

T.C. DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

RADYASYON ONKOLOJİSİ

ANABİLİM DALI

**NAZOFARENKS KANSERİ'NDE EBV-DNA'YA ALTERNATİF OLABİLECEK
BİYOKİMYASAL PROGNOSTİK FAKTÖRLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. MEHMET ÇAĞRI DUYMAZ

İZMİR 2026

T.C. DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

RADYASYON ONKOLOJİSİ

ANABİLİM DALI

**NAZOFARENKS KANSERİ'NDE EBV-DNA'YA ALTERNATİF OLABİLECEK
BİYOKİMYASAL PROGNOSTİK FAKTÖRLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Mehmet Çağrı DUYMAZ

(ORCID: 0000-0002-1385-457X)

Danışman Öğretim Üyesi

Doç. Dr. Hasan Oğuz ÇETİNAYAK

İZMİR 2026

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
TABLolar LİSTESİ	ii
ŞEKİLLER LİSTESİ	iii
KISALTMALAR LİSTESİ	v
ÖZET	xi
ABSTRACT	xii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Nazofarenks Kanseri	4
2.1.1. Nazofarenks Anatomisi	4
2.1.2. Nazofarenks Fonksiyonu ve Embriyolojisi	5
2.1.3. Nazofarenksin Vasküler ve Nöral Komşulukları (Kanlanma, Sinirler) ve Faringeal Kaslar	6
2.1.4. Nazofarenksin Lenfatik Drenajı ve Boyun Lenf Nodu Bölgeleri	8
2.1.5. Nazofarenks Kanseri Epidemiyolojisi	11
2.1.6. Nazofarenks Kanseri Etiyolojisi ve Patogenezi	12
2.1.7. Nazofarenks Kanseri Histopatolojisi ve WHO sınıflaması	14
2.1.8. Nazofarenks Kanseri Görüntüleme Yöntemleri	16
2.1.9. Nazofarenks Kanseri Evreleme	18
2.1.10. Nazofarenks Kanseri EBV-DNA'nın Yeri	20
2.1.11. Nazofarenks Kanseri Prognostik Faktörler	21
2.2. Tedavi	23
2.2.1. Radyoterapi	23
2.2.2. Kemoterapi	26
2.2.3. Hedefe yönelik tedaviler	27
2.2.4. Cerrahi	27
2.2.5. Tedavinin Yan Etkileri	28
2.2.6. Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesi ve İzlem	29
3. GEREÇ YÖNTEM	30

3.1. Araştırmanın Tipi	30
3.2. Araştırmanın Yeri, Zamanı ve Örneklemi.....	30
3.3. Araştırmanın Değişkenleri	31
3.4. Veri Toplama Araçları.....	42
3.5. Hastalar ve Yöntem	43
3.6. İstatistiksel Analizler	49
3.7. Etik Kurul Onayı	50
4. BULGULAR	51
4.1. Çalışma Popülasyonu	51
4.2. Klinik Veriler.....	52
4.3. Laboratuvar Parametreleri ve İndeksler	56
4.4. Tedavi İlişkin Veriler	61
4.5. EBV-DNA Düzeyi ile Korele Parametreler	63
4.6. Sağkalım Analizleri	67
4.7. GSK için prognostik analizler.....	71
4.8 PSK için prognostik analizler	75
5. TARTIŞMA	80
5.1. Serum LDH	85
5.2. CRP	87
5.3. LDH/Lenfosit oranı:	88
5.4. LDH/Albümin oranı:	89
5.5. CRP/Albümin (CAR)	89
5.6. LCR (Lenfosit/CRP).....	90
5.7. CALLY indeksi	90
5.8. Nüks/Rezidü Hastalık.....	91
5.9. Sağkalım Analizleri ve Prognostik Faktörler	92
5.10. Çalışmanın Sınırlılıkları.....	94
6. SONUÇ ÖNERİLER	96
7. KAYNAKLAR	98

8. EKLER.....	109
EK-1. Etik Kurul İzin Formu.....	109



TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim ve tez sürecim boyunca mesleki vizyonuma yön veren, bilgi birikimini cömertçe paylaşarak her zorlukta yanımda olan, bir hocadan öte 'abi' sıcaklığıyla yolumu aydınlatan kıymetli danışmanım Doç. Dr. Hasan Oğuz ÇETİNAYAK'a,

Uzmanlık eğitimimin ilk gününden itibaren akademik disiplinleri ve engin tecrübeleriyle yetişmemde büyük emekleri olan; bana her zaman destek olup motivasyonumu yükselten, hem akademik hem de insani duruşlarıyla örnek aldığım değerli hocalarım Prof. Dr. İlknur BİLKAY GÖRKEN, Prof. Dr. Emrullah Rıza ÇETİNGÖZ, Prof. Dr. Ayşe Nur DEMİRAL, ve Prof. Dr. Fadime CAN'a,

Tez sürecimde biyoistatistiksel analizlerin planlanması, yorumlanması ve raporlanmasında değerli katkılarıyla yol gösteren kıymetli hocam Prof. Dr. Hülya ELLİDOKUZ'a,

Birlikte çalışmaktan onur duyduğum, tecrübeleriyle ufkumu açan ve gelişimime verdikleri destekle her zaman yanımda hissettiğim kıymetli ağabeylerim Dr. Öğr. Üyesi Barbaros AYDIN ve Öğr. Gör. Dr. Cenk UMay'a,

Zorlu asistanlık sürecinde omuz omuza çalıştığımız, nöbetlerde ve yoğun çalışma temposunda birbirimize destek olduğumuz, birlikte unutulmaz anılar biriktirdiğimiz değerli asistan arkadaşlarıma ve kliniğimizin tüm çalışanlarına,

Bugüne kadar maddi ve manevi desteklerini benden esirgemeyen, varlıklarıyla bana güç veren, bugünlere gelmemdeki en büyük pay sahibi canım AİLEME,

Ve hayatımın her anında olduğu gibi bu zorlu süreçte de sabrı, sevgisi ve anlayışıyla en büyük destekçim olan, varlığıyla hayatımı güzelleştiren sevgili müstakbel eşim ve en yakın arkadaşım Dr. Ece ÖZKAYA'ya,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Mehmet Çağrı DUYMAZ

TABLÖLER LİSTESİ

Tablo 1. WHO 5. baskıya göre nazofarenks epitel malignite sınıflaması	14
Tablo 2. Amerikan Kanser Ortak Komitesi (AJCC) 2025 yılında yayınlanan 9. versiyonuna göre Nazofarenks Kanseri için TNM (T, N, M) Tanımları AJCC Cancer Staging Manual, 2025)	19
Tablo 3. Amerikan Kanser Ortak Komitesi (AJCC) 2025 yılında yayınlanan 9. versiyonuna göre Nazofarenks Kanseri Evre Grupları	20
Tablo 4. Hasta Özellikleri.....	51
Tablo 5. Hastaların başvuru şikayetleri.....	52
Tablo 6. Tanı yöntemleri, tanı koyulan merkez dağılımları ve histopatolojik özellikler ..	53
Tablo 7. Hastaların T ve N evresi dağılımları (AJCC 8. baskı evreleme sistemine göre).	53
Tablo 8. AJCC 8. baskıya göre klinik evre dağılımı.	54
Tablo 9. Klinik ve radyolojik prognostik faktörlerin dağılımı	54
Tablo 10. Tedavi sürecinde primer tümör ve lenf nodu SUVmax değerlerinin zamana göre dağılımı (tedavi öncesi, NAKT sonrası ve tedavi sonrası 3. Ay).....	55
Tablo 11. Tanı anındaki plazma EBV-DNA düzeyine ilişkin tanımlayıcı istatistikler	56
Tablo 12. Tanı anındaki parametrelerin tanımlayıcı istatistikleri	58
Tablo 13. Tedaviye ilişkin dozimetri, tedavi süresi ve hedef hacimlerin tanımlayıcı istatistikleri	62
Tablo 14. Tedavi uygulamalarının dağılımı (tedavi tekniği, boost, kemoterapi ve adaptif planlama)	62
Tablo 15. Tanı anında EBV-DNA ile tanı anındaki diğer parametreler arasındaki ilişki.	64
Tablo 16. Tanı anı, neoadjuvan tedavi sonrası, RT sonrası 3., 6. ve 12. ay ile nüks anında EBV-DNA'nın biyokimyasal/inflamatuvar parametrelerle korelasyonu (Spearman)	66
Tablo 17. Kaplan–Meier yöntemine göre sağkalım sonuçları (GSK, PSK, YBYO ve UYO)	71
Tablo 18. GSK için tek değişkenli analiz sonuçları.....	73
Tablo 19. GSK için çok değişkenli analiz sonuçları.....	75
Tablo 20. PSK için tek değişkenli analiz sonuçları	77
Tablo 21. PSK için çok değişkenli analiz sonuçları.....	79

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Nazofarenksin farenks içindeki yerleşimi ve komşulukları (nasofarenks–orofarenks–laringofarenks ayrımı). OpenStax, Anatomy & Physiology kaynağından (Figür 23.12) alınmıştır (12).....	5
Şekil 2. Servikal lenf nodu seviyeleri ve alt bölümleri (IA, IB, IIA, IIB, III, IV, VA, VB, VI). Kaynak: Cervical lymph nodes and levels (Mikael Häggström, Wikimedia Commons). Lisans: CC0 1.0 (29).....	11
Şekil 3. NFK’de manyetik rezonans görüntüleme (MRG) örneği. (a) Aksiyel kesitte nazofarenks düzeyinde primer tümöre ait yumuşak doku kitlesi (ok), (b) sagittal kesitte lezyonun nazofarenks posterior duvar komşuluğundaki uzanımı (ok) ve (c) koronal kesitte primer lezyonun lateral uzanımı (ok) izlenmektedir.	16
Şekil 4. NFK’de 18F-FDG PET/BT görüntüleme örneği. (a) MIP görüntüsünde primer nazofarengeal odakta artmış FDG tutulumu ve eşlik eden servikal lenf nodunda hipermetabolik tutulum; (b) sagittal füzyon PET/BT kesitinde primer tümör tutulumu; (c) koronal füzyon PET/BT kesitinde primer lezyonun hipermetabolik görünümü; (d) aksiyel füzyon PET/BT kesitinde servikal lenf nodu metastazı ile uyumlu hipermetabolik lenf nodu.....	17
Şekil 5. NFK’de YART planlamasında hedef hacimler ve riskli organ (OAR) konturlama örneği. Kırmızı kontur GTV’yi (primer/nodal), pembe tonlar CTV’leri, en dış mavi konturlar PTV’leri göstermektedir. Turuncu kontur beyin sapını, yeşil konturlar parotis bezlerini (OAR) temsil eder. (a) Primer tümör hedef hacimleri ve beyin sapı komşuluğu; (b) bilateral boyun hedef hacimleri ve parotislere gösterilmektedir.	45
Şekil 6. NFK’de YART tedavi planlamasında hedef hacim tanımlaması ve alan yerleşiminin örneği. (a) Sagittal BT kesitinde nazofarenks primer bölgeye ait hedef hacimler; (b) koronal BT kesitinde primer tümör ve metastatik servikal lenf noduna ait hedef hacimler ile bilateral elektif boyun hacimleri gösterilmektedir. Kırmızı konturlar GTV’leri (GTVp ve GTVn), pembe tonlar CTV’leri (yüksek/orta risk CTV), en dış mavi konturlar PTV’leri temsil etmektedir. Yeşil konturlar parotis bezleri, turuncu kontur beyin sapı/kranial kritik yapı, mavi uzun kontur ise spinal kanal/omurilik gibi kritik organları (OAR) göstermektedir.	46
Şekil 7. NFK’de VMAT (volumetrik modüle ark tedavisi) planına ait izodoz dağılımı ve doz-hacim histogramı (DVH) örneği. (a) Aksiyel BT kesitinde hedef hacimler üzerinde izodoz hatlarının (yaklaşık %80–%105 izodoz aralığı) dağılımı; (c) koronal BT kesitinde bilateral boyun hedef hacimleri boyunca doz kapsamı; (d) sagittal BT kesitinde primer bölge plan kapsamı ve doz gradyenti gösterilmektedir. (b) Aynı plana ait kümülatif DVH eğrileri; hedef hacimlerde reçete dozunun yeterli kapsamı ve kritik organlarda (OAR) doz kısıtlarına uyumun değerlendirilmesi amacıyla sunulmuştur.	47
Şekil 8. Genel Sağkalım Eğrisi.....	67

Şekil 9. Progresyonsuz Sağkalım Eğrisi	68
Şekil 10. Yerel-Bölgesel Yinelemesiz Oran Eğrisi	69
Şekil 11. Uzak Yinelemesiz Oran Eğrisi.....	70



KISALTMALAR LİSTESİ

Kısaltma	Açılım
18F-FDG	18F-florodeoksiglukoz
2B-RT	2 Boyutlu Radyoterapi
3B-KRT	3 Boyutlu Konformal Radyoterapi (<i>3D-CRT</i>)
5-FU	5-Fluorouracil (<i>5-Fluorouracil</i>)
AAPR	Albümin/Alkalen Fosfataz Oranı (<i>Albumin/ALP Ratio</i>)
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
AGR	Albümin/Globulin Oranı (<i>Albumin/Globulin Ratio</i>)
AJCC	Amerikan Kanser Ortak Komitesi (<i>American Joint Committee on Cancer</i>)
ALP	Alkalen Fosfataz
ARIA	Radyoterapi Bilgi Yönetim Sistemi Yazılımı
ASIR	Yaşa Standardize İnsidans Oranı
ASMR	Yaşa Standardize Mortalite Oranı
AUC	Eğri Altında Kalan Alan (<i>Area Under the Curve</i>)
BamHI-W	BamHI W fragmanı (<i>EBV genom parçası</i>)
BKH	Beyaz Kan Hücresi (<i>Lökosit</i>)
BT	Bilgisayarlı Tomografi
BZLF1	BamHI Z fragment leftward open reading frame 1 (<i>EBV erken faz geni</i>)
CAR	C-Reaktif Protein/Albümin Oranı (<i>C-Reactive Protein/Albumin Ratio</i>)
CALLY indeksi	C-reaktif protein–Albümin–Lenfosit İndeksi
cc	Santimetreküp

Kısaltma	Açılım
CI	Güven Aralığı (<i>Confidence Interval; bkz. GA</i>)
cm	Santimetre
CRP	C-Reaktif Protein
CTCAE	İstenmeyen Olaylar İçin Ortak Terminoloji Kriterleri (<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>)
CTV	Klinik Hedef Hacim (<i>Clinical Target Volume</i>)
DAHANCA	Danimarka Baş-Boyun Kanseri Grubu
DEÜTF	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
dL	Desilitre
Dmax	Maksimum Doz
DMFS	Uzak Metastazsız Sağkalım (<i>Distant Metastasis-Free Survival; bkz. UMSK</i>)
DNA	Deoksiribonükleik Asit
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü (<i>WHO</i>)
EBER	EBV Tarafından Kodlanan RNA (<i>EBV-encoded RNA</i>)
EBNA1	EBV Nükleer Antijen 1
EBV	Epstein–Barr Virüsü
ECE	Ekstrakapsüler Uzunluk (<i>Extracapsular Extension</i>)
EDTA	Etilendiamin Tetraasetik Asit
EGFR	Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü
ELISA	Enzim Bağlı İmmünoabsorbent Testi
ENE	Ekstranodal Yayılım (<i>Extranodal Extension</i>)
EORTC	Avrupa Kanseri Araştırma ve Tedavi Organizasyonu
ESMO	Avrupa Medikal Onkoloji Derneği

Kısaltma	Açılım
g	Gram
GA	Güven Aralığı (<i>Confidence Interval</i>)
GP	Gemcitabine ve Siplatin
GPS	Glasgow Prognostik Skoru
GSK	Genel Sağkalım (<i>bkz. OS</i>)
GTV	Makroskopik Tümör Hacmi (<i>Gross Tumor Volume</i>)
Gy	Gray
HALP	Hemoglobin, Albümin, Lenfosit ve Trombosit İndeksi
HAR	Hemoglobin/Albümin Oranı
Hb	Hemoglobin
HBYS	Hastane Bilgi Yönetim Sistemi
HKNPCSG	Hong Kong Nazofarenks Kanseri Çalışma Grubu
HLA	İnsan Lökosit Antijeni
HR	Tehlike Oranı (<i>Hazard Ratio</i>)
hs-CRP	Yüksek Duyarlıklı C-Reaktif Protein
IgA	İmmünoglobulin A
YART	Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi
IQR	Çeyrekler Arası Aralık (<i>Interquartile Range</i>)
IU	Uluslararası Ünite (<i>International Unit</i>)
K-SHK	Keratinize Skuamöz Hücreli Karsinom
KPS	Karnofsky Performans Skoru
KRT	Kemoradyoterapi
KT	Kemoterapi
LAR	LDH/Albümin Oranı (<i>LDH/Albumin Ratio</i>)

Kısaltma	Açılım
LCR	Lenfosit/CRP Oranı
LDH	Laktat Dehidrojenaz
LLR	LDH/Lenfosit Oranı
LMP	Latent Membran Proteini
LMR	Lenfosit/Monosit Oranı
mg	Miligram
mL	Mililitre
mm	Milimetre
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MTV	Metabolik Tümör Hacmi
NAKT	Neoadjuvan Kemoterapi
NCIC CTG	Kanada Ulusal Kanser Enstitüsü Klinik Araştırmalar Grubu
NF	Nazofarenks
NFK	Nazofarenks Kanseri
NIBSC	Ulusal Biyolojik Standartlar ve Kontrol Enstitüsü
NLR	Nötrofil/Lenfosit Oranı
NPC	Nasopharyngeal Carcinoma (<i>bkz. NFK</i>)
NR	Ulaşılamadı (<i>Not Reached</i>)
NUT	Testis Nükleer Proteini (<i>Nuclear Protein in Testis</i>)
OAR	Riskli Organ (<i>Organ At Risk</i>)
OIIS	Onkoloji Görüntüleme Bilişim Sistemi
OS	Genel Sağkalım (<i>Overall Survival</i>)
p	İstatistiksel Anlamlılık Değeri (<i>p-value</i>)
PACS	Görüntü Arşivleme ve İletişim Sistemi

Kısaltma	Açılım
PCR	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PCT	Plateletkrit
PET/BT	Pozitron Emisyon Tomografisi / Bilgisayarlı Tomografi
PF	Sisplatin ve 5-Fluorouracil
PFS	Progresyonsuz Sağkalım (<i>Progression-Free Survival</i> ; bkz. PSK)
PIV	Pan-İmmün-Enflamasyon Değeri
PNI	Prognostik Nutrisyonel İndeks
PPG	Pterigopalatin Ganglion
PSK	Progresyonsuz Sağkalım
PTV	Planlanan Hedef Hacim (<i>Planning Target Volume</i>)
qPCR	Kantitatif (Gerçek Zamanlı) Polimeraz Zincir Reaksiyonu
r	Korelasyon Katsayısı
RDW	Eritrosit Dağılım Genişliği
RFLN	Retrofaringeal Lenf Nodu
RPR	RDW/Trombosit Oranı
RT	Radyoterapi
RTIS	Radyoterapi Bilgi Sistemi
RTOG	Radyasyon Terapisi Onkoloji Grubu
SCM	Sternokleidomastoid Kası
SIB	Simültane Entegre Boost (<i>Simultaneous Integrated Boost</i>)
SII	Sistemik İmmün-İnflamasyon İndeksi
SIRI	Sistemik İnflamasyon Yanıt İndeksi
SUV_{max}	Maksimum Standardize Tutulum Değeri
TDA	Tek Değişkenli Analiz

Kısaltma	Açılım
TLG	Total Lezyon Glikolizi
TLR	Trombosit/Lenfosit Oranı
TNM	Tümör, Nod, Metastaz
TNR	Trombosit/Nötrofil Oranı
TPF	Dosetaksel, Sisplatin ve 5-Fluorouracil
TPS	Tedavi Planlama Sistemi
TROG	Trans-Tasman Radyasyon Onkolojisi Grubu
TSH	Tiroid Stimüle Edici Hormon
UICC	Uluslararası Kanser Kontrol Birliği
UYO	Uzak Yinelemesiz Oran
VCA	Viral Kapsid Antijeni
VMAT	Volümetrik Yoğunluk Ayarlı Ark Tedavisi
WHO	Dünya Sağlık Örgütü (<i>World Health Organization; bkz. DSÖ</i>)
YBYO	Yerel-Bölgesel Yinelemesiz Oran
µL	Mikrolitre

ÖZET

Nazofarenks Kanseri'nde Ebv-Dna'ya Alternatif Olabilecek Hematolojik ve Biyokimyasal Prognostik Faktörlerin Değerlendirilmesi

Amaç: Non-metastatik nazofarenks kanseri (NFK) hastalarında tanı anı Epstein-Barr virüs DNA (EBV-DNA) düzeyinin hematolojik/biyokimyasal belirteçlerle korelasyonu ve sağkalım sonuçları üzerindeki etkisini değerlendirmek amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: 2010–2024 arasında NFK tanısı ile radyoterapi $\pm$ kemoterapi uygulanan ve tanı anı/izlem dönemlerinde EBV-DNA, tam kan sayımı ve biyokimya verileri bulunan 107 hasta retrospektif olarak incelendi. EBV-DNA ile hemogram/biyokimya parametrelerinden türetilen otuz beş indeks arasındaki ilişki Spearman korelasyon analizi ile değerlendirildi. Genel sağkalım (GSK), progresyonsuz sağkalım (PSK), yerel-bölgesel yinelemesiz oran (YBYO) ve uzak yinelemesiz oran (UYO) Kaplan–Meier yöntemiyle hesaplandı; prognostik faktörler Cox regresyon analizleri ile araştırıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

Bulgular: Hastaların 83'ü (%77,6) erkekti; medyan tanı yaşı 50 (12–76) olup olguların 88'i (%82,2) evre III–IV idi. Medyan izlem süresi 68,0 (12,16–183,23) aydı. Beş yıllık GSK, PSK, YBYO ve UYO oranları sırasıyla %84,8, %77,7, %85,3 ve %88,2 idi; medyan sağkalımlara ulaşamadı. Tanı anı EBV-DNA ile korele parametreler: LDH ($r=0,433$; $p=0,001$), CRP ($r=0,280$; $p=0,032$), LDH/lenfosit oranı ($r=0,435$; $p=0,001$), LDH/albumin oranı ($r=0,469$; $p=0,001$), CRP/albumin oranı ($r=0,319$; $p=0,024$), CALLY indeks ($r=-0,289$; $p=0,028$) ve lenfosit/CRP oranı ($r=-0,291$; $p=0,025$) olarak saptandı. Tek değişkenli analizde yaş ≥ 50 olması, ≥ 10 paket-yıl sigara öyküsü olması, prevertebral kas invazyonu olması, primer kitle SUVmax yüksekliği ve total GTV yüksekliği hem PSK hem GSK ile ilişkiliydi. PSK için ayrıca seviye IV–Vb lenf nodu metastazı olması ve EBV-DNA ≥ 3.500 kopya/mL olması; GSK için tutulu lenf nodu SUVmax yüksekliği ve EBV-DNA ≥ 10.000 kopya/mL olması anlamlıydı. Çok değişkenli analizde PSK için yalnızca yaş ≥ 50 olması; GSK için yalnızca total GTV yüksekliği anlamlılığını korudu.

Sonuç: Çalışmada non-metastatik NFK hastalarında, tedavi öncesi EBV-DNA yükü, özellikle LDH, CRP ve albumin temelli belirteçlerle anlamlı korelasyon göstermiştir. EBV-DNA'ya alternatif olabilecek hızlı, kolay erişilebilir ve maliyet-etkin bu belirteçlerin klinik pratiğe entegre edilebilmesi için çok merkezli prospektif validasyon çalışmalarına ihtiyaç vardır.

Anahtar Sözcükler: Nazofarenks kanseri; EBV-DNA; Prognostik indeks; Radyoterapi; İnflamatuvar belirteçler

ABSTRACT

Evaluation of Hematological and Biochemical Prognostic Factors as Alternatives to EBV-DNA in Nasopharyngeal Carcinoma

Aim: To evaluate the correlation between plasma Epstein–Barr virus DNA (EBV-DNA) levels at diagnosis and hematological/biochemical markers, as well as their impact on survival outcomes, in patients with non-metastatic nasopharyngeal carcinoma (NPC).

Materials and Methods: A total of 107 patients diagnosed with NPC who received radiotherapy ± chemotherapy between 2010 and 2024, and for whom EBV-DNA, complete blood count, and biochemistry data were available at diagnosis and during follow-up, were retrospectively analyzed. The relationship between EBV-DNA and thirty-five indices derived from hemogram and biochemistry parameters was evaluated using Spearman correlation analysis. Overall survival (OS), progression-free survival (PFS), locoregional recurrence-free survival (LRRFS), and distant recurrence-free survival (DRFS) were calculated using the Kaplan–Meier method; prognostic factors were investigated using Cox regression analyses. Statistical significance was set at $p < 0.05$.

Results: Eighty-three patients (77.6%) were male; the median age at diagnosis was 50 years (range, 12–76), and 88 patients (82.2%) had stage III–IV disease. The median follow-up duration was 68.0 months (range, 12.16–183.23). The 5-year OS, PFS, LRRFS, and DRFS rates were 84.8%, 77.7%, 85.3%, and 88.2%, respectively; median survival was not reached for any endpoint. Parameters correlated with EBV-DNA at diagnosis were as follows: LDH ($r = 0.433$; $p = 0.001$), CRP ($r = 0.280$; $p = 0.032$), LDH/lymphocyte ratio ($r = 0.435$; $p = 0.001$), LDH/albumin ratio ($r = 0.469$; $p = 0.001$), CRP/albumin ratio ($r = 0.319$; $p = 0.024$), CALLY index ($r = -0.289$; $p = 0.028$), and lymphocyte/CRP ratio ($r = -0.291$; $p = 0.025$). In univariate analysis, age ≥ 50 years, smoking history ≥ 10 pack-years, prevertebral muscle invasion, higher primary tumor SUVmax, and higher total GTV were associated with both PFS and OS. Additionally, level IV–Vb lymph node metastasis, and EBV-DNA $\geq 3,500$ copies/mL were significant for PFS; higher involved lymph node SUVmax and EBV-DNA $\geq 10,000$ copies/mL were significant for OS. In multivariate analysis, only age ≥ 50 years remained significant for PFS, while only higher total GTV retained significance for OS.

Conclusion: In this study, pretreatment EBV-DNA load demonstrated significant correlations with LDH, CRP, and albumin-based markers in patients with non-metastatic NPC. Multicenter prospective studies are warranted to integrate these rapid, readily accessible, and cost-effective biomarkers into clinical practice, which may serve as potential alternatives to EBV-DNA.

Keywords: Nasopharyngeal carcinoma; EBV-DNA; Prognostic index; Radiotherapy; Inflammatory markers

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Nazofarenks kanseri (NFK), diğer baş-boyun kanserlerinden belirgin biyolojik ve epidemiyolojik farklılıklar gösteren bir epitelyal tümördür. Coğrafi dağılımı son derece dengesizdir; Batı ülkelerinde nadir görülürken (insidans 0.5–2/100.000), Güney Çin ve Güneydoğu Asya gibi endemik bölgelerde yılda 25/100.000'e varan oranlarda rastlanır (1).

Anatomik lokalizasyonu nedeniyle erken dönemde belirgin semptom vermemesi, olguların yaklaşık %70'inin lokal ileri evrede tanı almasına ve dolayısıyla prognozun görece kötü olmasına yol açmaktadır (1).

Lokal ileri evredeki NFK'nin standart tedavisi eş zamanlı kemoradyoterapidir. NFK'nin en dikkat çekici özelliği, Epstein-Barr virüsü (EBV) ile olan yakın ilişkisidir; endemik bölgelerde özellikle non-keratinize tip NFK olgularının büyük çoğunluğunda tümör dokusunda latent EBV enfeksiyonu saptanır. Dolayısıyla EBV'ye karşı gelişen serolojik yanıt ve dolaşımdaki EBV-DNA düzeyi, NFK için özgün biyobelirteçler olarak kullanılmaktadır (2).

Gerçekten de plazma EBV-DNA yükünün yüksek olması, tümör yaygınlığının (TNM evresi) ve tümör yükünün artmasıyla paraleldir ve düşük sağkalım olasılığıyla anlamlı şekilde ilişkilidir (2).

EBV-DNA düzeyinin tedavi öncesi ve sonrasındaki değeri, hastalığın prognozunu öngörmede değerli bulunmuş; bu verinin TNM evreleme sistemine eklenmesinin prognostik öngörüü artırdığı gösterilmiştir (3).

Bu nedenle, EBV-DNA düzeyi günümüzde prognostik bir göstergedir ve hastalık takibinde kullanılmaktadır. Hatta plazma EBV-DNA'nın prognostik değeri o denli güçlüdür ki bazı otörler, tedavi sonrası yüksek EBV-DNA tespit edilen olgularda ek tedavi stratejilerinin uygulanmasını önermekte ve güncel kılavuzların yaklaşık yarısı EBV-DNA testinin NFK yönetiminde kullanımını desteklemektedir (4).

Öte yandan, plazma EBV-DNA düzeyinin ölçülmesinin rutin klinik kullanımıyla ilgili bazı kısıtlılıklar da bulunmaktadır. Farklı çalışmalarda ve merkezlerde değişiklik gösteren PCR protokolleri, gen hedefleri ve kantitasyon yöntemleri kullanılması nedeniyle test sonuçlarının standardizasyonunda sorunlar vardır (5,6).

Birbirinden farklı ekstraksiyon yöntemleri, kullanılan primerlerin hedeflediği EBV genom bölgeleri ve raporlama birimleri, hasta örneklerinden elde edilen EBV-DNA düzeylerinde laboratuvarlar arası uyumsuzluklara yol açabilmektedir (5). Ayrıca, yüksek duyarlılıkta kantitatif PCR analizi yapabilecek altyapının her merkezde bulunmayışı (erişilebilirlik sorunu) ve testin maliyetinin görece yüksek oluşu, EBV-DNA ölçümünün yaygın kullanımını kısıtlayan diğer faktörlerdir. Dolayısıyla, EBV-DNA'ya ek veya alternatif prognostik göstergelere ihtiyaç duyulmaktadır.

Son yıllarda, sistemik enflamasyon ve nutrisyonel durum ile ilişkili hematolojik ve biyokimyasal indeksler, NFK da dahil olmak üzere pek çok kanserde prognostik belirteçler olarak araştırılmaktadır. Tümörle mücadelede; immün yanıtın ve hastanın beslenme durumunun, hastalığın gidişatını etkilediği bilinmektedir. Bu kapsamda, tam kan sayımı ve biyokimyadan kolaylıkla hesaplanabilen bazı oranlar ve skorlar geliştirilmiştir. Nötrofil-Lenfosit Oranı (NLR) ve Trombosit-Lenfosit Oranı (TLR), sistemik enflamatuvar yanıtın göstergeleri olup değeri yüksek bulunduğu kötü prognozla ilişkili olabileceği öne sürülmüştür. Benzer şekilde, Sistemik İmmün-Inflamasyon İndeksi (SII) ise trombosit $\times$ nötrofil / lenfosit formülüyle hesaplanan bileşik bir parametre olarak son yıllarda dikkat çekmektedir. Çeşitli malignitelerde NLR, TLR ve SII yüksekliğinin olumsuz prognostik etkisini bildiren çok sayıda çalışma vardır (7).

NFK özelinde de tedavi öncesi dönemdeki NLR veya TLR yüksekliğinin hastalık sonucunu olumsuz etkilediği rapor edilmiş; SII'nin prognostik gücünü değerlendiren bir meta-analiz, SII yüksekliğinin non-metastatik NFK hastalarında genel sağkalım (GSK) ve progresyonsuz sağkalım (PSK) açısından anlamlı şekilde kötü gidişatı öngördüğünü ortaya koymuştur (8).

Öte yandan hastanın beslenme durumunu ve immün sistem kapasitesini yansıtan Prognostik Nutrisyonel İndeks (PNI) de ($Alb\ddot{u}min\ (g/L) + 0,005 \times Lenfosit/\mu L$ formülüyle hesaplanır.) onkolojik sonuçlarla ilişkili bulunmuştur. NFK’da tedavi öncesi düşük PNI değerinin genel sağkalımı olumsuz etkilediği ve hatta PNI ile SII’nin birlikte kullanılmasının prognostik tahmin gücünü artırabildiği gösterilmiştir (7).

Hematolojik parametrelerden eritrosit dağılım genişliği (RDW) de literatürde NFK dahil çeşitli kanserlerde prognostik bir gösterge olarak incelenmiştir. RDW, kronik enflamasyon varlığında yükselme eğiliminde olan ve eritropoezin etkinliğini yansıtan bir parametredir; yüksek RDW düzeyleri, interlökin-6 ve TNF reseptörleri gibi inflamasyon belirteçleriyle ilişkili bulunmuş ve kötü prognoz işareti olabileceği bildirilmiştir (9).

Benzer şekilde, albümin/RDW oranı gibi birleşik indekslerin de hastalığın gidişatını öngörme potansiyeli bulunmaktadır; bu tür indeksler, tümörün konak üzerindeki sistemik etkilerini yansıtarak TNM evrelemesinin ötesinde ek prognostik bilgi sunabilir (10).

Bu çalışmada amacımız, non-metastatik NFK hastalarında tanı anındaki EBV-DNA ile söz konusu hematolojik ve biyokimyasal belirteçler (örn.; NLR, TLR, SII, PNI ve RDW gibi) arasındaki ilişkiyi ortaya koymak; bu belirteçlerin genel sağkalım, progresyonsuz sağkalım, yerel-bölgesel kontrol oranı ve uzak metastazsız kontrol oranı üzerindeki bağımsız prognostik değerini değerlendirmek, klinik uygulamaya uygun eşik değerler belirleyerek EBV-DNA bulunmadığında dahi kullanılabilir, düşük maliyetli bir risk sınıflama yaklaşımı önermektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Nazofarenks Kanseri

2.1.1. Nazofarenks Anatomisi

Farenksin en kranial bölümü olan nazofarenks (NF), burun boşluğunun posteriorunda ve yumuşak damağın superiorunda yer alan bir hava yolu bölümüdür. Üst sınırını kafa tabanı, alt sınırını velum palatinum oluşturur. Nazal kaviteyi orofarenkse bağlayan bu bölgenin lateral duvarlarında östaki tüpü açıklıkları bulunur; bu açıklıkları çevreleyen mukozal plikaların derininde faringeal tonsil yani adenoid yer alır (11).

Nazofarenks; östaki borusunun farenks açılımı, torus tubarius, rosenmüller fossası ve lenfoid adenoid dokular gibi önemli anatomik yapılara ev sahipliği yapar. Bu yapıların fonksiyonları arasında; orta kulak havalanmasının düzenlenmesi, burun boşluğundan gelen sekresyonların temizlenmesi ve vokal rezonansın sağlanması yer alır (11).

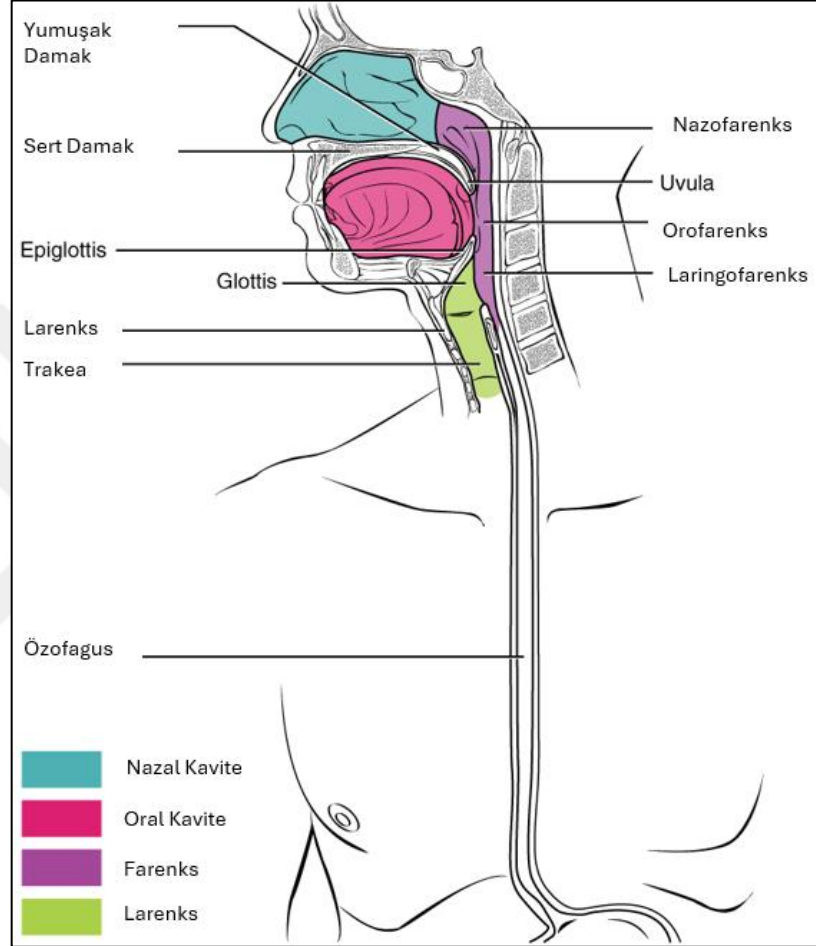
Nazofarenks, üst solunum yolunun bir parçası olarak burun pasajı ile orofarenks arasında havanın iletimini sağlar ve inspirasyon havasını akciğerlere yönlendirir. Ayrıca sesin rezonansına katkıda bulunur (11).

