



**T. C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
DR ABDURRAHMAN YURTASLAN ONKOLOJİ SAĞLIK UYGULAMA
VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

RADYASYON ONKOLOJİSİ KLİNİĞİ

**PRİMER DEFİNİTİF KEMORADYOTERAPİ ALAN
NAZOFARİNGS KANSERLİ HASTALARDA TÜMÖR
VOLÜMÜNÜN VE SİSTEMİK İNFLAMATUAR İNDEKSLERİN
PROGNOSTİK DEĞERİ**

Dr. Hasan amlıcalı

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

ANKARA -2024



**T. C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
DR ABDURRAHMAN YURTASLAN ONKOLOJİ SAĞLIK UYGULAMA VE
ARAŞTIRMA MERKEZİ**

RADYASYON ONKOLOJİSİ KLİNİĞİ

**PRİMER DEFİNİTİF KEMORADYOTERAPİ ALAN
NAZOFARİNGS KANSERLİ HASTALARDA TÜMÖR
VOLÜMÜNÜN VE SİSTEMİK İNFLAMATUAR İNDEKSLERİN
PROGNOSTİK DEĞERİ**

Dr. Hasan amlıcalı

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Ebru ATASEVER AKKAŞ

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

ANKARA -2024

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim sürecinde bilgi ve tecrübelerini her zaman benimle paylaşan, iyi bir radyasyon onkoloğu olmanın yanı sıra sağduyulu ve anlayışlı bir insan olma konusunda örnek aldığım sayın hocam Doç. Dr. Ebru ATASEVER AKKAŞ'a,

Eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan tüm değerli hocalarım Dr. Bektaş KAYA, Doç. Dr. Ebru KARAKAYA, Doç. Dr. Yasemin Güzle ADAŞ, Dr. Muzaffer Bedri ALTUNDAĞ, Prof. Dr.Şükran ÜLGER'e

Kliniğimizin sorumluluğunu yürüten ve desteğini her zaman hissettiğimiz Doç. Dr. Fatih GÖKSEL'e,

Her biriyle çalışmaktan büyük keyif aldığım sevgili asistan arkadaşlarıma ve değerli dostlarım Dr. Can AZAK, Dr. Güçlü Sezai KILIÇOĞLU ve Dr. Tuğba ULU'ya

Dr. Abdurrahman Yurtaslan Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda özveriyle çalıştığım tüm ekip arkadaşlarıma,

Böyle zorlu bir dönemde sevgisini, anlayışını, sabrını ve desteğini benden esirgemeyen hayat arkadaşım Yarin ÖNEL'e , hayatım boyunca sevgi ve desteklerini benden esirgemeyen, büyük özverilerle beni yetiştiren ve bugünlere gelmemi sağlayan annem Aslı ÇAMLICALI'ya ve babam Edip ÇAMLICALI'ya

Sonsuz Teşekkürlerimi sunuyorum...

Hasan ÇAMLICALI

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	v
TABLO LİSTESİ.....	vii
ŞEKİL LİSTESİ.....	viii
ÖZET.....	ix
ABSTRACT.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. EPİDEMİYOLOJİ	3
2.2. ETYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ	3
2.2.1. EBV.....	4
2.2.2. Genetik.....	4
2.2.3. HLA Sınıf 1 Genotip.....	4
2.2.4. Taze Meyve ve Sebze	4
2.2.5. Kronik Solunum Yolu Hastalıkları	4
2.2.6. Alkol	5
2.2.7. Sigara	5
2.2.8. Mesleki Tozlar	5
2.2.9. Yaş ve Cinsiyet	5
2.2.10. Sosyoekonomik Düzey	5
2.3. NAZOFARİNK ANATOMİSİ.....	6
2.3.1. Damar, Lenfatik ve Sinir Anatomisi.....	7
2.3.2. Kas Anatomisi.....	8
2.4. NAZOFARİNK KARSİNOMUNUN HİSTOPATOLOJİSİ	8
2.4.1. EBV ve Nazofarinks Karsinomu	9
2.5. NAZOFARİNK KARSİNOMU KLİNİK BULGULAR.....	10
2.6. NAZOFARİNK KARSİNOMU KLİNİK TANI.....	11
2.7. NAZOFARİNK KANSERİ EVRELEMESİ	11

2.8. NAZOFARİNGS KANSERİNDE STANDART TEDAVİ	
YAKLAŞIMLARI	14
2.8.1. Tek Tedavi Modalitesi	14
2.8.2. Kombine Tedavi Modalitesi	14
2.8.3. EBV odaklı adjuvan kemoterapi	18
2.8.4. Rekürren Nazofarinks Kanseri	19
2.9. RADYOTERAPİ TEKNİĞİ VE UYGULAMASI	21
2.9.1. Simülasyon ve Tedavi Planlanması	21
2.9.2. Radyoterapi Dozu	23
2.9.3. Normal Doku ve Organların Tolerans Dozları	24
2.9.4. Nazofarinks Kanserinde Gelecekte Olası Beklenenler	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM	29
3.1. HASTA ÖZELLİKLERİ	29
3.2. ÇALIŞMA TASARIMI	30
3.2.1. Radyoterapi Simülasyon, Konturlama ve Planlama	30
3.2.2. Tümör ve Lenf Nodu Hacim Tanımlamaları	31
3.2.3. Hastaların Tam Kan Sayımı ve Biyokimya Verilerinin Toplanması	32
3.2.4. Hastaların Takipleri	32
3.3. VERİLERİN İSTATİKSEL ANALİZİ	32
4. BULGULAR	34
4.1. HASTALARIN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ VE TÜMÖR	
KARAKTERİSTİKLERİ	34
4.2. İNDEKS DEĞERLERİNİN SAĞKALIM İLE İLİŞKİSİ	35
4.3. TÜMÖR VE LENF NODU VOLÜMÜNÜN SAĞKALIM İLE	
İLİŞKİSİ	35
4.4. VOLÜM VE İNDEKS DEĞERLERİNE AİT KORELASYON	
TABLOSU	36
4.5. T EVRESİNE GÖRE VOLÜM VE İNDEKS DEĞERLERİNİN	
DAĞILIMI	37
4.6. N EVRESİNE GÖRE VOLÜM VE İNDEKS DEĞERLERİNİN	
DAĞILIMI	39

4.7. NÜKS VEYA METASTAZ DURUMUNA GÖRE DEĞİŞKENLERİN DAĞILIMI.....	40
4.8. GENEL SAĞKALIM VE HASTALIKSIZ SAĞKALIM.....	41
4.9. METASTAZ VE NÜKS DURUMUNA GÖRE ROC ANALİZİ.....	41
4.10. HASTALARIN EX DURUMUNA GÖRE ROC ANALİZİ.....	44
4.11. METASTAZ DURUMUNA GÖRE HASTALIKSIZ SAĞKALIM SÜRELERİ İÇİN UNİVARIATE VE MULTİVARIATE ANALİZLER.....	46
4.12. EX DURUMUNA GÖRE SAĞKALIM SÜRELERİ İÇİN UNİVARIATE VE MULTİVARIATE ANALİZLER.....	47
5. TARTIŞMA.....	48
6. SONUÇLAR	55
7. KAYNAKLAR.....	56
8. ÖZGEÇMİŞ.....	61
9. EKLER	62
EK 1. ETİK KURUL ONAYI.....	62

SİMGELER VE KISALTMALAR

AJCC:	American Joint Committe on Cancer
AP:	Ön Arka
AUC:	Eğri Altındaki Alan
BT:	Bilgisayarlı Tomografi
CTV:	Klinik Hedef Hacim
DFR:	Uzak Başarısızlık
DFS:	Hastalıksız Sağkalım
DSÖ:	Dünya Sağlık Örgütü
DSS:	Hastalığa Spesifik Sağkalım
DVH:	Dose Volume Histogram
EA:	Erken Antijen
EBNA:	EBV Nükleer Antijen
EBV:	Epstein-Barr Virus
ELISA:	Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
GORTEC	Groupe Oncologie Radiothérapie Tête et Cou
GTV:	Gros Tümör Hacmi
HLA:	İnsan Lökosit Antijeni
IMRT:	Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi
KRT:	Kemoradyoterapi
MAC-NPC:	Meta-analysis of Chemotherapy in Nasopharynx Carcinoma
MRG:	Manyetik Rezonans Görüntüleme
NCCN:	National Comprehensive Cancer Network
NF:	Nazofarinks
NLR:	Nötrofil Lenfosit Oranı
OAR:	Risk Altındaki Organ
OS:	Genel Sağkalım
PET/BT:	Pozitron Emisyon Tomografisi
PFS:	Progresyonsuz Sağkalım
PLR:	Trombosit Lenfosit Oranı
ROC:	Receiver Operating Characteristic

SBRT:	Stereotaktik Vücut Radyoterapisi
SII:	Sistemik İnflamatuvar İndeks
SPSS:	Statistical Package for Social Science
SIRI:	Sistemik İnflamatuvar Yanıt İndeks
SRS:	Stereotaktik Radyocerrahi
TSH:	Tiroid Uyarıcı Hormon
WHO:	World Health Organization
VLA:	Viral Kapsid Antijeni
ZEBRA:	EBV Replikasyon Aktivatörü



TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Risk faktörleri	3
Tablo 2. Nazofaringeal karsinom için UICC/AJCC evreleme sisteminin yedinci ve sekizinci baskı arasındaki karşılaştırma [25]	13
Tablo 3. Nazofarinks Kanserinde IMRT için hedef hacimler [55, 56]	23
Tablo 4. Nazofarinks kanserinde normal doku ve organların radyoterapi tolerans dozları [58].....	25
Tablo 5. Çalışma Uygunluk Kriterleri.....	29
Tablo 6. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri.....	29
Tablo 7. Hastaların Tedavi ve Demografik Özellikleri	34
Tablo 8. İndeks ve Sağkalım Sürelerine ait Korelasyon Tablosu	35
Tablo 9. Volüm ve Sağkalım Sürelerine ait Korelasyon Tablosu	36
Tablo 10. Volüm ve İndeks Değerlerine ait Korelasyon Tablosu	37
Tablo 11. T Stage Değişkenine Göre Volüm ve İndeks Değerlerinin Dağılımı	38
Tablo 12. N Stage Değişkenine Göre Volüm ve İndeks Değerlerinin Dağılımı	39
Tablo 13. Nüks ve Metastaz Durumuna Göre Değişkenlerin Dağılımı	40
Tablo 14. Kaplan Meier Tablosu.....	41
Tablo 15. Metastaz/Nüks Durumuna Göre ROC Analizi.....	42
Tablo 16. Ex Durumuna Göre ROC Analizi	44
Tablo 17. Metastaz ve nüks durumuna göre hastalıksız sağkalım süreleri için univariate analizler	46
Tablo 18. Ex durumuna göre sağkalım süreleri için univariate analizler.....	47

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Nazofarinks ve komşu yapılarla ilişkisini gösteren sagittal kesiti[13, 14]	6
Şekil 2. Nazofarinksin lateralinden orta hatta doğru sagittal kesit[17]	7
Şekil 3. Kliniğimiz BT smilasyon örneği	21
Şekil 4. Kliniğimizin RT kontür örneği	24
Şekil 5. Kritik organ DVH örneği.....	26
Şekil 6. Örnek RT planı	31
Şekil 7. Metastaz/Nüks durumuna göre ROC eğrisi grafikleri	42
Şekil 8. Ex Durumuna Göre ROC Eğrisi Grafikleri	44

ÖZET

DEFİNİTİF KEMORADYOTERAPİ ALAN NAZOFARİNK KANSERLİ HASTALARDA TÜMÖR VOLÜMÜNÜN VE SİSTEMİK İNFLAMATUAR İNDEKSLERİN PROGNOSTİK DEĞERİ

Amaç: Bu çalışmanın amacı nazofarinks kanserli hastaların tedavi öncesi tam kan sayımlarından belirlenen sistemik inflamatuvar indeks ile primer ve nodal tümör hacimlerinin klinik ve patolojik parametrelere, prognoza ve sağ kalıma etkisini araştırmaktır.

Gereç-Yöntem: Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji ve Eğitim Hastanesi'nde ocak 2012-ocak 2022 tarihleri arasında, nazofarinks kanseri tanısı olup eksternal radyoterapi tedavisini almış, tedavisine uzun süre ara verilmemiş, tedavi devamlılığı ve tedavi sonrası takibe devam eden, 18-85 yaş aralığında olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalar hastane veritabanından, hasta arşiv dosyalarından ve enabiz üzerinden retrospektif olarak taranmıştır. Hastaların bu sistem üzerinden demografik verilerine, tedavi öncesi kan değerlerine, MR (Manyetik Rezonans Görüntüleme) ve/veya PETBT (Pozitron Emisyon Tomografisi/ Bilgisayarlı Tomografi) görüntülerine ve kemoterapi rejimlerine ulaşılmıştır. Hastaların tümör ve lenf nodu volümlerine tedavi planlama sisteminden(Varian Medical Systems, Inc. Palo Alto, CA, USA version) ulaşılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya toplam 126 hasta dahil edilmiştir. Hastaların klinik ve demografik verilerinin dağılımı Tablo 6'da verilmiştir. Hastaların 33'ü (%26. 2) kadın, 93'ü (%73. 8) ise erkek idi. Hastaların medyan takip süresi 63 ay (min-max: 9-240 ay) olup, hastaların tedavi şekilleri, evreleri ve WHO (World Health Organization) klasifikasyon sınıflarının dağılımı Tablo 6'da verilmiştir. Bu hastaların SİRİ (sistemik inflatuvaryanıt indexi), SII (sistemik immün-inflamasyon indeksi), N/L (nötrofil-lenfosit oranı), M/L (monosit-lenfosit oranı), P/L (trombosit-lenfosit oranı) indekslerini hastaların genel sağkalımları (OS) ve hastalıksız sağkalımları (DFS) ile karşılaştırılmasında aralarında istatistiksel ilişki bulunamamıştır ($p>0.05$). Kliniğimizde tedavi alan bu hastaların analizleri sonucunda primer tümör

volümleriyle sağkalım süreleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Ancak lenf nodu volümleri ile genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım süreleri arasında ters yönlü korele zayıf bir ilişki bulunmuştur ($p<0.005$). Metastaz veya Nüks durumuna göre ROC (receiver operating characteristic) analizi yapıldığında primer tümör volümü için anlamlı ilişki bulunamamıştır ($p:0.439$). Ancak lenf nodu volümü için sınırda anlamlılık eğilimi göstermektedir ($p:0.054$).

Sonuç: İnflamatuvar indeksler bir çok çalışmada prognoz ile ilişki gösterilmiş olsada kliniğimizde yapılan çalışmada herhangi bir ilişki gösterilememiştir. İnflamatuvar markerların enfeksiyon ve otoimmün gibi hastalıklardan etkilenmesi, tümöre özgü olmaması nedeniyle klinik kullanıma sunulmadan önce çok daha büyük hasta sayısı ile prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Tümör volümü artışıyla kötü prognoz korele olsada kesin eşik değerler olmamakla birlikte yapılan çalışmalarda primer tümör volümlerini tek başına ele almak en büyük hata olur zira hastalığın prognozunu etkileyen en önemli faktör evre olup evrenin bir kolunu lenf nodu tutulumları oluşturmaktadır. Klinisyen kullanımı için lenf nodu volümlerinde içine alan sınırları daha net hacimler araştırılmalıdır.

Anahtar kelimeler: Nazofarinks kanseri, İnflamatuvar indeks, Tümör volümü, Lenf nodu volümü, Prognoz, Sağkalım

ABSTRACT

PROGNOSTIC VALUE OF TUMOUR VOLUME AND SYSTEMIC INFLAMMATORY INDEX IN PATIENTS WITH NASOPHARYNGEAL CANCER RECEIVING DEFINITIVE CHEMORADIO THERAPY.

Aim: The aim of this study was to investigate the effect of systemic inflammatory index and primary and nodal tumour volumes determined from pre-treatment complete blood counts on clinical and pathological parameters, prognosis and survival in patients with nasopharyngeal cancer.

Materials and Methods: Patients between the ages of 18-85 who were diagnosed with nasopharyngeal cancer and received external radiotherapy between January 2012 and January 2022 at Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Oncology and Training Hospital were included in the study. Patients were scanned retrospectively from the hospital database, patient archive files and entered. Demographic data, pre-treatment blood values, MRI (Magnetic Resonance) and/or PET (Positron Emission Tomography) images and chemotherapy regimens of the patients were accessed through this system. Tumour and lymph node volumes of the patients were obtained from the treatment planning system (Varian Medical Systems, Inc. Palo Alto, CA, USA version).

Results: A total of 126 patients were included in the study. The demographic and the clinical data of these patients are given in Table 6. The median follow-up period of the patients was 63 months (min - max: 9-240 months) and the distribution of the treatment modalities, stages and WHO classification classes of the patients are given in Table 6. When the SIRI (Systemic Inflammation Response Index), SII (Systemic Immune-Inflammation Index), N/L (Neutrophil-Lymphocyte ratio), M/L (Monocyte- Lymphocyte ratio), P/L (Platelet- Lymphocyte ratio) indices of these patients were compared with the overall survival (OS) and disease-free survival (DFS) of the patients, no statistical relationship was found between them ($p>0.05$). As a result of the analyses of these patients who received treatment in our clinic, no significant correlation was found between tumour volume loads and survival times.

However, a weak inverse correlation was found between lymph node volumes and overall survival and disease-free survival times ($p < 0.005$). When ROC (Receiver Operating Characteristic) analysis was performed according to metastasis or recurrence status, no significant relationship was found for tumour volume ($p: 0.439$), but there was a trend towards borderline significance for lymph node volume ($p: 0.054$).

Conclusion: Although inflammatory indices have been correlated with prognosis in many studies, no correlation was found in the study performed in our clinic. Since inflammatory markers are affected by diseases such as infection and autoimmune diseases and are not tumour-specific, prospective studies with a much larger number of patients are needed before they can be used clinically. Although poor prognosis is correlated with the increase in tumour volume, there are no definite threshold values, and it would be the biggest mistake to consider primary tumour volumes alone in the studies performed, because the most important factor affecting the prognosis of the disease is the stage and lymph node involvement constitutes one arm of the stage.

Keywords: Nasopharyngeal cancer, Inflammatory index, Tumour volume, Lymph node volume, Prognosis, Survival

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Nazofarinks (NF) kanserleri nadir görülen tümörlerdir. Nazofarinks kanserlerinin yaklaşık %90'ını epidermoid veya indifferansiyel tümörler oluştururken % 10 oranında lenfomalar, melanomalar ve diğer tümörler gözlenir [1]. Metastatik olmayan evrede radyoterapi (RT) ve kemoradyoterapi (KRT) primer tedavi yöntemidir. Yoğunluk ayarlı radyoterapi, iki boyutlu ve üç boyutlu RT'ye göre lokal kontrol kontrol avantajı sağlamaktadır [2]. İnflamatuvar reaksiyon, tümör gelişimini tümörün başlatılmasından tümör metastazına kadar birçok yönden şekillendirmede önemli rol oynar. Periferik kandan alınan inflamatuvar ilişkili periferik hücreler (nötrofiller, lenfositler ve trombositler) önemli ölçüde çeşitli tümörler ile ilişkilidir. Ayrıca, nötrofil / lenfosit oranı (NLR) ve trombosit / lenfosit oranı (PLR) gibi bu faktörlerin farklı kombinasyonları ile elde edilen inflamatuvar indeksler (II), çeşitli malign solid tümörlerde prognostik faktörler olarak araştırılmıştır [3,4]. Sistemik immün inflamasyon indeksi ise (SII), $SII = P \times N / L$ formülüyle hesaplanmaktadır [5]. Jiang ve ark. 2017 yılında yaptığı bir çalışmada, 327 NF kanseri hastanın nötrofil, lenfosit, trombosit değerleri ile SII hesaplanıp sağkalım analizinde SII, PLR, NLR ve MLR'nin NF kanserli hastalarda OS ile ilişkili olduğunu göstermiştir [6].

