeri yüksek olup evre T 1-2 hastalarda ve T sınıflamasından bağımsız olarak 65 yaştan küçük olgularda nüksü saptayabilir[16].



Resim 6. A. *Radyoterapi öncesi planlama amacı ile yapılan PET/BT transvers kesitlerinde nazofarenkste hipermetabolik malign lezyon.* ***B.*** *Radyoterapiden sonra dördüncü ayda yapılan kontrol PET/BT incelemesinde tümörde gözlenen regresyon bulgusu.*

PET/BT'nin bir diğer kullanımı da radyasyon nekrozunu tümör nekrozundan ayırmak içindir. Radyoterapi sonrası gelişen, MR veya BT ile görüntülenen nekrotik alanlarda yüksek F-18 FDG tutulumunun görülmemesi nüks olasılığını azaltır[17].

Prognozu Belirlemede F-18 FDG PET Görüntüleme:

Nazofarenks kanserli hastalarda WHO sınıflaması prognozu belirleme açısından yeterli bilgiyi sağlayamamaktadır. Bu nedenle yeni prognostik kriterlere gereksinim duyulmuştur. Yirmialtı çalışmada 1415 hastayı kapsayan bir meta analiz çalışmasında tedavi öncesi ve sonrasında primer tümöre ait F-18 FDG'ye ait SUV düşük bulunduğunda prognozun daha iyi olduğu saptanmıştır[18,19]. Ayrıca F-18 FDG PET incelemelerinden elde edilebilen metabolik tümör volümü (MTV)[19] veya toplam lezyon glikolizi (TLG)[20] gibi parametreler kullanılarak da prognoz kriterleri saptanmıştır[21]. Bununla birlikte yapılan bir çalışmada tümöre ait SUVmax, MTV ve TLG değerlerinin prognostik açıdan anlamlı olurken, lenf bezi metastazlarından elde edilen aynı değerlerin ise anlamsız bulunduğu bildirilmiştir[22].

Kötü prognoz belirtilerinden biri de tümördeki hipoksik durumdur. F-18 floromisonidazol (FMISO) PET/BT görüntülemesi ile bu durum araştırılabilir[23].

Sonuç:

F-18 FDG PET/BT nazofarenks kanserli hastalarda primer tümör tanısında artmış metabolizmadan faydalanılarak yol göstermektedir. Tanıda olası fizyolojik veya diğer komorbiditelere bağlı olabilecek yanlış pozitif veya negatif durumlar dikkatlice değerlendirilmelidir. Ayrıca bu yöntem hastalığın evreleme, yeniden evreleme, tedavi tedavi planlama ve takip ile tedavi yanıtı belirlemesinde de değerli bulunmuştur. Lokal nüksleri saptamada MR görüntülemenin de tamamlayıcı olarak rolü olduğu göz önünde tutulduğunda daha ileri bir görüntüleme yöntemi olan PET/MR'ın da belli avantajlar sağlayacağı aşikardır.

KAYNAKLAR

(1) *Warburg O, Posener K, Negelein E. Über den Stoffwechsel der Carcinomzelle. Biochem. Zeitschr 1924; 152, 309-344.*

(2) *Thie JA. Understanding the standardized uptake value, its methods, and implications for usage. J Nucl Med. 2004; 45:1431-1434.*

(3) *Khurana S, Khurana D. Positron emission tomography/magnetic resonance imaging in head and neck carcinoma: A brief review of literature. Journal of Oral and Maxillofacial Radiology. 2017 5 (2): 29-34.*

(4) *AAssar OS, Fischbein NJ, Caputo GR, et al. Metastatic head and neck cancer: Role and usefulness of FDG PET in locating occult primary tumors. Radiology 1999; 210:1 77-181.*

(5) *Adams S, Baum RP, Stuckensen T, Bitter K, Hor G. Prospective comparison of 18F-FDG PET with conventional imaging modalities (CT, MRI, US) in lymph node staging of head and neck cancer. Eur J Nucl Med 1998; 25: 1255-1260.*

(6) *Kapoor V, Fukui MB, McCook BM. Role of 18FFDG PET/CT in the Treatment of Head and Neck Cancers: Posttherapy Evaluation and Pitfalls. American Journal of Roentgenology 2005 184: 2, 589-597.*

(7) *Fischbein NJ, AAssar OS, Caputo GR, et al. Clinical utility of positron emission tomography with 18F-fluorodeoxyglucose in detecting residual/recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. AJNR 1998; 19: 1189 -1196.*

(8) *Farber LA, Benard F, Machtay M, et al. Detection of recurrent head and neck squamous cell carcinomas after radiation therapy with 2-18Ffluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography. Laryngoscope 1999; 109: 970-975.*

(9) *Morsing A, Hildebrandt M G, Vilstrup M H et al. Hybrid PET/MRI in major cancers: a scoping re-*

view. Eur J Nucl Med Mol Imaging (2019) 46: 2138. https://doi.org/10.1007/s00259-019-04402-8.

(10) Platzek I, Beuthien-Baumann B, Schneider M, et al. FDG PET/MR for lymph node staging in head and neck cancer. European Journal of Radiology 2014; (4): 83-7.

(11) Platzek I. (18) F-Fluorodeoxyglucose PET/MR Imaging in Head and Neck Cancer. PET Clin. 2016; 11 (4): 375-86.

(12) Loeffelbein DJ, Souvatzoglou M, Wankerl V, Martinez-Möller A, Dinges J, Schwaiger M, Beer AJ. PET-MRI fusion in head-and-neck oncology: current status and implications for hybrid PET/MRI. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery 2012; 70 (2): 473-83.

(13) Zhao L, Lu Z, Jiang J. et al. Automatic Nasopharyngeal Carcinoma Segmentation Using Fully Convolutional Networks with Auxiliary Paths on Dual-Modality PET-CT Images. J Digit Imaging (2019) 32: 462. https://doi.org/10.1007/s10278-018-00173-0.

(14) Allal AS, Slosman DO, Kedbani T, Allaua M, Lehmann W, Dulguerov P. Prediction of outcome in head-and-neck cancer patients using the standardized uptake value of 2 (F-18)-2-deoxy-D-glucose. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2004; 59: 1295-1300.

(15) Jeong Y, Jung I-hye, Kim JS, Chang SK, Lee S-wook. Clinical significance of the post-radiotherapy 18 F- fluorodeoxyglucose positron emission tomography response in nasopharyngeal carcinoma. Br J Radiol 2019; 92: 20180045.

(16) Hustinx R, Pourdehnad M, Kaschten B, Alavi A. PET imaging for differentiating reccurent brain tumor from radiation necrosis. Radiol Clinics of North Am 2005; 43: 35-47.

(17) Chan W K S, Kwong D L-W, Yeung D W C, Huang B, Khong P-L. Prognostic Impact of Standardized Uptake Value of F-18 FDG PET/CT in Nasopharyngeal Carcinoma. Clinical Nuclear Medicine: November 2011; (36) 11: 1007-1011. doi: 10.1097/RLU.0b013e31821a29a4.

(18) Xie P, Li M, Zhao H. et al. 18F-FDG PET or PET-CT to evaluate prognosis for head and neck cancer: a meta-analysis. J Cancer Res Clin Oncol 2011; 137: 1085. https://doi.org/10.1007/s00432-010-0972-y.

(19) Chan S-C, Chang J T, Lin C-, Ng S-H, Wang H-M, Liao C-T, Chang C-J, Lin S-Y, Yen T-C. Clinical utility of 18F-FDG PET parameters in patients with advanced nasopharyngeal carcinoma: predictive role for different survival endpoints and impact on prognostic stratification. Nuc Med Comm 2011; (32) 11: 989-996 doi: 10.1097/MNM.0b013e3283495662.

(20) Lin J, Xie G, Liao G, Wang B, Yan M, Li H, Yuan Y. Prognostic value of 18F-FDG-PET/CT in patients with nasopharyngeal carcinoma: a systematic review and meta-analysis. Oncotarget. 2017; 16; 8 (20): 33884-33896. doi: 10.18632/oncotarget.13934.

(21) Huang Y, Feng M, He Q, Yin J, Xu P, Jiang Q, Lang J. Prognostic value of pretreatment 18F-FDG PET-CT for nasopharyngeal carcinoma patients. Medicine (Baltimore) 2017; 96 (17): e6721. doi: 10.1097/MD.0000000000006721.

(22) Eschmann SM, Paulsen F, Reimold M, et al. Prognostic impact of hypoxia imaging with F-18 misonidazol PET in non-small cell lung cancer head and neck cancer before radiotherapy. J Nucl Med 2005; 46: 253-260.

KANSER GÜNDEMİ DERGİSİ Volume 7/2, Mayıs 2019
NAZOFARENKS KANSERİ

NAZOFARENKS KANSERİNDE EBV DNA; TANI, PROGNOZ TAYİNİ, TEDAVİ KARARI VE TAKİPTE YERİ

Dr. Gamze Uğurluer[1], Dr. Enis Özyar[2]

(1) Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Acıbadem Adana Hastanesi
(2) Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Acıbadem Maslak Hastanesi

Özet

Nazofarenks kanseri nadir görülse de endemik olduğu bölgeler vardır. Epstein Barr virüsünün (EBV) endemik nazofarenks kanserlerinin undiferansiye nonkeratinize subtipi ile güçlü ilişkisi gösterilmiştir. EBV'nin nazofarenks kanserinde tanısal, prognostik ve prediktif değeri kapsamlı şekilde araştırılmıştır. Plazma EBV DNA analizi asemptomatik nazofarenks kanserli hastalara tanı konulabilmesini sağlayabilir. Tedavi öncesi EBV DNA değerinin dışında, indüksiyon kemoterapisi sonrasında, radyoterapi sırasında ve sonrasında yetersiz EBV DNA cevabı da klinik sonuçlar açısından olumsuz prognostik faktörlerdir. Plazma EBV DNA düzeyleri nazofarenks kanserli hastaların takibinde basit, maliyet-yarar oranı yüksek ve invaziv olmayan bir teknik olarak izlem prosedürlerinin önemli bir parçası olabilir.

Anahtar kelimeler: *Nazofarenks kanseri, Epstein Barr virüs (EBV).*

Abstract

Nasopharyngeal carcinoma is rare but there are endemic areas. The strong association between Epstein Barr virus (EBV) and undifferentiated nonkeratinizing subtype of endemic nasopharyngeal cancer has been demonstrated. The diagnostic, prognostic and predictive value of EBV in nasopharyngeal cancer has been extensively investigated. Analysis of EBV DNA in plasma samples may be useful in diagnosis of asymptomatic nasopharyngeal carcinoma. In addition to pre-treatment EBV DNA, inadequate EBV DNA response after induction chemotherapy, during and after radiotherapy are also poor prognostic factors for clinical outcomes. Plasma EBV DNA levels can be an important part of follow-up procedures as a simple, cost-effective and non-invasive technique in the follow-up of nasopharyngeal cancer patients.

Key words: *Nasopharyngeal cancer, Epstein Barr virus (EBV).*

Giriş:

Nazofarenks kanseri ilk kez 1901 yılında primer olarak tanımlanmıştır ve aynı epitelyal hücrelerden kaynaklansa da diğer baş boyun kanserlerinden farklılıklar gösterir[1]. Dünyada nadir görülen nazofarenks kanseri 2018 yılında yaklaşık 129 000 yeni vaka ile tüm kanserlerin %0,7'sini oluşturmaktadır, ancak Güneydoğu Asya (özellikle Güney Çin), Doğu Asya, Kuzeydoğu Asya gibi hastalığın endemik olduğu bölgeler vardır[2,3]. Erkeklerde kadınlardan daha fazla görülmektedir[4]. Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization-WHO) nazofarenks kanserlerini patolojik olarak üç sınıfa ayırmaktadır; skuamöz hücreli karsinom (WHO tip I), nonkeratinize karsinom (WHO tip II) ve undiferansiye karsinom (WHO tip III), undiferansiye karsinom endemik bölgelerde en sık görülen alt tiptir[5]. İnsidansının coğrafi olarak farklılıklar göstermesi nedeniyle risk faktörleri ile ilgili çalışmalar yapılmaktadır. Etiyopatogenezinde genetik ve çevresel faktörlerle birlikte (fazla tuzlu salamura balık tüketimi, sigara kullanımı, taze meyve sebze tüketiminin azlığı gibi) özellikle Epstein Barr virüs (EBV) enfeksiyonu etkisi üzerinde durulmaktadır. Gam-

ma herpes virüs ailesinden EBV'nin endemik nazofarenks kanserlerinin undiferansiye nonkeratinize subtipi ile güçlü ilişkisi gösterilmiştir[6]. EBV'nin indüklediği karsinogenez birtakım onkogenlerin ekspresyonuna bağlıdır; latent yüzey proteini 1 (LMP1) apoptozu önlemede rol oynar ve nükleer faktör k-B (NF-kB), mitojen-aktive protein kinaz (MAP)ve fosfoinositol-3-kinaz (PI3K) gibi sinyal yolaklarını aktive ederek hücre motilitesine yardım eder ve immunojenik cevabı baskılar[7, 8].

Nazofarenks kanserli hastalarda radyoterapi ve kemoradyoterapi ile sağkalım oranları önemli ölçüde artmış olsa da nüksler ve uzak metastazlar nedeniyle beş yıllık sağkalım hala düşüktür[9]. Bu nedenle risk faktörlerinin belirlenmesi ve erken tanı önemlidir. EBV'nin nazofarenks kanserinde tarama amaçlı, tanısal, prognostik ve prediktif değeri özellikle endemik bölgelerde olmak üzere kapsamlı şekilde araştırılmıştır.

Tarama Amaçlı ve Tanıda Kullanımı:

Nazofarenks kanseri tanısı semptomların hastalığa özgü olmaması ve nazofarenksin görünür olmaması nedeniyle zordur. Etkili toplum taraması özellikle endemik bölgelerde erken evre hastalığa tanı konmasını sağladığı için tedavi sonuçlarını iyileştirebilir. Anti-EBV IgA antikoru, anti-EBV kapsid antijeni (VCA-IgA), anti-EBV nükleer antijen 1 (EBNA1-IgA) ve EBER (encoded small RNAs) gibi serolojik testler yaygın olarak kullanılsa da sensitivite ve spesifiteleri düşüktür[10]. EBV DNA nazofarenks kanserli hastaların kanında polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) tekniği kullanılarak kantitatif olarak ölçülebilir[11]. Çalışmalar EBV DNA'nın tümör dokusunda saptanabilir olduğunu göstermiştir, ayrıca hastanın serum ve plazmasında da saptanabilir[12, 13]. Serum DNA pozitif örneklerde doku DNA'sı da pozitiftir ve serumdaki EBV DNA'nın nazofarenks kanserinden kaynaklandığını düşündürmektedir, plazmada kısa DNA fragmanlarından (<181 bp) oluşmaktadır ve bunların viral partiküller değil nazofarenks kanseri hücrelerinden salınan parçalar olduğu gösterilmiştir[14]. Nazofarenks kanserinde plazma veya serumda EBV DNA saptanmasının sensitivite ve spesifitesi yüksektir, ancak plazma ve serumda EBV DNA değerlerinin farklı olabileceğini ve doğruluğunun değişebileceğini gösteren çalışmalar vardır, 18 çalışma ile yapılan bir metaanalizde plazma değerlerinin doğruluğu daha yüksek bulunmuştur ve yüksek riskli endemik bölgelerde tarama için daha iyi olabileceği önerilmiştir[15].

EBV serolojisinin nazofarenks kanseri tarama ve erken tanısında kullanılabileceğini gösteren çalışmalar olsa da EBV DNA saptanması halen rutin tarama testi olarak kullanılmamaktadır. Nazofarenks kanseri için EBV taraması öneren bir kılavuz yoktur *(Tablo 1)*. Tanıda EBV DNA testi Kanada Princess Margaret Hastanesi (PMH), APHNCEP (Asia Pacific Head and Neck Cancer Expert Panel), NCCN (National Comprehensive Cancer Network), NCI (National Cancer Institute), İspanya SEOM (Sociedad Española de Oncología Médica) ve Malezya tarafından önerilmektedir, izlemde EBV DNA testi ise Kanada Princess Margaret Hastanesi (PMH), APHNCEP (Asia Pacific Head and Neck Cancer Expert Panel), NCCN (National Comprehensive Cancer Network) ve NCI (National Cancer Institute) tarafından önerilmektedir[3].

Tablo 1. Kılavuzlarda nazofarenks kanseri tanı, tarama ve izleminde EBV DNA

MERKEZ/GRUP/ ORGANİZASYON	TARAMADA EBV DNA	TANIDA EBV DNA	İZLEMDE EBV DNA
KANADA PRINCESS MARGARET HASTANESİ	HAYIR	EVET	EVET
ALBERTA KANADA	HAYIR	HAYIR	HAYIR
SASKATCHEWAN	HAYIR	HAYIR	HAYIR
İNGİLTERE	HAYIR	HAYIR	HAYIR
İSPANYA	HAYIR	DÜŞÜNÜLEBİLİR	HAYIR
EHNS-ESMO-ESTRO	HAYIR	HAYIR	HAYIR
APHNCEP	HAYIR	EVET	EVET
MALEZYA	HAYIR	EBER	HAYIR
NCCN	HAYIR	DÜŞÜNÜLEBİLİR	DÜŞÜNÜLEBİLİR
NCI	HAYIR	EVET	EVET

APHNCEP, Asia Pacific Head and Neck Cancer expert panel; EBER, EBV encoded early RNAs; EHNS-ESMO-ESTRO, European Head and Neck Society-European Society of Medical Oncology-European Society for Therapeutic Radiology and Oncology; NCCN: National Comprehensive Cancer Network; NCI, National Cancer Institute

Tedavi öncesi EBV DNA düzeyleri ile tanıda PET BTtetkikinin birlikte kullanımı ve evrelemede etkisini araştıran çalışmalar vardır. PET BT konvansiyonel tetkiklere göre uzak metastazları saptamada daha iyidir ve bu etki N2-3 hastalıkta ve EBV DNA ≥ 4,000 kopya/mL olan hastalarda daha belirgindir[16].

Yoğunluk ayarlı radyoterapi (IMRT) ile tedavi edilen evre I-IVa-b (M0) nazofarenks kanserli 1467 hastada farklı evrelerin ve EBV DNA düzeylerinin sağkalıma etkisine bakılmıştır. EBV DNA düzeyi düşük olan evre II-III hastaların sağkalımlarının EBV DNA düzeyi düşük olan evre IVa-b olan hastalarla benzer olduğu, ancak EBV DNA düzeyi yüksek olan hastalarda erken evrede dahi sağkalımların düşük olduğu görülmüştür, tedavi öncesi düzeyler TNM evresi ile birlikte değerlendirildiğine IMRT ile tedavi edilen hastalarda güçlü bir prognostik faktör olarak bildirilmiştir[17]. Tedavi öncesi EBV DNA düzeyleri ve boyun lenf nodlarında SUVmaksimum değerlerinin uzak metastaz için bağımsız prognostik faktör olduğu ve birlikte değerlendirilmesinin ileri evre hasta-

lıkta daha gelişmiş bir risk belirlemesi sağlayabileceği gösterilmiştir[18].

Plazma EBV DNA analizi endemik bölgelerde asemptomatik nazofarenks kanserli hastalara tanı konulabilmesini sağlayabilir[19]. Nazofarenks kanserinden şüphelenilen hastalarda anti-EBV IgA serolojik testleri kullanılsa da muhtemelen düşük sensitivite ve spesifiteleri nedeni ile bu markerların taramada kullanılması ilgili bilgi azdır[10, 20]. Plazma EBV DNA düzeyinin nazofarenks kanserinin erken tanısında EBV serolojisine göre sensitivitesi daha yüksektir[21]. Plazma EBV DNA nazofarenks kanserinde %96 sensitivite ve %93 spesifite ile tümör markerı olarak belirlenmiştir[22, 23].

Asemptomatik kişilerde erken evre nazofarenks kanseri taraması için EBV DNA yararını araştıran ve 20 binden fazla hastanın dahil edildiği prospektif bir çalışmada eski serilere göre hastalar daha erken evrede tanı almış ve sağkalımları daha iyi bulunmuştur. Başlangıçta sonuçları pozitif olan kişilerin değerlerine dört hafta sonra tekrar bakılmış ve değerleri kalıcı olarak yüksek olanlara endoskopik muayene ve manyetik rezonans görüntüleme tetkiki yapılmıştır. Plazma EBV DNA analizinin tarama testi sensitivitesi %97,1 ve spesifitesi %98,6 olarak hesaplanmıştır[24]. Küçük tümörlerde dahi dolaşımda tanı koymaya yetebilecek miktarda DNA bulunabilir ve risk altındaki toplumlarda EBV DNA düzeyleri tarama testi olarak kullanılabilir, tarama ile tanı konan hastalar daha erken evrede saptanabilir ve sağkalımları daha iyi olabilir.

Prognoz Tayininde Yeri:

Nazofarenks kanserinde prognozu belirleyen en önemli faktörlerden biri evredir. Evreleme AJCC TNM (American JointCommittee on Cancer tümör-nod-metastaz) sistemine göre yapılmaktadır ve yeni sistemde (8th edition) EBV pozitif lenf nodu varlığı sınıflamaya eklenmiştir[25]. Primer tümörün gösterilemediği durumlarda EBV pozitif servikal lenf nodu metastazı T0 nazofarenks kanseri olarak sınıflanmıştır[26]. Anatomiye dayalı evreleme sistemi prognozu belirlemede yetersiz kaldığından diğer klinik faktörlerin ve moleküler biyomarkerların sisteme dahil edilmesinin sağkalımı daha iyi belirleyip belirleyemeceğini araştıran çalışmalar yapılmaktadır. Tedavi öncesi plazma EBV DNA düzeyinin son TNM sınıflamasına eklenmesi ile oluşturulan gruplarla yapılan çalışmalarda sağkalım daha iyi öngörülebilmiştir[27]. Yeni evreleme sistemi ve EBV DNA düzeyleri ile yapılan bir gruplama (Recursive partitioning analysis-RPA) ile 518 hastanın prospektif olarak değerlendirildiği bir çalışmada, yeni oluşturulan evre grupları ile sağkalım daha iyi belirlenebilmiştir. Aynı evre grubunda olan, radyoterapi (IMRT tekniği ile) ve/veya kemoterapi ile tedavi edilen hastaların tedavi öncesi plazma EBV DNA düzeyinin 500 kopya/mL altı ve üstü olmasına göre sağkalımlarına bakıldığında EBV DNA düzeyi düşük olan hastalarda sonuçlar daha iyi bulunmuştur[28].

Retrospektif olarak 979 hastanın verilerinin incelendiği ve hastaların TNM evresi ve EBV DNA düzeyinin 2000 kopya/mL altı ve üzeri olmasına göre gruplandığı bir başka çalışmada ise aynı şekilde düzeyin düşük olduğu hastalarda hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım anlamlı olarak daha iyi bulunmuştur[29]. TNM evreleme sisteminin plazma EBV DNA düzeyine göre revize edilmesi ümit verici görünmektedir, tedavi öncesi değerin dışında, indüksiyon kemoterapisi sonrasında, radyoterapi sırasında ve sonrasında yetersiz EBV DNA cevabı da klinik sonuçlar açısından olumsuz prognostik faktörlerdir[30, 31].

Tedavi sonuçlarının kemoradyoterapi ve radyoterapi sonrasında biomarker cevabına bağlı olup olmadığını araştıran prospektif bir çalışmada plazma EBV DNA düzeyleri tedavi öncesi, tedavi tamamlandıktan dört hafta sonra ve üç ay sonra ölçülmüş ve tedavi sonuçlarına etkisine bakılmıştır. Dördüncü haftada bakılan EBV DNA sonucunun hala tespit edilebilir düzeyde olması hastalıksız ve genel sağkalımı olumsuz etkilemiştir ve sonucu tümör evresinden daha iyi belirlemiştir[31].

Metastatik olmayan ve radyoterapi alan nazofarenks kanserli 4630 hastada tedavi öncesi plazma EBV DNA düzeyleri ve klinikopatolojik değişkenlerin kombinasyonu ile bir nomogram oluşturulmuş ve prognozu belirlemede kullanılıp kullanılamayacağı değerlendirilmiştir, EBV DNA düzeyleri prognozun tahmininde daha doğru sonuç vermiştir[32]. Tedavi öncesi plazma EBV DNA düzeyi düşük olan ve tedavi sonrası tespit edilemeyen düzeylere inen metastatik veya nüks nazofarenks kanserli hastalarda prognozun daha iyi olduğu gösterilmiştir ve palyatif kemoterapi alan bu hastalarda plazma EBV DNA düzeyinin prognoz açısından prediktif değeri olduğu bulunmuştur[33]. Lokal ileri nazofarenks kanserli hastalarda EBV DNA düzeyinintümör volümü ve prognoz ile ilişkisi araştırılmış ve gros tümör volümü arttıkça düzeyin arttığı gösterilmiştir[34]. Tedavi öncesi ve sonrası EBV DNA düzeylerinin sağkalım için prediktif olup olmadığını araştıran ve 637 hastanın dahil edildiği retrospektif bir çalışmada EBV DNA yükünün sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu bulunmuştur ($p<0.001$). Relaps ve mortalite riski tedavi öncesi plazma EBV DNA düzeyi ≥1,500 kopya/mL olan hastalarda ve tedavi sonrası plazma EBV DNA pozitif olan hastalarda daha yüksek tespit edilmiştir. Tedavi sonrası tespit edilebilen pazma EBV DNA hastalıksız sağkalımı etki-

leyen en önemli prognostik faktör olarak gösterilmiştir[35]. Lokorejyonel nüks görülen nazofarenks kanserli hastalarda tedavi öncesi plazma EBV DNA düzeyleri negatif olan hastalarda prognozun daha iyi olduğu gösterilmiştir[36].

TNM evresi daha ileri olan hastalarda EBV ilişkili biyomarker düzeyleri daha yüksek saptanmıştır. Serum VCA-IgA ve EA-IgA düzeyleri ve plazma EBV-DNA yükü 779 hastada bakılmış ve TNM evresi ile karşılaştırılmıştır. VCA-IgA pozitifliği oranları N evresi ile, EA-IgA pozitifliği oranları T ve N evresi ile ve EBV DNA pozitifliği TNM evresi ile ilişkili bulunmuştur(37). Tedavi öncesi EBV DNA düzeyi saptanamayan hastalarda VCA/IgA da aynı şekilde anlamlı prognostik bir biyomarker değildir[38]. Radyoterapiden bir hafta sonra plazma EBV DNA saptanamayan düzeylere inen hastalarda genel ve hastalıksız sağkalım daha iyi bulunmuştur, aynı çalışmada plazma EBV DNA düzeylerinin nüks klinik olarak saptanmadan altı ay önce arttığı gösterilmiştir[39]. Radyoterapi sonrası EBV DNA düzeyleri lokorejyonel nüks, uzak metastaz ve ölüm riski ile ilişkili bulunmuştur, ancak adjuvan kemoterapi hastalıksız sağkalımı artırmamıştır[40].

Tedavi Kararında Yeri:

Nazofarenks kanserinin tedavisinde uzun yıllar sadece radyoterapi kullanılmış, ancak Intergroup 00-99 çalışmasının sonuçlarından sonra lokal ileri nazofarenks kanserli hastalarda eşzamanlı kemoradyoterapi ve ardından adjuvan kemoterapistandart tedavi olarak kabul edilmiştir[41, 42]. Ancak hastaların yaklaşık yarısının adjuvan kemoterapiyi tolere edememesi ve adjuvan kemoterapinin yararı ile ilgili sonuçların tutarsız olması klinikte değerinin sorgulanmasına neden oldu. Nazofarenks kanserli hastalarda artmış plazma EBV DNA düzeylerinin kemoradyoterapi sonrası adjuvan kemoterapiden fayda sağlayacak hasta grubunu belirlemede yararlı olup olmayacağı araştırılmaya başlandı[43].

Lokal ileri nazofarenks kanserli hastalarda EBV DNA adjuvan kemoterapi kararında biyomarker olarak kullanılabilir mi araştırmak için NRG Onkoloji Grubu NRG-HN001 çalışmasını başlatmıştır (NCT02135042: RandomizedPhase II and Phase III Studies of Individualized Treatmentfor Nasopharyngeal Carcinoma Based on BiomarkerEpstein Barr Virus (EBV) Deoxyribonucleic Acid (DNA)). Halen hasta alımı devam eden bu çalışmanın amacı tedavi sonrası EBV DNA düzeyine göre hastaları düşük ve yüksek riskli olarak gruplandırmak ve tedavi sonrası EBV DNA saptanamayan düşük riskli hastalarda adjuvan tedavi uygulamayıp, yüksek riskli hastalarda dahaagresif tedaviler uygulayarak progresyonsuz sağkalımı artırmaktır.

Kemoradyoterapi sonrası adjuvan kemoterapi kararını belirlemede plazma EBV DNA düzeylerinin biyomarker olarak kullanılıp kullanılamayacağı çok merkezli, randomize ve prospektif bir çalışma ile araştırılmış ve 789 hasta radyoterapiden 6-8 hafta sonra plazma EBV DNA ile taranmıştır. Plazmada EBV DNA saptanamayan hastalar rutin izleme alınırken, EBV DNA saptanan hastalar ise adjuvan kemoterapi veya gözlem kollarına randomize edilmiştir. Kemoterapi alan ve almayan hastalarda hastalıksız sağkalım değişmezken tedavi sonrası plazma EBV DNA düzeyleri lokorejyonel nüks, uzak metastaz ve ölüm riski ile ilişkili bulunmuştur[44].

EBV enfeksiyonu tedavi seçiminde de belirleyici olabilir ve EBV ilişkili antijenler immunoterapi için potansiyel hedef olabilir. Farklı immunoterapi teknikleri klinik çalışmalarla test edilmektedir, immün cevap oluşturan spesifik sitotoksik T lenfositler (CTL), eşzamanlı kemoterapi ve immunoterapi ile daha fazla antijen oluşturulmasını hedefleyen tedaviler, histon deasetilaz inhibitörleri, anti EGFR tedavileri ve CAR hücreli tedaviler araştırılan tedavilerdir[45].

Takipte Yeri:

Tanı anındaki plazma EBV DNA düzeyi küratif radyoterapi veya kemoradyoterapi sonrası rekürens riskini gösteren bir biyomarker olarak kabul edilmektedir[46, 39]. Tedavi sonrası EBV DNA düzeyleri de önemli prognostik faktörlerden biridir ve artmış düzeyleri nüksün saptanması ve izlemi ile ilişkili bulunmuştur[47]. Tedavi sonrası saptanabilen düzeyde EBV DNA olan hastalardaüç yıllık hastalıksız ve genel sağkalım %49 ve %70 iken, saptanamayan hastalarda bu değerler %86 ve %95 bulunmuştur ($p<0.0001$). Kemoradyoterapi sonrası plazma EBV DNA düzeyi persistan olarak yüksek bulunan hastalarda nüks ve ölüm riski adjuvan kemoterapi ile azaltılabilir[48].

Tedavi sonrası EBV DNA düzeyinin relaps ve metastaz izleminde rolünü araştıran çalışmalar varolan standart izlem tetkiklerinden aylar önce sistemik relapsın saptanmasında yararlı olabileceğini göstermiştir[49, 50]. Ancak tedavi sonrası düzeylerin değişebileceğini ve geçici yükselmeler olabileceğini gösteren çalışmalar da vardır[51]. Lokalize nazofarenks kanseri tanısıyla tedavi alan hastaların izleminde EBV DNA düzeylerinin yararını ve kısıtlılıklarını araştıran ve 389 hastanın dahil edildiği bir çalışmada, izleminde plazma EBV DNA düzeyine göre nüks şüphesi olan hastalardan özellikle PET BT olmak üzere görüntüleme tetkikleri yapılmış ve uygunsa biyopsi alınmıştır. Metastatik hastaların %95'inde

plazma EBV DNA pozitif saptanmıştır ve bu hastaların tamamında PET BT'de hastalık görülmüştür, lokal nüks olan hastalarda ise bu oran %51 bulunmuşturve EBV-DNA rekürensi saptamada iyi bir marker olarak bildirilmiştir[51]. Tedavi sonrası nüksleri saptamada duyarlı olduğu gösterilen EBV DNA düzeylerinin FDG PET ile izlemden daha doğru sonuç vereceğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır[49]. Radyoterapi sonrası nüks görülen hastalarda klinik olarak remisyonda olan hastalara göre nazofarenksten alınan örneklerde EBV düzeyi daha yüksek bulunmuştur[52]. Takipte anlamlı bir araç olabilmesi için, eğer tümör yükünü gösteriyorsa pozitif bir EBV DNA testinin pozitif kalması ve zamanla yükselmesi gerekir, definitif bir tedavi sonrası optimal zamanlama ve sıklığı gösterecek prospektif klinik çalışmalara ihtiyaç vardır[43].

Türkiye'de Güncel Durum:

Ülkemiz hastalığın endemik olarak izlenmediği ülkeler arasında bulunmaktadır. EBV seroprevelansını araştıran bir çalışmada 586 hastanın %99.4'ünde EBV seropozitif bulıunmuştur[53]. Nazofarenks kanserli hastalarda ise farklı yöntemlerle bakılan EBV pozitifliği oranı %61-87 arasında bildirilmiştir[54-57]. Histolojik alt tiplere göre EBV pozitifliğine bakıldığında undiferansiye karsinomların tamamında (%100), diferansiye nonkeratinize karsinomların %50'sinde ve keratinize skuamöz hücreli karsinomların %50'sinde EBV pozitif saptanmıştır[57]. Hastaların izleminde plazma EBV DNA düzeylerinin tümör belirteci olarak kullanımını araştıran ve ülkemizden yapılan bir çalışmada tedavi öncesi pozitiflik oranı %70 olarak bulunmuştur, remisyonda olan hastalarda ise bu oran %8,9 olarak bildirilmiştir[55]. Plazma EBV DNA düzeyleri nazofarenks hastalarının takibinde basit, maliyet-yarar oranı yüksek ve invaziv olmayan bir teknik olarak izlem prosedürlerinin önemli bir parçası olabilir[55].

Sonuç

Sonuç olarak, biyomoleküler belirteçlerin geliştiği çağımızda, plazma EBV DNA ölçümleri nazofarenks kanserli hastaların tanısında ve takibinde önem kazanmaktadır. Yüksek riskli hastaların belirlenmesi tedavi kararlarında belirleyici olabilir. Endemik bölgelerde tarama programları ile hastalığa erken tanı konması sağlanabilir ve plazma düzeylerindeki artışı takip etmek nüksün erken saptanmasını sağlayabilir.

KAYNAKLAR

(1) *Jackson C. Primary carcinoma of the nasopharynx: a table of cases. J Am Med Assoc. 1901; 37: 371e377.*

(2) *Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018; 68: 394-424.*

(3) *Limkin EJ, Blanchard P. Does East meet West? Towards a unified vision of the management of Nasopharyngeal carcinoma. Br J Radiol. 2019; 92 (1102): 20190068.*

(4) *Chen W, Zheng R, Baade PD, Zhang S, Zeng H, Bray F, et al. Cancer statistics in China, 2015. CA Cancer J Clin 2016; 66: 115-132.*

(5) *Stelow EB, Wenig BM. Update from the 4th edition of the World Health organization classification of head and neck tumours: nasopharynx. Head Neck Pathol 2017; 11: 16-22.*

(6) *Andersson-Anvret M, Forsby N, Klein G, Henle W. Relationship between the Epstein-Barr virus and undifferentiated nasopharyngeal carcinoma: correlated nucleic acid hybridization and histopathological examination. Int J Cancer 2010; 20: 486-494.*

(7) *Brooks L, Yao QY, Rickinson AB, Young LS. Epstein-Barr virus latent gene transcription in nasopharyngeal carcinoma cells: coexpression of EBNA1, LMP1, and LMP2 transcripts. J Virol 1992; 66: 2689-2697.*

(8) *Wang D, Liebowitz D, Kieff E. An EBV membrane protein expressed in immortalized lymphocytes transforms established rodent cells. Cell 1985; 43: 831-840.*

(9) *Sun X, Su S, Chen C, Han F, Zhao C, Xiao W, et al. Long-term outcomes of intensity modulated radiotherapy for 868 patients with nasopharyngeal carcinoma: An analysis of survival and treatment toxicities. Radiother Oncol 2014; 110: 398-403.*

(10) *Coghill AE, Hsu WL, Pfeiffer RM, Juwana H, Yu KJ, Lou PJ, et al. Epstein-Barr virus serology as a potential screening marker for nasopharyngeal carcinoma among high-risk individuals from multiplex families in Taiwan. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2014; 23: 1213-1219.*

(11) *Kimura H, Morita M, Yabuta Y, Kuzushima K, Kato K, Kojima S, et al. Quantitative analysis of Epstein-Barr virus load by using a real-time PCR assay. J Clin Microbiol 1999; 37: 132-136.*

(12) *Chang YS, Tyan YS, Liu ST, Tsai MS, Pao CC. Detection of Epstein-Barr virus DNA sequences in nasopharyngeal carcinoma cells by enzymatic DNA amplification. J Clin Microbiol. 1990; 28: 2398-2402.*

(13) *Mutirangura A, Pornthanakasem W, Theamboonlers A, Sriuranpong V, Lertsanguansinchi P, Yenrudi S, et al. Epstein-Barr viral DNA in serum of patients with nasopharyngeal carcinoma. Clin Cancer Res. 1998; 4: 665-669.*

(14) *Chan KC, Zhang J, Chan AT, Lei KI, Leung SF, Chan LY, et al. Molecular characterization of circulating EBV DNA in the plasma of nasopharyngeal carcinoma and lymphoma patients. Cancer-Res 2003; 63: 2028-2032.*

(15) *Han BL, Xu XY, Zhang CZ, Wu JJ, Han CF, Wang H, et al. Systematic review on Epstein-Barr virus (EBV) DNA in diagnosis of nasopharyngeal carcinoma in Asian populations. Asian Pac J Cancer Prev. 2012; 13: 2577-2581.*

(16) *Tang LQ, Chen QY, FanW, Liu H, Zhang L, Guo L, et al. Prospective study of tailoring whole body dual-modality [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography with plasma Epstein-Barr virüs DNA for detecting distant metastasis in endemic nasopharyngeal carcinoma at initial staging. J Clin Oncol 2013; 31: 2861-2869.*

(17) *Zhang L, Tang LQ, Chen QY, Liu H, Guo SS, Liu LT, et al. Plasma Epstein-Barr viral DNA complements TNM classification of nasopharyngeal carcinoma in the era of intensity-modulated radiotherapy. Oncotarget 2016; 7: 6221-6230.*

(18) *Chen WH, Tang LQ, Zhang L, Chen QY, Guo SS, Liu LT, et al. Combining plasma Epstein-Barr virus DNA and nodal maximal standard uptake values of 18 F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography improved prognostic stratification to predict distant metastasis for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. Oncotarget. 2015; 6: 38296-38307.*

(19) *Chan KC, Hung EC, Woo JK, Chan PK, Leung SF, Lai FP, et al. Early detection of nasopharyngeal carcinoma by plasma Epstein-Barr virus DNA analysis in a surveillance program. Cancer 2013; 119: 1838-1844.*

(20) *Ng WT, Yau TK, Yung RW, Sze WM, Tsang AH, Law AL, et al. Screening for family members of patients with nasopharyngeal carcinoma. Int J Cancer 2005; 113: 998-1001.*

(21) *Leung SF, Tam JS, Chan AT, Zee B, Chan LY, Huang DP, et al. Improved accuracy of detection of nasopharyngeal carcinoma by combined application of circulating Epstein-Barr virus DNA and anti-Epstein-Barr viral capsid antigen IgA antibody. Clin Chem 2004; 50: 339-345.*

(22) *Lo YM, Chan LY, Lo KW, Leung SF, Zhang J, Chan AT, et al. Quantitative analysis of cell-free Epstein-Barr virus DNA in plasma of patients with nasopharyngeal carcinoma. Cancer Res 1999; 59: 1188-1191.*

(23) *Leung SF, Zee B, Ma BB, Hui EP, Mo F, Lai M, et al. Plasma Epstein-Barr viral deoxyribonucleic acid quantitation complements tumor node metastasis staging prognostication in nasopharyngeal carcinoma. J Clin Oncol 2006; 24: 5414-5418.*

(24) *Chan KCA, Woo JKS, King A, Zee BCY, Lam WKJ, Chan SL, et al. Analysis of Plasma Epstein-Barr Virus DNA to Screen for Nasopharyngeal Cancer. N Engl J Med. 2017; 377: 513-522.*

(25) *Âmin MB. American Joint Committee on Cancer. AJCC cancer staging manual. 8th ed. New York: Springer; 2017.*

(26) *Luo WJ, Feng YF, Guo R, Tang LL, Chen L, Zhou GQ, et al. Patterns of EBV-positive cervical lymph node involvement in head and neck cancer and implications for the management of nasopharyngeal carcinoma T0 classification. Oral Oncol. 2019; 91:7-12.*

(27) *Xu C, Chen YP, Liu X, Li WF, Chen L, Mao YP, et al. Establishing and applying nomograms based on the 8th edition of the UICC/AJCC staging system to select patients with nasopharyngeal carcinoma who benefit from induction chemotherapy plus concurrent chemoradiotherapy. Oral Oncol 2017; 69: 99-107.*

(28) *Lee VH, Kwong DL, Leung TW, Choi CW, O'Sullivan B, Lam KO, et al. The addition of pretreatment plasma Epstein-Barr virus DNA into the eighth edition of nasopharyngeal cancer TNM stage classification. Int J Cancer 2019; 144: 1713-1722.*

(29) *Guo R, Tang LL, Mao YP, Du XJ, Chen L, Zhang ZC, et al. Proposed modifications and incorpora-*

tion of plasma Epstein-Barr virus DNA improve the TNM staging system for Epstein-Barr virus-related nasopharyngeal carcinoma. Cancer 2019; 125: 79-89.