Nazofarenkste yer alan östaki borusu açıklıkları, yutkunma sırasında etrafındaki kasların (m. levator veli palatini, m. tensor veli palatini ve m. salpingofaringeus) etkinliğiyle açılarak orta kulak ile nazofarenks arasındaki basınç dengesini sağlar. Bu sayede orta kulak havalanır ve atmosfer basıncı ile eşitlenir (11).

Nazofarenks, burun boşluğunda filtrelenen ve nemlendirilen havadaki partiküllerin mukosiliyer sistem aracılığıyla tutulup orofarenkse taşınarak yutulmasına da aracılık eder; burun mukusundaki toz ve patojenler silyalı epitel sayesinde nazofarenkse iletilir ve oradan sindirim sistemine gönderilir (11).

Ayrıca yutma esnasında yumuşak damak ve Passavant kabartısı nazofaringeal geçişi kapatarak besinlerin burun boşluğuna kaçmasını önler (11).

Nazofarenksin farenks içerisindeki yerleşimi ve komşulukları Şekil 1’te şematik olarak gösterilmiştir.



Şekil 1. Nazofarenksin farenks içindeki yerleşimi ve komşulukları (nazofarenks–orofarenks–laringofarenks ayrımı). OpenStax, Anatomy & Physiology kaynağından (Figür 23.12) uyarlanmıştır (12).

2.1.2 Nazofarenks Fonksiyonu ve Embriyolojisi

Nazofarenks, üst havayolu sisteminin bir parçası olup nazal pasajları orofarenks aracılığıyla larenks ve trakeaya bağlar. Nazofarenksin intrinsek kasları, östaki tüplerinin açılmasını sağlayarak orta kulak boşluğu ile nazofarenks arasında havalandırma ve atmosfer basıncının dengelenmesini sürdürür. Sesin rezonans bileşenine önemli katkı sunar; bu bölgedeki obstrüksiyon hiponazalite ile karakterize konuşma değişikliklerine

yol açar. İn hale edilen hava burun boşluğunda filtrelenip nemlendirilirken, toz partikülleri mukusa tutunur ve mukosilyer temizlenme mekanizmasıyla siliaların atımı nazofarenkse doğru olur; buradan nazal artıklar orofarenkse drene edilir. Nazofaringeal istmus ise yutma sırasında kapanarak nazofarenksi geçici olarak izole eder ve nazal kaçıışı engeller (11,13).

Nazal kavitede filtrelenen ve nemlendirilen hava, nazofarenkse ulaştığında mukosilyer asansör ile taşınan partiküller orofarenkse drene edilir. Nazofarenks, östaki tüpünün açılmasını sağlayan intrensek kaslar aracılığıyla orta kulak ve nazofarenks arasındaki basınç eşitlemesini kolaylaştırır; obstrüksiyon veya disfonksiyon, iletim ve drenajı bozarak klinik sorunlara yol açabilir (11).

Nazofarenksin embriyolojik olarak hem nazal kaviteden hem de farenksten köken almaktadır. Östaki tüpü ile onun ağzı birinci faringeal arktan gelişir. Bu nedenle, östaki tüpü ağzının arka tarafı farenksin embriyolojik bir uzantısı olarak değerlendirilir. Ön tarafı ise primitif nazal kese aracılığıyla nazal kavitenin bir uzantısı kabul edilir. Bu kuram, histolojik kanıtlarla da desteklenmektedir: östaki ağzının önündeki nazofaringeal mukoza, nazal kavite mukozasına benzer (yüksek derecede vasküler ve lenfoid dokudan zengindir); arkasındaki mukoza ise orofarenks mukozasına benzer (çok katlı yassı epitel ile döşelidir) (14).

Nazofarenks, immün fonksiyonu olarak, Waldeyer lenfoid halkasının bir parçasıdır; adenoidler tavan/arka duvarda, tuba tonsilleri östaki ağzı çevresinde yer alır. Adenoidler prenatal 7. aydan itibaren saptanabilir, genellikle 5 yaşına kadar büyür, çocuklukta antijen sunumu/IgA yanıtı ve immün hafızaya katkı verir. Adenoid hipertrofisi çocuklarda nazal obstrüksiyon, uyku bozukluğu ve efüzyonlu otit ile ilişkili olabilir (15).

2.1.3 Nazofarenksin Vasküler ve Nöral Komşulukları (Kanlanma, Sinirler) ve Faringeal Kaslar

Nazofarenks kafa tabanı ile yumuşak damak arasında, torus tubarius ve Rosenmüller resesleri ile ilişkili, pterigopalatin fossa, karotis kılıfı ve kafa tabanına komşu bir bölgedir. Klinik açıdan kanlanma ve sinir ilişkileri; yutma, östaki tüpü fonksiyonu, rezonans ve onkolojik yayılım yolları (örn. perinöral/perivasküler) nedeniyle önem taşır (11).

Farenksin süperior kesimleri ağırlıkla dış karotis sistemi tarafından beslenir. Nazofarenkste başlıca kaynaklar asendan faringeal arter, maksiller arterin faringeal dalı (palatovaginal/faringeal kanaldan geçer), sfenopalatin arter ve desendan palatin arterdir (büyük ve küçük palatin arterlere ayrılır). Fasiyal arterin asendan palatin ve tonsiller dalları özellikle yumuşak damak–orofarenks geçişinde katkı sağlar; lingual arterin katkısı ise sınırlıdır. Bu dallar faringeal mukoza ve ilişkili kaslara dağılarak bölgenin kanlanmasını/perfüzyonunu sürdürür (11).

Nazofarenks, venöz kanı faringeal venöz pleksus aracılığıyla iç juguler vene taşır; aynı zamanda pterigoid venöz pleksus ile geniş anastomozlar mevcuttur. Pterigoid pleksus kavernöz sinüs ile elçi venler aracılığıyla bağlantılı olduğundan, bu ağ potansiyel enfeksiyon yayılım yolları ve tümöral tromboz riskleri açısından klinik önem taşır (16).

Nazofarenks mukozasının önemli bir kısmının duysal ve motor innervasyonu pterigopalatin ganglion (PPG) aracılığıyla sağlanır. Maksiller sinirin (V2) faringeal dalı, PPG'den çıkarak palatovaginal kanal içinden geçer ve nazofarenks mukozası ile bezlerine dağılır. PPG'ye parasempatik lifler n. petrosus major (fasiyal sinir kökenli) üzerinden, sempatik lifler n. petrosus profundus (iç karotid pleksus kökenli) üzerinden gelir; bu iki lif birleşerek Vidian Sinirini oluşturur ve PPG'de sinaps yaparak nazal/nazofaringeal bez sekresyonunu düzenler. Glossopharyngeal (IX) ve Vagus (X) Sinirlerini katkıları faringeal pleksus üzerinden nazofarenks duyusuna ek katkı verir (17).

Farenksin çoğu kası (özellikle konstriktörler ve levator veli palatini, salpingofaringeus, palatofaringeus) faringeal pleksus aracılığıyla esasen vagus siniri tarafından innerve edilir. İstisna olarak tensor veli palatini kası V3 (n. mandibularis) ile, stilofaringeus kası ise glossopharyngeal (IX) ile innerve olur. Tensor veli palatini yumuşak damak dayanıklılığını artırır ve östaki tüpünün açılmasına katkı verir; levator veli palatini yumuşak damağı elevasyonla nazofarenksin yutma sırasında kapanmasını destekler; salpingofaringeus farenksi elevasyonla yutmaya yardımcı olur. Bu koordinasyon velofaringeal kapanma ve ventilasyon-basınç dengesi için kritiktir (18).

Kafa tabanına komşulukta pterigopalatin fossa ve foramen rotundum/ovale gibi foraminal geçitler, özellikle V2/V3 boyunca perinöral yayılım yollarına açıklık sağlar; bu durum manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile değerlendirildiğinde prognoz üzerinde olumsuz etkiye sahip olur (19–21).

2.1.4 Nazofarenksin Lenfatik Drenajı ve Boyun Lenf Nodu Bölgeleri

Nazofarenksin lenfatik drenajı, kafa tabanı–parafaringeal yumuşak dokular boyunca uzanan zengin bir submukozal ağdan başlar ve ilk durak olarak neredeyse her zaman lateral retrofaringeal lenf nodlarına (RFLN)—Rouvier’nin lateral grubu—dökülür; bu nedenle RFLN’ler nazofarenks kanserinde “sentinel” niteliktedir. RFLN’lerden akım, başlıca üst derin servikal istasyonlara (seviye II, ardından III) ilerler; hastalık ilerledikçe posterior zincir (Va) ve daha nadiren alt boyun (IV/Vb) tutulumu görülebilir (22).

Nazofarenks kanseri boyun lenf bezi metastazına son derece eğilimlidir; olguların yaklaşık %85’inde lenfadenopati saptanır, en sık retrofaringeal (%69) ve seviye II (%70) bezleri tutulur (23).

Kanser hücreleri retrofaringeal nodlardan başlayarak kademeli olarak juguler zincir boyunca aşağı doğru yayılır ve “atlayarak” metastaz çok nadirdir (sıçrama oranı %0,5) (24).

2.1.4.1 Seviye I (Submental ve Submandibular Bezler)

Seviye I, mandibula alt yüzeyi ile hyoid kemik arasında yer alan submental (Ia) ve submandibular (Ib) lenf düğümlerini içerir. Seviye Ia nodları, iki taraflı digastrik kas karıncıkları arasındaki üçgen bölgede bulunur; üst sınırı mandibula alt kenarı, alt sınırı hyoid kemiktir. Seviye Ib nodları ise mandibulanın iç yüzeyi ile digastrik kas arasında, submandibular bezin komşuluğunda konumlanmıştır (24).

Bu düğümler genellikle alt dudağın, ağız alt tabanının ve ağız ön kısmının lenfini süzer. Nazofarenks kanseride bu düzeylere doğrudan lenfatik akımı olmadığı için metastaz

riski çok düşüktür; çalışmalar seviyeler I'in tutulumunu %0–3 aralığında göstermiştir (25).

2.1.4.2 Seviye II (Üst Juguler)

Seviye II, iç juguler ven etrafındaki üst üçte bir kesimde yer alan düğümleri kapsar. Üst sınırı mastoid kemiğe tutunan digastrik kasın arka uç eklenim yeri; alt sınırı hyoid kemiğin kaudal kenarı veya karotis bifurkasyonudur. Ön sınırı submandibular bezin arka sınırı, arka sınırı sternokleidomastoid kasın(SCM) posterior kenarıdır. Seviye II, nazofarenks dahil üst farenks, burun boşluğu, orta kulak, larenks gibi geniş bir alanın lenfini toplar (24).

Bu nodlar, sıklıkla nazal ve oral kavite, nazofarenks, orofarenks, hipofarenks, larinks ve majör tükürük bezlerinin malignitelerine bağlı metastatik tutulum gösterir. Seviye II, baş-boyun bölgesinde en sık metastatik tutulum izlenen lenf nodu düzeyidir (24).

2.1.4.3 Seviye III (Orta Juguler)

Seviye III, internal juguler venin orta üçte bir çevresindeki lenf nodlarını içerir. Üst sınır hyoid kemiğin kaudal kenarı; alt sınır krikoid kartilaj seviyesi veya omohyoid kasının internal juguler ven ile kesiştiği seviyedir. Lateralde SCM'nin derin yüzü, medialde karotis arter kenarıyla sınırlıdır. Seviye III düğümleri, sıklıkla seviye II ve V'den gelen lenfleri toplar nazofarenks kanseri hastalarında bu nodların tutulma oranı %45 olarak bildirilmektedir. Klinik olarak seviye III çoğunlukla radyoterapi CTV'sine dahil edilir; çünkü yukarı seviyelerde (II veya retrofaringeal) hastalık varsa alt seviyelere yayılma olasılığı yüksektir. Seviye III tutulumu, hastalığın lokoregional yükünün bir göstergesidir ve kapsamlı tedavi planlamasında önemli bir yer tutar (24).

2.1.4.4 Seviye IV (Alt Juguler ve Medial Supraklaviküler)

Seviye IV, iç juguler venin alt üçte birindeki düğümleri kapsar. Krikoid kartilajın kaudal kenarı üst sınırı, sternoklaviküler eklemin 2 cm üstü alt sınırıdır. Ön sınırı SCM'nin

ön kenarı, arka sınırı SCM'nin arka kenarıdır. Bu grup, seviyeler III ve V'den gelen akımları toplar. Nazofarenks kanserinde seviye IV tutulum oranı düşüktür (%11); tutulum genellikle yukarı basamaklardan (II veya III) devam eder (24).

2.1.4.5 Seviye V (Posterior Üçgen)

Seviye V, omuz bölgesinde “arka üçgen” olarak tanımlanan alanın düğümlerini içerir. SCM'nin arkasında, trapez kasının önünde yer alır. Seviye V, omuz kemeri alt kenarına kadar uzanır ve üst sınırı hyoid kemik, alt sınırı krikoid seviyesidir. Daha üst kesimde Va (scapula üstü), alt kesimde Vb (scapula altı) olarak ayrılabilir. Bu grup esas olarak spinal aksesuar sinir (XI) etrafındadır. Nazofarenks tümöründen seviye V'e metastaz oranı yaklaşık %25–27 civarındadır (24).

2.1.4.6 Seviye VI (Anterior Kompartman)

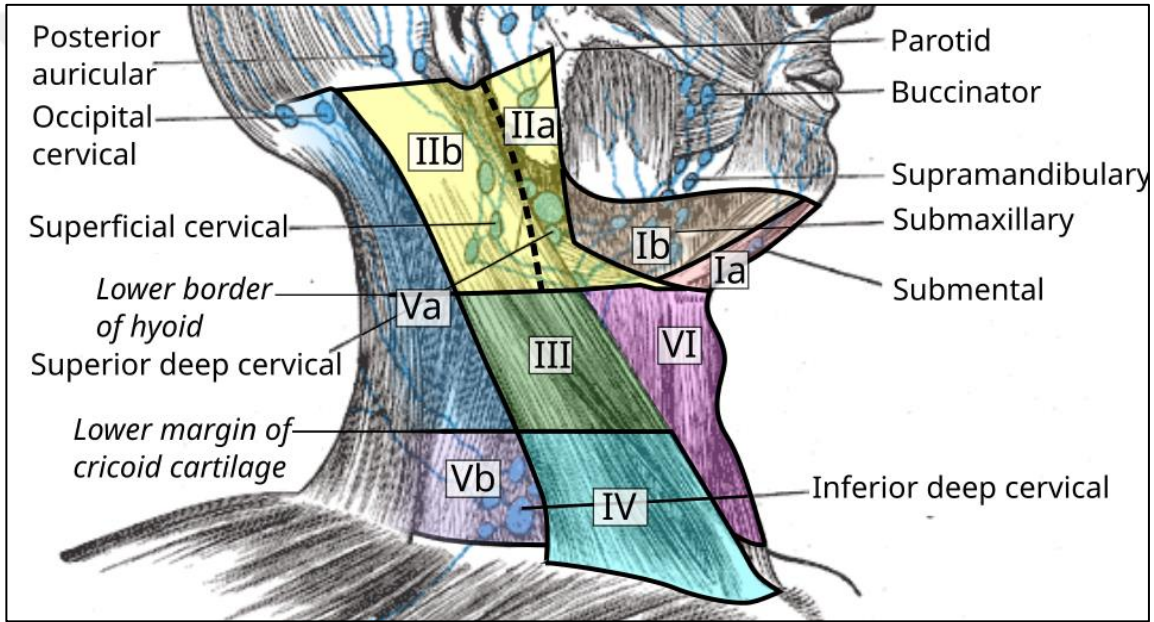
Seviye VI, tiroid kıkırdağı üst kenarı ile sternum manubri basisi arasında uzanan anterior boyun kompartmanıdır. Yüzeysel olarak anterior juguler nodları (VIa) ve derinde pre-laringeal, pre-trakeal, paratrakeal (reküren sinir) nodları (VIb) içerir. Önünde platisma, arkasında infrahiyoid kaslar ve boyun ortası visseraları yer alır. Nazofarenks kanserinde bu seviyeye metastaz çok seyrek; çalışmalarda %0–3'ü geçmez. Anatomi olarak ağız tabanı, dilaltı ve tiroid bölgesine yakın lenfleri alan bu bölge, nazofarenks kanserinde genellikle tutulmaz (24,25).

2.1.4.7 Seviye VII (Retrofaringeal ve Retrostyloid)

Seviye VII, nazofarenkse özgü retrofaringeal lenf nodları ve retrostyloid (jugular foramen civarı) nodları içerir. Retrofaringeal (VIIa) nodlar, C1'in üstünden hyoid kenarına kadar retrofaringeal boşlukta yer alır; önlerinde farenks kasları, arkasında prevertebral kaslar, lateralde karotis arteri bulunmaktadır. Nazofarenks epitelinden gelen lenfatik akımın ilk istasyonu oldukları için bu nodların tutulumu %64–69 gibi yüksek oranlardadır. Retrofaringeal metastaz, uzak metastaz ve nüks riskini artıran bağımsız prognostik faktördür. Retro-styloid (VIIb) nodlar ise internal karotid arter etrafında kranium tabanına kadar uzanır; bunlar da nazofarenksten drenaj alır ve ileri olgularda tutulabilir.

Radyoterapide retrofaringeal nodlar standart olarak bilateral hedef hacme dahil edilir. Retrofaringeal lenf nodu tutulumu, hastalığın daha ileri evreyle ve artmış uzak metastaz riskiyle ilişkili olduğundan, hastalık şiddetini artıran olumsuz bir prognostik faktör olarak değerlendirilir (26–28).

Servikal lenf nodu bölgeleri anatomik sınırları belirlenmiş Seviye I–VI (alt gruplar: IA–IB, IIA–IIB, VA–VB) şeklinde sınıflanır (Şekil 2). Bu sınıflama klinik evreleme ve radyoterapi hedef hacim tanımlamasında standarttır.



Şekil 2. Servikal lenf nodu seviyeleri ve alt bölümleri (IA, IB, IIA, IIB, III, IV, VA, VB, VI). Kaynak: Cervical lymph nodes and levels (Mikael Häggström, Wikimedia Commons). Lisans: CC0 1.0 (29)

2.1.5 Nazofarenks Kanseri Epidemiyolojisi

2020 yılında dünya genelinde nazofarenks kanseri (NFK) için yaklaşık 133.354 yeni vaka ve 80.008 ölüm tahmin edilmiştir. Bu rakamlar, sırasıyla her 100.000 kişi-yılı başına 1.5'lik yaşa standardize insidans oranına (ASIR) ve 0.9'luk yaşa standardize mortalite oranına (ASMR) karşılık gelmektedir. Hem yeni vaka hem de ölüm sayısı açısından en büyük yük Doğu Asya bölgesinde gözlenmiştir (vaka sayısı: 65.866/133.354,

%49,39; ölüm sayısı: 36.453/80.008, %45,56). Bu yükün en büyük kısmı Çin kaynaklıdır (vaka sayısı: 62.444/133.354, %46,82; ölüm sayısı: 34.810/80.008, %43,50) (30).

Nazofarenks kanseri, erkeklerde kadınlara kıyasla yaklaşık üç kat daha yüksek yaşa standardize insidans ve mortalite oranlarına sahiptir. İnsidans oranları dünya bölgeleri arasında değişiklik göstermektedir. En yüksek ASIR değerleri, hem erkekler hem de kadınlar için Güneydoğu Asya (sırasıyla 7.7 ve 2.5/100.000 kişi-yıl) ve Doğu Asya (sırasıyla 3.9 ve 1.5/100.000 kişi-yıl) bölgelerinde saptanmıştır. Benzer şekilde, en yüksek ASMR değerleri de yine Güneydoğu Asya'da (erkeklerde 5.4, kadınlarda 1.5/100.000 kişi-yıl) bulunmuştur (30).

2040 yılına gelindiğinde, yıllık yeni vaka sayısının 179.476'ya (2020'ye kıyasla 46.122/133.354 artışla %34,58 artış) ve ölüm sayısının 113.851'e (33.843/80.008 artışla %42,29 artış) ulaşacağı öngörülmektedir (30).

Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü tarafından yayımlanan en güncel "Türkiye Kanser İstatistikleri 2020" raporuna göre, yıl içerisinde toplam 195.581 yeni kanser vakası tespit edilmiştir. Bu vakaların cinsiyetlere göre dağılımı 109.832 erkek (%56.1) ve 85.749 kadın (%43.9) olarak bildirilmiştir. Aynı raporda, NFK olgularına ait veriler incelendiğinde, 2020 yılında Türkiye genelinde toplam 762 yeni vaka saptanmış olup; bunların 574'ü erkek (%75.3), 188'i ise kadın (%24.7) hastalardır (31).

2.1.6 Nazofarenks Kanseri Etiyolojisi ve Patogenezi

Nazofarenks kanseri, özellikle Doğu ve Güneydoğu Asya, Kuzey Afrika ve bazı yerli topluluklarda endemik olarak görülür. Epstein-Barr virüsü (EBV) enfeksiyonu genellikle asemptomatik olup dünya genelinde nüfusun %90'ından fazlasını etkilerken, sadece belirli popülasyonlar NFK geliştirme eğilimindedir. Bu durum, viral enfeksiyonun yanı sıra genetik yatkınlık ve çevresel faktörlerin (sigara, diyet, mesleki maruziyet) de patogeneze rol oynadığını düşündürmektedir (32).

Nazofarenksin anatomik olarak derin yerleşimli ve erişimi güç bir bölgede bulunması, ayrıca semptomların genellikle özgül olmaması nedeniyle, NFK vakalarının büyük bir kısmı ileri evrelerde tanı almaktadır. Tedaviye rağmen hastaların %5 ila %30'unda lokal rekürrens ve uzak metastaz görülebilmektedir (32).

Histolojik olarak NFK; keratinizan skuamöz hücreli karsinom (tip 1), non-keratinizan karsinom (tip 2) ve diferansiye olmamış karsinom (tip 3) olmak üzere üç ana gruba ayrılır. Endemik bölgelerde görülen tip 2 ve 3 tümörlerde EBV varlığı %100'dür. Non-spesifik semptomlar nedeniyle hastaların çoğu ileri evrelerde tanı almaktadır ve %5-30 oranında tedavi sonrası nüks gelişmektedir (32).

EBV'nin NFK'deki onkojenik rolü, hem latent hem de litik faz ürünleri aracılığıyla çok yönlüdür. Viral latent proteinler (EBNA1, LMP1, LMP2 vb.), konak hücre gen ekspresyonunu ve epigenetik regülasyonları değiştirerek hücre proliferasyonu, anti-apoptoz, anjiyogenez, invazyon gibi kanser süreçlerini tetikler. Ayrıca, bazı çalışmalar EBV'nin litik faz gen ürünlerinin de tümör progresyonuna katkıda bulunduğunu göstermektedir. Özellikle BZLF1 ve BRLF1 gibi erken faz genlerinin ekspresyonu, viral reaktivasyonun yanı sıra bağışıklık cevabının modülasyonu, anjiyogenez ve metastaz süreçlerini etkileyebilir (32).

Genetik yatkınlık açısından HLA polimorfizmleri, TLR8 gibi bağışıklıkla ilişkili genlerdeki varyasyonlar ve EBV ile etkileşimde bulunan proteinleri kodlayan genlerin (ör. ITGB6, BCL2L12, NEDD4L) varyantları, NFK gelişiminde önemli rol oynayabilir. Çevresel kanserojenlerin (ör. sigara dumanı, asetaldehit) EBV reaktivasyonunu tetiklediği ve bu yolla karsinogenezi artırdığı da gösterilmiştir (32).

EBV, yaşam boyu kalıcı enfeksiyon oluşturabilir. NFK'nin gelişiminde EBV'nin latent fazda ifade ettiği onkoproteinler (özellikle LMP1 ve EBNA1), hücre proliferasyonunu artırıcı, apoptozu baskılayıcı ve immün kaçışa neden olan moleküler yolları aktive etmektedir (33).

EBV'ye karşı gelişen antikolar, NFK tanısı ve taramasında yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip olmaları nedeniyle önemli biyobelirteçler arasında yer almaktadır. Bu

antikorlar, maliyet açısından uygun ve uygulanması kolay yöntemlerle ölçülebildikleri için özellikle birinci basamak sağlık hizmetlerinde rahatlıkla kullanılabilir. EBV kapsül antijenine karşı oluşan IgA antikorları (VCA/IgA), NFK tanısında yaklaşık %90 oranında sensitivite ve spesifite sağlayarak klinik kullanıma uygunluk göstermektedir (34).

Bununla birlikte, tanı başarısını artırmak amacıyla birden fazla EBV ilişkili serolojik belirtecin birlikte değerlendirilmesi önerilmektedir. Nitekim VCA/IgA ile birlikte kullanılan EBV nükleer antijen 1'e karşı IgA antikorları (EBNA1/IgA), özellikle ELISA tabanlı testlerde yüksek tanısal doğruluk sunmaktadır. Yapılan retrospektif bir çalışmada bu iki belirtecin kombinasyonu ile %95 sensitivite ve %94 spesifiteye ulaşıldığı gösterilmiştir. Bu veriler, EBV ilişkili serolojik testlerin, NFK için hem erken tanı hem de kitlesel tarama açısından değerli araçlar olabileceğini ortaya koymaktadır (34).

2.1.7 Nazofarenks Kanseri Histopatolojisi ve WHO sınıflaması

Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) 5. baskı "Head and Neck Tumours" kitabı, nazofarenks epitel kaynaklı maligniteleri esas olarak üç ana grupta ele alır: keratinize skuamöz hücreli karsinom (K-SHK) non-keratinize karsinom (diferansiye ve diferansiye olmayan) ve diğer nadir epitel tümörleri (örn. Tiroid benzeri düşük dereceli nazofaringeal papiller adenokarsinom, tükürük bezi tipinde karsinomlar, çok nadiren NUT veya nöroendokrin karsinomlar) (Tablo 1.). Bu sınıflama; histomorfoloji, immünohistokimya ve moleküler özellikleri birlikte vurgular (35,36).

Tablo 1. WHO 5. baskıya göre nazofarenks epitel malignite sınıflaması

Ana grup	Alt tip(ler)
Keratinize SHK	-
Non-keratinize karsinom	Diferansiye, Diferansiye olmayan
Diğer	Tiroid benzeri düşük dereceli nazofaringeal papiller adenokarsinom, tükürük bezi tipinde karsinomlar, çok nadiren NUT veya nöroendokrin karsinomlar

K-SHK klasik keratinize yassı hücreli karsinom özellikleri gösterir; mikroskopide interselüler köprüler ve keratin inci odakları izlenebilir. Histolojik olarak diğer baş-boyun bölgesi keratinize skuamöz karsinomlarından farkı yoktur. EBV ile ilişkisi genellikle zayıftır; endemik bölgelerde dahi bu alt tipte EBV sık görülmez. Keratinize NFK daha çok sigara gibi çevresel faktörlerle ilişkili olup, EBV endemisinin düşük olduğu bölgelerde oransal olarak daha sık izlenir. Klinik olarak, diğer alt tiplere göre radyoterapiye daha az duyarlı olabileceği bildirilmiştir (36).

Diferansiye non-keratinize karsinom, keratinleşme göstermeyen skuamöz karsinom olup diferansiye (iyi veya orta derecede farklılaşmış) hücre yapısına sahiptir. Tümör hücreleri skuamöz hatlara ait olup keratin üretmez; buna rağmen hücre sınırları belirgindir ve “transizyonel” epitelyal bir görünüm sergilenebilir. Non-keratinize karsinomlar, nazofarenks kanserlerinin en sık görülen alt tiplerini oluşturur ve diferansiye ve diferansiye olmayan (undiferansiye) varyantları içerir (37). EBV ile güçlü ilişki gösterirler; non-keratinize NFK’lerin büyük kısmı EBV pozitifdir (36).

Diferansiye olmayan non-keratinize karsinom ise non-keratinize grubun kötü diferansiye varyantıdır. Lenfoepityeliyoma olarak da bilinen bu alt tip, belirgin bir lenfoid stromal infiltrasyonla karakterizedir. Mikroskopide tümör adaları veya yapışık hücre yığınları, bol miktarda lenfosit ve plazma hücresi ile iç içe görülür (36). Tümör hücreleri yuvarlak/oval çekirdekli, belirgin nükleollü bir dizilim gösterir; hücre sınırları silik olup tek tek ayırt edilemez. EBV ile çok güçlü ilişki mevcuttur ve endemik bölgelerde undiferansiye NFK olgularının hemen hemen tamamında EBV genomu saptanır (36,38).

Bazaloid skuamöz hücreli Karsinom nazofarenkste nadir görülen bir varyant olup küçük bazaloid, morfolojide hücre adacıkları ve kribriiform paternlerle seyredir. Histolojik görünümü, orofarenks gibi diğer bölgelerin bazaloid skuamöz karsinomlarına benzerdir (38). Bu alt tip, DSÖ 2022’de ayrı bir varyant olarak tanımlansa da oldukça seyrek izlenir. EBV ile ilişkisi net değildir; bazaloid karsinomlarda EBER sonucu değişken olup çoğunlukla negatif bulunur (38).

Nazofarenks kanserinin nadir diğer epiteliyal alt tipleri; adenokarsinom, adenoid kistik, mukoepidermoid ve malign pleomorfik adenom olarak sıralanabilir (39).

2.1.8 Nazofarenks Kanserinde Görüntüleme Yöntemleri

Nazofarenks kanserinde görüntülemenin ana hedefleri; primer tümörün yerel yayılımını (kafa tabanı, paranasal yapılar, perinöral/intrakraniyal uzanım), bölgesel nodal tutulumu (özellikle retrofaringeal nodlar) ve uzak metastazları saptamak; ardından radyoterapi hedef hacimlerinin doğru tanımlanmasına ve yanıt/izlem değerlendirmesine zemin hazırlamaktır. Bu bağlamda MRG T-evrelemede birinci tercihtir, Pozitron Emisyon Tomografisi / Bilgisayarlı Tomografi (PET/BT) uzak hastalık ve şüpheli nodlar için yüksek duyarlılık sağlar; bilgisayarlı tomografi ise kortikal kemik ve kalsifikasyon değerlendirmesinde tamamlayıcıdır (40,41).



Şekil 3. NFK’de manyetik rezonans görüntüleme (MRG) örneği. (a) Aksiyel kesitte nazofarenks düzeyinde primer tümöre ait yumuşak doku kitlesi (ok), (b) sagittal kesitte lezyonun nazofarenks posterior duvar komşuluğundaki uzanımı (ok) ve (c) koronal kesitte primer lezyonun lateral uzanımı (ok) izlenmektedir.

Yüksek yumuşak doku çözünürlüğü sayesinde MRG; parafaringeal alan, pterigopalatin fossa–vidian kanalı, kafa tabanı iliği (klivus, petröz apeks), dural/intrakraniyal uzanım ve perinöral yayılım (V2/V3) gibi kritik bölgelerin değerlendirilmesinde üstündür. T-evrelemede MRG’nin PET/BT ve BT’ye üstün olduğu; ancak kortikal kemik erozyonu için BT’nin tamamlayıcı değer taşıdığı vurgulanır (40,42).

Kontrastlı çok kesitli BT; kafa tabanı korteksi, foraminal kenarlar ve ossöz erozyon

değerlendirmesinde MRG'yi tamamlar. Dental artefaktlar sınırlayıcı olabilir; buna karşın acil durumlarda ve kontraendikasyon varlığında (MRG uygun değilse) temel ilk değerlendirme aracı olarak kullanılabilir (40).

PET/BT; klinik ve morfolojik görüntülemeye N ve özellikle M evrelemede ek değer sağlar. Şüpheli fakat morfolojik olarak sınırda nodların doğrulanması, bazal metabolik tümör volümü (MTV) ve toplam lezyon glikolizi (TLG) gibi parametrelerin prognostik kullanımı ve RT planlamasında görüntü füzyonu başlıca katkılarıdır. PET/BT, T-evrelemede MRG'den zayıftır; kafa tabanı/perinöral yayılım için MRG tercih edilir. Tedavi sonrası yanlış pozitifliği azaltmak için değerlendirmenin tedaviden ≥ 10 –12 hafta sonra yapılması önerilir (43–45).



Şekil 4. NFK’de 18F-FDG PET/BT görüntüleme örneği. (a) MIP görüntüsünde primer nazofarengeal odakta artmış FDG tutulumu ve eşlik eden servikal lenf nodunda hipermetabolik tutulum; (b) sagittal füzyon PET/BT kesitinde primer tümör tutulumu; (c) koronal füzyon PET/BT kesitinde primer lezyonun hipermetabolik görünümü; (d) aksiyel füzyon PET/BT kesitinde servikal lenf nodu metastazi ile uyumlu hipermetabolik lenf nodu

Nazofarenks kanserinde retrofaringeal nodlar (RFLN) sık tutulan istasyonlardır.

MRG, RFLN saptamada duyarlıdır; kısa eksende ≥ 5 mm eşiği uzun yıllardır şüpheli kabul edilirken, yeni çalışmalarda ≥ 6 mm eşik değerinin prognostik açıdan daha tutarlı olabileceği gösterilmiştir. Santral nekroz, düzensiz kenar, anormal kümeleşme ve ektranodal yayılım bulguları malignite lehinedir. Diğer boyun düzeylerinde genel kısa eksen eşikleri seviye II için ≥ 11 mm, diğerleri için ≥ 10 mm olup; morfolojik şüphe bulguları eşiklerden daha değerlidir (25,46,47).

Radyoterapi öncesi planlama bilgisayarlı tomografisi çekilmesi zorunludur; tanısal MRG ve PET/BT ile füzyon yapılarak tedavi volümleri netleştirilir (44).

2.1.9 Nazofarenks Kanserinde Evreleme

Nazofarenks kanserinde evrelendirme, uluslararası ölçekte en güvenilir çerçeve olarak Uluslararası Kanser Kontrol Birliği ve Amerikan Kanser Ortak Komitesi (UICC/AJCC'nin) tümör, nod, metastaz (TNM) sistemine dayanır. Yoğunluk ayarlı radyoterapi (YART) dâhil radyoterapi tekniklerindeki ve görüntüleme yöntemlerindeki ilerlemeler, sınıflamanın düzenli aralıklarla güncellenmesini zorunlu kılmıştır (48).

Öte yandan UICC'nin TNM 9. baskısı 2025'te yayımlanmış olup, küresel uygulamanın 1 Ocak 2026'dan itibaren başlaması önerilmektedir (49).

Nazofarenks kanseri için TNM evrelemesinde, 8. baskı (2017) ile 9. baskı (2025) arasında yapılan temel revizyonlar aşağıda sıralanmıştır:

- 1) T kategorisi: Değişiklik yok (50).
- 2) N kategorisi : İleri radyolojik ektranodal yayılım (ENE), N3 için açık olarak eklendi. İleri ENE kavramı komşu kas, cilt ve/veya nörovasküler yapılara kesin yayılımın görüntüleme ile gösterilmesi şeklinde tanımlandı (50).
- 3) M1 kategorisi ikiye ayrıldı: M1a (≤ 3 uzak lezyon), M1b (> 3 uzak lezyon) (50).
- 4) Evre gruplaması: Evre I genişletildi: T1–T2N0–N1 artık Evre I; ayrıca IA (T1–T2N0) ve IB (T1–T2N1) olarak alt gruplara ayrıldı. T3/N2 Evre II'ye, T4/N3 Evre III'e

çekildi (TNM-8’de sırasıyla Evre III ve IVA idi). Evre IV yalnızca metastatik hastalık için kullanılıyor ve IVA (M1a) / IVB (M1b) olarak ikiye ayrıldı (50).