Yeni bir inflamatuvar indeks, sistemik inflamasyon yanıt indeksi (SIRI), tedavi öncesi kan değerlerinden nötrofil, lenfosit ve monosit değerlerinden hesaplanmaktadır. Qi ve ark. ları pankreas kanserlerinde ve Chen ve ark. ise nazofarinks kanserlerinde SIRI'nin prognostik değerini bildirmişlerdir [7,8].

Son çalışmalarda, primer ve nodal tümör hacimlerinin baş boyun kanserlerinde önemli bir prognostik rol oynadığı gösterilmiştir [9]. Chua ve ark. 'ları nazofarinks kanserli hastalarda, tedavi öncesi görüntüleme yöntemlerinden elde edilen ve radyoterapi tedavisinde füzyon ile çizilen primer tümör volümü ve nodal volümünün tedavi sonuçları için prognostik bir değere sahip olduğu sonucuna varmışlardır [10].

Bu çalışmada; nazofarinks kanserli hastalarda, tedavi öncesinde bakılan kan değerlerinden elde edilen sistemik inflamatuvar indekslerin ve primer ve nodal tümör

hacminin klinik, patolojik parametreler, prognoz ve sağkalımları üzerine etkisi arasındaki ilişki araştırılacaktır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. EPİDEMİYOLOJİ

Baş ve boyun kanserlerinde en sık görülen kanserlerden biri nazofarinks kanseridir. Bu kanserin dengesiz bir coğrafi dağılımı vardır. Yeni vakaların %81'i Asya'da ve %9'u Afrika'da meydana gelmektedir. Erkeklerde kadınlardan 2-3 kat daha fazla görülmektedir. En yüksek insidans yaşı 50 ile 60 arasındadır. Yaşlı insanlar daha yüksek relaps riski altındadır ve aynı zamanda daha düşük bir sağkalım oranına sahiptir. Nazofarinks kanseri vakaları 2012 yılında dünya çapında 86.691 olarak bulunmuştur (erkeklerde 60.896 vaka ve kadınlarda 25.795 vaka). Standart nazofaringeal kanser insidansı dünyada 100. 000'de 1, 2'dir (erkeklerde 100.000'de 1,7, kadınlarda 100. 000'de 0, 7) [11].

Globocan 2020 verileri değerlendirildiğinde, ülkemizde her yıl yaklaşık 1089 yeni nazofaringeal kanser vakası saptanmakta olup, ölüm oranı yılda 613 vakadır. Türkiye'de nazofarinks kanseri 5 yıllık prevalansı 3283'tür [12].

2.2. ETYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ

Nazofarinks kanseriyle ilişkili risk faktörlerini 2 grupta inceleyebiliriz. Bir grup 'Değiştirilebilir ve Çevresel risk faktörleri', diğer grup ise 'Değiştirilemez ve Genetik risk faktörleri' aşağıdaki tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Risk faktörleri

Değiştirilebilir ve Çevresel risk faktörleri	Değiştirilemez ve Genetik risk faktörleri
Epstein-Barr virus (EBV) İnsan Lökosit Antijen (HLA) sınıf I genotip Tuzla kurutulmuş balık Meyve ve sebzeden yoksun diyet Kronik solunum yolu hastalıkları Sigara Alkol Mesleki tozlar Formaldehit	Ailede nazofarinks kanseri Yaş Cinsiyet Sosyoekonomik düzey

2.2.1. EBV

Birçok çalışmada EBV enfeksiyonu ve NF kanseri arasında çok güçlü ilişki gösterilmiştir. EBV çekirdeğinde bulunan yaklaşık 30 gen versiyonu kötü huylu hücrelerle ilişkilidir. Çoğu versiyon, epizom adı verilen "mini dairesel kromozomlardır". Bu ilişki yeni tanı ve risk altındaki popülasyonda tarama için viral serolojik testlerin kullanılmasını sağlar. EBV kapsid antijeni ve erken antijeni ile kanda yüksek seviyede bulunan IgA antikorları nazofarinks insidansının yüksek olduğu yerlerde değerli bir yöntemdir [11].

2.2.2. Genetik

Ailesinde kanser öyküsü olanlar, özellikle ailede nazofaringeal kanser öyküsüne sahip kişiler NF kanseri için 4-10 kat daha fazla risk taşır [11].

2.2.3. Hla Sınıf 1 Genotip

Nazofaringeal kanserde genle ilgili araştırma HLA genlerine odaklanır. Zayıf HLA alleli taşıyan insanların EBV antijeni karşısında, güçlü HLA alleli taşıyanlara göre daha yüksek kanser riski taşırlar [11].

2.2.4. Taze Meyve ve Sebze

Yeterli taze meyve ve sebze tüketimi nazofaringeal kanser riskinde %30-50 azalma ile ilişkilidir. Bir meta-analiz çalışmasının sonuçları, yüksek sebze ve meyve tüketiminin NF kanser riskinde %36 oranında azalma göstermiştir [11].

2.2.5. Kronik Solunum Yolu Hastalıkları

Kronik rinit, sinüzit, nazal polipler veya kulak enfeksiyonu gibi kronik solunum yolu hastalıkları olan kişilerde NF kanseri gelişme riski 2 kat artmaktadır. Bu iyi huylu inflamasyonlar ve solunum enfeksiyonları nazofarinks mukusunu kansere duyarlı hale getirmektedir [11].

2.2.6. Alkol

Alkol tüketimi nazofarinks kanseri ile karmaşık bir şekilde ilişkilidir. Birçok çalışmada NF kanseri ile ilişkili güçlü bir kanıt olmadığını göstermiştir. Yakın zamanda yapılan bir meta-analiz, yüksek alkolün tüketiminin, nazofaringeal kanser riskinde önemli bir artış ile ilişkili olduğunu bizlere göstermiştir [11].

2.2.7. Sigara

Sigara kullanımının NF kanser ilişkisi doz bağımlıdır. Bir meta-analizde sigara içenlerin sigara içmeyenlere göre %60 daha fazla NF kanseri geliştiği gösterilmiştir [11].

2.2.8. Mesleki Tozlar

Ahşap talaşına maruz kalmak NF kanseri için bir risk faktörüdür. İngiltere ve Amerika Birleşik Devletleri'ndeki 29. 000 ahşap işçisi üzerinde yapılan bir araştırmanın sonuçları talaşa maruz kalma ile NF kanseri arasındaki ilişkiyi göstermiştir. Birçok çalışmada da formaldehite maruz kalma ile artan NF kanser ilişkisi gösterilmiştir. NF kanser riskini arttıran diğer kimyasallar; kimyasalların buhar ve dumanı, pamuk tozu, yanıcı ürünler, fenoksi asit ve klorofenoldur [11].

2.2.9. Yaş ve Cinsiyet

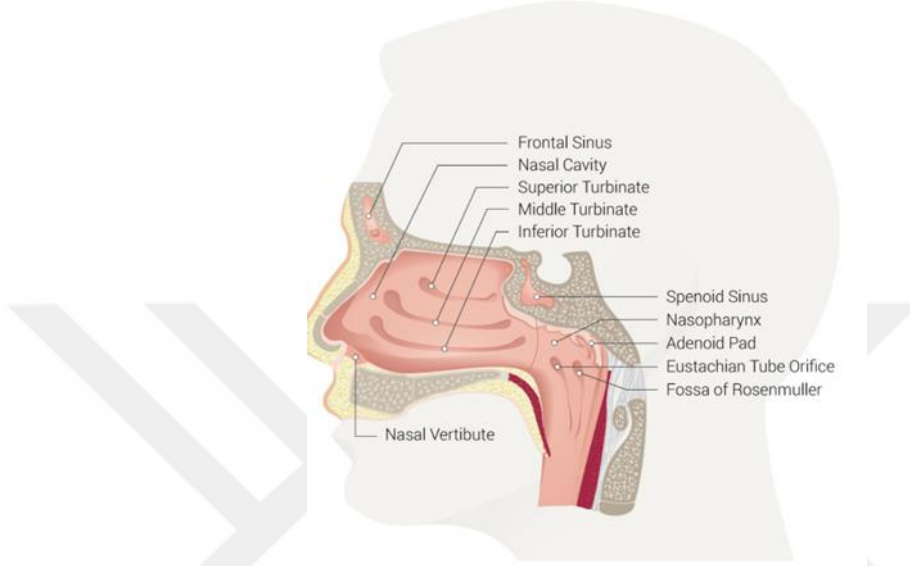
NF kanser insidansı erkeklerde kadınlara göre 2-3 kat daha fazladır. NF kanser insidansı en sık 50-59 yaş aralığında görülür. Bu yaşlardan sonra insidansı giderek azalır. Orta riskli bölgeler de adolesan ve genç yetişkin kişilerde insidans artış göstermektedir [11].

2.2.10. Sosyoekonomik Düzey

Düşük sosyoekonomik düzeyli topluluklarda NF kanseri daha sık görülür. Depolanmış yiyecek tüketimi en önemli risk faktörlerindendir. Bu yiyecekler daha

ucuz ve ulaşılabilir olduğu için sosyoekonomik düzeyi düşük topluluklarda daha çok tüketilir[11].

2.3. NAZOFARİNK ANATOMİSİ



Şekil 1. Nazofarinks ve komşu yapılarla ilişkisini gösteren sagittal kesiti [13, 14]

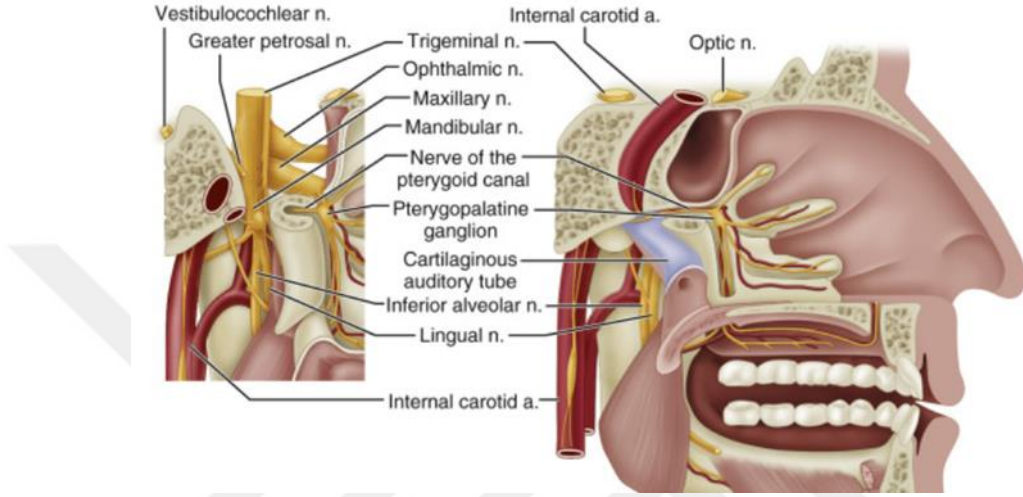
Nazofarinksin komşu yapılarla ilişkisi şekil 1’de gösterilmiştir. Nazofarinks, üstte kafa tabanı ve altta yumuşak damak tarafından sınırlanan farenksin en üst bölümünü temsil eder. Nazofarinks, nazal kaviteyi orofarinkse bağlar ve östaki borusu açıklıklarını ve adenoidleri içerir. Nazofarinks sınırlarını üstte kafa tabanı, önde nazal kavite, arkada arka farinks duvarı, altta yumuşak damak ve yanlarda medial pterygoid plaka ve superior konstrüktör pharyngeal kaslar oluşturur [13, 14].

Nazofarinksin ön-arka çapı yaklaşık 2 cm, yüksekliği ise yaklaşık 4 cm’dir. Nazofarinks içinde östaki borusu açıklığı posterolateral duvarda bulunur. Torus tubarius, östaki borusunun açıklığının hemen arkasında bulunur. Rosenmüller fossası torus tubarius’un üst ve arka kısmında yer alır. Adenoidler nazofarinksin çatısında ve arka duvarında bulunur.

Nazofarinks, burun pasajlarını orofarenks yoluyla larinks ve trakeaya bağlayan üst solunum yolu sisteminin bir bileşenidir. Nazofarinkse özgü kaslar, orta kulak boşluğu ile nazofarinks arasındaki atmosferik basıncın dengelenmesine ve

havalandırmanın kontrolüne yardımcı olan östaki tüplerinin açılmasını kontrol eder. Nazofarinks ses rezonansına ve üretimine katkıda bulunur. Nazofarinksin tıkanması ses değişikliklerine (hiponazal) yol açar [15, 16]

2.3.1. Damar, Lenfatik ve Sinir Anatomisi



Şekil 2. Nazofarinksin lateralinden orta hatta doğru sagittal kesit [17]

Nazofarinksin vasküler beslenmesi internal karotid arter (mandibular arter), maksiller arter (pterygopalatin arter), fasiyal arter (çıkan palatin arter) ve çıkan faringeal arterin (superior faringeal arter) dalları tarafından sağlanır.

Venöz drenaj parafaringeal venöz pleksus yoluyla olur. Pleksus retrofaringeal ve fasiyal venlere derene olur. Bu venlerin her ikisi de internal juguler vene drene olur.

Nazofarinksin lenfatik drenajı özellikle nazofaringeal karsinomlu hastalar için klinik olarak önemlidir. İlk lenf toplama sistemi, nazal atriyum, konkalar ve arka zemin içindeki benzer bir ağa bağlı olan mukoza zarı içindeki bir kılcal ağıdır. Oradan, birinci kademe lenf nodları olan retrofaringeal lenf nodlarına drene olur. Retrofaringeal nodlar, internal juguler lenf nodlarına drene olur.

Sfenoid kemik nazofarinksin mukoza ve faringobaziler fasyasının superiorunda yer alır. Birkaç kraniyal sinir bu bölgede kafatasının tabanından çıkar. Sfenoidde bulunan kritik foraminalar arasında superior orbital fissür (kraniyal sinirler

III, IV, V [oftalmik bölüm] ve VI), foramen rotundum (kraniyal sinir V [maksiller bölüm]), foramen ovale (kraniyal sinir V [mandibular bölüm]) ve foramen spinosum (kraniyal sinir V'in rekürren dalı [mandibular bölüm]) bulunur. Foramen lacerum, sfenoid ve temporal kemiklerin birleşmesiyle oluşur. İnternal karotid arter foramen lacerum'un superior açıklığı üzerinden geçer ancak forameninden geçmez. Pterygoid kanalın siniri ve çıkan farengeal arterin meningeal dalı foramen lacerumdan geçer. Nazofarinksin lateral duvarının üst tarafındaki mukozanın derininde süperior farengeal konstriktör kas bulunur. Bu kasın ötesinde, temporal kemikteki juguler forameninden kafatasının tabanından çıkan kraniyal sinirler IX, X ve XI ile temporal kemiğin hipoglossal kanalından kafatasının tabanından çıkan kraniyal sinir XII bulunur [18]. Östaki borusu açıklığının önündeki duysal innervasyon, sfenopalatin gangliyonundan geçen trigeminal sinirin maksiller dalıyla sağlanır. Glossopharyngeal sinir posterior duysal innervasyon sağlar. Nazofarinksten kaynaklanan kaslar, trigeminal sinirin mandibular dalı tarafından sağlanan tensör veli palatini kası dışında, motor desteğini vagus sinirinden alır [13]. Şekil 2'de bu sinirler sagittal kesitte gösterilmektedir.

2.3.2. Kas Anatomisi

Nazofarinks ile ilişkili birincil kaslar, tümü östaki borusu açıklığından kaynaklanan tensör veli palatini, levator veli palatini ve salpingopharyngeus'tur. Tensör veli palatini yumuşak damağı gerer ve levator veli palatini yumuşak damağı yükselterek yutma sırasında nazofarinksin orofarenksten ayrılmasını sağlar. Salpingopharyngeus ayrıca farenksi yükselterek yutmaya yardımcı olur. Ek olarak, bu kasların üçü de yutkunma sırasında östaki borusu ağızını açarak orta kulak boşluğu ile nazofarinks arasındaki atmosfer basıncını dengelemeye yardımcı olur [13].

2.4. NAZOFARİNKS KARSİNOMUNUN HİSTOPATOLOJİSİ

Nazofaringeal bölgenin malign tümörleri genellikle karsinomlardır (%90), lezyonların yaklaşık %5'ini lenfomalar oluşturur. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından NF kanserlerinin güncel patolojik sınıflandırması üç ana kategori içerir: keratinize skuamöz hücreli karsinom (eski adıyla WHO tip 1), keratinize olmayan

skuamöz hücreli karsinom (diferansiye veya eski WHO tip 2 lezyonlar ve andiferansiye veya eski WHO tip 3 lezyonları) ve yakın zamanda tanımlanmış bazaloid skuamöz hücreli karsinom.

Histolojik testte, keratinize skuamöz hücreli karsinomlar, hücreler arası köprülerle iyi bir şekilde farklılaşmış görünmektedir. Bu lezyonlar karsinomların yaklaşık %20'sini oluşturur.

NF kanserlerinin %30-%40'ını temsil eden diferansiye keratinize olmayan karsinomlar, iyi tanımlanmış skuamöz hücre özelliklerinden yoksundur ancak skuamöz hücre histolojisinin "kaldırım taşı modeli" özelliğini göstermeye devam eder.

Karsinomların %40-%50'sini oluşturan andiferansiye keratinize olmayan karsinomlar, daha önce lenfoepitelyomalar olarak da bilinirler ve bir lenfoplazmasitik infiltrat ile karakterize edilirler. Sitolojik testte hücrelerin çekirdeklerinin şekilleri yuvarlaktan ovale değişen belirgin nükleollü şekilde tek tip görünür. Farklı histolojik tiplerin sıklığı coğrafi bölgeye göre değişir. Amerika Birleşik Devletleri'nde çoğunda keratinize skuamöz hücre histolojik bulguları bulunurken, Asya'da andiferansiye keratinize olmayan histolojik tip açık ara en yaygın olanıdır [19].

2.4.1. EBV ve Nazofarinks Karsinomu

Nazofarinks kanseri ve EBV arasındaki ilişki ilk olarak 1966'da gösterilmiştir. Nazofarinks kanser hücreleri, EBV enfekte hücrelere karşı yönlendirilmiş çökeltici antikorlar içerir. Farklı ülkelerde gerçekleştirilen birçok çalışma, nazofarinks kanserli hastalarda viral kapsid antijenine (VCA) ve erken antijenin yaygın bileşenine (EA) yönelik IgG ve IgA antikorlarının yüksek seviyelerini göstermiştir. IgA antiVCA antikor yanıtı, nazofarinks kanseri için en spesifik olanıdır ve indirekt immünofloresan testiyle vakalarının %80 ila %85'inde kolayca tespit edilebilir. Tedaviye iyi yanıt veren hastaların antikor titrelerinde düşüşler görülürken titredeki artışlar hastalığın ilerlemesi ile ilişkilidir. VCA ve EA antikorlarına ek olarak, normal bireylerin %7'sinin ve diğer kanserli hastaların %14'ünün aksine, nazofarinks kanser hastalarının yaklaşık %90'ında EBV nükleer

antijenine (EBNA)-I karşı artmış IgA antikor seviyeleri bulunmuştur; bu bulgu, Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA) testinin daha yaygın olarak kullanılan IgA-VCA immünofloresan testini tamamlayıcı yararlı bir tarama testi olabileceğini düşündürmektedir. Son zamanlarda, NPC'li hastalarda EBV replikasyon aktivatörüne (ZEBRA) karşı IgG antikorları bulunmuştur. ELISA testi ile de tespit edilebilen IgG antiZEBRA antikorları, IgA VCA'nın negatif olduğu NPC vakalarının %25'inde tespit edilebilmektedir. Bu antikorum titrelerinin belirlenmesi, kötü prognozlu nazofarinks kanser hastalarının uzak metastaz gelişimi açısından yüksek risk altında olanlardan ayırt edilmesinde prognostik değere sahip olabilir [20]. Hong Kong'lu araştırmacılar radyoterapiden 1 hafta sonra EBV DNA düzeylerinin kötü sonuçlarla ilişkili olduğunu gösterdiler. Saptanabilir EBV DNA'sı olanlar için 2 yıllık genel sağkalım (OS) %56.3 iken, saptanabilir EBV DNA'sı olmayanlarda bu oran %96,7'ydi. NF kanserli 10.732 hastayı içeren 23 çalışmanın güncel bir meta-analizinde, OS için tedavi öncesi EBV DNA seviyelerinin ve tedavi sonrası plazma EBV seviyelerinin tahmini risk oranları sırasıyla (%95 güven aralığı) 2.78 (%95 CI, 2. 19-3. 55) ve 5,43 (%95 CI, 2, 72-10, 82) idi [21].