(30) Liu LT, Tang LQ, Chen QY, Guo SS, Guo L, Mo HY, et al. The prognostic value of plasma epstein-barr viral dna and tumor response to neoadjuvant chemotherapy in advanced-stage nasopharyngeal carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2015; 93: 862-869.

(31) Leung SF, Chan KC, Ma BB, Hui EP, Mo F, Chow KC, et al. Plasma Epstein-Barr viral DNA load at midpoint of radiotherapy course predicts outcome in advanced-stage nasopharyngeal carcinoma. Ann Oncol 2014; 25: 1204-1208.

(32) Tang LQ, Li CF, Li J, Chen WH, Chen QY, Yuan LX, et al Establishment and validation of prognostic nomograms for endemic nasopharyngeal carcinoma. J Natl Cancer Inst 2016; 108: pii: djv291.

(33) An X, Wang FH, Ding PR, Deng L, Jiang WQ, Zhang L, et al. Plasma Epstein-Barr virus DNA level strongly predicts survival in metastatic/recurrent nasopharyngeal carcinoma treated with palliative chemotherapy. Cancer. 2011; 117: 3750-3757.

(34) Chen M, Yin L, Wu J, Gu JJ, Jiang XS, Wang DJ, et al. Impact of plasma Epstein-Barr virus-DNA and tumor volume on prognosis of locally advanced nasopharyngeal carcinoma. Biomed Res Int. 2015; 2015: 617949.

(35) Zhao FP, Liu X, Chen XM, Lu J, Yu BL, Tian WD, et al. Levels of plasma Epstein-Barr virus DNA prior and subsequent to treatment predicts the prognosis of nasopharyngeal carcinoma. Oncol Lett. 2015; 10: 2888-2894.

(36) Liu MZ, Fang SG, Huang W, Wang HY, Tian YM, Huang RD, et al. Clinical characteristics and prognostic value of pre-retreatment plasma epstein-barr virus DNA in locoregional recurrent nasopharyngeal carcinoma. Cancer Med. 2019; 8: 4633-4643.

(37) Sun P, Chen C, Cheng YK, Zeng ZJ, Chen XL, Liu LZ, et al. Serologic biomarkers of Epstein-Barr virus correlate with TNM classification according to the seventh edition of the UICC/AJCC staging system for nasopharyngeal carcinoma. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2014; 271: 2545-2554.

(38) Yao JJ, Lin L, Jin YN, Wang SY, Zhang WJ, Zhang F, et al. Prognostic value of serum Epstein-Barr virus antibodies in patients with nasopharyngeal carcinoma and undetectable pretreatment Epstein-Barr virüs DNA. Cancer Sci 2017; 108: 1640-1647.

(39) Lin JC, Wang WY, Chen KY, Wei YH, Liang WM, Jan JS, et al. Quantification of plasma Epstein-Barr virus DNA in patients with advanced nasopharyngeal carcinoma. N Engl J Med 2004; 350: 2461-2470.

(40) Chan ATC, Hui EP, Ngan RKC, Tung SY, Cheng ACK, Ng WT, et al. Analysis of plasma Epstein-Barr virus DNA in nasopharyngeal cancer after chemoradiation to identify high-risk patients for adjuvant chemotherapy: a randomized controlled trial. JCO 2018; 36: 3091-3100.

(41) Al-Sarraf M, LeBlanc M, Giri PG, Fu KK, Cooper J, Vuong T, et al. Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: phase III randomized Intergroup study 0099. J Clin Oncol 1998; 16: 1310-1317.

(42) Lee AW, Tung SY, Ngan RK, Chappell R, Chua DT, Lu TX, et al. Factors contributing to the efficacy of concurrent-adjuvant chemotherapy for locoregionally advanced nasopharyngealcarcinoma: combined analyses of NPC-9901 and NPC-9902 Trials. Eur J Cancer2011; 47: 656-666.

(43) Kim KY, Le QT, Yom SS, Ng RHW, Chan KCA, Bratman SV, et al. Clinical Utility of Epstein-Barr Virus DNA Testing in the Treatment of Nasopharyngeal Carcinoma Patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2017; 98: 996-1001.

(44) Chan ATC, Hui EP, Ngan RKC, Tung SY, Cheng ACK, Ng WT, et al. Analysis of plasma Epstein-Barr virus DNA in nasopharyngeal cancer after chemoradiation to identify high-risk patients for adjuvant chemotherapy: a randomized controlled trial. J Clin Oncol 2018; JCO2018777847.

(45) Perri F, Della Vittoria Scarpati G, Giuliano M, D'Aniello C, Gnoni A, Cavaliere C, et al. Epstein-Barr virus infection and nasopharyngeal carcinoma: the other side of the coin. Anticancer Drugs. 2015; 26: 1017-1025.

(46) Chan AT, Lo YM, Zee B, Chan LY, Ma BB, Leung SF, et al. Plasma Epstein-Barr virus DNA and residual disease after radiotherapy for undifferentiated nasopharyngeal carcinoma. J Natl Cancer Inst 2002; 94: 1614-1619.

(47) Hui EP, Ma BB, Chan KC, Chan CM, Wong CS, To KF, et al. Clinical utility of plasma Epstein-Barr virus DNA and ERCC1 single nucleotide polymorphism innasopharyngeal carcinoma. Cancer 2015; 121: 2720-2729.

(48) Twu CW, Wang WY, Chen CC, Liang KL, Jiang RS, Wu CT, et al. Metronomic adjuvant chemotherapy improves treatment outcome in nasopharyngeal carcinoma patients with postradiation persistently detectable plasma Epstein-Barr virüs deoxyribonucleic acid. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2014; 89: 21-29.

(49) Wang WY, Twu CW, Lin WY, Jiang RS, Liang KL, Chen KW, et al. Plasma Epstein-Barr virus DNA screening followed by (1) (8) F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in detecting posttreatment failures of nasopharyngeal carcinoma. Cancer 2011; 117: 4452-4459.

(50) Hong RL, Lin CY, Ting LL, Ko JY, Hsu MM. Comparison of clinical and molecular surveillance in patients with advanced nasopharyngeal carcinoma after primary therapy: The potential role of quantitative analysis of circulating Epstein-Barr virus DNA. Cancer 2004; 100: 1429-1437.

(51) Hsu CL, Chan SC, Chang KP, Lin TL, Lin CY, Hsieh CH, et al. Clinical scenario of EBV DNA follow-up in patients of treated localized nasopharyngeal carcinoma. Oral Oncol 2013; 49: 620-625.

(52) Lam JW, Chan JY, Ho WK, Tsang RK. Use of transoral nasopharyngeal brush biopsy for Epstein-Barr virus DNA detection of local recurrenceof nasopharyngeal carcinoma after radiotherapy. Head Neck 2016; 38: E1301-E1304.

(53) Ozkan A, Kilic SS, Kalkan A, Ozden M, Demirdag K, Ozdarendeli A. Seropositivity of Epstein-Barr virus in Eastern Anatolian Region of Turkey. Asian Pac J Allergy Immunol. 2003; 21: 49-53.

(54) Ozyar E, Ayhan A, Korcum AF, Atahan IL. Prognostic role of Ebstein-Barr virus latent membrane protein-1 and interleukin-10 expression in patients with nasopharyngeal carcinoma. Cancer Invest. 2004; 22: 483-91.

(55) Ozyar E, Gültekin M, Alp A, Hasçelik G, Ugur O, Atahan IL. Use of plasma Epstein-Barr virus DNA monitoring as a tumor marker in follow-up of patients with nasopharyngeal carcinoma: preliminary results and report of two cases. Int J Biol Markers. 2007; 22: 194-199.

(56) Tatlı Doğan H, Kılıçarslan A, Doğan M, Süngü N, Güler Tezel G, Güler G. Retrospective analysis of oncogenic human papilloma virus and Epstein-Barr virus prevalence in Turkish nasopharyngeal cancer patients. Pathol Res Pract. 2016; 212: 1021-1026.

(57) Ertan Y, Hekimgil M, Karaarslan S, Soydan S. Expression of Epstein-Barr-virus-encoded small nuclear RNA in nasopharyngeal carcinomas of Aegean Turkish patients. Virchows Arch. 2008; 452: 411-414.

KANSER GÜNDEMİ DERGİSİ Volume 7/2, Mayıs 2019
NAZOFARENKS KANSERİ

NAZOFARENKS KANSERİNDE YAYILIM PATERNİ, DOZ, VOLÜM BELİRLENMESİ VE TARTIŞMALI KONULAR

Dr. Metin Figen[1], Dr. Hasan Morcalı[2], Dr. Esengül Koçak Uzel[1]

(1) Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Kliniği
(2) Reyap İstanbul Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Kliniği, Rumeli Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu

Özet

Anatomik lokalizasyonu ve radyosensitif olması nedeniyle radyoterapi nazofarenks kanserinde ana tedavi seçeneğidir. Nazofarenks Kanseri tanılı hastalar diğer baş-boyun tümörü tanısı alan hastalara göre nispeten daha genç yaştadırlar ve yüksek tedavi başarı oranları sayesinde uzun sağkalım oranlarına sahiptirler, bu nedenle radyoterapinin uzun dönem yan etkilerine maruz kalabilirler. Hedef volümleri doğru tanımlamak, hem yüksek tümör kontrol oranları yakalamada hem de akut ve uzun dönem komplikasyonları engelllemede büyük önem arz etmektedir. Hedef volümleri doğru tanımlamak için öncelikle tümörün yayılım paternlerini bilmek gereklidir. Bu yazıda Nazofarenks Kanserinin yayılım paternleri ve bunun ışığında hedef volüm tanımlaması tartışılacaktır ve de diğer tartışmalı konular genel olarak özetlenmeye çalışılmıştır.

Anahtar kelimeler: *Nazofarenks karsinomu, yayılım yolları, radyoterapi planlama.*

Abstract

Due to anatomic localization and the high degree of radiosensitivity, radiotherapy is the mainstay treatment for Nasopharyngeal carcinoma (NPC). Young age at diagnosis and given excellent tumor control rates compared with other head and neck cancers, patients with NPC typically have long life expectancies, hence they can experience late effect of treatment. Accurate delineation of target volume is essential for providing excellent tumor control rates and preventing acute and late toxicities. Extension patterns of NPC constitutes the delineation of clinical target volumes. In this review for NPC, extension patterns of tumor and delineation of target volumes will be discussed and controversial issues will be highlightened.

Key words: *Nasopharyngeal carcihoma, patterns of spread, radiotherapy planning.*

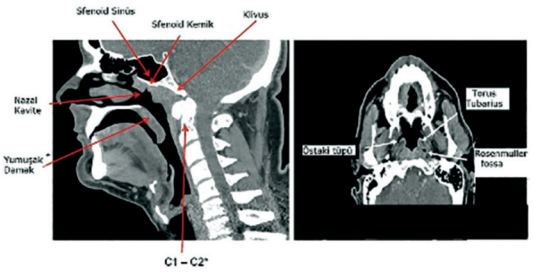
Giriş

Nazofarenks kanseri Asya ülkelerinde endemik olarak görülen, genellikle erken evrelerde asemptomatik, ileri evrelerde nazal akıntı, boyunda palpabl lenfadenopati, işitme kaybı, trismus, kranial nöropati gibi şikayetler ile ortaya çıkan bir kanser türüdür[1].

Risk faktörleri salamura gıdalar, Epstein-Barr virüsü (EBV), sigara ve genetik nedenlerdir[2].

Nazaforinks anatomik olarak üst tarafta sfenoid sinüs, arkada klivus, önde nazal kavite alt tarafta yumuşak damak, lateral kesimde östaki tüpü ile çevrili küboidal bir alandır[3]. Östaki tüpünün nazofarenkse açıldığı yerin arka kenarında tubal kartilajın yaptığı kabartıya torus tubarius arka ve üst tarafındaki boşluğa ise nazofarenks kanserlerinin en sık yerleşim yeri olan rosenmüller fossa denir. *(Şekil 1)*

Nazofarenks kanserlerininin lokal yayılımı ön tarafta nazal kaviteye, üst tarafta klivus, sfenoid sinüs veya kafa tabanı, yan taraflarda parafarengeal alan ve daha az sıklıkla arka tarafta paravertebral kaslarıa invazyon şeklindedir. Alt tarafta orofarengeal alana yayılım submukozal olabilmekte ve bu nedenle endoskopik muayenelerde atlanabilmektedir genellikle görüntülemelerde duvar kalınlaşması şeklinde görülür.



Şekil 1: Nazofarenks Anatomisi (CT)

Yayılım Paterni

Nazofarengeal karsinomalar genellikle rosenmüller fossa'dan kaynaklanır. Parafarengeal boşluktaki palatal kasları submokazal yayılım ile erken dönemde infiltre eder. Düşük dirençli dokuları geçerek pharyngobasilar fasya ve nöral yolakları infiltre eder. Dubrulle ve arkadaşları MRI görüntülerine dayanarak nazofarenks kanserinin yayılımı yollarını tanımladılar[4]. Anatomik bariyerlerin yokluğu nedeniyle tümör kolayca ön taraftaki nazal kaviteye yayılır oradan sfenopalatin foramen aracılığı ile pteregopalatin fossaya, sonrasında foramen rotundum içinden maxiller sinir (V2) boyunca veya inferior orbital fissür aracılığı ile orbital apexe oradan da superior orbital fissüre geçer her iki yayılım yolu da kafa içi invazyon ile sonuçlanır. Ayrıca tümör foremen lacerum araclığı ile kavernöz sinüse veya kranium içine yayılabilir. Yanlarda parafarengeal alana yayılım direkt faringobasiller fasya veya indirekt olarak fasyanın zayıf noktası olan morgagni sinüsü ile olabilir, buradan tümör infratemporal fossaya veya mandibular sinir (V3) aracılığı ile foramen ovaleye yayılabilir, buradan da kavernöz sinüsü invaze edebilir. Büyük tümörlerde arka yan tarafa yayılım juguler foramen, hipoglossal kanal veya o bölgeden geçen sinirlerin invazyonu ile sonuçlanabilir.

Liang ve ark.[5], Li ve ark.[6] yeni tanı almış nazofarenks kanseri hastalarının MR görüntülemelerini inceleyerek tümörün invaze ettiği anatomik bölgeleri yüksek(>%35), orta(%5-%35) ve düşük riskli(<%5) 3 gruba ayırarak özetlemişlerdir *(Tablo 1)*. Liang ve ark. hastaların %95,9 unda tümörün, nazofarenks mukozası orta hattı geçip bilateral tutulum yaptığını bildirdiler. Nazofarenkse komşu anatomik yapıların orta hattın iki tarafında birden infiltre olma oranının ise %10'dan az olduğunu ortaya koydular. Yazarlar nazofarenkse komşu anatomik yapıların yüksek invazyon riski taşıdığını göstermiştir. Yüksek riskli dokular etkilendiğinde komşuluğundaki orta riskli dokuların invazyon riski yaklaşık %55,2'ye kadar yükselebilir, tersine yüksek riskli dokuların etkilenmediği durumlarda komşuluğundaki orta riskli dokuların invazyon riski düşer (genellikle %10'un altında). Buradan tümörün uzak bölgeler yerine yakın dokulardan adım adım ilerleyerek yayıldığı sonucuna varabiliriz. Ayrıca yazarlar nöral foraminalar ve yolakların tümörün özellikle tercih ettiği yayılım yollarından olduğunu gözlemlemişlerdir. Li çalışmasında toplamda medial pterygoid kasının tutulum oranının %19 iken, komşuluğundaki Tensor Veli Palatin Kası (TVPK) tutulmadığında tutulma oranının sadece %0,3, TVPK tutulduğunda ise bu oranın %28,5 olduğunu gösterdi yine aynı çalışmada Lenf nodu pozitif 1920 hastanın %99,6 sının üst boyun (retrofarengeal ve level 2), %30,2 sinin orta boyun (level 3 ve 5A), %7,2 sinin ise alt boyun level 4, 5B ve supraklavikuler fossada tutulumu olduğunu gösterdiler. Yazarlar tümörün lenf nodu yayılımı yaptığında üstteki seviyeyi tutmadan bir alt seviyeye geçme ihtimalini sadece %1,2 olarak buldular ve tümörün proksimalden distale doğru adım adım ilerlediğini göstermiş oldular. Francis C. Ho. ve arkadaşlarının 13 çalışmayı derledikleri metaanalizde nazofarenks kanserli hastaların %85'inin tanı anında lenf nodu pozitifliği olduğu gösterildi[7]. Metaanalizde en yaygın lenf nodu pozitifliğinin retrofarengeal (%69) ve Level 2(%70) de olduğu, bunları sırasıyla Level 3(%45) Level 5(%27) ve Level 4(%12) ün takip ettiği gösterildi *(Tablo 2)*. Tümörün boyun lenf nodlarında retrofarengeal ve Level 2'den supraklavikulere, aşağı doğru sıra ile ilerlediği ve lenf nodu seviyelerinde atlayarak metastaz yapma oranın %0,5 ile %7,9 arasında değiştiği belirtildi.

Adım adım tümörün ilerlemesi ve tümörün nöral foramina ve yolakları kullanarak yayılımının kolaylaşması prensipleri bizim primer tümör CTV'sini tanımlamamızın temelini oluşturur.

Nazofarenksin mukoz membranı kapaksız lenfatik kapiller ağ ile kaplı olduğundan lenfatik yayılım aynı tarafta %80-90, her iki taraflı olarak %50 oranda görülür[8].

Boyun lenf nodları 2013 yılında güncellenen rehberde 10 grupta toplanmıştır[9].*(Şekil 2)*

Ia. Submental grup

Ib. Submandibular grup

II. Üst jugulodigastrik grup

III. Orta juguler grup

IVa. Alt juguler grup

IVb. Medial supraklavikuler grup

V. Posterior üçgendeki grup

Va Üst posterior üçgen grubu

Vb. Alt posterior üçgen grubu

Vc. Lateral supraklavikuler grup

VI. Anterior grup

VIIa. Retrofarengeal grup

VIIb. Retrostyloid grup

VIII. Parotid grup

IX. Bucco-fasial grup

Xa. Retroaurikuler & subaurikuler grup

Xb. Oksipital grup

Uzak metastaz tanı anında vakaların %3-6'sında görülürken bu oran hastalık sürecinde artarak %18-50 arasında değişir[10].

Nazofarenks kanserinde radyoterapi ana tedavi seçeneğidir. Erken evre tümörlerde sadece radyoterapi yeterli iken lokal ileri evrelerde kemoterapinin de radyoterapiye eklenmesi gerekmektedir[11]. Bu bölümde radyoterapi için hedef volümlerin tanımı yapılacak.

Tedavi Hazırlığı ve Hedef Volümler

Hastanın simülasyonu supin pozisyonda termoplastik baş omuz maskesi ile yapılır Tarama aralığı baş verteks bölgesinden sternoklaviküler eklemin 2 cm altına kadardır ve tercihen 2mm kesit kalınlığı kullanılmalıdır[12]. Herhangi bir renal yetmezlik veya alerjik durum söz konusu değil ise iodin ile kontrastlı çekim yapılmalıdır.

Nazofarenks kanserinde hedef volumlerin tanımlanması için çok sayıda protokol bulunmaktadır[13-18]. *(Tablo 3)* Hali hazırda 15 farklı ülkeden alanında exper hekimlerce 2017 yılında yayınlanan uluslararası rehber kılavuzluğunda hedef volumlerin tanımı şu şekildedir[19].

Gross Tümör Volümünün (GTV) Tanımlanması:

Primer tümör ve tutulu lenf nodu volümlerini tanımlarken fizik muayene endoskopik bulgular PET-CT ve MRI görüntülerinden faydalanılır. MR, planlama tomografisinden en fazla 2-3 hafta önce çekilmiş olmalıdır. PET-CT, MR ve CT de farkedilmeyen tutulu küçük lenf nodlarının tespit edilmesinde faydalı iken çözünürlük, pencere ayarları ve kontrast değişiklikleri, hacimsel ve yoğunluk ayarlı volüm tanımlamalarında farklılıklara sebebiyet verebilir, bu yüzden PET-CT imajları kullanıcı etkisini en aza indiren otomatik segmentasyon algoritmaları ile tekrar düzenlenmelidir[20].

Klinik Hedef Volümün (CTV) Tanımlanması:

Mikroskopik hastalık ve infiltratif yayılım klinik hedef volumü oluşturur. Nazofarenks kanserinin yayılım paterni gerek çevresindeki anatomik bariyerlerin zayıflığı nedeniyle gerekse infiltran özelliği nedeniyle lokal ve agresif olma eğilimindededir[5].

Klinik hedef volüm hem primer hem de lenf nodları için Yüksek riskli CTV (tam tedavi dozu alan bölge), Orta riskli CTV (profilaktik tedavi dozu alan bölge) olarak iki ayrı hedef olarak oluşturulur.

Güncel uluslararası kılavuzlarda önerilen marjlar nazofarenks kanserlerindeki cerrahi data eksikliğine bağlı olarak genellikle tekrarlayan nazofarenks kanserleri veya diğer baş boyun kanserlerinden elde edilen datalara dayanmaktadır[21].

Yüksek Riskli Tümör Klinik Hedef Volüm (High Risk CTV P1):

GTV + 5 mm (klivus tutulu değilse alana dahi edilmeyebilir ve kritik organlara yakın olduğunda 1 mm ye düşebilir) Asya'da çoğu merkez tüm nazofarenksi CTV1 olarak tanımlasa da Asya dışında bu yaygın değildir.

Orta Riskli Tümör Klinik Hedef Volüm (Intermediate Risk CTV P2):

CTVp1 + 5 mm (kritik organlara yakın olduğunda 2 mm ye düşebilir), Tüm nazofarenks. (alt sınır olarak C1 vertebranın kaudal ucu tanımlanmaktadır.)

Üst sınır: Vomer (vomerin yeteri kadar alana dahil edilebilmesi için ethmoid sinüsün posterior-inferioru).

Sfenoid Sinüs: Sfenoid sinüs alt kısmı, T3-4 Tümörlerde ise tüm sfenoid sinüs alana dahil edilmelidir.

Kavernöz Sinüs: T1-T2 tümörlerde korunabilir. T3-T4 tümörlerde ipsilateral kavernöz sinüs kapsanmalı. Liang ve Li'nin çalışmalarında kavernöz sinüsün infiltrasyon oranı %17 bulunmuştur. Fakat petröz apex ve foramen laccerum tutulu olduğu zaman kavernöz sinüsün tutulum ihtimalinin arttığı gösterilmiştir[5, 6].

Kafa Tabanı Foramenleri: Bilateral foramen ovale, foramen lacera ve foramen rotundum T evresinden bağımsız tüm hastalarda kapsanmalı. Posterolaterale yaygın infiltrasyon veya üst lenfatiklerde tutulum yoksa jugular foramina ve hipoglossal kanal korunabilinir.

Ön sınır: Koananın önü olan nazal kavitenin posteriordaki 5 mm'lik kısmı (Fujian Kaner Merkezi'nin prospektif çalışmasında posterior nazal kavitenin 5 mm lik elektif alanda kapsanması ile marjinal nükslerde herhangi bir artış gözlenmedi ve 3 yıllık %95 lokal kontrol oranı elde edildi[22]).

Pterigomaksiller Fissür ve Pterigopalatin Fossa: Bu iki bölgenin yeteri kadar alana dahil olabilmesi için maksiller sinüsün posteriordaki 5 mm'lik bölümü alana dahil edilmelidir.

Lateral sınır: Pterigoid kas GTVp + 1 cm lik alan içinde dahil olduğu kadarıyla kalmalıdır, gross tutulum yok ise tüm kasın elektif ışınlanmasına gerek yoktur. Medial pterigoid kasın önemli bir bölümü, pterigoid fos-

sa ve paraferangeal alan elektif olarak kavrandığı için buradan olan genişlemelerden dolayı alana dahil olmaktadır. Parafarengeal alan tutulu olsa bile lateral pterigoid kasın spesifik olarak alana dahil edilmesine gerek yoktur. Epimisyum/derin fasya tutulumda ise tüm kas ışınlanmalıdır.

Paraferangeal Alan: Tümüyle kavranmalı. (Liang Kümülatif tutulum oranını %67,7 olarak saptamıştır[5]).

Posterior sınır: Tutulu olması durumunda klivusun tamamını, tutulu olmadığında ise ön 1/3'ünü alana dahil etmeliyiz.

Yüksek Riskli Lenf Nodu Klinik Hedef Volüm (High Risk CTVn1):

GTVn + 5 mm (Eğer ekstrakapsüler invazyon var ise 10 mm)

Orta Riskli Lenf Nodu Klinik Hedef Volüm (Intermediate Risk CTVn2):

CTVn1 + 5 mm, Bilateral Retrofarengeal, Üst jugulodigastrik grup(Level II), Orta jugular düğümler(Level III), Alt jugular düğümler(Level IV. Üst Posterior üçgen grubu(level VA)[23, 24] tüm hastalarda dahil edilmeli.

Retrofarengeal lenf nodları kafa tabanından hyoid kemiğin alt sınırına dek uzanır bu sınır C3 vertebra alt sınırı olarak da kabul edilebilinir. Retrofarengeal lenf nodlarının %75'i C1 vertebra gövdesi düzeyinde %18'i C2 vertebra düzeyinde, %5'i ise C3 vertebra düzeyinde olduğundan elektif ışınlama için, geniş çaplı bir tutulum olmadığında C2 vertebra altı da alt sınır olabilir. Yeni tanı almış 3100 nazofarenks kanserli hastanın MR görüntülerinin incelendiği bir çalışmada hastaların %75'inin retrofarengeal lenf nodunun tutulu olduğu ve toplamda hastaların sadece %0,2 sinin medial retrofarengeal lenf nodlarında pozitiflik olduğu ortaya kondu[25]. Sadece lateral retrogarengealleri ışınlayarak farengeal konstriktor kasları koruyabiliriz.

Sert damak, nazal kavite, maksiller sinüs gibi Level IB ye drene olan alanlarda tutulum varsa, submandibular glandda infiltrasyon varsa, Level II de extrakapsüler tutulu LAP var ise, Level 2 de maksimum aksiyel çapı 2 cm den büyük nodal tutulum var ise Level IB'nin tedavi alanına dahil edilmesi önerilmektedir. Zhang 1438 hastayı kapsayan çalışmasında toplam Level 1B tutulum oranının %0,3 olduğunu Level II'de 2 cm'den büyük lenf nodu olduğunda bu oranın %6,9'a çıktığını göstermiştir[26].

Bilateral Level II, III, VA ve retrofarengealler tüm T ve N evrelerinde elektif olarak ışınlanmalıdır. Servikal level IV ve VB lenf nodları, tutulu lenf nodu olmayan boyun tarafında tedavi alanına dahil edilmeyebilir.

Yüksek bir konsensus oranı olmamakla birlikte çok sayıda exper retrostyloid nodların (Level 7B) her zaman CTVn2 de olması gerektiğini savunmakta. 2003 ve 2013 de yayınlanan lenf nodu konturlama rehberinde Level II nin üst sınırı olarak C1 vertebranın lateral prosesinin alt sınırı, retrofarengeal lenf nodunun üst sınırı için ise için C1 vertebranın üst hattı sınır olarak bildirilmişti[9, 23]. Çok sayıda çalışmada Level II si tutulu hastaların %25'inin C1 in lateral prosesinin kaudal ucunun daha yukarısında lenf nodu pozitifiliği olduğunu gösterdi[27, 28]. Kabul gören görüş N evresinden bağımsız olarak retrostyloid nodların kavranabilmesi için Level II nin retrostyloid alana kadar uzatılması gerektiğidir. 2013'de yayınlanan lenf nodu konturlama konsensus rehberinde retrostyloid bölge Level VIIb olarak tanımlanmıştır.

Lenf nodları 70 Gy'lik doz alanını temsil eden CTVn1 ve klinisyenin kararına göre 50-60 Gy arasında doz alanını oluşturan CTVn2 olarak iki farklı doz alanı şeklinde tanımlanabileceği gibi CTVn1, 60 Gylik alanı oluşturan CTVn2 ve 50 Gy lik alanı oluşturan CTVn3 şeklinde 3 farklı alan olarak da tanımlanabilinir.

Eğer lenf nodu tutulumu sadece level II lenf nodları ile sınırlıysa level IV ve Vb lenf nodları CTVn3 olarak tanımlanıp düşük elektif 50 Gy doz tanımlanabilir. Alt servikal nodları pozitif hastaların çoğu uzak metastazdan öldüğü için bu hastlarda üst mediasten CTVn2 ye edilmelidir.

Planlanan Hedef Volum Tanımlanması (PTV)

Son rehberde PTV marjı ile ilgili herhangi bir bilgilendirme yapımamış olsa da PTV marjını her klinik kendi set-up güvenilirliğini göz önüne alarak vermelidir. Çoğu merkez ilgili CTV tanılı alana 3-5 mm marjin verilerek oluşturmaktadır. CTV'nin riskli organ komşuluklarında marj 1 mm'ye kadar düşürülebilinir[29].

Uluslarası Konsensüs Kılavuzu tüm dünyada kabul görse de bu yıl Sanford ve arkadaşları yayınladıkları makalede bazı konularda kılavuzda fikir birliği oranının %55 e kadar düşmüş olması, sınır tanımlamaları için hala kemik yapıyı referans alıyor olmaları, henüz kılavuzda tanımlanmış hedef volümlerin kullanıldığı klinik çalışma sonucunun olmaması gibi konulardan dolayı eleştiri getirmiş, generalize bir elektif alan tanımındansa tümörün adım adım ilerleme paternine göre geliştirdikleri kişiselleştirilmiş hedef volümlere göre yapılan tedavide 5 yıllık %94 lokal %99 rejyonal kontrol oranları elde ettiklerini bildirmişlerdir. Çalışmada yer alan 90 hastadan nükseden 4 tanesinin de 70 Gy doz alan GTV hedef ala-

nı içinde yer alması ve sınırda veya alan dışında hiç nüks görülmemesi araştırmacıların tezini desteklemektedir. Alanların küçülmesi riskli organlardaki dozları da düşürmüştür[30].

Nazofarenks Kanseri Volum Tanımlamasında Tartışmalı Alanlar N0 Hastalığa Yaklaşım

Klinik olarak N0 hastalarda boyun ışınlanmasının tedavi alanına dahil edilmemesinin sonuçlarını gösteren tek randomize çalışma 1978 yılında yapılmıştır[31]. Evre 1 hastalar, tüm boyun ışınlaması yapılan ve yapılmayan şekilde iki kola randomize edilmiş, tüm boyun ışınlaması yapılmamış hastalarda takipte node rekürrensinin anlamlı oranda artmasına rağmen salvaj radyoterapi ile hastalık kontrolu sağlanmıştır. Fakat 2 farklı retrospektif seri göstermiştir ki profilaktik boyun ışınlanması yapılmayan hastalarda lenf nodu nüksleri salvaj rt ile kontrol altına alınabilse dahi uzak metastaz oranları anlamlı derecede yükselmektedir[32, 33]. Bu çalışmalar ışığında ve nazofarenksin zengin submukozal lenfatik ağı göz önüne alındığında radyolojik olarak N0 hastalarda dahi tüm boyun ışınlaması rutin olarak önerilmektedir, fakat çok sayıda çalışma tanı anında lenf nodu tutulumu olmayan hastalarada alt boyun (Level IV, VB) ışınlanmadığı takdirde bu bölgede nükslerde yükselme gözlenmediği belirtmiş ve nod negaitf hastalarda bu bölgenin elektif ışınlanması gerekmediğini belirtmiştir[34-37]. Jin Gao li ve arkadaşları yeni tanı almış ve lenf nodu tutulumu olmayan 301 hastayı primer tümör loju ile tüm boyun ışınlaması ve primer tümör loju ile üst boyun ışınlaması (cricoid alt seviyesinin üstü) kollarına randomize etmiş, 39 aylık medyan takip sürecinde elektif sadece üst boyun ışınlaması yapılan hastalarda, alt boyunda hastalık rekürrensinde anlamlı bir yükselme gözlememiştir. Bu çalışma bize göstermiştir ki tüm boyun ve üst boyun ışınlanan hastalarda akut ve uzun dönem toksisite açısından istatiksel bir fark yoktur(38), bu nedenle tedavi alanını küçültmenin kazanımı da sorgulanmalıdır. Uluslararası kılavuz retrofarengeal lenf nodu dışında boyunun herhangi bir tarafında lenf nodu tutulumu yoksa o tarafda level IV ve VB nin elektif ışınlama alanına alınmayabileceğini bildirmiştir[19].

İndüksiyon Kemoterapisi Sonrası Volümler Daraltılabilir mi?

İndüksiyon kemoterapisinin progresyonsuz sağkalıma pozitif etkisinin gösterilmesiyle[39-41] kemoterapi sonrası hedef volumlerin belirlenmesi ve verilecek doz konusundaki soru işaretleri artmıştır. Salama tüm lokal ileri baş-boyun tümörleri için indüksiyon kemoterapisi sonrası yanıttan bağımsız olarak preindüksiyon alanın tam doz alması gerektiğini belirtmiş olsa da[42], bu yıl içinde Zhao ve arkadaşlarının yayınladığı prospektif sonuçları içeren makalede, indüksiyon kemoterapisi sonrası radyoterapi planlanan hastalarda nazofarenkste post kt rezidüe alana (post GTVnx) 30 fraksiyonda 68 Gy, lenf nodlarında post kt rezidüe alana 30 fraksiyonda 62-66 Gy, İndüksiyon kemoterapisi ile küçülen ilk tümör bölgesine(CTV1) 30 fraksiyonda 60 Gy vererek 10 yıllık takipte %89 lokorejyonel relapssız sağkalım, %83 uzak metastazsız sağkalım, %75 toplam sağkalım gibi literatürle uyumlu bir oranı nispeten daha az yan etkiyle elde edilmiştir. Bütün olguların kemoradyoterapiyi ara vermeden planlandığı şekilde bitirebilmesi, hiç grade 4 toksisite olmaması, oluşan nüx paternlerinin literatürle uyumlu olması çalışmanın diğer pozitif yanlarıdır[43]. Yang ve arkadaşlarının Evre 3 ve 4 Nazofarenks karsinomu tanılı hastaları kapsayan prospektif çalışmasında indüksiyon kemoterapisi sonrası cisplatin ile eşzamanlı radyoterapi alan hastalarda bir grupta indüksiyon kemoterapisi öncesi alana tam doz verirken diğer grupta post indüksiyon rezidü alana 70 Gy ve preindüksiyon alana 64 Gy vererek 2 grup arasında 36 aylık takipte lokorejyonal kontrol, uzak metastazsız sağkalım ve toplam sağkalımda fark olmadığını gösterdi. Sadece postindüksiyon alana yüksek doz verilen kolda ağız kuruluğunun anlamlı oranda düştüğü ve hayat kalitesinin yükseldiğini gördüler[44]. Bu çalışmalar indüksiyon kemoterapisi yanıtına göre hedef volüm ve doz düşüşü konusunda umut verici olsa da Uluslararası rehberde kemoterapi öncesi volumun kemoterapi sonrası yanıttan bağımsız olarak tam doz alması gerektiğini belirtilmiştir. Kritik riskli organlarda yüksek dozlardan dolayı postindüksiyon alanı CTVp1 olarak ışınlayacak klinisyenlere preindüksiyon gross volumu en azından elektif olarak ışınlanan CTVp2 ye dahil etmelerini tavsiye etmiştir ve kafa tabanı tutulu olgularda preindüksiyon alanin tam doz alması gerektiğini belirtmişlerdir[19].

Adaptif Radyoterapi Yaklaşımı

Baş boyun kanserlerinde başlangıçta yaptığımız planlamadaki doz dağılımını tedavi sonunda elde etmenin, radyoterapi boyunca gelişen kilo kaybı, tümör küçülmesi gibi farklı nedenlerden dolayı her zaman mümkün olmadığını çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir[45, 46]. Bu durum özellikle parotis, spinal kord ve beyin sapı gibi yapılarda tedavi öncesinde planlanandan daha yüksek doz verilmesi sonucunu ortaya çıkarmaktadır[47, 48]. Bunun neticesinde Adaptif Radyoterapi (ART) gereksinimi doğmuştur[49]. Çevresindeki doz kısıtlayıcı organların yoğunluğu, çoğunlukla lokal ileri evrede tanı konması ve kemoterapi ile eş zamanlı definitif tedavi uygulanma-

sından dolayı ART çalışmalarının ve kullanımının en yaygın olduğu primer nazofarenks kanseridir[50, 51]. Çoğunlukla tedavinin 4. ve 5. Haftalarında adaptif radyoterapinin uygulanmasına rağmen birden fazla adaptif plan önerenler de bulunmaktadır[52, 53]. Limitli sayıda çalışmada ART ile daha iyi hastalıksız sağkalım ve lokal kontrol oranları bildirilmiştir[54, 55]. Fakat daha radyosensitif tümörlerde tedavi boyunca olan küçülmenin daha fazla olması ve bu nedenle adaptif radyoterapiye başvurulma sıklığının da artması göz önüne alınacak olursa buradaki lokal kontrol oran artışını direkt olarak ART'a atfetmek yanıltıcı olabilir[56, 57]. Nazofarenks kanserinde adaptif radyoterapinin riskli organları korumada ve hedef volüm sarımında etkisi olsa dahi bunun kliniğe yansıyan sonuçlarının henüz yetersiz oluşu ve halihazırda henüz elimizde yeteri kadar kanıt düzeyi yüksek data bulunmamasından dolayı ve de iş yükü artışı ile ekonomik yansıması da göz önüne alındığında adaptif radyoterapiyi şu an için rutin bir prosedür olarak önermek mümkün değildir[58, 59]. Uygun hasta seçimi için planlama esnasındaki riskli organların doz dağılımı ve de kilo kaybı, tümörün rt boyunca küçülmesi gibi tedavi öncesi tahmin edilemeyen faktörleri tedavi boyunca yakın takip ederek özellikle eşzamanlı kemoterapi alan, kilo kaybı fazla olan ve lokal ileri evrede olan hastalarda ART kullanımı tedavi boyunca akılda tutulmalıdır[60, 61].