Tablo 2. Amerikan Kanser Ortak Komitesi (AJCC) 2025 yılında yayınlanan 9. versiyonuna göre Nazofarenks Kanseri için TNM (T, N, M) Tanımları AJCC Cancer Staging Manual, 2025)

Primer Tümör (T)	
Tx	Primer tümör değerlendirilemedi.
T0	Primer kanıtı yok, EBV-pozitif nodal tutulum var.
Tis	Karsinoma in situ
T1	Tümör nazofarenkse sınırlı veya orofarenks/nazal boşluğa uzanım, parafaringeal tutulum yok.
T2	Parafaringeal boşluk ve/veya komşu yumuşak dokularda tutulum varlığı. (medial/lateral pterigoid, prevertebral kaslar)
T3	Kafa tabanı kemik yapıları (pterigoid yapılar dahil), paranasal sinüsler veya servikal vertebra invazyonu varlığı.
T4	İntrakraniyal yayılım ve/veya kranial sinir, hipofarenks, orbit (inferior orbital fissür dahil), parotis tutulumu ya da lateral pterigoid kasın anterolateral yüzünü aşan geniş yumuşak doku invazyonu varlığı.
Boyun Lenf Nodları(N)	
Nx	Nodal tutulum değerlendirilemedi.
N0	Nodal metastaz saptanmadı.

N1	Krikoid alt sınırın üstünde, ≤6 cm; ileri ektranodal yayılım (ENE) yok; tek taraf servikal ve/veya tek/çift taraf retrofaringeal mevcut.
N2	İki taraf servikal, ≤6 cm; krikoid üstünde; ileri ENE yok
N3	Aşağıdakilerden biri: >6 cm veya krikoid altına uzanım veya ileri radyolojik ENE varlığı. (komşu kas/cilt/nörovasküler yapılara net yayılım)
Uzak Metastazlar(M)	
M0	Uzak metastaz yok
M1a	≤3 uzak metastatik lezyon varlığı.
M1b	>3 uzak metastatik lezyon varlığı. (aynı veya farklı organlarda olabilir).

Tablo 3. Amerikan Kanser Ortak Komitesi (AJCC) 2025 yılında yayınlanan 9. versiyonuna göre Nazofarenks Kanseri Evre Grupları

		T1	T2	T3	T4
M0	N0	IA	IA	II	III
	N1	IB	IB	II	III
	N2	II	II	II	III
	N3	III	III	III	III
M1	M1a	IVA			
	M1b	IVB			

2.1.10 Nazofarenks Kanseriinde EBV-DNA'nın Yeri

Nazofarenks kanseri tümör hücreleri EBV genomunu taşır; dolaşımdaki hücre-dışı DNA içinde ölçülebilen plazma EBV-DNA bu nedenle tanı, prognostik sınıflama,

tedavi yanıtı ve izlemde yararlı bir biyobelirteçtir. Kılavuzlar EBV-DNA'yı rutin evreleme şemasına dahil etmese de, tanıyı destekleyen ve prognozu öngören yardımcı bir araç olarak önermektedir (51).

Örnekleme ve ölçüm için tercih edilen örnek EDTA plazmadır; gerçek zamanlı kantitatif PCR (qPCR) ile genellikle BamHI-W veya EBNA1 hedefleri kullanılır. Laboratuvarlar arası uyumu artırmak için ölçümlerin WHO 1. Uluslararası EBV Standardı (NIBSC 09/260) ile IU/mL cinsinden kalibre edilmesi önerilir (52).

Klinik pratikte tarama amaçlı Hong Kong'da yürütülen toplum taramasında plazma EBV-DNA iki aşamalı test algoritması asemptomatik NFK'yi yüksek doğrulukla yakalamıştır (duyarlılık %97, özgüllük %99). Endemik olmayan popülasyonlarda rutin tarama için veri sınırlıdır (53).

Başlangıç EBV-DNA düzeyi PSK/GSK/UMSK ile güçlü biçimde ilişkilidir; yüksek düzeyler belirgin risk artışıyla seyreder (54).

Tedavi sırasında ve tedavi bitiminde EBV-DNA'da hızlı düşüş ve negatifleşme iyi yanıtla, kalıcı pozitiflik ise rezidüel hastalık ve erken nüksle ilişkilidir. Kılavuzlar tedavi sonrası değerlendirmede EBV-DNA'yı destekleyici olarak kullanmayı önerir (51).

Takipte EBV-DNA yükselişi klinik/radyolojik incelemeyi tetikleyen bir erken uyarıdır; yıllık veya klinik şüphe olduğunda daha sık ölçüm önerileri bulunmaktadır. (55).

2.1.11 Nazofarenks Kanserinde Prognostik Faktörler

Nazofarenks kanserinde prognostik değerlendirme, hastaya ait klinik faktörler (yaş, komorbidite, beslenme durumu, vb.), tümöre ait özellikler (TNM evresi, histolojik tip, EBV DNA yükü, görüntüleme parametreleri) ve tedaviyle ilişkili değişkenlerin (uygulanan tedavi modaliteleri, teknik, tedaviye uyum ve yanıt) tümünü kapsayan bütüncül bir yaklaşımla yapılmalıdır.

Hastaların yaşı prognostik bir faktördür. 50 yaş altındaki (erken başlangıçlı) hastaların, daha ileri yaşta tanı alanlara göre daha iyi sağkalım oranlarına sahip olduğu gösterilmiştir (56).

Epidemiyolojik olarak kadınlarda NFK daha nadir görülse de, çeşitli çalışmalarda kadın cinsiyetin prognostik avantaj sağladığı bildirilmiştir. Özellikle pre-menopozal yaşlarda kadın hastaların genel sağkalım ve uzak metastazsız sağkalım oranları erkeklerden daha yüksek bulunmuştur. Örneğin 5 yıllık sağkalım kadınlarda %87 iken erkeklerde %82 olarak raporlanmıştır (57).

Tedavi öncesi beslenme ve inflamatuvar durumun bir göstergesi olan Prognostik Nutrisyonel İndeks (PNI) son yıllarda önem kazanmıştır. Bir çalışmada düşük PNI değerleri, daha kötü genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım ile ilişkili bulunmuştur. Çok değişkenli analizlerde de düşük PNI, ileri T ve N evresiyle birlikte bağımsız olarak kötü prognostik faktör olarak saptanmıştır. Bu nedenle NFK'li hastalarda albümin düzeyi ve lenfosit sayısını içeren PNI gibi beslenme göstergeleri prognostik modellerde kullanılmaya başlanmıştır (58).

Tedavi öncesi anemi varlığı, baş-boyun kanserlerinde olduğu gibi NFK'de de tümör oksijenasyonunu etkileyerek sonuçları kötüleştirebilir. Nitekim, bir çalışmada hastaların %24'ünde tedavi başlangıcında anemi (Hb <12 g/dL kadın, <13 g/dL erkek) saptanmış ve anemik hastaların anemik olmayanlara kıyasla daha kısa genel sağkalım (GSK), yerel bölgesel yinelemesiz sağkalım (YBYSK), progresyonsuz sağkalım (PSK) sürelerine sahip olduğu gösterilmiştir. Özellikle hemogloblin <11,0 g/dL eşiğinin prognostik önemi vurgulanmıştır. Tedavi öncesi Hb <11 g/dL olan hastalarda 5 yıllık OS, YBYSK ve PSK oranları anlamlı derecede daha düşüktür ve bu eşik değerin prognostik gücü, genel anemi tanımından daha yüksek bulunmuştur (59).

Gross Tümör Volume (GTV) primer tümörün veya lenf nodlarının görüntüleme ile ölçülen hacmini ifade eder. GTV değeri büyüdükçe, tedavi sonuçlarının kötüleştiği pek çok çalışmada gösterilmiştir. Bir derlemede, büyük primer tümör hacminin (> yaklaşık 30–33 mL), küçük hacimli tümörlere kıyasla genel sağkalımı anlamlı düzeyde düşürdüğü

saptanmıştır. Örneğin, bir çalışmada 33 mL üzeri primer GTV'ye sahip hastaların 5 yıllık sağkalımı %66.7 ile sınırlı kalırken, 33 mL altı GTV'li hastalarda %87.3'e ulaşmıştır. Çok değişkenli analizlerde de GTV, TNM evresinden bağımsız bir prognostik faktör olarak ortaya çıkmıştır; birden fazla çalışmanın meta-analizinde büyük primer tümör hacmi için ölüm riskinin yaklaşık 1.5–3 kat arttığı rapor edilmiştir. Benzer şekilde, nodal GTV (lenf nodu tümör hacmi) yüksek olan hastalarda uzak metastaz ve ölüm riski belirgin derecede yükselmektedir ve nodal GTV büyük olanlarda uzak metastaz riskinin 5–6 katına çıktığı bildirilmiştir (54).

PET/BT ile 18F-florodeoksiglukoz (18F-FDG) kullanan görüntüleme, NFK'de metabolik aktiviteyi ve tümör yükünü değerlendirir. PET görüntülerinden türetilen SUVmax (Maksimum Standardize Tutulum Değeri), MTV (Metabolik Tümör Hacmi) ve TLG (Total Lezyon Glikolizi) gibi parametreler prognostik değer taşımaktadır. Yapılan çalışmalarda yüksek SUVmax değeri, tümörün daha agresif biyolojisine işaret etmekte ve daha fazla progresyon riski getirmektedir Metabolik hacim ölçütleri olan MTV ve TLG, tümörün hem boyutunu hem metabolik aktivitesini yansıttıkları için daha da güçlü prognostik göstergeler kabul edilir. Nazofarenks kanseri hastalarını içeren çalışmalardan yapılmış bir meta-analiz, tedavi öncesi MTV veya TLG yüksek olan grupta sağkalım sonuçlarının belirgin derecede kötü olduğunu ortaya koymuştur (60).

2.2 Tedavi

2.2.1 Radyoterapi

Nazofarenks kanseri tedavisinde RT temel tedavi yöntemidir. Cerrahi, nazofarenksin anatomik konumu ve hayati nörovasküler yapılara yakınlığı nedeniyle genellikle ilk seçenek değildir. Tedavi hedefi, primer tümörün ve bölgesel lenf nodlarının eradikasyonu, organ fonksiyonlarının korunması ve uzak metastaz riskinin azaltılmasıdır. Erken evrelerde (Evre I–II) küratif amaçla tek başına RT uygulanabilir; özellikle YART tekniği kullanıldığında seçilmiş evre II tümörlerde sadece RT ile yüksek başarı elde edilebilmektedir (51).

Daha ileri evrelerde (Evre III–IVA) eşzamanlı platin bazlı kemoterapi ile kombine kemoradyoterapi standart tedavi kabul edilir (61).

Günümüzde RT tekniklerindeki gelişmeler, nazofarenks kanserinde tedavi başarısını ve güvenliğini artırmıştır. Özellikle YART, tümör bölgesine dozu yüksek doğrulukla verebilme ve çevre kritik organları koruyabilme avantajları sayesinde geleneksel 2B-RT veya 3B-KRT'ye üstünlük sağlamıştır (61).

Nazofarenks RT planlaması için hasta sırtüstü düz zeminde baş altına standart plastik yastıkla, baş-boyun-gövde BT masasına paralel olacak biçimde kollar yanlarda, omuzlar aynı yükseklikte ve bacaklar düz pozisyonda en az 4–5 noktalı termoplastik maske ile immobilize edilir; izomerkez hedef hacme yakın, kıvrımsız bir referans yüzeyde (burun ucu/kulak gibi çıkıntılardan kaçınarak) seçilir; 2–3 mm kesitlerle vertex'ten suprasternal çentiğin yaklaşık 2 cm altına ve omuzları kapsayacak alanı içeren kontrastlı planlama BT çekilir, elde edilen BT, kemik işaretleri temel alınarak aynı pozisyon/merkez ve benzer kesit kalınlığı-uzunlukta çekilmiş MRG ile füzyon yapılır ve MRG primer ve nodal hedef belirlemede esas alınır (39).

Yoğunluk ayarlı radyoterapi ile hedef hacimlerin istenen dozlarla tam olarak kapsanması mümkün olurken, baş-boyun bölgesindeki beyin, omurilik, parotis gibi riskli organlar daha iyi korunur. Ayrıca YART teknikleri, simültane entegre boost (SIB) yaklaşımları sayesinde tedavi süresini uzatmadan doz yoğunluğunu artırmaya olanak tanır (61).

Nazofarenks kanserinde kür sağlanabilmesi için radyoterapide yüksek radyasyon dozlarına çıkılması gerekir. Makroskopik tümörün eradikasyonu için genellikle 70 Gy civarında bir tümörisidal doz gerekli görülmektedir (62).

Modern uygulamalarda YART ile SIB tekniği kullanılarak farklı hedef hacimlere aynı anda farklı dozlar verilir. Örneğin, primer tümör ve tutulum gösteren lenf nodu bölgelerini içeren yüksek riskli hacme genellikle toplam 66–70 Gy uygulanırken, subklinik hastalık riski taşıyan bölgelere eşzamanlı olarak 54–60 Gy arası daha düşük dozlar verilir (61).

Klasik fraksiyonasyon genellikle günde 1.8–2.0 Gy standart fraksiyon dozu iken, SIB tekniğinde yüksek riskli hedef hacme günde yaklaşık 2.1–2.2 Gy verilirken, orta–düşük riskli hacimlere aynı anda daha düşük fraksiyon dozları verilir. Bu yöntem, tümör kontrolünü optimize ederken; normal dokuların tolerans dozlarını aşmamayı sağlar. Örneğin; RTOG 0225 protokolünde primer tümör ve pozitif lenf nodlarına 70 Gy/33 fraksiyon (günlük yaklaşık 2.12 Gy), elektif nodal CTV'lere 59.4 Gy/33 fraksiyon (yaklaşık 1.8 Gy) uygulanmıştır (63,64).

Yoğunluk ayarlı radyoterapiyi sağladığı avantajla bazı merkezler tümörün radyorezistan kısımlarına veya ileri T evrelerine daha yüksek dozlar verme imkânını araştırmıştır. Örneğin, hiperfraksiyone veya akselere şemalarla toplam dozu artırma denemeleri olmuştur. Ancak güncel veriler, 70 Gy üzerindeki doz eskalasyonunun rutin olarak tüm hastalarda ek fayda sağlamadığını, toksisiteyi artırabileceğini düşündürmektedir. Bu yüzden standart olarak 66–70 Gy aralığı optimal kabul edilir (51).

Nazofarenks RT hedef hacimlerinde görüntüleme ve genel ilke olarak kontrastlı planlama BT ile MRG füzyonu esastır; PET/BT nodal değerlendirmeye yardımcıdır. Makroskopik primer hastalık GTVp, görüntüleme/klinik muayene ile saptanan nodal hastalık GTVn olarak çizilir (22).

Primer hacimler 5+5 mm yaklaşımı genel kural olarak kabul edilir. Yüksek riskli primer CTV (CTVp1), GTVp + 5 mm izotropik genişleme ile; orta riskli CTV (CTVp2) ise CTVp1 + 5 mm genişleme ve anatomik düzenlemelerle oluşturulur. CTVp1'in tüm nazofarenks mukozasını kapsaması konusu merkezler arasında değişmekle birlikte, modern MRG ile saptanamayan okkült tutulum riski düşük olduğundan bazı merkezler CTVp1'i daha sınırlı tutar (22).

CTVp2'de marj sonrası rehberlere göre bazı anatomik bölgeler dahil edilir. Tüm hastalarda bilateral foramen rotundum, ovale, lacerum; arka nazal kavite ve maksiller sinüs posteriorundan 5 mm; pterygopalatine fossa/pterygomaksiller fissür; paraфарingeal alan ve klivus ön 1/3 profilaktik kapsama önerilir. Evreye göre: T1–2'de sfenoidin

inferioru; T3–4’te tüm sfenoid ve ipsilateral kavernöz sinüs eklenir; klivus tutuluyorsa tam klivus tedavi alanına girer (22).

Nodal çizimlerde ise tutulu lenf noduna (GTVn) 5 mm eklerenek CTVn1 oluşturulur ancak ECE varsa 10 mm eklenebilir. Ardından komşu kas/fasya sınırlarına göre anatomik düzenlemeler yapılır (22).

Elektif nodal volüm (CTVn2) oluşturulurken tüm T/N evrelerinde bilateral RPLN + seviye II–III–Va standarttır; nodal pozitiflik durumuna göre IV/Vb ve seçilmiş koşullarda Ib eklenebilir. Bu öneri, NFK’nin bilateral drenaj paterni ve tutulum dağılımı verilerine dayanır (22).

Doz reçetelendirmede ise makroskopik hastalık (GTVp/GTVn ve ilgili CTVp1/CTVn1) genellikle 66–70 Gy tam terapötik doz; CTVp2/CTVn2 ise 50–60 Gy aralığında SIB ile aynı planda verilir (65).

Güncel konsensus 2018 uluslararası kılavuzunun güncellenmiş versiyonu, doz seviyelerine göre CTV’lerin netleştirilmesini ve uygun hastada neoadjuvan KT sonrası daha optimize/kişiselleştirilmiş alan kullanımını vurgulamaktadır (66).

2.2.2 Kemoterapi

Nazofarenks kanserinde hastalarda kemoterapinin farklı zamanlamalarda eklenmesi sağkalımı belirgin şekilde iyileştirmektedir. Eşzamanlı kemoradyoterapi (radyoterapiyle birlikte sisplatin bazlı kemoterapi) ileri evrelerde tedavinin temelidir; örneğin Intergroup-0099 çalışmasında sadece radyoterapiye kıyasla eşzamanlı sisplatin ve ardından adjuvan fluorourasil (5-FU) ve sisplatin verilmesiyle 3 yıllık genel sağkalım %50’den yaklaşık %75’e yükselmiştir (67).

Güncel çalışmalar ise indüksiyon kemoterapisinin ek faydasını göstermiştir: Zhang ve arkadaşlarının 2019 tarihli faz III çalışmasında kemoradyoterapi öncesi uygulanan 2-3 kür platin bazlı indüksiyon gempitabin-sisplatin (GP) rejimi ile uzak metastaz riski azalırken 3 yıllık nüksüz sağkalım oranı %76’dan %85’e yükselmiştir. (68).

Bu nedenle güncel uluslararası kılavuzlar, lokal ileri (ör. T3-4 ve/veya N2-3) nazofarenks kanserinde eşzamanlı kemoradyoterapiye indüksiyon kemoterapisinin eklenmesini güçlü şekilde önermekte; adjuvan kemoterapi ise indüksiyon uygulanmamışsa yüksek riskli hastalarda düşünülmeyle birlikte, rutin kullanımda eskisine göre daha az tercih edilmektedir (69).

Tipik uygulamalarda eşzamanlı kemoterapi için sisplatin (3 haftada bir 100 mg/m²) standart olup; indüksiyon için en sık GP rejimi önerilmekte, alternatif olarak TPF (docetaksel-sisplatin-5FU) veya PF (sisplatin-5FU) gibi rejimler de kullanılabilmektedir (55).

2.2.3 Hedefe yönelik tedaviler

Hedefe yönelik tedaviler genellikle lokal ileri evrede rekürrens gelişmiş veya metastatik süreçlerde gündeme gelmektedir. Özellikle sisplatin ve karboplatine uygun olmayan lokal ileri hastalarda EGFR antikoruna karşı geliştirilmiş setüksimab kullanılabilir (39).

Rekürren/metastatik hastalıkta ise kemoterapiye immünoterapi eklenmesi birinci basamak tedavide standart haline gelmiştir; toripalimab + gemsitabin/sisplatin kombinasyonu ve sonrasında idame toripalimab JUPITER-02 faz III çalışmasında PSK ve GSK'yı anlamlı olarak uzatmıştır (70).

2.2.4 Cerrahi

Nazofarenks kanserinde birincil tedavi radyoterapi/kemoradyoterapidir; cerrahinin rolü ise esas olarak kurtarma amacıyla ve dikkatle seçilmiş olgularla sınırlıdır. Primer bölgede rezidü hastalık ya da lokal rekürrens varlığında nazofarenjektomi düşünülebilir. Boyunda tedavi sonrası persistan ya da yineleyen nodal hastalıkta kurtarma boyun diseksiyonu uygulanabilir. Retrofaringeal lenf nodu rekürrensinde uygun hastalarda transoral, endoskopik veya transservikal yaklaşımlarla cerrahi eksizyon seçeneği vardır. Tedaviye bağlı komplikasyonlar (ör. osteoradyonekroz, kalıcı fistül) ise debridman ve gerektiğinde vaskülarize flep rekonstrüksiyonu ile yönetilir (34).

2.2.5 Tedavinin Yan Etkileri

2.2.5.1 Akut Yan Etkiler (CTCAE v5)

Akut yan etkiler, tedaviden sonra genellikle ilk 3 ay içinde ortaya çıkan toksisiteler olarak tanımlanır. Patogeneizde, radyasyonun yol açtığı epitel/mukoza hücre kaybı, DNA hasarı ve buna eşlik eden inflamatuvar sitokin salınımı başlıca mekanizmalardır. Klinik yansımada; mukozit, bulantı–kusma, ağrı, tükürük salgısında azalma ve tat duyusunda bozulma, disfaji ile kilo kaybı, radyasyon dermatiti, ses değişikliği, RT alan içi saç dökülmesi ve yorgunluk yer alır (71).

Mukozit genellikle RT'nin 1–2. haftasında, toplam doz 10–20 Gy aralığını geçtikten sonra belirginleşir. Başlangıca çoğu kez tat duyusunda değişim, ağız kuruluğu ve yoğun/viskoz tükürük eşlik eder; tedavi sürdükçe semptomlar kademeli olarak artar. RT tamamlandıktan sonra çoğunlukla 1–3 hafta içinde gerilemeye başlar ve mukozal iyileşme hızla tamamlanır (39).

Radyasyon dermatiti için ciltteki bulgular tipik olarak RT'nin 2–3. haftasında ortaya çıkar (eritem, kuruluk, bazen deskuamasyon) ve tedavi bitiminden sonra da 2–4 hafta daha sürebilir; sonrasında kademeli iyileşme izlenir (39).

Sistemik tedavi olarak kullanılan platinler yüksek emetojeniktir; yoğun antiemetik profilaksi gerekir. Nefrotoksisite, elektrolit bozuklukları (özellikle Mg, K), nöropati ve miyelosupresyon gözlenebilir; CTCAE v5 laboratuvar eşikleri ve klinik etkene göre derecelendirir (72).

2.2.5.2 Geç Yan Etkiler (RTOG/EORTC)

Geç yan etkiler tedaviden aylar, yıllar sonra ortaya çıkan kalıcı yan etkilerdir. Özellikle tedavi alanına ve doza bağlı olarak farklı organ ve sistemlerde ortaya çıkmaktadırlar (39).

Tükürük bezlerinin hasarına bağlı persistan kserostomi, çürük ve periodontal hastalık riski artışı geç dönemde belirgindir; YART geç toksisiteleri anlamlı azaltır (55).

Pterigoid/çığneme kasları ve temporomandibuler eklem dozuna bağlı ağız açıklığında azalma (trismus) gelişebilir; YART çağında oranlar düşmüştür. Uzun takipli prospektif seriler trismusun düşük ama kalıcı olabileceğini gösterir (73).

Kohlea dozu ve sisplatin kümülatif dozu arttıkça geç sensörinöral işitme kaybı riski yükselir; kohlea için dozu mümkün olduğunca düşürmek önerilir (ortalama doz ve/veya maksimum doz daha düşük olduğunda risk azalır) (74).

Temporal lob nekrozu NFK'ye özgü yüksek doz bölgelerine yakınlık nedeniyle nadiren ciddi bir geç komplikasyondur; risk yüksek doz hacimleriyle koreledir. Metaanaliz ve derlemelerde Dmax, D1cc/D0.5cc gibi parametreler öne çıkar; D0.03cc $\leq 65-70$ Gy (evreye göre) kısıtı önerilmiştir (75).

Boyun RT'si sonrası hipotiroidi sık görülen bir geç etkidir; NFK serilerinde %15–50 aralığında bildirilmektedir. Risk tiroid ortalama dozu ve tiroid hacmi ile ilişkilidir; düzenli TSH takibi önerilir (76).

2.2.6 Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesi ve İzlem

Küratif RT/KRT bittikten sonra klinik muayene + fleksibl nazofaringoskopi ilk basamaktır; ilk kapsamlı görüntüleme genellikle tedavi bitiminden sonra yaklaşık 12. haftada yapılır. Bu zamanlama; akut radyasyon değişikliklerinin (ödem, inflamasyon) gerileyip yalancı pozitif/negatifliği azaltması nedeniyle önerilir. İlk görüntüleme için kontrastlı baş-boyun MRG ve 18F-FDG PET/BT tercih edilir; 18F-FDG PET/BT özellikle rezidü şüphesi, bilateral/bulky nodal hastalık ve uzak metastaz taraması için ek değer sağlar (51).

Definitif KRT sonrası 12. haftada PET/BT veya MRG'de tam/neredeyse tam yanıt saptanan hastalarda rutin boyun diseksiyonu önerilmez; rezidü şüpheli ise biyopsi ya da kısa aralıklarla yeniden görüntüleme yapılır. Belirsiz PET/BT sonucu olan olgularda kılavuz yaklaşımları, tekrar PET/BT veya BT/MR ile doğrulamayı ve sadece tutulumu olan ve ilerleyici lezyon varsa cerrahi veya re-irradiasyonu gündeme almayı önerir (77).

Nazofarenkste plazma EBV-DNA ölçümü, tedavi sonu ve erken izlem döneminde minimal rezidüel hastalığa duyarlı bir göstergedir: negatifleşme iyi prognoz, yeniden pozitifleşme ise rekürrens riski ile ilişkilidir. Standartlaştırılmış (IU/mL) qPCR yöntemleriyle seri ölçüm; klinik/endoskopi ve görüntülemeyi tamamlayıcı olarak önerilir. Güncel çalışmalar, EBV-DNA'nın negatifleşme eğiliminin ve dinamik izlemin (ör. post-RT 6–12. haftalar ve takipte ölçümler) klinik kararları etkileyebildiğini göstermektedir (78).

İlk 2 yılda rekürrens riski en yüksektir. İlk yılda 3 ayda bir, 2.ve 3. Yıllarda 6 ayda bir, sonrasında ise yıllık izlem önerilir. Her izlemde semptom sorgulaması, ayrıntılı baş-boyun muayenesi, nazofaringoskopi yapılır; gerekirse görüntüleme istenir. Kılavuzlar rutin, aralıklı PET/BT taramasını önermemektedir (51,79,80).

3. GEREÇ YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Tipi

Bu çalışma, definitif amaçlı RT/KRT uygulanan NFK tanılı hastalarda, tanı anı EBV-DNA düzeyi ile hemogram/biyokimyasal prognostik belirteçler arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi ve bu belirteçlerin sağkalım sonuçları ile ilişkisini incelemeyi amaçlayan retrospektif, tek merkezli, gözlemsel kohort bir çalışmadır.

3.2. Araştırmanın Yeri, Zamanı ve Örneklemi

Retrospektif, tek merkezli bu çalışmaya Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Kliniği'nde Şubat 2010–Mayıs 2024 arasında nazofarenks kanseri tanısıyla tedavi edilen hastalar dâhil edildi. Hasta ve hastalığa ilişkin demografik/klinik özellikler, uygulanan tedaviler, tedavi yanıtları, izlem sürecinde ortaya çıkan yan etkiler ve hastalık seyrine dair veriler hasta dosyaları ile görüntü arşivlerinden derlendi. Bilgilere kurumun Radyasyon Onkolojisi ve hastane arşivleri, tedavi planlama sistemi (TPS), radyoterapi bilgi sistemi (RTIS), hastane bilgi yönetim sistemi (HBYS) ve Görüntü Arşivleme ve İletişim Sistemi (PACS) üzerinden erişildi.

Çalışmaya, yaş kısıtlaması olmaksızın NFK tanısı almış, küratif/radikal niyetli radyoterapi uygulanmış (neoadjuvan sistemik tedavi almış veya almamış; eşzamanlı sistemik tedavi almış veya almamış) ve tanı anında EBV-DNA düzeyleri ile hemogram ve biyokimyasal parametreleri değerlendirilebilen hastalar dahil edildi.

Tanı anı laboratuvar değerlendirmesi, histopatolojik tanı tarihine en yakın zamanda ve kesin tedavi (indüksiyon kemoterapisi/eşzamanlı kemoradyoterapi/radyoterapi) başlanmadan önce yapılan ölçümler olarak tanımlandı. Tanı anı hemogram ve biyokimyasal parametreler, EBV-DNA ölçüm tarihine mümkün olduğunca eş zamanlı olacak şekilde seçildi; EBV-DNA ölçümü ile hemogram/biyokimya ölçümleri arasındaki zaman farkı ≤ 7 gün olacak biçimde sınırlandırıldı.

Çalışmanın dışlama kriterleri ; tanı anında metastaz varlığı, tanı anında EBV-DNA ölçümü bulunmaması, tanı anında hemogram (örn. nötrofil, lenfosit, trombosit) ve/veya biyokimya (örn. CRP, LDH, albümin) parametreleri eksik olması olarak tanımlandı ve bu olgular çalışma dışı bırakıldı.

Buna ek olarak, çalışmanın birincil hedefi EBV-DNA ile laboratuvar temelli parametreler ve inflamasyon-nütrisyon indeksleri arasındaki korelasyonu değerlendirmek olduğundan, bu parametre ve indeksleri NFK dışı nedenlerle anlamlı ölçüde etkileyebilecek klinik durumlar ve ilaç kullanımları da dışlama kapsamına alındı. Bu doğrultuda, tanı anı örneklemeinden önceki 14 gün içinde akut enfeksiyon düşündüren klinik tablo (grip benzeri üst solunum yolu enfeksiyonu, pnömoni, üriner enfeksiyon vb.), $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ateş öyküsü, enfeksiyon nedeniyle acil başvuru/yatış kaydı ve/veya antibiyotik/antiviral tedavi başlanmasını gerektiren durum saptanan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Benzer şekilde, aynı zaman aralığında sistemik kortikosteroid kullanımı olan olgular (prednizolon eşdeğeri ≥ 10 mg/gün veya parenteral steroid uygulaması) dışlandı.

3.3. Araştırmanın Değişkenleri

Bağımsız değişkenler:

- Yaş

- Cinsiyet
- Semptom tipi
- Komorbidite varlığı
- Komorbidite türü
- Karnofsky Performans Skoru (KPS)
- Sigara İçme Durumu
- Tanı Tarihi
- Tanı Yeri
- Tanı Şekli
- Patolojide EBER Durumu
- Patoloji WHO tip
- Patoloji p16 Durumu
- Alt Boyun Tutulumu Varlığı
- Retrofaringeal Lenf Nodu Tutulumu
- Prevertebral Kas Tutulumu
- T evresi (T1-2; T3-4)
- N evresi (N0-1; N2-3)
- M evresi (M0; M1)
- Evre (1-2; 3-4)
- Primer Kitle PET/SUVmax Değerleri
- Lenf Nodu PET/SUVmax Değerleri
- NAKT Sonrası Primer Kitle PET/SUVmax Değerleri
- NAKT Sonrası Lenf Nodu PET/SUVmax Değerleri
- 3.Ay Yanıt Değerlendirme Primer Kitle PET/SUVmax Değerleri
- 3.Ay Yanıt Değerlendirme Lenf Nodu PET/SUVmax Değerleri
- 6.Ay Yanıt Değerlendirme Primer Kitle PET/SUVmax Değerleri

- 6.Ay Yanıt Değerlendirme Lenf Nodu PET/SUVmax Değerleri
- Nüks Durumunda Primer Kitle PET/SUVmax Değerleri
- Nüks Durumunda Lenf Nodu PET/SUVmax Değerleri
- Tanı Anında EBV-DNA Düzeyi
- Tanı Anında EBV-DNA Düzeyi (log10)
- Tanı Anında EBV-DNA Düzeyi (<1500 ; ≥1500)
- Tanı Anında EBV-DNA Düzeyi (<3500 ; ≥3500)
- NAKT Sonrası EBV-DNA Düzeyi
- RT Son gün EBV-DNA Düzeyi
- Tedavi Sonrası 3.Ay EBV-DNA Düzeyi
- Tedavi Sonrası 6.Ay EBV-DNA Düzeyi
- Tedavi Sonrası 12.Ay EBV-DNA Düzeyi
- Tedavi Sonrası 15.Ay EBV-DNA Düzeyi
- Tedavi Sonrası 18.Ay EBV-DNA Düzeyi
- Tedavi Sonrası 21.Ay EBV-DNA Düzeyi
- Tedavi Sonrası 2.Yıl EBV-DNA Düzeyi
- Tedavi Sonrası 5.Yıl EBV-DNA Düzeyi
- Nüks Durumunda EBV-DNA Düzeyi
- Tanı Anında Beyaz Kan Hücresi Sayımı Düzeyi
- Tanı Anında Nötrofil Düzeyi
- Tanı Anında Trombosit Düzeyi
- Tanı Anında Hemogloblin Düzeyi
- Tanı Anında Monosit Düzeyi
- Tanı Anında Eozinofil Düzeyi
- Tanı Anında Bazofil Düzeyi
- Tanı Anında RDW Düzeyi

- Tanı Anında PCT Düzeyi
- Tanı Anında Albümin Düzeyi
- Tanı Anında Total Protein Düzeyi
- Tanı Anında LDH Düzeyi
- Tanı Anında ALP Düzeyi
- Tanı Anında CRP Düzeyi
- Tanı Anında LDH/Lenfosit Oranı (LLR)
- Tanı Anında Hemoglobin/Albümin Oranı (HAR)
- Tanı Anında PIV Oranı (Monosit $\times$ Nötrofil $\times$ Trombosit / Lenfosit)
- Tanı Anında SIRI Oranı [(Nötrofil $\times$ Monosit) / Lenfosit]
- Tanı Anında PNI Oranı (Prognostik Nutrisyonel İndeks) [$10 \times$ Albümin (g/dL) + $5 \times$ Lenfosit ($10^9/L$)]
- Tanı Anında SII İndeksi [(Nötrofil $\times$ Trombosit) / Lenfosit]
- Tanı Anında Lenfosit/Monosit Oranı (LMR)
- Tanı Anında Nötrofil/Lenfosit Oranı (NLR)
- Tanı Anında Albümin/ALP Oranı (AAPR)
- Tanı Anında Trombosit/Lenfosit Oranı (TLR)
- Tanı Anında Trombosit/Nötrofil Oranı (TNR)
- Tanı Anında CRP/Albümin Oranı (CAR)
- Tanı Anında Lenfosit/CRP Oranı (LCR)
- Tanı Anında HALP İndeksi (Hb $\times$ Albümin $\times$ Lenfosit / Trombosit)
- Tanı Anında RDW/Trombosit Oranı (RPR)
- Tanı anında Albümin/Globulin Oranı (AGR, A/G)
- NAKT Sonrası Beyaz Kan Hücresi Sayımı Düzeyi
- NAKT Sonrası Nötrofil Düzeyi
- NAKT Sonrası Trombosit Düzeyi

- NAKT Sonrası Hemoglobin Düzeyi
- NAKT Sonrası Monosit Düzeyi
- NAKT Sonrası Eozinofil Düzeyi
- NAKT Sonrası Bazofil Düzeyi
- NAKT Sonrası PCT Düzeyi
- NAKT Sonrası Albümin Düzeyi
- NAKT Sonrası Total Protein Düzeyi
- NAKT Sonrası LDH Düzeyi
- NAKT Sonrası CRP Düzeyi
- NAKT Sonrası LDH/Lenfosit Oranı (LLR)
- NAKT Sonrası Hemoglobin/Albümin Oranı (HAR)
- NAKT Sonrası PIV Oranı (Monosit $\times$ Nötrofil $\times$ Trombosit / Lenfosit)
- NAKT Sonrası SIRI Oranı [(Nötrofil $\times$ Monosit) / Lenfosit]
- NAKT Sonrası PNI Oranı (Prognostik Nutrisyonel İndeks) [$10 \times$ Albümin (g/dL) + $5 \times$ Lenfosit ($10^9/L$)]
- NAKT Sonrası SII İndeksi [(Nötrofil $\times$ Trombosit) / Lenfosit]
- NAKT Sonrası Lenfosit/Monosit Oranı (LMR)
- NAKT Sonrası Nötrofil/Lenfosit Oranı (NLR)
- NAKT Sonrası Albümin/ALP Oranı (AAPR)
- NAKT Sonrası Trombosit/Lenfosit Oranı (TLR)
- NAKT Sonrası Trombosit/Nötrofil Oranı (TNR)
- NAKT Sonrası CRP/Albümin Oranı (CAR)
- NAKT Sonrası Lenfosit/CRP Oranı (LCR)
- NAKT Sonrası HALP İndeksi (Hb $\times$ Albümin $\times$ Lenfosit / Trombosit)
- NAKT Sonrası RDW/Trombosit Oranı (RPR)
- NAKT Sonrası Albümin/Globulin Oranı (AGR, A/G)