2.5. NAZOFARİNK KARSİNOMU KLİNİK BULGULAR

NF kanseri erken evrelerde genellikle asemptomatiktir. Bu nedenle çoğu hastaya ileri evrede teşhis konur. Genellikle en yaygın şikayet boyunda ağrısız kitledir. Wei ve Sham, NF kanseri hastalarının semptomlarını dört kategoriye ayırdı: (1) nazofarinkste bir tümör kitlesinin varlığından kaynaklanan semptomlar (burun kanaması, burun tıkanıklığı ve akıntı), (2) östaki borusu disfonksiyonu ile ilişkili semptomlar (işitme kaybı, tintinus), (3) tümörün kafa tabanı uzantısı ile ilişkili semptomlar (baş ağrısı, diplopi, yüz ağrısı ve uyuşma) ve (4) boyun kitleleridir. En sık tutulan kraniyal sinirler, sırasıyla yüzde uyuşma diplopiye neden olan V. ve VI. kraniyal sinirlerdir [22]. Washington Üniversitesi çalışmasında, muayenede hastaların %66'sında ipsilateral boyun kitlesi, %28'inde kontrateral boyun kitlesi olduğu tespit edildi, ancak hastaların sadece %35'i boyunda kitle şikayeti olduğunu bildirmiştir. Klinik olarak tutulu boyun lenf nodu olan hastaların %60'ında ipsilateral seviye 2 lenf nodları ve %32'sinde ipsilateral seviye 5 lenf nodları büyümüştür. Çalışmada en sık tutulan kraniyal sinirler, hastaların %15'inde VI. , %7.7'sinde V. ve

hastaların %5.6'sında VIII, X ve XII. kraniyal sinirdi [23].

2.6. NAZOFARİNK KARSİNOMU KLİNİK TANI

NF kanserli hastaların ilk değerlendirmesi özellikle nodal tutulumu dikkat edilecek bir öykü ve fizik muayeneyi içermelidir.

Mukozal yüzeylerin tutulumunu belirlemek için hastalara fleksibl fiberoptik nazofaringoskopi yapılmalıdır. İlk olarak primer lezyondan biyopsi alınmalıdır. Bu prosedür belirsiz sonuçlar verirse, potansiyel olarak tutulmuş bir lenf nodundan iğne biyopsisi yapılmalıdır.

Baş ve boyun bilgisayarlı tomografisi (BT) ve manyetik rezonans görüntülemesi (MRG), hem tümörün kafatası tabanındaki kemik yapılara erozyonunu hem de retrofarengeal ve servikal lenfadenopatiji değerlendirmede yararlıdır. Aynı bilgiler sıklıkla BT ve MRG tarafından sağlansa da, bazı araştırmalar MRG'nin nazofarinks dışındaki yumuşak doku invazyonunu ve retrofarengeal lenf nodu tutulumunun boyutunu belirlemede daha yararlı olabileceğini düşündürmektedir.

Pozitron emisyon tomografisi (PET/BT) evreleme için yararlı olabilir. Uzak metastazları saptanamada ve servikal lenf nodu tutulumlarını tesbit etmede duyarlılığı yüksek bir görüntüleme yöntemidir.

Tanısal değerlendirmenin tamamlanması, rutin tam kan sayımı, biyokimya paneli ve göğüs radyografisinin alınmasını içerir [24].

2.7. NAZOFARİNK KANSERİ EVRELEMESİ

Kuzey Amerika ve Avrupa'da en yaygın kullanılan sistemler American Joint Committee on Cancer (AJCC) sistemleridir.

The Union for International Cancer Control (UICC) ve AJCC; NF kanseri için tümör, lenf nodu, metastaz(TNM) Sınıflandırması, hastaların tedavi ve tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi için en doğru prognostik araç olmaya devam etmektedir.

Bu evreleme sisteminin yedinci baskısı 2009'da yayınlandı ve yakın zamanda 2016'da güncellendi (sekizinci baskı), birincil ve nodal hastalık evrelemesini ve evre gruplarını daha da geliştirdi.

Tablo 2’de belirtilen sınıflandırmadaki revizyonlardan biri, önceki sınıflamada olmayan T0 evresinin eklenmesidir. Primer lokalizasyonda tümör tanımlanamayan ancak EBV pozitif servikal lenf nodu tutulumu olan tümörler için T0 aşaması eklendi. İkinci revizyon, parafaringeal uzantıdan medial pterygoid, lateral pterygoid ve prevertebral kasların tümör tutulumuna kadar ki kısım T2 olarak tanımlandı. Üçüncü revizyon, önceki sınıflandırmada T4 kriterleri olan “çiğneme alanı” ve “infratemporal fossa”nın, belirsizliği önlemek için yumuşak doku tutulumunun spesifik bir tanımı olan lateral pterygoid kasın lateral yüzeyinin ötesinde olan tutulumlar olarak değiştirildi. Dördüncü revizyon, supraklaviküler fossa için önceki evrelemede N3b kriterinin alt boyun olarak değiştirilmesidir. N3a ve N3b tek bir N3 olarak sınıflandırıldı. Krikoid kıkırdağın kaudal sınırının altında ki lenf nodu tutulumu ve/veya >6 cm lenf nodu tutulumu N3 olarak kabul edildi [25].

Tablo 2. Nazofaringeal karsinom için UICC/AJCC evreleme sisteminin yedinci ve sekizinci baskı arasındaki karşılaştırma [25]

7. Baskı		8. Baskı	
Primer Tümör (T)			
Tx	Tümör değerlendirilemedi	Tx	Tümör değerlendirilemedi
		T0	Tümör tanımlanamadı fakat EBV(+) servikal nodu mevcut
Tis	İnsitu tümör	Tis	İnsitu tümör
T1	Nazofarenkse sınırlı hastalık veya parafaringeal tutulum olmadan orofarinks ya da nazal kaviteye uzanım	T1	Nazofarenkse sınırlı hastalık veya parafaringeal tutulum olmadan orofarinks ya da nazal kaviteye uzanım
T2	Parafaringeal boşluk tutulumu	T2	Parafaringeal boşluk tutulumu veya komşu yumuşak doku (mediyal ve lateral pterigoid kaslar, prevertebral kaslar) tutulumu
T3	Kafa tabanı ve/veya Paranasal sinüs invazyonu	T3	Kafa tabanı, Servikal vertebra, Pterigoid yapılar ve/veya Paranasal sinüs invazyonu
T4	İntrakraniyel uzanım, hipofarinks, orbita, kraniyal sinir tutulumu, infratemporal boşluk, mastikatör boşluk	T4	İntrakraniyel uzanım, hipofarinks, orbita, kraniyal sinir tutulumu, parotis bezi, ve/veya lateral pterigoid kasın ötesine yumuşak doku invazyonu
Bölgesel lenf nodu (N)			
Nx	Bölgesel lenf nodu değerlendirilemedi	Nx	Bölgesel lenf nodu değerlendirilemedi
N0	Bölgesel lenfatiklerde tutulum yok	N0	Bölgesel lenfatiklerde tutulum yok
N1	Boyunda tek taraflı ve/veya tek ya da çift taraflı retrofaringeal lenf nodlarında 6 cm'den küçük, supraklaviküler fossa sınırından yukarıda metastazlar	N1	Boyunda tek taraflı ve/veya tek ya da çift taraflı retrofaringeal lenf nodlarında 6 cm'den küçük, krikoidin kaudal sınırından yukarıda metastazlar
N2	Boyunda çift taraflı 6 cm'den küçük, supraklaviküler fossa sınırından yukarıda metastazlar	N2	Boyunda çift taraflı 6 cm'den küçük, krikoidin kaudal sınırından yukarıda metastazlar
N3a	6 cm'den büyük tutulum	N3	Tek veya çift taraflı 6 cm'den büyük ve/veya krikoidin kaudal sınırının altına uzanım
N3b	Supraklaviküler fossa tutulumu		
Uzak metastaz (M)			
M0	Uzak metastaz yok	M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var	M1	Uzak metastaz var
Evre			
1	T1N0M0	1	T1N0M0
2	T1N1M0, T2N0-1M0,	2	T1N1M0, T2N0-1M0,
3	T1-2N2M0, T3N0-2M0	3	T0-2N2M0, T3N0-2M0
4a	T4N0-2M0	4a	T4N0-2 veya herhangi T N3 M0
4b	Herhangi T N3M0	4b	Herhangi T herhangi N M1
4c	Herhangi T herhangi N M1		

EBV, Ebstein-Barr virüs

2.8. NAZOFARİNGKS KANSERİNDE STANDART TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Nazofaringeal bölgenin cerrahi olarak çıkarılması ve tümörlerin yeterli tümör marjları ile rezeksiyonu uzun zamandır zor olmuştur. Bu nedenlerden dolayı, birincil tedavi genellikle erken evre hastalık için radyoterapi ve lokal ileri hastalık için kemoradyoterapiden oluşmaktadır [26].

2.8.1. Tek Tedavi Modalitesi

MD Anderson Cancer Center (MDACC) serisi, yalnızca radyoterapi ile tedavi edilen geniş bir hasta popülasyonunda uzun vadeli sonuçları aydınlatmıştır. Araştırmacılar, 1992 yılındaki AJCC evreleme sistemini kullanarak, tek değişkenli ve çok değişkenli analizlerde ileri evre T kategorisi, skuamöz histolojik tip ve kranial sinir tutulumunu lokal kontrol için kötü prognostik faktör olduğunu bulmuşlardır. T1, T2, T3 ve T4 kategorileri için beş yıllık lokal kontrol oranları sırasıyla %93, %79, %68 ve %53 idi. Diğer daha küçük serilerde de benzer sonuçlar gözlemlendi. MDACC sonuçları, erken evre lezyonlar için tek başına radyoterapiyle iyi bir tümör kontrolünün sağlanabileceğini gösteriyor, ancak daha ileri evre lezyonlar için kombinasyon tedavisi seçeneklerinin dikkate alınması gerektiğini de vurguluyor. Kombine kemoradyoterapi yaklaşımı ve gelişen radyoterapi teknikleriyle önemli ilerlemeler kaydedilmektedir. Alternatif fraksiyonasyon planları ilk önce araştırılmış olsa da, yoğunluk ayarlı radyoterapinin (IMRT) kullanımıyla ilişkili iyileşen tedavi oranları, bu tekniği radyoterapi tercihi haline getirmiştir [27].

2.8.2. Kombine Tedavi Modalitesi

Intergroup study 0099 kombine tedavi modalitesi ile sağkalım oranlarında çarpıcı bir iyileşme gösterdi. Deneme, Güneybatı Onkoloji Grubu için Veri Güvenliği ve İzleme Komitesi tarafından ön sonuçların gözden geçirilmesinden sonra planlı bir ara analizle (Ekim 1995) kapatıldı. Standart radyoterapi ile tedavi edilen hastalar, 1.8-2.0 Gy'lik günlük fraksiyonlar halinde toplamda 70 Gy aldı. Kombine modalite koluna kayıtlı hastalar radyoterapinin 1. , 22. ve 43. günlerinde 100 mg/m2

sisplatin almışlar. Radyoterapiden sonra her 3 haftada bir sisplatin (80 mg/m²) ve 5-FU (1000 mg/m²) olacak şekilde 3 kür kemoterapi almışlar. Kombine modalite kolunda hem hastalıksız sağkalım (DFS) hem de genel sağkalım(OS)'de istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme, hem ilk analizde hem de araştırmanın 2001'de yayınlanan son güncellemesinde belgelenmiştir. Keratinize skuamöz hücreli karsinom histolojik tipi (WHO tip 1) olan hastalar için 5 yıllık OS %37, diferansiye nonkeratinize histolojik tip (WHO tip 2) %55 ve andiferansiye nonkeratinize histolojik tip (WHO tip 3) %60 olarak bulunmuştur. Bu dönüm noktası çalışma, NF kanseri için yeni bir tedavi standardı tanımlamıştır [28].

Birçok çalışma eş zamanlı kemoradyoterapinin evre III ve IV hastalıktaki rolünü açıkça ortaya koymasına rağmen, evre II hastalıktaki rolü belirsizdi. Chen ve ark. 1992 yılında Çin'de yapılan bir çalışmada evre II (büyük çoğunluğu AJCC evre II) hastalığı olan 230 hastayı ya tek başına radyoterapiye ya da haftalık sisplatin ile eş zamanlı kemoradyoterapiye randomize etti. Beş yıllık medyan takipte, 5 yıllık OS %94,5'e karşı %85,8 (p = 0, 007) ve PFS %87,9'a karşı %77,8 (p = 0,017) idi, her ikisi de kombine tedavi kolunu destekliyordu. Bu çalışma, evre II hastalığı olan hastaların da kombine modalite tedavisi alması gerektiğini daha kesin bir şekilde ortaya koymaktadır [29].

NF kanseri için kombinasyon kemoterapisi ve radyoterapiyi araştıran birçok çalışma yapılmıştır. Şimdiye kadar, bu çalışmalarda tek başına radyoterapi ile karşılaştırıldığında neoadjuvan veya adjuvan kemoterapi için hiçbir fayda gösterilmemiştir. Benzer şekilde, 1753 hastayı içeren 8 randomize çalışmanın birleştirilmiş verilerini kullanan yeni bir meta-analiz, eş zamanlı kemoradyoterapi için anlamlı bir tedavi etkisi görülmesine rağmen, ne neoadjuvan ne de adjuvan kemoterapinin tek başına radyoterapiye göre hiçbir OS yararı göstermedi. Bununla birlikte, eşzamanlı kemoradyoterapiye indüksiyon ve/veya adjuvan kemoterapi eklenmesinin uzak metastaz riskini azaltarak ek bir avantaj sağlayıp sağlayamayacağı sorusu yanıtızsız kalmaktadır [30].

Meta-analysis of chemotherapy in nasopharynx carcinoma (MAC-NPC) meta analiz çalışmasında; 26 çalışma ve 7. 080 hasta dahil edilmiştir. Kemoterapinin eklenmesi, 5 ve 10 yılda sırasıyla %6,1 ve %8,4 mutlak sağkalım artışı ile ölüm

riskini azaltmıştır. En büyük etki konkomitan + adjuvan, indüksiyon (her iki kolda da konkomitan ile) ve konkomitan kemoterapi için gözlenmiştir. Kemoterapinin yararı progresyonsuz sağkalım, kanser mortalitesi, lokorejyonel kontrol ve uzak kontroldeki iyileşme ile de gösterilmiştir. Hasta yaşı ile kemoterapi etkisi arasında anlamlı bir etkileşim vardı. Bu güncellenmiş meta-analiz, konkomitan kemoterapi ve konkomitan + adjuvan kemoterapinin yararını doğrulamakta ve konkomitan kemoterapiye indüksiyon veya adjuvan kemoterapinin eklenmesinin tümör kontrolünü ve sağkalımı iyileştirdiğini göstermektedir. Kemoterapinin faydası hasta yaşı arttıkça azalmaktadır [31].

Yakın tarihli bir Faz III (n = 508) çalışması, lokal ileri nazofaringeal kanserli hastalarda eşzamanlı kemoradyoterapiye ek olarak adjuvan kemoterapiyi tek başına eşzamanlı kemoradyoterapiyle karşılaştırdı. Tüm hastalar eş zamanlı olarak haftalık sisplatin (40 mg/m²) almıştır. Hastalar, tedaviden sonra adjuvan 3 kür 5-FU ve sisplatin (251 hasta) randomize edilirken, 257 hasta gözlem için randomize edildi. İki yıllık hatasız sağkalım, adjuvan grubunda %86 ve gözlem grubunda %84 idi (p=0.13). Yazarlar, adjuvan kemoterapinin hiçbir yararı olmadığı sonucuna varmışlardır. Bu çalışmanın sınırlamaları arasında kısa takip süresi (medyan 37,8 ay), çalışmanın noninferiority bir çalışma olarak tasarlanmadığı gerçeği ve sınırda bir p değeri olmasıdır. Şu anda, National Comprehensive Cancer Network (NCCN) kılavuzları adjuvan kemoterapi kullanımını önermeye devam etmektedir. Ancak, ihmal edilmesi kategori 2B tedavi önerisi olarak mevcuttur. Dolaşımdaki EBV DNA'nın hangi hastaların uzak metastaz açısından yüksek risk altında olduğunu ve ek kemoterapiden en fazla fayda sağlayabileceğini daha iyi belirlemek için kullanılıp kullanılamayacağını belirlemek için birçok çalışma devam etmektedir [32].

Lokal ileri evre nazofarinks kanserli hastalarda yapılan faz II çalışmaları, hem neoadjuvan ortamda hem de platinlerle eşzamanlı tedavide ve eş zamanlı bir rejimin parçası olarak paklitaksel ile olumlu sonuçlar göstermiştir [33]. Bununla birlikte, taksan bazlı indüksiyon kemoterapisini takiben eşzamanlı kemoradyoterapiyi tek başına eşzamanlı kemoradyoterapi ile karşılaştıran DeCIDE ve PARADIGM Faz III çalışmaları, şimdiye kadar indüksiyon kemoterapisine (2 yılda) dair bir avantaj gösteremedi. Bununla birlikte, DeCIDE çalışmasında görülen nispeten düşük uzak

metastaz insidansı daha uzun takip ile genel sağkalım avantajına dönüşebilir. Bu soruyu daha fazla ele almak için, uluslararası Groupe Oncologie Radiothérapie Tête et Cou (GORTEC) tarafından 2009 yılında bir Faz III denemesi açıldı ve NF hastaları, docetaxel, cisplatin ve 5-FU ile indüksiyon kemoterapisi ve ardından sisplatin ile eşzamanlı kemoradyoterapi alacak şekilde randomize edilip diğer tarafta tek başına sisplatin bazlı eş zamanlı kemoradyoterapi alan kolla karşılaştırılacaktır. Bu çalışma halen devam etmektedir [34, 35]. Aksine Çin’de yapılan 3 çalışmada indüksiyon kemoterapinin sağ kalım faydası gösterilmiştir. Yuan ve ark. , çok merkezli, randomize, kontrollü, faz 3 bir çalışmada, indüksiyon kemoterapisi ve eşzamanlı kemoradyoterapi olarak gemitabin ve sisplatin ile sadece eşzamanlı kemoradyoterapi karşılaştırılmıştır. Çalışmaya toplam 480 hasta dahil edilmiştir (indüksiyon kemoterapisi grubunda 242 hasta ve standart tedavi grubunda 238 hasta). Ortanca 42,7 aylık takip süresinde, 3 yıllık nüksüz sağkalım indüksiyon kemoterapisi grubunda %85, 3 ve standart tedavi grubunda %76,5 olmuştur. Genel sağkalım 3 yılda sırasıyla %94,6 ve %90,3 olmuştur. Kemoradyoterapiye eklenen indüksiyon kemoterapisi, lokoregional ileri evre nazofarinks karsinomlu hastalarda tek başına kemoradyoterapiye kıyasla nüksüz sağkalımı ve genel sağkalımı önemli ölçüde iyileştirmiştir [36]. Ying ve ark. , faz 3, çok merkezli, randomize kontrollü bir çalışma yaptı. Daha önce tedavi edilmemiş, evre III-IVB (T3-4N0 hariç) nazofarinks karsinomu olan, 18-59 yaş arası, ciddi komorbiditesi olmayan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Uygun hastalar rastgele (1:1) indüksiyon kemoterapisi artı eşzamanlı kemoradyoterapi veya sadece eşzamanlı kemoradyoterapi uygulandı. Ortanca 45 aylık takip sonrasında, 3 yıllık hastalıksız sağkalım indüksiyon kemoterapisi artı eşzamanlı kemoradyoterapi grubunda %80 (%95 CI 75-85) ve sadece eşzamanlı kemoradyoterapi grubunda %72 (%66-78) olmuştur (p=0. 034) [37]. Qi ve ark.,randomize, faz 3 bir çalışmada Medyan 82, 6 aylık takip sonrasında, 5 yıllık DFS oranı indüksiyon kemoterapiyi takiben KRT uygulanan grupta %73, 4, tek başına KRT uygulanan grupta ise %63, 1 olmuştur (p = 0,007). Beş yıllık OS oranı indüksiyon kemoterapiyi takiben KRT grubunda %80,8 iken tek başına KRT grubunda %76,8 olarak bulunmuştur (p = 0,040) [38].