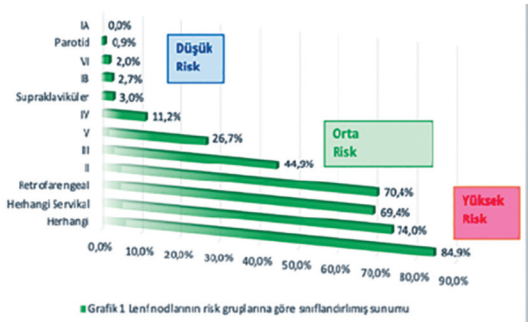
Çocuk Ve Genç Yetişkin Hastalara Yaklaşım

Nazofarenks Kanseri ilk pikini 15-24 yaş arasında yapar[62]. Hipopituitarizm, radyasyon nekrozu, ikincil maligneteler, ototokisiste gibi yan etkiler göz önüne alındığında radyasyon dozunu düşürmek çocuk ve genç erişkin hastalarda daha fazla önem arz etmektedir[63]. Mevcut çalışmalara arasında prospektif olması, en fazla sayıda hasta bulundurması, en düşük radyasyon dozu kullanımına rağmen en yüksek toplam ve olaysız sağkalım elde etmesi nedeniyle NPC 2003 çalışmasın protokolu en fazla kabul gören protokoldür. Çalışmaya dahil edilen 45 hastanın 44'ü Evre 3 veya 4 ve medyan yaş 15 idi. Protokol 3 kür neoadjuvan kemoterapi sonrası kemoradyoterapi ve krt sonrası 6 aylık interferondan oluşmaktadır. Protokolde Evre 3 ve 4 hastalarda CTV tanımı için tedavi öncesi MR da görülen primer tümör loju ve tutulu lenf nodlarının 1 cm marjla çizilmesi, nazofarenksin tamamı, parafarengeal ve Level II lenf nodlarının tüm hastalarda, Level III, IV, V ve supraklavikuler fossanın ise Evre 3-4 hastalarda dahil edilmesi gerektiği belirtilmiştir. Evre 3 ve 4 hastalarda nazofarenks, supraklavikuler bölge ve tüm juguler gruba günlük 1.8 Gy den 45Gy, primer tümör ve tutulu lenf nodlarına 14.4 Gy boost dozu uygulanmış ve bu kemoterapi sonrası tam yanıtlı olan hastalarda 9 Gy'e düşürülmüştür[64]. Çalışmanın açıklanan uzun dönem sonuçlarında 52 aylık intervalde %93 toplam sağkalım, %92'lik olaysız sağkalım elde edilmiştir[65].

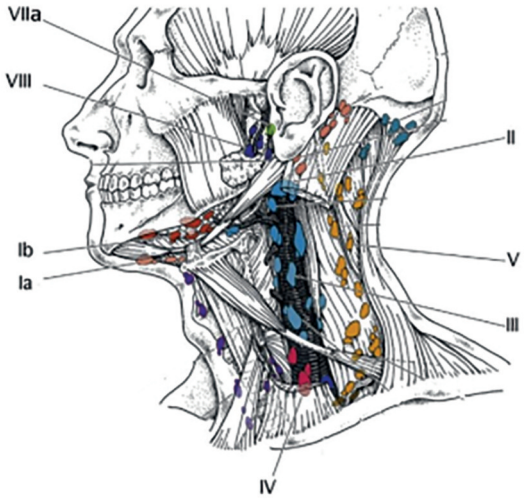
Tablo 1: Nazofarenksi çevereleyen dokulara tümör invazyonu oranları

Yazar	Liang ve ark.	Li ve ark.
Kohort	2003–2004	2003–2008
Hasta Sayısı	943	2366
	Yüzde	Yüzde
Yüksek Risk		
Parafarengeal alan	67.7	
Levator veli palatin kası	65.5	
Prestyloid kompartman	64.2	
Tensor veli palatin kası	57.2	66.4
Poststyloid kompartman	50.6	
Nasal kavite	47.8	51.7
Sfenoid kemik tabanı	44.3	46.7
Pterygoid proses	46.3	44.9
Klivus	38.3	39.5
Petröz apeks	38.7	39.4
Paravertebral kas	38.5	37
		34.9
Foramen lacerum	35.9	
	Liang ve ark.	
Kohort		Li ve ark.
Hasta Sayısı	943	2366
	Yüzde	Yüzde
Orta Risk		
Foramen ovale	23.2	23.5
Sfenoid kemik büyük kanat	22.3	23.4
Orofarenks	19.8	21.5
Medial pterygoid kas	19.9	19
Kavernöz sinus	17.4	17.9
Pterygopalatine fossa	17.2	17.2
Sfenoid sinus	17.3	15.8
Hypoglossal kanal	10.2	10.8
Lateral pterygoid kas	10.6	9.3
Foramen rotundum	9.2	
Etmoid sinus	5.3	5.2
Jugular foramen	5.1	5.1
Kohort	Liang ve ark.	Li ve ark.
Hasta Sayısı	943	2366
Düşük Risk		
Orbita		3.9
Inferior orbital fissür	3.7	
Infratemporal fossa	2.9	3.1
Servikal vertebra	3.3	2.3
Maksiller sinus	2.6	2.2
Sistern	2.1	
Temporal lob	1.8	
Meninksler	1.4	
Orbital apeks	1.1	
Superior orbital fissür	0.6	
Hipofarenks	0.5	0.9
Frontal sinüs	0.2	0.2

Tablo 2: Lenf nodlarının risk gruplarına göre sınıflandırması



Ho FC, Tham IW, Earnest A, Lee KM, Lu JJ: Patterns of regional lymph node metastasis of nasopharyngeal carcinoma: a meta-analysis of clinical evidence. BMC Cancer. 2012.



***Şekil 2:** Boyun Lenfatikleri (Grégoire V, Ang K, Budach W, et al: Delineation of the neck node levels for head and neck tumors: A 2013 update-DAHANCA, EORTC, HKNPCSG, NCIC CTG, NCRI, RTOG, TROG consensus guidelines. Radiother Oncol 2014: 110:172-81.)*

Tablo 3: Yayınlanmış Protokollerin Karşılaştırılması.

RTOG 0225 [13]	**RTOG 0615 [14]**	**NRG HN001 [15]**	**PYNEH/HKU [16]**	**China [17]**	**AIRO [18]**	**Güncel Rehber [19]**
Yüksek Riskli Klinik Hedef Volüm (CTVp1)						
GTVp Marjin GTVp + 5 mm	GTVp + 5 mm	GTVp + 3 mm	GTVp + 5 mm + Tüm NF	GTVp + 5–10 mm + Tüm NF	GTVp + ≤5 mm (Anatomik bariyer mevcut ise 0-1 mm olabilir)	GTVp + 5 mm (±Tüm NF)
Tümör kritik organlara GTVp + 1 mm yakın ise minimal marjin	GTVp + 1 mm	GTVp + 0 mm	GTVp + 1–2 mm	Belirtilmemiş	Belirtilmemiş	GTVp + 1 mm
Yüksek Riskli Klinik Nodal Volüm (CTVn1)						
GTVn Marjin GTVn + 5mm	GTVn + 5 mm	GTVn + 3 mm	GTVn (RF) + 5 mm GTVn (Servikal) + 5–10 mm	GTVn (RF) + 5–10 mm GTVn (Servikal) + 2–5 mm ? Direkt PTV	Belirtilmemiş GTVp + ≥10 mm marjin + Tüm NF (Alt Sınır Yumuşak Damak)	GTVn + 5 mm (Ekstrakapsüler yayılım 10 mm
Orta Riskli Klinik Hedef Volüm (CTVp2)						
GTV Marjin GTVp + 10 mm + Tüm NF	GTVp + 10 mm + Tüm NF	GTVp + 8 mm + Tüm NF	GTVp + 10 mm	GTVp + 5–10 mm	1/3–1/4	GTVp + 10 mm + Tüm NF
Nazal Kavite– Arka Kısım 1/3	1/3–1/4	1/4	1/3	5 mm Koanadan itibaren	1/3–1/4	En az 5 mm Koanadan itibaren
Maksiller sinüs–Arka Kısım 1/3	1/3–1/4	1/4	1/3	5 mm Arka Duvardan itibaren	Belirtilmemiş Foramen rotundum ve ovaleyi kapsar	En az 5 mm Arka Duvardan itibaren
Arka Etmoid Sinüs Belirtilmemiş	Belirtilmemiş	Belirtilmemiş	Part	Part	T3–4 veya nazofarenks tavanını tutan bulky hastalık ise	Vomer dahil
Kafa Tabanı +	Foramen ovale ve Rotundumu kapsar	Foramen ovale ve Rotundumu kapsar	Foramen rotundumu Ovale ve petröz ucu kapsar	Foramen rotundumu Ovale, ve lacerumu kapsar	+	Foramen ovale, lacerum petrous tip ve rotundum
Kavernöz Sinüs Belirtilmemiş	T3–4 ise	T3–4 ise (sadece Tutulu taraftaki)	If T3–4	Belirtilmemiş	+ (styloid proses ve retrostyloid boşluğa kadar) Alt yarısı; T4 ise tamamı	T3–4 ise (sadece tutulu taraftaki)
Pterogoid Çukur +	+	+	+	+		+
Parapharyngeal alan +	+	+	+ (styloid prosese kadar)	+		Tamamı
Sfenoid Sinüs Alt Kısım	T1–2; ise Alt Kısım T3–4 ise Tamamı	T1–2; ise Alt Kısım T3–4 ise Tamamı	T1–2; ise Alt ½ Kısım T3–4 ise Tamamı	Sfenoid Taban	İnvazyon Yoksa 1/3 İnvazyon varsa; tamamı	T1 ise Alt 1/2; T3–4 ise tamamı
Klivus +	İnvazyon Yoksa; 1/2–2/3	İnvazyon Yoksa; 1/3	İnvazyon	1/3 (+Vertebral gövde ön		

	İnvazyon varsa; Tamamı	İnvazyon varsa; Tamamı	Yoksa; 1/2 İnvazyon varsa; Tamamı	1/3)		İnvazyon Yoksa 1/3 İnvazyon varsa; tamamı
Tümör kritik organlara Belirtilmemiş yakın ise minimal marjin	Belirtilmemiş	GTVp + 1 mm	GTVp + 2–3 mm	2 mm	Belirtilmemiş	GTVp + 2 mm
Orta Riskli Klinik Nodal Volüm (CTVn2)					Belirtilmemiş	
GTVn marjin Belirtilmemiş	GTVn + 10 mm	GTVn + 8 mm	GTVn (Şüpheli) + 5 mm GTVn (gross) + 10–15 mm	GTVn (RF) + 5–10 mm	+	CTVn1 + 5 mm
Bilateral lenf nodları + RF, Seviye II, III ve Va	+	+	+ Ek olarak en az etkilenen seviyenin bir altındaki aynı taraf lenf nodları	+		+, Seviye VIIb Ek olarak en az etkilenen seviyenin bir altındaki aynı taraf lenf nodları
RTOG 0225 [13] Seviye Ib Belirtilmemiş	RTOG 0615 [14] Belirtilmemiş	NRG HN001 [15] T1/2NO ise opsiyonel	PYNEH/HKU [16] • Ib LN + ve • Submandibular bez • Bulky Seviye II LN • (>2 cm) • ENY • İlk istasyon olarak Seviye IB'ye direne olan yapılar	China [17] • Ib LN +ve • IIa LN >3 cm • Aynı taraf 4 ten fazla tutulu Lenf nodu • /3 ten fazla Nazal kavite/yumuşak damak /alveolar invazyon		Güncel Rehber(19) • Ib LN +ve • Submandibular bez • ENY mevcut Seviye II LN • İlk istasyon olarak Seviye IB'ye direne olan yapılar • Aksi halde aynı taraf seviye Ib dahil edilmeyebilir
Orta Riskli Klinik Nodal Volüm (CTVn2)						
Seviye IV ve Vb Klavikula altı +	+	+	+ (şüpheli veya tutulu servikal lenf nodu varsa) N0 veya sadece RF LN tutulumuna bağlı N1 hastalıkta dahil edilmeyebilir	+ (Eğer üst servikal şüpheli veya tutulu lenf nodu varsa) N0 hastalıkta dahil edilmeyebilir		+ (şüpheli veya tutulu servikal lenf nodu varsa) N0 veya sadece RF LN tutulumuna bağlı N1 hastalıkta dahil edilmeyebilir 2013 LN konsensus klavuzu ve AJCC/UICC 8th arasındaki farka dikkat
Planlanan Hedef Volüm (PTV)						
CTV Marjin 5 mm (Beyin Sapına bitişik ise 1 mm	5 mm (Beyin Sapına yakın ise 1 mm	5 mm(GKRT 3 mm) Beyin sapı, Spinal kord bitişik ise 0 mm	GKRT 3 mm C 1 kaudal sınır üstünden 5 mm C 1 kaudal sınır altından	2–10 mm		Belirtilmemiş

Kısaltmalar: *BS, beyin sapı; CTV, klinik hedef volüm; ENY, ekstra nodal yayılım; GTV, gross tümör volüm; GKRT, görüntü klavuzluğunda radyoterapi; LN, Lenf nodu; NF, nazofarenks; PTV, planlanan hedef volume; RF, retrofarengeal; SK, spinal kord.*

KAYNAKLAR

(1) *Lee AW, Foo W, Law SC, et al. Nasopharyngeal carcinoma: presenting symptoms and duration before diagnosis. Hong Kong Med J 1997; 3 (4): 355-361.*

(2) *Lanier A, Bender T, Talbot M, et al. Nasopharyngeal carcinoma in Alaskan Eskimos Indians, and Aleuts: a review of cases and study of Epstein-Barr virus, HLA, and environmental risk factors. Cancer 1980; 46 (9): 2100-2106.*

(3) *Abdel Khalek Abdel Razek A, King A (2012) MRI and CT of nasopharyngeal carcinoma. AJR Am J Roentgenol 198: 11-18)*

(4) *Dubrulle F, Souillard R, Hermans R. Extension patterns of nasopharyngeal carcinoma. Eur Radiol 2007; 17: 2622-30.*

(5) *Liang SB, Sun Y, Liu LZ, et al. Extension of local disease in nasopharyngeal carcinoma detected by magnetic resonance imaging: improvement of clinical target volume delineation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009; 75: 742-50.*

(6) *Li WF, Sun Y, Chen M, et al. Locoregional extension patterns of nasopharyngeal carcinoma and suggestions for clinical target volume delineation. Chin J Cancer 2012; 31: 579-87.*

(7) *Ho FC, Tham IW, Earnest A, et al. Patterns of regional lymph node metastasis of nasopharyngeal carcinoma: a meta-analysis of clinical evidence. BMC Cancer. 2012, 12: 98.*

(8) *Sham JSTChoy DWei WI. Nasopharyngeal carcinoma: orderly neck node spread. Int J Radiat Oncol Biol Phys.1990; 19: 929-933.*

(9) *Grégoire V, Ang K, Budach W, et al: Delineation of the neck node levels for head and neck tumors: A 2013 update-DAHANCA, EORTC, HKNPCSG, NCIC CTG, NCRI, RTOG, TROG consensus guidelines. Radiother Oncol 2014: 110: 172-81.*

(10) *Lee AW, Poon YF, Foo W, et al. 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 (2): 261-270.*

(11) *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Head and Neck Cancers Version 2.2019-June 28, 2019.*

(12) *Gilbeau L, Octave-Prignot M, Loncol T. Comparison of setup accuracy of three different thermoplastic masks for the treatment of brain and head and neck tumors. Radiother Oncol 2001; 58: 155-62.*

(13) *Lee N, Harris J, Garden AS, et al. Intensity-modulated radiation therapy with or without chemotherapy for nasopharyngeal carcinoma: Radiation Therapy Oncology Group phase II trial 0225. J Clin Oncol. 2009; 27: 3684-3690.*

(14) *Lee NY, Zhang Q, Pfister DG, et al. Addition of bevacizumab to standard chemoradiation for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma (RTOG 0615): a phase 2 multi-institutional trial. Lancet Oncol 2012; 13: 172-80.*

(15) *NRG-HN001: Randomized Phase II and Phase III Studies of Individualized Treatment for Nasopharyngeal Carcinoma Based on Biomarker Epstein Barr Virus (EBV) Deoxyribonucleic Acid (DNA). Avaliable from:<http://www.nrgoncology.org/Clinic-Trials /Protocol-Table>.*

(16) *Ng WT, Lee MC, Hung WM, et al. Clinical outcomes and patterns of failure after intensity-modulated radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011; 79: 420-428.*

(17) *2010 Nasopharyngeal Carcinoma Intensity Modulated Radiotherapy Target and Dose Design Guideliness Expert consensus. Chin J Radiat Oncol 2011; 20: 267-69(in Chinese). Avaliable from:<http://zhfszlxzz.yiigle.com/CN1130302011 2004/424433.HTM>.*

(18) *Merlotti A, Alterio D, Vigna-Taglianti R, et al; Italian Association of Radiation Oncology. Technical guidelines for head and neck IMRT on behalf of the Italian association of radiation oncology-head and neck working group. Radiat Oncol 2014; 9: 264.*

(19) *Lee AW, Ng WT, Pan JJ, et al. International guideline for the delineation of the clinical target volumes (CTV) for nasopharyngeal carcinoma. Radiother Oncol 2018; 126: 25-36.*

(20) *Hatt M, Lee JA, Schmidtlein CR, et al. Classification and evaluation strategies of auto-segmentation approaches for PET: report of AAPM task group No. 211. Med Phys 2017; 44: e1-e42.*

(21) *Chan JY, Wong ST, Wei WI. Whole-organ histopathological study of recurrent nasopharyngeal carcinoma. Laryngoscope 2014; 124: 446-50.*

(22) *Lin S, Pan J, Han L, et al. Nasopharyngeal carcinoma treated with reduced-volume intensity-modulated radiation therapy: report on the 3-year outcome of a prospective series. Int J. Radiat Oncol Biol Phys. 2009; 75 (4): 1071-1078.*

(23) *Gregoire V, Levendag P, Ang KK, et al. CT-based delineation of lymph node levels and related CTVs in the node-negative neck: DAHANCA, EORTC, GORTEC, NCIC, RTOG consensus guidelines. Radiother Oncol 2003; 69: 227-36.*

(24) *Grégoire V, Ang K, Budach W, et al. Delineation of the neck node levels for head and neck tumors: a 2013 update. DAHANCA, EORTC, HKNPCSG, NCIC CTG, NCRI, RTOG, TROG consensus guidelines. Radiother Oncol 2014; 110: 172-81.*

(25) *Wang XS, Yan C, Hu CS, Ying HM, He XY, Zhou ZR, et al. Study of the medial group retropharyngeal node metastasis from nasopharyngeal carcinoma based on 3100 newly diagnosed cases. Oral Oncol. 2014; 50 (11): 1109-13.*

(26) *Zhang F, Cheng YK, Li WF, et al. Investigation of the feasibility of elective irradiation to neck level Ib using intensity-modulated radiotherapy for patients with nasopharyngeal carcinoma: a retrospective analysis. BMC Cancer. 2015; 15: 709.*

(27) *Wang, X., et al. Patterns of level II node metastasis in nasopharyngeal carcinoma. Radiother Oncol 2008 89, 28-32.*

(28) *Wang X, Hu C, Ying H. et al. Patterns of lymph node metastasis from nasopharyngeal carcinoma based on the 2013 updated consensus guidelines for neck node levels. Radiother Oncol. 2015; 115: 41-45.*

(29) *Anjanappa M, Rafi M, Bhasi S, et al. Setup uncertainties and PTV margins at different anatomical levels in intensity modulated radiotherapy for nasopharyngeal cancer. Rep Pract Oncol Radiother. 2017 22: 396-401.*

(30) *Stanford NN, Lau J, Lam MB, et al. Individualization of Clinical Target Volume Delineation Based on Stepwise Spread of Nasopharyngeal Carcinoma: Outcome of More Than a Decade of Clinical Experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2019 Mar 1; 103 (3): 654-668.*

(31) *Ho JH. An epidemiologic and clinical study of nasopharyngeal carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1978; 4: 182-198.*

(32) *Lee AWM, Sham JST, Poon YF, et al. Treatment of stage I nasopharyngeal carcinoma: analysis of the patterns of relapse and the results of withholding elective neck irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1989; 17: 1183-1190.*

(33) *Lee AWM, Poon YF, Foo W, et al. 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: 261-270.*

(34) *Tang L, Mao Y, Liu L, et al. The volume to be irradiated during selective neck irradiation in nasopharyngeal carcinoma: analysis of the spread patterns in lymph nodes by magnetic resonance imaging. Cancer. 2009, 115 (3): 680-688.*

(35) *Gao Y, Zhu G, Lu J, et al. Is elective irradiation to the lower neck necessary for N0 nasopharyngeal carcinoma? Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010; 77: 1397-1402.*

(36) *Chen JZ, Le QT, Han F, et al. Results of a phase 2 study examining the effects of omitting elective neck irradiation to nodal levels I and Vb in patients with N (0-1) nasopharyngeal carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2013; 85: 925-934.*

(37) *Sun JD, Chen CZ, Chen JZ, et al. Long term outcomes and prognostic factors of N0 stage nasopharyngeal carcinoma: a single institutional experience with 610 patients. Asian Pac J Cancer Prev. 2012; 13: 2101-2107.*

(38) *Li J G, Yuan X, Zhang LL et al. A randomized clinical trial comparing prophylactic upper versus whole neck irradiation in the treatment of patients with node-negative nasopharyngeal carcinoma. Cancer 2013; 119: 3170-3176.*

(39) *Sun Y, Li WF, Chen NY, et al. Induction chemotherapy plus concurrent chemoradiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: a phase 3, multicentre, randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2016; 17:1509-20.*

(40) *Zhang, Y, Chen, L, Hu, GQ, et al. Gemcitabine and cisplatin induction chemotherapy in nasopharyngeal carcinoma. N Engl J Med. Epub ahead of print 1 June 2019).*

(41) *Cao SM, Yang Q, Guo L, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: a phase III multicentre randomised controlled trial. Eur J Cancer. 2017; 75:14-23.*

(42) *Salama JK, Haddad RI, Kies MS, et al. Clinical practice guidance for radiotherapy planning after induction chemotherapy in locoregionally advanced head-and-neck cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2009. 75: 725-733.*

(43) *Zhao, C, Miao, JJ, Hua, YJ, et al. Locoregional control and mild late toxicity after reducing target volumes and radiation doses in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma treated with induction chemotherapy (IC) followed by concurrent chemoradiotherapy: 10-year results of a phase 2 study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2019; 104: 836-844.*

(44) *Yang H, Chen X, Lin S, et al. Treatment outcomes after reduction of the target volume of intensity-modulated radiotherapy following induction chemotherapy in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: A prospective, multi-center, randomized clinical trial. Radiother Oncol. 2018; 126: 37-42.*

(45) *Barker, JL, Garden, AS, Ang, KK, et al. Quantification of volumetric and geometric changes occurring during fractionated radiotherapy for head-and-neck cancer using an integrated CT/linear accelerator system. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004; 59: 960-970.*

(46) *Wu Q, Chi Y, Chen PY, Krauss DJ, Yan D, Martinez A. Adaptive replanning strategies accounting*

for shrinkage in head and neck IMRT. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009; 75: 924-32.

(47) O'Daniel JC, Garden AS, Schwartz DL, et al. Parotid gland dose in intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancer: is what you plan what you get? Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2007; 69: 1290-129.

(48) Heukelom J, Kantor ME, Mohammed ASR et al. Differences between planned and delivered dose for head and neck cancer, and their consequences for normal tissue complication probability and treatment adaptation. Radiother Oncol. 2019 Aug 17. pii: S0167-8140 (19) 33027-0. doi: 101016/j.radonc.2019.07.034.

(49) Hansen EK, Bucci MK, Quivey JM, et al. Repeat CT imaging and replanning during the course of IMRT for head and neck cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006; 64 (2): 355-362.

(50) Brown E, Owen R, Harden F, et al. Predicting the need for adaptive radiotherapy in head and neck cancer. Radiother Oncol. 2015; 116: 57-63.

(51) Jin X, Han C, Zhou Y, et al. A modified VMAT adaptive radiotherapy for nasopharyngeal cancer patients based on CT-CT image fusion. Radiat Oncol 2013; 8: 27.

(52) Wang W, Yang H, Hu W, et al: Clinical study of the necessity of replanning before the 25th fraction during the course of intensity-modulated radiotherapy for patients with nasopharyngeal carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 77: 617-621, 2010.

(53) Fung WW, Wu VW, Teo PM. Developing an adaptive radiation therapy strategy for nasopharyngeal carcinoma. J Radiat Res. 2014; 55: 293-304.

(54) Yang H, Hu W, Wang W, et al. Re-planning during intensity modulated radiation therapy improved quality of life in patients with nasopharyngeal carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2013; 85 (1): e47-e54.

(55) Zhao L, Wan Q, Zhou Y, et al. The role of replanning in fractionated intensity modulated radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. Radiother Oncol. 2011, 98: 23-27.

(56) Hou, J, Guerrero, M., Suntharalingam, et al. Response assessment in locally advanced head and neck cancer based on RECIST and volume measurements using cone beam CT images. Technology in cancer research & treatment, tcrt. 2012, 500403 (2014).

(57) Lee H, Ahn YC, Oh D, et al. Tumor Volume Reduction Rate during Adaptive Radiation Therapy as a Prognosticator for Nasopharyngeal Cancer. Cancer Res Treat. 2016; 48 (2): 537-545.

(58) Jensen, AD, Nill, S, Huber, et al. A clinical concept for interfractional adaptive radiation therapy in the treatment of head and neck cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012; 82 (2): 590-596.

(59) Hvid CA, et al., Cone-beam computed tomography (CBCT) for adaptive image guided head and neck radiation therapy. Acta Oncol, 2018. 57 (4): p. 552-556.

(60) Hu YC, Tsai KW, Lee CC, et al. Which nasopharyngeal cancer patients need adaptive radiotherapy? BMC Cancer. 2018; 18: 1234.

(61) Hou WH, Wang CW, Tsai CL et al. The ratio of weight loss to planning target volume significantly impacts setup errors in nasopharyngeal cancer patients undergoing helical tomotherapy with daily megavoltage computed tomography. Radiol Oncol 2018; 50 (4): 427-432.

(62) Bray F, Haugen M, Moger TA, et al. Age-incidence curves of nasopharyngeal carcinoma worldwide: bimodality in low-risk populations and aetiologic implications. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2008; 17: 2356-2365.

(63) Tao CJ, Liu X, Tang LL et al. Long-term outcome and late toxicities of simultaneous integrated boost-intensity modulated radiotherapy in pediatric and adolescent nasopharyngeal carcinoma. Chin J Cancer 2013; 32: 525-532.

(64) Buehrlen M, Zwaan C, Granzen B et al. Multimodal Treatment, Including Interferon Beta, of Nasopharyngeal Carcinoma in Children and Young Adults. Cancer 2012; 118: 4892-4900.

(65) Kontny U, Franzen S, Behrends U et al. Diagnosis and treatment of nasopharyngeal carcinoma in children and adolescents: recommendations of the GPOH-NPC Study Group. Klin Padiatr 2016; 228 (3): 105-112.

KANSER GÜNDEMİ DERGİSİ Volume 7/2, Mayıs 2019
NAZOFARENKS KANSERİ

NAZOFARENKS KANSERİ TEDAVİSİNDE RADYOTERAPİ-KEMOTERAPİ KOMBİNASYONU

Dr. H. Oğuz Çetinayak, Dr. Fadime Akman
Dokuz Eylül Üniversitesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı

Özet

Nazofarenks kanserinin erken evreleri tek başına radyoterapi(RT) ile başarı ile tedavi edilirken, yerel ve bölgesel ilerlemiş hastalıkta beş yıllık sağkalım oranları yeterli değildir. Bir çok çalışma bu grup hastada kemoterapinin(KT) eklenmesinin katkısını ortaya koymuştur. Bu derlemede KT ve RT kombinasyonları tartışılacaktır

Anahtar kelimeler: *Nazofarenks karsinomu, kemoradyoterapi.*

Abstract

Early stage nasopharyngeal cancer is successfuly treated with radiotherapy (RT) alone however, five year survival rates with radiotherapy alone in local and regionally advanced disease are not satisfactory. Several randomized trials showed significant improvements with addition of chemotherapy (CT) in this group of patients. In this review, combination of CT and RT will be reviewed.

Key words: *Nasopharyngeal carcinoma, chemoirradiation.*

Nazofarenks kanserleri, bölgenin anatomik özelliği nedeniyle tanı ve evreleme de zorluklar göstermektedir. Ayrıca kafa tabanı, sinusler, görme yolları, beyin sapı ve medulla spinalis gibi anatomik komşuluklar, tedavi planlama ve uygulama sürecini etkilemektedir. İşlevsel ve anatomik yapının korunması, hastalık kontrolü kadar önemlidir. Bu nedenle, nazofarenks kanseri tedavisinde multidisipliner yaklaşım esastır. Morbidite ve mortalite riski nedeniyle nazofarenks kanserlerinde cerrahinin yeri tanı ve kurtarma tedavileri ile sınırlıdır. Radyoterapi (RT) standart tedavi yaklaşımı olup özellikle erken evre hastalıkta en etkin yöntemdir. Hastaların büyük bölümünün yerel ileri evrede başvurmaları veya tanı alabilmeleri nedeniyle tek başına radyoterapi hastalık kontrolünde yetersiz kalmaktadır. Sadece RT ile erken evre nazofarenks karsinomunda 5 yıllık genel sağkalım oranı %90'lara ulaşırken; yaklaşık %70'i yerel bölgesel ileri evrede saptanan hastalarda tek başına RT başarısı düşüktür[1]. Özellikle bu grup hastalarda hastalık kontrolü ve sağkalımı arttırma beklentisiyle kemoterapinin (KT) kullanımına yönelik faz III çalışmalar doksanlı yıllarda hız kazanmıştır[2-7].

Eş Zamanlı/Konkomitan Kemoradyoterapi (KKRT)

Bugün yerel ileri evre nazofarenks kanserinde standart tedavi olarak öne çıkan kemoradyoterapi (KRT) uygulamalarının ilklerinden birini Intergroup 0099 çalışması oluşturmaktadır. Bu çalışmada evre III-IV nazofarenks kanserli hastalara tek başına RT (70 Gy/2 Gy/gün) n=69) ve eş-zamanlı 100 mg/m2 CCDP, takiben 4 hafta arayla 3 kür ve adjuvan 80 mg/m2 CCDP ve 1000 mg/m2 5-FU (n=78) kemoterapi planlanmıştır. Üç yıllık genel sağkalım ((%78 / %47; p<0,005) ve progresyonsuz sağkalım (%69 / %24; p<0,001) kemoradyoterapi kolunda istatistiksel anlamlı daha yüksek bulunmuştur ve çalışma erken sonlandırılmıştır. Ancak çalışmanın non endemik bölge hastalarını içermesi, düşük hasta sayısı ve yaklaşık dötte bir hastanın patolojik değerlendirmede derece 1 olması eleştirilmektedir. Gastrointestinal

ve hematolojik yan etkiler KRT kolunda daha yüksek olup tedavi toksisitesi nedeniyle %27 hasta protokolü tamamlayamamıştır[7].

Yerel ileri nazofareks kanserinde kemoradyoterapinin etkinliği endemik bölge Güney Doğu Asya'dan gelen doğrulayıcı randomize çalışmalarla da gösterilmiştir. NPC 9901çalışmasında 348 hasta randomize edilmiş, medyan 10,7 yıl izlemde eş zamanlı KRT +adjuvan KT ve yalnızca RT gruplarının sonuçları değerlendirilmiştir. Kemoradyoterapi ile hastalıksız sağkalım (%56 /%42), yerel yinelemesiz sağkalım (%87 /%74) ve genel sağkalım (%62 / %49, p = 0.047) istatistiksel anlamlı daha iyi sonuçlar bildirilmiştir. Yan etki oranları her iki kolda benzer saptanmıştır (%52 / %47)[8]. NPC-9902 çalışmasında ise 1999-2004 arasında 189 T3- 4N0-1M0 nazofarenks karsinomlu hasta; KRT ve / veya akselere fraksiyon RT (AF) ve yalnızca RT'ye karşı randomize edilmişlerdir. RT kolu ile karşılaştırıldığında, AF + KT ile progresyonsuz sağkalımda belirgin iyileşme sağlanmış (3 yılda %94'e karşılık %70, p = 0.008), ancak genel sağkalımda anlamlı fark saptanmamıştır[9]. Singapur (SQNP01) çalışmasında; 221 nazofareks kanserli hasta, medyan 3,2 yıl izlemde, kemoradyoterapi uygulanmış kolda hastalıksız sağkalım (%72'ye karşı %53), genel sağkalım (%80'e karşı %65) ve uzak metastaz oranı (%13'e karşılık %30) daha iyi saptanmıştır[10]. Intergroup 0099'un sonuçlarına benzer olarak yan etki oranları kemoradyoterapi kolunda daha fazladır. Tayvan çalışmasında, 1993-1999 arası 284 hasta sisplatin 20 mg/m2/gün ve fluorouracil 400 mg/m2/gün 96-saatlik infuzyon şeklinde birinci ve beşinci haftalarda RT eş zamanlı uygulama ile sadece RT kollarına randomize edilmiş, medyan 5,4 yıl izlemde KRT ile daha iyi progresyonsuz (%72'ye karşı %53) ve genel sağkalım (%72'ye karşı %54) elde edilmiştir[11].

Eş zamanlı KT uygulamaları hetereojen ve çoğunlukla 3 hafta aralarla 80-100 mg/m2 sisplatin uygulamalarını içermektedir. Haftalık ve 3 haftalık uygulamaların karşılaştırıldığı Liang ve ark.larının evre II-IVB nazofarenks kanserli hastalarda haftalık sisplatin ile 3 haftalık arayla sisplatin kemoterapisi alan hastaların karşılaştırıldığı faz 3 çok merkezli çalışma sonuçlarına göre; 3 haftada bir 100 mg/m2 sisplatin veya sisplatin 40 mg/m2/hafta 6 kür alan hastaların 2 yıl yinelemesiz sağkalım oranı %92 (%95 CI 87.7-96.3) haftalık kolda ve üç haftalık kolda %88.3 (%95 CI 83.2-93.4) hesaplanmıştır. (HR 1.056, %95 CI 0.58-1.92). İki kol arasında grade 3- 4 toksisite benzer ancak lökopeni ve trombositopeni haftalık KT alanlarda anlamlı derecede yüksek bulunmuş (%15,8'e karşı %24,8, p= 0,015 ve %5,2'ye karşılık %1,1, P = 0,01) olup haftalık sisplatin ile daha az toksisite beklentisini desteklememektedir[12].

Neoadjuvan/İndüksiyon Kemoradyoterapi (IKT)

Kemoterapi kullanımıyla ilgili eş zamanlı ve/veya adjuvan uygulamaların devam ettiği yıllarda neoadjuvan KT ve RT'in karşılaştırıldığı randomize çalışmalar da planlanmıştır. İndüksiyonda çoklu ajan kemoterapileriyle, uzak metastazların kontrolünün arttırılarak genel sağkalıma katkısının yanı sıra yerel bölgesel hastalık boyutlarında küçülme, dolayısıyla ışınlanan normal dokularda azalma ve daha etkin ve daha az toksik RT planlanabilmesi amaçlanmaktadır. INCSG (VUMCA-1) çalışmasında 339 hasta yalnızca radyoterapi ve neoadjuvan BEC (Bleomisin, Epirubisin, Sisplatin) kemoterapisini takiben radyoterapi kollarına randomize edilmiştir. Tedaviye bağlı ölümlerin daha fazla olduğu kemoterapi + radyoterapi kolunda 5 yıllık hastalıksız sağkalım oranı sadece radyoterapi kolundan (%39'a karşın %30) yüksek olup istatistiksel anlamlıdır (p<0,01). Ancak genel sağkalım oranları benzer bulunmuştur[6]. Diğer neoadjuvan çalışmalarda da tedavi sonuçlarına belirgin olumlu yansıma saptanamamıştır.

Güncel RT tekniklerindeki gelişmeler ve KT eklenmesiyle yerel bölgesel hastalık kontrollerinde belirgin iyileşme sağlanırken uzak hastalıksız sağkalımlarda istenilen başarı aynı oranda sağlanamamıştır. Bu nedenle indüksiyon kemoterapisinde önceki çalışmalarda sıklıkla kullanılan sisplatin ve 5-FU'ya Taksanların eklenmesi gündeme gelmiştir. İkibinli yıllarda yayınlanan yerel ileri baş boyun kanserlerinde TAX 323 ve TAX 324 çalışmalarının olumlu etkileri nazofarenks kanserlerinde de TPF'li şemalarla tedavileri gündeme getirmiştir[13, 14]. GORTEC çalışmasında 83 yerel bölgesel ileri nazofarenks kanserli hasta randomize edilmiştir. Randomizasyon, indüksiyonda TPF kemoterapisini takiben sisplatin + RT ve eş zamanlı sisplatin+RT şeklinde uygulanmıştır. TPF rejimi; 3 kür docetaxel 75mg/m2 gün 1, sisplatin 75mg/m2 gün 1, 5FU 750mg/ m2/gün 1-5 günlerde; RT ise 7 haftada 70 Gy, haftalık sisplatin 40mg/m2 şeklindedir. Medyan 43.1 ay takipte, 3 yıl progresyonsuz sağkalım oranı TPF kolunda %73.9 iken diğer KRT kolunda %57.2 (HR = 0.44; %95 CI: 0.20-0.97, p = 0.042] hesaplanmıştır. Benzer şekilde, 3 yıllık genel sağkalım TPF kolunda %86.3 diğer kolda %68.9 (HR = 0.40; %95 CI: 0.15-1.04, p = 0.05) istatistiksel anlamlı farklı bulunmuştur. Grade 3-4 yan etki oranlarında her iki kol arasında farklılık saptanmamıştır[15]. Ancak bu çalışmada KKRT kolunda cisplatin haftalık uygulanmıştır. Lokal ileri nazofarenks kanserinde KKRT'ye ek olarak indük-

siyon kemoterapisi eklenmesinin yararı sorusunun yanıtı Sun Y ve arkadaşları tarafından da araştırılmıştır. Evre III-IV 480 hastayı, indüksiyon KT (TPF)+KKRT ile KKRT kolları karşılaştırmışlardır. Medyan 45 aylık takipte 3 yıllık yinelemesiz sağkalım oranları (%80'e karşı %72), genel sağkalım (%92'ye karşı %86), uzak metastassız sağkalım (%90'a karşı %83) istatistiksel anlamlı olarak bildirilmiştir[16].