- Tedavi Sonrası 3. Ay Beyaz Kan Hücresi Sayımı Düzeyi
- Tedavi Sonrası 3. Ay Nötrofil Düzeyi
- Tedavi Sonrası 3. Ay Trombosit Düzeyi
- Tedavi Sonrası 3. Ay Hemogloblin Düzeyi
- Tedavi Sonrası 3. Ay Monosit Düzeyi
- Tedavi Sonrası 3. Ay Eozinofil Düzeyi
- Tedavi Sonrası 3. Ay Bazofil Düzeyi
- Tedavi Sonrası 3. Ay RDW Düzeyi
- Tedavi Sonrası 3. Ay PCT Düzeyi
- Tedavi Sonrası 3. Ay Albümin Düzeyi
- Tedavi Sonrası 3. Ay Total Protein Düzeyi
- Tedavi Sonrası 3. Ay LDH Düzeyi
- Tedavi Sonrası 3. Ay ALP Düzeyi
- Tedavi Sonrası 3. Ay CRP Düzeyi
- Tedavi Sonrası 3. Ay LDH/Lenfosit Oranı (LLR)
- Tedavi Sonrası 3. Ay Hemogloblin/Albümin Oranı (HAR)
- Tedavi Sonrası 3. Ay PIV Oranı (Monosit $\times$ Nötrofil $\times$ Trombosit / Lenfosit)
- Tedavi Sonrası 3. Ay SIRI Oranı [(Nötrofil $\times$ Monosit) / Lenfosit]
- Tedavi Sonrası 3. Ay PNI Oranı (Prognostik Nutrisyonel İndeks) [$10 \times$ Albümin (g/dL) + $5 \times$ Lenfosit ($10^9/L$)]
- Tedavi Sonrası 3. Ay SII İndeksi [(Nötrofil $\times$ Trombosit) / Lenfosit]
- Tedavi Sonrası 3. Ay Lenfosit/Monosit Oranı (LMR)
- Tedavi Sonrası 3. Ay Nötrofil/Lenfosit Oranı (NLR)
- Tedavi Sonrası 3. Ay Albümin/ALP Oranı (AAPR)
- Tedavi Sonrası 3. Ay Trombosit/Lenfosit Oranı (TLR)
- Tedavi Sonrası 3. Ay Trombosit/Nötrofil Oranı (TNR)

- Tedavi Sonrası 3. Ay CRP/Albümin Oranı (CAR)
- Tedavi Sonrası 3. Ay Lenfosit/CRP Oranı (LCR)
- Tedavi Sonrası 3. Ay HALP İndeksi ($Hb \times Albümin \times Lenfosit / Trombosit$)
- Tedavi Sonrası 3. Ay RDW/Trombosit Oranı (RPR)
- Tedavi Sonrası 3. Ay Albümin/Globulin Oranı (AGR, A/G)
- Tedavi Sonrası 6. Ay Beyaz Kan Hücreleri Sayımı Düzeyi
- Tedavi Sonrası 6. Ay Nötrofil Düzeyi
- Tedavi Sonrası 6. Ay Trombosit Düzeyi
- Tedavi Sonrası 6. Ay Hemoglobin Düzeyi
- Tedavi Sonrası 6. Ay Monosit Düzeyi
- Tedavi Sonrası 6. Ay Eozinofil Düzeyi
- Tedavi Sonrası 6. Ay Bazofil Düzeyi
- Tedavi Sonrası 6. Ay RDW Düzeyi
- Tedavi Sonrası 6. Ay PCT Düzeyi
- Tedavi Sonrası 6. Ay Albümin Düzeyi
- Tedavi Sonrası 6. Ay Total Protein Düzeyi
- Tedavi Sonrası 6. Ay LDH Düzeyi
- Tedavi Sonrası 6. Ay ALP Düzeyi
- Tedavi Sonrası 6. Ay CRP Düzeyi
- Tedavi Sonrası 6. Ay LDH/Lenfosit Oranı (LLR)
- Tedavi Sonrası 6. Ay Hemoglobin/Albümin Oranı (HAR)
- Tedavi Sonrası 6. Ay PIV Oranı ($Monosit \times Nötrofil \times Trombosit / Lenfosit$)
- Tedavi Sonrası 6. Ay SIRI Oranı [$(Nötrofil \times Monosit) / Lenfosit$]
- Tedavi Sonrası 6. Ay PNI Oranı (Prognostik Nutrisyonel İndeks)) [$10 \times Albümin (g/dL) + 5 \times Lenfosit (10^9/L)$]
- Tedavi Sonrası 6. Ay SII İndeksi [$(Nötrofil \times Trombosit) / Lenfosit$]

- Tedavi Sonrası 6. Ay Lenfosit/Monosit Oranı (LMR)
- Tedavi Sonrası 6. Ay Nötrofil/Lenfosit Oranı (NLR)
- Tedavi Sonrası 6. Ay Albümin/ALP Oranı
- Tedavi Sonrası 6. Ay Trombosit/Lenfosit Oranı (TLR)
- Tedavi Sonrası 6. Ay Trombosit/Nötrofil Oranı (TNR)
- Tedavi Sonrası 6. Ay CRP/Albümin Oranı (CAR)
- Tedavi Sonrası 6. Ay Lenfosit/CRP Oranı (LCR)
- Tedavi Sonrası 6. Ay HALP İndeksi ($Hb \times Albümin \times Lenfosit / Trombosit$)
- Tedavi Sonrası 6. Ay RDW/Trombosit Oranı (RPR)
- Tedavi Sonrası 6. Ay Albümin/Globulin Oranı (AGR, A/G)
- Tedavi Sonrası 12. Ay Beyaz Kan Hücresi Sayımı Düzeyi
- Tedavi Sonrası 12. Ay Nötrofil Düzeyi
- Tedavi Sonrası 12. Ay Trombosit Düzeyi
- Tedavi Sonrası 12. Ay Hemoglobin Düzeyi
- Tedavi Sonrası 12. Ay Monosit Düzeyi
- Tedavi Sonrası 12. Ay Eozinofil Düzeyi
- Tedavi Sonrası 12. Ay Bazofil Düzeyi
- Tedavi Sonrası 12. Ay RDW Düzeyi
- Tedavi Sonrası 12. Ay PCT Düzeyi
- Tedavi Sonrası 12. Ay Albümin Düzeyi
- Tedavi Sonrası 12. Ay Total Protein Düzeyi
- Tedavi Sonrası 12. Ay LDH Düzeyi
- Tedavi Sonrası 12. Ay ALP Düzeyi
- Tedavi Sonrası 12. Ay CRP Düzeyi
- Tedavi Sonrası 12. Ay LDH/Lenfosit Oranı (LLR)
- Tedavi Sonrası 12. Ay Hemoglobin/Albümin Oranı (HAR)

- Tedavi Sonrası 12. Ay PIV Oranı ($\text{Monosit} \times \text{Nötrofil} \times \text{Trombosit} / \text{Lenfosit}$)
- Tedavi Sonrası 12. Ay SIRI Oranı [$(\text{Nötrofil} \times \text{Monosit}) / \text{Lenfosit}$]
- Tedavi Sonrası 12. Ay PNI Oranı (Prognostik Nutrisyonel İndeks) [$10 \times \text{Albümin (g/dL)} + 5 \times \text{Lenfosit (10}^9\text{/L)}$]
- Tedavi Sonrası 12. Ay SII İndeksi [$(\text{Nötrofil} \times \text{Trombosit}) / \text{Lenfosit}$]
- Tedavi Sonrası 12. Ay Lenfosit/Monosit Oranı (LMR)
- Tedavi Sonrası 12. Ay Nötrofil/Lenfosit Oranı (NLR)
- Tedavi Sonrası 12. Ay Albümin/ALP Oranı (AAPR)
- Tedavi Sonrası 12. Ay Trombosit/Lenfosit Oranı (TLR)
- Tedavi Sonrası 12. Ay Trombosit/Nötrofil Oranı
- Tedavi Sonrası 12. Ay CRP/Albümin Oranı (CAR)
- Tedavi Sonrası 12. Ay Lenfosit/CRP Oranı (LCR)
- Tedavi Sonrası 12. Ay HALP İndeksi ($\text{Hb} \times \text{Albümin} \times \text{Lenfosit} / \text{Trombosit}$)
- Tedavi Sonrası 12. Ay RDW/Trombosit Oranı (RPR)
- Tedavi Sonrası 12. Ay Albümin/Globulin Oranı (AGR, A/G)
- Nüks Durumunda Beyaz Kan Hücresi Sayımı Düzeyi
- Nüks Durumunda Nötrofil Düzeyi
- Nüks Durumunda Trombosit Düzeyi
- Nüks Durumunda Hemoglobin Düzeyi
- Nüks Durumunda Monosit Düzeyi
- Nüks Durumunda Eozinofil Düzeyi
- Nüks Durumunda Bazofil Düzeyi
- Nüks Durumunda RDW Düzeyi
- Nüks Durumunda PCT Düzeyi
- Nüks Durumunda Albümin Düzeyi
- Nüks Durumunda Total Protein Düzeyi

- Nüks Durumunda LDH Düzeyi
- Nüks Durumunda ALP Düzeyi
- Nüks Durumunda CRP Düzeyi
- Nüks Durumunda LDH/Lenfosit Oranı (LLR)
- Nüks Durumunda Hemoglobin/Albümin Oranı (HAR)
- Nüks Durumunda PIV Oranı (Monosit $\times$ Nötrofil $\times$ Trombosit / Lenfosit)
- Nüks Durumunda SIRI Oranı [(Nötrofil $\times$ Monosit) / Lenfosit]
- Nüks Durumunda PNI Oran (Prognostik Nutrisyonel İndeks) [$10 \times$ Albümin (g/dL) + $5 \times$ Lenfosit ($10^9/L$)]
- Nüks Durumunda SII İndeksi [(Nötrofil $\times$ Trombosit) / Lenfosit]
- Nüks Durumunda Lenfosit/Monosit Oranı (LMR)
- Nüks Durumunda Nötrofil/Lenfosit Oranı (NLR)
- Nüks Durumunda Albümin/ALP Oranı (AAPR)
- Nüks Durumunda Trombosit/Lenfosit Oranı (TLR)
- Nüks Durumunda Trombosit/Nötrofil Oranı (TNR)
- Nüks Durumunda CRP/Albümin Oranı (CAR)
- Nüks Durumunda Lenfosit/CRP Oranı (LCR)
- Nüks Durumunda HALP İndeksi (Hb $\times$ Albümin $\times$ Lenfosit / Trombosit)
- Nüks Durumunda RDW/Trombosit Oranı (RPR)
- Nüks Durumunda Albümin/Globulin Oranı (AGR, A/G)
- RT başlangıç tarihi
- RT bitiş tarihi
- Toplam RT Süresi
- Neoadjuvan KT sayısı
- Eş zamanlı KT Dozu
- Eş zamanlı KT sayısı

- Eş zamanlı KT ajanı
- Adjuvan KT Sayısı
- Fraksiyon dozu
- Fraksiyon sayısı
- Toplam Doz
- RT Tekniği
- Boost Varsa Tekniği
- GTV-Primer Volüm Hacmi
- CTV-Primer Volüm Hacmi
- PTV-Primer Volüm Hacmi
- GTV-Lenf Nodu Volüm Hacmi
- CTV-Lenf Nodu Volüm Hacmi
- PTV-Lenf Nodu Volüm Hacmi
- Son kontrol tarihi
- Sağkalım durumu
- Ölüm tarihi
- Ölüm nedeni
- Son kontrol tarihi
- Progresyon/nüks durumu ve progresyon/nüks tarihi
- Son izlemde hastalık durumu

Bağımlı değişkenler:

- Genel sağkalım (GSK)
- Progresyonsuz sağkalım (PSK)
- Akut toksisite (maksimum derece; CTCAE v5)
- Geç toksisite (maksimum derece; RTOG/EORTC)

- Ciddi akut toksisite varlığı ($\geq G3$)
- Ciddi geç toksisite varlığı ($\geq G3$)
- Organ-spesifik toksisite varlığı

3.4. Veri Toplama Araçları

Bu çalışmanın verileri; hasta dosyaları, Hastane Bilgi Yönetim Sistemi (HBYS), Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı poliklinik kayıtları, Radyoterapi Bilgi Sistemi (RTIS), Görüntü Arşivleme ve İletişim Sistemi (PACS), Onkoloji Görüntüleme Bilişim Sistemi (OIIS) ve Tedavi Planlama Sistemi (TPS) üzerinden retrospektif olarak derlendi. HBYS, hastanın başvurusundan taburculuğa kadar uzanan tanı–tedavi süreçlerini ve kurumun malzeme, insan kaynağı ile finans yönetimine ilişkin kayıtlarını içeren temel yazılım altyapısını oluşturur.

PACS, radyolojik görüntülerin güvenli biçimde saklanması, yeniden çağırılması, dağıtımı ve görüntülenmesini sağlayan dijital arşiv sistemidir. DEÜTF’de bu amaçla Sectra IDS7® (v25.2) kullanılmakta olup, tıbbi görüntüler ile ilişkili klinik bilgilerin arşivlenmesine, iletilmesine, görüntülenmesine ve gerektiğinde işlenmesine olanak sağlar. RTIS, radyoterapiye özgü iş akışının yürütüldüğü dijital platformdur; görüntü ve plan verilerinin aktarımı, hasta ve tedavi bilgilerinin kaydı ve HBYS ile çift yönlü veri alışverişi bu sistem üzerinden yürütülür. Kliniğimizde RTIS olarak ARIA® (v15.6) kullanılmakta olup, tanıdan tedaviye ve izlem aşamasına uzanan süreçte radyasyon, tıbbi ve cerrahi onkolojiye ait verilerin bütünleştirilmesine ve iş akışının standardizasyonuna katkı sağlar.

Tedavi planlama sistemi (TPS), farklı radyoterapi teknikleri ile üç boyutlu tedavi planlamasının gerçekleştirildiği yazılımdır. DEÜTF Radyasyon Onkolojisi Kliniğinde bu amaçla Varian® (Eclipse v15.6) kullanılmakta; lineer hızlandırıcılarla entegre çalışan, çoklu tedavi seçeneklerini destekleyen ve klinik kullanımda yaygın bir planlama platformu sunmaktadır. OIIS ise hedef hacim ve riskli organ konturlaması ile çoklu görüntüleme modalitelerinin (örn. BT, MRG, PET/BT) füzyonunu mümkün kılan

yazılımları kapsar; kliniğimizde bu amaçla Velocity (v4.1) ve Eclipse (v15.6) kullanılmaktadır. Varian[®] (Velocity), farklı kaynaklardan elde edilen görüntü ve onkolojik verileri tek bir çalışma alanında birleştirerek değerlendirme sürecini kolaylaştırır.

Bu kurumsal altyapı içinde Eclipse (TPS/OIIS), ARIA (RTIS) ve Velocity (OIIS) yazılımları, Varian tarafından geliştirilmiş, klinik geçerliliği ve güvenilirliği gösterilmiş, dünya genelinde yaygın kullanıma sahip ticari tıbbi yazılımlardır. Bu bütünleşik yapı sayesinde ham görüntü ve klinik verilerin standart, izlenebilir ve yeniden üretilebilir biçimde toplanması, planlanması ve arşivlenmesi sağlandı.

3.5. Hastalar ve Yöntem

Araştırmanın amacı doğrultusunda Şubat 2010–Mayıs 2024 yılları arasında DEÜTF Hastanesi Radyasyon Onkolojisi kliniğinde, NFK tanısı ile radikal KRT/RT uygulanmış 107 hastanın dosyaları arşivden elde edilip araştırmanın örnekleme uygun hastalar çalışmaya alındı.

Hastaların demografik bilgileri, hastalığa ilişkin bilgileri, hastaların tanı anında EBV-DNA ve hemogram/biyokimyasal verileri; hastalara RT öncesi uygulanan sistemik tedavi bilgileri hastalık progresyonuna ait veriler ve son durumları dosya ve arşiv kayıtlarından elde edildi.

Veri toplama ve değişkenler; demografi (yaş, cinsiyet, komorbiditeler, KPS), yaşam tarzı (sigara öyküsü), tanı ve tedavi tarihleri, tümörle ilişkili değişkenler (histolojik alt tip, primer ve nodal tümör boyutu/hacmi, GTV/CTV/PTV hacimleri), görüntüleme parametreleri (BT, MRG, 18F-FDG PET/BT bulguları), laboratuvar verileri (Hb, Nötrofil, Lenfosit, Trombosit, Albümin, LDH, ALP vb.), EBV-DNA düzeyleri (tanı anı ve seri kontroller), uygulanan sistemik tedaviler (neoadjuvan, eşzamanlı, adjuvan; ajan, doz ve kür sayıları), RT tekniği (3B-KRT/YART/VMAT), fraksiyon şeması, toplam doz ve plan

dozimetrisi kaydedildi; hastalar AJCC 8. baskı TNM evreleme sistemine göre evrelendirildi.

Hematolojik ve biyokimyasal parametreler (hemogram ve rutin biyokimya testleri), kurum merkez laboratuvarında standart klinik yöntemlerle çalışılmış olup sonuçlar HBYS üzerinden retrospektif olarak çekilmiştir.

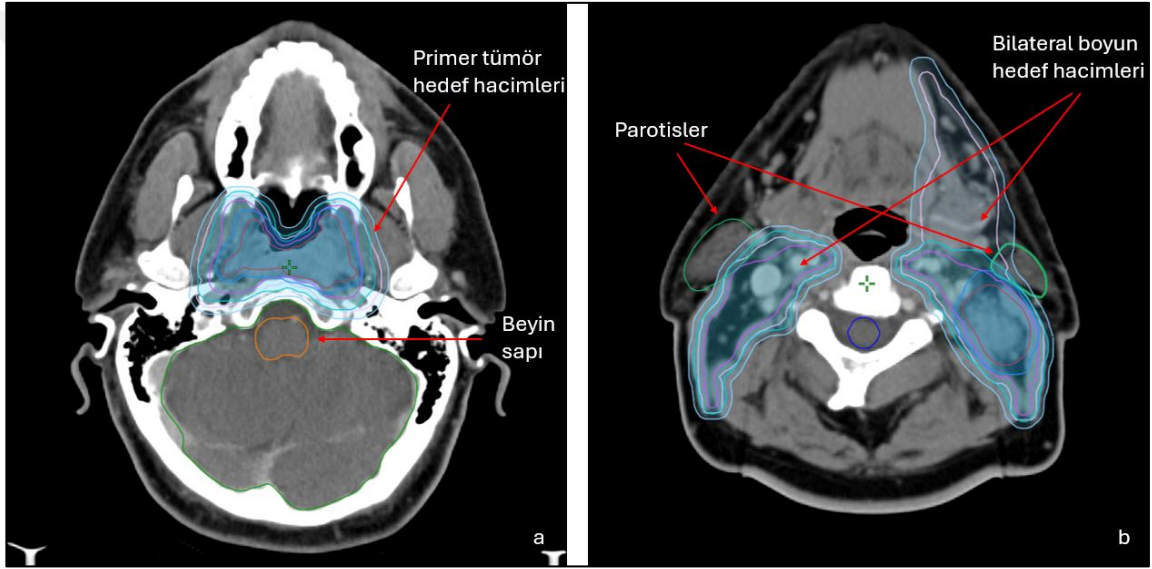
Tanı öncesi tam kan sayımı ve biyokimya parametrelerinden türetilen oran/indeksler literatürde tanımlandığı şekilde hesaplandı: $NLR = \text{Nötrofil/Lenfosit}$, $TLR = \text{Trombosit/Lenfosit}$, $LMR = \text{Lenfosit/Monosit}$, $SII = (\text{Trombosit} \times \text{Nötrofil}) / \text{Lenfosit}$, $SIRI = (\text{Nötrofil} \times \text{Monosit}) / \text{Lenfosit}$, $PIV = (\text{Nötrofil} \times \text{Monosit} \times \text{Trombosit}) / \text{Lenfosit}$, $CAR = \text{CRP/Albümin}$, $LCR = \text{Lenfosit/CRP}$, $CALLY \text{ indeksi} = \text{Albümin} \times \text{Lenfosit} / \text{CRP} \times 10^4$, $AGR = \text{Albümin/Globulin}$, $HALP = (\text{Hemoglobin} \times \text{Albümin} \times \text{Lenfosit}) / \text{Trombosit}$, $RPR = \text{RDW/Trombosit}$. Ayrıca LDH/CRP , $LDH/Lenfosit$, $LDH/Albümin$, $\text{Hemoglobin/Albümin}$, Albümin/ALP , $\text{Trombosit/Nötrofil}$, Albümin/Lenfosit ve Albümin/RDW oranları. PNI, Onodera formülüne göre $PNI = 10 \times \text{albümin (g/dL)} + 5 \times \text{lenfosit (10}^9/\text{L; eşdeğer olarak 10}^3/\mu\text{L)}$ şeklinde hesaplandı.

Görüntüleme ve evreleme; tüm olgularda evreleme kontrastlı toraks-abdomen BT ve/veya $^{18}\text{F-FDG}$ PET/BT, baş-boyun MRG ile yapıldı. Klinik pratikte kullanılan raporlar esas alındı; belirsiz durumlarda görüntüler bir radyolog eşliğinde yeniden değerlendirildi. Ana analiz için evreler UICC/AJCC TNM 8. baskı (2017) tanımlarına göre kodlandı. Retrofaringeal nodlar ve juguler zincir değerlendirmesinde kısa eksen ölçütleri, nekroz ve ektranodal yayılım bulguları dikkate alındı.

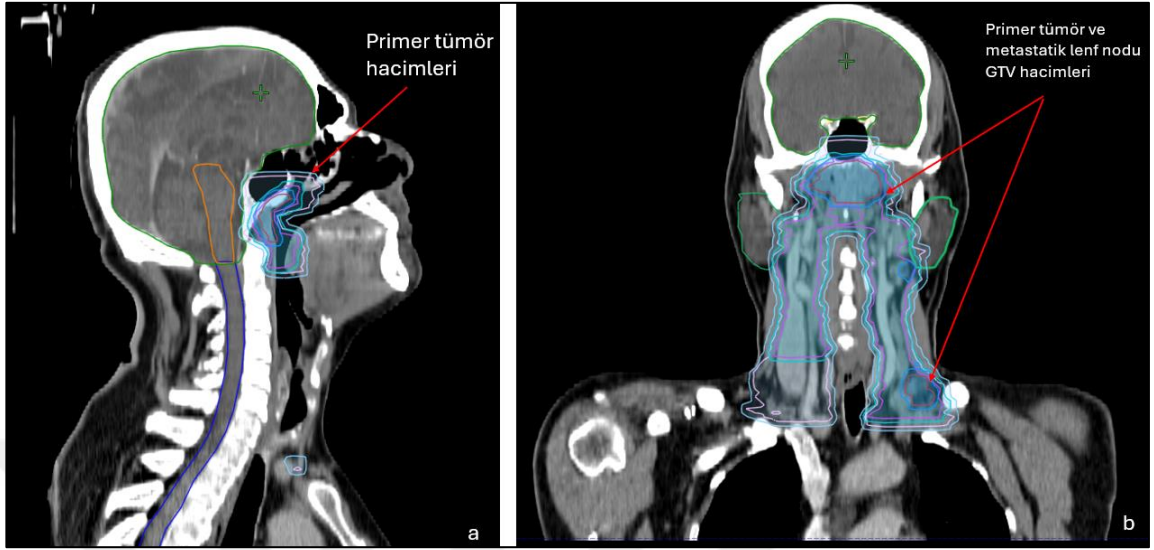
Radyoterapi simülasyon, planlama ve uygulama: Hastalar düz zeminde supin pozisyonda, baş-boyun YART için çok noktalı termoplastik maske ile immobilize edilerek simülasyona alındı. Kontrendikasyon bulunmayan hastalarda intravenöz kontrast uygulanarak planlama BT (CT) çekimi yapıldı. Planlama BT görüntüleri 3 mm kesit kalınlığında, verteks düzeyinden T4 vertebra seviyesine kadar elde edildi. Konturlamaya başlamadan önce, hedef hacimlerin daha doğru tanımlanabilmesi amacıyla planlama BT

görüntüleri güncel MRG ile füzyon yapıldı; uygun olgularda PET/BT görüntüleri de değerlendirilmeye alındı.

Öncelikle riskli organlar (OAR) konturlandı. Primer tümör hacmi GTVp ve nodal tutulum hacmi GTVn, MRG ve PET/BT füzyonları eşliğinde konturlandı. Bunu takiben, güncel hedef hacim konturlama kılavuzları doğrultusunda yüksek riskli klinik hedef hacim (CTV60) ve düşük riskli klinik hedef hacim (CTV54) oluşturuldu. GTV ve CTV hacimlerine 3 mm PTV marjı verilerek planlama hedef hacimleri tanımlandı.

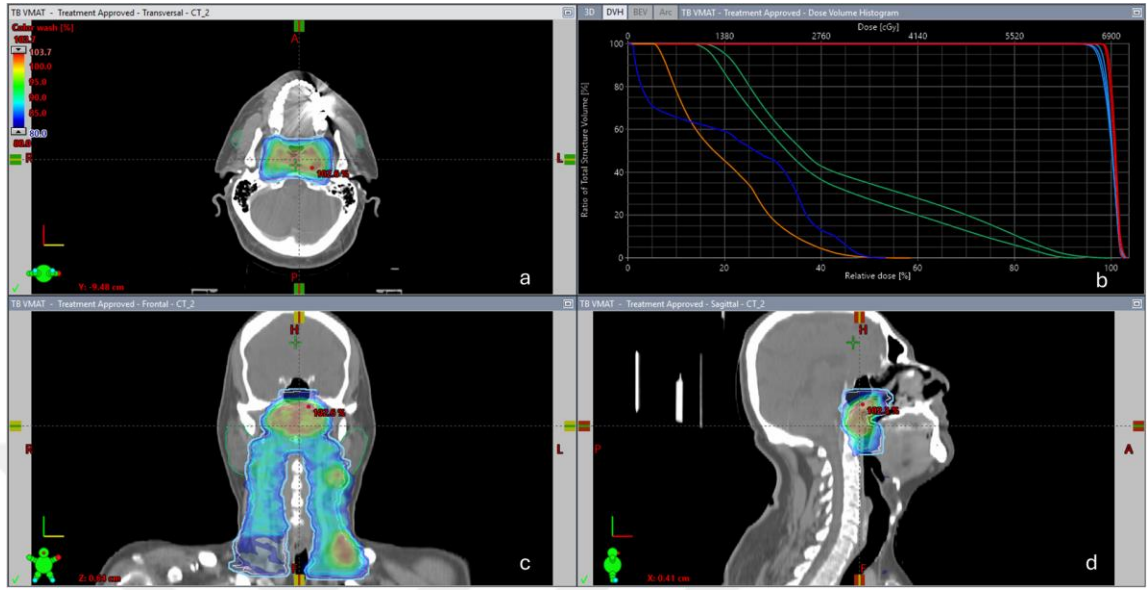


Şekil 5. NFK’de YART planlamasında hedef hacimler ve riskli organ (OAR) konturlama örneği. Kırmızı kontur GTV’yi (primer/nodal), pembe tonlar CTV’leri, en dış mavi konturlar PTV’leri göstermektedir. Turuncu kontur beyin sapını, yeşil konturlar parotis bezlerini (OAR) temsil eder. (a) Primer tümör hedef hacimleri ve beyin sapı komşuluğu; (b) bilateral boyun hedef hacimleri ve parotisler gösterilmektedir.



Şekil 6. NFK’de YART tedavi planlamasında hedef hacim tanımlaması ve alan yerleşiminin örneği. (a) Sagittal BT kesitinde nazofarenks primer bölgeye ait hedef hacimler; (b) koronal BT kesitinde primer tümör ve metastatik servikal lenf noduna ait hedef hacimler ile bilateral elektif boyun hacimleri gösterilmektedir. Kırmızı konturlar GTV’leri (GTVp ve GTVn), pembe tonlar CTV’leri (yüksek/orta risk CTV), en dış mavi konturlar PTV’leri temsil etmektedir. Yeşil konturlar parotis bezleri, turuncu kontur beyin sapı/kranial kritik yapı, mavi uzun kontur ise spinal kanal/omurilik gibi kritik organları (OAR) göstermektedir.

Tedavi planlaması, 2014 sonrası klinikte cihaz altyapısının yenilenmesi ve YART imkânının devreye girmesiyle simültane entegre boost (SIB) yaklaşımı kullanılarak yapıldı; GTV / yüksek risk CTV / düşük risk CTV hacimlerine sırasıyla 69 Gy / 60 Gy / 54 Gy toplam dozlar 33 fraksiyonda reçetelendirildi (günlük yaklaşık 2,09 Gy / 1,82 Gy / 1,64 Gy). Radyoterapi eş zamanlı sisplatin kemoterapisi eşliğinde uygulandı. 2014 öncesi dönemde ise tedaviler ağırlıklı olarak 3B-KRT ile planlandı ve çoğunlukla ardışık boost yaklaşımı tercih edildi.



Şekil 7. NFK’de VMAT (volumetrik modüle ark tedavisi) planına ait izodoz dağılımı ve doz-hacim histogramı (DVH) örneği. (a) Aksiyel BT kesitinde hedef hacimler üzerinde izodoz hatlarının (yaklaşık %80–%105 izodoz aralığı) dağılımı; (c) koronal BT kesitinde bilateral boyun hedef hacimleri boyunca doz kapsamı; (d) sagittal BT kesitinde primer bölge plan kapsamı ve doz gradyenti gösterilmektedir. (b) Aynı plana ait kümülatif DVH eğrileri; hedef hacimlerde reçete dozunun yeterli kapsamı ve kritik organlarda (OAR) doz kısıtlarına uyumun değerlendirilmesi amacıyla sunulmuştur.

Sistemik tedavi; lokal ileri olgularda eşzamanlı platin bazlı KRT standart kabul edildi; uygun hastalarda indüksiyon kemoterapisi (örn. GP/TPF) uygulandı. Neoadjuvan, eşzamanlı ve adjuvan kemoterapiye ilişkin ajanlar, dozlar, kür sayıları ve zamanlama (RT ile ilişkisi) dosyalardan çıkarıldı.

EBV-DNA ölçümleri, kurumun moleküler tanı laboratuvarında uygulanan rutin kantitatif PCR protokollerine göre yapıldı. EBV-DNA, EDTA’lı tüplere alınan periferik kan örneklerinden araştırıldı; nükleik asit ekstraksiyonu QIASymphony SP otomatik ekstraksiyon sistemi (QIAGEN®, Hilden, Almanya) kullanılarak gerçekleştirildi. Ekstrakte edilen DNA örneklerinde EBV varlığı ve/veya viral yükünün saptanması amacıyla artus EBV PCR kiti (QIAGEN®, Almanya) ile Rotor-Gene Q gerçek zamanlı PCR (qPCR) sisteminde amplifikasyon uygulandı. Analiz süresince kitin internal kontrolü ile birlikte pozitif ve negatif kontroller eş zamanlı çalışıldı; sonuçlar üretici kriterlerine

uygun şekilde değerlendirildi. Çalışma döneminde EBV-DNA ölçüm yönteminde değişiklik yapılmadı.

EBV-DNA sonuçları laboratuvar raporlarında kantifikasyon limitinin altında “<315” şeklinde bildirilebilmektedir. Bu ifade, örnekte EBV-DNA’nın saptandığını, ancak güvenilir kantifikasyon aralığının altında kaldığı için kesin bir sayısal değer verilemediğini gösterir. Bu nedenle “<315” olarak raporlanan sonuçlar analizlerde pozitif kabul edildi. Nicel analizlerde (örn. korelasyon ve sağkalım analizlerinde EBV-DNA düzeyinin sayısal değişken olarak kullanıldığı durumlarda) bu değerler, laboratuvarın kantifikasyon alt sınırını temsil edecek şekilde 315 olarak kodlandı.

Tanı anı hemogram ve biyokimyasal parametreler, EBV-DNA ölçümünün yapıldığı tarihte mevcutsa aynı gün sonuçlar kullanılarak; aynı gün ölçüm bulunmayan olgularda EBV-DNA ölçüm tarihine en yakın laboratuvar sonucu seçilerek elde edilmiştir. EBV-DNA ölçümü ile hemogram/biyokimyasal ölçümler arasındaki zaman farkı ≤ 7 gün olacak şekilde sınırlandırılmış; zaman farkı >7 gün olan olgular tanı anı biyokimyasal değerlendirme kapsamı dışında bırakılmıştır (n=4). Eşit uzaklıktaki iki ölçüm varlığında tanı öncesi ölçüm tercih edilmiştir. EBV-DNA ölçüm tarihi ile hemogram/biyokimya ölçüm tarihi arasındaki gün farkı medyan (IQR) olarak raporlanmıştır (medyan: 3 gün, IQR: [1–5])

EBV-DNA düzeyleri primer analizde literatürde yaygın kullanılan eşik değerler esas alınarak (örn. 1.500 ve 3.500) kategorik olarak değerlendirildi. İkincil analizde EBV-DNA’nın geniş aralığa yayılması ve sağa çarpık dağılım göstermesi nedeniyle EBV-DNA değerlerine log10 dönüşümü uygulanarak sürekli değişken olarak analizler tekrarlandı. “<315” olarak raporlanan sonuçlar pozitif kabul edildi; log10 dönüşümü gereken analizlerde bu değerler 315 olarak atanarak dönüşüm uygulandı. Seri ölçümlerde EBV-DNA’daki $>0,5$ log10 artış veya azalış klinik olarak anlamlı değişim kabul edildi.

Sonlanımlar, izlem ve istatistiksel analiz: Birincil sonlanım genel sağkalım (GSK) olarak; ikincil sonlanım progresyonsuz sağkalım (PSK) olarak tanımlandı. Tedavi yanıtı, tedavi bitimini izleyen yaklaşık 10–12. haftada gerçekleştirilen baş-boyun MRG

ve/veya 18F-FDG PET/BT bulgularına göre tam yanıt, parsiyel yanıt, stabil hastalık veya progresyon olarak sınıflandırıldı. Akut toksisiteler CTCAE v5.0, geç toksisiteler ise RTOG/EORTC kriterlerine göre derecelendirildi. İzlem, kurum protokolüne uygun şekilde ilk yıl 3 ayda bir, 2–3. yıllar 6 ayda bir ve sonrasında yıllık olacak şekilde planlandı; her kontrolde klinik muayene ve endoskopi yapıldı ve klinik gereklilik halinde ek görüntüleme yöntemleri istendi.

Sağkalım eğrileri Kaplan–Meier yöntemi ile oluşturuldu ve gruplar log-rank testi ile karşılaştırıldı. Tek değişkenli analizlerde anlamlı bulunan veya klinik olarak ilişkili olduğu düşünülen değişkenler çok değişkenli Cox regresyon modeline dahil edildi.

3.6. İstatistiksel Analizler

Çalışmada verilerin istatistiksel analizi SPSS v30 (IBM Corp., Armonk, NY, ABD) kullanılarak gerçekleştirildi. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sürekli değişkenler için dağılıma göre ortalama±standart sapma veya medyan (minimum–maksimum) şeklinde verildi. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro–Wilk testi ile değerlendirildi.

Tanı anındaki EBV-DNA düzeyi ile tanı anındaki hemogram/biyokimyasal parametreler ve türetilmiş inflamasyon–nütrisyon indeksleri arasındaki ilişki Spearman sıra korelasyon analizi ile incelendi; sonuçlar Spearman korelasyon katsayısı (ρ) ve p değeri ile raporlandı. EBV-DNA değerlerinin dağılımının çarpık olması nedeniyle ek analizlerde EBV-DNA'ya log10 dönüşümü uygulanarak korelasyon analizleri tekrarlandı. Tanı anı EBV-DNA ve ilgili hemogram/biyokimya parametreleri tüm olgularda mevcut olmadığından korelasyon analizleri, her bir değişken çifti için verisi bulunan olgularla sınırlandırılarak gerçekleştirildi (pairwise deletion); bu yaklaşım nedeniyle her korelasyon analizi için kullanılan örneklem büyüklüğü (n) değişkenlik gösterebilir.