Alternatif radyoterapi şemaları üzerinede çalışmalar yapılmıştır. Bunlardan biri baş ve boyun kanserli 1476 (435 faringeal tümör) hastanın yer aldığı büyük bir

randomize Danimarka çalışmasında, haftada altı kez 2 Gy fraksiyonu toplam 66-68 Gy doza kadar kullanan akselere bir fraksiyonasyon rejimi, aynı toplam doza sahip konvansiyonel bir fraksiyonasyon rejimi ile karşılaştırılmıştır. Nazofaringeal tümörlerde dahil bu denemede, akselere fraksiyonasyon, önemli ölçüde iyileştirilmiş lokoregional kontrol ve hastalığa spesifik sağkalım (DSS) ile sonuçlanmış, ancak OS katkısı gösterilememiştir [39].

Aynı fraksiyonasyon şeması, eşzamanlı kemoterapi ile birlikte veya kemoterapi olmadan, lokal ileri nazofaringeal kanserli 189 hastadan oluşan Hong Kong Nazofaringeal Çalışma Grubundan bir çalışmada değerlendirildi. Hastalar rastgele 4 koldan birine atandı: (1) tek başına konvansiyonel fraksiyonasyon, (2) tek başına akselere fraksiyonasyon, (3) eşzamanlı sisplatin ve 5-FU ile konvansiyonel fraksiyonasyon ve (4) eşzamanlı sisplatin ve 5-FU ile akselere fraksiyonasyon. 2.9 yıllık takipte, eş zamanlı kemoterapi (kol 4) ile akselere fraksiyonasyon, %97'ye karşı %70 (kol 1), %63 (kol 2) ve %74 (kol 3) progresyonsuz sağkalım (PFS) ile en önemli tümör kontrolünü sağladı. Ancak OS katkısı gösterilemedi. Kombine kemoterapi ile akselere fraksiyonasyon kolunda akut ve geç toksisitede önemli bir artış da kaydedilmiştir. Nazofarinks kanserinde haftada 5 gün konvansiyonel fraksiyonasyon RT ile KT birlikte uygulanması standart tedavi yaklaşımıdır [40].

2.8.3. EBV odaklı adjuvan kemoterapi

Lokal ileri NF için radyoterapi veya kemoradyoterapi ile birincil tedaviyi takiben rezidüel plazma EBV DNA'sı olan hastalar için kişiselleştirilmiş tedavi uygulayan çok merkezli, randomize, kontrollü bir çalışma gerçekleştirilmiştir. Birincil tedaviyi takiben rezidüel plazma EBV DNA'sına (> 0 kopya/mL) sahip olduğu bulunan hastalar ayrıca sisplatin-gemcitabin ile adjuvan kemoterapi ile tedavi edilmiş. Çalışma, adjuvan tedavi almayan saptanabilir EBV DNA'sı olanlarla karşılaştırıldığında, adjuvan KT uygulanan rezidüel plazma EBV DNA'sı olan hastalarda sağkalımda iyileşme olmadığını bulmuştur [41]. Bu nedenle, EBV DNA'nın NF'li hastalarda tedaviyi yönlendirmek, tedavi rejimlerini optimize etmek ve yanıtı izlemek için bir biyobelirteç olarak kullanılması umut verici olmakla birlikte daha çok randomize klinik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

2.8.4. Rekürren Nazofarinks Kanseri

2.8.4.1 Cerrahi

Boyunda dirençli veya tekrarlayan lenf nodu tutulumlarında tercih edilen tedavi cerrahi rezeksiyondur. Bununla birlikte, nükseden nazofaringeal kanserin birincil bölgede cerrahi tedavisi, yeterli eksizyon ve cerrahi sınırların elde edilmesindeki zorluklar nedeniyle tercih edilmemektedir [42]. Salvaj nazofarinjektomi, en yaygınları transpalatal, transmandibular ve transmaksiller yaklaşım olan birkaç farklı yaklaşım ile gerçekleştirilebilir. Transnazal yaklaşım ve endoskopik yaklaşım gibi minimal invaziv teknikler de seçilmiş bir grup hastada başarıyla kullanılmıştır. Cerrahi yaklaşımın seçimi, tümörün boyutuna ve konumuna göre belirlenir. Genel olarak, rekürren NF kanserinin cerrahi tedavisi tartışmalıdır, ancak iyi seçilmiş bazı vakalarda makul bir hastalıksız dönem sunabilir [43].

2.8.4.2 Yeniden ışınlama

Yeniden ışınlama, nazofarinks içinde tekrarlayan nazofaringeal kanser için tedavinin temel taşı olmaya devam etmektedir. Tekrar ışınlama ile ilgili yan etkiler genellikle trismus, striktür, gastrostomi gerektiren disfaji, iştme kaybı, tek taraflı körlük, kranial nöropati, temporal lob nekrozu ve endokrinopatiler ile ilişkilendirilmiştir. Bununla birlikte daha kesin doz uygulamasına izin veren radyoterapi tekniklerinin gelişimi ve tedavi planlaması sırasında daha kesin tümör tanımlamasına izin veren görüntüleme teknikleri terapötik oranı önemli ölçüde iyileştirmiştir.

Genel olarak nükste erken evre ve nüks edene kadar geçen daha uzun süre, yeniden ışınlama için daha iyi sonuçlarla ilişkilidir. Daha yüksek dozlar (≥ 60 Gy) daha düşük dozlardan daha etkilidir ve tek başına EBRT ile, radyocerrahi veya brakiterapi (intrakaviter veya interstisyel tedavi) ile birlikte uygulanabilir [44-46].

Hua ve ark. 2001 ve 2006 yılları arasında IMRT ile yeniden ışınlanan NF'li 151 hastayı inceledi. Rekürren evre I, II, III ve IV için sırasıyla %71.4, %62.9, %35.5 ve %30.2'lik 5 yıllık bir OS belirlediler. Medyan yeniden ışınlama dozu 70.4

Gy (62.1-77.6 Gy) idi. Ciddi geç toksisiteler, %12.6 oranında kranial sinir felci, %13.2 oranında işitme kaybı ve %19.9 oranında görüntüleme ile saptanan radyonekrozdu. Qiu ve ark. 2003 ve 2009 yılları arasında IMRT ile tedavi edilen (medyan doz, 70 Gy) 70 hastayı yeniden ışınladı. İki yıllık lokal-bölgesel nüksüz sağkalım, DFS ve OS'yi sırasıyla %65.8, %65.8 ve %67.4 buldular. Hastaların %35,7'sinde kranial sinir felçleri, posterior nazal boşluk ülserasyonu ve sağırılık dahil olmak üzere önemli geç toksisite meydana geldi [47, 48].

Reirradiasyon için fraksiyone stereotaktik vücut radyoterapisi (SBRT), gelişmiş bir geç toksisite profili ile tatmin edici kontrol sağlayabilir. Stereotaktik radyocerrahi (SRS) ve SBRT, tümör hacminin ve bu anatomik alanı çevreleyen yakın kritik yapıların dışındaki radyasyon dozunun hızlı bir şekilde düşmesine izin verdiği için nüks baş ve boyun lezyonlarının umut verici tedavileridir. Cmelak ve ark., 1989-1995 yılları arasında 59 malign kafa tabanı lezyonu olan 47 hasta linak radyocerrahi ile tedavi edildi. On bir hasta primer nazofarinks karsinomu nedeniyle kemoterapisiz fraksiyone radyoterapi (64.8-70 Gy) sonrası nazofarinkse boost (7 Gy-16 Gy, medyan: 12 Gy) olarak radyocerrahi kullanılarak tedavi edildi. Standart fraksiyone radyoterapi sonrası nazofaringeal boost olarak radyocerrahi uygulanan 11 hastanın tümü lokal olarak kontrol altına alınmıştır (takip: 2-34 ay, medyan: 18). Ancak, bir hastada ilk radyocerrahi hacminin dışında bölgesel nüks nedeniyle ikinci bir radyocerrahi tedavi gerekmiştir. Lokal olarak nükseden 12 nazofaringeal lezyonun 7'si dahil olmak üzere, 48 nükseden/metastatik lezyonun 33'ü (%69) lokal olarak kontrol altına alınmıştır [49]. Chua ve ark. , Primer RT sonrası erken evre persistan ve nüks NF için kurtarma tedavisi olarak kullanıldığında lineer hızlandırıcı tabanlı SRS etkinliğini ve komplikasyonlarını değerlendirmek amacıyla mart 1998 ve Haziran 2001 tarihleri arasında, nazofarinkse sınırlı (rT1) veya nazal fossa veya parafarengeal alana sınırlı yayılımı olan (rT2) lokal persistan veya rekürren NF'li 18 hasta SRS ile tedavi edilmiştir. Yedi hasta persistan hastalık, sekiz hasta ilk nüks ve üç hasta ikinci nüks nedeniyle tedavi edilmiştir. Medyan SRS dozu %80 izodoz çizgisine 12, 5 Gy (dağılım 11-14) olarak uygulanmıştır. Tüm hastalara SRS sonrası seri nazofaringoskopi ve görüntüleme yapılmıştır. Ortanca takip süresi 26 aydı. Persistan hastalık için tedavi edilen hastalarda lokal kontrol oranı (%100; 7'de 7)

nüks hastalık için tedavi edilenlere göre (%46; 11'de 5) daha yüksekti. Aktüeryal 2 yıllık sağkalım oranı %86 idi [50].

2.9. RADYOTERAPİ TEKNİĞİ VE UYGULAMASI

Nazofaringeal kanser için tedavi sonuçları, görüntüleme tekniklerindeki ilerlemelerin yanı sıra radyoterapi tekniklerindeki ilerlemelerle önemli ölçüde iyileşmiştir. IMRT, eski tekniklere kıyasla daha özel tedavi, artan hastalık kontrolü ve azaltılmış toksisite sunar. İki boyutlu ve IMRT'nin karşılaştırıldığı 616 hastalı bir faz 3 çalışmada IMRT kolunda 5 yıllık OS %79,6, 2 boyutlu tedavi kolunda %67,1 bulunmuş ayrıca IMRT kolunda toksisitenin azaldığı görülmüştür [51]. Erken evre NF'de IMRT ve konvansiyonel RT'nin karşılaştırıldığı 2 farklı randomize çalışmada ise anlamlı lokal kontrol farkı bulunamıştır ancak IMRT kolunda parotis daha iyi korunmuş olup daha az ağız kuruluğu görülmüştür [52, 53].

2.9.1. Simülasyon ve Tedavi Planlanması

BT simülasyonu, IMRT tedavi planlaması için gereklidir. Hastanın başı, boynu ve omuzları termoplastik maske ve standart baş desteği ile sabitlenir. Primer nazofaringeal tümör ile lenfatikler arasında maksimum ayrımı sağlamak için baş hiperekstansiyonda olmalıdır [54]. Kliniğimizden bir örnek şekil 3'te gösterilmiştir.



(Meh*** Kap*** isimli hastamız ve kliniğimizin izniyle eklenmiştir. Dr. A. Y. Ankara Onkoloji E. A. H. Radyoterapi Kliniği Arşivinden)

Şekil 3.Kliniğimiz BT smilasyon örneği

IMRT tedavi planlamasında, terapötik doz yalnızca belirlenmiş alanlara verileceğinden, hastalığın tüm boyutu hakkında kesin lokalizasyon bilgisi ve tümörün lenfatik yolları boyunca mikroskobik hastalığın potansiyel lokalizasyonları hakkında kapsamlı bilgi gerektirir. Bu nedenle hastanın MRI ve/veya PET görüntüleri, tümör hacmini tanımlarken etkilidir.

Gross tümör hacmini (GTV) ve çevredeki kritik yapıları doğru bir şekilde tanımlamak için tanısal MRG ve/veya PET taramalarının planlama BT'sine füzyonunun yapılması önerilir. Fraksiyon ve toplam doz başına farklı dozlar alacak olan klinik hedef hacmi (CTV) gros hastalığı ve CTV subklinik hastalığı olmak üzere çeşitli klinik hedef hacimler tanımlanmıştır. Bu uygulama, eşzamanlı entegre boost olarak bilinir.

Ek olarak, alt boyun lenfadenopatisi yokluğunda, IMRT planına uygun ayrı ön-arka alanlar (bölünmüş alan tekniği) veya IMRT planının uzatılması (genişletilmiş tüm alan tekniği) ile alt boyuna üçüncü bir doz şeması uygulanabilir. Genişletilmiş tüm alan tekniği kullanılırsa, üçüncü bir CTV düşük riskli subklinik hastalık özetlenebilir. Bununla birlikte, herhangi bir patolojik alt boyun lenf nodu varlığında, tutulmamış boyun lenf nodları, CTV subklinik hastalığına dahil edilir. Tablo 2’de GTV ve CTV hacimler detaylı olarak tanımlanmıştır.

Nazofarinksteki primer tümör ve 1 cm'den büyük veya görüntülemeye nekroz kanıtı olan herhangi bir servikal veya retrofarengeal lenf nodu, GTV gros hastalığı olarak kabul edilir. CTV gros hastalığı, olası mikroskobik hastalığı hesaba katmak için 5-10 mm'lik bir sınır ile GTV gros hastalığından oluşur. Normal doku toleransları sağlamak için beyin sapı, spinal kord, optik sinir ve kiazmada 1mm marjın kabul edilebilir. CTV subklinik hastalığı, tüm nazofarinks, klivus, kafatasının tabanı, pterygoid fossae, parafaringeal boşluk, sfenoid sinüs, burun boşluğunun ve maksiller sinüsün arka üçte biri ile yarısı, arka etmoid sinüsler ve de bilateral üst derin juguler (junctional, parafaringeal), seviye 1b (submandibular lenfatik alan), seviye 2 (üst juguler lenfatik alan), seviye 3 (orta juguler lenfatik alan), seviye 5a (üst posterior üçgen lenfatik alan) ve retrofaringeal lenf nodları dahil olmak üzere mikroskobik yayılma riski taşıyan tüm alanları içerir. Klinik veya radyografik olarak saptanabilir servikal lenf nodu tutulumu olmayan bir hastada, submandibular

bölgenin (seviye 1b) kapsanması gerekli değildir. PTV; potansiyel setup hatalarını ve hasta hareketini hesaba katmak için genellikle tüm CTV'lerin 3-5 mm'lik bir marjinle oluşturulur. Yine beyin sapı ve spinal kord yakınında CTV etrafındaki marjin 1 mm ile sınırlandırılmasına izin verilir [55, 56].

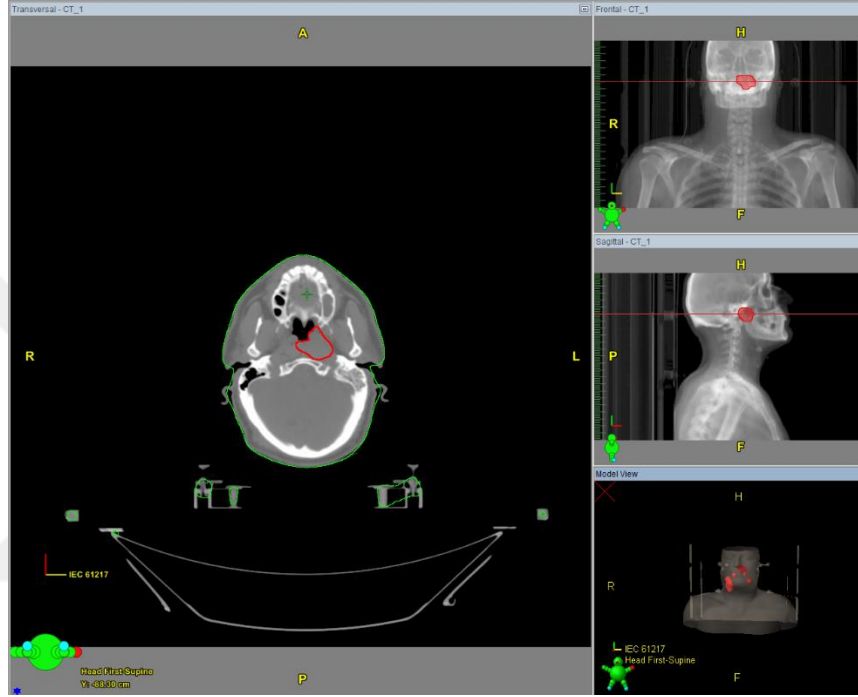
Tablo 3. Nazofarinks Kanserinde IMRT için hedef hacimler [55, 56]

CTV 70 veya Gross hastalık Toplam doz 69.96 Gy (2.12 Gy/Fr)	GTV: Primer tümör, Tüm tutulu lenf nodları +5-10 mm emniyet marjı (beyin sapı, spinal kord, optik sinir ve kiazma yakınında 1 mm kabul edilebilir)
CTV 59.4 veya subklinik hastalık Toplam doz 59.4 Gy (1.8 Gy/Fr) N0 hastalık için toplam doz 54 Gy (1.6 Gy/Fr)	GTV ve tüm nazofarinks Kafa tabanı (Foramen rotundum,ovale,lasare) Klivos (klivus invazyonu var ise tüm klivus, yok ise ön 1/3 klivus) Pterygoid fossa Parafaringeal boşluk Arka 1/3 nazal boşluk ve maksiller sinus Sfenoid sinüs (T1-2 tümörlerde alt ½, T3-4 tümörlerde tamamı) Posterior ethmoid sinüs Retrofaringeal lenf nodları N+ hastalık için bilateral servikal level 1b-5 lenf nodları N0 hastalık level 1b dışlanabilir

2.9.2. Radyoterapi Dozu

RTOG 0225'te kullanılan ve daha sonra RTOG 0225 tarafından doğrulanan fikir birliğine dayanarak, PTVgross hastalığı için reçete edilen doz 2,12 Gy

fraksiyonlarda 69,96 Gy'dir; PTV subklinik hastalığı için doz 1,8 Gy'lik fraksiyonlarda 59,4 Gy'dir ve PTVdüşük riskli subklinik hastalığın dozu (genişletilmiş tüm alan tekniği kullanılırsa) 1,64 Gy'lik fraksiyonlarda 54,12 Gy'dir. Bölünmüş alan tekniği kullanılırsa, ön-arka (AP) alanlar ortalama büyüklükteki bir hastada 3 cm derinliğe kadar 1.8 Gy fraksiyonlarda 50.4 Gy veya 25 fraksiyonda 50 Gy alır [57].