IKT'de kullanılan ajanlarla arayışlar taksanlarla sınırlı kalmamış, NPC-0501 Hong Kong çok merkezli çalışmasında, eşzamanlı KRT+ adjuvan KT, indüksiyon KT+ eşzamanlı KRT ve cisplatin-5 FU rejiminde 5-FU'nun kapesitabin ile değiştirilmesi, konvansiyonel fraksiyon RT yerine akselere fraksiyon kullanılarak potansiyel faydanın yeniden değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Ancak kapesitabin ve akselere fraksiyonasyon ile hastalık kontrolünde belirgin bir fayda sağlamamış ve daha yüksek toksisite (akut mukozit ve dehidrasyon) saptanmıştır[17]. İndüksiyonda farklı ajanların arayışı devam etmekte olup 2019'da yayınlanan 480 hastalık Faz III çalışmada sisplatin ve gemsitabin kombinasyonu ile IKT+KKRT ve KKRT karşılaştırılmıştır. Medyan 42,7 aylık izlemde 3 yıllık yinelemesiz sağkalım IKT kolunda %85.3, standart kolda %76.5 (P=0.001); genel sağkalım sırasıyla %94.6 ve %90.3 hesaplanmıştır. Uzak hastalıksız sağkalım oranları da IKT kolunda daha yüksektir (%91,1 /%84.4). Erken yan etkiler beklendiği gibi IKT kolunda daha sık (derece 3-4 75.7%/55.7%), geç yan etkiler benzerdir[18]. Sun Y ve arkadaşlarının TPF'li İKT çalışmasına benzer sonuçlar elde edilmiş olup yeni çalışmalarda iki şema karşılaştırılabilir.

Adjuvan Kemoradyoterapi (AKT)

Nazofarenks kanserlerinde adjuvan kemoterapinin özellikle ileri boyun hastalığında bölgesel kontrole katkı ve uzak metastaz oluşumunu azaltması beklenmektedir. Ancak çalışmalarda adjuvan kemoterapiye uyum ve tedaviyi tamamlayamama sorunu bildirmektedir. Intergrup 0099 çalışmasında hastaların sadece %55'i, Singapur çalışmasında ise %57'si planlanmış kemoterapiyi tamamlayabilmişlerdir. Hong Kong grubu ise faz III çalışmaları ile adjuvan kemoterapi eklenmesinin yararı olmadığını göstermiştir[7, 10, 19]. Chen ve ark'larının, yerel ileri nazofarenks kanserinde adjuvan kemoterapinin katkısını araştıran çalışmasında; medyan 37,8 aylık takipte 2 yıllık hastalıksız sağkalım KKRT + adjuvan kemoterapi grubunda %86, sadece KKRT grubunda %84 olarak saptanmıştır. Genel sağkalım, hastalıksız sağkalım ve lokal yenilemesiz sağkalımda istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır[20].

Plasma EBV DNA düzeylerinin prognostik ve prediktif değerlerinin gösterilmesi sonrası Hong Kong grubu tedavi öncesi yüksek EDV DNA düzeyi olan hastalardan RT'den 6-8 hafta sonra saptanabilir düzeyde plazma EBV-DNA'sı olan 104 hastayı 6 kür (Sisplatin-Gemsitabin) adjuvan KT ve takip koluna randomize etmişler. Medyan 6,6 yıl takipte yinelemesiz sağkalım farkı saptamamışlardır[21]. Adjuvan KT nin teorik avantajının olabileceği bu hasta grubunda daha farklı ajanlarla daha fazla çalışmaya gereksinim vardır.

Meta-Analizler ve Sonuç:

Yapılan ilk randomize çalışmalar Baujat ve ark.'ları tarafından 2006 yılında MAC-NPC meta- analiziyle değerlendirilmiştir. Sekiz çalışmayı içeren 1753 hastalık bu meta-analizde kemoterapi eklenmesinin genel sağkalıma mutlak faydası 5 yılda %6 (%56'ya karşı %62) olarak hesaplanmıştır. Değerlendirilen çalışmalar arasında kemoterapinin zamanlaması ile ilgili anlamlı bir heterojenite saptanan Meta-analizde eş zamanlı KRT ile indüksiyon ve adjuvan KT'ye göre daha iyi sonuçlar elde edilmiştir. Genel olarak; 5 yılda olaysız sağkalımda %10 (%52'ye karşı%42) azalma bildirilmiştir ve bu analiz sonrasıyerel ileri nazofarenks kanserlerinde eş zamanlı KRT öncelikli önerilmiştir[22]. Sonraki yıllarda devam eden KRT çalışmalarında cisplatin temelli rejimlerle eş zamanlı, neoadjuvan ve adjuvan uygulamalar denenmiş ve Blanchard ve ark.ları 2015'te MAC-NPC meta-analizini 19 çalışma ve 4806 hastayla güncellemişlerdir. Bu analizde KRT ile genel progesyonsuz sağkalımlarda anlamlı artış izlenmiştir ($p < 0.0001$). İndüksiyon, adjuvant, eş zamanlı ve eş zamanlı tedaviyi takiben adjuvan KT'nin sağkalımlara katkısı ayrı ayrı değerlendirildiğinde 5 yıllık progresyonsuz sağkalıma sırasıyla %7.7, %6.1, %6.6 ve %12.4; genel sağkalıma %2.5, %7.7, %5.3 ve %12.4 oranlarında mutlak katkı hesaplanmıştır. Neoadjuvan veya adjuvant KT olmaksızın tek başına eş zamanlı KRT alan hastalar ayrı değerlendirildiğinde 5 yıllık genel ve progresyonsuz sağkalıma mutlak katkı oranları %9.4 ve %10.1 olarak hesaplanmıştır[23]. Eş zamanlı KRT'ye neoadjuvan ve adjuvan tedavinin eklenmesiyle yan etkilerin artış riski ve tedaviyi tamamlayabilirlik de göz önüne alındığında RT'ye sadece eş zamanlı KT eklenmesinin daha bedel etkin bir tedavi şekli olduğu düşünülebilir.

TPF şemalarla alınan olumlu sonuçlardan sonra Tan TH ve ark.larının 2802 hastayı içeren beş çalışmalık meta-analizinde; genel sağkalımda KKRT'ye karşı IKT'nin KKRT'ye eklenmesi ile lokal ileri nazofarenks kanserinde, genel sağkalım, progresyonsuz sağkalım, uzak metastazsız sağkalımda daha iyi sonuçlar saptanmış-

tır[24]. Bu metaanaliz sonucuna göre yerel bölgesel ileri evre nazofarenks kanserinde IKT planlanıyorsa KRT'ye TPF'li şemaların eklenmesi önerilebilir.

Yerel ileri nazofarenks kanserlerinde KT'nin zamanlama sorununa henüz kesin bir yanıt bulunamamıştır. Yirmi çalışmadaki 5,144 hastanın verilerine ulaşılarak yapılan son meta-analiz ve derlemede genel sağkalım için en iyi sonuçlar KKRT+AKT, uzak hastalık kontrolü için en iyi sonuçlar IK+KKRT ile alınmıştır. Ancak daha daha fazla KT içeren rejimler daha toksiktir[25].

Evre II hastalıkta Wang S ve arkadaşlarının 16 çalışma ve 3038 hastalık seriyi içeren meta-analizinde evre II hastalıkta KRT'nin katkısı gösterilmekle birlikte IMRT ile tedavi edilmeleri durumunda KT'nin ek katkısının olmadığı saptanmıştır[26].

Güncel Kohort analizinde, Xue-Song Sun ve arkadaşlarının 1990-2012 yıllarında tedavi edilmiş 20.305 hasta verilerini değerlendirmişler; RT tekniği ve görüntülemedeki gelişmeler ile KT eklenmesinin nazofarenks kanserlerinde yüksek oranda yerel bölgesel hastalık kontrolünü arttırdığını göstermişlerdir. Ancak uzak hastalık kontrolünde değişik ajanlar ve farklı KT uygulamalarına rağmen halen istenilen gelişme sağlanamamıştır[27].

Sonuç olarak evre I nazofarenks karsinomunun tedavisi tek başına RT'dir. Evre II hastalıkta IMRT uygulanabiliyorsa toksisitesi nedeniyle KT eklenmeyebilir. Tümör ve hasta özellikleri ile teknik olanaklara göre tedavi seçimi yapılmalıdır. Kemoradyoterapi evre III-IV nazofareks kanseri için standart tedavidir. Kemoterapi zamanlama çalışmalarına göre; sisplatin ile eş zamanlı kemoterapi en büyük yararı sağlamaktadır. Adjuvan kemoterapi; yüksek yan etki ve şüpheli yararı nedeniyle, alt grup (EBV DNA seviyesi, mikrometastaz) hastalarda kullanılabilir, daha fazla kanıta ihtiyacı vardır. İndüksiyon KT'si ise büyük boyun hastalığı olan hastalarda TPF şeması ile klinik adaptif planlama amaçlı tercih edilebilir. Ancak özellikle RT tekniklerinin gelişmesiyle yerel bölgesel hastalık kontrolündeki olumlu gelişmelerin uzak hastalık kontrolüne yeterince yansımamış olması nedeniyle yan etkileri arttırmadan IKT'de yeni ajan ve şemalarla arayışlar devam etmektedir.

KAYNAKLAR

(1) *Chua, D.T.T, Sham, J.S.T., Wei, W.I. et al,The predictive value of the 1997 American Joint Committee on Cancer stage classification in determining failure patterns in nasopharyngeal carcinoma(Article) Cancer Volume 92, Issue 11, 1 December, Pages 2845-2855, 2001.*

(2) *Chua DT, Sham JS, Choy D, et al. 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. Dec 1; 83 (11): 2270-83. 1998.*

(3) *Cooper JS, Lee H, Torrey M, et al. Improved outcome secondary to concurrent chemoradiotherapy for advanced carcinoma of the nasopharynx: preliminary corroboration of the intergroup experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys; 47: 861-6, 2000.*

(4) *Chan AT, Teo PM, Leung TW, et al. A prospective randomized study of chemotherapy adjunctive to definitive radiotherapy in advanced nasophayngeal carcinoma. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys, Oct 15; 33 (3): 761-3, 1995.*

(5) *Xu T, Hu C, Zhu G, et al. Preliminary results of a phase III randomized study comparing chemotherapy neoadjuvantly or concurrently with radiotherapy for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. Med Oncol. Mar; 29 (1): 272-8. Jan 30. 2012.*

(6) *International Nasopharynx Cancer Study Group; VUMCA I Trial. Preliminary results of a randomized trial comparing neoadjuvant chemotherapy (cisplatin, epirubicin, bleomycin) plus radiotherapy vs. radiotherapy alone in stage IV (> or = N2, M0) undifferantiated nasopharyngeal carcinoma: a positive effect on progression-free survival. International Nasopharynx Cancer Study Group. VUMCA I trial. Int J. Radiat. Oncol.Biol. Phys. Jun 1; 35 (3): 463-9, 1996.*

(7) *Al-Sarraf M, LeBlanc M, Giri PGS, et al. Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: Phase III randomized Intergroup Study 0099. J. Clin Oncol. vol 16 (4), 1310-1317, 1998.*

(8) *Lee AW, Lau WH, Tung SY, et al. Preliminary results of a randomized study on therapeutic gain by concurrent chemotherapy for regionally-advanced nasopharyngeal carcinoma: NPC-9901*

Trial by the Hong Kong Nasopharyngeal Cancer Study Group. J Clin Oncol. 23: 6966-6975, 2005.

(9) Lee AWM. Tung SY, Chan ATC et al., "Preliminary results of a randomized study (NPC-9902 Trial) on therapeutic gain by concurrent chemotherapy and/or accelerated fractionation for locally advanced nasopharyngeal carcinoma," International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics, vol. 66, no. 1, pp. 142-151, 2006.

(10) Wee J, Tan EH, Tai BC, et al. 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. Sep 20; 23 (27): 6730-8, 2005.

(11) Lin JC, Jan JS, Hsu CY, et al. Phase III study of concurrent chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for advanced nasopharyngeal carcinoma: positive effect on overall and progression-free survival. J Clin Oncol. Feb 15; 21 (4): 631-7, 2003.

(12) Liang H, Xia W, Lv X et al., "Concurrent chemoradiotherapy with 3-weekly versus weekly cisplatin in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: A phase 3 multicentre randomised controlled trial (ChiCTR-TRC-12001979)," Journal of Clinical Oncology, vol. 35, supplement 15, pp. 6006- 6006, 2017.

(13) Vermorken JB, Remenar E, Van Herpen C, et al, Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer. EORTC 24971/TAX 323 Study Group.N Engl J Med. Oct 25; 357 (17): 1695-704, 2007.

(14) Posner MR, Hershock DM, Blajman CR, et al. Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer.TAX 324 Study Group. N Engl J Med. Oct 25; 357 (17): 1705-15, 2007.

(15) Frikha M, Auperin A, Tao Y et al., "A randomized trial of induction docetaxel-cisplatin-5FU followed by concomitant cisplatin-RT versus concomitant cisplatin-RT in nasopharyngeal carcinoma (GORTEC 2006-02)," Annals of Oncology, vol. 29, no. 3, pp. 731-736, 2018.

(16) Sun Y, Li WF, Chen NY, Zhang N, et al. Induction chemotherapy plus concurrent chemoradiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: a phase 3, multicentre, randomised controlled trial. Lancet, Nov;17 (11):1509-1520, Oncol. 2016.

(17) Lee WM, Ngan RKC, Tung SY et al., "Preliminary results of trial NPC-0501 evaluating the therapeutic gain by changing from concurrent-adjuvant to induction concurrent chemoradiotherapy, changing from fluorouracil to capecitabine, and changing from conventional to accelerated radiotherapy fractionation in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma," Cancer, vol. 121, no. 8, pp. 1328-1338, 2015.

(18) Zhang Y, Chen L, Hu GQ, et al. Gemcitabine and Cisplatin Induction Chemotherapy in Nasopharyngeal Carcinoma. N Engl J Med. 2019 Sep 19; 381 (12): 1124-1135.

(19) Lee AWM, Tung SY, Ng WT, et al. A multicenter, phase 3, randomized trial of concurrent chemoradiotherapy plus adjuvant chemotherapy versus radiotherapy alone in patients with regionally advanced nasopharyngeal carcinoma: 10-year outcomes for efficacy and toxicity. Cancer. Nov 1; 123 (21): 4147-4157, 2017.

(20) Chen L, Hu CS, Chen HZ, Hu GQ, et al, "Concurrent chemoradiotherapy plus adjuvant chemotherapy versus concurrent chemoradiotherapy alone in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: a phase 3 multicentre randomised controlled trial," The Lancet Oncology, vol. 13, no. 2, pp. 163-171, 2012.

(21) Chan ATC, Hui EP, Ngan RKC, et al, Analysis of Plasma Epstein-Barr Virus DNA in Nasopharyngeal Cancer After Chemoradiation to Identify High-Risk Patients for Adjuvant Chemotherapy: A Randomized Controlled Trial. J Clin Oncol. Jul 10: JCO2018777847, 2018.

(22) Baujat B, Audry H, Bourhis J, et al., "Chemotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma: an individual patient data meta-analysis of eight randomized trials and 1753 patients," International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics, vol. 64, no. 1, pp. 47-56, 2006.

(23) Blanchard P, Lee A, Marguet S, et al., "Chemotherapy and radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma: an update of the MAC-NPC meta-analysis," The Lancet Oncology, vol. 16, no. 6, pp. 645-655, 2015.

(24) Tan TH, Soon YY, Cheo T, et al., "Induction chemotherapy for locally advanced nasopharyngeal carcinoma treated with concurrent chemoradia-

tion: A systematic review and metaanalysis," Radiother Oncol. Oct; 129 (1): 10-17, 2018.

(25) Ribassin-Majed L, Marguet S, Lee AWM, et al. What Is the Best Treatment of Locally Advanced Nasopharyngeal Carcinoma? An Individual Patient Data Network Meta-Analysis. J Clin Oncol. 2017 Feb 10; 35 (5): 498-505. 2017.

(26) Wang S, Li S, Shen L. Combined chemoradiation vs radiation therapy alone in stage-II nasopharyngeal carcinoma: A meta-analysis of the published literature. Curr Probl Cancer. May-Jun; 42 (3): 302-318, 2018.

(27) Sun XS, Liu SL, Luo MJ, et al. The Association Between the Development of Radiation Therapy, Image Technology, and Chemotherapy, and the Survival of Patients With Nasopharyngeal Carcinoma: A Cohort Study From 1990 to 2012. Int J Radiat Oncol Biol Phys. Nov 1; 105 (3): 581-590, 2019.

KANSER GÜNDEMİ DERGİSİ Volume 7/2, Mayıs 2019
NAZOFARENKS KANSERİ

ÇOCUKLUK ÇAĞI NAZOFARENKS KANSERİ TEDAVİSİ

Dr. Selenge Bedük Esen, Dr. Mustafa Cengiz
Hacettepe Üniversitesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı

Özet

Çocukluk çağı nazofarenks kanseri nadir görülen bir hastalıktır. Bu nedenle tedaviyi belirleyen büyük çalışmalar yapılamamıştır. Erişkin hasta verileri ve az hasta sayılı küçük çalışmalar tedaviyi şekillendirmiştir. Evre 1 ve evre 2 hastalıkta radyoterapi tek başına yeterli olup, 10 yıllık genel sağ kalım sonuçları %98'e ulaşmaktadır ancak hastaların az bir kısmı erken evrede tanı almaktadır. Lokal ileri evrede tedavi sisplatin ve 5-florourasil tabanlı kemoterapi ve takiben radyoterapi uygulamaları tedavi seçeneğidir. Çocuklarda doz kısıtlayıcı en önemli faktör yan etkilerdir, yan etkileri azaltmak amacıyla indüksiyon kemoterapisine iyi yanıt veren olgularda radyoterapi dozunun azaltılması önerilmektedir.

Anahtar kelimeler: *Nazofarenks karsinomu, çocukluk çağı.*

Abstract

Pediatric nasopharyngeal carcinoma (NPC) is a rare disease. Therefore large controlled studies could not be performed. The data from adult patients studies and few studies with small patient numbers conform the treatment. In stage I and II disease, radiotherapy alone is adequate with 10-year overall survival rates up to 98%, however this applies to the minority of these patients. In locally advanced stage disease, current treatment is the combination of cisplatin and 5-FU based chemotherapy, followed by radiotherapy. The most important dose limiting factors are side effects and some studies in the literature advised to reduce the radiotherapy dose in patients who had complete or partial response after induction chemotherapy.

Key words: *Nasopharyngeal carcinoma, childhood.*

Giriş

Nazofarenks karsinomu çocuklarda nadir görülen, epidemiyolojik, histopatolojik ve klinik özellikleri erişkinden farklı olan bir hastalıktır. Çocukluk çağının geç dönemlerinde, özellikle adolesan dönemde daha sık görülmektedir. Histopatolojik alt tip hemen her zaman indiferansiye karsinom olarak karşımıza çıkmaktadır. Hastalar sıklıkla lokal-bölgesel ileri evrede veya bazen de metastazlarla başvurmaktadır. Hastalığın gelişiminden genetik ve çevresel faktörlerin sorumlu tutulmaktadır. Nazofarenks kanseri, önceleri sadece radyoterapi ile tedavi edilmeye çalışılmış, ancak 1960'lı yıllardan sonra kemoterapi tedavideki yerini almaya başlamıştır[1, 2].

Tedavi

Çocukluk çağı nazofarenks kanseri nadir görülen bir hastalık olduğu için geleneksel olarak tedavide, uzun dönem erişkin nazofarenks kanser kılavuzları takip edilmiştir ancak yapılan çalışmalarda yetişkinlere kıyasla daha ileri evrede tanı almalarına rağmen çocukluk çağı nazofarenks kanserlerinde sağkalım sonuçları yetişkinlerden daha iyi olup 5 yıllık hastalıksız sağkalım yaklaşık %20' dir.1, 2 Anatomik lokalizasyonundan dolayı nazofarenks kanseri anrezektabl kabul edilir ve biyopsi dışında cerrahinin tedavide yeri yoktur. Tedavi radyoterapi, kemoterapi veya kemoradyoterapi ve son zamanlarda popüler olan immunoterapiden oluşmaktadır.

Evre 1 ve evre 2 hastalıkta radyoterapi tek başına yeterli bir tedavi olup 10 yıllık genel sağkalım sonuçları % 98'e ulaşmakla birlikte, hastaların çoğu ileri evre hastalık ile başvurduğu için bu uygulama hasta popülasyonunun küçük bir kısmı için geçerlidir[3]. Buna karşılık, ileri evre hastalıkta sadece radyoterapi ile 4 yıllık hastalıksız sağkalım oranları metastatik relapsa bağlı olarak %40' ı bulmaktadır[2, 4]. Erişkinlerde gösterildiği gibi çocuk hastalarda da ileri evre hastalıkta sisplatin ile kombinasyonun yalnız radyoterapi ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak genel sağkalımda daha üstün olduğu gösterilmiştir[5]. Bu nedenle evre 3 ve evre 4 hastalıkta radyoterapiye kemoterapi eklenmesi (indüksiyon/konkomitan) önerilen tedavi rejimidir[6]. Liu ve ark. ları, indüksiyon kemoterapisi sonrası konkomitan kemoradyoterapi ile yalnızca kemoradyoterapiyi karşılaştırdıkları bir çalışmada indüksiyon kemoterapisi verilen kolda genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalımın anlamlı olarak daha iyi olduğunu ancak ciddi nötropeninin de bu kolda daha fazla olduğunu göstermişlerdir[7]. Lokal ileri evre hastalıkta eş zamanlı kemoterapi ile radyoterapi kombinasyonunun yararını gösteren sınırlı sayıda çalışma mevcuttur[5]. Yapılan çalışmalarda en iyi sağkalım sonuçlarının indüksiyon kemoterapisi kullanılan rejimlerde sağlandığı bildirilmiştir[8-11]. Alman NPC-1991-GPOH prospektif çalışmasında indüksiyon KT ve takiben 59.4 Gy RT ile medyan 42 aylık izlemde %92'lik relapsız sağkalım yakalanmıştır[11]. İndüksiyon kemoterapi çeşidi ile ilgili yapılan çalışmalarda da 5-Florourasil (5-FU) ile sisplatin tabanlı kemoterapi kombinasyonunun optimal cevabı sağladığı gösterilmiştir[8-11]. Dosataksel, sisplatin ve 5-FU kombinasyonu ile sisplatin ve 5-FU kombinasyonunun karşılaştırıldığı bir çalışmada toksisite ve etkinlik açısından fark saptanmamıştır[12].

Çocukluk çağı nazofarenks kanseri için küratif radyoterapi dozları halen tartışmalıdır. Sze ve ark. ları yaptıkları bir çalışmada, tümör yükü ile lokal kontrol için gerekli doz arasında ilişki olduğunu, her 1 cm3 hacim artışı ile lokal başarısızlıkta %1 artış olduğunu bildirmişlerdir[13]. Primer hastalık bölgesi ve tutulum olan lenfatik bölgeler için önerilen doz 59.4 Gy ile 70 Gy (1.8-2 Gy/frk dozundan) arasında değişmektedir. Potansiyel riskli kabul edilip elektif tedavi edilen bölgeler için önerilen doz 50-60 Gy' dir. Özyar ve ark. ları primer hastalık bölgesi için toplam dozun >66 Gy olmasının lokal kontrolü arttırdığını göstermişlerdir[14]. Bununla birlikte, toplam dozun >70 Gy olmasının daha iyi onkolojik sonuçla ilişkili olmadığını ve daha fazla toksisite yarattığını gösteren çalışmalar da mevcuttur[15, 16].

Literatürde günümüze kadar yapılan çalışmalarda, çocukluk çağı nazofarenks kanseri radyoterapi dozları yetişkin nazofarenks kanseri tedavisindekine benzer olarak uygulanmış olup, yüksek riskli bölgeye 66-70 Gy, standart riskli bölgeye 60 Gy ve profilaktik lenfatik ışınlama bölgesine ise 50-54 Gy radyoterapi uygulanmıştır[14, 17-19]. Günümüzde bu rejim halen kullanılmaktadır. Bununla birlikte çocukluk çağı nazofarenks kanserinin iyi prognoza sahip olması ve geç yan etki riskinin fazla olması nedeniyle indüksiyon kemoterapisi sonrası iyi yanıt veren olgularda doz azaltılmasına yönelik çalışmalar yapılmıştır[9-11, 20]. POG 9486 çalışmasında, metotreksat, sisplatin ve 5-FU' dan oluşan indüksiyon kemoterapisine tam veya parsiyel yanıt alınan hastalarda üst boyun bölgesine 50.4 Gy, alt boyun bölgesine 45 Gy, primer tümör ve pozitif lenf nodlarına 61.2 Gy RT uygulanmıştır. 4 yıllık hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım sonuçları sırasıyla %77 ve %75 olarak bildirilmiştir[9]. Başka bir çalışmada, evre 4 nazofarenks kanser tanılı kemoterapiye iyi yanıt veren hastalara servikal bölgeye <50 Gy ışınlama yapılmıştır ve indüksiyon kemoterapisi sonrası iyi yanıt alınan hastalarda düşük RT dozlarına rağmen servikal nodal başarısızlık oranlarının düşük olduğu bildirilmiştir[20]. Tüm bu çalışmalar, indüksiyon kemoterapisine iyi yanıt alınan çocuk hastalarda yan etkileri azaltmak amacıyla doz azaltımı yapılabileceğini göstermektedir. Bu nedenle bazı kılavuzlar indüksiyon kemoterapisine iyi veya tam yanıt alınan olgularda RT dozunu azaltmayı önermektedir[8, 21, 22]. Günümüzde indüksiyon kemoterapisine iyi yanıt veren olgularda kemoterapi sonrası rezidü kitle ve lenf nodlarına (yüksek riskli bölge) 54-66 Gy, başlangıç tümör hacmi ve tutulu lenfatik bölge ve risk altındaki alana (orta riskli bölge) 54-59.4 Gy, tutulu olmayan lenfatik bölgeye (profilaktik ışınlama bölgesi) 45 Gy RT uygulanması önerilmektedir. Stabil veya refrakter hastalıkta ise tanı anındaki tümör yatağı veya tutulu lenf nodlarında 66 Gy'e kadar yüksek dozlara çıkılması önerilmektedir[23].

Erişkin serilerde stereotaktik radyoterapi veya brakiterapi ile tümöre ek doz verilmesi ile ilgili sağkalım katkısı gösteren ve göstermeyen çalışmalar mevcuttur[24, 25]. Ancak çocuk hastalarda temporal lob nekrozu, katastrofik epistaksis ve osteoradyonekroz gibi geç dönem yan etkiler gözlemlendiği için brakiterapi veya stereotaktik radyoterapi ile ek doz uygulaması önerilen bir tedavi şekli değildir[6]. Özyar ve ark. larının yaptıkları en geniş seriye ait çalışmada, lokal, lokal-bölgesel ve uzak metastazsız sağkalım açısından bakıldığında T3/T4 hastalığa sahip olmanın, toplam nazofarenks dozunun <66Gy olmasının, 14 yaş üzerinde olmanın ve erkek cinsiyetin daha kötü onkolojik sonuçla ilişkili olduğunu saptamıştır. N3 hastalığa sahip hastalarda hastalıksız sağkalım ve genel sağkalımın daha kötü olduğunu ve bulky lenf nodu

tutulumunun prognozda majör rol oynadığını bildirmişlerdir. Aynı çalışmada yalnızca radyoterapi alan hastalarda hastalıksız sağkalım sonuçlarının daha kötü olduğu gösterilmiştir[14]. Buna karşılık, Orbach ve ark. ları neoadjuvan kemoterapiye iyi yanıt veren hastalarda radyoterapi dozunun azaltılabileceğini ve boyun lenfatiklerine <50Gy uygulanmasının daha kötü onkolojik sonuçla ilişkili olmadığını ve daha az toksisiteye yol açtığını bildirmişlerdir[20]. Ancak halen standart tedavi yöntemi, yüksek doz (66-70 Gy) radyoterapinin kemoterapi ile kombinasyonudur[22].

İdame tedavi olarak adjuvan kemoterapi uygulanan sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Literatürde interferon ß (IFN-ß)'nın idame tedavide kullanılabilir bir ajan olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. IFN-ß antiproliferatif, sitotoksik etkisinin olduğu gösterilmiş bir ajandır. GPOH çalışmasında, kemoterapi ve radyoterapi sonrasında 6 ay IFN-ß uygulanan hastalardaki tam yanıt görülme oranı %98 olarak bildirilmiştir[11]. Başka bir çalışmada ise idame IFN-ß uygulanan hastaların hiçbirinde relaps saptanmamıştır[22].

Radyoterapi Planlama

Optimal immobilizasyon için radyoterapi planlama tomografisinin supin pozisyonunda, baş-boyun ve omuzları kapsayan termoplastik maske ile çekilmesi önerilmektedir. Radyoterapi volümlerini belirlemek için manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografi (PET-BT) kullanılmaktadır. Hedef volümü belirlemek için MRG ile planlama tomografisinin füzyonunun yapılması önerilmektedir. Ayrıca indüksiyon kemoterapisi sonrası çekilen MRG tümör yanıtını göstermesi ve hedef volümü belirlemek açısından önemlidir.

Hedef Hacim Tanımı

Hedef hacimler erişkin hastalarda belirlenen hacimler ile benzerlik göstermektedir. Gros tümör hacim (GTV1) görüntülemelerde saptanan primer tümör, gros tutulu lenf nodlarını kapsamaktadır. Çocukluk çağında, GTV2 olarak genellikle indüksiyon kemoterapisi sonrası rezidü hastalık dahil edilir ve yüksek riskli hacim olarak tanımlanır. Klinik hedef hacim (CTV1), GTV1'e 3-5 mm emniyet verilerek oluşturulmalı ve mikroskobik yayılım olabilecek bölgeleri kapsamalıdır. CTV1, tüm nazofarenks, nazal kavitenin arka yarısı, sfenoid sinüs, etmoid sinüsün arka 1/3'ü, kafa tabanı, klivus, pterigopalatin fossa, parafarengeal alanlar ve kafa tabanını kapsamalıdır. CTV2, GTV2' ye 3-5 mm emniyet verilerek oluşturulmalıdır. CTV1 ve CTV2 içerisinde yer almıyorsa II, III, IV ve V numaralı lenfatiklerin profilaktik olarak ışınlanması önerilmektedir. PTV1 ve PTV2 ise hasta hareketleri öngörülerek sırasıyla CTV1 ve CTV2' ye 3-5 mm emniyet verilmesiyle oluşturulur.

Tedavi Yan Etkileri

Çocuk hastalarda doz belirleyici en önemli parametrelerden birisi de akut/geç yan etkilerdir ve yan etkileri öngörmemizi sağlayan kritik organ dozlarıdır. Yapılan çalışmalarda radyoterapi tekniği olarak yoğunluk ayarlı radyoterapi (YART) tercih edilmesinin kritik organların daha iyi korunması ve bu sayede daha az trismus, kserostomi gibi yan etkilerin görülmesini sağladığı gösterilmiştir[2, 26]. Helikal tomoterapi veya proton tedavisi gibi gelişmiş radyoterapi tekniklerinin dozimetrik avantajlarıyla ilgili yapılan çalışmalar mevcuttur ancak halen standart tedavi yöntemi olarak kullanılmamaktadır[27, 28]. İleri radyoterapi tekniklerinin bulunmadığı ülkelerde halen 3 boyutlu konformal ve 2 boyutlu radyoterapi yöntemleri ile tedavi yapılabilmektedir. YART tekniği ile düşük doz alan bölgelerin fazla olması sebebiyle çocuk hastalarda sekonder kanser riski artmaktadır ancak daha iyi yan etki profili sağlaması bu tekniğin tercih edilme sebebidir[29, 30]. Bir çalışmada nazofarenks kanserli çocukların %41'inde sekonder kanser geliştiği bildirilmiştir[31]. En sık görülen diğer yan etkiler kserostomi, boyunda fibrozis, işitme kaybı, trismus, ensefalopati ve hipofizer hormon eksikliğidir[32]. Daha nadir olarak da temporal nekroz, nöropati, radyasyon myeliti, osteonekroz ve hemoraji görülebilmektedir.

Rekürren Hastalıkta Tedavi

Çocuk hastalarda tedavi sonrası rekürrenslerin büyük kısmı erişkinlere kıyasla daha erken dönemde, ilk iki yıl içinde gelişmektedir[32]. En sık kemik metastazı olmak üzere çoğunlukla uzak metastaz şeklinde nüks görülmektedir. Tedavi nüks paternine göre değişmekte, viseral organ metastazında kemoterapi uygulanırken, kemik metastazlarında hem kemoterapi hem de radyoterapi tedavinin parçasıdır. Lokal rekürrenslerin prognozu uzak metastaz geliştiren hastalara kıyasla daha iyi olmakla birlikte, hastalar konkomitan kemoradyoterapi için değerlendirilmelidir. Çocuklarda rekürrenste kullanılabilecek kemoterapi rejimi ile ilgili randomize prospektif çalışma olmamasına rağmen, erişkinlerde yapılan çalışmalarda gemsitabin/sisplatin tabanlı kemoterapiler önerilmektedir[33]. IFN-ß'da rekürren hastalıkta idame tedavi olarak önerilmektedir[22]. İmmün tabanlı tedaviler de relaps veya refrakter hastalıkta önerilmektedir. Erişkin hastalarda yapılan bazı çalışmalarda EBV pozitif hastalarda EBV ile stimule olan sitotoksik T-lenfosit immunoterapisinin uygulanabilir olduğu bildirilmiştir[34].

KAYNAKLAR

(1) *Sultan I, Casanova M, Ferrari A, Rihani R, Rodriguez-Galindo C. Differential features of nasopharyngeal carcinoma in children and adults: a SEER study. Pediatr Blood Cancer. Aug 2010; 55 (2): 279-284.*

(2) *Liu W, Tang Y, Gao L, et al. Nasopharyngeal carcinoma in children and adolescents - a single institution experience of 158 patients. Radiat Oncol. Dec 5 2014; 9: 274.*

(3) *Chua DT, Sham JS, Kwong DL, Au GK. Treatment outcome after radiotherapy alone for patients with Stage I-II nasopharyngeal carcinoma. Cancer. Jul 1 2003; 98 (1): 74-80.*

(4) *Lombardi F, Gasparini M, Gianni C, De Marie M, Molinari R, Pilotti S. Nasopharyngeal carcinoma in childhood. Med Pediatr Oncol. 1982; 10 (3): 243-250.*

(5) *Cheuk DK, Billups CA, Martin MG, et al. Prognostic factors and long-term outcomes of childhood nasopharyngeal carcinoma. Cancer. Jan 1 2011; 117 (1): 197-206.*

(6) *Lee AW, Lin JC, Ng WT. Current management of nasopharyngeal cancer. Semin Radiat Oncol. Jul 2012; 22 (3): 233-244.*

(7) *Li Y, Tang LQ, Liu LT, et al. Induction Chemotherapy Plus Concurrent Chemoradiotherapy Versus Concurrent Chemoradiotherapy Alone in Locoregionally Advanced Nasopharyngeal Carcinoma in Children and Adolescents: A Matched Cohort Analysis. Cancer Res Treat. Oct 2018; 50 (4): 1304-1315.*

(8) *Casanova M, Bisogno G, Gandola L, et al. A prospective protocol for nasopharyngeal carcinoma in children and adolescents: the Italian Rare Tumors in Pediatric Age (TREP) project. Cancer. May 15 2012; 118 (10): 2718-2725.*

(9) *Rodriguez-Galindo C, Wofford M, Castleberry RP, et al. Preradiation chemotherapy with methotrexate, cisplatin, 5-fluorouracil, and leucovorin for pediatric nasopharyngeal carcinoma. Cancer. Feb 15 2005; 103 (4): 850-857.*

(10) *Buehrlen M, Zwaan CM, Granzen B, et al. Multimodal treatment, including interferon beta, of nasopharyngeal carcinoma in children and young adults: preliminary results from the prospective, multicenter study NPC-2003-GPOH/DCOG. Cancer. Oct 1 2012; 118 (19): 4892-4900.*

(11) *Mertens R, Granzen B, Lassay L, et al. Treatment of nasopharyngeal carcinoma in children and adolescents: definitive results of a multicenter study (NPC-91-GPOH). Cancer. Sep 1 2005; 104 (5): 1083-1089.*

(12) *Casanova M, Ozyar E, Patte C, et al. International randomized phase 2 study on the addition of docetaxel to the combination of cisplatin and 5-fluorouracil in the induction treatment for nasopharyngeal carcinoma in children and adolescents. Cancer Chemother Pharmacol. Feb 2016; 77 (2): 289-298.*

(13) *Sze WM, Lee AW, Yau TK, et al. Primary tumor volume of nasopharyngeal carcinoma: prognostic significance for local control. Int J Radiat Oncol Biol Phys. May 1 2004; 59 (1): 21-27.*

(14) *Ozyar E, Selek U, Laskar S, et al. Treatment results of 165 pediatric patients with non-metastatic nasopharyngeal carcinoma: a Rare Cancer Network study. Radiother Oncol. Oct 2006; 81 (1): 39-46.*

(15) *Lee N, Harris J, Garden AS, et al. Intensity-modulated radiation therapy with or without chemotherapy for nasopharyngeal carcinoma: radiation therapy oncology group phase II trial 0225. J Clin Oncol. Aug 1 2009; 27 (22): 3684-3690.*

(16) *Hu S, Xu X, Xu J, Xu Q, Liu S. Prognostic factors and long-term outcomes of nasopharyngeal carcinoma in children and adolescents. Pediatr Blood Cancer. Jul 2013; 60 (7): 1122-1127.*

(17) *Wolden SL, Steinherz PG, Kraus DH, Zelefsky MJ, Pfister DG, Wollner N. Improved long-term survival with combined modality therapy for pediatric nasopharynx cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. Mar 1 2000; 46 (4): 859-864.*

(18) *Laskar S, Sanghavi V, Muckaden MA, et al. Nasopharyngeal carcinoma in children: ten years' experience at the Tata Memorial Hospital, Mumbai. Int J Radiat Oncol Biol Phys. Jan 1 2004; 58 (1): 189-195.*

(19) *Guruprasad B, Tanvir P, Rohan B, Kavitha S, Naik SM, Appaji L. Paediatric nasopharyngeal carcinoma: an 8-year study from a tertiary care cancer centre in South India. Indian J Otolaryngol Head Neck Surg. Jul 2013; 65 (Suppl 1): 131-134.*

(20) *Orbach D, Brisse H, Helfre S, et al. Radiation and chemotherapy combination for nasopharyngeal carcinoma in children: Radiotherapy dose adap-*

tation after chemotherapy response to minimize late effects. Pediatr Blood Cancer. Apr 2008; 50 (4): 849-853.

(21) Kontny U, Franzen S, Behrends U, et al. Diagnosis and Treatment of Nasopharyngeal Carcinoma in Children and Adolescents - Recommendations of the GPOH-NPC Study Group. Klin Padiatr. Apr 2016; 228 (3): 105-112.