Sürekli değişkenlerin sınıflayıcı gücünü değerlendirmek ve optimal eşik (cut-off) değerlerini belirlemek amacıyla ROC (Receiver Operating Characteristic) eğrisi analizi uygulandı; AUC, duyarlılık ve özgüllük değerleri hesaplandı ve cut-off noktası Youden indeksi ile belirlendi.

Sağkalım analizlerinde Kaplan–Meier yöntemi ile eğriler oluşturuldu; gruplar arası karşılaştırmalarda log-rank, Breslow (genelleştirilmiş Wilcoxon) ve Tarone–Ware testleri kullanıldı. Genel sağkalım(GSK), histopatolojik tanı tarihinden herhangi bir nedene bağlı ölüme kadar geçen süre; Progresyonsuz sağkalım (PSK) histopatolojik tanı tarihinden ilk progresyon/nüks (lokal/bölgesel/uzak) veya herhangi bir nedene bağlı ölüme kadar geçen süre olarak tanımlandı (hangisi önce gerçekleşiyse olay zamanı olarak esas alındı). İzlem sonunda olay gelişmeyen hastalar son kontrol tarihinde sansürlendi. Yerel-bölgesel yinelemesiz oran (YBYO), radyoterapi bitiş tarihinden ilk lokal veya bölgesel yinelemeye kadar geçen süre olarak tanımlandı; bu analizde ölüm olay olarak kabul edilmedi ve yerel/bölgesel yineleme gelişmeden ölen hastalar ölüm tarihinde sansürlendi. Uzak yinelemesiz oran (UYO), radyoterapi bitiş tarihinden ilk uzak metastaz gelişimine kadar geçen süre olarak tanımlandı; lokal/bölgesel nüks, uzak metastaz gelişimine kadar geçen süre içinde olay olarak kabul edilmedi ve uzak metastaz ile eş zamanlı saptandığında olay zamanı uzak metastaz tarihi olarak alındı. Uzak metastaz gelişmeyen hastalar son kontrol tarihinde sansürlendi, uzak metastaz gelişmeden ölen hastalar ise ölüm tarihinde sansürlendi.

Olay zamanını etkileyen faktörleri değerlendirmek amacıyla Cox orantısız risk regresyon analizleri yapıldı; tek değişkenli analizlerde anlamlı bulunan ve/veya klinik olarak ilişkili olduğu düşünülen değişkenler çok değişkenli modele dahil edildi. Cox analizlerinde sonuçlar hazard oranı (HR), %95 güven aralığı (%95 GA) ve p değeri ile raporlandı.

3.7. Etik Kurul Onayı

Çalışma öncesinde Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'ndan gerekli izinler alınmıştır (Etik kurul no: 2024/40-03) (EK-1).

4. BULGULAR

4.1. Çalışma Popülasyonu

Çalışmaya toplam 107 hasta dahil edildi. Hastaların 83'ü erkek (%77,6), 24'ü (%22,4) kadındı. Tanı yaşı 12–76 yıl arasında değişmekte olup medyan tanı yaşı 50 yıl olarak saptandı. Karnofsky Performans Skoru (KPS) medyanı 90 (70–90) idi. Hastaların 46'sında (%43,0) en az bir komorbidite mevcuttu; en sık komorbidite hipertansiyon olup %12 oranında izlendi. Sigara öyküsü 54 hastada (%50,5) bulunurken, 51 hastada (%47,7) ≥ 10 paket-yıl sigara kullanımı mevcuttu.

Tablo 4. Hasta Özellikleri

Özellik	Sonuç (n)
Toplam hasta sayısı	107
Cinsiyet (erkek)	83 (%77,6)
Cinsiyet (kadın)	24 (%22,4)
Tanı yaşı, medyan (aralık), yıl	50 (12–76)
KPS, medyan (aralık)	90 (70–90)
En az 1 komorbidite varlığı	46 (%43,0)
Hipertansiyon	12 (%11,2)
Sigara öyküsü	54 (%50,5)
≥ 10 paket-yıl sigara öyküsü	51 (%47,7)

4.2. Klinik Veriler

Hastaların ilk başvuru yakınmaları değerlendirildiğinde en sık başvuru nedeninin boyunda şişlik olduğu görüldü (n=56, %52,3). Bunu burun tıkanıklığı (n=19, %17,8) ve işitmede azalma (n=9, %8,4) izledi. Diğer başvuru şikâyetleri sırasıyla kulakta çınlama (n=8, %7,5), ağrı (n=5, %4,7), ses kısıklığı (n=3, %2,8) ve burun kanaması (n=3, %2,8) olarak saptandı. Kraniyal sinir bulguları (n=2, %1,9) daha nadir izlenirken, iki hasta (%1,9) asemptomatikti.

Tablo 5. Hastaların başvuru şikâyetleri

Yakınma	n	%
Boyunda şişlik	56	52,2
Burun tıkanıklığı	19	17,8
İşitmede azalma	9	8,4
Kulakta çınlama	8	7,5
Ağrı	5	4,7
Ses kısıklığı	3	2,8
Burun kanaması	3	2,8
Kraniyal sinir bulguları	2	1,9
Asemptomatik	2	1,9
Toplam	107	100

Tanısal yaklaşım incelendiğinde, tanı çoğunlukla primer tümörden biyopsi ile konuldu (n=98, %91,6); lenf nodu biyopsisi ile tanı alan hasta sayısı n=9 (%8,4) idi. Hastaların 61'i (%57,0) Dokuz Eylül Üniversitesi'nde, 46'sı (%43,0) dış merkezlerde tanı almıştı. Histopatolojik alt tipe göre olguların büyük çoğunluğu non-keratinize indifferansiye skuamöz hücreli karsinom ile uyumlu bulundu (n=99, %92,5); keratinize skuamöz hücreli karsinom n=7 (%6,5) ve non-keratinize diferansiye histoloji ise n=1 (%0,9) hastada saptandı. EBER sonuçlarına göre 61 hastada (%57,0) güçlü pozitif, 11 hastada (%10,3) pozitif ve 35 hastada (%32,7) negatif saptandı.

Tablo 6. Tanı yöntemleri, tanı koyulan merkez dağılımları ve histopatolojik özellikler

Değişken	Kategori	n	%
Tanı yöntemi	Primer tümör biyopsisi	98	91,6
	Lenf nodu biyopsisi	9	8,4
Tanı merkezi	Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi	61	57,0
	Dış merkez	46	43,0
Histopatoloji	Non-keratinize indifferansiye	99	92,5
	Keratinize	7	6,5
	Non-keratinize diferansiye	1	0,9
EBER	Güçlü pozitif	61	57,0
	Pozitif	11	10,3
	Negatif	35	32,7

Başvuru anındaki T evresi dağılımında T2 en sık evreydi (n=40, %37,4); bunu T1 (n=29, %27,1), T3 (n=18, %16,8) ve T4 (n=20, %16,8) izledi. N evresi dağılımında N2 (n=43, %40,2) ve N3 (n=36, %33,6) olguların çoğunluğunu oluştururken, N1 n=18 (%16,8) ve N0 n=10 (%9,3) hastada saptandı.

Tablo 7. Hastaların T ve N evresi dağılımları (AJCC 8. baskı evreleme sistemine göre).

Değişken	Kategori	n	%
T evresi	T1	29	27,1
	T2	40	37,4
	T3	18	16,8
	T4	20	18,7
N evresi	N0	10	9,3
	N1	18	16,8
	N2	43	40,2
	N3	36	33,6

AJCC 8. baskı evreleme sistemine göre hastaların evre dağılımı değerlendirildiğinde, olguların 4'ü (%3,7) evre I, 15'i (%14,0) evre II, 33'ü (%30,8) evre III ve 55'i (%51,4) evre IVa olarak sınıflandırıldı.

Tablo 8. AJCC 8. baskıya göre klinik evre dağılımı.

Evre	n	%
I	4	3,7
II	15	14,0
III	33	30,8
IVa	55	51,4

Alt boyun tutulumu (seviye IV ve Vb) %29 (n=31) olguda mevcut olup, retrofaringeal lenf nodu tutulumu %60,7 (n=65) olguda izlendi. Prevertebral kas tutulumu %37,4 (n=40) olguda saptandı.

Tablo 9. Klinik ve radyolojik prognostik faktörlerin dağılımı

Değişken	Kategori	n	%
Alt boyun tutulumu (Seviye IV–Vb)	Var	31	29,0
	Yok	76	71,0
Retrofaringeal LN tutulumu	Var	65	60,7
	Yok	42	39,3
Prevertebral kas tutulumu	Var	40	37,4
	Yok	67	62,6

Primer tümör ve lenf nodu metabolik aktivitesi PET/BT'de ölçülen SUVmax değerleri ile değerlendirildi. Tedavi öncesi primer tümör SUVmax değeri 100 hastada mevcuttu (7 hastada veri eksikti) ve medyan 10,28 (min–maks: 0,00–35,50), ortalama $11,23 \pm 5,92$ olarak saptandı. Lenf nodu SUVmax değeri de 100 hastada değerlendirilebildi (7 hastada veri eksikti) ve medyan 8,00 (min–maks: 0,00–21,00), ortalama $7,91 \pm 5,45$ olarak bulundu.

NAKT sonrası ölçümlerde primer tümör SUVmax değeri 31 hastada mevcuttu (76 hastada veri eksikti) ve medyan 2,4 (min–maks: 0,0–11,5), ortalama $2,60 \pm 3,16$ olarak hesaplandı. Lenf nodu SUVmax değeri de 31 hastada değerlendirilebildi (76 hastada veri eksikti) ve medyan 2,3 (min–maks: 0,0–15,3), ortalama $2,83 \pm 3,09$ olarak bulundu.

Tedavi sonrası izlemde 3. ay ölçümlerinde primer tümör SUVmax değeri 93 hastada mevcuttu (14 hastada veri eksikti) ve medyan 0,0 (min–maks: 0,0–16,0), ortalama $1,50 \pm 2,29$ olarak saptandı. Lenf nodu SUVmax değeri 93 hastada değerlendirilebildi (14 hastada veri eksikti) ve medyan 0,0 (min–maks: 0,0–5,0), ortalama $0,62 \pm 1,12$ olarak bulundu.

Tablo 10. Tedavi sürecinde primer tümör ve lenf nodu SUVmax değerlerinin zamana göre dağılımı (tedavi öncesi, NAKT sonrası ve tedavi sonrası 3. Ay)

Zaman noktası	Değişken	Değerlendirilen hasta (n)	Medyan (min–maks)	Ortalama $\pm$ SS
Tedavi öncesi	Primer	100	10,28 (0,00–35,50)	11,23 $\pm$ 5,92
	SUVmax			
	LN SUVmax	100	8,00 (0,00–21,00)	7,91 $\pm$ 5,45
NAKT sonrası	Primer	31	2,4 (0,0–11,5)	2,60 $\pm$ 3,16
	SUVmax			
	LN SUVmax	31	2,3 (0,0–15,3)	2,83 $\pm$ 3,09
Tedavi sonrası 3. ay	Primer	93	0,0 (0,0–16,0)	1,50 $\pm$ 2,29
	SUVmax			
	LN SUVmax	93	0,0 (0,0–5,0)	0,62 $\pm$ 1,12

EBV-DNA ölçümleri 85 hastada (%79,4) mevcuttu. EBV-DNA değerlerinin dağılımının belirgin şekilde sağa çarpık olması nedeniyle, metin içinde EBV-DNA sonuçları medyan (min–maks) olarak raporlandı. Buna göre tanı anında EBV-DNA medyanı 2.311 kopya/mL (0–544.380) olarak saptandı. Tanı anındaki EBV-DNA düzeyi için ortalama $27.555,23 \pm 77.786,92$ olup (min–maks: 0–544.380), logaritmik dönüşüm

uygulanmış değerlerde ($\log_{10}$ EBV-DNA) ortalama $3,21 \pm 1,38$, medyan 3,36 (min–maks: 0–5,74) bulundu.

Kesim değerlerine göre yapılan kategorik sınıflamada, EBV-DNA 1.500 kopya/mL eşiği kullanıldığında 36 hasta (%42,0) <1.500 , 49 hasta (%58,0) ≥ 1.500 grubunda yer aldı. EBV-DNA 3.500 kopya/mL eşiğine göre ise 49 hasta (%58,0) <3.500 ve 36 hasta (%42,0) ≥ 3.500 olarak sınıflandırıldı.

Tedavi sürecindeki sıralı ölçümlerde EBV-DNA medyan değerleri; NAKT sonrası 0 (0–24.844), RT son günü ölçümlerinde ise 0 (0–2.048.615) olarak saptandı. Tedavi sonrası izlemde EBV-DNA medyan değerleri sırasıyla 3. ayda 0 (0–21.472), 6. ayda 0 (0–420.000), 12. ayda 0 (0–8.303), 15. ayda 0 (0–22.295) ve 18. ayda 0 (0–285.360) olarak bulundu. İki yıllık EBV-DNA için medyan 0 (0–329.754), üç yıllık EBV-DNA için medyan 0 (0–508.392) ve beş yıllık EBV-DNA için medyan 0 (0–1.786) olarak hesaplandı.

Ayrıca tanı anı EBV-DNA düzeyinin cut-off değeri ROC eğrisi analizi ile hesaplandı ve Youden indeksi (duyarlılık + özgüllük – 1) en yüksek olan eşik değeri 11.011 kopya/mL olarak belirlendi.

Tablo 11. Tanı anındaki plazma EBV-DNA düzeyine ilişkin tanımlayıcı istatistikler

Parametre	Değer
EBV-DNA ölçümü mevcut	85/107 (%79,4)
Tanı anı EBV-DNA, medyan (min–maks)	2.311 (0–544.380)
Tanı anı EBV-DNA, ortalama $\pm$ SS (min–maks)	27.555,23 $\pm$ 77.786,92 (0–544.380)
$\log_{10}$ (EBV-DNA), medyan (min–maks)	3,36 (0–5,74)
$\log_{10}$ (EBV-DNA), ortalama $\pm$ SS	3,21 $\pm$ 1,38

4.3. Laboratuvar Parametreleri ve İndeksler

Çalışmada laboratuvar parametreleri tanı anı, NAKT sonrası, tedavi sonrası 3. ay, 6. ay, 12. ay ve nüks dönemi zaman noktalarında değerlendirildi. Sürekli değişkenler medyan (min–maks) ve ortalama $\pm$ SS olarak raporlandı.

Tanı anı hemogram parametreleri: Beyaz Kan Hücresi Sayımı (WBC, $10^3/\mu\text{L}$) medyanı 7,58 (3–16), ortalaması $8,03 \pm 2,45$; mutlak nötrofil sayısı ($10^3/\mu\text{L}$) medyanı 4,40 (1,6–12,3), ortalaması $5,14 \pm 2,15$; mutlak lenfosit sayısı ($10^3/\mu\text{L}$) medyanı 1,90 (0,4–4,0), ortalaması $1,93 \pm 0,66$ olarak bulundu. Hemoglobin (g/dL) medyanı 14,30 (9,9–16,8), ortalaması $13,95 \pm 1,54$ idi. Trombosit sayısı ($10^3/\mu\text{L}$) 140–563 aralığında olup medyan 261, ortalama $271,24 \pm 79,23$ olarak saptandı. Mutlak monosit sayısı ($10^3/\mu\text{L}$) 0,03–1,6 aralığında olup medyan 0,60, ortalama $0,66 \pm 0,23$; mutlak eozinofil sayısı ($10^3/\mu\text{L}$) 0–7,6 aralığında olup medyan 0,10, ortalama $0,24 \pm 0,75$; mutlak bazofil sayısı ($10^3/\mu\text{L}$) 0–0,1 aralığında olup medyan 0,00, ortalama $0,02 \pm 0,04$ olarak hesaplandı. RDW (%) değerleri 12,1–20,1 aralığında olup medyan 13,80, ortalama $14,03 \pm 1,44$; PCT (%) değerleri 0,12–0,45 aralığında olup medyan 0,23, ortalama $0,23 \pm 0,06$ idi.

Tanı anı biyokimyasal parametreleri: Albümin (g/dL) düzeyleri 3,39–5,00 aralığında olup medyan 4,26, ortalama $4,28 \pm 0,33$ olarak bulundu. Globulin (g/dL) düzeyleri 2,06–4,99 aralığında olup medyan 3,00, ortalama $3,11 \pm 0,49$; total protein (g/dL) düzeyleri 6,09–9,18 aralığında olup medyan 7,33, ortalama $7,36 \pm 0,49$ olarak saptandı. LDH (U/L) düzeyleri 122–575 aralığında olup medyan 172,5, ortalama $204,47 \pm 80,25$; ALP (U/L) değerleri 41–232 aralığında olup medyan 80,0, ortalama $83,44 \pm 28,25$; CRP (mg/L) değerleri 0,2–57 aralığında olup medyan 3,7, ortalama $6,71 \pm 9,19$ olarak bulundu.

Tanı anı türetilmiş oran/indeksler: LDH/lenfosit oranı 39–982,5 aralığında olup medyan 97,83, ortalama $132,82 \pm 128,56$; LDH/albümin oranı 26,8–137,23 aralığında olup medyan 40,47, ortalama $48,90 \pm 21,11$ olarak saptandı. Hemoglobin/albümin oranı 2,29–38,6 aralığında olup medyan 3,34, ortalama $3,68 \pm 3,83$ idi. PIV (monosit $\times$ nötrofil $\times$ trombosit/lenfosit) 40,34–2.643,68 aralığında olup medyan 424,5, ortalama $578,09 \pm 490,68$; SIRI (nötrofil $\times$ monosit/lenfosit) için medyan 0,60, ortalama $0,67 \pm 0,23$ olarak bulundu. Lenfosit/monosit oranı (LMR) 0,67–52,33 aralığında olup medyan 3,06, ortalama $3,66 \pm 5,24$; nötrofil/lenfosit oranı (NLR) 1–14,14 aralığında olup medyan 2,50, ortalama $2,99 \pm 1,81$ olarak hesaplandı. Albümin/ALP oranı 0,02–0,11 aralığında olup medyan 0,05, ortalama $0,06 \pm 0,02$ idi. Trombosit/lenfosit oranı (TLR) 67,27–692,5 aralığında olup medyan 139,73, ortalama $160,42 \pm 88,76$; trombosit/nötrofil oranı 21,21–231,76 aralığında olup medyan 53,45, ortalama $59,97 \pm 30,01$ olarak saptandı.

Albümin/lenfosit oranı 1,23–12 aralığında olup medyan 2,25, ortalama $2,58 \pm 1,54$ olarak bulundu. CAR (CRP/albumin) 0,04–8,35 aralığında olup medyan 0,87, ortalama $1,41 \pm 1,59$; Prognostik Nutrisyonel İndeks (PNI) 33,91–50,01 aralığında olup medyan 42,51, ortalama $42,53 \pm 3,16$ idi. Albümin/globulin oranı (AGR) 0,75–2,05 aralığında olup medyan 1,40, ortalama $1,41 \pm 0,26$; sistemik inflamasyon indeksi (SII) 189–2.970 aralığında olup medyan 670,29, ortalama $825,63 \pm 540,40$ olarak hesaplandı. Albümin/RDW oranı 0,19–0,38 aralığında olup medyan 0,31, ortalama $0,31 \pm 0,04$ idi. Lenfosit/CRP oranı (LCR) 0,03–10,75 aralığında olup medyan 0,56, ortalama $0,98 \pm 1,82$; CALLY indeksinin medyanı 25.604,17 (min–maks: 1.075,13–516.000,00), ortalaması $43.979,92 \pm 85.685,58$ idi (n=62), HALP indeksi (hemoglobin $\times$ albumin $\times$ lenfosit/trombosit) 0,06–0,96 aralığında olup medyan 0,45, ortalama $0,46 \pm 0,20$; RPR (RDW/trombosit) 0,02–0,11 aralığında olup medyan 0,05, ortalama $0,06 \pm 0,02$ olarak bulundu. (Birim açısından LDH $\times$ CRP çarpımı U $\cdot$ mg/L² (LDH: U/L, CRP: mg/L) olarak değerlendirilmiş olup diğer tüm oran/indeksler birimsizdir.)

Tablo 12. Tanı anındaki parametrelerin tanımlayıcı istatistikleri

Parametre	Birim	N	M. (Min.-Maks.)	Ortalama $\pm$ SS
EBV-DNA	kopya/mL	85	2311 (0-544380)	27555.23 ± 77786.92
Beyaz Kan Hücresi Sayımı	$10^3/\mu\text{L}$	101	7.58 (3-16)	8.03 ± 2.45
Nötrofil	$10^3/\mu\text{L}$	101	4.4 (1.6-12.3)	5.14 ± 2.15
Lenfosit	$10^3/\mu\text{L}$	101	1.9 (0.4-4)	1.93 ± 0.66
Hemoglobin	g/dL	101	14.3 (9.9-16.8)	13.95 ± 1.54
Platelet	$10^3/\mu\text{L}$	101	261 (140-563)	271.24 ± 79.23
Monosit	$10^3/\mu\text{L}$	101	0.6 (0.03-1.6)	0.66 ± 0.23
Eozinofil	$10^3/\mu\text{L}$	101	0.1 (0-7.6)	0.24 ± 0.75
Bazofil	$10^3/\mu\text{L}$	101	0 (0-0.1)	0.02 ± 0.04
RDW	%	106	13.8 (12.1-20.1)	14.03 ± 1.44
PCT	%	101	0.23 (0.12-0.45)	0.23 ± 0.06
Albümin	g/dL	93	4.26 (3.39-5)	4.28 ± 0.33
Globulin	g/dL	87	3 (2.06-4.99)	3.11 ± 0.49
Total protein	g/dL	88	7.33 (6.09-9.18)	7.36 ± 0.49
LDH	U/L	68	172.5 (122-575)	204.47 ± 80.25
ALP	U/L	79	80 (41-232)	83.44 ± 28.25
CRP	mg/L	63	3.7 (0.2-57)	6.71 ± 9.19
LDH/Lenfosit Oranı		68	97.83 (39-982.5)	132.82 ± 128.56
LDH/Albümin Oranı		65	40.47 (26.8-137.23)	48.9 ± 21.11
CALLY indeksi		62	25.604,17 (1.075,13– 516.000,00)	$43.979,92 \pm 85.685,58$

Hemoglobin/Albümin Oranı	86	3.34 (2.29-38.6)	3.68±3.83
PIV	94	424.5 (40.34-2643.68)	578.09±490.68
Lenfosit/Monosit Oranı	94	3.06 (0.67-52.33)	3.66±5.24
Nötrofil/Lenfosit Oranı	94	2.5 (1-14.14)	2.99±1.81
Albümin/ALP Oranı	77	0.05 (0.02-0.11)	0.06±0.02
Platelet/Lenfosit Oranı	94	139.73 (67.27-692.5)	160.42±88.76
Platelet/Nötrofil Oranı	94	53.45 (21.21-231.76)	59.97±30.01
Albümin/Lenfosit Oranı	85	2.25 (1.23-12)	2.58±1.54
CRP/Albümin Oranı	54	0.87 (0.04-8.35)	1.41±1.59
PNI	85	42.51 (33.91-50.01)	42.53±3.16
Albumin/Globulin Oranı	83	1.4 (0.75-2.05)	1.41±0.26
SII	94	670.29 (189-2970)	825.63±540.4
Albumin/RDW Oranı	93	0.31 (0.19-0.38)	0.31±0.04
Lenfosit/CRP Oranı	63	0.56 (0.03-10.75)	0.98±1.82
HALP İndeksi	93	0.45 (0.06-0.96)	0.46±0.2
RDW/Platelet Oranı	101	0.05 (0.02-0.11)	0.06±0.02

NAKT sonrası: Beyaz kan hücresi sayımı ($10^3/\mu\text{L}$) medyanı 6,7 (2,8–27,5), ortalaması $7,35\pm4,20$; mutlak nötrofil sayısı ($10^3/\mu\text{L}$) medyanı 3,85 (1–26,5), ortalaması $4,76\pm4,15$; mutlak lenfosit sayısı ($10^3/\mu\text{L}$) medyanı 1,65 (0,5–4,1), ortalaması $1,78\pm0,73$ idi. Hemoglobin (g/dL) medyanı 11,8 (9–13,8), ortalaması $11,91\pm1,24$ olarak bulundu. Albümin (g/dL) medyanı 4,14 (3,27–4,95), ortalaması $4,10\pm0,46$; LDH (U/L) medyanı 235 (114–656), ortalaması $253,39\pm108,96$; ALP (U/L) medyanı 77,5 (42–145), ortalaması $80,25\pm22,80$; CRP (mg/L) medyanı 2 (0,4–57), ortalaması $9,04\pm14,60$ idi. LDH×CRP ($\text{U}\cdot\text{mg}/\text{L}^2$) medyanı 742,8 (45,6–18.958,4), ortalaması $4.026,78\pm6.097,76$; LDH/lenfosit medyanı 150,59 (55,38–328), ortalaması $155,90\pm66,16$; LDH/albümin medyanı 55,97 (24,46–175,4), ortalaması $63,50\pm31,64$ olarak saptandı.

Tedavi sonrası 3. ay: Beyaz kan hücresi sayımı ($10^3/\mu\text{L}$) medyanı 5,3 (2,6–8,7), ortalaması $5,48\pm1,53$; mutlak nötrofil sayısı ($10^3/\mu\text{L}$) medyanı 3,7 (1,8–6,6), ortalaması $3,85\pm1,25$; mutlak lenfosit sayısı ($10^3/\mu\text{L}$) medyanı 0,9 (0,05–2,1), ortalaması $0,95\pm0,42$ idi. Hemoglobin (g/dL) medyanı 13,0 (8,9–15,8), ortalaması $12,74\pm1,64$; trombosit ($10^3/\mu\text{L}$) medyanı 224,5 (86–479), ortalaması $236,62\pm79,47$ olarak hesaplandı. Albümin (g/dL) medyanı 4,29 (1,01–5,00), ortalaması $4,20\pm0,62$; LDH (U/L) medyanı 171,5 (102–654), ortalaması $207,13\pm137,90$; ALP (U/L) medyanı 69 (31–187), ortalaması

79,79±36,76; CRP (mg/L) medyanı 3,2 (0,2–192), ortalaması 13,61±34,22 idi. LDH/albumin medyanı 39,41 (24,23–239,56), ortalaması 61,66±57,60; LDH/lenfosit medyanı 228,57 (102–1.056,67), ortalaması 302,66±253,88; LDH×CRP (U·mg/L²) medyanı 843,8 (106,8–125.568), ortalaması 9.620,30±31.044,87; CAR (CRP/albumin) medyanı 0,69 (0,05–70,33), ortalaması 4,39±13,45 olarak bulundu.

Tedavi sonrası 6. ay: Beyaz kan hücresi sayımı (10³/μL) medyanı 5,6 (1,5–16,1), ortalaması 5,89±2,14; mutlak nötrofil sayısı (10³/μL) medyanı 3,8 (0,7–14,4), ortalaması 4,01±1,93; mutlak lenfosit sayısı (10³/μL) medyanı 1,1 (0,4–2,6), ortalaması 1,20±0,49 idi. Hemoglobin (g/dL) medyanı 13,6 (10,5–16,4), ortalaması 13,36±1,41 olarak saptandı. Albumin (g/dL) medyanı 4,36 (3,24–4,99), ortalaması 4,36±0,36; LDH (U/L) medyanı 154,5 (68–220), ortalaması 153,55±36,17; ALP (U/L) medyanı 71 (39–190), ortalaması 75,86±31,10; CRP (mg/L) medyanı 2,7 (0,2–34,1), ortalaması 5,45±7,62 idi. NLR medyanı 3,3 (1,58–20,57), ortalaması 3,91±3,10; TLR medyanı 202,08 (105–702,86), ortalaması 242,15±123,63; SII medyanı 788,11 (308,8–10.121,14), ortalaması 1.074,10±1.501,70; PNI medyanı 43,31 (32,4–49,91), ortalaması 42,93±3,33 olarak hesaplandı. LDH×CRP (U·mg/L²) medyanı 411,7 (40,4–4.626,9), ortalaması 800,55±1.187,96; LDH/lenfosit medyanı 165,83 (60,91–397,5), ortalaması 165,35±83,52; LDH/albumin medyanı 37,76 (15,38–62,35), ortalaması 36,70±9,72 olarak bulundu.

Tedavi sonrası 12. ay: Beyaz kan hücresi sayımı (10³/μL) medyanı 6,2 (3–12,1), ortalaması 6,15±1,86; mutlak nötrofil sayısı (10³/μL) medyanı 4,25 (1,5–9,7), ortalaması 4,32±1,65; mutlak lenfosit sayısı (10³/μL) medyanı 1,1 (0,1–2,2), ortalaması 1,18±0,47 idi. Hemoglobin (g/dL) medyanı 13,25 (9,3–16,8), ortalaması 13,35±1,77 olarak hesaplandı. Albumin (g/dL) medyanı 4,21 (3,55–5,01), ortalaması 4,24±0,29; LDH (U/L) medyanı 166,5 (101–231), ortalaması 168,25±32,76; ALP (U/L) medyanı 74 (30–165), ortalaması 81,46±30,96; CRP (mg/L) medyanı 5,5 (0,6–84,6), ortalaması 10,99±16,43 idi. LDH×CRP (U·mg/L²) medyanı 1.616,8 (79,1–14.043,6), ortalaması 2.366,29±3.173,90; LDH/lenfosit medyanı 139,2 (73,18–577,5), ortalaması 173,92±109,98; LDH/albumin medyanı 37,55 (25,77–54,48), ortalaması 40,18±8,53 olarak saptandı.

Nüks dönemi: EBV-DNA (kopya/mL) medyanı 470 (0–420.000), ortalaması 47.316,6±131.281,99 idi. Beyaz kan hücresi sayımı (10³/μL) medyanı 5,6 (2,6–16,1),

ortalaması $6,75 \pm 3,42$; mutlak nötrofil sayısı ($10^3/\mu\text{L}$) medyanı 4,0 (1,8–14,4), ortalaması $5,04 \pm 3,11$; mutlak lenfosit sayısı ($10^3/\mu\text{L}$) medyanı 0,9 (0,3–2,2), ortalaması $0,99 \pm 0,52$; hemoglobin (g/dL) medyanı 12,2 (8,9–16,3), ortalaması $12,07 \pm 1,90$ olarak hesaplandı. Albümin (g/dL) medyanı 4,27 (2,01–4,94), ortalaması $3,97 \pm 0,72$; total protein (g/dL) medyanı 7,13 (5,6–8,15), ortalaması $7,03 \pm 0,65$; LDH (U/L) medyanı 185,5 (114–10.899), ortalaması $1.173,50 \pm 3.075,66$; ALP (U/L) medyanı 75 (50–1.211), ortalaması $179,50 \pm 292,97$; CRP (mg/L) medyanı 11 (0,1–192), ortalaması $34,37 \pm 55,72$ olarak bulundu. LDH/lenfosit medyanı 294,64 (142,5–10.899), ortalaması $1.285,85 \pm 3.040,86$; LDH/albumin medyanı 42,29 (26,64–3.527,18), ortalaması $367,31 \pm 998,24$ olarak saptandı.

4.4. Tedavi İlişkin Veriler

Fraksiyon dozu medyanı 2,09 Gy (2,00–2,12), ortalaması $2,06 \pm 0,04$ Gy; fraksiyon sayısı medyanı 33 (33–35), ortalaması $33,3 \pm 0,79$; total doz medyanı 69 Gy (66–70), ortalaması $68,8 \pm 1,1$ Gy olarak saptandı. Radyoterapi (RT) süresi medyanı 49 gün (28–64), ortalaması $48,49 \pm 5,46$ gün olarak bulundu. Hacim parametrelerinde GTV primer medyanı 20 cc (4–161), ortalaması $32,60 \pm 30,49$ cc; GTV lenf nodu medyanı 22 cc (0–230), ortalaması $31,60 \pm 37,66$ cc; GTV total medyanı 47 cc (4,6–362), ortalaması $64,54 \pm 52,29$ cc idi. CTV60 hacmi medyanı 247,5 cc (33,5–749,5), ortalaması $254,08 \pm 111,34$ cc; CTV54 hacmi medyanı 477 cc (90,5–899), ortalaması $478,58 \pm 132,18$ cc olarak hesaplandı.

Tablo 13. Tedaviye ilişkin dozimetri, tedavi süresi ve hedef hacimlerin tanımlayıcı istatistikleri

Parametre	Medyan (min–maks)	Ortalama $\pm$ SS
Fraksiyon Dozu (Gy)	2,09 (2,00–2,12)	2,06 $\pm$ 0,04
Fraksiyon Sayısı	33 (33–35)	33,3 $\pm$ 0,79
Total Doz (Gy)	69 (66–70)	68,8 $\pm$ 1,1
RT Süresi (gün)	49 (28–64)	48,49 $\pm$ 5,46
GTV Primer (cc)	20 (4–161)	32,60 $\pm$ 30,49
GTV Lenf nodu (cc)	22 (0–230)	31,60 $\pm$ 37,66
GTV Total (cc)	47 (4,6–362)	64,54 $\pm$ 52,29
CTV60 hacmi (cc)	247,5 (33,5–749,5)	254,08 $\pm$ 111,34
CTV54 hacmi (cc)	477 (90,5–899)	478,58 $\pm$ 132,18

Tedavi tekniği açısından hastaların %79,4'ü (n=85) YART, %20,6'sı (n=22) 3B teknik ile tedavi edildi. Boost uygulaması %79,4 (n=85) olguda SIB, %20,6 (n=22) olguda ardışık boost şeklindeydi; ardışık boost uygulanan olgularda boost dozu ortalama 20 Gy idi. Eş zamanlı kemoterapi %86,0 (n=92) olguda uygulanırken, %14,0 (n=15) olguda uygulanmadı. RT sırasında tedaviye ara verilmesi %3,8 (n=4) olguda görüldü; %96,2 (n=103) olguda ara verilmedi. Neoadjuvan kemoterapi %39,6 (n=42) olguda uygulandı ve en sık kullanılan rejim Gemsitabin + Sisplatin (GP) idi. Adjuvan kemoterapi %2,8 (n=3) olguda uygulanırken, %97,2 (n=104) olguda uygulanmadı. Adaptif planlama %14,3 (n=15) olguda yapıldı; %85,7 (n=92) olguda gerek duyulmadı.

Tablo 14. Tedavi uygulamalarının dağılımı (tedavi tekniği, boost, kemoterapi ve adaptif planlama)

Değişken	Kategori	n	%
Tedavi tekniği	YART	85	79,4
	3-Boyutlu konformal	22	20,6
Boost uygulaması	SIB	85	79,4
	Ardışık boost	22	20,6
Eş zamanlı KT	Uygulandı	92	86,0

	Uygulanmadı	15	14,0
RT sırasında ara	Var	4	3,8
	Yok	103	96,2
Neoadjuvan KT	Uygulandı	42	39,6
	Uygulanmadı	65	60,4
Adjuvan KT	Uygulandı	3	2,8
	Uygulanmadı	104	97,2
Adaptif planlama	Yapıldı	15	14,3
	Gerek Duyulmadı	92	85,7

4.5. EBV-DNA Düzeyi ile Korele Parametreler

Tanı anındaki EBV-DNA düzeyi ile hematolojik/biyokimyasal parametreler ve türetilmiş oran/indeksler arasındaki ilişki, ölçümlerin normal dağılım göstermemesi nedeniyle Spearman korelasyon analizi ile değerlendirildi.

Tanı anında gribal enfeksiyon, kortikosteroid gibi durumlardan dışlanma kriterlerine giren ve EBV-DNA'sı ölçülmüş dört hasta korelasyon analizine katılmamıştır.