(Meh*** Kap*** isimli hastamız ve kliniğimizin izniyle eklenmiştir. Dr. A. Y. Ankara Onkoloji E. A. H. Radyoterapi Kliniği Arşivinden)

Şekil 4.Kliniğimizin RT kontür örneği

2.9.3. Normal Doku Ve Organların Tolerans Dozları

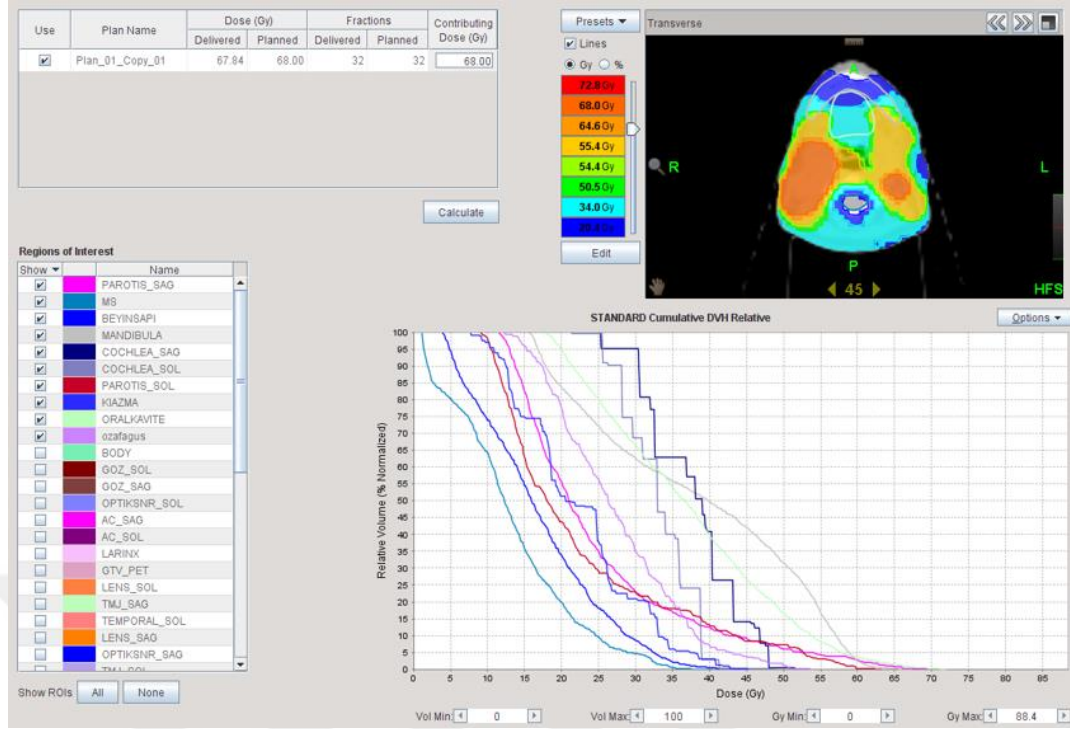
Nazofaringeal karsinomun tedavisi yüksek radyasyon dozları gerektirir. Yetersiz tümör kapsamına bağlı lokal nüks riskleri ile risk altındaki bitişik organlardaki (OAR'ler) potansiyel hasar arasındaki denge kritik öneme sahiptir. Teknolojideki ilerlemelerle, yüksek hedef uyumluluğu mümkündür. Tedavi planının tasarım ve optimizasyon sürecinin amacı, reçete edilen dozu normal yapılarla sınırlandırırken hedefe ulaştırmaktır. Beyin sapı, optik yapılar ve spinal kord için doz

kısıtlamalarına sıkı sıkıya bağlı kalınması önerilir. Tablo 4’te doz kısıtlamaları için kabul edilebilir eşik değerler gösterilmiştir [58].

Tablo 4. Nazofarinks kanserinde normal doku ve organların radyoterapi tolerans dozları [58]

OAR	Spesifikasyon	Arzu edilen doz	Kabul edilebilir doz
Spinal kord	D0.03 cm ³	≤45 Gy	≤50 Gy
Optik kiazma	D0.03 cm ³	≤54 Gy	≤60 Gy
Optik sinirler	D0.03 cm ³	≤54 Gy	≤60 Gy
Beyin sapı	D0.03 cm ³	≤54 Gy	≤60 Gy
Temporal lob	D0.03 cm ³	≤65 Gy erken evre için ≤70 Gy ileri evre için	≤72 Gy
Mandibula ve Temporomandibüler eklem	D0.03 cm ³	≤70 Gy	≤75 Gy
Brakial pleksus	D0.03 cm ³	<66 Gy	≤70 Gy
Oral kavite	Mean	<40 Gy	<50 Gy
Parotis gland	Mean 1 gland	<26 Gy	26-33 Gy
Lens	Max	≤6 Gy	≤25 Gy
Glottik larinks	Mean	<40 Gy	≤45 Gy
Özefagus	Max	≤45 Gy	<55 Gy
Tiroid		V50 ≤ 60%	V60 ≤ 10 cm ³
Faringeal konstriktör kas	Max	<45 Gy	≤50 Gy
Kohlea	Mean	<50 Gy	≤55 Gy
Göz		Mean <35 Gy	D0.03 cm ³ ≤50 Gy

Şekil 5’te çalışmamıza dahil olan bir hastanın örnek kritik organ dozları yer almaktadır.



(Mer*** K1**** isimli hastamız ve kliniğimizin izniyle eklenmiştir. Dr. A. Y. Ankara Onkoloji E. A. H. Radyoterapi Kliniği Arşivinden)

Şekil 5.Kritik organ DVH örneği

Şiddetli geç komplikasyonlar arasında kserostomi, boyun fibrozu, trismus, tiroid ve hipotalamik-hipofiz disfonksiyonu, yumuşak doku ve kemik nekrozu, işitme kaybı, kranial sinir disfonksiyonu ve transvers radyasyon miyeliti yer alır.

Konformal teknikler, işitme kaybı, trismus, disfaji, kronik sinüzit ve kranial nöropati dahil olmak üzere %25'lik derece 3-4 morbidite insidansı ile ilişkilidir [59]. Bu sonuçlar, IMRT ile tedaviye olan ilgiyi artırdı. Kserostomi, konvansiyonel tedavi ile ilişkili en yaygın toksisitedir ve diş çürüklerine yol açabilir. Diş çürümesine karşı korunmak için sıkı diş hijyeni ve profilaktik florür tedavisi uygulanmalıdır. IMRT kullanımı, parotis bezi fonksiyonunun daha iyi korunmasına ve daha hızlı iyileşmesine olanak tanır[54].

Konvansiyonel tekniklerle tedavi edilen hastaların %8 kadarında fonksiyonel işitme kaybı bildirilmiştir; odyogramlarla değerlendirilenlerin en az %30'u yüksek frekanslı sensörinöral işitme kaybı gösterilmiştir. Bu radyasyon toksisitesi, ototoksik

kemoterapi ile eşzamanlı tedaviden de olumsuz etkilenebilir. Doza bağılı koklear hasar, radyasyona bağılı ototoksisitenin olası mekanizmasıdır ve kokleaya verilen ortalama dozu 48-50 Gy'nin altında tutarak en aza indirilebilir. Mastoid hava hücrelerinin tedavi alanından dışlanması, kronik seröz otitis media insidansını ve şiddetini azaltır. Ne yazık ki, primer tümörün nazofarinksteği yeri göz önüne alındığında, kronik östaki tüpü disfonksiyonu kaçınılmazdır [60, 61].

Kafatası tabanı tutulumu olan lezyonları tedavi ederken, optik nöropati potansiyelini göz önünde bulundurmak önemlidir. Florida Üniversitesi'nin optik sinirleri kapsayan tedavi alan 106 hasta üzerinde yaptığı bir incelemede, 60 Gy'den fazla ve 1,9 Gy'den fazla günlük fraksiyon alan hastalarda optik sinir hasarı insidansının %47 olduğu, buna karşılık 1,9 Gy'den az günlük fraksiyonlarla tedavi edilen hastalarda bu oranın %11 olduğu bildirilmiştir [62].

Hastaların %5-10'unda klinik olarak anlamlı endokrin fonksiyon bozukluğu tanımlanmıştır. Farmakolojik tedavinin mevcudiyeti göz önüne alındığında, uzun sağkalımı olan hastaların hipotalamik-hipofiz veya tiroid endokrinopatileri açısından serum sodyum, kortizol, tiroid uyarıcı hormon (TSH), folikül uyarıcı hormon, lüteinizan hormon ve testosteron düzeyleri ile rutin olarak değerlendirilmesi düşünülebilir [63].

2.9.4. Nazofarinks Kanserinde Gelecekte Olası Beklenenler

Radyoterapi optimizasyonundaki ilerlemeler ve fonksiyonel görüntülemenin radyoterapi planlamasıyla entegrasyonu, hem tümör kontrolünde iyileşmeler hem de tedavinin morbiditesinde azalma için umut vaat ediyor.

NF'de uzak metastaz oranı yüksek olduğundan, çoğu hasta için adjuvan kemoterapi önermeye devam ediyoruz. Tedavi sonrası dolaşımdaki EBV DNA'nın kullanımıyla hangi hastaların adjuvan kemoterapiden fayda sağlayabileceğini belirlemek aktif bir araştırma alanı olmaya devam etmektedir. Plazma EBV-DNA seviyesi analizi, NF'li hastalarda değerli bir prognostik araç olarak umut vaat etmektedir; devam eden çalışmalar, terapötik rejimlerin kişiselleştirilmesinde EBV-DNA düzeylerinin rolünü araştırmaktadır. Gelecekte bu, adjuvan

kemoterapigerektiren hastaların daha iyi seçilmesine ve ek tedaviden kurtulabilecek olanların belirlenmesine olanak sağlayabilir.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. HASTA ÖZELLİKLERİ

Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji ve Eğitim Hastanesi'nde ocak 2012-ocak 2022 tarihleri arasında, nazofarinks kanseri tanısı olup eksternal radyoterapi tedavisini almış, tedavisine uzun süre ara verilmemiş, tedavi devamlılığı ve tedavi sonrası takibe devam eden, 18-85 aralığında olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışma Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji ve Eğitim Araştırma hastanesi etik kurulu (EK 1) ve Tıpta Uzmanlık Etik Kurulu (EK 2) onayının alınmasının ardından toplamda 126 hasta ile yapılmıştır.

Çalışma uygunluk kriterleri Tablo 5'te, çalışmadan dışlanma kriterleri ise Tablo 6'da gösterilmiştir. Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların verilerine hastane veritabanından, hasta arşiv dosyalarından ve enabız üzerinden ulaşıldı.

Tablo 5.Çalışma Uygunluk Kriterleri

Tedavi amaçlı eksternal radyoterapi tedavisini almış olması
Tedavisine uzun süre ara verilmemiş (1 ay) ve tedavi devamlılığının olması
Tedavi öncesi tam kan ve biyokimya testleri yapılmış olması
Tedavi öncesi MRG veya PETCT görüntülerinin olması
Tedavi sonrası takibe devam ediyor olması
18-85 yaş aralığında olması

Tablo 6.Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

Tedavisine uzun süre ara verilmiş (1 ay) ve tedavi devamlılığının olmaması
Tedavi öncesi MRG ve PETCT görüntülerinin her ikisinin de olmaması
Tedavi sonrası takiplerine devam etmemiş olması
Lökositöz ile sonuçlanan akut enfektif epizodu olması (>12.000 / ml, nötrofili $> \%70$)
Hemoglobin düzeyleri yüksek veya düşük seyreden hemoglobinopatileri, Otoimmün hastalıkları (Hashimoto tiroiditi, Behçet hastalığı gibi), Hematolojik hastalıkları (Orak hücre anemisi, Pıhtılaşma bozukluğu gibi) olması
Uzak organ metastazı olması

3.2. ÇALIŞMA TASARIMI

Bu çalışmada Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim ve Araştırma hastanesinde, ocak 2012 - ocak 2022 tarihleri arasında nazofarinks kanseri tanısı konmuş, eksternal radyoterapi tedavisini almış, tedavisine uzun süre ara verilmemiş, tedavi devamlılığı ve tedavi sonrası takibe devam eden, 18-85 aralığında olan hastalar hastane veritabanından, hasta arşiv dosyalarından ve enabiz üzerinden retrospektif olarak taranmıştır. Hastaların bu sistem üzerinden demografik verilerine, tedavi öncesi kan değerlerine, MR ve/veya PETBT görüntülerine ve Kemoterapi rejimlerine ulaşılmıştır.

Hastaların tümör ve lenf nodu volümlerine tedavi planlama sistemlerinden (Varian Medical Systems, Inc. Palo Alto, CA, USA version) ulaşılmıştır.

Çalışma kapsamında Nazofarinks kanserli hastaların; komorbid hastalıklarla ilişkisi, cinsiyete göre dağılımı, tümörün histolojik tiplere göre dağılımı, tümör evresi ve evrelere göre tedavi modaliteleri, ve bu tedavi modalitelerinin kombine kullanımının sağ kalıma etkisi, yan etkileri sistemik inflamatuvarindekslerin ve tedavi öncesi primer tümör volümü ve nodal volümünün klinik ve patolojik parametreler üzerine etkisi, prognozları ve sağkalımı üzerine olan etkileri retrospektif olarak araştırılacaktır.

3.2.1. Radyoterapi Simülasyon, Konturlama Ve Planlama

Hastaların simülasyon BT'leri "Philips Brilliance Big Bore 4D" cihazında, supin pozisyonda, baş ve boyun termoplastik bir maske ile stabilize edildikten sonra çekilmiştir. BT kesit aralıkları 2 mm'dir.

BT simülasyon sonrası çekilen görüntüler konturlama ve planlama işlemleri için Eclipse tedavi planlama sistemine aktarılmıştır. Radyoterapi planı için hastaların çekilen MR ve/veya PETBT görüntüleri simülasyon BT'si ile füzyon yapılmıştır.

Hastaları IMRT tekniği ile konvansiyonel fraksiyon dozu ile Accuray TomoTherapy Hi-Art series 5.1. x cihazında, 6 MV foton ile simültene integre boost tekniği kullanılarak tedavi edilmiştir.

3.2.2. Tümör Ve Lenf Nodu Hacim Tanımlamaları

Tümör ve kritik organlar hacimleri simülasyon tomografisi üzerine ICRU 62 raporu doğrultusunda uzman hekimlerce çizildi. GTV, planlama tomografisi ile PET CT / MR görüntüleri ile füzyon yapılarak belirlenen hastalıklı bölgelerdir. GTV-tümör ve GTV-lap olarak iki ayrı GTV tanımlandı. Bu bölgelerin hacimleri (cm³) ölçüldü. GTV-tümör ve GTV-lap hacimlerine 5-10 mm emniyet marjı verilerek CTV-70 oluşturulmuştur. Yüksek riskli alan olarak CTV-59.4 tanımlanmış olup GTV, tüm nazofarinks, kafa tabanı (foramen rotundum, ovale, lasare), klivus (klivus invazyonu var ise tüm klivus, yok ise ön 1/3 klivus), pterygoid fossa, parafaringeal boşluk, arka 1/3 nazal boşluk, maksiller sinus, sfenoid sinüs (T1-2 tümörde alt ½, T3-4 tümörde tamamı), posterior ethmoid sinüs, retrofaringeal lenf düğümleri ve N+ hastalık için bilateral servikal Level 1b-5 lenf nodlarını içermektedir. Düşük riskli alan olarak CTV-54 tanımlanmış olup N0 boyun ve alt boyun klinik tedavi uygulama protokollerine bağlı olarak karar verilip tedavi edilmiştir. CTV-70, CTV-59,4 ve CTV-54'e 3-5 mm marj verilerek PTV-70, PTV-59,4 ve PTV-54 oluşturulmuştur. PTV-70 olarak tanımlanan hacim 2.1-2 Gy/fraksiyon olacak şekilde 33-35 fraksiyonda 70 Gy, PTV-59, 4 ve PTV-54 olarak tanımlanan hacim 1.6-1.8 Gy/fraksiyon olacak şekilde 33 fraksiyonda 59,4 Gy ve 54 Gy doz almıştır. Şekil 6'da çalışmamıza dahil olan hastamızın örnek planı gösterilmiştir.



(Mer*** Kt**** isimli hastamız ve kliniğimizin izniyle eklenmiştir. Dr. A. Y. Ankara Onkoloji E. A. H. Radyoterapi Kliniği Arşivinden)

Şekil 6.Örnek RT planı

3.2.3. Hastaların Tam Kan Sayımı ve Biyokimya Verilerinin Toplanması

Hastaların ilk tanı anındaki kan değerleri dikkate alınmıştır. Kemoterapi veya Radyoterapi tedavisi başladıktan sonra ki kan değerleri dikkate alınmamıştır. Hastaların tedavi öncesi kan değerleri ile SII, SIRI ve N/L, P/L, M/L değerleri hesaplanmıştır. SII; (nötrofil x trombosit)/lenfosit ile hesaplanmıştır. SIRI; (nötrofil x monosit)/lenfosit ile hesaplanmıştır. N/L; nötrofil/lenfosit, P/L; trombosit/lenfosit, M/L; monosit/lenfosit ile hesaplanmıştır.

3.2.4. Hastaların Takipleri

Hastalarımız ilk 2 yıl 3 ayda bir, iki yıldan sonra 6 ayda bir, 5 yıldan sonra yılda bir kontrastlı boyun BT veya MR ile takip edilmiştir. Şüpheli bulgular durumunda hastalarımızdan PET/BT veya biyopsi istenilerek nüks ve uzak metastaz araştırılmıştır. Nüks; kanserin bir önceki kanser ile aynı yerde veya çok yakınında yinelemesi anlamına gelir. Metastaz, kanserin köken aldığı organdan daha uzak bir bölgeye yayılmış olmasını ifade eder.

3.3. VERİLERİN İSTATİKSEL ANALİZİ

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, uygun istatistiksel analizler için SPSS 20 (Statistical Package for Social Sciences) programı kullanılmıştır. Ölçümle elde edilen sürekli değişkenler (nicel değişkenler), ortalama $\pm$ standart sapma, en küçük ve en büyük değer ile sunulmuştur. Kategorik değişkenlerin (nitel değişkenlerin) sunumu için ise frekans ve yüzde değerleri kullanılmıştır. Niceliksel ikili grup karşılaştırmalarında parametrik varsayımların sağlanmadığı durumlarda “Mann Whitney U Test” istatistiksel yöntem olarak kullanılmıştır. İki den fazla grubun ortalamaları karşılaştırılırken parametrik varsayımların sağlanmadığı durumlarda “Kruskal Wallis Testi” istatistiksel yöntem olarak kullanılmıştır. İki nicel değişken arasındaki korelasyonu değerlendirmek için “Spearman Korelasyon Katsayısı” kullanılmıştır. Sağ kalım eğrisi için Kaplan Meier yöntemi kullanılmıştır. Genel sağkalım; tanı anından ölüme kadar geçen süre, hastalıksız sağkalım; tanı anından progresyon, nüks veya ölüme kadar geçen süre olarak tanımlanmıştır.

Hastaların metastaz ve nüks olma durumlarına göre indeks değerleri ve volüm değerleri için ROC analizi yapılmıştır. Youden indeks formölasyonuna göre cut-off değerleri belirlenmiştir. Bütün istatistiksel analizlerde anlamlılık düzeyi “ $p \leq 0,05$ ” olarak kabul edilmiştir.



4. BULGULAR

4.1. HASTALARIN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ VE TÜMÖR KARAKTERİSTİKLERİ

Çalışmaya toplam 126 hasta dahil edilmiştir. Hastaların demografik verilerinin dağılımı Tablo 7’de verilmiştir. Hastaların 33’ü (%26.2) kadın, 93’ü (%73.8) ise erkek idi. Hastaların medyan takip süresi 63 ay (min-maks: 9-240 ay) olup, hastaların tedavi şekilleri, evreleri ve WHO klasifikasyon sınıflarının dağılımı Tablo 7’de verilmiştir.