(22) Jouin A, Helfre S, Bolle S, et al. Adapted strategy to tumor response in childhood nasopharyngeal carcinoma: the French experience. Strahlenther Onkol. Jun 2019; 195 (6): 504-516.

(23) Claude L, Jouglar E, Duverge L, Orbach D. Update in pediatric nasopharynx undifferentiated carcinoma. Br J Radiol. Jul 31 2019: 20190107.

(24) Rosenblatt E, Abdel-Wahab M, El-Gantiry M, et al. Brachytherapy boost in loco-regionally advanced nasopharyngeal carcinoma: a prospective randomized trial of the International Atomic Energy Agency. Radiat Oncol. Mar 1 2014; 9: 67.

(25) Le QT, Tate D, Koong A, et al. Improved local control with stereotactic radiosurgical boost in patients with nasopharyngeal carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. Jul 15 2003; 56 (4): 1046-1054.

(26) Laskar S, Bahl G, Muckaden M, et al. Nasopharyngeal carcinoma in children: comparison of conventional and intensity-modulated radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. Nov 1 2008; 72 (3): 728-736.

(27) Lee TF, Fang FM, Chao PJ, Su TJ, Wang LK, Leung SW. Dosimetric comparisons of helical tomotherapy and step-and-shoot intensity-modulated radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma. Radiother Oncol. Oct 2008; 89 (1): 89-96.

(28) Taheri-Kadkhoda Z, Bjork-Eriksson T, Nill S, et al. Intensity-modulated radiotherapy of nasopharyngeal carcinoma: a comparative treatment planning study of photons and protons. Radiat Oncol. Jan 24 2008; 3:4.

(29) Hall EJ. Intensity-modulated radiation therapy, protons, and the risk of second cancers. Int J Radiat Oncol Biol Phys. May 1 2006; 65 (1): 1-7.

(30) Macklis R. In regards to Hall: intensity-modulated radiation therapy, protons, and the risk of second cancers (Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006; 65: 1-7). Int J Radiat Oncol Biol Phys. Dec 1 2006; 66 (5): 1593-1594; author reply 1595.

(31) Scelo G, Boffetta P, Corbex M, et al. Second primary cancers in patients with nasopharyngeal carcinoma: a pooled analysis of 13 cancer registries. Cancer Causes Control. Apr 2007; 18 (3): 269-278.

(32) Yan Z, Xia L, Huang Y, Chen P, Jiang L, Zhang B. Nasopharyngeal carcinoma in children and adolescents in an endemic area: a report of 185 cases. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. Sep 2013; 77 (9): 1454-1460.

(33) Zhang L, Huang Y, Hong S, et al. Gemcitabine plus cisplatin versus fluorouracil plus cisplatin in recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma: a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet. Oct 15 2016; 388 (10054): 1883-1892.

(34) Huang J, Fogg M, Wirth LJ, et al. Epstein-Barr virus-specific adoptive immunotherapy for recurrent, metastatic nasopharyngeal carcinoma. Cancer. Jul 15 2017; 123 (14): 2642-2650.

KANSER GÜNDEMİ DERGİSİ Volume 7/2, Mayıs 2019
NAZOFARENKS KANSERİ

METASTATİK NAZOFARENKS KARSİNOMUNUN SİSTEMİK TEDAVİ SEÇENEKLERİ

Dr. Meral Günaldı
İstanbul Aydın Üniversitesi, Tıp fakültesi, VM Florya Medikal Park Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Bölümü

Özet

Nazofarenks karsinomu (NFK) nazofarenksin en sık görülen malignitesidir. Görülme sıklığı, etiyoloji, risk faktörleri, moleküler patogenez, klinik davranış, tedavi ve prognoz açısından baş ve boynun diğer malignitelerinden büyük ölçüde farklıdır. Temel olarak, NFK yönetimi tamamen hastalık evresine göre yapılır. Hastaların yaklaşık üçte biri (%30), orta (evre II) ve ileri (evre III-IVB) NFK nde küratif tedaviye rağmen lokal veya uzak nükslerle ortaya çıkar. Nüks ya da Metastatik Nazofarenks kanseri (MNFK) tedavisi pek de ümit verici değildir. Genel olarak, Nüks ve metastatik NFK'nin yönetiminde üç yönetim vardır[1]: palyatif sistemik kemoterapi[2], moleküler hedefli tedavi ve[3] immünoterapi. Bu yazıda mevcut MNFK tedavi seçenekleri ve devam eden klinik çalışmaların anlatılması planlanmıştır.

Anahtar kelimeler: *Nazofarenks karsinomu, metatstatic.*

Abstract

Nasopharyngeal carcinoma (NPC) is the most common malignancy arising from nasopharynx. NPC is vastly different from other head and neck malignancies in terms of incidence, etiology, risk factors, clinical behaviour, treatment and prognosis. Basically management of NPC depends on the stage of disease. Almost one third of patients (30%) in moderately (Stage II) and locally advanced disaease (Stage III-IV B) develop distant or local recurrences despite being treated with curative intent. Treatment of recurrent or metastatic NPC (MPNC) is not promising at all. In general there are 3 options in the management of MNPC[1]: palliative systemic chemotherapy[2], molecular targeted therapy and[3] immunotherapy. In this review current treatment options of MNPC and ongoing trials will be discussed.

Key words: *Nasopharyngeal carcinoma. Metastatic.*

Giriş

NFK, nazal boşluğun arkasındaki dar tübüler geçiş olan nazofarenks duvarından kaynaklanır. Dünya çapında, yılda 86.000 tanı ve 50.000 ölüm varken ırksal ve coğrafi dağılımda dikkate değer bir değişiklik vardır[1]. Dünyanın çoğu bölgesinde nadir görülürken; NFK, Güney Çin, Güneydoğu Asya, Kuzey Afrika ve Kuzey Kutbu'nda endemiktir, keratinize olmayan skuamöz hücreli karsinom en sık görülen patolojik alt tiptir.

NFK, sisplatin bazlı rejimlerde %80 kadar yüksek yanıt oranlarına sahip, kemosensitif bir tümördür[1, 2].

MNFK'lu ve sistemik kemoterapiye iyi bir yanıt veren iyi bir performans statüsüne sahip hastalarda, primer tümöre radikal kemoradyoterapi ve oligometastaz bölgesine ablatif tedavinin uzun vadede iyileşme sağlayabileceğine dair kanıtlar artmaktadır[3-4].

İkinci basamak kemoterapi, moleküler hedefli tedavi ve immünoterapi, ilk kemoterapiden sonra ilerleyen hastalar için seçenek olarak incelenmektedir.

Metastatik Nazofarenks Karsinomu Tedavisi

Sitotoksik Kemoterapi- Sisplatin ve gemsitabin gibi, platin içeren çift kemoterapi rejimleri, sistemik tedaviye standart birinci basamak yaklaşım olarak kabul edilir[6]. Üç ilaç kombinasyonunun kullanımı daha etkili olmamakla birlikte artmış toksisite ile ilişkilendirilmiştir.

Çeşitli kemoterapi ajanlarının ileri veya MNFK'lu hastalarda antitümör aktivitesi gösterilmiştir; bu ajanlar; platin bileşikleri (sisplatin, karboplatin), fluorourasil (kapesitabin dahil), taksanlar (paklitaksel, dosetaksel), gemsitabin, metotreksat, bleomisin, ifosfamid, antrasiklinler, irinotekan ve vinorelbinden oluşmaktadır[7-13]. Genellikle bir platin bileşiği içeren kombinasyonlar kullanıldığında daha yüksek yanıt oranları gözlenmiştir[1, 14-17]. Retrospektif çalışmalar, %60-74 arasında objektif bir yanıt oranı bildirmiştir[1].

Mevcut veriler, sisplatin ve gemsitabinin kombinasyonunun tercih edilen rejim olduğunu göstermektedir. Bir Faz III çalışmada; 362 hasta 6 kür Sisplatin (1. günde 80 mg / m2) + Gemsitabine (1. ve 8. günlerde 1000 mg / m2) veya 6 kür Sisplatin (1. günde 80 mg / m2) + Flurourasil (96 saatte 4 g / m2 sürekli intravenöz infüzyon) randomize edildi[18]. Medyan takip süresi; 19 ay, progresyonsuz sağkalım gemsitabin kombinasyonuyla medyan 7.0 ve 5,6 ay olarak hesaplandı (%0.55, %95 CI 0.44-0.68). Genel sağkalımın ön analizi, gemsitabin bazlı kombinasyonda daha anlamlı bir iyileşme olduğunu göstermiştir; medyan 29.1 ile 20.9 aydı (HR 0.62, %95 CI 0.45-0.84). Tedavi yararı; EBV ile ilişkili olmayan MNFK aksine, tipik olarak Epstein-Barr virüsü [EBV] ile ilişkili olan ile sınırlıydı. Gemsitabin + sisplatin rejimi, sisplatin + florourasilden daha fazla hematolojik toksisite ile ilişkili olmasına rağmen, tolerasyonun daha iyi olduğu görüldü.

Tedavi öncesi ve sonrası bakılan plazma EBV DNA seviyeleri MNFK'nda yararlı bir prognostik belirteç olabilir. Palyatif kemoterapi ile tedavi edilen MNFK'lu 127 hastalık bir çalışmada, hem tedavi öncesi düşük düzeyli EBV DNA seviyesi hem de kemoterapiyi takiben EBV DNA seviyesinde saptanamayan seviyelere düşme, hastalıksız ve genel sağkalım ile ilişkili bulunmuştur[19]. Benzer şekilde, Başka bir gözlemsel bir çalışmada; çeşitli sisplatin kombinasyon rejimleriyle tedavi edilen artmış bir EBV DNA düzeyi ile de ilişkili olduğu izlenmiştir[1].

İkinci basamak kemoterapi, sisplatin bazlı rejimlere dirençli hale gelen iyi bir performans durumuna sahip hastalar için düşünülebilir, ancak yanıt oranları birinci basamak tedaviden daha düşüktür. Bazı faz II çalışmada, sisplatin bazlı kemoterapiden sonra nükseden hastalar için çeşitli ajanlarla yapılan tedavi sonuçlarını bildirmiştir[7-10, 20-22].

Moleküler Hedefli Tedavi

Epidermal büyüme faktörü reseptörü inhibisyonu - Epidermal büyüme faktörü reseptörünü (EGFR) hedef alan birkaç ajan klinik çalışmalarda incelenmiştir.

Daha önce platin bazlı kemoterapiden sonra ilerleyen 60 MNFK hastasının çok merkezli faz II klinik çalışmasında karboplatin + setuksimab kombinasyonunda yanıt oranı %12 ve hastaların %48'inde stabil hastalık vardı[23].

Bununla birlikte, EGFR tirozin kinaz inhibitörleri ile elde edilen sonuçlar beklenilen yanıtı göstermedi. Gefitinib, MNFK'nda 2 faz II klinik çalışmada minimal klinik aktivite göstermiştir[24, 25]. Benzer şekilde, tekrarlayan NFK veya MNFK'nda kemoterapiden sonra Erlotinibin, destek tedavi veya ikinci basamak tedavisi kadar etkili olmadığı bulunmuştur[26].

Vasküler endotel büyüme faktörü inhibisyonu - Vasküler endotel büyüme faktörünü (VEGF) hedef alan ajanlar, MNFK'nda ümit verici klinik aktivite göstermiştir.

- Sorafenib - Tek ajan sorafenibin baş-boyun kanseri hastalarından oluşan (n=7) Faz II çalışmasında klinik aktivitesinin olduğu gözlendi[27]. Sorafenib, sisplatin ve florourasil kombinasyonu MNFK'nda tolere edilebilir ve uygulanabilir[28], ancak sorafenibin bu kombinasyondaki katkısını belirlemek için randomize çalışmaya ihtiyaç vardır.

- Pazopanib - MNFK tanılı 33 hastalık Faz II pazopanib çalışmasında, klinik fayda oranı (12 hastada tam cevap / kısmi yanıt / stabil hastalık), iki kısmi yanıt (%6) dahil olmak üzere %55 idi ve Stabil hastalığı olan 16 hasta (%48) saptandı[29].

- Famitinib - Çin'deki sekiz bölgeden 58 MNFK hastasında klnik yarar oranı %33, 5 hastada kısmi yanıt ve 16 hastada ise stabil hastalık olduğu rapor edilmiştir[30].

- Sunitinib - Sunitinib MNFK hastalarında klinik aktiviteye sahiptir, ancak buna lokal bölgeye daha önce yüksek doz radyasyon tedavisi (RT) alan NFK hastalarında üst aerodigestif sistemden kanama riski eşlik etmiştir[31, 32].

- Axitinib - Daha önce RT almış bir alanda tümör nüksü olan veya doğrudan vasküler invazyonu olan hastaların hariç tutulduğu bir faz II çalışmada; önceden tedavi edilmiş 40 MNFK hastasını tek ajan axitinib ile tedavi edildi[33]. Klinik fayda 37 hastada değerlendirilebi-

lirken yarar oranı üç ayda %78, altı ayda ise yüzde 43 idi. 3. veya 4. derece toksisiteler nadir ve tüm hemorajik olaylar 1. veya 2. derece idi (sırasıyla %15 ve 3). Axitinib tedavisinin ilk üç ayı boyunca artmış diyastolik kan basıncı, genel sağkalım iyileşmesi ile anlamlı olarak ilişkiliydi (HR 0.29, %95 CI 0.13-0.64). Hasta tarafından bildirilen yorgunluk semptomu hipotiroidizm ile ilişkiliydi. Axitinib farmakokinetiği parametreleri, tümör yanıtı, toksisite ve serum tiroid uyarıcı hormon (TSH) değişiklikleriyle anlamlı olarak korele idi. Axitinib, MNFK hastalarında daha iyi bir güvenlik profiline sahip nispeten dayanıklı bir tümör kontrolü sağlamıştır[33].

İmmünoterapi - EBV neredeyse tamamen az diferansiye ve undiferansiye non-keratinize NFK'nde (Dünya Sağlık Örgütü [WHO] tip II ve III) mevcuttur. Sonuç olarak, tümör hücreleri tarafından eksprese edilen viral antijenler, immünoterapi için cazip hedeflerdir[34-36].

Antijen sunumunu atlayarak veya efektör hücreleri doğrudan aktive ederek uyarıcı olan immünoterapi; konakçı bağışıklık sistemi tarafından tümör antijen tanımasını uyaran EBV aşılaması kullanılan aktif immünoterapi; ve immün kontrol noktası inhibisyonu olarak mekanizmalara sahiptir.

Adoptif immünoterapi - EBV antijenlerine özgü sitotoksik T hücrelerinin (CTL'ler) adoptif transferinin, organ nakli alıcılarında ortaya çıkan EBV ile ilişkili lenfoproliferatif hastalıklar için profilaksi ve tedavisinde oldukça başarılı olduğu kanıtlanmıştır[37]. EBV ile ilişkili tümörler için virüs hedefli bir immünoterapi modeli görevi gören immün sistemi baskılanmış konakçılarda bu yüksek dereceli immünojenik lenfomalar, tüm gizli EBV antijenlerini ifade eder.

Buna karşılık, NFK ve Hodgkin lenfomada, sadece sınırlı sayıda daha az immünojenik viral antijen (latent tip II), yani EBV nükleer antijeni 1 (EBNA1) ve latent membran proteini (LMP) 1 ve 2, eksprese edilir. EBNA1, NFK'nda salınır, ancak CD4 pozitif T hücrelerinin baskın bir hedefidir. LMP1 ve / veya LMP2'nin ekspresyonu, NFK tümörlerinin en az yüzde 50'sinde saptanabilir. LMP1 ve LMP2'nin her ikisi de CD8 pozitif CTL kümelenmesi için hedeflerdir, ancak sağlıklı virüs taşıyıcılarında tespit edilen yanıtlar LMP1'in zayıf immünojenik olduğunu gösterdiğinden, CD8 pozitif CTL bazlı tedavi için en muhtemel hedef antijen LMP2'dir[38-40].

NFK adoptif T hücre tedavisi kullanarak tedavi eden ilk pilot çalışma 2001 yılında bildirilmiştir[41]. Otolog EBV ile dönüştürülmüş B-lenfoblastoid hücre çizgisi (LCL) ile aktifleştirilmiş T hücreleri, in vitro olarak üretilmiş ve 4 adet MNFK hastasını tedavi etmek için kullanılmıştır. Herhangi bir yan etki görülmemekle birlikte, plazma EBV yükünde azalma olmasına rağmen bu pilot çalışmada tümör yanıtı görülmemiştir.

Bu çalışmadan sonra, otolog EBV'ye özgü CTL tedavisi NFK için çeşitli klinik çalışmalarda test edilmiştir[42-44]. Bu çalışmalar, otolog EBV'ye özgü CTL'nin güvenli olduğunu, LMP2'ye spesifik immün yanıtı indüklediğini ve ileri NFK'nda objektif yanıtlarla ve hastalığın kontrolüyle ilişkili olduğunu göstermiştir. Ancak ilginç bir şekilde, nüks NFK olan bir hastada, allojenik bir EBV'ye özgü CTL'nin transferi, hastalığın geçici olarak stabilize edilmesine neden olmuş ve lokal tümör biyopsisi tümör infiltrasyonunda CD8 pozitif T hücrelerinde bir artış göstermiştir[45].

Primer kemoradyoterapiyi takiben CTL kullanımı da araştırılmaktadır[46]. Bir Faz II klinik çalışmada, nüks veya MNFK'lu 35 hastada, tedaviye cevap alınan kemoterapi sonrasında adoptif EBV'ye özgü CTL transferi uygulanmış ve etkinlik ve güvenlik sonuçlarının ümit verici olduğu gözlendi[47]. Bunun üzerine çok merkezli, randomize bir faz III çalışma başlatıldı; MNFK tanılı hastaların 1. Basamak kemoterapi (gemsitabin ve karboplatin) sonrasında EBV'ye özgü otolog CTL uygulanan hastalar ile sadece kemoterapi alan hastaları karşılaştıran çalışma hala devam etmektedir (NCT02578641).

Adoptif CTL tedavisindeki yeni gelişmeler arasında, lenfodepletyting CD45 monoklonal antikorunu içeren[48], daha yüksek T hücre dozu ile birleştirilmiş lenfodepleyting kemoterapisi[49] ve NFK için daha spesifik CTL'leri kodlamak için EBNA1, LMP1 ve LMP2'yi şifreleyen bir adenoviral aşıyı kullanmak yer alır[50]. CTL üretim platformundaki gelişmeler klinikte virüse bağlı kanserlerin tedavisi için tümöre özgü T hücrelerini genişletmek için sağlam, güvenilir ve ölçeklenebilir bir süreç sağlamıştır[51].

Terapötik EBV Aşılaması - Otolog dendritik hücre (DC) aşılaması, MNFK'nu tedavi etmek için terapötik bir yol olarak incelenmektedir. Saf CD4 pozitif ve CD8 pozitif T hücrelerinin aktivasyonunda kritik olan antijen sunan hücreler olan DC'ler üretilir ve ex vivo olarak olgunlaştırılır, tümör antijenlerine maruz bırakılır ve hastaya uygulanır. İkinci yol, LMP1 ve LMP2'den çoklu insan lökosit antijeni (HLA) sınıf I ile sınırlı CTL epitoplarını şifreleyen bir çoğaltma ile adenoviral aşıdır.

• LMP2'den türetilmiş peptidlerle DC'lerin bir aşısı, klasik tedaviden sonra lokal nüks veya uzak metastazlı 16 NFK hastasında değerlendirilmiştir[52]. Peptide spesifik T hücre yanıtları 9 hastada ortaya çıkmış ya da artmış ve iki hastada kısmi tümör yanıtı gözlenmiştir.

• Bir EBNA1 / LMP2 füzyon proteinini (MVA-EL) kodlayan bir rekombinant vaccinia virüsü içeren terapö-

tik bir aşı, Hong Kong ve İngiltere'de iki paralel faz I klinik çalışmda test edilmiştir. Sonuçlar, MVA-EL'in farklı etnik kökenlerde güvenli ve immünojenik olduğunu ve bu nedenle, dünya genelinde farklı EBV pozitif kanserlere karşı denemelerde kullanım için uygun olduğunu gösterdi[53-55]. Bu terapötik EBV aşısının faz Ib ve II klinik çalışması devam etmektedir (NCT01800071, NCT01094405).

İmmün Kontrol Noktası İnhibitörleri - Programlanmış hücre ölümü ligand 1 (PD-L1) ekspresyonu, 139 NFK (%95) hastasının 132'sinin tümörlerinde ve yüksek PD-L1 ekspresyonu veya programlanmış hücre ölümü proteini 1'in (PD-1) birlikte ekspresyonu olarak saptanmıştır. PD-1 ve PD-L1, NFK'nda hastalıksız sağkalım ile ilişkilidir[56, 57].

KEYNOTE-028 çalışmasında; PD-L1 pozitif, metastatik veya nüks NFK'lu 27 hasta pembrolizumab (iki yıla kadar iki haftada bir 10 mg / kg) ile tedavi edilmiş, 7 hastada (%26) kısmi yanıt ve ortanca 20 ay takip ile 14 hastada (%52) stabil hastalık görülmüştür. Ortanca progresyonsuz sağkalım 6.5 ay ve progresyonsuz sağkalım oranları sırasıyla 6. ve 12. Aylarda %50 ve 33 idi[58].

Başka bir faz 2 çalışmasında 44 hasta nivolumab ile tedavi edilmiştir (iki haftada bir 3 mg / kg) [101]. Tüm hastalar daha önce nüks hastalık için en az bir platin bazlı kemoterapi almıştı. Ortanca 12,5 aylık takipte objektif cevap oranı %20.5 idi, 1 hastada tam cevap ve 8 hastada kısmi cevap izlenmiştir. Bir yıllık hastalıksız ve genel sağkalım oranları sırasıyla %19 ve 59 olarak rapor edilmiştir[59].

Platin bazlı kemoterapiden sonra nüks veya metastatik NFK'nda; standart kemoterapiye karşı pembrolizumab (KEYNOTE-122, NCT02611960) veya başka bir anti-PD-1 antikoru (NCT02605967) olan PDR001'i içeren iki randomize çalışma devam etmektedir.

Özetle; MNFK'lu çoğu hasta için palyatif kombinasyon kemoterapisi (Grade 2B) önerilir. Kemoterapi, yüksek yanıt oranına sahiptir ve sağkalımı iyileştirme olasılığı yüksektir, ancak önemli toksisitelere sahiptir. Gemsitabin ve sisplatin bazlı bir rejim, Grade I kanıtlarına dayanarak tercih edilir. Yayınlanmış veriler, sisplatin artı gemsitabinin kombinasyonunun daha aktif olduğunu ve sisplatin ve florourasil ile karşılaştırıldığında, progresyonsuz ve genel sağkalım ile ilişkili olduğunu göstermektedir.

• Kemoterapide ilerlemiş olan hastalar için moleküler hedefli tedavi ve çeşitli immünoterapi yaklaşımları aktif olarak çalışılmaktadır.

• Performans durumu, hastalıksız aralık ve metastatik hastalık bölgesi gibi prognostik faktörler, palyatif kemoterapi rejimi seçerken ve tek ajan ile kombinasyon kemoterapisi arasında seçim yaparken faydalı olabilir.

• Sisplatin bazlı tedaviye direnç gösteren hastalar için, ikinci basamak kemoterapi veya moleküler hedefli terapiyi veya immünoterapi yaklaşımlarını araştıran klinik çalışmalar tedavi seçenekleri sunulabilir.

KAYNAKLAR

(1) *Jin Y, Shi YX, Cai XY, et al. Comparison of five cisplatin-based regimens frequently used as the first-line protocols in metastatic nasopharyngeal carcinoma. J Cancer Res Clin Oncol 2012; 138: 1717.*

(2) *Lee AW, Ma BB, Ng WT, Chan AT. Management of Nasopharyngeal Carcinoma: Current Practice and Future Perspective. J Clin Oncol 2015; 33: 3356.*

(3) *Chen MY, Jiang R, Guo L, et al. Locoregional radiotherapy in patients with distant metastases of nasopharyngeal carcinoma at diagnosis. Chin J Cancer 2013; 32: 604.*

(4) *Zheng W, Zong J, Huang C, et al. Multimodality Treatment May Improve the Survival Rate of Patients with Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma with Good Performance Status. PLoS One 2016; 11: e0146771.*

(5) *Hu J, Kong L, Gao J, et al. Use of Radiation Therapy in Metastatic Nasopharyngeal Cancer Improves Survival: A SEER Analysis. Sci Rep 2017; 7: 721.*

(6) *Chua ML, Wee JT, Hui EP, Chan AT. Nasopharyngeal carcinoma. Lancet 2016; 387: 1012.*

(7) *Chua DT, Sham JS, Au GK. A phase II study of capecitabine in patients with recurrent and metastatic nasopharyngeal carcinoma pretreated with platinum-based chemotherapy. Oral Oncol 2003; 39: 361.*

(8) *Ciuleanu E, Irimie A, Ciuleanu TE, et al. Capecitabine as salvage treatment in relapsed nasopharyngeal carcinoma: a phase II study. J BUON 2008; 13: 37.*

(9) *Poon D, Chowbay B, Cheung YB, et al. Phase II study of irinotecan (CPT-11) as salvage therapy*

for advanced nasopharyngeal carcinoma. Cancer 2005; 103: 576.

(10) Ngeow J, Lim WT, Leong SS, et al. Docetaxel is effective in heavily pretreated patients with disseminated nasopharyngeal carcinoma. Ann Oncol 2011; 22: 718.

(11) Au E, Tan EH, Ang PT. Activity of paclitaxel by three-hour infusion in Asian patients with metastatic undifferentiated nasopharyngeal cancer. Ann Oncol 1998; 9: 327.

(12) Foo KF, Tan EH, Leong SS, et al. Gemcitabine in metastatic nasopharyngeal carcinoma of the undifferentiated type. Ann Oncol 2002; 13: 150.

(13) Rischin D, Corry J, Smith J, et al. Excellent disease control and survival in patients with advanced nasopharyngeal cancer treated with chemoradiation. J Clin Oncol 2002; 20: 1845.

(14) Chua DT, Kwong DL, Sham JS, et al. A phase II study of ifosfamide, 5-fluorouracil and leucovorin in patients with recurrent nasopharyngeal carcinoma previously treated with platinum chemotherapy. Eur J Cancer 2000; 36: 736.

(15) Dugan M, Choy D, Ngai A, et al. Multicenter phase II trial of mitoxantrone in patients with advanced nasopharyngeal carcinoma in Southeast Asia: an Asian-Oceanian Clinical Oncology Association Group study. J Clin Oncol 1993; 11: 70.

(16) Airoldi M, Gabriele AM, Garzaro M, et al. Induction chemotherapy with cisplatin and epirubicin followed by radiotherapy and concurrent cisplatin in locally advanced nasopharyngeal carcinoma observed in a non-endemic population. Radiother Oncol 2009; 92: 105.

(17) Chen C, Wang FH, An X, et al. Triplet combination with paclitaxel, cisplatin and 5-FU is effective in metastatic and/or recurrent nasopharyngeal carcinoma. Cancer Chemother Pharmacol 2013; 71: 371.

(18) Zhang L, Huang Y, Hong S, et al. Gemcitabine plus cisplatin versus fluorouracil plus cisplatin in recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma: a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet 2016; 388: 1883.

(19) An X, Wang FH, Ding PR, et al. Plasma Epstein-Barr virus DNA level strongly predicts survival in metastatic/recurrent nasopharyngeal carcinoma treated with palliative chemotherapy. Cancer 2011; 117: 3750.

(20) Wang CC, Chang JY, Liu TW, et al. Phase II study of gemcitabine plus vinorelbine in the treatment of cisplatin-resistant nasopharyngeal carcinoma. Head Neck 2006; 28: 74.

(21) Chen C, Wang FH, Wang ZQ, et al. Salvage gemcitabine-vinorelbine chemotherapy in patients with metastatic nasopharyngeal carcinoma pretreated with platinum-based chemotherapy. Oral Oncol 2012; 48: 1146.

(22) Yau TK, Shum T, Lee AW, et al. A phase II study of pemetrexed combined with cisplatin in patients with recurrent or metastatic nanopharyngeal carcinoma. Oral Oncol 2012; 48: 441.

(23) Chan AT, Hsu MM, Goh BC, et al. Multicenter, phase II study of cetuximab in combination with carboplatin in patients with recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma. J Clin Oncol 2005; 23: 3568.

(24) Chua DT, Wei WI, Wong MP, et al. Phase II study of gefitinib for the treatment of recurrent and metastatic nasopharyngeal carcinoma. Head Neck 2008; 30: 863.

(25) Ma B, Hui EP, King A, et al. A phase II study of patients with metastatic or locoregionally recurrent nasopharyngeal carcinoma and evaluation of plasma Epstein-Barr virus DNA as a biomarker of efficacy. Cancer Chemother Pharmacol 2008; 62: 59.

(26) You B, Le Tourneau C, Chen EX, et al. A Phase II trial of erlotinib as maintenance treatment after gemcitabine plus platinum-based chemotherapy in patients with recurrent and/or metastatic nasopharyngeal carcinoma. Am J Clin Oncol 2012; 35: 255.

(27) Elser C, Siu LL, Winquist E, et al. Phase II trial of sorafenib in patients with recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck or nasopharyngeal carcinoma. J Clin Oncol 2007; 25: 3766.

(28) Xue C, Huang Y, Huang PY, et al. Phase II study of sorafenib in combination with cisplatin and 5-fluorouracil to treat recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma. Ann Oncol 2013; 24: 1055.

(29) Lim WT, Ng QS, Ivy P, et al. A Phase II study of pazopanib in Asian patients with recurrent/metastatic nasopharyngeal carcinoma. Clin Cancer Res 2011; 17: 5481.

(30) *Huang Y, Pan J, Hu G, et al. A phase II, multicenter, open-label, single-arm trial of famitinib in patients with advanced recurrent and/or metastatic nasopharyngeal carcinoma (NPC) after two previous treatment regimens. J Clin Oncol 2013.*

(31) *Hui EP, Ma BB, King AD, et al. Hemorrhagic complications in a phase II study of sunitinib in patients of nasopharyngeal carcinoma who has previously received high-dose radiation. Ann Oncol 2011; 22: 1280.*

(32) *Soria JC, Deutsch E. Hemorrhage caused by antiangiogenic therapy within previously irradiated areas: expected consequence of tumor shrinkage or a warning for antiangiogenic agents combined to radiotherapy? Ann Oncol 2011; 22: 1247.*

(33) *Hui EP, Ma BBY, Loong HHF, et al. Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Axitinib in Nasopharyngeal Carcinoma: A Preclinical and Phase II Correlative Study. Clin Cancer Res 2018; 24: 1030.*

(34) *Heslop HE. Combining drugs and biologics to treat nasopharyngeal cancer. Mol Ther 2014; 22: 8.*

(35) *Smith C, Khanna R. A new approach for cellular immunotherapy of nasopharyngeal carcinoma. Oncoimmunology 2012; 1: 1440.*

(36) *Balfour HH Jr. Progress, prospects, and problems in Epstein-Barr virus vaccine development. Curr Opin Virol 2014; 6: 1.*

(37) *Comoli P, Labirio M, Basso S, et al. Infusion of autologous Epstein-Barr virus (EBV)-specific cytotoxic T cells for prevention of EBV-related lymphoproliferative disorder in solid organ transplant recipients with evidence of active virus replication. Blood 2002; 99: 2592.*

(38) *Whitney BM, Chan AT, Rickinson AB, et al. Frequency of Epstein-Barr virus-specific cytotoxic T lymphocytes in the blood of Southern Chinese blood donors and nasopharyngeal carcinoma patients. J Med Virol 2002; 67: 359.*

(39) *Lee SP, Chan AT, Cheung ST, et al. CTL control of EBV in nasopharyngeal carcinoma (NPC): EBV-specific CTL responses in the blood and tumors of NPC patients and the antigen-processing function of the tumor cells. J Immunol 2000; 165: 573.*

(40) *Bell AI, Groves K, Kelly GL, et al. Analysis of Epstein-Barr virus latent gene expression in endemic Burkitt's lymphoma and nasopharyngeal carcinoma tumour cells by using quantitative real-time PCR assays. J Gen Virol 2006; 87: 2885.*

(41) *Chua D, Huang J, Zheng B, et al. Adoptive transfer of autologous Epstein-Barr virus-specific cytotoxic T cells for nasopharyngeal carcinoma. Int J Cancer 2001; 94: 73.*

(42) *Straathof KC, Bollard CM, Popat U, et al. Treatment of nasopharyngeal carcinoma with Epstein-Barr virus--specific T lymphocytes. Blood 2005; 105: 1898.*

(43) *Comoli P, Pedrazzoli P, Maccario R, et al. Cell therapy of stage IV nasopharyngeal carcinoma with autologous Epstein-Barr virus-targeted cytotoxic T lymphocytes. J Clin Oncol 2005; 23: 8942.*

(44) *Louis CU, Straathof K, Bollard CM, et al. Adoptive transfer of EBV-specific T cells results in sustained clinical responses in patients with locoregional nasopharyngeal carcinoma. J Immunother 2010; 33: 983.*

(45) *Comoli P, De Palma R, Siena S, et al. Adoptive transfer of allogeneic Epstein-Barr virus (EBV)-specific cytotoxic T cells with in vitro antitumor activity boosts LMP2-specific immune response in a patient with EBV-related nasopharyngeal carcinoma. Ann Oncol 2004; 15: 113.*

(46) *Li J, Chen QY, He J, et al. Phase I trial of adoptively transferred tumor-infiltrating lymphocyte immunotherapy following concurrent chemoradiotherapy in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. Oncoimmunology 2015; 4: e976507.*

(47) *Chia WK, Teo M, Wang WW, et al. Adoptive T-cell transfer and chemotherapy in the first-line treatment of metastatic and/or locally recurrent nasopharyngeal carcinoma. Mol Ther 2014; 22: 132.*

(48) *Louis CU, Straathof K, Bollard CM, et al. Enhancing the in vivo expansion of adoptively transferred EBV-specific CTL with lymphodepleting CD45 monoclonal antibodies in NPC patients. Blood 2009; 113: 2442.*

(49) *Secondino S, Zecca M, Licitra L, et al. T-cell therapy for EBV-associated nasopharyngeal carcinoma: preparative lymphodepleting chemotherapy does not improve clinical results. Ann Oncol 2012; 23: 435.*

(50) *Smith C, Tsang J, Beagley L, et al. Effective treatment of metastatic forms of Epstein-Barr virus-associated nasopharyngeal carcinoma with a no-*

vel adenovirus-based adoptive immunotherapy. Cancer Res 2012; 72: 1116.

(51) Ngo MC, Ando J, Leen AM, et al. Complementation of antigen-presenting cells to generate T lymphocytes with broad target specificity. J Immunother 2014; 37: 193.

(52) Lin CL, Lo WF, Lee TH, et al. Immunization with Epstein-Barr Virus (EBV) peptide-pulsed dendritic cells induces functional CD8+ T-cell immunity and may lead to tumor regression in patients with EBV-positive nasopharyngeal carcinoma. Cancer Res 2002; 62: 6952.

(53) Taylor GS, Haigh TA, Gudgeon NH, et al. Dual stimulation of Epstein-Barr Virus (EBV)-specific CD4+- and CD8+-T-cell responses by a chimeric antigen construct: potential therapeutic vaccine for EBV-positive nasopharyngeal carcinoma. J Virol 2004; 78: 768.

(54) Hui EP, Taylor GS, Jia H, et al. Phase I trial of recombinant modified vaccinia ankara encoding Epstein-Barr viral tumor antigens in nasopharyngeal carcinoma patients. Cancer Res 2013; 73: 1676.

(55) Taylor GS, Jia H, Harrington K, et al. A recombinant modified vaccinia ankara vaccine encoding Epstein-Barr Virus (EBV) target antigens: a phase I trial in UK patients with EBV-positive cancer. Clin Cancer Res 2014; 20: 5009.

(56) Zhang J, Fang W, Qin T, et al. Co-expression of PD-1 and PD-L1 predicts poor outcome in nasopharyngeal carcinoma. Med Oncol 2015; 32: 86.

(57) Fang W, Zhang J, Hong S, et al. EBV-driven LMP1 and IFN-γ up-regulate PD-L1 in nasopharyngeal carcinoma: Implications for oncotargeted therapy. Oncotarget 2014; 5: 12189.

(58) Hsu C, Lee SH, Ejadi S, et al. Safety and Antitumor Activity of Pembrolizumab in Patients With Programmed Death-Ligand 1-Positive Nasopharyngeal Carcinoma: Results of the KEYNOTE-028 Study. J Clin Oncol 2017; 35: 4050.

(59) Ma BBY, Lim WT, Goh BC, et al. Antitumor Activity of Nivolumab in Recurrent and Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma: An International, Multicenter Study of the Mayo Clinic Phase 2 Consortium (NCI-9742). J Clin Oncol 2018; 36: 1412.

NAZOFARENKS KANSERİ LOKAL YİNELEMELERİNDE TEKRAR IŞINLAMA

Dr. Emine Canyılmaz, Medikal Fizikçi Emel Hacıislamoğlu
Karadeniz teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı

Özet

Primer nasofarenks kanserinin tedavisinde evreye göre radyoterapi ve/veya kemoradyoterapi standart tedavilerdir. Bu tedaviler sonrasında çok iyi lokal kontrol ve sağkalım oranları elde edilmiştir. Ancak tüm bu agresif tedavilere rağmen hastaların %10-15'inde lokal nüksler gözlenmektedir. Lokal nükslerde tedavi; cerrahi, kemoterapi ve radyoterapidir (brakiterapi, eksternal radyoterapi, radyocerrahi, veya stereotaksik radyoterapi). Potansiyel olarak daha etkili ve güvenli olan partiküler radyoterapi diğer baş boyun tümörlerinin nükslerinde olduğu gibi nazofarenks kanseri nükslerinde de başarılı bir şekilde kullanılabilir.

Anahtar kelimeler: *Nazofarenks karsinomu,lokal yineleme, yeniden ışınlama.*

Abstract

Radiotherapy with or concurrent chemotherapy according to stage is the standard of care for primary nasopharyngeal cancer resulting in excellent local control and overall survival rates. However, approximately %10-15 patients will suffer from local recurrence despite aggressive treatment. Currently available treatment options for recurrent nasopharyngeal cancer include surgery, chemotherapy and various techniques of reirradiation like radiosurgery, fractionated stereotactic radiotherapy, brachytherapy and fractionated external beam radiotherapy. Particle therapy, which is potentially safer and more efficacious, can be used successfully in the retreatment of local recurrences of the head and neck, including locally recurrent nasopharyngeal carcinoma.

Key words: *Nasopharyngeal carcinoma, local recurrence, reirradiation.*

Genel Bilgiler

Uluslararası kanser araştırma ajansına göre 2018 yılında nazofarenks kanser tanısı alan vaka sayısı 129.000 olup, bu sayı 2018 yılında kanser tanısı alan vakaların %0,7'si oluşturmaktadır[1, 2]. Coğrafik olarak nazofarenks kanseri dengesiz bir dağılım göstermektedir. Yeni vakaların %70'i doğu ve güney doğu Asya'dadır[1,2]. Erkeklerde kadınlardan 3 kat daha sık görülmektedir. Ortalama görülme yaşı 50'dir. Dünya sağlık örgütü nazofarenks kanserini; keratinize skuamöz hücreli, non keratinize skuamöz hücreli ve bazaloid skuamöz hücreli kanser olmak üzere 3 patolojik alt tipe ayırmaktadır. Non keratinize skuamöz hücreli kanserlerde kendi içinde diferansiye ve undiferansiye olarak ikiye ayrılmıştır[3]. Nazofarenks karsinomunun endemik tipi çoğunlukla non keratinize skuamöz hücreli olup Epstein-Barr virüsü ile güçlü bir şekilde ilişkilidir ve diğer tiplere göre daha iyi bir prognoza sahiptir[4].