Korelasyon analizi sonucunda EBV-DNA ile LDH arasında pozitif yönlü orta düzeyde anlamlı ilişki saptandı ($r=0,433$; $p=0,001$; %95 GA: 0,173–0,636). EBV-DNA ile CRP arasında pozitif yönlü zayıf düzeyde anlamlı ilişki bulundu ($r=0,280$; $p=0,032$; %95 GA: 0,018–0,506). EBV-DNA ile LDH×CRP indeksi arasında pozitif yönlü zayıf düzeyde anlamlı ilişki izlendi ($r=0,364$; $p=0,021$; %95 GA: 0,049–0,613). EBV-DNA ile LDH/lenfosit ($r=0,435$; $p=0,001$; %95 GA: 0,175–0,637) ve LDH/albumin ($r=0,469$; $p<0,001$; %95 GA: 0,214–0,664) oranları arasında pozitif yönlü orta düzeyde anlamlı ilişki saptandı. EBV-DNA ile CAR (CRP/albumin) arasında pozitif yönlü zayıf düzeyde anlamlı ilişki görüldü ($r=0,319$; $p=0,024$; %95 GA: 0,036–0,554). EBV-DNA ile LCR (lenfosit/CRP) arasında ise negatif yönlü zayıf düzeyde anlamlı ilişki tespit edildi ($r=-0,294$; $p=0,024$; %95 GA: -0,517–0,033). EBV-DNA ile CALLY indeksi arasında negatif yönlü zayıf düzeyde anlamlı ilişki saptandı ($r=-0,289$; $p=0,028$; %95 GA: -0,515–

–0,025). Diğer hematolojik, biyokimyasal ve inflamatuvar parametrelerle anlamlı korelasyon saptanmadı.

Ayrıca tümör yükü açısından EBV-DNA ve total GTV hacmi korelasyonuna bakıldığında orta düzeyde anlamlı korelasyon görüldü ($r=0.393$; $p<0,001$).

Tablo 15. Tanı anında EBV-DNA ile tanı anındaki diğer parametreler arasındaki ilişki

	EBVDNA			%95 GA (Güven Aralığı)
	n	r	p	
Beyaz Kan Hücresi	81	0.015	0.895	
Nötrofil	81	-0.014	0.904	
Lenfosit	81	-0.079	0.484	
Hemoglobin	81	-0.216	0.054	
Platelet	81	0.046	0.687	
Monosit	81	0.101	0.375	
Eozinofil	81	0.155	0.170	
Bazofil	81	0.050	0.661	
RDW	81	0.082	0.470	
PCT	81	-0.006	0.959	
Albümin	77	-0.160	0.164	
Globulin	72	0.157	0.188	
Total Protein	73	0.061	0.606	
ALP	67	0.182	0.141	
LDH	52	0.433	0.001*	0,173–0,636
CRP	59	0.280	0.032*	0,018–0,506
LDH/Lenfosit Oranı	52	0.435	0.001*	0,175–0,637
LDH/Albümin Oranı	51	0.469	0.001*	0,214–0,664
CRP/Albümin oranı	50	0.319	0.024*	0,036–0,554
Lenfosit CRP oranı	59	-0.291	0.025*	–0,517––0,033
CALLY indeksi	58	-0,289	0,028*	–0,515––0,025
Hemoglobin/Albümin Oranı	70	0.051	0.676	
PIV	73	0.039	0.741	

	EBVDNA			%95 GA (Güven Aralığı)
	n	r	p	
Lenfosit/Monosit Oranı	73	-0.104	0.383	
Nötrofil/Lenfosit Oranı	73	-0.018	0.878	
Albümin/ALP Oranı	66	-0.181	0.145	
Platelet/Lenfosit Oranı	73	0.012	0.919	
Platelet/Nötrofil Oranı	73	-0.010	0.932	
Albümin/Lenfosit Oranı	69	-0.008	0.951	
CRP/Albümin Oranı	69	-0.133	0.276	
PNI	68	-0.164	0.182	
Albumin/Globulin Oranı	73	-0.066	0.577	
SII	77	-0.192	0.094	
Albumin/RDW Oranı	77	-0.133	0.247	
Lenfosit/CRP Oranı	80	0.038	0.738	
Total GTV Hacmi	78	0.393	0.001*	0,180-0,570

* $p < 0.05$, r : Spearman korelasyon katsayısı

Tanı anında EBV-DNA ile anlamlı ilişki gösteren parametrelerin, tedavi ve izlem sürecindeki sıralı ölçümlerde (NAKT sonrası, RT sonrası 3., 6. ve 12. ay kontrolleri ile nüks dönemi) EBV-DNA ile ilişkilerinin devam edip etmediği ayrıca değerlendirildi. NAKT sonrası, 3. ay, 6. ay ve nüks dönemindeki ölçümlerde EBV-DNA ile LDH/CRP, LDH/lenfosit, LDH/albumin, CAR ve LCR arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (tümü için $p > 0,05$). Tedavi sonrası 12. ayda ise EBV-DNA ile aynı dönemdeki LDH ($r=0,522$; $p=0,038$) ve LDH/albumin oranı ($r=0,578$; $p=0,019$) arasında pozitif yönlü orta düzeyde anlamlı ilişki olduğu görüldü.

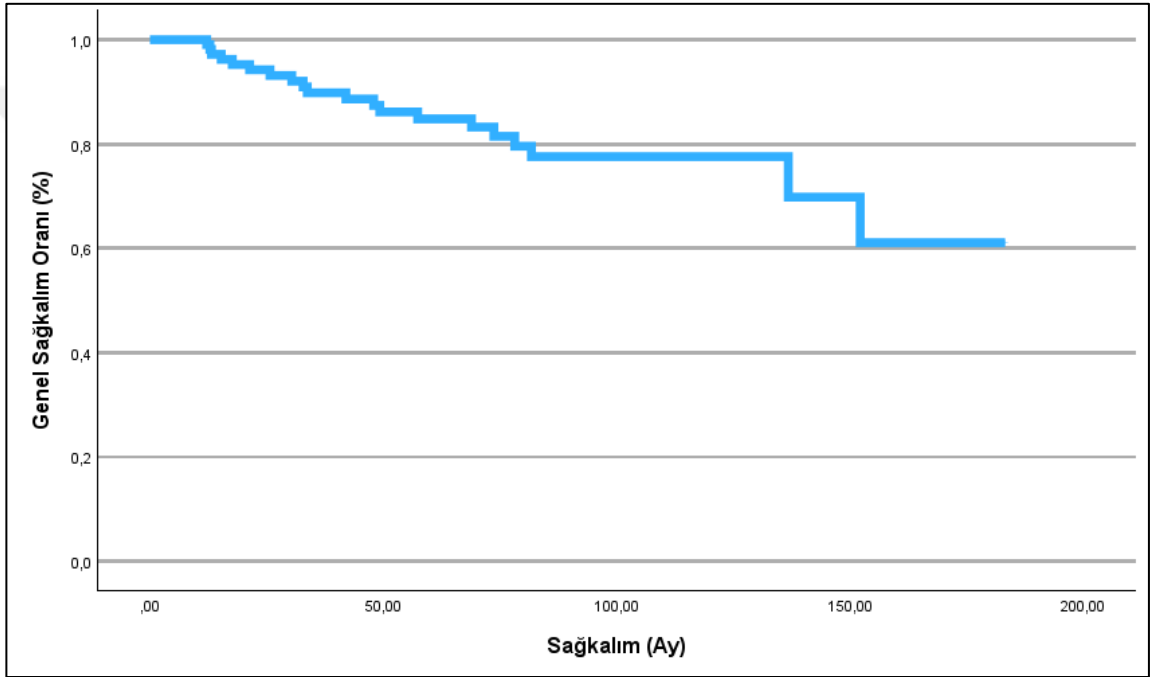
Tablo 16. Tanı anı, neoadjuvan tedavi sonrası, RT sonrası 3., 6. ve 12. ay ile nüks anında EBV-DNA'nın biyokimyasal/inflamatuvar parametrelerle korelasyonu (Spearman)

		LDH	CRP	LDH lenfosit oranı	LDH Albümin oranı	CRP Albümin oranı	Lenfosit CRP oranı	CALLY indeksi
Tanı anında EBV- DNA	r	.433**	.280*	.435**	.469**	.319*	-.291*	
	p	0.001	0.032	0.001	0.001	0.024	0.025	
	n	52	59	52	51	50	59	
NAKT sonrası EBV- DNA	r	0.027	0.312	-0.149	-0.102			-0,086
	p	0.928	0.168	0.612	0.728			0,662
	n	14	21	14	14			28
3.ay EBV- DNA	r	0.084	0.010	0.271	-0.003	-0.010		-0,112
	p	0.765	0.957	0.329	0.993	0.964		0,437
	n	15	31	15	15	24		50
6.ay EBV- DNA	r	-0.062	0.243	0.248	0.241	0.342		-0,180
	p	0.826	0.205	0.373	0.406	0.152		0,215
	n	15	29	15	14	19		49
12.ay EBV- DNA	r	.522*	-0.009	0.423	.578*			-0,180
	p	0.038	0.963	0.103	0.019			0,238
	n	16	26	16	16			45
Nüks Anı EBV- DNA	r	-0.264	-0.184	0.396	0.162			
	p	0.568	0.635	0.379	0.728			
	n	7	9	7	7			

* $p < 0.05$, r : Spearman korelasyon katsayısı

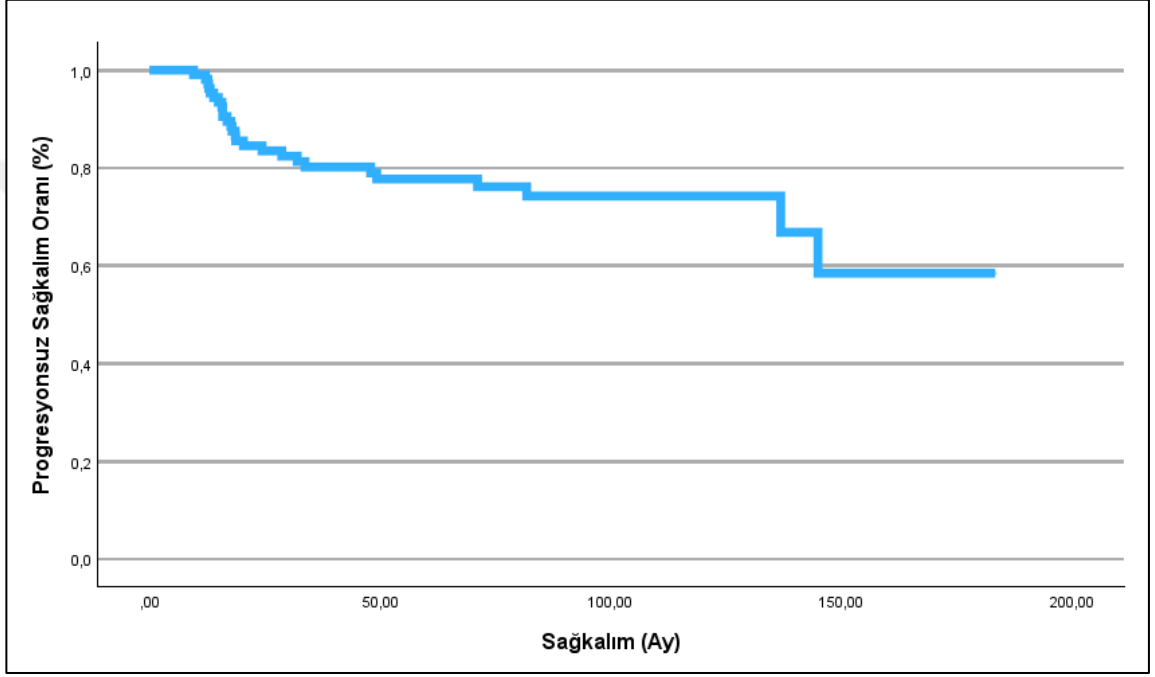
4.6. Sağkalım Analizleri

Çalışmanın medyan izlem süresi 68 ay (12,16–183,23) idi. Kaplan–Meier analizine göre 2 yıllık genel sağkalım (GSK) %94,2, 3 yıllık GSK %89,8 ve 5 yıllık GSK %84,8 olarak hesaplandı; takip süresince sağkalım olasılığı %50’nin altına düşmediğinden medyan GSK hesaplanamadı ve ortalama GSK $146,06 \pm 7,35$ ay idi (%95 GA: 131,66–160,46).



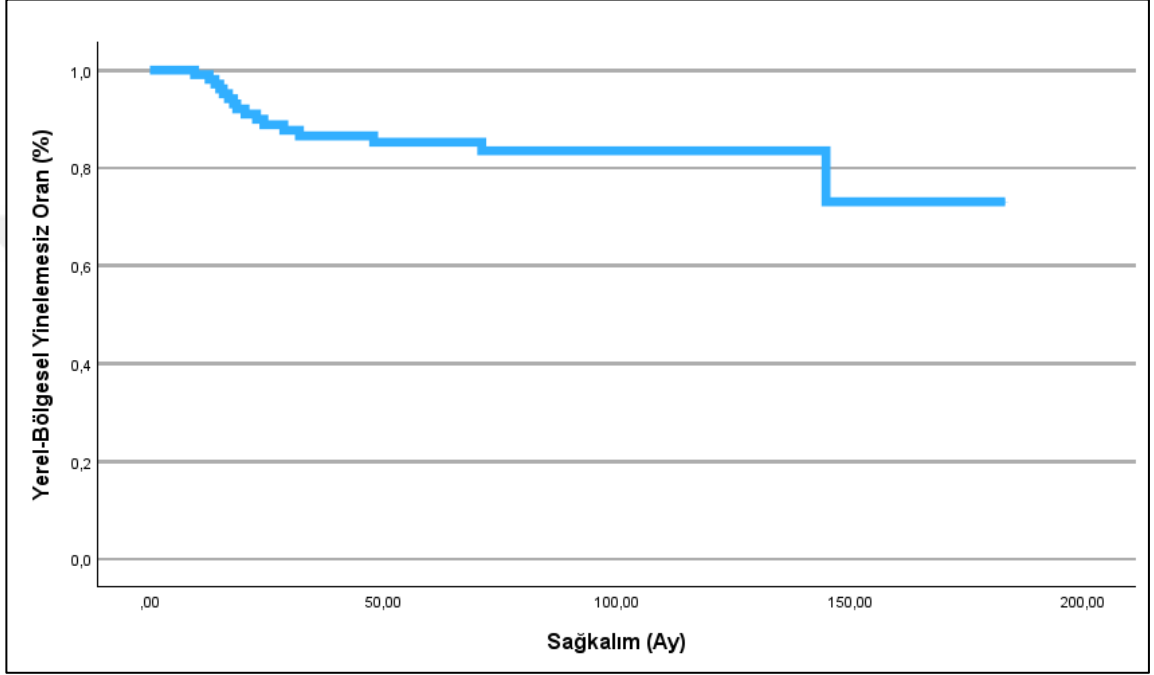
Şekil 8. Genel Sağkalım Eğrisi

2 yıllık progresyonuz sağkalım (PSK) %84,6, 3 yıllık PSK %80,2 ve 5 yıllık PSK %77,7 olarak hesaplandı; takip süresince PSK olasılığı %50'nin altına düşmediğinden medyan PSK hesaplanamadı ve ortalama PSK süresi $136,97 \pm 7,87$ ay idi (%95 GA: 121,55–152,39).



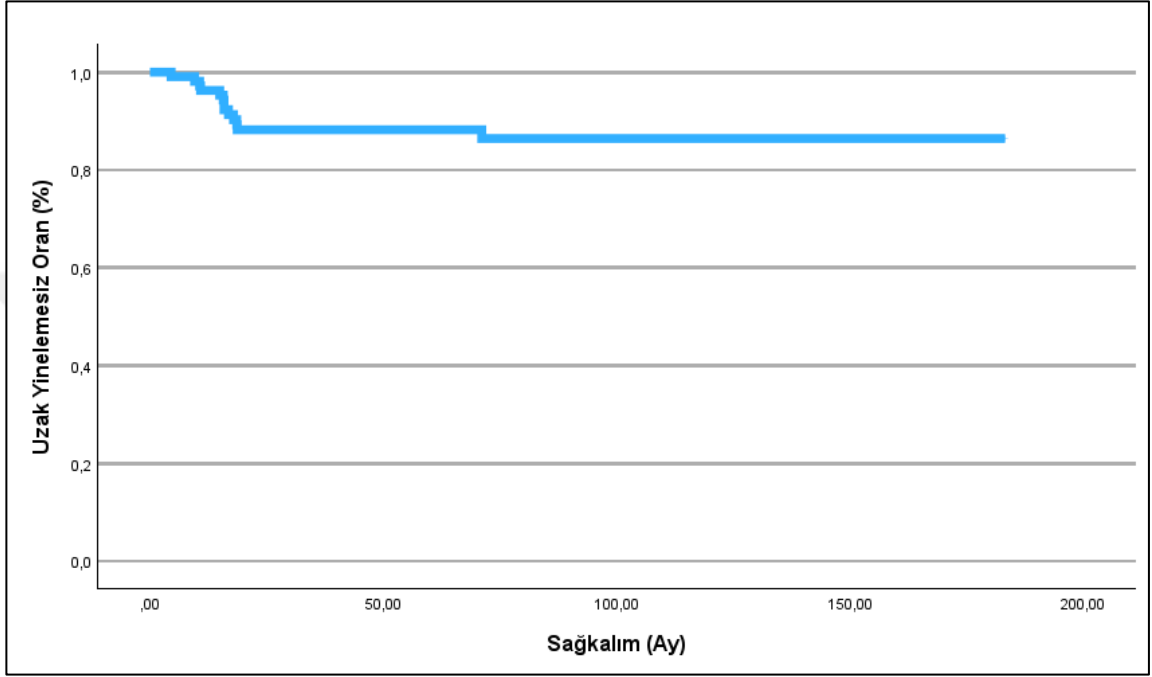
Şekil 9. Progresyonsuz Sağkalım Eğrisi

Yerel bölgesel kontrol oranları ise 2 yıllık %90,0, 3 yıllık %86,6 ve 5 yıllık %85,3 olarak hesaplandı; takip süresince sağkalım olasılığı %50'nin altına düşmediğinden medyan sağkalım hesaplanamadı ve ortalama süre sağkalım süresi $153,51 \pm 7,01$ ay idi (%95 GA: 139,76–167,26).



Şekil 10. Yerel-Bölgesel Yinelemesiz Oran Eğrisi

Uzak yinelemesiz oran analizinde göre 2,3 ve 5 yıllık UYO %88,2 olarak hesaplandı. Takip süresince sağkalım olasılığı %50'nin altına düşmediğinden medyan UYO hesaplanamadı ve ortalama süre $161,33 \pm 5,69$ ay idi (%95 GA: 150,18–172,48).



Şekil 11. Uzak Yinelemesiz Oran Eğrisi

Tablo 17. Kaplan–Meier yöntemine göre sağkalım sonuçları (GSK, PSK, YBYO ve UYO)

Sonlanım	Medyan (ay)	Ortalama±SH (ay)	%95 GA (ay)	2.yıl (%)	3.yıl (%)	5.yıl (%)
Genel Sağkalım	NR	146,06±7,35	131,66– 160,46	94,2	89,8	84,8
Progresyonsuz Sağkalım	NR	136,97±7,87	121,55– 152,39	84,6	80,2	77,7
Yerel-Bölgesel Yinelemesiz Oran	NR	153,51±7,01	139,76– 167,26	90,0	86,6	85,3
Uzak Yinelemesiz Oran	NR	161,33±5,69	150,18– 172,48	88,2	88,2	88,2

NR: Takip süresince sağkalım olasılığı %50'nin altına düşmediği için medyan hesaplanamadı.

4.7. GSK için prognostik analizler

Genel sağkalımı etkileyen faktörleri belirlemek amacıyla her bir değişken için tek değişkenli Cox regresyon analizi uygulandı.

Cinsiyet için yapılan analizde kadın grubunda ölüm olayı gözlenmemesi nedeniyle tam ayrışma olduğundan, Cox regresyonda katsayının sonsuza gitme eğilimi nedeniyle HR güvenilir biçimde tahmin edilemedi; standart Cox modelinde cinsiyetin GSK üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi saptanmadı (HR=0,028; p=0,087).

Yaş grubu (≥ 50 vs < 50) için GSK'de yapılan analizinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı (HR=2,771; p=0,038).

Sigara (< 10 vs ≥ 10 paket-yıl) ile karşılaştırıldığında ≥ 10 paket-yıl olanlarda analizde istatistiksel olarak anlamlı daha kötü sağkalım saptandı (HR=3,020; p=0,020).

Histopatolojik alt tip ile GSK arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,524$)

T evresi (T3–4 vs T1–2) ile GSK arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($HR=2,450$; $p=0,059$).

N evresi (N2–3 vs N1–2) ile GSK arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($HR=1,096$; $p=0,851$).

Prevertebral kas tutulumu için yapılan analizde, tutulum olmayan hastalarda, tutulum olanlara kıyasla GSK anlamlı olarak daha iyiydi ($HR=0,270$; $p=0,009$).

Retrofaringeal LN tutulumu ile GSK arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($HR=0,698$; $p=0,445$).

Alt boyun tutulumu için yapılan analizde, tutulum olmayan hastalarda GSK daha iyi eğilimde olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi ($HR=0,486$; $p=0,116$).

Evre (3–4 vs 1–2) ile GSK arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($HR=0,867$; $p=0,802$).

Primer tümör SUVmax değeri ile GSK arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı; SUVmax'taki her 1 birim artış GSK için ölüm riskinde yaklaşık %9,4 artış ile ilişkiliydi ($HR=1,094$; $p=0,003$).

Lenf nodu SUVmax değeri ile GSK arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı; lenf nodu SUVmax'taki her 1 birim artış GSK için ölüm riskinde yaklaşık %8,4 artış ile ilişkiliydi ($HR=1,084$; $p=0,049$).

EBV-DNA ≥ 500 (vs < 500) ile GSK arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($HR=1,121$; $p=0,847$).

EBV-DNA ≥ 1500 (vs < 1500) ile GSK arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($HR=1,627$; $p=0,411$).

EBV-DNA ≥ 3500 (vs < 3500) ile GSK arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($HR=3,176$; $p=0,051$) (*sınırdan anlamlılık*).

EBV-DNA ≥ 4000 (vs < 4000) ile GSK arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (HR=2,342; p=0,128).

EBV-DNA ≥ 10.000 (vs < 10.000) olan hastalarda GSK istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha kötü olduğu saptandı (HR=3,018; p=0,042)

Log₁₀(EBV-DNA) ile GSK arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (HR=1,123; p=0,601).

Toplam GTV hacmi (primer kitle + tutulu nod/nodlar) ile GSK arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı; GTV totaldeki her 1 cc artış GSK için ölüm riskinde yaklaşık %1,2 artış ile ilişkiliydi (HR=1,012; p<0,001).

GSK için yapılan Cox analizlerinde tanı anında CRP (p=0,346), LDH/lenfosit oranı (p=0,943), LDH/Albümin oranı (p=0,896), CRP/Albümin oranı (p=0,748). CALLY indeksi (p=0,342) ve lenfosit/CRP oranı (p=0,343) ile GSK arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Tablo 18. GSK için tek değişkenli analiz sonuçları

Değişken	HR	p
Cinsiyet	0,028	0,087
Yaş grubu (≥ 50 vs < 50)	2,771	0,038
Sigara (≥ 10 vs < 10 paket-yıl)	3,020	0,020
Patoloji alt tipi (kategorik)	—	0,524
T evresi (T3–4 vs T1–2)	2,450	0,059
N evresi (N2–3 vs N1–2)	1,096	0,851
Prevertebral kas tutulumu (yok vs var)	0,270	0,009
Retrofaringeal LN tutulumu (yok vs var)	0,698	0,445

Değişken	HR	p
Alt boyun tutulumu (yok vs var)	0,486	0,116
Evre (3–4 vs 1–2)	0,867	0,802
Primer tümör SUVmax (sürekli; 1 birim artış)	1,094	0,003
Lenf nodu SUVmax (sürekli; 1 birim artış)	1,084	0,049
EBV-DNA ≥ 500 (vs < 500)	1,121	0,847
EBV-DNA ≥ 1500 (vs < 1500)	1,627	0,411
EBV-DNA ≥ 3500 (vs < 3500)	3,176	0,051
EBV-DNA ≥ 4000 (vs < 4000)	2,342	0,128
EBV-DNA ≥ 10.000 (vs < 10.000)	3,018	0,042
Log ₁₀ (EBV-DNA) (sürekli; 1 birim artış)	1,123	0,601
Total GTV Hacmi (1 cc artış)	1,012	<0,001
Tanı anında LDH (sürekli)	—	0,886
Tanı anında CRP (sürekli)	—	0,346
Tanı anında LDH/lenfosit oranı (sürekli)	—	0,943
Tanı anında LDH/Albümin oranı (sürekli)	—	0,896
Tanı anında CRP/Albümin oranı (GPS; sürekli)	—	0,748
Tanı anında LCR (lenfosit/CRP; sürekli)	—	0,343
Tanı anında CALLY indeksi (sürekli)	—	0,342

Çok değişkenli Cox regresyon analizinde GSK için yalnızca toplam GTV hacmi bağımsız olarak anlamlı bulundu (her 1 cc artışta HR=1,011; %95 GA: 1,003–1,019;

p=0,004); yaş (≥ 50 vs < 50 ; p=0,181), sigara (≥ 10 vs < 10 paket-yıl; p=0,220), prevertebral kas tutulumu (yok vs var; p=0,528), primer SUVmax (p=0,084) ve EBV-DNA ≥ 10.000 (p=0,142) anlamlı değildi.

Tablo 19. GSK için çok değişkenli analiz sonuçları

Değişken	Tanım	HR	%95 GA	P
Total GTV hacmi	Sürekli; her 1 cc artış	1,011	1,003–1,019	0,004
Yaş	≥ 50 vs < 50	2,647	0,636–11,033	0,181
Sigara içme durumu	≥ 10 vs < 10 paket-yıl	2,448	0,585– 10,235	0,220
Prevertebral kas tutulumu	Yok vs var	0,649	0,169–2,491	0,528
Primer kitle SUVmax değeri	Sürekli; her 1 birim artış	1,107	0,985–1,242	0,084
EBVDNA 10000	≥ 10.000 vs < 10.000	2,477	0,738–8,317	0,142

4.8 PSK için prognostik analizler

Cinsiyet için PSK analizinde kadın grubunda olay gözlenmemesi nedeniyle tam ayrışma olduğundan, HR güvenilir biçimde tahmin edilemedi; standart Cox modelinde cinsiyet ile PSK arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (HR=0,029; %95 GA: 0,001–1,102; p=0,056).

Yaş grubu (≥ 50 vs < 50) ile PSK arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı; ≥ 50 yaş grubunda progresyon/ölüm riski daha yüksekti (HR=3,082; %95 GA: 1,288–7,368; p=0,011).

Sigara (≥ 10 vs < 10 paket-yıl) ile PSK arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı; ≥ 10 paket-yıl olanlarda progresyon/ölüm riski daha yüksekti (HR=2,632; %95 GA: 1,159–5,972; p=0,021).

Patoloji alt tipi ile PSK arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (HR=0,644; %95 GA: 0,348–1,192; p=0,161).

T evresi (T3–4 vs T1–2) ile PSK arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (HR=2,965; %95 GA: 1,316–6,677; p=0,009).

N evresi (N2–3 vs N1–2) ile PSK arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (HR=1,203; %95 GA: 0,503–2,877; p=0,677).

Alt boyun tutulumu için yapılan tek değişkenli Cox analizinde, tutulum olmayan hastalarda PSK anlamlı olarak daha iyiydi (HR=0,445; %95 GA: 0,204–0,971; p=0,042).

Retrofaringeal LN tutulumu ile PSK arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (HR=0,686; %95 GA: 0,305–1,541; p=0,361).

Prevertebral kas tutulumu için yapılan analizde, tutulum olmayan hastalarda PSK anlamlı olarak daha iyiydi (HR=0,260; %95 GA: 0,111–0,608; p=0,002).

Evre (3–4 vs 1–2) ile PSK arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (HR=0,643; %95 GA: 0,219–1,892; p=0,423).

Primer tümör SUVmax ile PSK arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı; SUVmax'taki her 1 birim artış PSK için olay riskinde yaklaşık %7,0 artış ile ilişkiliydi (HR=1,070; %95 GA: 1,013–1,130; p=0,016).

Lenf nodu SUVmax ile PSK arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (HR=1,042; %95 GA: 0,973–1,116; p=0,240).

Log₁₀(EBV-DNA) ile PSK arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (HR=1,242; %95 GA: 0,852–1,810; p=0,261).

EBV-DNA ≥ 4000 (vs < 4000) ile PSK arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (HR=2,171; %95 GA: 0,887–5,314; p=0,090).

EBV-DNA ≥ 1500 (vs < 1500) ile PSK arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (HR=2,919; %95 GA: 0,975–8,737; p=0,056).

EBV-DNA ≥ 3500 (vs < 3500) olan hastalarda PSK'nin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha kötü olduğu saptandı (HR=2,668; %95 GA: 1,064–6,691; p=0,037).

EBV-DNA ≥ 500 (vs < 500) ile PSK arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (HR=1,997; %95 GA: 0,667–5,979; p=0,216).

EBV-DNA ≥ 10.000 (vs < 10.000) ile PSK arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (HR=2,195; %95 GA: 0,908–5,307; p=0,081).

Tanı anında EBV-DNA (sürekli değişken) ile PSK arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (HR=1,000; %95 GA: 1,000–1,000; p=0,096).

Toplam GTV hacmi ile PSK arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı; Toplam GTV hacmindeki her 1 cc artış PSK için progresyon/ölüm riskinde yaklaşık %0,9 artış ile ilişkiliydi (HR=1,009; %95 GA: 1,004–1,013; p<0,001).

Tanı anında LDH (HR=1,000; %95 GA: 0,994–1,006; p=0,914), CRP (HR=1,017; %95 GA: 0,975–1,062; p=0,430), LDH/lenfosit oranı (HR=1,000; %95 GA: 0,996–1,003; p=0,932), LDH/Albümin oranı (HR=0,999; %95 GA: 0,978–1,021; p=0,951), CRP/Albümin oranı (HR=1,072; %95 GA: 0,800–1,437; p=0,641), CALLY indeksi (HR=1,000; %95 GA: 1,000–1,000; p=0,367) ve lenfosit/CRP oranı (HR=0,735; %95 GA: 0,378–1,428; p=0,363) ile PSK arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Tablo 20. PSK için tek değişkenli analiz sonuçları

Değişken	Karşılaştırma/Tanım	PSK (HR, p)
Cinsiyet	Kadın grubunda olay yok (tam ayrışma)	HR=0,029; p=0,056
Yaş grubu	≥50 vs <50	HR=3,082; p=0,011
Sigara	≥10 vs <10 paket-yıl	HR=2,632; p=0,021
Patoloji alt tipi	-	HR=0,644; p=0,161
T evresi	T3–4 vs T1–2	HR=2,965; p=0,009
N evresi	N2–3 vs N1–2	HR=1,203; p=0,677
Alt boyun tutulumu	Tutulum yok vs var	HR=0,445; p=0,042
Retrofaringeal tutulumu	LN Var vs yok	HR=0,686; p=0,361
Prevertebral tutulumu	kas Tutulum yok vs var	HR=0,260; p=0,002
Evre	3–4 vs 1–2	HR=0,643; p=0,423
Primer tümör SUVmax	Sürekli (1 birim artış)	HR=1,070; p=0,016
Lenf nodu SUVmax	Sürekli (1 birim artış)	HR=1,042; p=0,240
Log ₁₀ (EBV-DNA)	Sürekli (1 birim artış)	HR=1,242; p=0,261
EBV-DNA ≥4000	≥4000 vs <4000	HR=2,171; p=0,090

Değişken	Karşılaştırma/Tanım	PSK (HR, p)
EBV-DNA ≥ 1500	≥ 1500 vs < 1500	HR=2,919; p=0,056
EBV-DNA ≥ 3500	≥ 3500 vs < 3500	HR=2,668; p=0,037
EBV-DNA ≥ 500	≥ 500 vs < 500	HR=1,997; p=0,216
EBV-DNA ≥ 10.000	≥ 10.000 vs < 10.000	HR=2,195; p=0,081
Tanı anında EBV-DNA	Sürekli	HR=1,000; p=0,096
Toplam GTV hacmi	Sürekli (1 cc artış)	HR=1,009; p<0,001
Tanı anında LDH	Sürekli	HR=1,000; p=0,914
Tanı anında CRP	Sürekli	HR=1,017; p=0,430
LDH/lenfosit oranı	Sürekli	HR=1,000; p=0,932
LDH/Albümin oranı	Sürekli	HR=0,999; p=0,951
CRP/Albümin oranı (GPS)	Sürekli	HR=1,072; p=0,641
LCR (lenfosit/CRP oranı)	Sürekli	HR=0,735; p=0,363
CALLY indeksi	Sürekli	HR=1,000; p=0,367

PSK için çok değişkenli Cox regresyon modelinde model genel olarak anlamlı bulundu (Omnibus $\chi^2=26,742$; sd=8; p<0,001) ve değişkenler birlikte değerlendirildiğinde yalnızca yaş grubu (≥ 50 vs < 50) bağımsız olarak PSK ile ilişkiliydi (HR=4,071; %95 GA: 1,314–12,614; p=0,015); total GTV hacmi (HR=1,005; p=0,136), sigara (≥ 10 vs < 10 paket-yıl) (HR=1,547; p=0,464), T evresi (T3–4 vs T1–2) (HR=1,248; p=0,719), alt boyun tutulumu (HR=0,959; p=0,936), prevertebral kas tutulumu (HR=0,464; p=0,218), primer tümör SUVmax (HR=1,065; p=0,197) ve EBV-DNA ≥ 3500 (HR=2,082; p=0,132) değişkenleri ise çok değişkenli analizde istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Tablo 21. PSK için çok değişkenli analiz sonuçları

Değişken	Tanım	Çok değişkenli Cox HR (95% GA), p
Yaş	≥50 vs <50	4,071 (1,314–12,614), p=0,015
Total GTV hacmi	Sürekli (1 cc artış)	1,005 (0,998–1,013), p=0,136
Sigara	≥10 vs <10 paket-yıl	1,547 (0,481–4,980), p=0,464
T evresi	T3–4 vs T1–2	1,248 (0,374–4,167), p=0,719
Alt boyun tutulumu	Var vs yok	0,959 (0,342–2,691), p=0,936
Prevertebral kas tutulumu	Var vs yok	0,464 (0,137–1,573), p=0,218
Primer Kitle SUVmax Değeri	Sürekli (1 birim artış)	1,065 (0,968–1,172), p=0,197
EBV-DNA	≥3500 vs <3500	2,082 (0,801–5,410), p=0,132

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, NFK tanısı alan hastalarda tanı anındaki plazma EBV-DNA düzeyi ile rutin hemogram ve biyokimyasal/inflamatuvar parametreler arasındaki ilişki ve bu parametrelerin prognostik değeri değerlendirilmiştir. Çalışmanın temel bulgusu, LDH, CRP, $LDH \times CRP/Platelet$ indeksi, LDH/albumin oranı, LDH/lenfosit oranı ve CRP/albumin oranının, tümör yükünü yansıtan plazma EBV-DNA düzeyi ile istatistiksel olarak anlamlı ve pozitif yönde korelasyon göstermesidir. Buna karşılık, lenfosit/CRP oranı ve CALLY indeksi ile EBV-DNA arasında negatif yönlü bir ilişki saptanmıştır. Bu veriler, özellikle inflamasyon ve tümör metabolizmasını yansıtan söz konusu indekslerin, viral yükü tamamlayıcı şekilde yansıtan yardımcı biyobelirteçler olarak klinik risk sınıflamasına katkı sağlayabileceğini düşündürmektedir.

Çalışma grubunu oluşturan hasta kohortu (N=107), medyan 50 yaş (aralık: 12–76), ortalama 47 yaş ve belirgin erkek baskınlığı (%77,6) ile karakterizedir. Saptanan bu yaş ve cinsiyet dağılımı, endemik bölgelerden bildirilen NFK epidemiyolojisiyle uyumludur; literatürde medyan yaştan genellikle 40’lı yaşların ortalarında seyrettiği ve erkek/kadın oranının yaklaşık 3:1 olduğu bildirilmektedir (81).

Histolojik alt tip dağılımı incelendiğinde, olguların büyük çoğunluğunu (%91,6) DSÖ Tip 3 (diferansiye olmayan, keratinize olmayan karsinom) oluştururken, keratinize tip (Tip 1) oranı yalnızca %6,5 olarak saptanmıştır. Bu dağılım profili, endemik bölgelerden bildirilen epidemiyolojik verilerle uyumludur; nitekim bu bölgelerdeki NFK olgularının %95’inden fazlasını keratinize olmayan, EBV ile ilişkili karsinomlar oluşturmaktadır (81).