Tablo 7.Hastaların Tedavi ve Demografik Özellikleri

	Sayı	%
Yaş		
< 65	91	72.2
≥ 65	35	27.8
Cinsiyet		
Kadın	33	26.2
Erkek	93	73.8
Sigara öyküsü		
Var	70	55.6
Yok	56	44.4
Performans ECOG		
0	30	23.8
1	96	76.2
WHO Klasifikasyon		
TIP 2	4	3.2
TIP 3	122	96.8
T Stage		
1	11	8.7
2	90	71.4
3	17	13.5
4	8	6.3
N Stage		
0	20	15.9
1	16	12.7
2	64	50.8
3	26	20.6
M Stage		
0	115	91.3
1	11	8.7
Evre		
1	3	2.4
2	27	21.4
3	60	47.6
4a	26	20.6
4b	10	7.9
Tedavi Şekli		
İNDÜK KT+KRT	20	15.9
KRT	30	23.8
KRT+ADJ KT	64	50.8
KT+KRT	2	1.6
RT	6	4.8
İNDÜK KT+RT	4	3.2
	Medyan	Min - Maks
Yaş	57	19 – 92
Sigara	14.9	0.0 – 70.0

%; Yüzde; KT: Kemoterapi; KRT: Kemoradyoterapi; Adj: Adjuvan; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; WHO: World Health Organization

4.2. İNDEKS DEĞERLERİNİN SAĞKALIM İLE İLİŞKİSİ

İndeks değerleri ile sağkalım süreleri arasındaki korelasyon Tablo 8’de incelenmiştir. İndeksler ile sağkalım ve hastalıksız sağkalım süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0.05$)(Tablo 8).

Tablo 8.İndeks ve Sağkalım Sürelerine ait Korelasyon Tablosu

	1	2	3	4	5	6	7
	<i>r</i>	<i>r</i>	<i>r</i>	<i>r</i>	<i>r</i>	<i>r</i>	<i>r</i>
1. SIRI	-						
2. SII	0.731**	-					
3. OS	-0.029	0.027	-				
4. DFS	-0.003	0.027	0.932**	-			
5. N/L	0.806**	0.847**	0.016	0.021	-		
6. P/L	0.440**	0.766**	0.109	0.116	0.691**	-	
7. M/L	0.780**	0.459**	0.011	0.037	0.627**	0.517**	-

r: Spearman İlişki Katsayısı; *: $p\leq 0.05$; **: $p<0.01$; SIRI:Sistemik inflamatuvar cevap indeksi; SII:Sistemik inflamatuvar indeks; OS:Genel sağkalım; DFS:Hastalıksız sağkalım; N/L:Nötrofil/Lenfosit oranı; P/L:Trombosit/Lenfosit oranı; M/L:Monosit/Lenfosit oranı

4.3. TÜMÖR VE LENF NODU VOLÜMÜNÜN SAĞKALIM İLE İLİŞKİSİ

Çalışmaya dahil olan hastaların volüm değerleri ile sağkalım süreleri arasında korelasyon incelenmiştir. Sağkalım süresi ile lenf nodu volümü arasında istatistiksel olarak anlamlı ters yönlü zayıf bir ilişki bulunmuştur ($p<0.05$). Lenf nodu volümündeki artış hastanın sağkalım süresinde düşük derecede azalmaya sebep olmaktadır. Hastalıksız sağkalım süreleri ile lenf nodu volümü arasında da istatistiksel olarak anlamlı ters yönlü bir ilişki bulunmuştur ($p<0.05$). Lenf nodu volümündeki artış hastalıksız sağkalım süresinde düşük derecede azalmaya sebep olmaktadır (Tablo 9).

Tablo 9. Volüm ve Sağkalım Sürelerine ait Korelasyon Tablosu

	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>
	<i>r</i>	<i>r</i>	<i>r</i>	<i>r</i>	<i>r</i>
1. Tümör Volüm	-				
2. Lenf Nodu Volüm	0.071	-			
3. Toplam Volüm	0.364**	0.551**	-		
4. OS	0.034	-0.203*	0.007	-	
5. DFS	0.060	-0.189*	0.014	0.932**	-

r: Spearman İlişki Katsayısı; *: $p \leq 0.05$; **: $p < 0.01$; OS:Genel sağkalım; DFS:Hastalıksız sağkalım

4.4. VOLÜM VE İNDEKS DEĞERLERİNE AİT KORELASYON TABLOSU

Çalışmaya dahil olan kişilerin volüm değerleri ile indeks değerleri arasında korelasyon incelenmiştir. SIRI indeks ve P/L indeks değerleri ile tümör volümleri arasında istatistiksel anlamlı düşük derecede bir ilişki bulunmuştur ($p < 0.05$). Tümör volüm değerleri büyüdükçe SIRI indeks değerleri az miktarda artmaktadır. P/L indeks değeri ile lenf nodu volüm değerleri arasında düşük derecede ters yönlü bir ilişki bulunmuştur ($p < 0.05$). P/L indeks değeri arttıkça lenf nodu volümleri düşük derecede azalmaktadır. M/L indeks değeri ile toplam volüm arasında istatistiksel anlamlı düşük derecede bir ilişki bulunmuştur ($p < 0.05$). Toplam volüm değerleri büyüdükçe M/L değerleri az miktarda artmaktadır (Tablo 10).

Tablo 10.Volüm ve İndeks Değerlerine ait Korelasyon Tablosu

	1	2	3	4	5	6	7
	<i>r</i>	<i>r</i>	<i>r</i>	<i>r</i>	<i>r</i>	<i>r</i>	<i>r</i>
1. Tümör Volüm	-						
2. Lenf Nodu Volüm	0.071	-					
3. Toplam Volüm	0.364**	0.551**	-				
4. SİRİ	0.184*	-0.048	0.106	-			
5. SII	0.146	-0.140	0.036	0.731**	-		
6. N/L	0.162	-0.171	0.009	0.806**	0.847**	-	
7. P/L	0.190*	-0.220*	0.021	0.440**	0.766**	0.691**	-
8. M/L	0.178	0.012	0.196*	0.780**	0.459**	0.627**	0.517*

r: Spearman İlişki Katsayısı; *: $p \leq 0.05$; **: $p < 0.01$; SİRİ:Sistemik inflamatuvar cevap indeksi;
SII:Sistemik inflamatuvar indeks; N/L:Nötrofil/Lenfosit oranı; P/L:Trombosit/Lenfosit oranı;
M/L:Monosit/Lenfosit oranı

4.5. T EVRESİNE GÖRE VOLÜM VE İNDEKS DEĞERLERİNİN DAĞILIMI

Hastaların farklı T evrelerine göre tümör volüm ve indeks değerlerine ait dağılım Tablo 11’de verilmiştir. Tümör volüm değerleri farklı evrelerde istatistiksel anlamlı farklılık göstermiştir ($p < 0.05$). T evresi arttıkça tümör volümü artmaktadır. Evrelere göre indeks değerlerinin dağılımı incelendiğinde ise istatistiksel anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0.05$). SİRİ ve SII değerleri tüm evrelerde benzer dağılım göstermiştir (Tablo 11).

Tablo 11.T Stage Değişkenine Göre Volüm ve İndeks Değerlerinin Dağılımı

T Stage	n	$\bar{X} \pm SS$	Medyan	Min - Maks	p	İkili Karşılaştırma
Tümör Volüm (cm³)						1-2*
T1	11	12.9±3.7	9	1.48 - 45	<0.001*	1-3*
T2	90	31.6±23.5	25.1	3.2 - 126		1-4*
T3	17	53.1±33.5	51	17.7 - 149		2-3*
T4	8	73.7±40.2	81.1	26.5 - 120		2-4*
SIRI						
T1	10	1.58±1.0	1.20	0.74 - 3.95	0.639	
T2	86	2.62±5.4	1.34	0.38 - 42.79		
T3	15	2.12±1.6	1.46	0.65 - 6.75		
T4	6	2.27±2.6	1.31	0.64 - 7.58		
SII						
T1	10	738.4±266.7	717.4	381.78 - 1072.58	0.689	
T2	86	1255.2±1768.2	792.8	231.59 - 10941.73		
T3	15	996.9±625.7	815..6	128.75 - 2192.13		
T4	6	1107.8±1430.7	498.4	350 - 3993		
N/L						
T1	10	3±1.4	2.58	1.55 - 5.65	0.494	
T2	86	4.61±6.7	2.95	0.8 - 39.93		
T3	15	3.56±1.9	3.4	1.25 - 8.88		
T4	6	3.09±2.5	2.16	1.72 - 8.07		
P/L						
T1	10	140.7±37.9	139.4	100.47 - 208.57	0.262	
T2	86	208.3±214.1	156.6	38.53 - 1826.67		
T3	15	167.8±67.9	163.8	55.98 - 308.75		
T4	6	152.3±106.9	120.3	84.9 - 366.67		
M/L						
T1	10	0.28±0.1	0.22	0.18 - 0.46	0.587	
T2	86	0.37±0.4	0.28	0.12 - 3.2		
T3	15	0.36±0.2	0.32	0.22 - 0.95		
T4	6	0.34±0.2	0.29	0.15 - 0.7		

$\bar{X}$: Ortalama; SS: Standart sapma; p: Kruskal Wallis Testi; *: p≤0. 05; SIRI:Sistemik inflamatuvar cevap indeksi; SII:Sistemik inflamatuvar indeks; N/L:Nötrofil/Lenfosit oranı; P/L:Trombosit/Lenfosit oranı; M/L:Monosit/Lenfosit oranı

4.6. N EVRESİNE GÖRE VOLÜM VE İNDEKS DEĞERLERİNİN DAĞILIMI

Hastaların farklı lenf nodu evrelerine göre lenf nodu volüm ve indeks değerlerine ait dağılım Tablo 7’de verilmiştir. Lenf nodu volümü değerleri farklı evrelerde istatistiksel anlamlı farklılık göstermiştir ($p<0.05$). N3 evresindeki kişilerin lenf nodu volümleri N2 evresindeki kişilerden farklılık göstermiştir. Evrelere göre indeks değerlerinin dağılımı incelendiğinde ise istatistiksel anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0.05$)(Tablo 12).

Tablo 12.N Stage Değişkenine Göre Volüm ve İndeks Değerlerinin Dağılımı

N Stage	n	$\bar{X}\pm SS$	Medyan	Min - Maks	p	İkili Karşılaştırma
Lenf Nodu Volüm(cm³)						0-1*
N0	19	0.0	0.0	0.0 – 0.0	<0.001*	0-2*
N1	16	13.3 $\pm$ 22.0	5.3	0.59 - 90		0-3*
N2	64	31.1 $\pm$ 25.8	25.5	1 - 115		1-2*
N3	26	58.7 $\pm$ 46.2	48.5	14.7 - 206		1-3*
SIRI						
N0	18	2.25 $\pm$ 3.32	1.4	0.4 - 15.2	0.952	
N1	15	2.09 $\pm$ 2.28	1.42	0.57 - 9.67		
N2	58	2.23 $\pm$ 3.11	1.43	0.38 - 19.17		
N3	26	3.29 $\pm$ 8.32	1.33	0.45 - 42.79		
SII						
N0	18	1030.1 $\pm$ 912.1	781.4	332.77 - 3736.67	0.944	
N1	15	1138.3 $\pm$ 1057.6	784.9	246.1 - 4340.33		
N2	58	1151.2 $\pm$ 1516.7	803.0	128.75 - 10941.73		
N3	26	1328.6 $\pm$ 2218.9	787.1	250.67 - 9271.43		
N/L						
N0	18	4.72 $\pm$ 6.89	3.06	1.22 - 31.67	0.949	
N1	15	3.61 $\pm$ 2.26	2.93	1.03 - 9.67		
N2	58	3.99 $\pm$ 5.15	2.95	1.06 - 39.93		
N3	26	4.91 $\pm$ 7.92	2.78	0.8 - 32.42		
P/L						
N0	18	216.7 $\pm$ 176.6	171.1	102.45 - 833.33	0.439	
N1	15	188.6 $\pm$ 140.3	146.2	62.3 - 605.17		
N2	58	201.8 $\pm$ 230.2	153.9	55.98 - 1826.67		
N3	26	166.0 $\pm$ 97.1	134.5	38.53 - 432.26		
M/L						
N0	18	0.42 $\pm$ 0.43	0.27	0.12 - 2	0.771	
N1	15	0.31 $\pm$ 0.19	0.21	0.14 - 0.83		
N2	58	0.38 $\pm$ 0.41	0.29	0.14 - 3.2		
N3	26	0.30 $\pm$ 0.13	0.27	0.12 - 0.73		

$\bar{X}$: Ortalama; SS: Standart sapma; p: Kruskal Wallis Testi; *: $p\leq 0.05$; N/L:Nötrofil/Lenfosit oranı; P/L:Trombosit/Lenfosit oranı; M/L:Monosit/Lenfosit oranı

4.7. NÜKS VEYA METASTAZ DURUMUNA GÖRE DEĞİŞKENLERİN DAĞILIMI

Tablo 13’de hastaların nüks veya metastaz durumlarına göre belirtilen değişkenlerin dağılımları incelenmiştir. Hastaların indeks değerlerinde, volüm değerlerinde nüks veya metastaz görülmesi durumu istatistiksel olarak anlamlı etkide bulunmamıştır ($p>0.05$). Nüks gerçekleşen ve gerçekleşmeyen tüm hastalardaki değerler benzer dağılım göstermiştir ancak SII değeri anlamlılığa yakın bulunmuştur. (Tablo 13).

Tablo 13.Nüks ve Metastaz Durumuna Göre Değişkenlerin Dağılımı

Nüks ve Metastaz	n	$\bar{X} \pm SS$	Medyan	Min - Maks	p
SIRI					
Yok	96	2.45 $\pm$ 4.88	1.35	0.38 - 42.79	0.439
Var	21	2.43 $\pm$ 3.93	1.45	0.65 - 19.17	
SII					
Yok	96	1117 $\pm$ 1366	777.92	246.1 - 9271.43	0.053
Var	21	1410 $\pm$ 2303	930.93	128.75 - 10941.73	
N/L					
Yok	96	4.07 $\pm$ 5.26	2.81	0.8 - 32.42	0.580
Var	21	5.09 $\pm$ 8.17	3.24	1.15 - 39.93	
P/L					
Yok	96	181. $\pm$ 114.	153.90	38.53 - 833.33	0.495
Var	21	255. $\pm$ 370.	151.50	55.98 - 1826.67	
M/L					
Yok	96	0.34 $\pm$ 0.25	0.27	0.12 - 2	0.439
Var	21	0.45 $\pm$ 0.63	0.30	0.14 - 3.2	
Tümör Volüm					
Yok	102	36.4 $\pm$ 29.1	28.65	1.48 - 149	0.389
Var	23	32.9 $\pm$ 28.0	22.00	3.2 - 100	
Lenf Nodu Volüm					
Yok	102	28.6 $\pm$ 35.8	15.35	0 - 206	0.192
Var	23	35.2 $\pm$ 26.2	36.50	2.8 - 115	
Toplam Volüm					
Yok	102	53.4 $\pm$ 48.4	45.35	1.43 - 323	0.788
Var	23	59.6 $\pm$ 35.5	59.00	12 - 155.6	

$\bar{X}$: Ortalama; SS: Standart sapma; p: Mann Whitney U Testi; *: $p \leq 0.05$; SIRI: Sistemik inflamatuvar cevap indeksi; SII: Sistemik inflamatuvar indeks; N/L: Nötrofil/Lenfosit oranı; P/L: Trombosit/Lenfosit oranı; M/L: Monosit/Lenfosit oranı

4.8. GENEL SAĞKALIM VE HASTALIKSIZ SAĞKALIM

Çalışmaya dahil olan toplam 126 hastanın ortalama sağkalım süresi 92.7 ay olarak bulunmuştur. Hastalara ait en düşük sağkalım süresi 84.9 ay, en yüksek sağkalım süresi ise 100.4 ay olarak bulunmuştur. Hastalıksız sağkalım süresi ortalaması ise 99.1 ay olarak bulunmuştur. Çalışmaya dahil olan hastalar en az 91.8 ay, en çok ise 106.4 ay hastalıksız süre geçirmişlerdir(Tablo 14).

Tablo 14.Kaplan Meier Tablosu

	n	$\bar{X}$	St. Hata	Min - Maks
OS	126	92.7	3.9	84.9 – 100.4
DFS	126	99.1	3.7	91.8 – 106.4

$\bar{X}$: Ortalama; OS:Genel sağkalım; DFS:Hastalıksız sağkalım

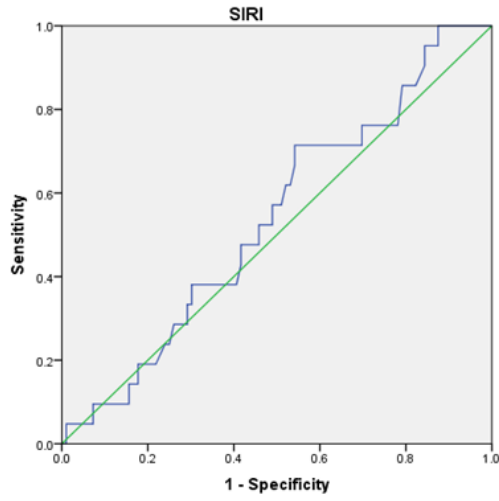
4.9. METASTAZ VE NÜKS DURUMUNA GÖRE ROC ANALİZİ

Hastaların metastaz ve nüks olma durumlarına göre indeks değerleri ve toplam volüm değerleri için ROC analizi yapılmıştır. İndeks değerleri için ise eğri altında kalan alanlar (AUC) yeterli bulunmamıştır ($p>0.05$). Belirtilen indeks ve volüm değerleri üzerinde metastaz olma durumu açısından anlamlı bir cut-off değeri hesaplanamaz. Youden indeks formülasyonuna göre seçilen cut-off değerleri Tablo 15’de verilmiştir. Belirlenen değişkenlerin ROC eğrisi grafikleri Şekil 7 a,b,c,d,e,f,g,h’da gösterilmiştir. Grafiklerin hiç birinde eğriler istenilen alana sahip değildir ancak lenf nodu volümü anlamlılığa yakın bulunmuştur(Tablo 15).