Nazofarenks anatomik olarak cerrahi bir müdahalenin oldukça zor olduğu bir lokalizasyonda bulunmaktadır. Bu nedenle 1950'li yıllardan sonra tedavisinde radyoterapi ön plana çıkmıştır. Erken evrede sadece radyoterapi uygulanırken lokal ileri evrede kemoradyoterapi standart tedavi olarak uygulanmaktadır. Radyoterapi/kemoradyoterapi tedavileri ile çok iyi lokal kontrol ve uzun yaşam süreleri elde edilmiştir[5-7]. Amerika, Dani-

marka ve Hong-Kong serilerine baktığımızda 10 yıllık sağkalımlar sırasıyla %34, %37 ve %43'dür[8]. Radyoterapi tekniği olarak yoğunluk ayarlı radyoterapinin (YART) kullanılmaya başlanması ile hem lokal ve bölgesel kontrol iyileşmiş hem de akut ve geç yan etkilerde azalma sağlanmıştır[9]. Magnetik rezonans görüntüleme ve pozitron emission tomografileri gibi ileri tanı araçlarının YART ile birlikte kullanılması hem primer hastalığın hem de boyundaki patolojik lenfadenopatilerin daha doğru tanımlanmasını olanak sağlamıştır[10]. Tüm bu gelişmelere rağmen vakaların %10-15'inde rezidüel hastalık veya lokal/lökobölgesel yinelemeler gözlenmektedir[11]. 2 yıl içinde tespit edilen lokal nüks oranı %48-57, 2 ile 5 yıl arasında %35-39 ve 5 yılın üzerine ise %9-17'dir[12, 13]. Özellikle ileri T evresine sahip vakalarda lokal/lökobölgesel yinelemeler daha sık karşımıza çıkmaktadır. T4 hastalarda modern tedavi tekniklerine rağmen rekürrens oranları %15-45 arasında değişmektedir[14-16]. Bu nükslere; tümörün yüksek dozla yeterli sarılmasına rağmen tümör içindeki bazı klonojenik radyodirençli hücrelerin neden olduğu düşünülmektedir[17].

Lokal nüksü olan hastalarda beliren semptomlar çoğu zaman radyoterapi kronik yan etkilerini taklit etmekte bu da tanının gecikmesine neden olmaktadır. Lokal nüksü olan hastalar sıklıkla inatçı ağrı, kanama ve kranial sinir paralizisi gibi ciddi semptomlardan muzdariptir. Li ve ark. relaps gelişen 351 hastayı incelediklerinde, %38 burun kanaması, %36 kranial sinir paralizisi ve %31 baş ağrısı raporlamışlardır. Kulak çınlaması, burun tıkanıklığı ve işitme kaybı daha az sıklıkla gözlenirken hastaların %10'unda herhangi bir semptom gözlenmemiştir[13].

Nazofarenks kanseri lokal yinelemeleri diğer baş boyun bölgesi kanserlerinden farklı olarak kurtarma tedavileri ile başarılı bir şekilde tedavi edilebilmektedir. Lokal yinelemelerde agresif tedavi yaklaşımları önerilmektedir. Bunlar cerrahi, brakiterapi veya eksternal radyoterapidir[18-21]. Nazofarenks lokal yinelemelerinde bu üç tedavi stratejisini bire bir karşılaştıran randomize kontrollü çalışma yoktur. Kemoterapi genellikle ilerlemiş hastalığı olan hastalarda lokal tedavi ile birlikte kullanılmaktadır. İzole relapsı olan 200 hastayı içeren bir çalışmada yaşam süresi cerrahi veya radyoterapi uygulanan hastalarda sadece kemoterapi alan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur[22]. Cerrahi yaklaşımın tercihi tümörün boyutuna ve lokalizasyonuna göre değişmektedir. Primer nazofarenks bölgesindeki yinelemelerde cerrahi; teknik olarak bölgeye ulaşımın mümkün olduğu, hastanın invaziv bir prosedürü tolere edebildiği, rekürren küçük tümör varlığı (T1-T2) gibi oldukça sınırlı sayıdaki hastada yapılabilmektedir[8]. Daha öncesinde radyoterapi tedavisi görmüş dokularda cerrahi sonrası gelişebilecek komplikasyonlar ve yeterli cerrahi sınırın elde edilememesi gibi durumlar da cerrahi müdahaleyi zorlayan koşullar arasında yer almaktadır. Özellikle cerrahi, bölgesel lenf nodu yinelemelerinde eş zamanlı kemoterapi ile birlikte tercih edilmektedir. İzole bölgesel yinelemelerde boyun disseksiyonu ile 5 yıllık sağkalım %41'dir[23].

Nazofarenks kanseri lokal yinelemelerinde yapılan yeniden radyoterapi uygulamalarında kurtarma oranlarının etkileyen en önemli faktör uygulanan radyoterapinin dozudur. Genel olarak kabul edilen görüş yeniden ışınlamada uygulan dozun 60 Gy ve üzerinde olması yönündedir. Ciddi yan etki insidansı başlangıç ve yeniden ışınlamada kulanılan dozların toplamının 100 Gy'i aştığı durumlarda anlamlı olarak artmaktadır[24]. Lokal yinelemesi olan 54 nazofarenk kanserli hastaya yeniden uygulanan 70 Gy radyoterapi sonrası %25 mortalite gözlenmiştir[25]. Özellikle T3 veyaT4 nazofarenks kanseri tanılı hastalara uygulanan başlangıç radyoterapisinde yüksek doza sadece gross tümör volümü maruz kalmayıp aynı zamanda nasofarenks mukozası, temporal lob, beyin sapı ve optik sinir/optik kiazma da maruz kalmaktadır. Bu durumda yeniden yapılan ışınlamalardaki hayatı tehdit eden geç yan etkilerin gözlenmesine sebep olmaktadır[10].

Li ve ark tarafından nazofarenks kanseri lokal yinelemelerinde yeniden radyoterapi uygulamasına yönelik prognostik model önerilmiştir. Bu modelde sağkalım için önemli 5 prognostik faktör belirlenmiştir. Bunlar: yaş, rekürrensteki T evresi, rekürrensteki gross tümör volumu boyutu, daha önce aldığı radyoterapi sırasında gelişen grad 3 ve üzeri toksiste varlığı ve daha önce aldığı radyoterapi dozudur. Buna göre hastanın prognostik indeks puanının 250'nin altında ya da üzerinde olması hastayı genel sağkalım ve yan etki açısından iyi ve kötü riske sokmaktadır[26]. Bu model, klinisyenlere ve hastalara yeniden ışınlamaya karar verme noktasında yararlı olabilir.

Radyoterapi Teknikleri

Nazofarenks kanseri lokal yinelemelerinde son yıllarda radyoterapi tekniklerindeki gelişmelere paralel tedaviler uygulanmaktadır. İlk yıllarda yapılan çalışmalarda 2-boyutlu radyoterapi ve/veya brakiterapi tedavileri kullanılmıştır[27, 28]. Rekürren hastalarda 2 boyutlu radyoterapi ile yapılan çalışmalarda 5 yıllık lokal kontrol %23-40 ve genel sağkalım %28-37 arasında değişmektedir[29-31]. Bu çalışmalarda bildirilen ciddi yan etkiler oranları yüksektir. Sadece brakiterapi ile yapılan tedaviler, lokal nüksleri yüzeyel mukozada sınırlı olan ve T1

veya sınırlı T2 evreye sahip hastaları içermektedir. Brakiterapi radyoaktif altın veya İridium kullanılarak uygulanmış vebu çalışmalarda kurtarma oranları %60 olarak raporlanmıştır. Bu çalışmalarda ciddi geç yumuşak doku ve kemik komplikasyonları bildirilmemiştir[32, 33]. Daha güncel bir çalışmada, lokal yineleme tespit edilen 30 hastaya, radyoaktif kaynak olarak Iodine-125'in kullanıldığı görüntü rehberliğinde brakiterapi yapılmıştır. Brakiterapi sonrası ortalama sağkalım 18 ay olarak bildrilmiştir[34].

1990 yıllarda 2 boyutlu tedaviler yerine tümörü daha iyi kapsayan ve risk altındaki organları daha iyi koruyabilen 3-boyutlu tedaviler kullanılmaya başlanmıştır. Lokal yinelemesi bulunan 86 hastanın dahil edildiği bir çalışmada 3-boyutlu radyoterapi kullanılmış ve ortalama radyoterapi dozu 68 Gy olarak uygulanmıştır. 5 yıllık lokal bölgesel kurtarma oranı %70 olmasına rağmen 5 yıllık genel sağkalım %40 olarak bildirilmiştir. Çünkü tedavi edilen hastaların tamamında 1 veya daha fazla grad 3 ve üzeri geç toksisite gelişmiştir. Tedaviye bağlı mortalite %13 olarak raporlanmıştır[35]. 2 boyutlu ve 3 boyutlu radyoterapi ile yapılan çalışmalarda 5 yıllık semptomatik geç yan etki oranı %48-73, mortalite oranı da %2-4'dür[22, 36].

Rekürren nazofarenks kanseri tanılı hastalarda Hsiung ve ark. yaptıkları çalışmada 3 boyutlu konformal radyoterapi ile YART teknikleri karşılaştırılmış ve YART'de hedef dokudaki doz dağılımının ve risk altındaki organların korunmasının daha iyi olduğu gösterilmiştir[37]. Ayrıca bazı klinik çalışmaların sonuçları rekürren nazofarenks kanseri tanılı hastaların yeniden ışınlanmasında YART kullanımının klinik olarak kabul edilebilir hastalık kontrolü ve toksisiteleri ile mümkün olabileceğini göstermiştir[37, 38]. Günümüzde YART lokal yinelemesi olan nazofarenks hastalarında en çok tercih edilen radyoterapi tekniği olarak karşımıza çıkmaktadır. Gross tümör volümüne 60 Gy üzerinde doz uygulandığında lokal kontrol oranları %52-86 arasında değişmektedir. Bununla birlikte, serilerde geç komplikasyonlar ve tedaviye bağlı ölüm oranları arasında farklılıklar gözlenmektedir[25, 37, 39-42]. Ayrıca optimal doz, fraksiyon şeması ve risk altındaki organ dozları gibi konularda çalışmalar devam etmektedir.

Bir çalışmada lokal yinelemesi olan 31 hastaya ortalama radyoterapi dozu 54 Gy YART uygulanmış ve 5 yıllık lokal kontrol, nüks evresine göre %27-43, geç toksisite oranı da %19 olarak bildirilmiştir[37]. 151 hastanın dahil edildiği bir başka çalışmada yeniden ışınlamada uygulanan YART sonrası 5 yıllık sağkalım sırasıyla rekürren evre I ve II'de %71.4 ve %62,9 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada uygulanan toplam radyoterapi dozu 70.4 Gy'dir. Ciddi geç yan etki olarak %19,9 radyasyon nekrozu, %13,2 işitme kaybı ve %12,6 kranial sinir paralizisi bildirilmiştir40. 70 hastanın dahil edildiği bir başka YART çalışmasında ortalama radyoterapi dozu 70 Gy olup 2 yıllık genel sağkalım %35,7 olarak raporlanmıştır. Geç yan etki oranı da %35,7 olarak bildirilmiştir41. Han ve ark tarafından yapılan bir çalışmada 239 hasta çalışmaya dahil edilmiş ve gross tümör volümüne ortalama 69.94 Gy uygulanmıştır. 5 yıllık genel sağkalım %45 ve grad 5 toksisite 83 (%34,7) hastada gözlenmiştir[39]. Gross tümör volümü dozu 69.96 Gy olan bir başka YART çalışmasında 2 yıllık genel sağkalım %44, hastalarda ciddi komplikasyon nedeni ile ölüm %25 olarak raporlanmıştır[25]. Randomize bir faz 2 çalışmasında iki farklı fraksiyon şeması karşılaştırılmıştır. Bir gruba 27 fraksiyonda 60 Gy diğer gruba 34 fraksiyonda 68 Gy radyoterapi uygulanmıştır. Beş yıllık genel sağkalım 60 Gy uygulanan grupta 68 Gy uygulanan gruptan daha yüksek bulunmuştur (%44,2 vs. %30,3). Tedaviye bağlı ölüm de düşük doz uygulanan grupta daha düşük olarak bildirilmiştir (%24 vs. %41)[42]. 12 çalışmayı içeren ve 1768 hastanın dahil edildiği bir meteanalizin sonuçlarına göre YART sonrası 5 yıllık sağkalım %41 ve grad 5 toksiste %33'dür. En yaygın görülen geç grad 5 yan etki olarak, mukozal nekroz, masif hemoraji, beslenmede zorluk ve radyasyon ensefalopatisi bildirilmiştir[43].

Stereotaktik radyocerrahi (SRS) veya stereotaktik beden radyoterapisi (SBRT), tekrarlayan baş ve boyun lezyonlarının güncel tedavisinde umut verici bir yaklaşım olarak karşımıza çıkmaktadır. Çünkü bu tedavi tekniği, tümöre yüksek doz uygularken tümör hacmi dışında hızlı bir doz düşüşü sağlayarak çevredeki risk altındaki organların daha düşük doza maruz kalmasına imkân verebilmektedir. Ancak brakiterapi ve cerrahide olduğu gibi çok sınırlı sayıdaki T1-T2 hastalara uygulayabilmek mümkün olabilmektedir[8]. SRS veya SBRT serilerine bakıldığında lokal kurtarma oranlarının %53-86 arasında olduğu görülmektedir. Ancak bu çalışmalarda ölümle sonuçlanan ciddi kanamalar rapor edilmiştir[44-49]. Özyiğit ve ark. yaptıkları çalışmada 6 Gy/ 5 fraksiyonda uygulanmış ve 2 yıllık lokal kontrol %82, ölümle sonuçlanan ciddi komplikasyon %12.5 olarak bildirilmiştir[49]. 35 hastanın dahil edildiği bir başka çalışmada ise 7.5-12 Gy/3-5 fraksiyonda uygulanmış ve 5 yıllık sağkalım %60, ölümle sonuçlanan ciddi yan etki %6 olarak raporlanmıştır[50]. Chua ve ark yaptıkları çalışmada 43 hastaya 8-18 Gy tek fraksiyonda uygulanırken bir diğer 43 hastaya 20-49 Gy/4-6 fraksiyonda uygulanmıştır. Tek fraksiyon uygulanan grupta 3 yıllık sağkalım %66 ve ölümle sonuçlanan yan etki bildirilmemiştir. Tek fraksiyon uygulanmayan grupta 3 yıllık genel sağkalım %61 ve ölümle sonuçlanan ciddi yan etki %7 olarak raporlanmıştır[45].

Parçacık Tedavisi

Nazofarenks kanseri lokal yinelemelerinde proton veya karbon-iyon gibi parçacık tedavileri ile yapılan yeniden ışınlamalarda, bu parçacıkların sahip olduğu fiziksel özellikler hastalara daha uygun bir tedavi seçeneği sunabilir. Proton ve karbon-iyonların en önemli özellikleri maddeyi geçerken enerjilerini hemen bırakmamaları ve enerjilerine bağlı olarak, belli bir mesafeyi geçtikten sonra madde ile etkileşmeleridir. Böylece parçacık belli bir derinlik sınırına ulaşıncaya kadar sabit dozda gider ve enerjisinin büyük bir çoğunluğunu tümörün bulunduğu mesafede bırakır. Bu durum tümörün yüksek doz alırken tümörün önünde ve arkasında bulunan dokuların çok daha düşük radyasyona maruz kalmasına olanak sağlar. Bu özellikleri de riskli organların daha fazla korunmasına fırsat verir. Lokal yinelemesi bulunan 16 hastaya uygulanan proton tedavisi sonrası 2 yıllık sağkalım %50 olarak bildirilmiştir. Bu 16 hastanın 12'si T4 evre olarak bildirilmiştir[51]. Nüks evrede T3-4 olan 11 hastaya uygulanan proton tedavisi sonrası 28 aylık izlemde lokal kontrol %45 olarak bildirilmiştir. İzlem süresinde hastaların %36'sında temporal lob nekrozu, %9'unda ise anevrizmal kanama raporlanmıştır[52]. Bu iki çalışmanın uzun dönem sonuçları yayınlanmamıştır. Nazofarenks kanseri lokal yinelemelerinde proton ve carbon-iyonlarla faz1-2 çalışmalar devam etmektedir[53-54].

Sistemik Tedavinin Rolü

Yüksek kanıt düzeyi olmamasına rağmen kemoterapötik ajanlar lokal nazofarenks kanseri yinelemelerinde radyoterapi ile eş zamanlı veya indüksiyon kemoterapisi şeklinde kullanılmaktadır. İndüksiyon kemoterapisinin kullanımı özellikle rekürren T3-4 hastalarda tercih edilmektedir. Böylece rekürren tümör boyutunu küçülterek risk altındaki organların yeniden ışınlama esnasında daha iyi korunabilmesi ve mikrometastazların yok edilmesi amaçlanmaktadır. Radyoterapi ile eş zamanlı kemoterapide amaç radyoterapinin etkinliğin artırarak lokal kontrolü artırmaktır. Kemoterapi ile amaçlanan bu faydalar yanında neden olabileceği ağır yan etkilerde akılda tutulmalıdır. Ayrıca stereotaktik, hipofraksiyone veya akselere tedavilerle kemoterapinin eş zamanlı yada ardışık kullanımı belirsizliğini korumaktadır[55]. Sisplatin, gemstabin, 5- Florourasil ve taksanlar gibi çeşitli kemoterapi ajanları ve kombinasyonları araştırılmıştır. Anti-epidermal büyüme faktörü reseptör ajanları gibi hedefe yönelik ajanlar denenmiş olsa da altta yatan hemorajik komplikasyon riski nedeni ile anti-anjiyogenetik ajanlarla ilgili bir çalışma bildirilmemiştir. Öte yandan uzak metastazı olmayan rekurren T3-4 hastalara indüksiyon kemoterapisi (dosetaksel, sisplatin ve florourasil) sonrası radyoterapi ile eş zamanlı haftalık dosetaksel ve setuksimabın kullanıldığı bir çalışma yapılmıştır. Bu çalışmanın sonucunda 3 yıllık progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım sırasıyla %36 ve %64 olarak bildirilmiştir[56]. Ancak indüksiyon kemoterapisinde uygulanan rejimin hastalar tarafından toleransının az olması ve temporal lob nekrozu (%31) oranının yüksek olması çalışmanın uygulanabilirliği konusuna sınırlama getirebilir.

Geç Yan Etkiler

Geç toksisiteler, nazofarenks kanseri lokal yinelemelerinde yeniden ışınlanma için ana engelleyici faktördür. Karotid Blowout (KBO) yeniden ışınlama sonrası en çok korkulan yan etki olup tedaviye bağlı ölümlerde ilk sırayı almaktadır[55]). McDonald ve ark yaptıkları derlemede yeniden ışınlama yapılmış baş boyun kanseri tanılı 1554 hasta değerlendirmiş ve karotid Blowout oranı %2.6 olarak raporlamışlardır. Ancak KBO gelişen hastalardaki ölüm oranı %76 olarak bildirilmiştir[57]. Nazofarenks kanseri lokal yinelemeleri sonrası yeniden ışınlama yapılan serilere bakıldığında KBO oranı %0-25 arasında değiştiği görülmektedir. KBO neden olan en önemli faktör yeniden ışınlamada verilen radyoterapi dozudur[55]). Temporal lob nekrozu, yaşamı tehdit eden bir başka geç toksisitedir. Başlangıç aşamasında asemptomatik olmakla birlikte ilerleyen aşamalarda baş ağrısı, baş dönmesi, hafıza kaybı, epilepsi, bilinç seviyesinde değişiklikler ve ara sıra intrakraniyal kanamaya neden olabilmektedir. Yeniden ışınlama sonrası insidans çok daha yüksek olup tek fraksiyonda uygulanan radyoterapi sonrası bu oran %7-35'dir.Temporal lob nekrozu riski; fraksiyon dozu, toplam doz, radyoterapi tekniği ve iki tedavi arasındaki süreye bağlıdır[55]). Mukozal nekroz ve kafa tabanı osteoradyonekrozu yeniden ışınlama sonrası en yaygın görülen komplikasyondur. Klinik olarak hastalar kötü koku, yoğun baş ağrısı ve kanama semptomlarına sahiptirler. Bildirilme oranı %6,3-40,6 arasında değişmektedir[55]). Trismus, bozulmuş faringeal peristaltizm ve alt kranial sinir nöropatisi, malnütrisyon ve aspirasyona neden olan yutma problemlerine yol açabilir. Raporlanan ciddi trismus oranı %17'dir. Bir diğer görülen geç yan etkide işitme kaybı olup görülme oranı %12-22 arasında değişmektedir[55]).

KAYNAKLAR

(1) *Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al: Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries, CA Cancer J Clin, 2018; 68: 394-424.*

(2) *Ferlay J, Ervik M, Lam F, et al: Global Cancer Observatory: cancer today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer 2018. https://gco.iarc.fr/today (accessed Dec 28, 2018).*

(3) *Wang HY, Chang YL, To KF, et al: A new prognostic histopathologic classification of nasopharyngeal carcinoma, Chin J Cancer, 2016; 35: 41.*

(4) *Young LS, Dawson CW: Epstein-Barr virus and nasopharyngeal carcinoma, Chin J Cancer, 2014; 33: 581-90.*

(5) *Xiao WW, Han F, Lu TX, et al: Treatment outcomes after radiotherapy alone for patients with early-stage nasopharyngeal carcinoma, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2009, 74:1070-1076.*

(6) *Al-Sarraf M, Leblanc M, Giri PG, et al: Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: phase II randomized intergroup study 0099, J Clin Oncol, 1998,16:1310-1317.*

(7) *Wee J, Tan EH, Tai BC, et al: 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, 23:6730-6738.*

(8) *Nancy Lee, Nadeem Riaz, Roger Ove, Marsha Laufer Reyngold, Robert L. Foote, and James A. Bonner: Nasopharyngeal Carcinoma, Leonard Gunderson, Joel Tepper, Clinical Radiation Oncology, 4th ed. Elsevier: WB Saunders; 2016. p.629-48*

(9) *Zhang B, Mo Z, Du W, et al: Intensity-modulated radiation therapy versus 2D-RT or 3D-CRT for the treatment of nasopharyngeal carcinoma: a systematic review and meta-analysis,Oral Oncol, 2015; 51: 1041-46.*

(10) *Kong L, Lu JJ: Reirradiation of locally recurrent nasopharyngeal cancer: history, advances, and promises for the future, Chin Clin Oncol, 2016; 5 (2): 26.*

(11) *Lee AW, Ma BB, Ng WT, Chan AT: Management of nasopharyngeal carcinoma: current practice and future perspective, J Clin Oncol, 2015; 33: 3356-3364.*

(12) *Lee AW, Foo W, Law SC, et al: Recurrent nasopharyngeal carcinoma: the puzzles of long latency, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1999, 44: 149-156.*

(13) *Li JX, Lu TX, Huang Y, Han F: Clinical characteristics of recurrent nasopharyngeal carcinoma in high-incidence area, Sci World J,2012, 719754.*

(14) *Lee AW, Ng WT, Chan LL, et al: Evolution of treatment for nasopharyngeal cancer--success and setback in the intensity-modulated radiotherapy era, Radiother Oncol, 2014, 110:377-384.*

(15) *Sun X, Su S, Chen C, et. al:Long-term outcomes of intensity-modulated radiotherapy for 868 patients with nasopharyngeal carcinoma: an analysis of survival and treatment toxicities. Radiother Oncol, 2014, 110: 398-403.*

(16) *Setton J, Han J, Kannarunimit D, et al: Long-term patterns of relapse and survival following definitive intensity-modulated radiotherapy for non-endemic nasopharyngeal carcinoma, Oral Oncol, 53:67-73.*

(17) *Weichselbaum RR, Beckett MA, Schwartz JL, et al: Radioresistant tumor cells are present in head and neck carcinomas that recur after radiotherapy, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1988; 15: 575-9.*

(18) *Wei WI: Cancer of the nasopharynx: functional surgical salvage, World J Surg, 2003, 27: 844-848.*

(19) *Chua DT, Wei WI, Sham JS, Au GK: Capecitabine monotherapy for recurrent and metastastic nasopharyngeal cancer, Jpn J Clin Oncol, 2008, 38: 244-249.*

(20) *Wu SX, Chua DT, Deng ML, et. al: Outcome of fractionated stereotactic radiotherapy for 90 patients with locally persistent and recurrent nasopharyngeal carcinoma, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2007, 69: 761-769.*

(21) *Law SC, Lam WK, Ng MF, et al: Reirradiation of nasopharyngeal carcinoma with intracavitary mould brachytherapy: an effective means of local salvage. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002, 54: 1095-1113.*

(22) *Yu KH, Leung SF, Tung SY, et al: Survival outcome of patients with nasopharyngeal carcinoma with first local failure: a study by the Hong Kong Nasopharyngeal Carcinoma Study Group, Head Neck, 2005; 27: 397-405.*

(23) *Liu YP, Li H, You R, et al: Surgery for isolated regional failure in nasopharyngeal carcinoma after radiation: Selective or comprehensive neck dissection; Laryngoscope; 2019; 129: 387-95.*

(24) *Pryzant RM, Wendt CD, Delclos L, Peters LJ: Retreatment of nasopharyngeal carcinoma in 53 patients, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1992, 22: 941-947.*

(25) *Chen HY, Ma XM, Ye M, et al: Effectiveness and toxicities of intensity-modulated radiotherapy for patients with locally recurrent nasopharyngeal carcinoma, PLoS One, 2013; 8: e73918.*

(26) *Li YQ, Tian YM, Tan SH, et al: Prognostic model for stratification of radioresistant nasopharynx carcinoma to curative salvage radiotherapy, J Clin Oncol, 2018; Jco2017755165.*

(27) *Wang CC: Re-irradiation of recurrent nasopharyngeal carcinoma-treatment techniques and Results, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1987, 13: 953-956.*

(28) *Teo PM, Kwan WH, Chan AT, et al: How successful is high-dose (> or = 60 Gy) reirradiation using mainly external beams in salvaging local failures of nasopharyngeal carcinoma? Int J Radiat Oncol Biol Phys,1998, 40:897-913.*

(29) *Oksuz DC, Meral G, Uzel O, Cagatay P, Turkan S: Reirradiation for locally recurrent nasopharyngeal carcinoma: treatment results and prognostic factors, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2004; 60: 388-94.*

(30) *Hwang JM, Fu KK, Phillips TL: Results and prognostic factors in the retreatment of locally recurrent nasopharyngeal carcinoma, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1998; 41: 1099-111.*

(31) *Leung TW, Tung SY, Sze WK, et al: Salvage radiation therapy for locally recurrent nasopharyngeal carcinoma, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2000; 48: 1331-8.388-94.*

(32) *Kwong DL, Wei WI, Cheng AC, et al: Long term results of radioactive gold grain implantation for the treatment of persistent and recurrent nasopharyngeal carcinoma, Cancer, 2001; 91: 1105-1113.*

(33) *Law SC, Lam WK, Ng MF, et al: Reirradiation of nasopharyngeal carcinoma with intracavitary mold brachytherapy: an effective means of local salvage. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2002; 54: 1095-1113.*

(34) *Shen X, Li Y, Zhang Y, Kong J, Li Y: An analysis of brachytherapy with computed tomography-guided permanent implantation of Iodine-125 seeds for recurrent nonkeratin nasopharyngeal carcinoma, Onco Targets Ther, 2015; 8: 991-997.*

(35) *Zheng XK, Ma J, Chen LH, Xia YF, Shi YS:Dosimetric and clinical results of three-dimensional conformal radiotherapy for locally recurrent nasopharyngeal carcinoma, Radiother Oncol, 2005; 75: 197-203.*

(36) *Hsiung CY, Yorke ED, Chui CS, et al: Intensity-modulated radiotherapy versus conventional three-dimensional conformal radiotherapy for boost or salvage treatment of nasopharyngeal carcinoma, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2002; 53: 638-47.*

(37) *Chua DT, Sham JS, Leung LH, Au GK: Re-irradiation of nasopharyngeal carcinoma with intensity-modulated radiotherapy, Radiother Oncol, 2005; 77: 290-4.*

(38) *Lu TX, Mai WY, Teh BS, et al: Initial experience using intensitymodulated radiotherapy for recurrent nasopharyngeal carcinoma, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2004; 58: 682-7.*

(39) *Han F, Zhao C, Huang SM, et al: Long-term outcomes and prognostic factors of re-irradiation for locally recurrent nasopharyngeal carcinoma using intensity-modulated radiotherapy, Clin Oncol (R Coll Radiol), 2012; 24: 569-576.*

(40) *Hua YJ, Han F, Lu LX, et al: Long-term treatment outcome of recurrent nasopharyngeal carcinoma treated with salvage intensity modulated radiotherapy, Eur J Cancer, 2012; 48: 3422-3428.*

(41) *Qiu S, Lu J, Zheng W, et al: Advantages of intensity modulated radiotherapy in recurrent T1-2 nasopharyngeal carcinoma: a retrospective study, BMC Cancer, 2014; 14:797.*

(42) *Tian YM, Zhao C, Guo Y, et al: Effect of total dose and fraction size on survival of patients with locally recurrent nasopharyngeal carcinoma treated with intensitymodulated radiotherapy: a phase 2, single-center, randomized controlled trial, Cancer, 2014; 120: 3502-3509.*

(43) *Leong YH, Soon YY, Lee KM et al: Long-term outcomes after reirradiation in nasopharyngeal carcinoma with intensity-modulated radiotherapy: A meta-analysis, Head Neck, 2018; 40 (3): 622-631.*

(44) *Chua DT, Sham JS, Hung KN, et al: Stereotactic radiosurgery as a salvage treatment for locally persistent and recurrent nasopharyngeal carcinoma, Head Neck, 1999; 21: 620-626.*

(45) *Chua DT, Wu SX, Lee V, Tsang J: Comparison of single versus fractionated dose of stereotactic radiotherapy for salvaging local failures of nasopharyngeal carcinoma: a matched-cohort analysis, Head Neck Oncol, 2009; 1: 13.*

(46) *Dizman A, Coskun-Breuneval M, Altinisik-Inan G, et al:Reirradiation with robotic stereotactic body radiotherapy for recurrent nasopharyngeal carcinoma, Asian Pacific J Cancer Prevent, 2014; 15: 3561-3566.*

(47) *Chen HJ, Leung SW, Su CY: Linear accelerator based radiosurgery as a salvage treatment for skull base and intracranial invasion of recurrent nasopharyngeal carcinomas, Am J Clin Oncol, 2001; 24: 255-258.*

(48) *Leung TW, Wong VY, Tung SY: Stereotactic radiotherapy for locally recurrent nasopharyngeal carcinoma, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2009; 75: 734-741.*

(49) *Ozyigit G, Cengiz M, Yazici G, et al: A retrospective comparison of robotic stereotactic body radiotherapy and three-dimensional conformal radiotherapy for the reirradiation of locally recurrent nasopharyngeal carcinoma, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2011; 81: e263-e268.*

(50) *Seo Y, Yoo H, Yoo S, et al: Robotic system-based fractionated stereotactic radiotherapy in locally recurrent nasopharyngeal carcinoma, Radiother Oncol, 2009; 93: 570-4.*

(51) *Lin R, Slater JD, Yonemoto LT, et al: Nasopharyngeal carcinoma: repeat treatment with conformal proton therapy-dose-volume histogram analysis, Radiology, 1999; 213: 489-94.*

(52) *Feehan PE, Castro JR, Phillips TL, et al: Recurrent locally advanced nasopharyngeal carcinoma treated with heavy charged particle irradiation, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1992 ;23: 881-4.*

(53) *Kong L, Hu J, Guan X, et al:. Phase I/II trial evaluating carbon ion radiotherapy for salvaging treatment of locally recurrent nasopharyngeal carcinoma. J Cancer. 2016; 7(7): 774-83.*

(54) *Kong L, Gao J, Hu J, et al: Phase I/II trial evaluating concurrent carbon-ion radiotherapy plus chemotherapy for salvage treatment of locally recurrent nasopharyngeal carcinoma, Chin J Cancer, 2016; 35(1): 101.*

(55) *Wai Tong Ng, Oscar SH Chan, Henry CK Sze, Anne WM Lee: Nasopharyngeal Carcinoma, LW Brady, JJ Lu. Re-Irradiation: New Frontiers, second edition, Springer: Switzerland; 2017. p170-180.*

(56) *Ng WT, Ngan RKC, Kwong DLW, et al: Prospective, multicenter, phase 2 trial of induction chemotherapy followed by bio-chemoradiotherapy for locally advanced recurrent, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2018; 100(3): 630-638.*

(57) *McDonald MW, Moore MG, Johnstone PA:Risk of carotid blowout after reirradiation of the head and neck: a systematic review, Int J Radiat Oncol Biol Phys,2012; 82: 1083-1089.*

KANSER GÜNDEMİ DERGİSİ Volume 7/2, Mayıs 2019
NAZOFARENKS KANSERİ

NAZOFARENKS KANSERİ NÜKSLERİNDE CERRAHİ TEDAVİ

Dr. Fırat Tevetoğlu, Dr. H. Murat Yener
İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı

Özet

Nazofarenks kanserinde lokorejyonel nükslerde cerrahi tedavi lokal nazofarenks nüks cerrahisi ve rejyonel boyun nüks cerrahisi olmak üzere iki başlık altında incelenebilir. Lokal nükslerde uygun hastalara endoskopik endonazal cerrahi uygulanabilirken daha yaygın hastalığı olanlarda açık cerrahi yaklaşımlarla rezeksiyon gerçekleştirilebilmektedir. Rejyoner nükslerde ise seçilecek olan tedavi boyun disseksiyonudur. Bu boyun disseksiyonunun içeriği ise henüz tartışmalıdır.

Anahtar kelimeler: *Nazofarenks kanseri, lokal nüks, boyun nüks, boyun diseksiyonu.*

Abstract

The surgical treatment of locoregionally recurrent nasopharyngeal carcinoma can be classifed as surgery for local recurrence and surgery for the regional recurrence. In some small tumors endoscopic endonasal resection can be applied. For more extensive tumors open surgical resections can be done. In regional recurrence the treatment option is neck dissection. The extent of neck dissection is still controversal.

Key words: *nasopharyngeal carcinoma, local recurrence, neck recurrence, neck dissection.*

Nazofarenks kanserinde erken evre hastalıkta tek başına radyoterapi primer tedavi modalitesi iken, lokal ileri hastalıkta ise eş zamanlı kemoradyoterapi uygulanmaktadır. Tek başına radyoterapi veya eş zamanlı kemoradyoterapi sonrası lokal nüks veya persistans oranı %8,3, izole olarak boyunda nüks oranı %1,6 olarak bildirilmiştir.1 Lokorejyonel nükslerde sağkalım düşük olmakla birlikte, agresif tedavi uygulanan hastalardaki sağkalım, sadece palyatif tedavi uygulanan hastalara göre daha yüksek olduğundan uygun hastalar mutlaka mümkün olan en agresif şekilde tedavi edilmelidir[1]. Nüks veya metastatik nazofarenks kanserlerinde ortalama sağkalım 20 ay olarak rapor edilmiştir[2]. Nükslerin %40'ı ilk 2 yıl içerisinde tespit edilirken, %45'i 2 ile 5 yıl arasında, %15'i ise 5 yıldan sonra görülmektedir ve nükslerin %20 kadarında eş zamanlı olarak uzak metastaz da tespit edilmiştir[3].

Nazofarenks kanserinde lokorejyonel nükslerde cerrahi tedavi lokal nazofarenks nüks cerrahisi ve rejyonel boyun nüks cerrahisi olmak üzere iki başlık altında incelenebilir.

Lokal Nükslerde Cerrahi

Nazofarenks nükslerinin çoğunluğu radyoterapide en fazla dozun verildiği bölgeden kaynaklanmaktadır, bu da nükslerde esas nedenin radyorezistans olduğunu göstermektedir[4].

Nüks ile gelen bir nazofarenks kanseri hastası çok yüksek olasılıkla primer olarak radyoterapi ile tedavi edilmiş olacağından, nüks tedavisinde radyoterapinin kullanılabilirliği bir kişinin alabileceği maksimum radyasyon dozu ve radyoterapiye bağlı olarak görülebilecek yan etkiler ile sınırlı olacaktır. Bu yan etkiler mukozal nekroz, kanama, yutma güçlüğü ve buna bağlı aspiras-

yon pnömonisi, radyasyon ensefalopatisi ve tedavi ilişkili ölümlerin en sık sebeplerinden biri olan karotis blow-out olarak sıralanabilir[5]. Her ne kadar radyoterapide yeni yöntemlerin devreye girmesi radyoterapiyi nükslerin tedavisinde de belli bir oranda kullanılabilir kılsa da radyoterapinin bu yan etkileri sebebi ile, primer tedavide yeri olmayan cerrahi nükslerde ciddi bir seçenek olarak yerini almaktadır. Sistematik kemoterapi de adjuvan olarak radyoterapiye eklenebileceği gibi, radyosensitiviteyi arttırmak için radyoterapi öncesinde veya tümör kitlesini azaltarak rezektabl hale getirmek amacı ile cerrahi öncesinde indüksiyon kemoterapisi olarak da uygulanabilir.

Hastanın bir kontraendikasyonu yok ve tümör de rezektabl ise cerrahi nüks tedavisinde uygun bir seçenek olacaktır. Rekürren tümörlerde tümörün rezeke edilebilirliği kabaca şu şekilde sınıflandırılabilir[4]:

i) Kolaylıkla rezeke edilebilir: rT1 veya sınırlı parafarengeal tutulumu olan rT2, rT3, sfenoid basisine sınırlı tümör

ii) Potansiyel olarak rezeke edilebilir: internal karotis, petröz apeks, pterygoid proses, pterygopalatin fossa tutulumu

iii) İrrezektabl: Multipl kafa tabanı invazyonu, tam kat klivus tutulumu, belirgin intrakaranial tutulum, kavernöz sinüs tutulumu

Cerrahi temel olarak endoskopik ve açık olmak üzere iki başlık altında toplanabilir.

Endoskopik Endonazal Yaklaşımlar

Endoskopik nazofarenjektomi ilk olarak 2005 yılında Yoshizaki ve ark.[6] tarafından transseptal yaklaşımla tanımlanmıştır. Daha geniş bir görüş sağlamak amacıyla septum posterior yarısının eksizyonu sonrasında nazofarenkste lokalize veya sınırlı kafa tabanı invazyonu yapmış bir tümörün rezeksiyonu mümkün olabilmektedir. Ancak tabi ki bu yaklaşımla tümörün en bloc rezeksiyonu her zaman için söz konusu olamayacağı gibi, aynı zamanda hâkim olunabilecek alan da sınırlı olacağından yaygın tümörlerde uygun bir seçenek olmayacaktır. Özellikle de internal karotise yakın veya invaze tümörlerde karotis kaynaklı abondan kanama riski olacağından uygun yöntem açık cerrahi, özellikle de maksiller swing yaklaşımı olacaktır[6].