Histopatolojik bulgularla uyumlu şekilde, çalışma grubunda EBV tutulumunun yaygın olduğu gözlenmiştir. EBER in situ hibridizasyon analizi, değerlendirilen tümörlerin yaklaşık %67’sinde pozitif sonuç vermiştir (olguların %57’sinde güçlü pozitiflik). Bu bulgu, EBV enfeksiyonu ile NFK arasındaki iyi bilinen güçlü ilişkiyi yansıtmaktadır. EBV-negatif saptanan küçük tümör alt grubunun, büyük olasılıkla EBV

ile ilişkisi daha zayıf olan keratinize alt tipe karşılık geldiği düşünülmektedir. Nitekim keratinize histolojiye sahip 7 hastanın yalnızca birinde plazma EBV-DNA pozitifliği saptanmış olup, bu olguda patolojik değerlendirmede EBER'in güçlü pozitif olması, EBV belirteçlerinin keratinize alt tipte dahi heterojen seyredebildiğine işaret etmektedir (81).

Hastaların önemli bir bölümü (%82,2) başvuru anında Evre III–IVa hastalığa sahipken, Evre I–II olguların oranı %18 ile sınırlı kalmıştır. Erken evre hasta sayısının görece düşük olması, klinik pratikte NFK olgularının %70'inden fazlasının lokal ileri evrede tanı aldığı bilgisiyle uyumludur. Performans durumu değerlendirildiğinde, hasta grubunun genel olarak iyi kondisyonda olduğu (%97'sinde KPS ≥ 90) ve yaklaşık %43'ünde en az bir komorbidite bulunduğu gözlenmiştir. Olguların yarısında (%50,5) sigara öyküsü mevcut olmakla birlikte, NFK riskinin sigara kullanımından ziyade genetik ve viral etmenlerle daha güçlü ilişkili olduğu bilinmektedir. Çalışma grubunda en sık saptanan başvuru semptomları boyunda kitle (%52), nazal tıkanıklık (%18) ve işitme kaybı/çınlama (birlikte %16) olup; bu bulgular, servikal lenfadenopati ve nazal semptomların baskın olduğu tipik NFK klinik tablosu ile örtüşmektedir (82).

Tedavi modaliteleri açısından değerlendirildiğinde, hastaların %79'unun modern radyoterapi teknikleri (YART) ile, %21'inin ise 3-Boyutlu Konformal Radyoterapi (3B-KRT) ile tedavi edildiği görülmüştür. Çalışma grubunda YART kullanımının baskın olması, bu tekniğin NFK'de lokal kontrolü anlamlı ölçüde artırdığını gösteren literatür verileriyle uyumludur; bu nedenle, teknik ve lojistik olanakların elverdiği durumlarda NFK hastalarının YART/IMRT tabanlı yaklaşımla tedavi edilmesi önerilmelidir (81).

Sistemik tedavi yaklaşımı incelendiğinde, Evre II–IV hastaların büyük çoğunluğuna (%86), güncel kılavuzlara uygun olarak eşzamanlı kemoterapi (sıklıkla sisplatin temelli) uygulandığı görülmüştür. Ayrıca, hastaların %39,6'sına neoadjuvan (indüksiyon) kemoterapi verilmiş olup; bu grupta en sık kullanılan protokolün (%40) gempitabin-sisplatin rejimi olduğu saptanmıştır. Bu durum, lokal ileri evre NFK tedavisinde gempitabin-sisplatin indüksiyonunun sağkalım sonuçlarını iyileştirdiğine dair güncel kanıtların klinik pratiğe entegre edildiğini göstermektedir. Kemoradyoterapi sonrası adjuvan kemoterapi uygulaması ise oldukça sınırlı (%3) kalmıştır. Öte yandan,

tedavi sırasında gelişen tümör regresyonu veya kilo kaybı nedeniyle hastaların %14'ünde adaptif planlama yapılmıştır; doz dağılımını optimize etmeyi amaçlayan bu uygulamanın klinik sonuçlara etkisi literatürde halen güncel bir araştırma konusudur (83,84).

Genel bir değerlendirme yapıldığında; çalışma grubunun demografik özellikleri, hastalık evresi ve uygulanan tedavi modaliteleri, endemik bölgelerden bildirilen güncel NFK serileriyle benzer nitelikte olup literatürle uyumluluk göstermektedir (81).

Çalışmanın en temel bulgularından biri, başlangıç plazma EBV-DNA düzeyi ile tümör yükü göstergeleri arasındaki ilişkidir. Yapılan analizlerde, tedavi öncesi EBV-DNA kopya sayısı ile toplam tümör hacmi (Total GTV) arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönlü ve orta düzeyde bir korelasyon ($r=0.393$; $p<0,001$) saptanmıştır. Bu bulgu, periferik kanda ölçülen EBV-DNA düzeyinin, NFK'de tümör yükünü yansıtan güvenilir ve nicel bir biyobelirteç olduğu yönündeki literatür bilgisiyle örtüşmektedir. Elde edilen korelasyon katsayısı, tümör yükü arttıkça dolaşımdaki viral DNA miktarının da artış eğilimi gösterdiğini doğrulamaktadır. Bununla birlikte, saptanan ilişkinin gücü, literatürdeki bazı çalışmalarda bildirilen yüksek korelasyon düzeylerine ($r>0,80$) kıyasla daha ılımlı seyretmiştir. Bu durum; tümör hacminin yanı sıra tümör nekrozu, vaskülarizasyon yoğunluğu veya hücrel döngü hızı gibi diğer biyolojik faktörlerin de viral DNA salınım dinamiği üzerinde etkili olabileceğini düşündürmektedir (83,85).

Nitekim dolaşımdaki EBV-DNA, NFK'de tümör yükünün en önemli biyobelirteci olarak literatürde geniş kabul görmektedir. Zhou ve arkadaşları (2018), yaptıkları çalışmada “NFK evresi, tümör hacmi ve EBV-DNA arasında güçlü bir karşılıklı korelasyon” göstererek, bu üç değişkenin hastalık yaygınlığını birlikte tanımladığını ortaya koymuştur. Mevcut çalışmadan elde edilen veriler de bu sıkı ilişkiyi destekler niteliktedir; analizlerde, yüksek EBV-DNA düzeylerine sahip hastalarda tümör hacimlerinin daha büyük olduğu ve anatomik hastalık evresinin daha ileri olduğu saptanmıştır (85).

Sistemik inflamasyonu yansıtan bir akut faz reaktanı olan CRP'nin, özellikle büyük tümör yüküne sahip veya metastatik hastalarda daha yüksek düzeylerde olduğu

bilinmektedir. Mevcut çalışmada, yüksek EBV-DNA düzeyi olan hastalarda LDH ve CRP değerlerinin de yüksek saptanması; bu belirteçlerin ileri evre NFK’de sıklıkla paralel bir artış gösterdiğini bildiren literatür verileriyle tutarlılık göstermektedir. Örneğin Chen ve arkadaşları (2018), bir koagülasyon belirteci olan plazma D-dimer düzeyinin de; EBV-DNA, LDH, CRP düzeyleri ve TNM evresiyle güçlü bir korelasyon gösterdiğini rapor etmiştir. Bu literatür bilgisi ışığında, hastalık yaygınlığı artmış olgularda; yüksek EBV-DNA, LDH ve CRP düzeylerinin, sistemik inflamasyon ve koagülasyonu içeren kombine bir "biyokimyasal risk profilinin" parçası olarak eşzamanlı yükseldiği düşünülmektedir (83). Sonuç olarak, bu parametreler; hem tümör yükünü hem de konağın maligniteye karşı geliştirdiği sistemik yansıtan entegre biyolojik göstergeler olarak değerlendirilebilir.

Mevcut çalışmada değerlendirilen hematolojik/biyokimyasal parametreler arasında, EBV-DNA ile en güçlü korelasyonun serum LDH düzeyi ile saptanması ($r=0,433$; $p<0.001$) dikkat çekici bir bulgudur. LDH enziminin, tümörün artmış metabolik aktivitesini, hızlı hücresel döngüsünü ve tümör mikroçevresindeki hipoksiyi yansıttığı bilinmektedir. Nitekim literatürde yüksek LDH düzeyleri, NFK hastalarında daha kötü sağkalım sonuçlarıyla ilişkilendirilmiş ve çok sayıda çok değişkenli analizde bağımsız bir prognostik faktör olarak tanımlanmıştır (86).

Elde edilen bulgular, EBV-DNA ve LDH düzeylerinin eşzamanlı olarak yükselme eğiliminde olduğunu göstermektedir. Bu durumun olası mekanizması; artan tümör kitlesinin bir yandan sistemik dolaşıma daha fazla viral DNA salınmasına yol açarken, diğer yandan hızlanmış tümör metabolizması ve hücresel döngü yoluyla serum LDH düzeylerini artırması şeklinde açıklanabilir. Bu hipotezi destekler nitelikte, Sulaksana ve arkadaşlarının 2025 yılında yayınladığı derlemede; yüksek LDH düzeylerinin ileri tümör evresi ve metastaz varlığı ile korele olduğu, ayrıca NFK’de artmış LDH’nin kısalmış sağkalım süreleri ve agresif hastalık seyri ile güçlü bir ilişki gösterdiği rapor edilmiştir (86). Dolayısıyla, çalışmada saptanan orta düzeydeki EBV-DNA ile LDH arasındaki korelasyon, her iki parametrenin de altta yatan tümör yükünü ve hastalığın biyolojik agresifliğini yansıtan tamamlayıcı göstergeler olduğu görüşünü desteklemektedir.

Buna ek olarak, plazma EBV-DNA düzeyinin; LDH/Albümin oranı ($r=0,469$) LDH/lenfosit oranı ($r=0,435$) ve CRP/Albümin oranı ile ($r=0,319$) gibi birleşik (kompozit) indekslerle de istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon gösterdiği belirlenmiştir. Literatürde, LDH ve CRP temelli bu türetilmiş inflamatuvar-nütrisyonel indekslerin NFK prognozunu öngörmedeki değeri iyi tanımlanmıştır. Elde edilen korelasyonlar, yüksek viral yükün; sistemik inflamasyon artışı ve nütrisyonel statüde bozulma (düşük albümin, yüksek CRP) ile karakterize bir klinik tabloya eşlik ettiğini ortaya koymaktadır. Bu bulgu, artan EBV-DNA düzeylerinin daha yaygın ve biyolojik olarak daha agresif bir hastalık süreciyle uyumlu olduğunu göstermektedir (83).

Buna karşılık, plazma EBV-DNA düzeyi ile Lenfosit/CRP Oranı (LCR) arasında istatistiksel olarak anlamlı ve ters yönlü bir korelasyon saptanmıştır ($r = -0,29$; $p=0,025$). LCR formülünde paydada yer alan CRP düzeyinin, yüksek tümör yükü olan hastalarda artış göstermesi, bu oranın düşmesine neden olmaktadır. Tüm bu bulgular tutarlı bir klinik tabloya işaret etmektedir: Ağır tümör yüküne (yüksek EBV-DNA) sahip hastalar; eşlik eden yüksek inflamatuvar belirteçler (CRP, LDH) ve kanserle ilişkili sistemik inflamasyon/malnütrisyon sürecine bağlı azalmış albümin ve lenfosit düzeyleri ile karakterize bir profil sergilemektedir. Elde edilen bu sonuçlar; literatürde tedavi öncesi yüksek EBV-DNA düzeylerinin pro-inflamatuvar bir durumla ilişkili olduğunu ve Prognostik Beslenme İndeksi (PNI) veya CRP/Albümin Oranı (CAR) gibi indekslerle kombine edilerek risk stratifikasyonunda kullanılabileceğini bildiren çalışmalarla örtüşmektedir (87,88).

Öte yandan, tümör dokusunda EBV pozitifliği saptansa dahi, her NFK hastasında periferik kanda saptanabilir düzeyde EBV-DNA bulunmayabileceği göz ardı edilmemelidir. Çalışma grubunda, tanı anında 85 hastada ölçülebilir düzeyde EBV-DNA saptanırken, geri kalan bir kısım olguda viral yük saptama sınırının altında kalmıştır. Bu bulgu, NFK olgularının azınlık bir kısmının "EBV-DNA negatif" seyrettiğini bildiren literatür verileriyle uyumludur. Literatürde, EBV-DNA pozitifliğinin artmış metastaz riski ile doğrudan ilişkili olması nedeniyle, negatif saptanan bu alt grubun genellikle daha iyi bir prognoza sahip olduğu rapor edilmiştir. Bununla birlikte, mevcut çalışmadaki gibi

hastaların %90'ından fazlasının EBV pozitif tümörlere sahip olduğu popülasyonlarda; plazma EBV-DNA düzeyi, yaygın olarak saptanabilen ve klinik yararı yüksek bir belirteç niteliği taşımaktadır (82).

Özetle, mevcut çalışmada elde edilen başlangıç plazma EBV-DNA verileri, bu biyobelirtecın tümör yükünü yansıtmada üstlendiğı kritik rolü doğrulamaktadır. Yüksek EBV-DNA düzeylerinin; artmış tümör hacmi, ileri klinik evre ve agresif hastalık seyrine işaret eden olumsuz biyokimyasal göstergelerle (yüksek LDH, yüksek CRP) ilişkili olduğu saptanmıştır. Saptanan bu çok yönlü korelasyonlar, EBV-DNA'nın NFK'de sahip olduğu güçlü prognostik değerin biyolojik temelini oluşturmaktadır; zira bu parametre, sadece anatomik hastalık yaygınlığını değil, aynı zamanda tümör biyolojisinin dinamiklerini de kapsayan entegre bir gösterge niteliğindedir (83,85).

5.1. Serum LDH

Çalışma grubunda, tanı anındaki plazma EBV-DNA ile serum LDH düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı, orta düzeyde pozitif bir korelasyon saptandı (*Spearman* $r=0.433$, $p=0.001$, $n=52$; Tablo 14). Literatürde, NFK'li hastalarda tedavi öncesi yüksek LDH düzeylerinin; GSK ve PSK açısından bağımsız bir kötü prognoz göstergesi olduğu çok sayıda çalışma ile ortaya konmuştur. Ayrıca tedavi sonrası 12. ayda da EBV-DNA ile LDH arasındaki ilişkinin devam etmesi, LDH'nin hem başlangıç tümör yükünü hem de uzun dönemde persistan hastalığı yansıtabileceğini düşündürmektedir. Literatürde, NFK'de tedavi öncesi yüksek LDH seviyesinin UMSK için bağımsız kötü prognostik faktör olduğu pek çok çalışma ve meta-analizle gösterilmiştir. Metastatik NFK serilerinde dinamik LDH değişimlerinin de sağkalımı güçlü biçimde öngördüğü bildirilmiştir (89,90). Mevcut çalışmadan elde edilen veriler, LDH'nin yalnızca prognozla değil, viral yükü de doğrudan ilişkili olduğunu ortaya koyarak; bu biyobelirtecın tümör biyolojisini yansıtmada üstlendiğı kritik rolü desteklemektedir.

Tedavi sürecindeki dinamik değişimler incelendiğinde; neoadjuvan kemoterapi sonrası ve tedavi sonrası erken dönemde (3. ve 6. aylar) EBV-DNA düzeyleri ile LDH arasında anlamlı bir korelasyon izlenmemiştir. Bu durumun temel nedeni, küratif

kemoradyoterapi sonrası hastaların büyük çoğunluğunda klinik ve radyolojik yanıt sağlanmasıdır. Literatürde Lo ve arkadaşları (1999) ile Chan ve arkadaşlarının (2002) da net bir şekilde ortaya koyduğu üzere; efektif bir tedavi ile tümör kontrolü sağlandığında, tümör kaynaklı viral salınım durmakta, dolaşımdaki EBV-DNA hızla saptanamaz düzeylere gerilemekte ve buna paralel olarak tümör lizisine bağlı biyokimyasal belirteçler normal sınırlara dönmektedir. Remisyon dönemindeki hastalarda parametrelerin düşük/normal seviyelerde plato çizmesi, istatistiksel analizde anlamlı bir korelasyon saptanabilmesi için gerekli olan varyasyonu ortadan kaldırmaktadır. Dolayısıyla, hastalık kontrolünün sağlandığı bu senaryoda laboratuvar indeksleri ile viral yük arasında ölçülebilir bir ilişkinin saptanmaması, klinik gidişatla uyumlu ve beklenen bir bulgudur (91,92).

Buna karşılık, tedavi sonrası 12. ay değerlendirmesinde; plazma EBV-DNA düzeylerinin hem LDH ($r=0,52$) hem de LDH/Albümin oranı ($r=0,58$) ile yeniden orta düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı bir pozitif korelasyon gösterdiği belirlenmiştir ($p<0,05$). Bu bulgu, takibin birinci yılında saptanabilir veya yükselmiş EBV-DNA düzeyine sahip hastalarda; eşzamanlı olarak serum LDH düzeylerinin ve LDH/Albümin oranlarının da yüksek seyrettiğini göstermektedir.

Literatürde tedavi sonrası persistan EBV-DNA'nın, hastalık nüksünü ve kötü prognozu öngören güçlü bir belirteç olduğu iyi bilinmektedir (83,87). Mevcut çalışmada 12. aydaki örneklem sayısı kısıtlı olmakla birlikte, elde edilen veriler bu literatür bilgisini destekler niteliktedir: Birinci yılın sonunda viral pozitifliği devam eden az sayıdaki hastada laboratuvar anormalliklerinin belirginleşmesi, aktif hastalık varlığı ile uyumlu bir bulgudur.

NFK'de prognozun öngörülmesinde LDH için literatürde farklı cut-off değerleri kullanılmıştır (örn. >171 U/L, >225 U/L ve $\geq 168,5$ U/L) (93,94) ve birçok çalışmada çok değişkenli analizlerde bağımsız prognostik faktör olarak rapor edilmiştir. Buna karşın, mevcut çalışmada LDH; literatürde önerilen eşik değerler temel alınarak kategorik biçimde ve ayrıca sürekli değişken olarak analiz edilmiş olmasına rağmen, GSK ve PSK açısından istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

5.2. CRP

Çalışma grubunda, tanı anındaki plazma EBV-DNA ile serum CRP düzeyleri arasında pozitif yönde, istatistiksel olarak anlamlı ancak zayıf düzeyde bir korelasyon saptandı. ($r=0,280$; $p=0,032$; $n=59$, Tablo.14). Bu bulgu, viral yükün (dolaylı olarak tümör yükü ve hastalık yaygınlığının) arttığı olgularda, hasta kaynaklı sistemik inflamatuvar yanıtın da daha belirgin hale geldiğini gösterdi.

Nitekim bir akut faz reaktanı olan CRP'nin, kanserle ilişkili inflamasyonun bir yansıması olarak yükseldiği bilinmektedir. Literatürde, tümör mikroçevresindeki EBV kaynaklı biyolojik süreçlerin (örneğin sitokin aracılı inflamasyon kaskadının) CRP düzeylerini doğrudan etkileyebileceği ve bu iki parametre arasında biyolojik bir bağlantı olduğu tartışılmaktadır (95).

CRP'nin NFK'daki prognostik değeri literatürde güçlü kanıtlarla desteklenmektedir. Örneğin Tang ve arkadaşları, YART ile tedavi edilen 1.589 hastalık geniş bir seride yaptıkları analizde; yüksek hs-CRP düzeylerinin GSK, PSK, UMSK açısından bağımsız bir kötü prognostik faktör olduğunu rapor etti. Aynı çalışmada, CRP düzeylerinin TNM evresi ve plazma EBV-DNA'yı tamamlayıcı ek bir katkı sağladığı vurgulanmıştır (95).

Bu literatür bilgileri ışığında, mevcut çalışmada saptanan EBV-DNA ve CRP arasındaki eşzamanlı artış eğilimi; CRP'nin yalnızca spesifik olmayan bir “genel inflamasyon” belirteci olmadığını, aynı zamanda yüksek tümör ve viral yüklerle ilişkili agresif bir biyolojik fenotipi yansıttığı görüşünü desteklemektedir.

Öte yandan, gerçekleştirilen seri izlem analizlerinde; neoadjuvan kemoterapi (NAKT) sonrası, tedavi bitimini takiben 3. ve 6. aylarda ve 12. ay kontrolünde EBV-DNA düzeyleri ile CRP arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı. (tümünde $p>0,05$). Özellikle 12. ay verilerinde ilişkinin tamamen kaybolduğu görüldü. ($r=-0,009$; $p=0,963$; $n=26$). Bu beklenen tablonun altında yatan temel nedenler; küratif tedavi sonrası birçok hastada EBV-DNA'nın saptanamaz düzeylere inmesiyle istatistiksel analiz için gerekli veri değişkenliğinin azalması ve takip sürecinde araya giren

enfeksiyonlar veya inflamatuvar durumların CRP'yi etkilemesiyle spesifitenin kaybolmasıdır. CRP'nin bu dinamik ve non-spesifik doğası nedeniyle, literatürde tek başına kullanımı yerine CRP/Albümin oranı gibi birleşik indekslerin risk sınıflandırmasını daha etkin biçimde güçlendirdiği gösterilmiştir (88,96).

5.3. LDH/Lenfosit oranı:

Çalışmada, tanı anındaki EBV-DNA düzeyi ile LDH/Lenfosit oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı ve pozitif yönde bir korelasyon saptandı ($r=0,435$; $p=0,001$; $n=52$; *Tablo 14*). Bu bulgu, EBV-DNA'nın yüksek olduğu olgularda, LDH artışı ile birlikte lenfosit sayısında görece azalma eğiliminin aynı biyolojik ekseninde buluşabileceğini düşündürmektedir.

Literatürde hem yüksek LDH'nin (89) hem de tedavi ilişkili lenfopeninin (97) kötü prognozla ilişkili olduğu bilinmektedir. Bu bağlamda, diğer inflamatuvar indekslere (NLR, TLR, SII) benzer şekilde (98) LDH/Lenfosit oranının da EBV-DNA ile korele bulunması, viral yük ölçümünün yapılamadığı durumlarda bu oranın tümör yükünü yansıtan dolaylı ve maliyet-etkin bir belirteç olarak kullanılabileceğini destekledi.

NFK'de LDH ve lenfosit temelli indekslerin prognostik değeri literatürde geniş biçimde gösterilmiş olsa da (82,99,100), LDH/lenfosit oranı özelinde NFK'de standardize bir cut-off ve yaygın doğrulama henüz bulunmamaktadır. Bu nedenle çalışmada ROC-Youden analizi ile bulunan 104,38 (duyarlılık %63,2; özgüllük %61,2) değeri hem GSK hemde PSK'da anlamlı bulunmamıştır. Dolayısıyla elde edilen bulgu, tümör metabolik yükü ile konak immün durumunu birlikte yansıtabilecek bir eksene işaret eden hipotez üretici nitelikte olup, daha büyük ve tercihen çok merkezli kohortlarda doğrulama gerektirmektedir.

5.4. LDH/Albümin oranı:

Çalışmada, tanı anındaki EBV-DNA düzeyi ile LDH/Albümin oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı ve orta düzeyde pozitif bir korelasyon saptandı. (*Spearman* $r=0.469$; $p=0.001$; $n=51$; Tablo 14).

Literatürde albümin temelli indekslerin risk sınıflandırmasına katkısı bilinmekle birlikte (101); özellikle Peng ve arkadaşları, LDH/Albümin oranının NFK’de bağımsız bir prognostik faktör olduğunu ve TNM evrelemesine kıyasla daha güçlü bir öngörü sağladığını rapor etmiştir (102). Mevcut çalışmada saptanan korelasyon da, LDH/Albümin oranının yalnızca genel bir prognostik faktör değil, aynı zamanda yüksek viral yük fenotipini yansıtan kolay erişilebilir bir belirteç olabileceğini doğruladı.

Ayrıca LDH/albümin oranı (LAR), NFK dışında hepatoselüler karsinom (HCC), kolorektal kanser, mide kanseri, özofagus kanseri ve akciğer kanseri dahil birçok malignitede olumsuz prognostik belirteç olarak raporlanmış olmakla birlikte (103–106), çalışma popülasyonu ve kullanılan yöntemlere bağlı heterojenite nedeniyle evrensel olarak kullanılabilecek, standardize bir cut-off değeri henüz tanımlanmamıştır.

5.5. CRP/Albümin (CAR)

Çalışmada, tanı anındaki EBV-DNA düzeyi ile CAR arasında istatistiksel olarak anlamlı ve pozitif yönde bir korelasyon saptandı (*Spearman* $r=0,319$; $p=0,024$; $n=50$ Tablo.14). Bu bulgu, artan viral yükün; belirgin sistemik inflamasyon (yüksek CRP) ve nutrisyonel bozulma (düşük albümin) ile karakterize bir klinik tabloyla birlikte seyrettiğini göstermiştir.

Literatürde CAR’ın NFK’deki prognostik değeri, geniş serili YART çalışmaları ve meta-analizlerle kanıtlanmış olup; yüksek CAR düzeylerinin kötü GSK ile güçlü ilişkisi raporlanmıştır (107–109). Özellikle Huang ve arkadaşları, CAR ve EBV-DNA kombinasyonuna dayalı bir nomogram geliştirerek, kemoradyoterapi (CCRT) alan hastalarda prognostik öngörünün belirgin şekilde güçlendiğini bildirmiştir (88).

Bu bağlamda, mevcut çalışmada saptanan korelasyon; CAR'ın yalnızca bir inflamasyon göstergesi olmadığını, aynı zamanda viral yük ile ilişkili agresif biyolojik fenotipi yansıtan tamamlayıcı bir belirteç niteliği taşıdığını desteklemektedir.

5.6. LCR (Lenfosit/CRP)

Çalışma grubunda, tanı anındaki EBV-DNA düzeyi ile LCR (Lenfosit/CRP Oranı) arasında negatif yönlü, zayıf fakat istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptandı (*Spearman* $r=-0,291$; $p=0,025$; $n=59$). LCR; lenfosit düzeyi (immün rezerv) ile CRP (sistemik inflamasyon) verisini tek bir indeks altında birleştiren pratik bir göstergedir (110). Bu nedenle, viral yük arttıkça LCR'nin düşme eğilimi göstermesi; yüksek EBV-DNA fenotipinin, daha belirgin bir inflamatuvar yanıt ve baskılanmış/dezavantajlı bir immün profil ile birlikte seyrettiğini göstermiştir.

LCR'nin NFK'de klinik sonuçlarla ilişkisine dair veriler literatürde giderek artmaktadır. Örneğin Hua ve arkadaşları, eş zamanlı KRT alan NFK hastalarında LCR temelli bir öngörü modeli geliştirmiş ve bu oranın sağkalım üzerindeki prognostik değerini rapor etmiştir (111). Mevcut çalışmada saptanan EBV-DNA ve LCR arasındaki ters yönlü ilişki; EBV-DNA'nın yalnızca viral yükü değil, aynı zamanda konak yanıtı ile ilişkili biyolojik eksen de yansıtan tamamlayıcı bir parametre olduğunu desteklemiştir.

5.7. CALLY indeksi

Tanı anı EBV-DNA düzeyi ile CALLY indeksi arasında saptanan zayıf ancak istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon saptandı (*Spearman* $r=-0,289$; $p=0,028$, *Tablo 14*). EBV ile ilişkili tümör biyolojisinin yalnızca tümör/viral yükü değil, aynı zamanda konak inflamasyon–nutrisyon–immün yanıt dengesini de kısmen yansıtabileceğini düşündürmektedir. CALLY; albümin ve lenfosit (nutrisyonel durum ve adaptif immün kapasite) CRP'ye (akut faz yanıtı ve sistemik inflamasyon) oranlayarak tek bir skorda birleştiren bütüncül bir göstergedir (112). Bu bağlamda EBV-DNA yükseldikçe CALLY'nin azalması; artmış sistemik inflamatuvar yanıt (CRP artışı) ve/veya nutrisyonel-immün rezervde azalma (albümin ve lenfosit düşüklüğü) ile uyumlu

biyolojik bir çerçeve sunar. NFK'de dolaşımdaki EBV-DNA düzeyinin, tümör hücre döngüsü ve dolaşıma salınan viral DNA miktarıyla ilişkili olduğu kabul edildiğinden, inflamasyon belirteçleriyle paralel seyretmesi beklenebilir (58). Nitekim çalışmada EBV-DNA'nın CRP ve CRP-albümin temelli CAR ile pozitif, LCR ile negatif korelasyon göstermesi bu eğilimi desteklemektedir.

Bununla birlikte korelasyonun büyüklüğünün zayıf düzeyde kalması, ilişkinin klinik olarak tek başına belirleyici olmaktan ziyade, çok boyutlu bir sürecin yansıması olabileceğini düşündürür. EBV-DNA düzeyi; tümör hacmi/metabolik yük ve anatomik yayılımın yanı sıra hipoksi, komorbiditeler, sigara öyküsü ve eşlik eden inflamatuvar durumlar gibi birçok değişkenden etkilenebilir. Benzer şekilde CRP, albümin ve lenfosit sayısı da enfeksiyonlar, kronik inflamasyon, ilaç kullanımı, karaciğer fonksiyonları ve beslenme durumu gibi tümör dışı etkenlerden etkilenebildiğinden, CALLY ve EBV-DNA ilişkisi bu karıştırıcı faktörlerle zayıflamış veya güçlenmiş olabilir. Ayrıca CALLY'nin hesaplanabildiği hasta sayısının sınırlı olması ve ölçümlerin tanı öncesi en yakın tarih yaklaşımıyla seçilmesi, zamanlama kaynaklı değişkenliği artırmış olabilir.

Klinik açıdan CALLY; kolay erişilebilir, düşük maliyetli ve rutinde uygulanabilir parametrelerden oluşması nedeniyle, EBV-DNA'nın bulunmadığı/standartizasyonunun değişken olabildiği koşullarda tamamlayıcı bir biyobelirteç adayı olarak değerlendirilebilir. Ancak mevcut bulgular, CALLY'nin EBV-DNA'nın yerine geçmesinden ziyade, EBV-DNA ile birlikte ele alındığında hastanın inflamasyon-nutrisyon-immün profilini daha iyi yakalayarak risk sınıflamasına katkı sunabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle, CALLY'nin EBV-DNA ile birlikte çok değişkenli modellerde prognoz öngörüsüne katkısı, optimum cut-off değerlerinin bağımsız kohortlarda doğrulanması ve tedavi sürecindeki dinamik değişimlerin (pre/post RT) EBV-DNA kinetiği ile ilişkisi, çok merkezli prospektif çalışmalarla araştırılmalıdır.

5.8. Nüks/Rezidü Hastalık

Çalışma süresince nüks gelişen 20 hastadan oluşan alt grupta, nüks anındaki EBV-DNA ile diğer belirteçler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanamadı.

Bu durum, söz konusu alt gruptaki örneklem kısıtlılığına ve nüks paternlerinin heterojenliğine (lokal nüks veya uzak metastaz) bağlanabilir. Literatürde, uzak metastaz durumunda plazma EBV-DNA düzeylerinin belirgin biçimde yükselmesi beklenirken; izole lokal nükslerin her zaman sistemik dolaşımda anlamlı bir viral yük artışına yol açmayabileceği bilinmektedir (83). Bu varyasyon, kısıtlı veri setinde nüks zamanına ilişkin istatistiksel genellemeler yapmayı güçleştirmiştir.

Klinik perspektifte, EBV-DNA'nın zamana yayılan dinamik seyri (kinetiği) anlık ölçümlerden daha kritik bir öneme sahiptir. Çalışmada tedavi sonrası erken dönemde (3-6. aylar) hastaların büyük çoğunluğunda viral temizlenme sağlandığı için korelasyonların kaybolduğu; ancak 12. ayda rezidüel viral yükü olan hastalarda LDH ve ilişkili belirteçlerle korelasyonun yeniden ortaya çıktığı gözlemlendi. Bu bulgu, tedavi sonrası viral yükün persiste etmesinin veya yeniden yükselmesinin, biyokimyasal/klinik başarısızlık (ile güçlü bir ilişki içinde olduğunu gösterdi (58).

Sonuç olarak; tedavi sonrası EBV-DNA'nın negatifleşmesi iyi prognostik yanıtı işaret ederken, viral DNA'nın persiste etmesi rezidüel hastalığı yansıtmakta ve genellikle aktif tümör yükünün diğer göstergeleriyle (yüksek LDH, inflamasyon) örtüşmektedir. Bu nedenle, rutin takipte görüntüleme yöntemlerini tamamlayıcı olarak seri EBV-DNA izleminin yapılması ; nüksün erken dönemde, hatta klinik/radyolojik belirtilerden önce saptanmasına olanak tanıyan değerli bir yaklaşım olacaktır (113,114).

5.9. Sağkalım Analizleri ve Prognostik Faktörler

Mevcut çalışmada, medyan 68,75 aylık (yaklaşık 5,7 yıl) uzun dönem izlem süresi sonunda gerçekleştirilen analizlerde; 2, 3 ve 5 yıllık Genel Sağkalım (GSK) oranları sırasıyla %94, %89,8, %84,8 olarak saptanmıştır. Takip süresince medyan sağkalım süresine ulaşamamış olması, kliniğimizde uygulanan multimodal tedavi protokollerinin uzun dönemli etkinliğini ortaya koymaktadır.

Elde edilen 5 yıllık %84,8 düzeyindeki genel sağkalım oranı, güncel literatürdeki yüksek hacimli merkezlerin verileriyle ve öncü çalışmalarla tam uyum içerisindedir. Örneğin, geniş serili YART çalışmalarında 5 yıllık sağkalım oranları genellikle %77 ile

%85 aralığında bildirilmektedir (63,115,116). Benzer şekilde çok merkezli RTOG 0225 çalışmasında 2 yıllık GSK oranı %80,4 iken (64); çalışmada bu oranın belirgin şekilde daha yüksek seyretmesi (%90), çalışmadaki hastaların uluslararası standartlarda tedavi edildiğini kanıtlamaktadır. Sağkalım eğrilerinin 5. yıldan sonra plato çizmesi, nüks açısından en riskli olan ilk 3 yıllık periyot atlatıldığında kür şansının belirgin şekilde arttığını doğrulayan literatür verisiyle paraleldir (117).

Kohortta yineleme oranı %18,7 olup en sık yineleme paterni primer + lenf nodu + uzak metastaz şeklinde kombine başarısızlık olarak tespit edildi. Bu dağılım, belirli bir alt grupta hastalık biyolojisinin agresif seyrettiğini ve yalnızca lokal kontrolün değil sistemik kontrolün de kritik olduğunu düşündürmektedir. NFK’de tümör yükü ve biyolojik aktivitenin birlikte artmasının uzak başarısızlık riskini artırabileceği, bu nedenle yüksek riskli hastalarda risk uyarlamalı izlem ve sistemik yaklaşımın önem kazandığı literatürde de vurgulanmaktadır (118).

Tek değişkenli analizlerde; hem primer tümörün (HR 1,09; p=0,003) hem de en yüksek tutulumlu lenf nodunun (HR 1,08; p=0,049) SUVmax değerlerindeki artışın mortalite riski ile anlamlı düzeyde ilişkili olduğu saptanmıştır. Yüksek FDG tutulumunun agresif tümör biyolojisini ve artmış metabolik aktiviteyi yansıttığı bilinmektedir. Dolayısıyla elde edilen bu sonuç; yüksek SUVmax düzeylerinin (hem primerde hem de lenf nodlarında) kötü sağkalım ve agresif seyirle korele olduğunu bildiren literatür verileriyle uyumludur ve metabolik görüntülemenin NFK’deki prognostik değerini doğrulamaktadır (119).

Bu çalışmada tek değişkenli analizlerde yaş, sigara öyküsü, anatomik yayılım bulguları (örn. prevertebral kas tutulumu), SUVmax ve EBV-DNA eşikleri ile GSK/PSK arasında ilişkiler izlense de çok değişkenli analizde GSK için toplam GTV hacmi bağımsız prognostik faktör olarak öne çıkmıştır. NFK’de primer ve/veya toplam tümör hacminin (GTV) sağkalım ve lokal kontrol üzerinde güçlü bir belirleyici olduğu; tümör hacmi arttıkça kötüleşen sonuçların YART döneminde de sürdüğü farklı serilerde gösterilmiştir (120). Bu bulgu, bizim kohortumuzda da “tümör yükü” göstergesi olan total GTV hacminin diğer değişkenlerin etkisini baskılamış olabileceğini düşündürmektedir.