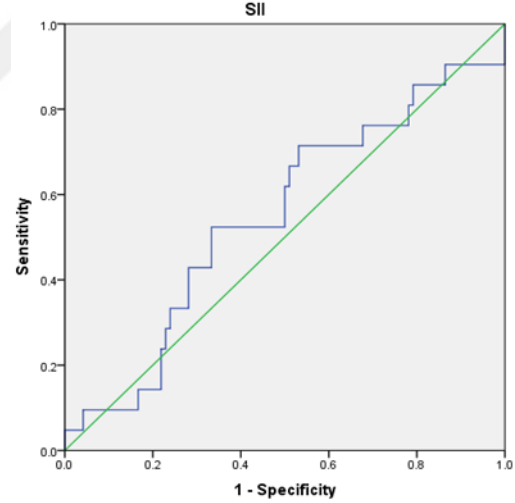
Tablo 15.Metastaz/Nüks Durumuna Göre ROC Analizi

Metastaz/Nüks	AUC (95%)	Sensitivity	Specificity	Cut Off	p
SIRI	0.539 (0.410-0.667)	0.714	0.458	1.245	0.580
SII	0.548 (0.409 – 0.686)	0.524	0.667	929.565	0.495
N/L	0.554 (0.416 – 0.692)	0.524	0.635	3.23	0.439
P/L	0.536 (0.396 – 0.676)	0.857	0.302	115.46	0.604
M/L	0.576 (0.456 – 0.702)	0.810	0.417	0.245	0.257
Tümör Volüm	0.448 (0.323 – 0.573)	0.913	0.223	14.5	0.439
LN Volüm	0.629 (0.521 – 0.737)	0.783	0.578	20.1	0.054
Toplam Volüm	0.587 (0.473 – 0.701)	0.913	0.311	21.7	0.192

AUC: Area under the curve; *: $p \leq 0.05$; SIRI:Sistemik inflamatuvar cevap indeksi; SII:Sistemik inflamatuvar indeks; N/L:Nötrofil/Lenfosit oranı; P/L: Trombosit/Lenfosit oranı; M/L: Monosit/Lenfosit oranı; LN: Lenf nodu

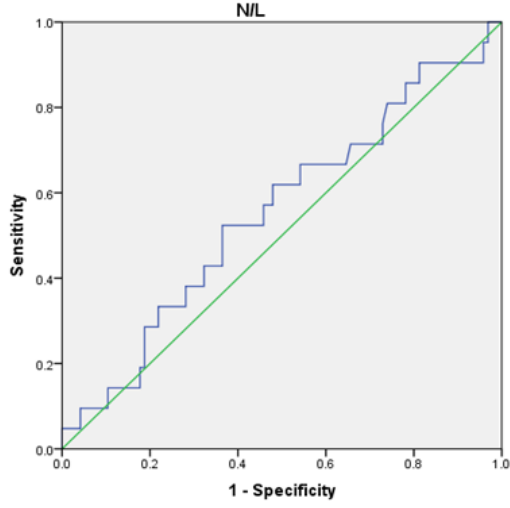


a. SIRI için ROC eğrisi

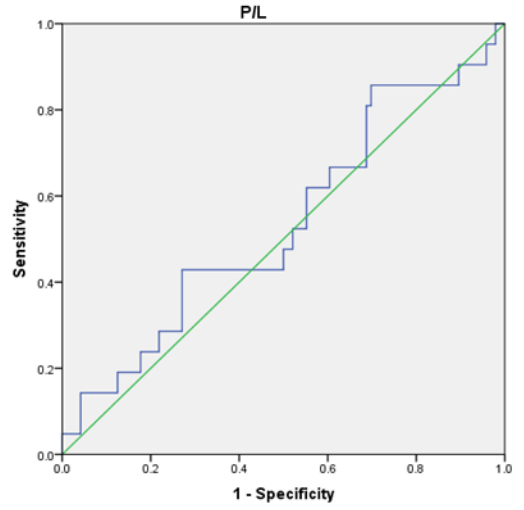


b. SII için ROC eğrisi

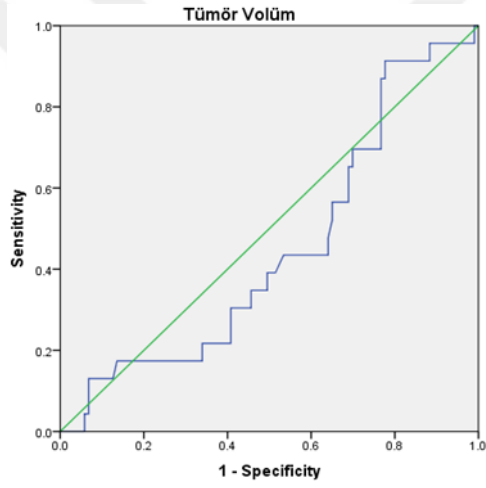
Şekil 7.Metastaz/Nüks durumuna göre ROC eğrisi grafikleri



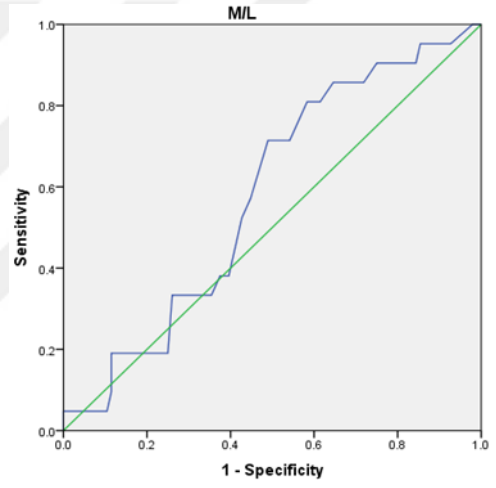
c. N/L için ROC eğrisi



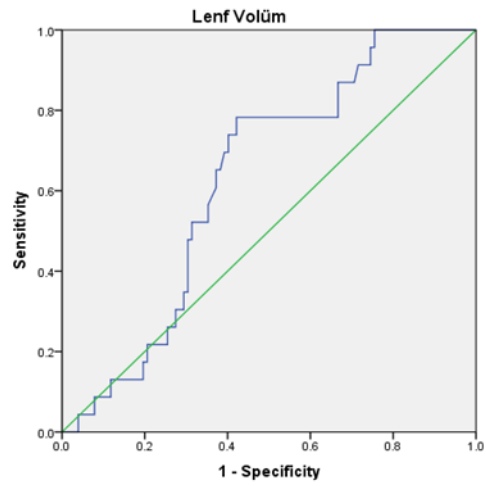
d. P/L için ROC eğrisi



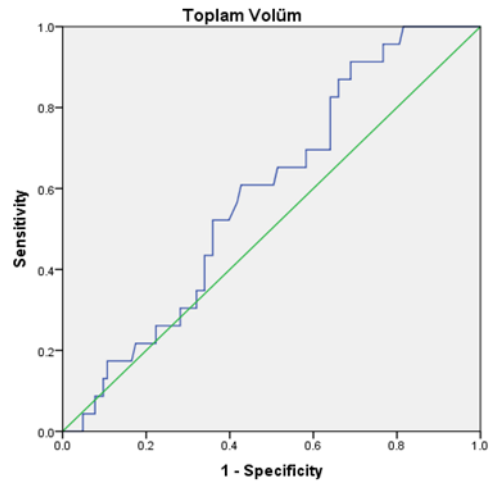
e. Tümör volüm için ROC eğrisi



f. M/L için ROC eğrisi



g. Lenf volümü için ROC eğrisi



h. Toplam volüm için ROC eğrisi

Şekil 7 (devam). Metastaz/Nüks durumuna göre ROC eğrisi grafikleri

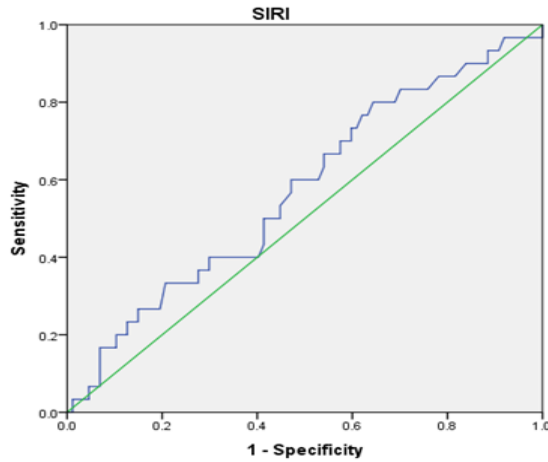
4.10. HASTALARIN EX DURUMUNA GÖRE ROC ANALİZİ

Hastaların ex olma durumlarına göre sağkalım süreleri ve indeks değerleri için ROC analizi yapılmıştır. İndeks değerleri için ise AUC yeterli bulunmamıştır ($p>0.05$). Belirtilen indeks ve volüm değerleri üzerinde ex olma durumu açısından anlamlı bir cut-off değeri hesaplanamaz. Youden indeks formülasyonuna göre seçilen cut-off değerleri Tablo 16’da verilmiştir. Belirlenen değişkenlerin ROC eğrisi grafikleri Şekil 8 a,b,c,d,e,f,g,h’de verilmiştir. Grafiklerin hiç birinde eğriler istenilen alana sahip değildir (Tablo 16).

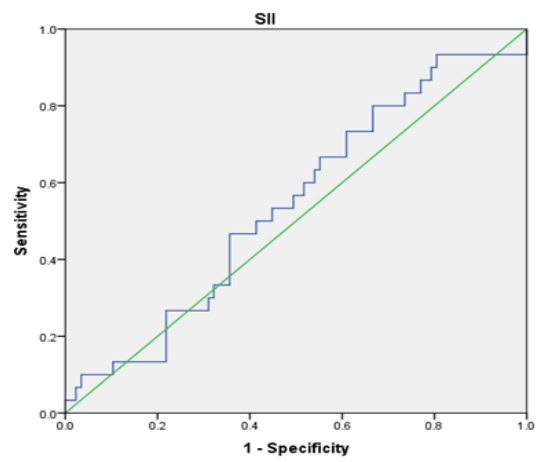
Tablo 16.Ex Durumuna Göre ROC Analizi

EX	AUC (95%)	Sensitivity	Specificity	Cut Off	p
SIRI	0.572 (0.454 – 0.691)	0.800	0.356	1.00	0.238
SII	0.543 (0.426 – 0.659)	0.800	0.333	581.9	0.484
N/L	0.492 (0.363 – 0.621)	0.367	0.736	3.695	0.893
P/L	0.490 (0.364 – 0.617)	0.333	0.805	209.62	0.874
M/L	0.558 (0.443 – 0.674)	0.067	0.897	0.535	0.343
Tümör Volüm	0.556 (0.445 – 0.668)	0.938	0.245	14.5	0.342
LN Volüm	0.575 (0.466 – 0.683)	0.750	0.452	12.6	0.209
Toplam Volüm	0.583 (0.478 – 0.689)	0.750	0.468	36.2	0.160

AUC: Area under the curve; *: $p\leq 0.05$; SIRI:Sistemik inflamatuvar cevap indeksi; SII:Sistemik inflamatuvar indeks; N/L:Nötrofil/Lenfosit oranı; P/L: Trombosit/Lenfosit oranı; M/L: Monosit/Lenfosit oranı; LN: Lenf nodu

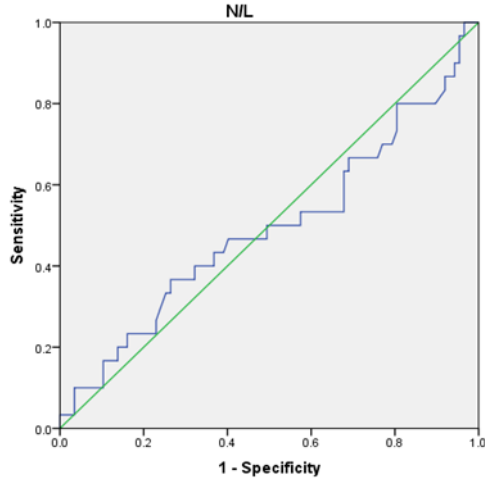


a. SIRI için ROC eğrisi

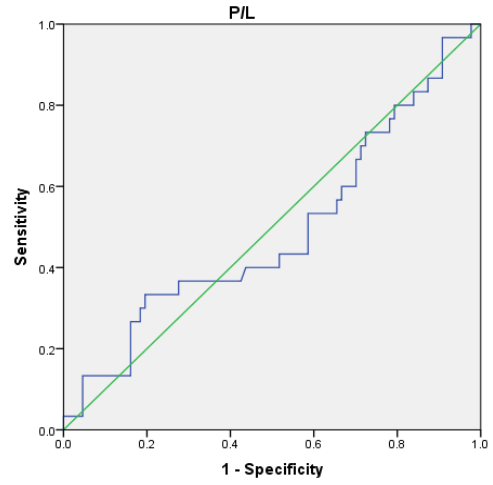


b. SII için ROC eğrisi

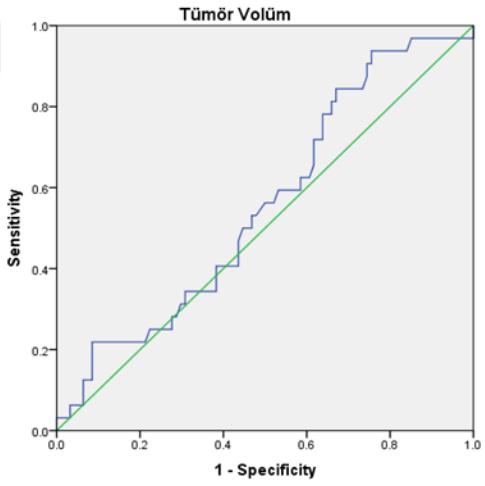
Şekil 8.Ex Durumuna Göre ROC Eğrisi Grafikleri



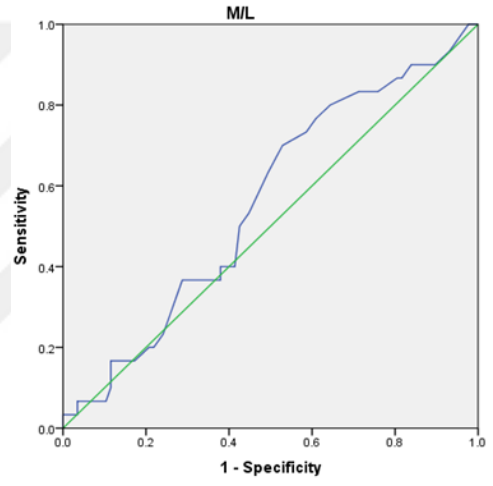
c. N/L için ROC eğrisi



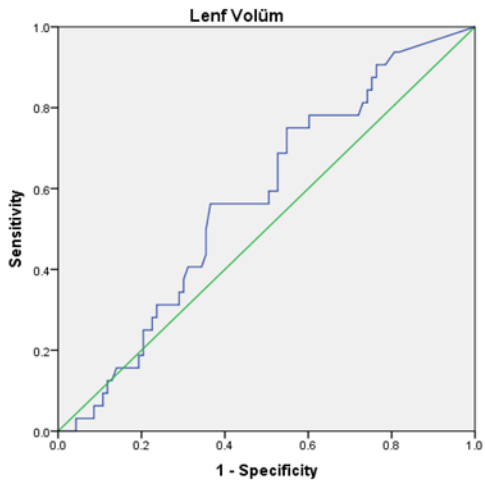
d. P/L için ROC eğrisi



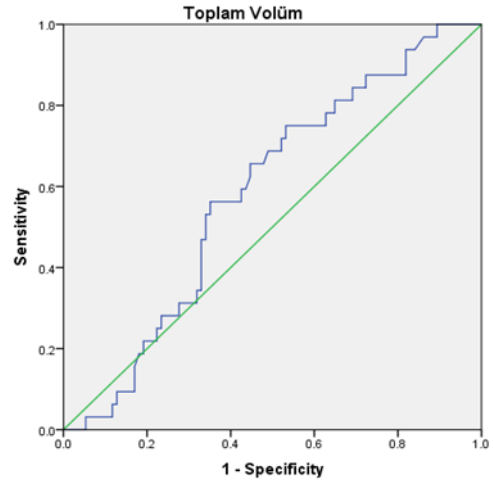
e. Tümör volüm için ROC eğrisi



f. M/L için ROC eğrisi



g. Lenf volümü için ROC eğrisi



h. Toplam volüm için ROC eğrisi

Şekil 8 (devam). Ex Durumuna Göre ROC Eğrisi Grafikleri

4.11. METASTAZ DURUMUNA GÖRE HASTALIKSIZ SAĞKALIM SÜRELERİ İÇİN UNİVARIATEVE MULTİVARIATE ANALİZLER

Yapılan analiz sonucunda gruplandırılmış indeks değerlerinin hastalıksız sağkalım süreleri üzerine tek tek ve birlikte etkileri incelenmiştir. Tek tek bakıldığında değişkenlerin hastalıksız sağkalım süreleri üzerine birlikte bir etkisi bulunmamıştır ($p>0.05$). Araştırmada elde edilen verilerle univariate analizlerde anlamlı sonuç elde edilemediği için multivariate analiz yapılamamıştır (Tablo 17).

Tablo 17.Metastaz ve nüks durumuna göre hastalıksız sağkalım süreleri için univariate analizler

Univariate Analizler					
	Hasta Sayısı (%)	3 Yıllık DFS (%)	5 Yıllık DFS (%)	Medyan DFS (ay)	P
SIRI					
<1.245	50 (42.7)	34 (45.3)	20 (47.6)	38	0.574
≥1.245	67 (57.3)	41 (54.7)	22 (52.4)	39	
SII					
<929.565	74 (63.2)	48 (64.0)	26 (61.9)	38	0.807
≥929.565	43 (36.8)	27 (36.0)	16 (38.1)	41	
N/L					
<3.23	71 (60.7)	46 (61.3)	25 (59.5)	36	0.379
≥3.23	46 (39.3)	29 (38.7)	17 (40.5)	41	
P/L					
<115.46	32 (27.4)	21 (28.0)	9 (21.4)	39	0.594
≥115.46	85 (72.6)	54 (72.0)	33 (78.6)	38	
M/L					
<0.245	44 (37.6)	29 (38.7)	17 (40.5)	37	0.353
≥0.245	73 (62.4)	46 (61.3)	25 (59.5)	40	
Toplam					
Volüm					
<21.7	34 (27.0)	25 (30.5)	11 (22.9)	41	0.516
≥21.7	92 (73.0)	57 (69.5)	37 (77.1)	37	
Tümör					
Volüm					
<14.5	25 (19.8)	18 (22.0)	9 (18.8)	45	0.385
≥14.5	101 (80.2)	64 (78.0)	39 (81.2)	37	
LN Volüm					
<20.1	64 (51.2)	48 (59.3)	28 (59.6)	39.5	0.839
≥20.1	61 (48.8)	33 (40.7)	19 (40.4)	37.5	

GA: Güven Aralığı; *: $p\leq 0.05$; SIRI:Sistemik inflamatuvar cevap indeksi; SII:Sistemik inflamatuvar indeks; N/L: Nötrofil/Lenfosit oranı; P/L: Trombosit/Lenfosit oranı; M/L: Monosit/Lenfosit oranı; LN: Lenf nodu

4.12. EX DURUMUNA GÖRE SAĞKALIM SÜRELERİ İÇİN UNİVARIATE VE MULTİVARIATE ANALİZLER

Yapılan analiz sonucunda gruplandırılmış indeks değerlerinin sağkalım süreleri üzerine tek tek etkileri incelenmiştir. Değişkenlerin bağımlı değişken üzerine anlamlı bir etkisi bulunmamıştır ($p>0.05$).Araştırmada elde edilen verilerle univariate analizlerde anlamlı sonuç elde edilemediği için multivariate analiz yapılamamıştır (Tablo 18).

Tablo 18.Ex durumuna göre sağkalım süreleri için univariate analizler

	Hasta Sayısı (%)	3 Yıllık OS (%)	5 Yıllık OS (%)	Medyan OS (ay)	p
SIRI					
<1.00	37 (31.6)	26 (32.5)	14 (33.3)	37	0.334
≥1.00	80 (68.4)	54 (67.5)	28 (66.7)	44.5	
SII					
<581.9	35 (29.9)	23 (28.7)	12 (28.6)	39	0.372
≥581.9	82 (70.1)	57 (71.2)	30 (71.4)	41	
N/L					
<3.695	83 (70.9)	55 (68.8)	27 (64.3)	40	0.893
≥3.695	34 (29.1)	25 (31.2)	15 (35.7)	49.5	
P/L					
<209.62	90 (76.9)	59 (73.8)	29 (69.0)	41	0.331
≥209.62	27 (23.1)	21 (26.2)	13 (31.0)	46.5	
M/L					
<0.535	106 (90.6)	70 (87.5)	37 (88.1)	41	0.806
≥0.535	11 (9.4)	10 (12.5)	5 (11.9)	49	
Toplam Volüm					
<36.2	52 (41.3)	37 (42.5)	18 (37.5)	40	0.258
≥36.2	74 (58.7)	50 (57.5)	30 (62.5)	43	
Tümör Volüm					
<14.5	25 (19.8)	18 (20.7)	9 (18.8)	45	0.474
≥14.5	101 (80.2)	69 (79.3)	39 (81.2)	41	
LN Volüm					
<12.6	50 (40.0)	43 (50.0)	22 (46.8)	44	0.611
≥12.6	75 (60.0)	43 (50.5)	25 (53.2)	41	

GA: Güven Aralığı; *: $p\leq 0.05$; SIRI:Sistemik inflamatuvar cevap indeksi; SII:Sistemik inflamatuvar indeks; N/L: Nötrofil/Lenfosit oranı; P/L: Trombosit/Lenfosit oranı; M/L: Monosit/Lenfosit oranı; LN: Lenf nodu

5. TARTIŞMA

Nazofarinks kanserleri tüm kanserler arasında nadir görülen tümörlerdir ancak en sık görülen baş boyun kanserleri arasında yer alır. Nazofarinks kanserlerinin yaklaşık %90'ını epidermoid veya andiferensiye tümörler olmasına rağmen lenfoma, melanom ve diğer tümörler de görülmektedir[1]. Bu kanserin dengesiz bir coğrafi dağılımı vardır. Yeni vakaların %81'i Asya'da ve %9'u Afrika'da meydana gelmektedir. Erkeklerde kadınlardan 2-3 kat daha fazla görülmektedir. Erkeklerde kadınlara kıyasla daha sık görülmesi, bu kanserin cinsiyetle ilişkilendirilmiş bir faktör olduğunu gösteriyor. Ayrıca, en yüksek insidansın 50 ile 60 yaşları arasında olduğu belirtilmiştir[11]. Verilerimizde erkeklerde kadınlardan daha sık görülmüş olup literatürle uyumlu bulunmuştur.