Bir diğer endoskopik yaklaşım ise 2011'de Al-Sheibani ve ark.[7] tarafından tanımlanan endoskopik endonazal transpterygoid nazofarenjektomidir. Bu yöntemde öncelikle tümörün bulunduğu tarafta standart unsinektomi, anterior ve posterior etmoidektomi tamamlandıktan sonra daha geniş bir görüş alanı elde etmek adına orta konka alt yarısı rezeke edilir ve medial maksillektomi yapılır. Posterior septektomi de eklenerek cerrahi aletlerin bir kısmının kontralateral nazal kaviteden kullanılması hareket alanını arttırır. Anterior ve inferior sfenoidektomi de yapılıp sfenoid sinüs tamamen visulize edildikten sonra maksiller sinüs posterior duvarından pterygopalatin fossaya girilerek tümörün eksizyonuna geçilir. Tümörün karşı tarafından hazırlanmış olan nazoseptal flep ile nazofarenks rekonstrükte edilir[7]. Bu yöntemin Tang ve ark.[8] tarafından 4 yıllık sonuçları yayınlanmıştır. Bu makalede opere edilen 55 hastanın sadece 5 tanesi (%9,1) nüks nedeni ile tekrar cerrahiye gitmiş, 1 hasta ise uzak metastaz nedeni ile postoperatif 1 yıl içerisinde kaybedilmiştir[8].

Nükslerin nedeninin radyorezistans olduğunun gösterilmesi nedeniyle tedavisinde de radyoterapinin etkinliğinin kısıtlı olacağı, bu nedenle de cerrahinin tercih edilecek yöntem olduğu görüşü hakimdir[7]. rT1-rT3 lokal nükslerde endoskopik transnazal cerrahinin radyoterapiden daha üstün olduğu gösterilmiştir[9]. Endoskopik yöntem ile açık cerrahi yöntemlerin karşılaştırıldığı bir derlemede ise negatif sınır elde etme oranlarının endoskopik yöntemde %93,75 iken açık cerrahilerde %71,6 olarak bulunmuştur[10]. Tabi bu oranları yorumlarken açık cerrahi yöntemlerin daha ileri evre ve daha yaygın tümörlerde tercih edildiği göz önünde bulundurulmalıdır. Liu ve ark.[11] kendi hastaları ve literatürdeki diğer yayınlarda bildirilen uygun hastalardan yaptıkları meta-analizde endoskopik yaklaşımla yapılan nüks cerrahileri sonrası 2 yıllık hastalıksız sağkalım %85,8 ortalama sağkalım ise %82,9 olarak bulunmuştur[11]. Ancak burada da yine büyük oranda rT1 tümörler söz konusudur. Endoskopik yöntemin hastanın yaşam kalitesi, hastanede kalma süresi, yüzde skar ve deformasyon oluşumu açısından açık cerrahi yöntemlere kıyasla üstünlüğü ise açıktır[10].

Endoskopik endonazal yaklaşımla tümörün tamamının çıkarılması söz konusu değilse, özellikle de tümörün internal karotid arteri çevrelediği veya posterioruna geçmiş olması halinde açık cerrahi yöntemler tercih edilmelidir[7].

Açık Cerrahi Yaklaşımlar

Açık nazofarenjektomi için tanımlanmış birçok cerrahi yaklaşım bulunmaktadır. Bunlar; transpalatal yaklaşım, transmaksiller yaklaşım, maksiller swing, transmandibular yaklaşım, Fisch Tip C infratemporal yaklaşım, subtemporal preauriküler yaklaşım, midfasyal degloving, fasyal translokasyon olarak sıralanabilir[12]. Tümörün lokalizasyonu ve yaygınlığı bu cerrahi yaklaşım

yollarından hangisinin seçilebileceği açısından belirleyici olacaktır.

Nazofarenks kanseri nükslerinde transpalatal yaklaşım ilk olarak Fee ve ark. tarafından bildirilmiş ve %44'lük bir hastalıksız sağkalım oranı belirtilmiştir[13]. Nazofarenkse inferiordan yaklaşım sağlayan bu yöntem nazofarenks posterior duvarında ve nazofarenks tavanında yerleşen tümörler için uygun olsa da parafarengeal alana erişim kısıtlılığı nedeni ile transservikal yaklaşımla kombine edilmesi gerekebilir[14].

Maksiller swing yöntemi 1991'de ilk olarak Wei ve ark. tarafından tanımlanmıştır ve nazofarenkse anterolateralden ulaşım sağlayan bu teknik Weber-Ferguson insizyonunu takiben maksilla anterior ve medial duvarı ile zigomaya yapılan osteotomiler ile maksillanın anterior tabanlı osteokutanöz yanak flebi ile birlikte laterale doğru kapak şeklinde açılmasını içerir[15]. Bu yöntemle hastalıksız sağkalım bu yöntemin bildirildiği ilk yayında %40 olarak belirtilmiştir[15]. Günümüzde endoskopik endonazal yaklaşımla eksize edilemeyecek tümörlerin cerrahi tedavisinde çoğunlukla maksiller swing yöntemi tercih edilmektedir[14]. Chan ve ark.[16] 312 hastalık serilerinde negatif sınır elde etme oranlarını %79,5, 5 yıllık ortalama sağkalımı ise rT1 tümörler için %81, rT2 tümörler için %68, rT3 tümörler için %48 ve rT4 tümörler için %33 olarak bildirmişlerdir.

İnfratemporal fossa yaklaşım ilk olarak 1983'te Fisch tarafından tanımlanmıştır[17]. Cerrahi geniş radikal mastoidektomi ile başlar, dış kulak yolu transseksiyonundan sonra fasyal sinir inferiora doğru deplase edilir, temporal kas retrakte edilir. Kafatabanını oluşturan kemik yapı glenoid fossadan başlayarak infratemporal fossaya doğru ilerlemek suretiyle geçilir ve böylece parafarengeal yağlı plan östaki tüpü ve internal karotid arter ile birlikte ortaya konmuş olur[17, 18]. Transmaksiller yaklaşım, maksiller swing gibi anterior yaklaşımlar ve transpalatal yaklaşım gibi inferior yaklaşımlar nazofarenks posterior duvarında orta hatta yerleşen tümörler için iyi bir ulaşım yolu sağlarken, nükslerin çoğunlukla kaynaklandığı Rosenmüller fossa ve daha lateraline erişim sınırlı kalır. İşte bu gibi durumlarda infratemporal yaklaşım daha zor olmakla birlikte daha uygun bir cerrahi teknik olacaktır.

Tümörün özellikle maksiller sinüs posterior duvarını tutup pterygopalatin fossa veya infratemporal fossaya uzandığı durumlarda midfasyal degloving ile hemikoronal preauriküler insizyonun bir arada kullanılmasını içeren fasyal translokasyon tekniği düşünülebilir. Anteriora uzanımı sınırlı, ancak infratemporal fossaya uzanıp parasellar bölge ve orta kranial fossa tabanına ulaşan tümörlerde ise subtemporal preaurüküler yaklaşım tercih edilebilir[12].

Özet olarak nazofarenks kanserinin lokal nükslerinde gerek endoskopik gerek açık olmak üzere birçok cerrahi teknik tanımlanmıştır. Hangi cerrahi teknik kullanılırsa kullanılsın değişmeyen kural eksizyon sonrası rekonstrüksiyonda kemik, dura ve internal karotis açıkta bırakılmamalı, flep ile üzeri kapatılacak şekilde rekonstrükte edilmelidir.

Seçilen cerrahi yöntemden bağımsız olarak nüks nazofarenks kanserlerinde kurtarma cerrahisi sonrası lokal kontrol oranları %50 ve üzerinde olup, perioperatif mortalite düşük ve geç dönem komplikasyonlar da radyoterapiye göre daha azdır[4]. Nüks sonrası açık cerrahinin sonuçlarını ortaya koyan en geniş çaplı üç ayrı çalışmada 5 yıllık hastalıksız sağkalım %62-67, 5 yıllık ortalama sağkalım ise %49-52 olarak bildirilmiştir[19, 20, 21]).

Boyun Nükslerinde Cerahi

Nazofarenks kanserinin izole boyun nükslerinde boyun disseksiyonu altın standart tedavi olarak kabul edilmektedir[22, 23]. Eskiden bu hastalara radikal ve modifiye radikal boyun disseksiyonu önerilmekteyken, günümüzde sadece etkilenmesi muhtemel lenf nodlarının eksize edileceği vasküler ve nöral yapıların mümkünse korunacağı selektif bir boyun disseksiyonunun yeterli olacağı düşünülmektedir[23, 24]. Bunun nedeni olarak ise radyoterapinin servikal lenfatikleri destrükte edici etkisi nedeni ile sekonder metastaz ihtimalinin büyük oranda ortan kalkması gösterilmektedir.

Yeni tanı alan nazofareks kanserlerinde çoğunlukla boyun metastazı saptanmaktadır ve boyun metastazı olan hastalarda en sık tutulan bölge ise %97,9 ile II.bölgedir[25]. Diğer seviyelerdeki tutulum oranları, I.bölge için %3, III.bölge için %46, IV.bölge için %9,5 ve V.bölge için %13,7'dir[25]. Nüks nazofarenks kanserleri için ise, 294 hasta ile izole rejyonel nükslerde yapılmış olan en geniş çaplı çalışmada, yine en sık tutulan bölge %67,7 ile II. bölge olmuştur. Diğer bölgelerdeki tutulum ise; I. bölge %19,7, II.bölge %67,7, III. bölge %22,8, IV. bölge %14,6, V.bölge %18,7 olarak izlenmiştir[23]. Hastaların üçte birinden azından ise birden fazla bölgenin tutulumu söz konusudur[23]. Metastatik lenf nodlarındaki ekstranodal yayılım oranı ise iki ayrı çalışmada %67,7 ve %72,5 olarak bulunmuştur[23, 26]. Bu çalışmalardan çıkarılacak sonuç ise boyun disseksiyonunda tutulan bölge sağlam sınırlar elde edilecek şekilde geniş olarak eksize edildiği takdirde selektif boyun disseksiyonunun radikal veya modifiye boyun disseksiyonlarından sağkalım açısından daha aşağı olmadığıdır[23]. Ancak bunun tersini öne süren yayınlar da bulunmaktadır. Bu yazarlara göre mümkün olan nörovasküler ve musküler

yapılar korunarak yapılan II-V boyun disseksiyonunun standart yaklaşım olması gerekmektedir[12, 24].

Özet olarak nazofarenks kanserinin boyun nükslerinde seçilecek olan tedavi boyun disseksiyonudur. Bu boyun disseksiyonunun içeriği ise henüz tartışmalıdır. Radikal boyun disseksiyonunundan artık neredeyse tamamen uzaklaşılmış olsa da modifiye radikal ve selektif boyun disseksiyonu arasında kesin bir üstünlük ortaya konamamıştır. Bu nedenle iki yaklaşım arasındaki tercihi hasta özelinde değerlendirmek daha uygun olacaktır.

KAYNAKLAR

(1) *Wei WI, Chua DTT. Nasopharyngeal Carcinoma. In: Johnson JT, Rosen CA, eds. Bailey's Head and Neck Surgery: Otolaryngology. Fifth Edit.; 2014: 1875-1897.*

(2) *Wei WI, Sham JST. Nasopharyngeal carcinoma. Lancet. 2005; 365 (9476): 2041-2054. doi: 10.1016/S0140-6736 (05) 66698-6*

(3) *Au KH, Ngan RKC, Ng AWY, et al. Treatment outcomes of nasopharyngeal carcinoma in modern era after intensity modulated radiotherapy (IMRT) in Hong Kong: A report of 3328 patients (HKNPCSG 1301 study). Oral Oncol. 2018; 77: 16-21. doi:10.1016/j.oraloncology. 2017.12.004*

(4) *Lee AWM, Ng WT, Chan JYW, et al. Management of locally recurrent nasopharyngeal carcinoma. Cancer Treat Rev. 2019; 79: 101890. doi: 10.1016/j.ctrv.2019.101890*

(5) *Leong YH, Soon YY, Lee KM, Wong LC, Tham IWK, Ho FCH. Long-term outcomes after reirradiation in nasopharyngeal carcinoma with intensity-modulated radiotherapy: A meta-analysis. Head Neck. 2018; 40 (3): 622-631. doi: 10.1002/hed.24993*

(6) *Yoshizaki T, Wakisaka N, Murono S, Shimizu Y, Furukawa M. Endoscopic nasopharyngectomy for patients with recurrent nasopharyngeal carcinoma at the primary site. Laryngoscope. 2005; 115 (8): 1517-1519. doi: 10.1097/01.MLG.0000165383.35100.17*

(7) *Al-Sheibani S, Zanation AM, Carrau RL, et al. Endoscopic endonasal transpterygoid nasopharyngectomy. Laryngoscope. 2011; 121 (10): 2081-2089. doi: 10.1002/lary.22165*

(8) *Tang IP, Ngui LX, Ramachandran K, et al. A 4-year review of surgical and oncological outcomes of endoscopic endonasal transpterygoid nasopharyngectomy in salvaging locally recurrent nasopharyngeal carcinoma. Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology. September 2019. doi: 10.1007/s00405-019-05522-5*

(9) *You R, Zou X, Hua Y-J, et al. Salvage endoscopic nasopharyngectomy is superior to intensity-modulated radiation therapy for local recurrence of selected T1-T3 nasopharyngeal carcinoma – A case-matched comparison. Radiother Oncol. 2015; 115 (3): 399-406. doi: 10.1016/j.radonc.2015.04.024*

(10) *Emanuelli E, Albu S, Cazzador D, Pedruzzi B, Babighian G, Martini A. Endoscopic surgery for recurrent undifferentiated nasopharyngeal carcinoma. J Craniofac Surg. 2014; 25 (3): 1003-1008. doi: 10.1097/SCS.0000000000000698*

(11) *Liu J, Yu H, Sun X, et al. Salvage endoscopic nasopharyngectomy for local recurrent or residual nasopharyngeal carcinoma: a 10-year experience. Int J Clin Oncol. 2017; 22 (5): 834-842. doi: 10.1007/s10147-017-1143-9*

(12) *Salom MC, López F, Pacheco E, et al. Salvage surgery in the treatment of local recurrences of nasopharyngeal carcinomas. Acta Otorrinolaringol Esp. 2018; 69 (6): 339-344. doi: 10.1016/j.otorri. 2017.11.006*

(13) *Fee WE, Gilmer PA, Goffinet DR. Surgical management of recurrent nasopharyngeal carcinoma after radiation failure at the primary site. Laryngoscope. 1988; 98 (11): 1220-1226. doi: 10.1288/00005537-198811000-00013*

(14) *Chan JYW. Surgical Salvage of Recurrent Nasopharyngeal Carcinoma. Curr Oncol Rep. 2015; 17 (3). doi: 10.1007/s11912-014-0433-x*

(15) *Wei WI, Ho CM, Yuen PW, Fung CF, Sham JST, Lam KH. Maxillary Swing Approach for Resection of Tumors In and Around the Nasopharynx. Arch Otolaryngol Neck Surg. 1995; 121 (6): 638-642. doi:10.1001/archotol. 1995.01890060036007*

(16) *Chan JYW, Wei WI. Critical appraisal of maxillary swing approach for nasopharyngeal carcinoma. Expert Opin Ther Targets. 2012; 16 (SUPPL. 1). doi: 10.1517/14728222. 2011.637920*

(17) *Fisch U. The infratemporal fossa approach for nasopharyngeal tumors. Laryngoscope. 1983; 93 (1): 36-44. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6185810. Accessed November 17, 2019.*

(18) *Jae YC, Won SL. Curative surgery for recurrent nasopharyngeal carcinoma via the infratemporal fossa approach. Arch Otolaryngol - Head Neck Surg. 2005; 131 (3): 213-216. doi: 10.1001/archotol.131.3.213*

(19) *Fee WE, Moir MS, Choi EC, Goffinet D. Nasopharyngectomy for recurrent nasopharyngeal cancer: A 2- to 17-year follow-up. In: Archives of Otolaryngology - Head and Neck Surgery. Vol 128.; 2002: 280-284. doi: 10.1001/archotol.128.3.280*

(20) *Wei WI, Kwong DLW. Current management strategy of nasopharyngeal carcinoma. Clin Exp Otorhinolaryngol. 2010; 3 (1): 1-12. doi: 10.3342/ceo.2010.3.1.1*

(21) *Vlantis AC, Tsang RKY, Yu BKH, et al. Nasopharyngectomy and surgical margin status: A survival analysis. Arch Otolaryngol - Head Neck Surg. 2007; 133 (12): 1296-1301. doi: 10.1001/archotol.133.12.1296*

(22) *Perri F, Della Vittoria Scarpati G, Caponigro F, et al. Management of recurrent nasopharyngeal carcinoma: Current perspectives. Onco Targets Ther. 2019; 12: 1583-1591. doi: 10.2147/OTT.S188148*

(23) *Liu YP, Li H, You R, et al. Surgery for isolated regional failure in nasopharyngeal carcinoma after radiation: Selective or comprehensive neck dissection. Laryngoscope. 2019; 129 (2): 387-395. doi: 10.1002/lary.27317*

(24) *Chen H, Chen J, Wang M, Liao L. Retrospective study of selective neck dissection versus radical neck dissection as salvage therapy for patients with recurrent nasopharyngeal squamous cell carcinoma. J Craniomaxillofac Surg. 2014; 42 (8): 1655-1658. doi: 10.1016/j.jcms.2014.05.008*

(25) *Sun Y, Ma J, Lu T-X, Wang Y, Huang Y, Tang L-L. [Regulation for distribution of metastatic cervical lymph nodes of 512 cases of nasopharyngeal carcinoma]. Ai Zheng. 2004; 23 (11 Suppl): 1523-1527. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15566672. Accessed November 20, 2019.*

(26) *Wang S ye, Lou J lin, Chen J, Zhang S zhan, Guo L. Salvage surgery for neck residue or recurrence of nasopharyngeal carcinoma after primary radiotherapy: Options of surgical methods and regions. World J Surg Oncol. 2016; 14 (1). doi: 10.1186/s12957-016-0822-8*

KANSER GÜNDEMİ DERGİSİ Volume 7/2, Mayıs 2019
NAZOFARENKS KANSERİ

NAZOFARENKS KANSERİNDE RADYOTERAPİYE BAĞLI YAN ETKİLER VE YÖNETİMİ

Dr. Halil Cumhur Yıldırım, Dr. Sevda Kanat
İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı

Özet

Nazofarenks kanseri radyoterapi ile etkin bir biçimde tedavi edilmekte, ancak tedavi sırasında ve sonrasında komşu anatomik yapılarda bazı yan etkiler meydana gelmektedir. Modern radyoterapi yöntemleri ile bu istenmeyen etkilerde belirgin azalma sağlanmıştır, fakat yapılan çalışmalar göstermiştir ki, bu yan etkilerin tamamen ortadan kaldırılması mümkün değildir. Hastalığın yaygınlığı ve lokalizasyonuna göre farklı belirtiler ortaya çıkabilmektedir. Gelişebilecek bu istenmeyen etkilerin farkındalığı ve etkin yönetimi, hastanın tedaviye uyumunu ve başarı şansını arttırmaktadır. Tedavi sonrası yapılacak düzenli takipler ve yan etki monitorizasyonu da erken tanı ve tedavi olanağı ile yaşam kalitesinin artmasına yol açabilir.

Anahtar kelimeler: *Nazofarenks karsinomu, yan etkiler.*

Abstract

Nasopharyngeal cancer can be treated effectively by radiotherapy, although some side effects occur in adjacent anatomic structures during and after treatment. Modern radiotherapy methods have significantly reduced these undesirable effects, but studies have shown that these side effects cannot be completely eliminated. Different symptoms may occur depending on the extent and localization of the disease. The awareness and effective management of these unwanted effects may increase the patient's adherence to treatment and the chance of success. Regular follow-up and side-effect monitoring may lead to an early diagnosis and treatment which can improve the quality of life.

Key words: *Nasopharyngeal carcinoma, side effects.*

Giriş:

Nazofarenks kanserinde radyoterapi (RT) sırasında gelişebilecek yan etkilerin şiddeti tümörün büyüklüğüne, kritik yapılara yakınlığına, RT teknik ve dozuna, hastaya bağlı faktörlere göre değişebilmektedir. Bu yan etkilerde son yıllardaki teknolojik gelişmelere paralel olarak belirgin azalma meydana gelmiştir[1]. Ancak günümüzdeki yöntemler ile bu etkileri tamamen engellemek mümkün değildir[2]. Ana hedef bu yan etkilerin farkındalığı ve en az hasar ile iyi yönetilmesi olmalıdır. Bunun için; RT öncesi hastalar detaylı değerlendirilmeli, hasta ve yakınları gelişebilecek yan etkiler açısından bilgilendirilmeli ve gerekli önlemler alınmalıdır. RT sırasında hastanın yakın takibi ve etkin akut yan etki yönetimi, RT sonrasında ise düzenli takipler ve geç yan etki monitorizasyonu ile yaşam kalitesinde iyileşme sağlanabilecektir. RT sırasında hastalarda; dermatit, mukozit, disfaji, kserostomi, tat değişikliği, halsizlik, iştah kaybı, bulantı, kilo kaybı, ağrı, oküler rahatsızlıklar, hematolojik toksisite, psikolojik bozukluklar gelişebilir. Bu etkiler RT sonrası birkaç ay içinde geçmektedir. Üç aydan daha sonraki dönemlerde ise kserostomi, işitme bozuklukları, seröz otit, rinosinüzit, disfaji, trismus, kraniyal sinir disfonksiyonu, boyun fibrozisi, endokrin bozukluklar, diş çürükleri, osteonekroz gelişebilmektedir. Bu bölümde gelişebilecek erken ve geç dönemdeki yan etkiler ve tedavi seçeneklerinin özetlenmesi amaçlanmıştır.

Erken Yan Etkiler ve Yönetimi

Dermatit

Radyasyona bağlı cilt reaksiyonları hastaların yaklaşık %95'inde görülmektedir[3]. Tipik olarak RT başlangıcından 2-3 hafta sonra ortaya çıkar ve genellikle RT bitiminden 2-3 hafta sonra iyileşir. Radyasyon doz/fraksiyonuna, tedavi alanının yeri/büyüklüğüne, planlama tekniğine, eşzamanlı kemoterapiye ve komorbiditeye göre şiddeti değişmektedir[4]. Tedavi alanında ilk olarak eritem, kuru deskuamasyon, ilerleyen haftalarda alopesi, hiperpigmentasyon ve daha nadir olarak yaş deskuamasyon görülebilir. Boyun pozitifliğinde tutulu lenf nodu bölgesine daha yüksek doz verildiği için cilt reaksiyonları daha fazla olabilir. Bu bölgelerde geç dönemde, atrofi, fibrozis, telenjiektazi gelişerek kozmetik bozukluk yaratabilir. Modern RT teknikleri ile ileri derecede cilt reaksiyonları nadirdir. Reaksiyonların şiddetini azaltmak için tedavi sırasında:

- Ilık su ve non-alkali sabun ile nazikçe yıkama,
- Cilt temizliği sırasında cildi tahriş edecek keseleme, ovalama gibi uygulamalardan kaçınılması,
- Tedavi alanına, kolonya ve traş losyonu kullanılmaması,
- Jilet yerine traş makinesi kullanılması,
- Rahat, pamuklu ve boyun kısmı geniş kıyafetlerin tercih edilmesi,
- Güneş maruziyetinin azaltılması,
- Yapışkan bantların kullanılmaması önerilir.

Birçok çalışmada nemlendirici kremlerin, zeytin yağı, argan yağı, badem yağının topikal uygulanmasının, laktokin bazlı R1-R2 sisteminin kullanılmasının dermatit şiddetini azalttığı bildirilmiştir. Ancak hiçbir etkenin birbirine üstünlüğü gösterilememiştir[5]. Topikal kortikosteroidler (örneğin mometazon), yangı ve kaşıntıyı azaltmada etkilidir. Ancak, enfeksiyon şüphesinde, eksüda varlığında ve uzun süreli olarak kullanılmamalıdır. Gümüş sülfadiazinli krem reaksiyonların şiddetini azaltmak amacıyla kullanılabilir[6]. Ağrı varlığında topikal anestetik, enfeksiyon için topikal antibiyotik eklenebilir. Kremlerin ince tabaka halinde, temiz eller ile, RT sonrası günde 2-4 kez uygulanması önerilmektedir. Bir önceki uygulamadan kalan krem nazikçe temizlenmelidir. Bolus etkisi yaratmaması için tedavi öncesi değil, tedaviden sonra ve gece yatmadan uygulanmalıdır.

Mukozit

Oral ve farengeal bölgede ağrı ve yanma hissi oluşturan mukozal hasar, baş boyun bölgesine radyoterapi yapılan hastaların neredeyse tamamında görülür ve en önemli akut yan etkidir. Tedavinin ilk haftalarında mukozada hiperkeratozis ve hafif renk değişikliği, ikinci haftadan itibaren eritem ve ödem gözlenebilir. Bu belirtilere hafif bir ağrı eşlik edebilir. 2-3. haftalarda epitelde atrofik değişiklikler başlayarak ağrının şiddetinde artma görülür. 4. haftadan itibaren hareketli mukozalarda (yanak, dudak, dilin ventral ve lateral yüzlerinde) ülseratif lezyonlar sık görünür. Daha yoğun keratinize doku içeren dilin dorsal yüzü, gingiva ve sert damakta ise daha azdır. Yine de reaksiyon şiddetini belirleyen en önemli etken tümör yerleşimidir. Ülseratif lezyonlar sıklıkla düzensiz, eritemli bir psödomembranla kaplıdır[7]. Şiddetli ağrı, genellikle opiyat kullanımını gerektirir ve hastanın oral alımını etkiler. Hastalarda beslenme sorunları, kilo kaybı, enfeksiyon gelişebilir. Şiddetli olursa tedaviye ara vermek gerekebilir. Tedavi sonrası 2-4 hafta daha devam edebildiğinden hastalar tedavi bitiminden sonra da takip edilmelidir. Reaksiyonları azaltmak için:

- Detaylı bir oral-dental muayene için hastalar tedavi öncesinde diş hekimine yönlendirilmeli, diş temizliği ve gereken tedaviler RT öncesi yapılmalıdır.
- Ağız içi metal protezlerin çevresinde saçılan doz artacağından dikkatli olunmalı,
- Sigara-alkol kullanılmamalı,
- Sıcak ve acılı yiyeceklerden uzak durulmalı,
- Ağız hijyeni konusunda bilgilendirme yapılmalı,
- Dişler günde 2-3 kez, yumuşak diş fırçası ve floridli diş macunu ile fırçalanmalı, aynı zamanda dil de arkadan öne doğru fırçalanmalıdır.
- Diş ipi tahrişlere neden olabileceğinden dikkatli kullanılmalıdır.
- Takma diş ve protez damaklar gece takılmamalı ve ağız bakımı yapılırken temizlenmelidir.

Günümüzde nazofarenks kanseri IMRT (Intensity Modulated Radiotherapy) ile tedavi edilmektedir. Birçok alanın kullanıldığı bu teknikle çok düşük doz alanları konvansiyonel tekniklere göre daha fazla olmaktadır. Ancak bu dozların belirli sınırlarda tutulması ile yeterli mukozal koruma sağlanabilir. Mukozit derecesi ile oral kavitenin 15, 30, 40 ve 45 Gy doz alan hacimleri arasında korelasyon bulunmuştur[8]. IMRT ile oral mukoza dozunun 30 Gy altında tutulması ile diğer tekniklere göre daha fazla mukozal koruma sağlanabilmektedir[9]. RTOG 1016 ve RTOG 0920 protokollerinde de oral kavite; dil ve ağız tabanının anterior 1/2-2/3' ü, bukkal mukoza ve damağı içeren alan olarak tanımlanmış, ortalama oral kavite doz kısıtlaması 30 Gy olarak belirlenmiştir. Proton tedavisi ile daha iyi mukozal koruma bildirilmiştir[10]. Tedavide birçok etken ile çalışmalar yapılmış,

ancak standart bir yöntem belirlenememiştir. Bugün için klinik rehberler öncelikle ağız bakımı önermektedir. Hastaların oral hijyen konusunda bilgilendirilmesi, diş temizliğini düzenli yapmaları ve günde 3-4 kere ağız gargarası önerilir. Birçok ağız gargarası formülü mevcuttur, ancak tuz ve karbonatlı gargaradan daha etkin olanı bulunamamıştır. Hastanın ihtiyacına göre, difenhidramin, lidokain, nistatin, antiasit gibi maddeleri içeren karışımlar kullanılabilir. Buz küpleri, bir antienflamatuvar olan benzidamin kullanılabilir[11]. Özellikle eş zamanlı kemoterapi alanlarda kandida albikans enfeksiyonuna dikkat etmek gerekir. Bu lezyonlar mukozada kazıyınca kanayabilen beyaz plaklar şeklinde gözlenir ve şiddetli ağrıya neden olabilir. Antifungal oral süspansiyonlar kullanılabilir. Şiddetli ağrı varlığında sistemik analjezikler, gereğinde morfin, transdermal fentanil kullanılabilir.

Disfaji

Mukozal hasar sonucu yutmanın oral veya farengeal fazlarında odinofaji, disfaji gelişebilir. Yanı sıra ağız kuruluğu yutmayı daha da zorlaştırabilir. Beslenme bozuklukları ve kilo kaybı gelişimi tedaviye uyumu zorlaştırabilir. Hafif disfajisi olan hastalarda topikal analjezik, lidokain kullanılabilir. Şiddetli disfajisi olanlarda opiyat kullanımı gerekebilir. Mukozal tahrişi arttıracak, sıcak, acılı, asidik, sert gıdalardan kaçınılmalı, reflü semptomları sorgulanmalı ve gereğinde tedavisi yapılmalıdır[11].

Kserostomi

Ağız kuruluğu oldukça sık gözlenen bir yan etkidir. Radyasyona bağlı tükürük bezi hasarı sonucunda tükürük hacmi, kıvamı ve pH'sı değişmektedir. Akut semptom olarak tedavinin 2. haftasından itibaren başlar, tedavi süresince ve subakut dönemde de devam eder, hatta geç yan etki olarak kalıcı olabilir[12]. Yeterli sıvı tüketilmelidir. Süt, tereyağı, bitkisel yağlar ağız içinde çalkalanarak kısa süreli rahatlama sağlanabilmektedir. Buz küpleri, donmuş üzüm ve şekersiz dondurma da geçici rahatlama sağlayabilir. Oda havasının nemlendirilmesi (özellikle geceleri) faydalı olabilir. Bir radyoprotektör olan Amifostin ile yapılan birçok çalışma mevcuttur. Ancak çalışmalarda çelişkili sonuçlar alınmış olup, kanıt düzeyi düşüktür. Serbest oksijen radikallerini azaltarak normal dokuları radyasyona karşı koruduğu düşünülmektedir. Ciddi mukozit, ciddi disfaji ve Grad 2-4 akut kserostomiyi azalttığı gösterilmiş, ancak eşzamanlı KT uygulamalarında bu etki saptanamamıştır[13]. 2019'da yapılan çift kör randomize kontrollü bir çalışmada etkisi gösterilememiştir[14]. Bulantı, halsizlik, hipokalsemi ve hipotansiyon gibi birçok yan etkisi mevcuttur ve klinik kullanımını sınırlandırmaktadır. Ülkemizde de birçok klinikte uygulanmasına rağmen, IMRT'nin yaygınlaşması, yan etki profili ve düşük kanıt düzeyleri nedeniyle artık nadir uygulanmaktadır.

Tat değişikliği

Disgözi tat alamama ya da değişik tatlar alma hissi olarak tanımlanır. Genellikle 10-16 Gy dozlarda başlar ve 24-30 Gy'de tat duyusu neredeyse tamamen kaybolur[15]. Ağız kuruluğu, mukozit ve disgözi sonucunda hastanın oral alımı bozulup kilo kaybı gelişebilir. Eşzamanlı sisplatin uygulamalarında gelişebilecek bulantı tabloyu daha da ağırlaştırabilir. Tat kaybının en belirgin olduğu dönemin RT bitiminden 2 ay sonra olduğu, farklı tatların farklı zamanlarda düzeldiği gözlenmiştir[16]. Tedaviden 1-2 yıl sonra bile kısmi bozukluklar görülebilir. Oral kavite ve dil ön kısmının aldığı doz ile disgözi derecesinin ilişkili olduğu saptanmıştır[17]. Tedavide etkin bir yöntem yoktur. Ağız hijyenine dikkat edilmeli, ağız kuruluğu ve mukozit azaltılmaya çalışılmalıdır. Çinko ile ilgili çalışmalar yapılmış ancak etkinliği kanıtlanamamıştır[18].

Bulantı

Radyoterapi uygulanan hastalarda ağız kuruluğu, tat alma duyusundaki bozukluk ve koyu salgı artışı nedeniyle bulantı görülebilir. Eş zamanlı kemoterapi uygulaması da bulantıyı arttırabilir. Bunların yanında bulantı ile ilişkili olabilecek organlar ile ilgili dozimetrik çalışmalar yapılmıştır. Vestibüllerin 40Gy doz alan hacmi %80'den az olduğunda daha az hastada bulantı görülmüştür[19]. Bir diğerinde ise bulantı ve kusmanın dorsal vagal kompleks <29.6 Gy, beyin sapı ortalama dozu<36 Gy, area postrema V24 <76%, tüm beyin V16 <5% ve soliter nukleus V20 <99%'u ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Çok değişkenli analizde, sadece area postrema V24 <76% olması anlamlı bulunmuştur[20]. Nazofarenks radyoterapisi uygulanan hastalarda, üst batın ve kraniyospinal ışınlamalarda olduğu kadar bulantı görülmemektedir. Bu yüzden her hastada profilaksi gerekmez. Eşzamanlı kemoterapi alan ve yüksek riskli hastalarda serotonin reseptör antagonistleri ve deksametazon kullanılabilir[21].

Kilo Kaybı

Baş boyun kanserli hastalar hem tümör yerleşimi hem de tedavi yan etkileri nedeniyle beslenme sorunları yaşamakta ve malnutrisyon gelişebilmektedir. Kilo kaybı sık gözlenmekte, ortalama 4-5 kg kayıp olmaktadır. Ancak daha ciddi kilo kaybı (vücut ağırlığının>%5), hastanın yaşam kalitesini düşürmekte, tedaviye toleran-

sını azaltmakta ve iyileşme sürecini uzatmaktadır. Ek olarak vücut anatomisindeki değişimler, RT planlamasını etkilemekte, hedef hacimlerin gerekli dozu almamasına ya da normal dokuların daha fazla doz almasına neden olabilmektedir. Bu durumda hastaya yeni BT eşliğinde adaptif RT planlama yapmak gerekir. Aşırı kilo kaybının sağkalımı negatif yönde etkilediğine dair çalışmalar bulunmaktadır[22, 23]. Bu nedenle, tedavi öncesi hastanın kilo kaybı sorgulanmalı, vücut ağırlığı ölçülmeli ve RT sırasında düzenli vücut ağırlığı takibi yapılmalıdır. Günlük enerji alımı en az 30 kcal/kg ve protein alımı 1.2 gr/kg olmalı, yüksek enerji ve protein içeren gıdalar (yumurta, peynir, yoğurt vb.) tercih edilmeli, en aç hissedilen zamanda büyük porsiyonlar tercih edilmelidir[24]. Nutrisyonel destek erken başlanmalı, devamlılığı sağlanmalıdır.

Ağrı

RT sırasındaki ağrının en önemli sebebi orofarengeal mukozittir. Bazı hastalarda nöropatik ağrı veya trismus kaynaklı ağrılar da olabilir. Ağrı tedavisi hem hasta hem de hekimler tarafından ihmal edilebilmektedir. Ancak ağrının erken tedavisi, yaşam kalitesini düzelterek tedaviye uyumu arttırır[25]. Ağrı kesici ajan, ağrı şiddetine ve çeşidine göre seçilmelidir. Hafif mukozitlerde veya odinofajide lidokainli solüsyonlar yeterli olabilirken, daha şiddetli ağrılarda opiyat kullanmak gerekebilir. Hastalar opiyatların yan etkileri açısından bilgilendirilmeli ve takip edilmelidir. Uzun etkili bir ajan ile kaçak ağrılar için kısa etkili bir ajan kombine edilerek kullanılabilir[26]. Örneğin disfaji tedavisinde yemeklerden yaklaşık yarım saat önce alınan kısa ekili ağrı kesiciler ağrıyı azaltarak beslenmeyi kolaylaştırabilir[27].

Oküler Etkiler

Lokal ileri tümörlerin gözlere komşuluk gösterdiği durumlarda RT etkisi ile gözde kuruluk, eritem, keratokonjonktivit gelişebilmektedir. Göz kuruluğu; göz kapağındaki bezlerin hasarı, lakrimal bez sekresyonunun azalması, konjonktival mukus üretiminin azalmasına bağlı olarak gelişir. Erken dönemde konjonktival inflamasyon ve ödem gelişebilir. Radyasyon dozuna bağlı olarak etkiler özellikle 40 Gy üzerindeki dozlarda şiddetlenmektedir[28]. Gözyaşının nemlendirici özelliğinin kaybı geçici keratopatiye neden olabilir. Punktat epitelyal erozyon ya da geç dönemde göz kuruluğuna bağlı korneal skar şeklinde bulgu verebilir. Radyoterapinin 4-5. haftalarında 30-50 Gy dozlarda oluşur ve tedaviden birkaç hafta ya da ay sonra azalır[29]. Tedavide, suni gözyaşı, antienflamatuvar göz damlaları, uzamış enflamasyon ve ülserasyon varlığında proflaktik antibiyotikli göz damlaları kullanılabilir. Yatmadan önce ılık kompres uygulanması, lens kullanımından kaçınılması, güneş gözlüğü kullanımı önerilir.

Hematolojik Toksisite

Radyoterapi sırasında doza ve ışınlanan aktif kemik iliği hacmine bağlı olarak hematolojik toksisite görülebilmektedir[30]. Nazofarenks kanserinde genel olarak ışınlanan aktif kemik iliği hacmi çok yüksek olmadığından radyasyon kaynaklı ciddi sitopeni görülmesi çok beklenen bir durum değildir. Fakat indüksiyon kemoterapisi ve/veya eş zamanlı kemoterapi uygulamaları sırasında hematolojik toksisite riski artar[31]. Halsizlik, enfeksiyonlara yatkınlık meydana gelebilir. Febril nötropeni gelişimine karşı dikkatli olmak gerekir, tedaviye ara vermeyi gerektirebilir. Bu nedenle özellikle KT uygulanan hastalarda düzenli hemogram takipleri yapılmasında fayda vardır.

Psikolojik Etkiler

Subklinik ve klinik depresyon kanser hastalarında sık görülür. Hastalığın yarattığı strese ek olarak, tedavi yan etkileri de duygudurum bozukluklarına neden olabilir. Tedavi bitiminden sonra hastalığın tekrarlama endişesi tam yanıtlı hastalarda dahi anksiyete nedenidir[32]. Yaş, cinsiyet, medeni durum, alkol ve sigara bağımlılığı, komorbidite varlığı, tümör evresi ve yerleşim yeri hastanın psikolojik durumunu etkileyebilir. Baş boyun kanserli hastalarda depresyon insidansının diğer yerleşim bölgelerinden daha fazla olduğunu gösterilmiştir[33]. Bu durum özellikle yüz bölgesinde tümör destrüksiyonu veya cerrahi tedavi sonrası kötü kozmetik sonuçlar nedenli olabilir. Tedavi başlangıcında depresif semptomları olan hastaların tedavi bitiminden sonra fonksiyonlarını geri kazanmaları ve hayat kalitesinin iyileşmesi depresif semptomları olmayan hastalara kıyasla daha zor olmaktadır. Bu sebeple hastalar başvuru anında duygudurum bozukluğu açısından değerlendirilmeli ve gerekirse psikiyatri hekimlerine yönlendirilmelidir.