EBV-DNA açısından, bu çalışmada farklı cut-off'lar denenmiş; EBV-DNA ≥ 10.000 eşik değerinin GSK için anlamlı, EBV-DNA ≥ 3500 eşik değerinin PSK için anlamlı olabildiği görülmüştür. Literatürde EBV-DNA'nın NFK'de güçlü bir prognostik biyobelirteç olduğu ve hatta AJCC 8 evrelemesine EBV-DNA'nın eklenmesinin prognostik ayrımı artırabileceği gösterilmiştir (121). Bununla birlikte EBV-DNA için eşik değerlerin çalışmalara göre değişkenlik göstermesi ve çoklu cut-off denemelerinin tip-I hata riskini artırabilmesi nedeniyle, cut-off seçimlerinin yöntemsel olarak gerekçelendirilmesi ve mümkünse dış doğrulama ile desteklenmesi önemlidir (121).

Tüm bu veriler, EBV DNA'ya alternatif veya tamamlayıcı prognostik biyobelirteçlerin NFK'de kullanılabilirliğine işaret etmektedir. Elbette ki bu biomarkerların bir kısmı için literatürde küçük görüş ayrılıkları ve yöntemsel farklılıklar mevcuttur. Çalışmadan çalışmaya değişen cut-off değerleri, hasta popülasyonlarındaki farklar ve retrospektif tasarım sınırlılıkları sonuçlardaki değişkenliğe katkı yapabilir. Örneğin bazı analizlerde TLR veya NLR tüm kohortta anlamlı çıkmazken belirli alt gruplarda önem kazanabilmektedir; CAR skorunun prognostik değeri lokal ileri hastalıkta tutarsız sonuçlar verebilmektedir. Bu nedenle, bu belirteçlerin prospektif, çok merkezli doğrulama çalışmalarına ihtiyacı vardır. Gelecekte, inflamasyon ve immün durumun entegre değerlendirmesine dayalı kompozit skorlar standardize edildiğinde, TNM evrelemesinin yanı sıra biyomarker temelli risk skorlarının da klinik kararlara yön vermesi beklenebilir. Sonuç olarak, EBV DNA düzeyi yanında LDH, CRP, Albümin, lenfosit oranları ve türetilmiş skorların birlikte kullanımı, nazofarenks kanseri hastalarının prognostik stratifikasyonunu daha hassas hale getirmekte ve kişiselleştirilmiş tedavi planlamasında umut vadeden araçlar olarak karşımıza çıkmaktadır (122).

5.10. Çalışmanın Sınırlılıkları

Mevcut çalışmanın bulguları, retrospektif tasarım ve veri setinin yapısal özelliklerinden kaynaklanan metodolojik sınırlılıklar çerçevesinde yorumlanmalıdır. Çalışmanın geriye dönük olması seçim yanlılığı olasılığını artırmakta ve veri toplama sürecini klinik kayıtların kapsamı ve niteliği ile sınırlamaktadır. Ayrıca LDH, CRP ve

albümin gibi akut faz reaktanları ve nutrisyonel belirteçler; subklinik enfeksiyonlar, komorbiditeler ve eşlik eden ilaç kullanımı gibi faktörlerden etkilenebilmektedir. Retrospektif tasarım nedeniyle bu potansiyel karıştırıcıların tam olarak kontrol edilememesi ve ölçümlerin standardize edilememesi, biyobelirteç analizlerinde ek değişkenlik kaynağı oluşturabilir.

Buna ek olarak, EBV-DNA ile korelasyon analizine dahil edilen parametrelerde örneklem büyüklüğünün görece sınırlı olması (LDH: n=52; LDH/lenfosit: n=52; LDH/albumin: n=51; CRP/albumin: n=50; lenfosit/CRP : n=59 CALLY indeksi: n=58) bulguların genellenebilirliğini azaltabilir ve klinik uygulamaya aktarımda temkinli yorum gerektirir.

İstatistiksel güç açısından değerlendirildiğinde, çalışmanın medyan takip süresi (68 ay) genel sağkalım analizleri için literatür standartlarında yeterli bir olgunluğa sahip olmakla birlikte; hasta sayısının sınırlı olması, alt grup analizlerinde istatistiksel gücü sınırlayabilmektedir. Özellikle nüks paterni veya spesifik evre grupları gibi alt kümelerde örneklem daralması, Tip II hata riskini artırarak klinik olarak anlamlı olabilecek bazı ilişkilerin istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmasını güçleştirebilir.

Analiz sürecine ilişkin bir diğer teknik kısıtlılık ise çoklu doğrusal bağlantı riskidir. Çalışmada incelenen T evresi, Total GTV, prevertebral kas tutulumu varlığı, SUVmax değerlerini yüksekliği ve EBV-DNA arasındaki güçlü biyolojik korelasyonun yarattığı çoklu doğrusal bağlantı riski, çok değişkenli analizlerde bağımsız prognostik etkilerin ayrıştırılmasını teknik olarak sınırlamaktadır.

Son olarak, çalışmanın tek bir merkezde yürütülmüş olması ve kohortun endemik bölge özelliklerini yansıtması, elde edilen sonuçların dış geçerliliğini etkileyen bir unsurdur. Özellikle biyobelirteçler için saptanan optimal eşik değerlerin, farklı etnik kökenlere sahip popülasyonlarda veya histopatolojik dağılımın farklı olduğu coğrafyalarda geçerliliğinin teyit edilmesi için çok merkezli validasyon çalışmalarına gereksinim duyulmaktadır.

6. SONUÇ ÖNERİLER

Tüm bu sonuçlar değerlendirildiğinde, nazofarenks karsinom tanısı alan hastalarda tanı anındaki EBV-DNA düzeyinin; LDH ve CRP düzeyleri ile birlikte, özellikle LDH/Albümin oranı ve CRP/Albümin oranı ile pozitif, Lenfosit/CRP oranı ile negatif yönde anlamlı korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Bu bulgular, viral yük artışının sadece virolojik bir veri olmadığını; aynı zamanda sistemik inflamasyon ve nutrisyonel bozulma ile giden agresif bir fenotipi yansıttığını göstermektedir. Sağkalım analizlerinde ise, klasik TNM evrelemesinden ziyade, tümör yükünü yansıtan Total GTV ve metabolik aktiviteyi gösteren SUVmax parametrelerinin bağımsız ve güçlü birer prognostik faktör olduğu görülmüştür. Bu durum, risk değerlendirmesinde volümetrik ve metabolik parametrelerin öncelikli olması gerektiğini düşündürmektedir.

Çalışmamızın retrospektif niteliği, hasta sayısının görece az oluşu ve kayıt sisteminden kaynaklı veri eksiklikleri nedeniyle bazı laboratuvar verilerinin tam olarak standardize edilememesi başlıca sınırlılıklarımız olarak sayılabilir. Ayrıca, hasta verilerinin ait olduğu dönemin geniş bir zaman aralığına yayılması nedeniyle, tedavi protokollerinde zamanla oluşabilecek minimal farklılıkların varlığı da göz önünde bulundurulmalıdır.

Çalışmada anlamlı bulunan LDH, CRP ve bunlardan türetilen indekslerin klinik pratikte standart birer prognostik araç olarak kullanılabilmesi ve ideal eşik değerlerin belirlenebilmesi için, çok merkezli ve geniş hasta popülasyonlu prospektif çalışmalara gereksinim duyulmaktadır. Özellikle EBV-DNA ölçümüne erişimin kısıtlı olduğu merkezlerde, maliyet etkin ve non-invaziv birer seçenek olan bu belirteçlerin geçerliliğinin doğrulanması, hasta seçimindeki yanlışlıkların önlenmesi açısından prospektif çalışmalar yararlı olacaktır.

Güncel tedavi yaklaşımları ve modern radyoterapi teknikleri ile serimizde elde edilen %84,8 düzeyindeki 5 yıllık genel sağkalım oranı, tedavi etkinliğinin uluslararası literatürle uyumlu olduğunu göstermektedir. Gelecekteki hasta yönetiminde temel hedef;

sadece anatomik evreye dayalı yaklaşımdan ziyade, EBV-DNA kinetiği ve bu viral yükü güçlü korelasyon gösteren Total GTV ile inflamatuvar indekslerin entegre edildiği kişiselleştirilmiş risk modellerinin geliştirilmesi olmalıdır. EBV-DNA ile ilişkili bu biyobelirteçlerin klinik karar süreçlerine entegrasyonu, nükslerin erken saptanmasına ve tedavi yoğunluğunun hastanın risk düzeyine göre optimize edilmesine katkı sağlayabilir.



7. KAYNAKLAR

1. Yetisir AE. Relationship of the Hemoglobin/Red Cell Distribution Width Ratio and Inflammatory Biomarkers with Prognosis in Nasopharyngeal Cancer. *Eurasian J Med Investig* 2023. Available from: <https://www.ejmi.org/pdf/Relationship%20of%20the%20HemoglobinRed%20Cell%20Distribution%20Width%20Ratio%20and%20Inflammatory%20Biomarkers%20with%20Prognosis%20in%20Nasopharyngeal%20Cancer-30252.pdf>
2. Yuan X, Yang H, Zeng F, et al. Prognostic value of systemic inflammation response index in nasopharyngeal carcinoma with negative Epstein-Barr virus DNA. *BMC Cancer* 2022;22(1):858.
3. Miller JA, Pinsky BA, Le QT. Prognostic value of Epstein-Barr virus biomarkers for nasopharyngeal carcinoma staging and post-treatment surveillance. *Ann Nasopharynx Cancer* 2022;6(0). Available from: <https://anpc.amegroups.org/article/view/6389>
4. Trevisiol C, Gion M, Vaona A, et al. The appropriate use of circulating EBV-DNA in nasopharyngeal carcinoma: Comprehensive clinical practice guidelines evaluation. *Oral Oncol* 2021;114:105128.
5. Pan YX, Huang Q, Xing S, et al. A novel serum protein biomarker for the late-stage diagnosis of nasopharyngeal carcinoma. *BMC Cancer* 2025;25:585.
6. Fung SYH, Lam JWK, Chan KCA. Clinical utility of circulating Epstein-Barr virus DNA analysis for the management of nasopharyngeal carcinoma. *Chin Clin Oncol* 2016;5(2):18.
7. Oei RW, Ye L, Kong F, et al. Prognostic value of inflammation-based prognostic index in patients with nasopharyngeal carcinoma: a propensity score matching study. *Cancer Manag Res* 2018;10:2785-97.
8. Zeng Z, Xu S, Wang D, et al. Prognostic significance of systemic immune-inflammation index in patients with nasopharyngeal carcinoma: a meta-analysis. *Syst Rev* 2022;11(1):247.
9. Wang Y, He SS, Cai XY, et al. The Novel Prognostic Score Combining Red Blood Cell Distribution Width and Body Mass Index (COR-BMI) Has Prognostic Impact for Survival Outcomes in Nasopharyngeal Carcinoma. *J Cancer* 2018;9(13):2295-301.
10. Oura M, Ikeda D, Uehara A, et al. Red Cell Distribution Width-to-Albumin Ratio Is a Simple but Robust Prognostic Biomarker in Peripheral T-Cell Lymphoma. *Blood* 2023;142:6193.

11. Mankowski NL, Bordoni B. Anatomy, Head and Neck, Nasopharynx. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557635/>
12. Betts JG, Young KA, Wise JA, et al. 23.3 The Mouth, Pharynx, and Esophagus - Anatomy and Physiology 2e. OpenStax; 2022. Available from: <https://openstax.org/books/anatomy-and-physiology-2e/pages/23-3-the-mouth-pharynx-and-esophagus>
13. Shaw SM, Martino R. The normal swallow: muscular and neurophysiological control. *Otolaryngol Clin North Am* 2013;46(6):937-56.
14. Tobias PV. The nasopharynx: review of structure and development, with notes on speech, pharyngeal hypophysis, chordoma and the dens. *J Dent Assoc S Afr* 1981;36(11):765-78.
15. Mnatsakanian A, Heil JR, Sharma S. Anatomy, Head and Neck: Adenoids. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538137/>
16. Albahout KS, Lopez RA. Anatomy, Head and Neck, Pharynx. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544271/>
17. Lundy JA, McNary T. Neuroanatomy, Pterygopalatine Ganglion. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545308/>
18. Heyd C, Yellon R. Anatomy, Head and Neck, Pharynx Muscles. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539752/>
19. Mnatsakanian A, Minutello K, Black AC, et al. Anatomy, Head and Neck, Retropharyngeal Space. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537044/>
20. Ong CK, Chong VFH. Imaging of perineural spread in head and neck tumours. *Cancer Imaging* 2010;10(1A):S92-8.
21. Lee H, Lazor JW, Assadsangabi R, et al. An Imager's Guide to Perineural Tumor Spread in Head and Neck Cancers: Radiologic Footprints on 18F-FDG PET, with CT and MRI Correlates. *J Nucl Med* 2019;60(3):304-11.
22. 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(1):25-36.
23. Jankowski R. The evo-devo origins of the nasopharynx. *Anat Rec* 2022;305(8):1857-70.

24. Koroulakis A, Jamal Z, Agarwal M. Anatomy, Head and Neck, Lymph Nodes. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513317/>
25. 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.
26. Ng WT, Chow JCH, Beitler JJ, et al. Current Radiotherapy Considerations for Nasopharyngeal Carcinoma. *Cancers* 2022;14(23):5773.
27. 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(1):172-81.
28. Tang LL, Guo R, Zhou G, et al. Prognostic Value and Staging Classification of Retropharyngeal Lymph Node Metastasis in Nasopharyngeal Carcinoma Patients Treated with Intensity-modulated Radiotherapy. *PLoS One* 2014;9(10):e108375.
29. Häggström M. Superficial cervical lymph nodes and lymph node levels. Wikimedia Commons; 2019. Available from: https://commons.wikimedia.org/wiki/File%3ACervical_lymph_nodes_and_level_s.svg
30. Zhang Y, Rumgay H, Li M, et al. Nasopharyngeal Cancer Incidence and Mortality in 185 Countries in 2020 and the Projected Burden in 2040: Population-Based Global Epidemiological Profiling. *JMIR Public Health Surveill* 2023;9:e49968.
31. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Kanser İstatistikleri. Erişim adresi: <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/kanser-istatistikleri>
32. Su ZY, Siak PY, Leong CO, et al. The role of Epstein–Barr virus in nasopharyngeal carcinoma. *Front Microbiol* 2023;14:1116143.
33. Young LS, Yap LF, Murray PG. Epstein-Barr virus: more than 50 years old and still providing surprises. *Nat Rev Cancer* 2016;16(12):789-802.
34. Cao SM, Simons MJ, Qian CN. The prevalence and prevention of nasopharyngeal carcinoma in China. *Chin J Cancer* 2011;30(2):114-9.
35. World Health Organization. WHO Classification of Tumours, 5th Edition, Volume 9: Head and Neck Tumours. Lyon: IARC; 2022.
36. Agarwal A, Bhatt AA, Bathla G, et al. Update from the 5th Edition of the WHO Classification of Nasal, Paranasal, and Skull Base Tumors: Imaging Overview

with Histopathologic and Genetic Correlation. *AJNR Am J Neuroradiol* 2023;44(10):1116-25.

37. Thompson LDR. Update on Nasopharyngeal Carcinoma. *Head Neck Pathol* 2007;1(1):81-6.
38. Badoual C. Update from the 5th Edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumors: Oropharynx and Nasopharynx. *Head Neck Pathol* 2022;16(1):19-30.
39. Wang R, Kang M. Guidelines for radiotherapy of nasopharyngeal carcinoma. *Precis Radiat Oncol* 2021;5(3):122-59.
40. Razek AAKA, King A. MRI and CT of Nasopharyngeal Carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 2012;198(1):11-8.
41. Chen WS, Li JJ, Hong L, et al. Comparison of MRI, CT and 18F-FDG PET/CT in the diagnosis of local and metastatic of nasopharyngeal carcinomas: an updated meta analysis of clinical studies. *Am J Transl Res* 2016;8(11):4532-47.
42. King AD. MR Imaging of Nasopharyngeal Carcinoma. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2022;30(1):19-33.
43. Mohandas A, Marcus C, Kang H, et al. FDG PET/CT in the Management of Nasopharyngeal Carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 2014;203(2):W146-57.
44. Trotter J, Pantel AR, Teo BKK, et al. Positron Emission Tomography (PET)/Computed Tomography (CT) Imaging in Radiation Therapy Treatment Planning: A Review of PET Imaging Tracers and Methods to Incorporate PET/CT. *Adv Radiat Oncol* 2023;8(5):101370.
45. Saito N, Nadgir RN, Nakahira M, et al. Posttreatment Head and Neck Cancer Imaging: Anatomic Considerations by Cancer Subsite. *Radiographics* 2024;44(2):e230099.
46. Li YZ, Xie CM, Wu YP, et al. Nasopharyngeal Carcinoma Patients With Retropharyngeal Lymph Node Metastases: A Minimum Axial Diameter of 6 mm Is a More Accurate Prognostic Predictor Than 5 mm. *AJR Am J Roentgenol* 2015;204(1):20-3.
47. Tang L, Li L, Mao Y, et al. Retropharyngeal lymph node metastasis in nasopharyngeal carcinoma detected by magnetic resonance imaging. *Cancer* 2008;113(2):347-54.
48. American College of Surgeons. AJCC Version 9 Cancer Staging System. Available from: <https://www.facs.org/quality-programs/cancer-programs/american-joint-committee-on-cancer/version-9/>

49. Union for International Cancer Control (UICC). TNM Classification of Malignant Tumours. Publications and resources. Available from: <https://www.uicc.org/what-we-do/sharing-knowledge/tnm/publications-and-resources>
50. Pan JJ, Mai HQ, Ng WT, et al. Ninth Version of the AJCC and UICC Nasopharyngeal Cancer TNM Staging Classification. *JAMA Oncol* 2024;10(12):1627-35.
51. Bossi P, Chan AT, Licitra L, et al. Nasopharyngeal carcinoma: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2021;32(4):452-65.
52. Fryer JF, Heath AB, Wilkinson DE, et al. A collaborative study to establish the 1st WHO International Standard for Epstein-Barr virus for nucleic acid amplification techniques. *Biologicals* 2016;44(5):423-33.
53. Chan KCA, Woo JKS, King A, et al. Analysis of Plasma Epstein-Barr Virus DNA to Screen for Nasopharyngeal Cancer. *N Engl J Med* 2017;377(6):513-22.
54. Chiang CL, Guo Q, Ng WT, et al. Prognostic Factors for Overall Survival in Nasopharyngeal Cancer and Implication for TNM Staging by UICC: A Systematic Review of the Literature. *Front Oncol* 2021;11:703995.
55. Rueda Domínguez A, Cirauqui B, García Castaño A, et al. SEOM-TTCC clinical guideline in nasopharynx cancer (2021). *Clin Transl Oncol* 2022;24(4):670-80.
56. Li P, Meng Z, Yang D, et al. Prognostic analysis of early-onset and late-onset nasopharyngeal carcinoma: a retrospective study. *Discov Oncol* 2024;15(1):687.
57. Cui L, Chen Z, Zeng F, et al. Impact of sex on treatment-related adverse effects and prognosis in nasopharyngeal carcinoma. *BMC Cancer* 2023;23:1146.
58. Jiang YM, Huang ST, Pan XB, et al. The prognostic nutritional index represents a novel inflammation-nutrition-based prognostic factor for nasopharyngeal carcinoma. *Front Nutr* 2023;10:1036572.
59. Topkan E, Ekici NY, Ozdemir Y, et al. Baseline hemoglobin <11.0 g/dL has stronger prognostic value than anemia status in nasopharynx cancers treated with chemoradiotherapy. *Int J Biol Markers* 2019;34(2):139-47.
60. Li Q, Zhang J, Cheng W, et al. Prognostic value of maximum standard uptake value, metabolic tumor volume, and total lesion glycolysis of positron emission tomography/computed tomography in patients with nasopharyngeal carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2017;96(37):e8084.
61. Saleh-Ebrahimi L, Zwicker F, Muentner MW, et al. Intensity modulated radiotherapy (IMRT) combined with concurrent but not adjuvant chemotherapy in primary nasopharyngeal cancer – a retrospective single center analysis. *Radiat Oncol* 2013;8(1):20.

62. Haberer-Guillerm S, Touboul E, Huguet F. Intensity modulated radiation therapy in nasopharyngeal carcinoma. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* 2015;132(3):147-51.
63. 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.
64. 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(22):3684-90.
65. Liu Y, Han Y, Liu F, et al. Involved site radiation therapy in stage I-III nasopharyngeal carcinoma with limited lymph node burden (ISRT-NPC) or elective region irradiation: a study protocol for a multicenter non-inferiority randomized controlled phase III clinical trial. *BMC Cancer* 2023;23:724.
66. Lin SJ, Guo QJ, Liu Q, et al. International Consensus Guideline on Delineation of the Clinical Target Volumes at Different Dose Levels for Nasopharyngeal Carcinoma (2024 Version). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2025;S0360-3016(25)00487-0.
67. Al-Sarraf M, LeBlanc M, Giri PG, et al. Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: phase III randomized Intergroup study 0099. *J Clin Oncol* 1998;16(4):1310-7.
68. Zhang Y, Chen L, Hu GQ, et al. Gemcitabine and Cisplatin Induction Chemotherapy in Nasopharyngeal Carcinoma. *N Engl J Med* 2019;381(12):1124-35.
69. Blanchard P, De Felice F, Chua MLK. Advances in individualization of systemic treatment for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: a systematic review. *ESMO Open* 2025;10(4):104513.
70. Mai HQ, Chen QY, Chen D, et al. Toripalimab Plus Chemotherapy for Recurrent or Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma. *JAMA* 2023;330(20):1961-70.
71. Kırca K, Kutlutürkan S. Baş-Boyun Kanserlerinde Radyoterapiye Bağlı Gelişen Erken ve Geç Dönemdeki Semptomların Kontrolü. *Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi* 2018;(2):110-7.
72. Hesketh PJ, Kris MG, Basch E, et al. Antiemetics: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol* 2020;38(24):2782-97.
73. Chen YY, Zhao C, Wang J, et al. Intensity-modulated radiation therapy reduces radiation-induced trismus in patients with nasopharyngeal carcinoma: a prospective study with >5 years of follow-up. *Cancer* 2011;117(13):2910-6.

74. Musio D, De Vincentiis M, D'Urso P, et al. Hearing Loss After Cisplatin-based Chemoradiotherapy for Locally Advanced Head and Neck Cancer: A Prospective Single-institution Study. *Anticancer Res* 2022;42(6):3003-9.
75. Zhou X, Liu P, Wang X. Temporal Lobe Necrosis Following Radiotherapy in Nasopharyngeal Carcinoma: New Insight Into the Management. *Front Oncol* 2021;10:593487.
76. Prayongrat A, Lertbutsayanukul C. Hypothyroidism after radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. *Ann Nasopharynx Cancer* 2020;4(0). Available from: <https://anpc.amegroups.org/article/view/5418>
77. Eyassu E, Young M. Nuclear Medicine PET/CT Head and Neck Cancer Assessment, Protocols, and Interpretation. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK573059/>
78. Huang Z, Li Y, Wu W, et al. Plasma Epstein-Barr Virus DNA Temporal Clearance Pattern During Induction-Concurrent (Chemo)Radiation Therapy for Risk Stratification in Nasopharyngeal Carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2025;123(1):129-40.
79. Hanna GJ, Patel N, Tedla SG, et al. Personalizing Surveillance in Head and Neck Cancer. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2023;(43):e389718.
80. Van Hoe S, Hermans R. Post-treatment surveillance imaging in head and neck cancer: a systematic review. *Insights Imaging* 2024;15:32.
81. Liang SB, Wang Y, Hu XF, et al. Survival and Toxicities of IMRT Based on the RTOG Protocols in Patients with Nasopharyngeal Carcinoma from the Endemic Regions of China. *J Cancer* 2017;8(18):3718-24.
82. Zhang C, Zhan Z, Zhang Y, et al. Systemic immune-inflammation index and serum lactate dehydrogenase predict the prognosis of non-metastatic nasopharyngeal carcinoma patients receiving intensity-modulated radiotherapy. *Sci Rep* 2025;15(1):29715.
83. Chen WH, Tang LQ, Wang FW, et al. Elevated levels of plasma D-dimer predict a worse outcome in patients with nasopharyngeal carcinoma. *BMC Cancer* 2014;14(1):583.
84. Dong H, Huang Z, Yang D, et al. Prognostic value of EBV DNA and platelet-to-lymphocyte ratio in patients with non-metastatic nasopharyngeal carcinoma: a retrospective study. *BMC Cancer* 2023;23(1):673.
85. Zhou X, Yang Y, Ou X, et al. Interplay of Tumor Spread, Volume and Epstein-Barr Virus DNA in Nasopharyngeal Carcinoma: Feasibility of An Integrative Risk Stratification Scheme. *J Cancer* 2018;9(22):4271-8.

86. Sulaksana MA, Punagi AQ, Pieter NAL, et al. The role of lactate dehydrogenase (LDH) and vascular endothelial growth factor (VEGF) in nasopharyngeal cancer: a literature review. *Egypt J Otolaryngol* 2025;41(1):130.
87. He Q, Huang Y, Yuan L, et al. A promising predictive biomarker combined EBV DNA with PNI for nasopharyngeal carcinoma in nonendemic area of China. *Sci Rep* 2023;13(1):11700.
88. Huang ZZ, Wen W, Hua X, et al. Establishment and Validation of Nomogram Based on Combination of Pretreatment C-Reactive Protein/Albumin Ratio–EBV DNA Grade in Nasopharyngeal Carcinoma Patients Who Received Concurrent Chemoradiotherapy. *Front Oncol* 2021;11:583283.
89. Zhang M, Wei S, Su L, et al. Prognostic significance of pretreated serum lactate dehydrogenase level in nasopharyngeal carcinoma among Chinese population: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2016;95(35):e4494.
90. Zhou GQ, Ren XY, Mao YP, et al. Prognostic implications of dynamic serum lactate dehydrogenase assessments in nasopharyngeal carcinoma patients treated with intensity-modulated radiotherapy. *Sci Rep* 2016;6(1):22326.
91. Lo YM, Leung SF, Chan LY, et al. Kinetics of plasma Epstein-Barr virus DNA during radiation therapy for nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Res* 2000;60(9):2351-5.
92. Chan AT, Lo YM, Zee B, et al. Plasma Epstein-Barr Virus DNA and Residual Disease After Radiotherapy for Undifferentiated Nasopharyngeal Carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2002;94(21):1614-9.
93. Oei RW, Ye L, Kong F, et al. Pre-treatment Serum Lactate Dehydrogenase is Predictive of Survival in Patients with Nasopharyngeal Carcinoma Undergoing Intensity-Modulated Radiotherapy. *J Cancer* 2018;9(1):54-63.
94. Wei Z, Zeng X, Xu J, et al. Prognostic value of pretreatment serum levels of lactate dehydrogenase in nonmetastatic nasopharyngeal carcinoma: single-site analysis of 601 patients in a highly endemic area. *Onco Targets Ther* 2014;7:739-49.
95. Tang LQ, Hu DP, Chen QY, et al. Elevated High-Sensitivity C-Reactive Protein Levels Predict Decreased Survival for Nasopharyngeal Carcinoma Patients in the Intensity-Modulated Radiotherapy Era. *PLoS One* 2015;10(4):e0122965.
96. Zhang Y, Zhou GQ, Liu X, et al. Exploration and Validation of C-Reactive Protein/Albumin Ratio as a Novel Inflammation-Based Prognostic Marker in Nasopharyngeal Carcinoma. *J Cancer* 2016;7(11):1406-12.
97. Cho O, Oh YT, Chun M, et al. Minimum absolute lymphocyte count during radiotherapy as a new prognostic factor for nasopharyngeal cancer. *Head Neck* 2016;38 Suppl 1:E1061-7.

98. Xiong Y, Shi LL, Zhu LS, et al. Prognostic efficacy of the combination of the pretreatment systemic Immune-Inflammation Index and Epstein-Barr virus DNA status in locally advanced Nasopharyngeal Carcinoma Patients. *J Cancer* 2021;12(8):2275-84.
99. Zhang C, Zhan Z, Fang Y, et al. Prognostic nutritional index and serum lactate dehydrogenase predict the prognosis of nasopharyngeal carcinoma patients who received intensity-modulated radiation therapy. *J Cancer Res Clin Oncol* 2023;149(20):17795-805.
100. Liu Q, Ma L, Ma H, et al. Establishment of a prognostic nomogram for patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma incorporating clinical characteristics and dynamic changes in hematological and inflammatory markers. *Front Oncol* 2022;12:1032213.
101. He S, Wang Y, Chen H, et al. C-Reactive Protein/Albumin Ratio (CAR) as a Prognostic Factor in Patients with Non-Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma. *J Cancer* 2016;7(15):2360-6.
102. Peng RR, Liang ZG, Chen KH, et al. Nomogram Based on Lactate Dehydrogenase-to-Albumin Ratio (LAR) and Platelet-to-Lymphocyte Ratio (PLR) for Predicting Survival in Nasopharyngeal Carcinoma. *J Inflamm Res* 2021;14:4019-33.
103. Gan W, Zhang MX, Wang JX, et al. Prognostic impact of lactic dehydrogenase to albumin ratio in hepatocellular carcinoma patients with Child-Pugh I who underwent curative resection: a prognostic nomogram study. *Cancer Manag Res* 2018;10:5383-94.
104. Aday U, Tatlı F, Akpulat FV, et al. Prognostic significance of pretreatment serum lactate dehydrogenase-to-albumin ratio in gastric cancer. *Contemp Oncol (Pozn)* 2020;24(3):145-9.
105. Luo M, Wei H, Qiu M, et al. Prognostic value of the lactate dehydrogenase to albumin ratio in advanced non-small cell lung cancer patients treated with the first-line PD-1 checkpoint inhibitors combined with chemotherapy. *Front Immunol* 2025;16:1473962.
106. Chai D, Yang T, Zhang L, et al. Prognostic value of the lactate dehydrogenase to albumin ratio in cancer patients. *Front Nutr* 2025;12:1610487.
107. Chen C, Sun P, Dai QS, et al. The Glasgow Prognostic Score Predicts Poor Survival in Cisplatin-Based Treated Patients with Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma. *PLoS One* 2014;9(11):e112581.
108. Tao CJ, Chen YY, Jiang F, et al. The C-reactive Protein/Albumin Ratio Is an independent Prognostic Factor for Overall Survival in Patients with

Nasopharyngeal Carcinoma Receiving Intensity-Modulated Radiotherapy. *J Cancer* 2016;7(14):2005-11.

109. Gao N, Yang RN, Meng Z, et al. The prognostic value of C-reactive protein/albumin ratio in nasopharyngeal carcinoma: a meta-analysis. *Biosci Rep* 2018;38(6):BSR20180686.
110. Abensur Vuillaume L, Lefebvre F, Benhamed A, et al. Lymphocyte-to-C-Reactive Protein (LCR) Ratio Is Not Accurate to Predict Severity and Mortality in Patients with COVID-19 Admitted to the ED. *Int J Mol Sci* 2023;24(6):5996.
111. Hua X, Long ZQ, Wang SF, et al. Prognostic significance of the novel nutrition-inflammation marker of lymphocyte-C-reactive protein ratio in patients with nasopharyngeal carcinoma receiving concurrent chemoradiotherapy. *Front Nutr* 2023;10:1162280.
112. Cetinayak HO, Aydin B, Semiz V, et al. Prognostic Value of the CALLY Index in Hypopharyngeal Cancer Treated with Definitive Chemoradiotherapy: A Retrospective Cohort Study. *Diagnostics* 2025;15(17):2237.
113. Hou X, Zhao C, Guo Y, et al. Different Clinical Significance of Pre- and Post-treatment Plasma Epstein–Barr Virus DNA Load in Nasopharyngeal Carcinoma Treated with Radiotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2011;23(2):128-33.
114. Tang LQ, Chen QY, Guo SS, et al. The impact of plasma epstein–barr virus DNA and fibrinogen on nasopharyngeal carcinoma prognosis: an observational study. *Br J Cancer* 2014;111(6):1102-11.
115. 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(3):398-403.
116. Lee AWM, Ng WT, Chan LLK, et al. Evolution of treatment for nasopharyngeal cancer--success and setback in the intensity-modulated radiotherapy era. *Radiother Oncol* 2014;110(3):377-84.
117. Chen YP, Chan ATC, Le QT, et al. Nasopharyngeal carcinoma. *Lancet* 2019;394(10192):64-80.
118. Chen C, Fei Z, Huang C, et al. Prognostic value of tumor burden in nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Manag Res* 2018;10:3169-75.
119. Dong Z, Wang GY, Dai DY, et al. Prognostic value of pre-treatment [18F] FDG PET/CT in recurrent nasopharyngeal carcinoma without distant metastasis. *BMC Cancer* 2024;24(1):466.

120. Ni W, Qi W, Xu F, et al. Prognostic value of nasopharynx tumour volume in local-regional advanced nasopharyngeal carcinoma. *Ann Transl Med* 2020;8(5):223.
121. Lee VHF, Kwong DLW, Leung TW, 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(7):1713-22
122. Weng Y, Wu L, Li Y, et al. Prognostic value of immune-inflammatory and nutrition indicators in non-metastatic nasopharyngeal carcinoma with negative plasma Epstein–Barr virus DNA. *Ther Adv Med Oncol* 2024;16:17588359241286489.



8. EKLER

EK-1. Etik Kurul İzin Formu

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI

Doç.Dr. Oğuz Çetinayak

Araştırmanıza ilişkin Kurulumuz kararı aşağıda sunulmuştur.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederiz.

ETİK KOMİSYONUN ADI	DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
ARAŞTIRMA	GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
AÇIK ADRES	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 2. Kat İnciraltı-İZMİR
TELEFON	0 232 412 22 54-0 232 412 22 58
FAKS	0 232 412 22 43
E-POSTA	goack@deu.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	DOSYA NO:	9297-GOA
	ARAŞTIRMA	UZMANLIK TEZİ ☒ MÜNFERİT ARAŞTIRMA ☐ ÖÇM ☐ YÜKSEKLİSANS ☐ DOKTORA ☐
	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Nazofarenks Kanseri'nde EBV-DNA'ya alternatif olabilecek biyokimyasal prognostik faktörlerin değerlendirilmesi
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI ve UZMANLIK ALANI	Doç.Dr. Oğuz Çetinayak Radyasyon Onkolojisi AD
	TEZ SAHİBİNİ ADI SOYADI	Mehmet Çağrı Duymaz
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒ ÇOK MERKEZLİ ☐

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	Mevcut		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA İLE İLGİLİ LİTERATÜR	Mevcut		Türkçe ☐ İngilizce ☒ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	Mevcut		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	Mevcut		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2024/40-03	Tarih:27.11.2024
	Doç.Dr. Oğuz Çetinayak'ın sorumlusu olduğu "Nazofarenks Kanseri'nde EBV-DNA'ya alternatif olabilecek biyokimyasal prognostik faktörlerin değerlendirilmesi" isimli bilimsel araştırmaya ait başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, araştırmanın mevcut haliyle etik yönden uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.	

ETİK KURUL BİLGİLERİ

ÇALIŞMA ESASI	Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu İşleyiş Yönergesi İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
---------------	---

ETİK KURUL ÜYELERİ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkili mi?		İmza
Prof.Dr.Mehmet Birhan Yılmaz (Başkan)	Kardiyoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü	Erkek	E ☐	H ☒	Katılamadı.
Prof.Dr. Şükran Köse (Başkan Yardımcısı)	Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	DEÜ Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr. Aylin Özgen Alpaydın	Göğüs Hastalıkları	DEÜ Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr. Özgür Er	Endodonti A.D.	Diş Hekimliği Fakültesi	Erkek	E ☐	H ☒	
Prof.Dr. Hatice Şimşek Keskin	Halk Sağlığı	DEÜ Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Nil Hocaoğlu Aksay	Tıbbi Farmakoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Seher Özyürek	Muskuloskeletal Fizyoterapi	DEÜ Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Fakültesi	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr. Meryem Öztürk Haney	Halk Sağlığı Hemşireliği	Hemşirelik Fakültesi Halk Sağlığı Hemşireliği	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr. Şule Özbilgin	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	DEÜ Tıp Fakültesi Cerrahi Tıp Bilimleri Bölümü	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Tolga Şahin	Spor Yönetim Bilimleri	Necat Hepkon Spor Bilimleri Fakültesi	Erkek	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Gamze Tuna	Tıbbi Biyokimya	Sağlık Bilimleri Enstitüsü	Kadın	E ☐	H ☒	Katılamadı.