Geç Yan Etkiler ve Yönetimi

İşitme Kaybı

Radyoterapiye bağlı kohlea hasarı, östaki tüp disfonksiyonu, otitis media ve eşzamanlı sisplatin ototoksisitesi nedeniyle işitme bozuklukları meydana gelebilmektedir. İşitme kaybı hem iletim tipi hem de sensörinöral tip olabilir. İletim tipi işitme kaybının en sık nedeni orta kulak iltihabı, sensörinöral işitme kaybının en sık nedeni ise kohlea hasarıdır. Sensörinöral işitme kaybı, kalıcı, progresif ve doza bağımlıdır. Gelişme oranı çeşitli çalışmalarda %0-43 olarak belirtilmiştir. Eşzamanlı sisp-

latin uygulamasıyla bu oran daha da artmaktadır (%17-88). Yüksek frekanslarda (>4 kHz) insidansı daha fazladır[34]. Çalışmalarda işitme kaybı için farklı tanımlamalar kullanılmıştır (genellikle >10 dB fark), en iyisi tedavi öncesi odyometri ile karşılaştırmaktır. İşitme kaybının takip süresi arttıkça insidansının arttığı görülmüştür. Farklı çalışmalarda 5ay ile 10 yıl arasında geliştiği gözlenmiştir[34]. Sisplatine bağlı toksisite ise daha erken dönemde (3-4 gün) olmaktadır. Birçok çalışmada kohlea dozunun 45-50 Gy üzerinde olduğunda işitme kaybı riskinin arttığı belirtilmiştir. Eşzamanlı sisplatin uygulandığında ise 10 Gy gibi düşük dozlarda bile işitme kaybı meydana gelebilmektedir. Bu yüzden kohlear dozun mümkün olduğunca düşük tutulması bu riski azaltabilir. Tedavisinde işitme cihazları, kohlear implantlar ve cerrahi yöntemler uygulanabilmektedir. Prevantif sistemik ve intratimpanik steroid kullanımı ile ilgili çalışmalar yapılmaktadır[35].

Seröz Otit

Östaki kanalı ve orta kulak mukoza hasarı, siliar fonksiyonlardaki değişiklikler kronik otitis mediaya neden olabilir. Orta kulakta efüzyon ve iletim tipi işitme kaybı meydana gelebilir. Seröz otit nazofarenks kanseri nedeniyle RT uygulanan hastalarda sık bir bulgudur. IMRT çalışmalarında %29-53 oranında rapor edilmiştir. Beş yıl içinde hastaların yaklaşık üçte birinde persistan otit gözlenmiştir[35]. Östaki kanalı istmusu, kanalın en dar yeridir. Burada gelişen fibrozis mekanik bir tıkanma yaratabilir. IMRT ile orta kulak ve istmus dozunun düşürülebileceği, özellikle istmus korumasının kulak fonksiyonları açısından önemli olabileceği bildirilmiştir[36]. Tedavisinde izlem, miringotomi, timpanosentez ve ventilasyon tüp uygulaması yapılabilmektedir.

Mastoidit

Radyasyona bağlı mastoidit, mastoid opasifikasyon ile karakterize sık görülen bir bulgudur. Ancak çoğu hastanın asemptomatik veya belirsiz yakınmaları olması nedeniyle genelde tedavi gerektirmez. RT öncesinde de mevcut olabilir. Östaki borusu ve çevresindeki yapıların etkilenmesi sonucu orta kulakta negatif basınç oluşarak mastoid içine seröz sıvı transüdasyonu sonucu geliştiği düşünülmektedir[37]. Ayrıca mastoid hava hücrelerinin ve damarlarının doğrudan etkilenmesiyle inflamatuvar bir yanıt oluşabilir. Radyoterapi sonrası ilk üç ayda arttığı, 1-2 yıl içinde gerilediğine dair çalışmalar vardır. Mastoid ve östaki borusunun ortalama dozları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir[38]. RT planlamada bu yapıların dozimetrik değerlendirilmesi risk belirlemede faydalı olabilir.

Kronik Sinüzit

Nazal kavite posterioru ve paranasal sinüslerin bir kısmı RT alanı içinde olduğu için buradaki epitel dokusu etkilenerek, rinosinüzite yatkınlık gelişebilmektedir. Nazal konjesyon, akıntı ve baş ağrısı gelişimi yaşam kalitesinde düşüklüğe yol açabilir[39]. Sinüzit tümöre bağlı nedenlerle tedavi öncesinde de var olabilir. En çok maksiller ve etmoid sinüs etkilenmektedir. Günde 1-2 kez nazofarenks irrigasyonu önerilmektedir. Bazı hastaların uzun süreler irrigasyona devam etmesi gerekebilir[40].

Kserostomi

Ağız kuruluğu, radyoterapiye bağlı yan etkilerin en yaygını ve en bilinenidir. Tükürük salgısının azalması, ağız hijyeninin etkilenmesine, diş çürüklerine, tat almada bozulmaya, çiğnemede ve yutmada zorlanmaya yol açabilir. IMRT kullanımıyla parotis bezleri koruması daha iyi yapılınca bu yan etkinin eskiye oranla görülme sıklığı azalmıştır. PARSPORT Çalışması'nda 1. Yılda (%38'e karşı %74) ve 2. yılda (%29'a karşı %83) IMRT ile konvansiyonel RT'ye göre tükürük koruması belirgin daha iyi bulunmuştur[41]. Dahası, submandibular bezlerin korunması ve ortalama oral kavite dozunun düşürülmesinin de (minör tükürük bezi koruması) ağız kuruluğu gelişimini engellediği gösterilmiştir[42]. Ötesi, tükürük bezindeki kök hücre içeren bölgelerin korunmasının etkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır[43]. IMRT ile tükürük bezi korumasının gözlenmesi için en az 6 ay geçmesi gerekmektedir. RT sonrası ilk birkaç ay ağız kuruluğu olur, daha sonra birkaç yıl içerisinde tolerans dozundan daha az alan tükürük bezleri tekrar normal fonksiyonlarına geri dönerler. Tedavide, tükürük salgısı yerine geçen sprey, gargara, jel, pastil formundaki preparatlar kullanılabilir. Pilokarpin kolinerjik reseptörler üzerinden tükürük salgısını arttırmaktadır, ancak yan etkilerini göz önünde bulundurmak gerekir. Submandibular bezin submental bölgeye cerrahi transferi uygulamaları da yapılmıştır[44].

Disfaji

Özellikle geç dönemde gelişen disfaji nazofarenks kanseri tedavisi sonrası görülebilmektedir. Malnütrisyon ve aspirasyona sebep olabilir. Yutak kaslarının aldıkları doz ile disfaji ilişkisini inceleyen çalışmalar yapılmaktadır[45]. RT zamanla fibrozis sonucu bu kasların elestikiyetinde bozulmalar yaratabilmektedir. Farengeal kontraksiyonun yeterli olmaması, larengeal elevasyonun azalması ve krikofarengeal açıklıkta azalma muhtemel disfaji nedenlerinden olabilir. Bazı çalışmalarda süperior ve orta konstrüktörlerin, bazılarında ise inferior konstrüktör kasların aldığı dozlar daha anlamlı bulunmuş-

tur[46]. Videofloroskopik çalışmalarda yutmanın hem oral hem de farengeal fazının etkilenebileceği saptanmıştır. Tedavide dudak, dil, çene ve larenksin hareket genişliğini arttırıcı egzersizler, yutma manevraları, terapist desteği önerilebilir[47].

Trismus

IMRT uygulamalarıyla temporomandibuler eklem (TME) korunabilmektedir. Ancak lateralize lokal ileri tümörlerde doz artışı kaçınılmaz olmaktadır. IMRT serilerinde nadir rapor edilmektedir. Hafif dereceli trismus sadece konuşmayı etkilerken, ileri derecelerde beslenme ve oral hijyen etkilenmekte yaşam kalitesinde belirgin düşüşe neden olmaktadır. Bu yüzden trismus riski yüksek hastaların yakın takibi ve prevantif yöntemlerin uygulanması gereklidir. Genellikle RT sonrası 2-3 yıl içinde yerleşir. Basitçe ağız açıklığının ölçülmesi ile takibi yapılabilir. Çalışmalarda 3,5 cm altındaki vertikal ağız açıklığı olarak tanımlanmıştır. Tedavide etkin bir yöntem olmaması nedeniyle prevansiyon daha önemlidir. TME dozunu azaltmak ve eklem hareketi önerilebilir. Çene hareketi iyice kısıtlı olan hastalarda fizyoterapi öncesi ağrı yönetimi hasta uyumunu arttırabilir. Fizyoterapi progresyonu geciktirebilir ve yutmaya katkısı olabilir. Bunun dışında süperoksit dismutaz ve pentoksifilin antioksidan etkileriyle kullanılabilir. İmpedans kontrollü mikroakım ve oksijen tedavisi de denenebilir. Cerrahi yöntem son olarak düşünülmelidir[48].

Temporal Lob Nekrozu

Geç yan etkiler arasında yaşam kalitesini belirgin etkileyebilecek, en kritik olanlardan biri temporal lob nekrozudur (TLN). Modern RT yöntemleri ile erken evrelerde temporal loblar oldukça iyi korunabilmekte, ancak T4, kranial uzanımı olan tümörlerde temporal lob dozlarında artış olmaktadır. Konvansiyonel fraksiyonasyon ile eski erken evre serilerde 10 yılda nekroz gelişme oranları %4,6 olarak bildirilmiştir[49]. Ancak lokal ileri evre hastaların sağkalımı daha düşük olduğu düşünülürse, bu oran belki daha fazla olabilir. IMRT serilerinin ise pek azında bahsi geçmektedir. Bunun nedeni insidansın gerçekten az olması ya da daha uzun takiplerin gerekliliği olabilir. Birkaç seride %3-14 olarak bildirilmiştir. T4 evre olanlarda ise %7,5-28 olarak raporlanmıştır[50]. TLN gelişimi ile ilgili birçok faktör tanımlanmıştır. Toplam doz, fraksiyon başına doz, tedavi zamanı, yaş, kemoterapi bunlardan en önemlileridir. Dozimetrik çalışmalarda birçok farklı sonuç bulunmuştur. Genel olarak noktasal yüksek dozu azaltıp, daha düşük doz alan hacmi azaltmak riski azaltabilir. Ayırıcı tanıda tümörün intrakraniyal yayılımı, ikincil beyin tümörleri ve abse göz önünde bulundurulmalıdır. Standart görüntüleme yöntemleri ile tanı konulamıyorsa Perfüzyon MR iyi bir seçenek olabilir. Neovaskülarize tümörler artmış kan akımı nedeniyle hiperperfüze, nekroz ise azalan akım nedeniyle hipoperfüze gözlenecektir. Hastaların bir kısmı asemptomatik, bir kısmında da baş ağrısı-baş dönmesi, hafıza kaybı, kişilik değişiklikleri, epilepsi, kafa içi basınç artışı yakınmaları gözlenebilmektedir. Asemptomatik olanlarda gözlem önerilirken, semptom varlığında ilk seçenek kortikosteroittir. Bevasizumab ile yapılan çalışmalarda radyolojik ve klinik belirgin iyileşme gözlenmiştir. Ancak kullanım dozu ve süresi için standart oluşmamıştır. İki haftada bir 5mg/kg ve 3 haftada bir 7,5mg/kg en çok kullanılan rejimlerdir. 3-4 kürün yeterli olduğu gözlenmektedir[51-52]. Cerrahi de gerilemeyen klinik durumlarda uygulanabilir.

Kraniyal Sinir Disfonksiyonu

Radyoterapiye bağlı kraniyal sinir hasarı sık gözlenmeyen ancak ciddi sonuçları olabilen bir yan etkidir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda uzun dönem takiplerde sanılandan daha fazla görülebileceği bildirilmektedir. Konvansiyonel RT uygulamaları sonrası %30'lara varan oranlar bildirilirken, üç boyutlu teknikler ile %4 oranlarında bulunmuştur[53]. Genelde geç dönemde meydana gelir, 4 aydan 34 yıla (medyan 7,6 yıl) varan vakalar bildirilmiştir[54]. Risk faktörleri olarak toplam doz, başlangıçta kraniyal sinir paralizisi varlığı, kemoterapi ve üst boyun fibrozisi bildirilmiştir. En sık tutulan 12. sinirdir. Boyun fibrozisi gelişen hastalarda daha çok gözlenmesi etiyolojide kompresif fibrozisin ve iskemik sinir hasarının da olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca hastalarda bulbar palsy bulgularının (yutma-çiğneme güçlüğü, öksürük-konuşma zorluğu) da gözlenmesi düşük doz alan beyin sapı çekirdeklerinin de etiyolojide önerilmesine yol açmıştır. Hipoglossal sinirin 1cc hacminin maksimum aldığı dozun sinir felci için en iyi prediktif değer olduğu saptanmış, IMRT ile hipoglossal sinir felci riskinin 8 yılda <%5 olması için D1cc <74 Gy olması önerilmiştir[55]. Etkin bir tedavisi bulunmamaktadır. Yüksek doz steroid, rehabilitasyon, hiperbarik oksijen uygulamaları bildirilmiştir.

Hipotiroidi

Radyasyona bağlı hipotiroidi, bileteral boyun lenfatikleri de tedavi alanı içinde olduğu için nazofarenks kanserli hastalarda sık gözlenmektedir. Çoğunluğu subklinik olmakta, yalnızca TSH yüksekliği ile saptanabilmektedir. RT sonrası 1-3 yıl sonrasında ortaya çıkmaktadır, ancak çok geç dönemde (10 yıl) gelişen vakalar da rapor edilmiştir. RT sonrası serbest T4 ve tiroid hacmi-

nin benzer şekilde 6 aydan 30 aya kadar azaldığı sonrasında hafif düzeldiği, 36 aydan sonra sabitlendiği gözlenmiştir[56].

Hipotalamik-Pituiter Disfonksiyon

Hipofiz bezi yeni teknikler ile korunabilse de kafa tabanı invazyonu yapmış lokal ileri tümörlerde yüksek dozlara maruz kalabilmektedir. Çoğunlukla belirtileri hafif ve spesifik olmadığı için hekimler arasında da farkındalığı düşüktür. Geç dönemde ortaya çıkar. Konvansiyonel RT uygulamalarında yüksek oranlarda bildirilmiştir. En çok büyüme hormonunun etkilendiği gözlenmiştir. Hipotiroidinin de sebebi olabilir. Riskli gruptaki hastaların tedavi öncesi ve 1 yıl sonra hipofiz fonksiyonları değerlendirilebilir[57].

Temporal Kemikte Osteoradyonekroz

Temporal kemik nekrozu ciddi bir yan etkidir ancak nadir görülmektedir. Kulak ağrısı, akıntı ve işitme kaybı gelişebilir. RT'den yıllar sonra ortaya çıkabilir. Tedavide yara bakımı, irrigasyon, antibiyotikli damlalar, debritman, cerrahi rezeksiyon, hiperbarik oksijen uygulanabilir[58].

Boyun Fibrozisi

Elektif RT dozlarında günümüz yöntemleriyle fibrozis gelişme sıklığı belirgin azalmıştır. Ancak tutulu lenf nodları nedeniyle doz yükseltilmesi gerektiğinde fibrozis gelişme riski artmaktadır. Yerleşim yerine göre birçok negatif etkileri olabilir. Boyun hareketlerindeki kısıtlılık geç dönemde artarak yaşam kalitesini etkileyebilir. Tedavi sırasında ileri derecede dermatit gelişiminin fibrozis gelişimiyle ilişkili olabileceği bildirilmiştir[59]. Baş-boyun bölgesindeki fibrozis tedavisi için birçok yöntem denenmiştir (Pentoksifilin, likopen, vitamin E, aloe vera, kortikosteroid, interferon, hiperbarik oksijen, germe egzersizleri ve akupunktur), ancak hiçbirinde yeterli kanıt bulunamamıştır.

Diş Çürükleri

Diş çürükleri RT alan hastaların %25'inde görülmektedir. Kserostomi tükürük salgısının kompozisyonunun değişmesine, daha yoğun ve yapışkan hale gelmesine ve pH'nın 7.0'den 5.0'e düşmesine neden olur, böylece çürüklere zemin hazırlayan flora oluşur. Bu değişiklikler RT başlangıcından 1-2 hafta sonra başlar. Ayrıca RT dentinoenamel bileşkeyi direkt hasarlayabilir. Bu hasar <30 Gy'de bile görülebilirken, >60 Gy dozlarda belirgin olarak artar. Tedavi öncesi hastalar diş hekimine yönlendirilmelidir. Çürük dişlerde onarım mümkün değilse çekim yapılmalıdır. Diş çekimleri ile RT başlanması arasında tercihen 2 hafta (en az 10 gün) olmalı, ancak çoğu zaman hastalık tedavisini geciktirmemek için bu mümkün olamamaktadır. Tedavi sonrasında düzenli diş hekimi kontrolüne devam edilmeli, dental implantlar RT'den en az 2 yıl sonra yapılmalıdır[15].

Sekonder Malignite

Radyasyona sekonder maligniteler nazofarenks kanseri tedavisinden sonra nadir görülmektedir (<%1). RT alanı içinde farklı bölgelerde ve farklı histolojilerde olabilir. Geç dönemde ortaya çıkarlar (ortalama 9-12 yıl). 37 yıl sonra gelişen vakalar bildirilmiştir. En çok maksiller ve mandibuler yerleşimli sarkomlar saptanmıştır. Cerrahi rezeksiyon şansı varsa değerlendirilmelidir. Kemoterapi ve RT uygulanabilir ancak prognozu kötüdür[60].

Sonuç:

Nazofarenks kanserinde radyoterapiye bağlı değişen derecelerde birçok erken ve geç yan etki meydana gelmektedir. Bu yan etkileri tamamen ortadan kaldırmak mümkün değildir. Erken dönemdeki yan etkiler RT sonrası birkaç ay içinde gerilemektedir. Bu dönemde etkin yan etki yönetimi, tedaviye uyumu ve kür şansını arttırabilir. Geç dönemdeki etkiler yıllar sonra da ortaya çıkabilmektedir. Hastaların orta yaşta olması ve uzun sağkalım beklentisi nedeniyle; düzenli ve uzun süreli takipler yapılması, gelişebilecek yan etkilerin erken tanısını ve tedavisi sağlayabilecektir.

KAYNAKLAR

(1) *Huang TL, Chien CY, Tsai WL et al. Long-term late toxicities and quality of life for survivors of nasopharyngeal carcinoma treated with intensity-modulated radiotherapy versus non-intensity-modulated radiotherapy. Head Neck. 2016 Apr; 38 Suppl 1: E1026-32.*

(2) *McDowell LJ, Rock K, Xu W et al. Long-Term Late Toxicity, Quality of Life, and Emotional Distress in Patients With Nasopharyngeal Carcinoma Treated With Intensity Modulated Radiation Therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2018 Oct 1; 102 (2): 340-352.*

(3) *Singh M, Alavi A, Wong R et al. Radiodermatitis: A Review of Our Current Understanding. Am J Clin Dermatol. 2016 Jun; 17 (3): 277-92.*

(4) *Leventhal J, Young MR. Radiation Dermatitis: Recognition, Prevention, and Management. Oncology (Williston Park). 2017 Dec 15; 31 (12): 885-7, 94-9.*

(5) *Lacovelli NA, Galaverni M, Cavallo A, Naimo S, Facchinetti N, Iotti C, et al. Prevention and treatment of radiation-induced acute dermatitis in head and neck cancer patients: a systematic review. Future Oncol. 2018 Feb; 14 (3): 291-305. PubMed PMID: 29153015. Epub 2017/11/21.*

(6) *Wong RK, Bensadoun RJ, Boers-Doets CB, Bryce J, Chan A, Epstein JB, et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of acute and late radiation reactions from the MASCC Skin Toxicity Study Group. Support Care Cancer. 2013 Oct; 21 (10): 2933-48. PubMed PMID: 23942595. Epub 2013/08/15.*

(7) *De Sanctis V, Bossi P, Sanguineti G et al. Mucositis in head and neck cancer patients treated with radiotherapy and systemic therapies: Literature review and consensus statements. Crit Rev Oncol Hematol. 2016 Apr; 100: 147-66.*

(8) *J.E. Shogan, A.K. Bhatnagar, D.E. Heron et al. Dosimetric Correlation of Oral Cavity Dose with Acute Mucositis in Patients Treated with Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT) and Chemotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005; 63 (2): 74-75*

(9) *Sanguineti G, Endres EJ, Gunn BG et al. Is there a "mucosa-sparing" benefit of IMRT for head-and-neck cancer? Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006 Nov 1; 66 (3): 931-8.*

(10) *Holliday EB, Garden AS, Rosenthal DI et al. Proton Therapy Reduces Treatment-Related Toxicities for Patients with Nasopharyngeal Cancer: A Case-Match Control Study of Intensity-Modulated Proton Therapy and Intensity-Modulated Photon Therapy. International Journal of Particle Therapy: Summer 2015 Summer; 2 (1): 19-28.*

(11) *Lalla RV, Bowen J, Barasch A et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. Cancer. 2014 May 15; 120 (10): 1453-61.*

(12) *Jensen SB, Vissink A, Limesand KH et al. Salivary Gland Hypofunction and Xerostomia in Head and Neck Radiation Patients. J Natl Cancer Inst Monogr. 2019 Aug 1; 2019 (53).*

(13) *Gu J, Zhu S, Li X et al. Effect of amifostine in head and neck cancer patients treated with radiotherapy: a systematic review and meta-analysis based on randomized controlled trials. PLoS One. 2014 May 2; 9 (5): e95968.*

(14) *Lee MG, Freeman AR, Roos DE et al. Randomized double-blind trial of amifostine versus placebo for radiation-induced xerostomia in patients with head and neck cancer. J Med Imaging Radiat Oncol. 2019 Feb; 63 (1): 142-150.*

(15) *Siddiqui F, Movsas B. Management of Radiation Toxicity in Head and Neck Cancers. Semin Radiat Oncol. 2017 Oct; 27 (4): 340-9.*

(16) *Maes A, Huygh I, Weltens C et al. De Gustibus: time scale of loss and recovery of tastes caused by radiotherapy. Radiother Oncol. 2002 May; 63 (2): 195-201.*

(17) *Sapir E, Tao Y, Feng F et al. Predictors of Dysgeusia in Patients With Oropharyngeal Cancer Treated With Chemotherapy and Intensity Modulated Radiation Therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2016 Oct 1; 96 (2): 354-361.*

(18) *Halyard MY, Jatoi A, Sloan JA et al. Does zinc sulfate prevent therapy-induced taste alterations in head and neck cancer patients? Results of phase III double-blind, placebo-controlled trial from the North Central Cancer Treatment Group (N01C4). Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2007 Apr 1; 67 (5): 1318-22.*

(19) *Lee VH, Ng SC, Leung TW et al. Dosimetric predictors of radiation-induced acute nausea and vomiting in IMRT for nasopharyngeal cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012 Sep 1; 84 (1): 176-82.*

(20) *Kocak-Uzel E, Gunn GB, Colen RR et al. Beam path toxicity in candidate organs-at-risk: assessment of radiation emetogenesis for patients receiving head and neck intensity modulated radiotherapy. Radiother Oncol. 2014 May; 111 (2): 281-8.*

(21) *Ruhlmann CH, Jahn F, Jordan K et al. 2016 updated MASCC/ESMO consensus recommendations: prevention of radiotherapy-induced nausea and vomiting. Support Care Cancer. 2017 Jan; 25 (1): 309-316.*

(22) *Langius JA, Bakker S, Rietveld DH et al. Critical weight loss is a major prognostic indicator for di-*

sease-specific survival in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy. Br J Cancer. 2013 Sep 3; 109 (5): 1093-9.

(23) Zeng Q, Shen LJ, Guo X et al. Critical weight loss predicts poor prognosis in nasopharyngeal carcinoma. BMC Cancer. 2016 Feb 29; 16: 169.

(24) Talwar B, Donnelly R, Skelly R et al. Nutritional management in head and neck cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. J Laryngol Otol. 2016 May; 130 (S2): S32-S40.

(25) Hua X, Chen LM, Zhu Q et al. Efficacy of controlled-release oxycodone for reducing pain due to oral mucositis in nasopharyngeal carcinoma patients treated with concurrent chemoradiotherapy: a prospective clinical trial. Support Care Cancer. 2019 Oct; 27 (10): 3759-3767.

(26) Caraceni A, Hanks G, Kaasa S et al. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. Lancet Oncol. 2012 Feb; 13 (2): e58-68.

(27) Mirabile A, Airoldi M, Ripamonti C et al. Pain management in head and neck cancer patients undergoing chemo-radiotherapy: Clinical practical recommendations. Crit Rev Oncol Hematol. 2016 Mar; 99: 100-6.

(28) Wang W, Yang H, Guo L et al. Radiation-induced optic neuropathy following external beam radiation therapy for nasopharyngeal carcinoma: A retrospective case-control study. Mol Clin Oncol. 2016 May; 4 (5): 868–872.

(29) Barabino S, Raghavan A, Loeffler J et al. Radiotherapy-induced ocular surface disease. Cornea. 2005 Nov; 24 (8): 909-14.

(30) Sojourner E, Park H, Feng C.H et al. Variation in Hematologic Toxicity in Patients Undergoing Radiation Therapy with Concurrent Weekly Cisplatin for Head and Neck Versus Cervical Cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2018 Nov 1, 102 (3): Supplement, e636

(31) He Y, Guo T, Guan H et al. Concurrent chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma in the era of intensity-modulated radiotherapy: a meta-analysis. Cancer Manag Res. 2018; 10: 1419-1428.

(32) Ghazali N, Cadwallader E, Lowe D et al. Fear of recurrence among head and neck cancer survivors: longitudinal trends. Psychooncology 2013 Apr; 22 (4): 807-13.

(33) Massie MJJ. Prevalence of depression in patients with cancer. Natl Cancer Inst Monogr 2004; (32): 57-71.)

(34) Theunissen EA, Bosma SC, Zuur CL et al. Sensorineural hearing loss in patients with head and neck cancer after chemoradiotherapy and radiotherapy: a systematic review of the literature. Head Neck. 2015 Feb; 37 (2): 281-92.

(35) Nader ME, Gidley PW. Challenges of Hearing Rehabilitation after Radiation and Chemotherapy. J Neurol Surg B Skull Base. 2019 Apr; 80 (2): 214-224.

(36) Wang SZ, Li J, Miyamoto CT et al. A study of middle ear function in the treatment of nasopharyngeal carcinoma with IMRT technique. Radiother Oncol. 2009 Dec; 93 (3): 530-3.

(37) Walker GV, Ahmed S, Allen P et al. Radiation-induced middle ear and mastoid opacification in skull base tumors treated with radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011 Dec 1; 81(5): e819-23.

(38) Yao JJ, Zhou GQ, Jin YN et al. Predictors of Mastoiditis after Intensity-Modulated Radiotherapy in Nasopharyngeal Carcinoma: A Dose-Volume Analysis. J Cancer. 2016 Jan 8; 7 (3): 276-82.

(39) Su YX, Liu LP, Li L et al. Factors influencing the incidence of sinusitis in nasopharyngeal carcinoma patients after intensity-modulated radiation therapy. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2014 Dec; 271 (12): 3195-201.

(40) Luo HH, Fu ZC, Cheng HH et al. Clinical observation and quality of life in terms of nasal sinusitis after radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma: long-term results from different nasal irrigation techniques. Br J Radiol. 2014 Jul; 87 (1039): 20140043.

(41) Nutting CM, Morden JP, Harrington KJ et al. Parotid-sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT): a phase 3 multicentre randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2011 Feb; 12 (2): 127-36.

(42) Little M, Schipper M, Feng FY et al. Reducing xerostomia after chemo-IMRT for head-and-neck cancer: beyond sparing the parotid glands. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012 Jul 1; 83 (3): 1007-14.

(43) van Luijk P, Pringle S, Deasy JO et al. Sparing the region of the salivary gland containing stem

cells preserves saliva production after radiotherapy for head and neck cancer. Sci Transl Med. 2015 Sep 16; 7 (305): 305ra147.

(44) Jensen SB, Vissink A2, Limesand KH et al. Salivary Gland Hypofunction and Xerostomia in Head and Neck Radiation Patients. J Natl Cancer Inst Monogr. 2019 Aug 1; 2019 (53).

(45) Petkar I, Rooney K, Roe JW et al. DARS: a phase III randomised multicentre study of dysphagia-optimised intensity- modulated radiotherapy (Do-IMRT) versus standard intensity- modulated radiotherapy (S-IMRT) in head and neck cancer. BMC Cancer. 2016 Oct 6; 16 (1): 770.

(46) Jiang L, Huang C, Gan Y et al. Radiation-induced late dysphagia after intensity-modulated radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma patients: a dose-volume effect analysis. Sci Rep. 2018 Nov 6; 8 (1): 16396.

(47) De Felice F, de Vincentiis M, Luzzi V et al. Late radiation-associated dysphagia in head and neck cancer patients: evidence, research and management. Oral Oncol. 2018 Feb; 77: 125-130.

(48) Wu VW, Lam YN. Radiation-induced temporomandibular joint disorder in post-radiotherapy nasopharyngeal carcinoma patients: assessment and treatment. J Med Radiat Sci. 2016 Jun; 63 (2): 124-32.

(49) Chen J, Dassarath M, Yin Z et al. Radiation induced temporal lobe necrosis in patients with nasopharyngeal carcinoma: a review of new avenues in its management. Radiat Oncol. 2011 Sep 30; 6: 128.

(50) Huang J, Kong FF, Oei RW et al. Dosimetric predictors of temporal lobe injury after intensity-modulated radiotherapy for T4 nasopharyngeal carcinoma: a competing risk study. Radiat Oncol. 2019 Feb 8; 14 (1): 31.

(51) Levin VA, Bidaut L, Hou P et al. Randomized double-blind placebo-controlled trial of bevacizumab therapy for radiation necrosis of the central nervous system. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011 Apr 1; 79 (5): 1487-95.

(52) Xu Y, Rong X, Hu W et al. Bevacizumab Monotherapy Reduces Radiation-induced Brain Necrosis in Nasopharyngeal Carcinoma Patients: A Randomized Controlled Trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2018 Aug 1; 101 (5): 1087-1095.

(53) Luk YS, Shum JS, Sze HC et al. Predictive factors and radiological features of radiation-induced cranial nerve palsy in patients with nasopharyngeal carcinoma following radical radiotherapy. Oral Oncol. 2013 Jan; 49 (1): 49-54.

(54) Kong L, Lu JJ, Liss AL et al. Radiation-induced cranial nerve palsy: a cross-sectional study of nasopharyngeal cancer patients after definitive radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011 Apr 1; 79 (5): 1421-7.

(55) Chow JCH, Cheung KM, Au KH et al. Radiation-induced hypoglossal nerve palsy after definitive radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma: Clinical predictors and dose-toxicity relationship. Radiother Oncol. 2019 Sep; 138: 93-98.

(56) Lin Z, Yang Z, He B et al. Pattern of radiation-induced thyroid gland changes in nasopharyngeal carcinoma patients in 48 months after radiotherapy. PLoS One. 2018 Jul 9; 13 (7): e0200310.

(57) Taku N, Gurnell M, Burnet N et al. Time Dependence of Radiation-induced Hypothalamic-Pituitary Axis Dysfunction in Adults Treated for Non-pituitary, Intracranial Neoplasms. Clin Oncol (R Coll Radiol). 2017 Jan; 29 (1): 34-41.

(58) Yuhan BT, Nguyen BK, Svider PF et al. Osteoradionecrosis of the Temporal Bone: An Evidence-Based Approach. Otol Neurotol. 2018 Oct; 39 (9): 1172-1183.

(59) Nevens D, Duprez F, Daisne JF et al. Radiotherapy induced dermatitis is a strong predictor for late fibrosis in head and neck cancer. The development of a predictive model for late fibrosis. Radiother Oncol. 2017 Feb; 122 (2): 212-216.

(60) Yang Q, Mo Y, Zhao Q et al. Radiation-induced sarcomas of the head and neck in post-radiation nasopharyngeal carcinoma. Radiol Med. 2017 Jan; 122 (1): 53-60.

YAZIM KURALLARI

Kanser Gündemi Türkiye Kanserle Savaş Vakfı'nın yayın organı olup, 4 ayda bir, yılda 3 kez (Ocak, Mayıs, Eylül) yayınlanır.

Sayılar tematiktir ve konu ile ilgili derlemelerden oluşur. TKSV Bilim Kurulu tarafından her sayı için bir konu ve sayı editörü saptanır.

Sayı editörü, sayının bölüm başlıkları ve yazarlarını belirler ve Bilim Kurulu'na sunar.

Derginin yayın dili Türkçe'dir. Yazıların Türk Dil Kurumunun Türkçe Sözlüğü'ne ve Yeni Yazım Kılavuzu'na uygun olması gerekir. Teknik terimler Türk Tıp Terminolojisi'nde kullanılan şekli, metinde adı geçen ilaçlar ise farmakolojik adlarıyla Türkçe olarak yazılmalıdır.

Yazılar, 100 kelimeyi aşmayacak birer Türkçe ve İngilizce özet içermelidir.

Dergide, sayı editörlerinin belirledikleri dışında sunulacak makaleler, Bilimsel Kurul ve sayı editörü tarafından uygun görülürse, değerlendirmeye alınır.

Gönderilen yazıların daha önce başka bir yerde yayımlanmamış olması gerekir. Daha önce kongrelerde sunulmuş ve özeti yayımlanmış çalışmalar, bu husus belirtilmek üzere kabul edilir.

Yazılar 4.000 kelimeyi aşmamalı; sayfanın sağ ve sol yanlarından üçer santimetre boşluk bırakarak, 11 punto, "Times New Roman" yazı karakterinde, iki satır aralıkla,ve her bir sayfa 200 kelimeyi aşmadan yazılmalıdır.

Şekil, tablo, fotoğraf ve grafikler, metin içinde ilgili yerlere yerleştirilmeli; metin içinde atıfları yapılmalı; ve gerekiyorsa, altyazıları altlarında bulunmalıdır. Başka herhangi bir yayın içinde kullanılmış bulunan şekil, tablo, fotoğraf ve grafiklerde kaynak belirtilmeli, gerekli telif izinleri yazarlar tarafından alınmış olmalıdır.

Kaynaklar, makale içinde yapılan atıf sırasına göre dizilmelidir.

Kaynak sayısı 60'ı aşmamalıdır.

Türkçe yayınların da kaynak gösterilmesi önerilir.

Referanslar (kaynaklar) aşağıda gösterilen şekilde belirtilmelidir:

KİTAP

Konu yazarı: konu başlığı, In ……(Eds), kitap ismi, baskı, şehir, basımevi, yıl, sayfa

ÇEVİRİ KİTAP

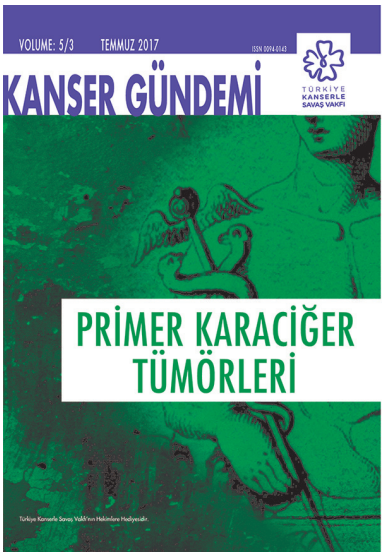
Konu yazarı: konu başlığı (TR), çeviri ed, kitap ismi (TR), şehir (TR), Basımevi (TR), yıl, sayfa

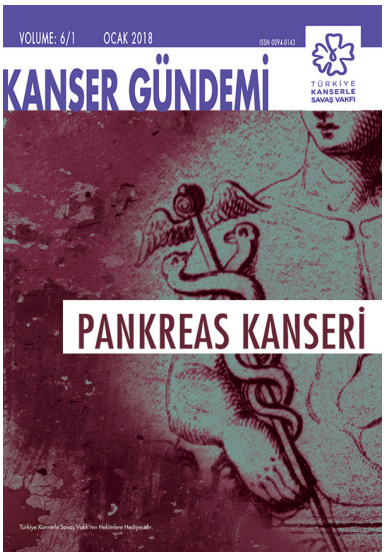
MAKALE

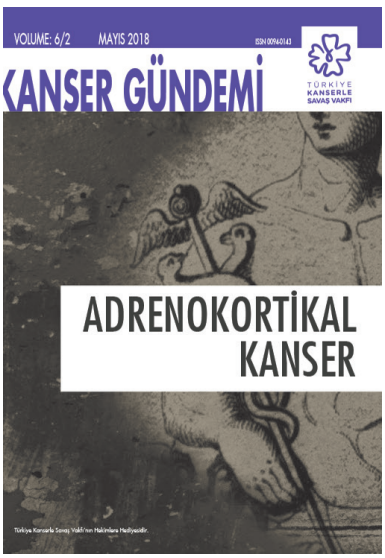
Konu yazarı: makale başlığı, Dergi adı, yıl, volume: sayfa

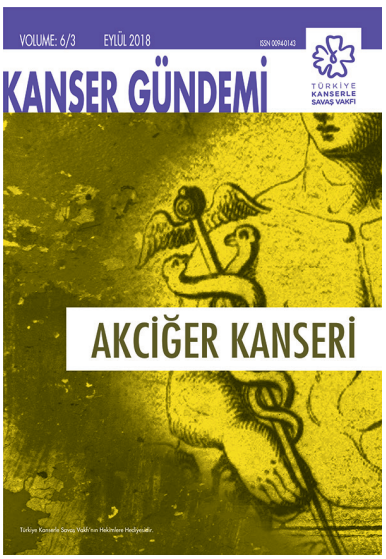
www.kanservakfi.com

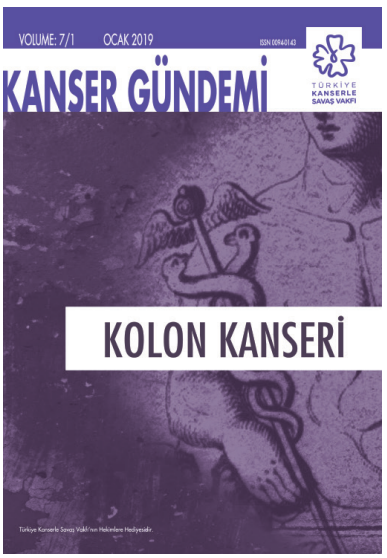
www.kanservakfi.com











Dergileri vakıf adresinden temin edebilirsiniz.
ayrıca www.kanservakfi.com adresinden
pdf formatında okuyabilirsiniz.

www.kanservakfi.com

www.kanservakfi.com

TÜRKİYE
KANSERLE
SAVAŞ VAKFI

www.facebook.com/TurkiyeKanserleSavasVakfi