Yıldırım ve ark, endemik olmayan Türkiye popülasyonunda IMRT ile tedavi edilen nazofarinks karsinomlu hastaların çok merkezli retrospektif analizi yapmışlardır. Bu çalışmada, 2015-2020 yılları arasında 22 merkezde yoğunluk ayarlı radyoterapi ile tedavi edilen 563 hasta analiz edilmiştir. Medyan yaş 48 (9-83), yaş dağılımı bimodal, %74,1'i erkek ve %78,7'si evre III-IVA idi. Keratinizan ve andiferensiye karsinom oranları %3,9 ve %81,2 idi. Hastalar eşzamanlı kemoradyoterapi (%48,9) veya indüksiyon kemoterapisi ile kombine radyoterapi (%25) veya adjuvan kemoterapi (%19,5) ile tedavi edilmiştir. Otuz dört (6-78) aylık takip sonrasında %8,2 lokorejyonel ve %8 uzak nüks gözlenmiştir. Üç yıllık genel sağkalım %89,5 idi ve ≥ 50 yaş, erkek cinsiyet, keratinizan histoloji, T4, N3 ve ileri evre (III-IVA) hastalarda daha düşük bulunmuştur. Türkiye'deki NF hastaları hem doğu hem de batının karışık klinik özelliklerine sahip olduğu sonucuna varılmıştır [64].

TNM evrelemesinde yansıtıldığı gibi, lokal invazyonun boyutu, bölgesel lenfatik yayılım ve uzak metastaz, nazofaringeal kanserde en önemli prognostik faktörlerdir. Genel olarak ileri T sınıflandırması daha kötü lokal kontrol ve genel sağkalım ile ilişkilidir; ileri N sınıflandırması, uzak metastazın yanı sıra yetersiz sağkalım riskini de artırır. M1 hastalığına sahip olan hastalar genellikle tedavi edilemez ve düşük sağkalım oranlarıyla ilişkilidir. Ayrıca NF kanserinin EBV ile

ilişkili bir hastalık olduğu kanıtlanmıştır. Ancak TNM evrelemesinde yer almamaktadır. Son zamanlarda, serbest dolaşımdaki EBV DNA, NF kanseri hastalarının plazma ve serumunda tespit edilmiş ve güvenilir bir prognostik faktör olarak gösterilmiştir [65]. Kliniğimizde EBV DNA rutin olarak bakılmamaktadır dolayısıyla verilerimiz arasında yer almamaktadır.

Farklı biyobelirteçler sağkalımı etkilediğinden bunları araştırmak çok önemlidir. Son zamanlarda yapılan birçok çalışmayla inflamasyonun kanser mekanizmasında çok önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir. Birkaç mekanizma ile inflamasyonun rolü açıklanmıştır. İlk olarak nötrofiller çeşitli sitokinler (hepatosit büyüme faktörü, interlokin-6, onkostatın M, tümör nekroz faktörü gibi) üreterek tümör gelişiminin farklı basamaklarında yer alır. Nötrofiller bu sitokinlerle kanser hücrelerinin invazyonunu, proliferasyonunu ve metastazını artırır ve kanser hücrelerinin immun kontrolden kaçmasını sağlar. Nötrofil artışı çok miktarda reaktif oksijen ve nitrik oksit salar ve T hücre aktivasyon bozukluklarına neden olur. İkinci olarak trombositler dolaşımdaki tümör hücreleriyle doğrudan temas kurabilir. Trombositler tümör hücrelerinin ekstrasvazyonunu kolaylaştırıp metastaza yardımcı olabilir. Ayrıca dolaşımdaki trombositler ve nötrofiller tümör anjiyopoietin-1, fibroblast büyüme faktörü-2, vasküler endotelyal büyüme faktörü üreterek tümör anjiyogenezine neden oluyor. Üçüncü olarak dolaşımdaki lenfositler TNF- α ve IFN- γ gibi tümör büyümesini sınırlandıran, prognozu iyileştiren sitokinler salgılıyor ancak lenfosit sayısı düşünce immün regülasyon bozulup tümörü sınırlandıramıyor. Bu nedenle, düşük lenfosit seviyeleri ve yüksek trombosit ve nötrofil seviyeleri, yüksek bir enflamatuvar yanıttır ve daha zayıf bir bağışıklık tepkisini gösterir. Bu durum tümör hücrelerinin invazyonu ve metastazı ile ilişkili olup sağkalımı azaltabilir [66].

Jiang ve ark. , 2017 yılında yaptığı bir çalışmada, 327 NF kanseri hastanın nötrofil, lenfosit, trombosit değerleri ile SII hesaplanıp prognostik açıdan değerlendirilmiş. Sağkalım analizinde SII, PLR, NLR ve MLR'nin NF kanserli hastalarda OS ile ilişkili olduğunu göstermiştir. SII, NLR ve MLR bağımsız prognostik faktörler olarak belirlenmiştir. PLR değeri bağımsız risk faktörü olarak anlamsız bulunmuştur ($p>0.005$). SII için AUC NF kanserli hastalarda 3 veya 5 yıllık sağkalımı öngörmek için NLR, PLR ve MLR'den daha büyük değer olarak

bulunmuştur. Eğilim skoru eşleştirmesi analizinde SII, NF hastalarında OS için bağımsız bir belirleyici olarak bulunmuş (HR=2.08, CI 1. 22-3. 55, P=0.007) Yapılan bu çalışmada SII için eşik değer 403, NLR için eşik değer 2.26, PLR için eşik değer 112, MLR için eşik değer 0.25 bulunmuş. Ayrıca SII'nin diğer inflamasyona dayalı indekslerle ilişkili olduğunu ortaya koymuşlardır [6].

Wang ve ark. , 2022 yılında yaptığı 12 çalışmayı ve 4369 hastayı içeren metaanalizde tedavi öncesi yüksek SII olan hastalarda düşük OS (HR = 2.09, 95% CI= 1. 62–2. 70, p < 0.001), düşük DFS (HR = 2.79, 95% CI = 1. 99–3. 89, p<0.001) ve düşük PFS (HR = 1.80, 95% CI = 1.30–2.48, p < 0.001) ilişkili bulunmuş. Bu metaanalize dahil edilen çalışmalarda SII eşik değer 403 ve 934 arasında değişmektedir ve medyan değer 522'dir. Metaanalizde eşik değer olarak 520 kullanılmıştır. Ayrıca yüksek SII'ye sahip olan hastalarda ileri T ve N evresine sahip oldukları bulunmuştur. Bunu da olası 2 mekanizma ile açıklamışlardır. Birincisi büyük tümör yükü daha fazla kanser aracılı sistemik inflamasyon ve sitokin üretimine yol açarak artan nötrofil sayısı ile birlikte ortaya çıkabilir ve dolayısıyla daha yüksek bir SII değerine yol açabilir. İkincisi daha büyük tümörler, daha fazla miktarda apoptozun ekstremsel yolunu aktive eden proapoptotik moleküller üretebilir ve bu da lenfositlerin yok edilmesine neden olarak yüksek bir SII ile sonuçlanır [67].

İnflamatuvar indeks ölçümü uygun maliyetli ve kullanımı kolay olduğundan kliniğimizde son 10 yılda tedavi almış 126 NF kanseri hastanın tedavi öncesi kan tetkiklerini değerlendirilip inflamatuvar indeksler ile hastalıklarının prognozu, sağkalımı ve hastalıksız sağkalımı arasında ki ilişkiyi araştırmayı hedefledik.

Bu hastaların SIRI, SII, N/L, M/L, P/L indekslerini hastaların genel sağkalımları ve hastalıksız sağkalımları ile karşılaştırılınca aralarında istatistiksel ilişki bulunamamıştır (p>0.05). Ayrıca Wang ve ark. yaptığı meta analiz çalışmasının aksine yüksek SII ve SIRI ile ilere T ve N evresi arasında da anlamlı ilişki bulunamamıştır.

Hastaların nüks durumları ile inflamatuvar indeksler arasında ilişkiye bakılmış ancak çok az sayıda hastada nüks mevcut olduğundan anlamlı ilişki

bulunamamıştır($p>0.05$).

Kliniğimizde tedavi olan 20 hastada metastaz gelişmiştir. Bu hastaların inflamatuvar indeksleri ile metastaz ilişkileri karşılaştırılmış ancak aralarında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p>0.05$). İnflamtuvar indeksler ile metastazı önceden tahmin etmek için yeterli veri elimizde yoktur.

Hastaların metastaz ve nüks durumlarına göre indeks değerleri için ROC analizlerimizde AUC yeterli değildir ($p>0.05$). Dolayısıyla elde edilen indeks değerlerine göre metastaz olma durumu açısından anlamlı bir cut-off değeri hesaplanamamıştır.

Hastaların ex olma durumlarına göre sağkalım süreleri ve indeks değerleri için yapılan ROC analizinde AUC yeterli bulunmamıştır ($p>0.05$). Dolayısıyla indeks ve volüm değerleri üzerinden ex olma durumu açısından anlamlı bir cut-off değeri hesaplanamamıştır.

Hastaların metastaz durumuna göre hastalıksız sağkalım süreleri için yapılan univaryant analiz sonucunda gruplandırılmış indeks değerlerinin hastalıksız sağkalım süreleri üzerine tek tek ve birlikte etkileri incelenmiştir. Tek tek bakıldığında değişkenlerin hastalıksız sağkalım süreleri üzerine birlikte bir etkisi bulunmamıştır ($p>0.05$).

Hastaların ex durumuna göre sağkalım süreleri için yapılan univaryant analiz sonucunda gruplandırılmış indeks değerlerinin sağkalım süreleri üzerine tek tek etkileri incelenmiştir. Değişkenlerin bağımlı değişken üzerine anlamlı bir etkisi bulunmamıştır ($p>0.05$).

Yukarıda verilen çalışmaların sonuçlarının aksine kliniğimizde tedavi gören hastaların inflamatuvar indeks değerlerinin hastalığın prognozu açısından herhangi bir katkısı bulunamamıştır. Buna neden olarak çalışmamızdaki kısıtlılıklar kabul edilebilir. İlk olarak çalışmamız tek merkezli ve retrospektif bir çalışmadır. İkinci olarak meta analizde geçen çoğu çalışma Asya'da yürütülmüştür ve inflamatuvar indekslerin asyalı olmayan NF kanserli hastalardaki prognostik değeri daha fazla çalışmayı gerektirmektedir. Üçüncü olarak derlenen çalışmalarda da SII sınırını

belirlemek için farklı yöntemler kullanılmıştır. Yukarda da belirtildiği gibi 2022 yılında Wang ve ark. yaptığı 12 çalışmayı ve 4369 hastayı içeren metaanalizde SII eşik değeri 403 ve 934 arasında değişmektedir. Net bir eşik değeri belirtilmemiştir. Her çalışmada farklı eşik değerleri kullanılmıştır. Bizim çalışmamızda bu eşik değerleri Youden indeks formülasyonuna göre seçilmiş ancak prognostik açıdan anlamlı sonuca ulaşamamıştır. Dördüncü olarak çalışmamıza dahil olan hasta sayısı yetersiz sayılabilir ve daha büyük hasta örneğine ihtiyaç duyulmaktadır.

Üstelik inflamatuvar markerlar sadece kanser hücrelerine özgü olmayıp enfeksiyon, otoimmün hastalık, kronik karaciğer hastalığı ve daha bir çok durumdan etkilenip artış gösterebilir. Kendi çalışmamızda bu grup hastalar dışlanmış olsa da örnek gösterilen çalışmalarda hasta seçimi yapılırken enfeksiyon veya diğer olaylar değerlendirilmemiştir. [68].

Ayrıca örnek gösterilen çalışmalara bakılınca inflamatuvar markerların hastalığın prognozunu etkilediği ortaya konmuş olsada bir çok çalışmada farklı eşik değeri bulunmuş ve sonuçlar bu eşik değerlere göre yorumlanmıştır. Bu eşik değerleri arasında da ciddi farklılıklar bulunmaktadır.

Yukarıda belirtilen kısıtlılıklara dayanarak, inflamatuvar markerların klinik uygulamada kullanılmaları savunulmadan önce sonuçlarımızın doğrulanması için farklı etnik kökenlerden daha büyük hasta örnekleriyle daha ileri prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bir başka prognozu etkilediği düşünülen belirteç tümör volümüdür çünkü daha büyük tümör; artan klonojen sayısı, hipoksi ve radyodirenç olmak üzere olumsuz radyobiyojik faktörlerle ilişkilidir [69]. Yapılan bazı çalışmada tümör hacminin kanser prognozunda çok önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir.

Chua ve ark.,2004 yılında yalnızca evre 1-2 ve yalnızca RT alan 116 hastayı retrospektif olarak analiz etmişler. Tedavi öncesi görüntüleme yöntemlerinden elde edilen ve RT tedavisinde füzyon edilerek çizilen primer tümör volümü ve nodal volümünün prognostik değerini değerlendirmişler. Primer tümör volümü >15 cm³ olan hastalarda 5 yıllık lokal kontrol daha kötü bulunmuş (5 yıllık lokal kontrol, %82

vs. %93; $p=0.033$) ancak hastalık spesifik sağkalım açısından bir fark bulunamamıştır (5 yıllık DSS, %83 vs. %89; $p = 0.30$). Nodal volümü $>4 \text{ cm}^3$ olan hastalarda ise uzak başarısızlık (DFR) (5 yıllık DFR, %72 vs. %90; $p = 0.011$) ve hastalık spesifik sağkalım (5 yıllık DSS, %76 vs. %94; $p = 0.0038$) daha kötü bulunmuştur [10].

Tomasz Rutkowski 2014 yılında retrospektif olarak 308 NF kanseri hastayı analiz etmiştir. Tümör volümü $> 15 \text{ cm}^3$ ve $<15 \text{ cm}^3$ olan hastalarda 3 yıllık lokal kontrol sırasıyla %82 ve %97 olarak bulunmuştur ($p < 0.01$). Bu çalışmada nodal volüm değerlendirilmemiştir [70].

WM Sze ve arkadaşları 2004 yılında 308 NF kanseri hastayı retrospektif olarak analiz etmişler. Üç yıllık lokal kontrol oranı tümör volümü $>15 \text{ cm}^3$ olan hastalarda %82, $<15 \text{ cm}^3$ olan hastalarda ise % 97 olarak bulunmuş ($p < 0.01$). Yine bu çalışmada da nodal volümler dahil edilmemiştir [69].

Zheng Wu ve arkadaşları 2012 yılında 305 NF kanseri hastasını retrospektif olarak analiz etmişler. Tümör volümü 48 mL'den küçük ve 48 mL'den büyük olan hastalarda 5 yıllık lokal kontrol oranının sırasıyla %98 ve %77,9 olduğunu ortaya koymuşlardır ($p < 0,001$). Tümör volümü 25 mL'den küçük ve 25 mL'den büyük olan hastalarda 5 yıllık metastaz oranı sırasıyla %93,6 ve %67,1 olarak bulmuşlardır ($p < 0,001$) [71].

Yukarıda bahsedilen çalışmaların retrospektif olmaları, tümör hacmini farklı yöntemlerle ölçmüş olmaları ve nodal durumu dışlamış olmaları, bu çalışmaların kısıtlamaları arasında yer almaktadır. Ayrıca çalışmalarda tümör volümünün prognozu etkilediği ortaya konmuş olsada birçok çalışmada farklı eşik değer bulunmuş ve sonuçlar bu eşik değerlere göre yorumlanmıştır. Bu eşik değerler arasında da ciddi farklılıklar bulunmaktadır.

Kliniğimizde yapılan çalışmada son 10 yılda tedavi görmüş 126 NF kanseri hastasının tedavi öncesi PET/BT, MR görüntüleri ile planlama BT'lerimiz füzyon yapıp primer tümör volümü, tutulu lenf nodu volümü ve bu iki değer toplam volümü elde edilmiştir.

Kliniğimizde tedavi alan bu hastaların analizleri sonucunda tümör volüm yükleriyle sağkalım süreleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Ancak lenf nodu volümleri ile genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım süreleri arasında ters yönlü korele zayıf bir ilişki bulunmuştur ($p<0.005$). Metastaz veya Nüks durumuna göre ROC analizi yapıldığında tümör volümü için anlamlı ilişki bulunamamıştır ($p:0.439$). Ancak lenf nodu volümü için sınırda anlamlılık eğilimi göstermektedir ($p:0.054$). Lenf nodu volümü 20.1 ml'nin üzerinde olan hastalar için olası nüks veya metastaz için risk artışından söz edilebilir. Ancak genel sağkalım için tümör volümü veya lenf nodu volümü ele alındığında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Baz alınan çalışmaların sonuçlarının aksine kliniğimizde tedavi gören hastaların tümör volümlerinin hastalığın prognozu açısından herhangi bir ilişki bulunamamıştır. Bu bağlamda, çalışmamızın kısıtlılıkları arasında kabul edilebilecek nedenler bulunmaktadır. Çalışmamızın tek merkezli ve retrospektif olması, aynı zamanda hasta sayımızın az olması da bir başka kısıtlılık nedenidir.

Belirtilen kısıtlılıklar temelinde, tümör ve lenf nodu volümlerinin klinik uygulamada kullanılabilmesi için önce sonuçların doğrulanması amacıyla daha geniş hasta örneklerini içeren prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

6. SONUÇLAR

İnflamatuar indeksler her ne kadar bir çok çalışmada prognoz ile ilişki gösterilmiş olsada kliniğimizde yapılan çalışmada herhangi bir ilişki gösterilememiştir. İnflamatuar markerların enfeksiyon ve otoimmün gibi hastalıklardan etkilenmesi, tümöre özgü olmaması nedeniyle klinik kullanıma sunulmadan önce çok daha büyük hasta sayısı ile prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. İnflamatuar markerların artışı ile kötü prognoz gelişmesi yadsınamaz bir gerçektir. Ucuz ve kullanımı kolay olsada eşik değerler kesin değildir. Klinisyen kullanımı için daha net ve keskin sınırlar belirlenmelidir.

Tümör volümleri çok eski yıllardan beri çalışma konusu olmuş olup çalışmalarda anlamlı sonuçlar bulunmuş olsa da ne evrelemede ne de kılavuzlarda prognostik değer olarak yer almamaktadır. Tümör volümü artışıyla kötü prognoz korele olsada kesin eşik değerler olmamakla birlikte yapılan çalışmalarda primer tümör volümlerini tek başına ele almak en büyük hata olur zira hastalığın prognozunu etkileyen en önemli faktör evre olup evrenin bir kolunu lenf nodu tutulumları oluşturmaktadır. Klinisyen kullanımı için lenf nodu volümlerinde içine alan sınırları daha net hacimler araştırılmalıdır.

Sonuç olarak nazofarinks kanserinde TNM evrelemesi ve EBV DNA varlığı en önemli prognostik faktörler olmaya devam etmektedir. Şu anki bilgilerimizle tedavi yaklaşımlarımız hastalığın evresine göre olmaya devam edecektir.

7. KAYNAKLAR

1. MARTI, A. ,et al. , *Lokal İleri Evre Nazofarinks Kanserlerinde Neoadjuvan Kemo-Radyoterapinin Sağkalım Uzerine Etkisi*.
2. Chen, L. ,et al. , *10- year results of therapeutic ratio by intensity- modulated radiotherapy versus two- dimensional radiotherapy in patients with nasopharyngeal carcinoma*. The oncologist, 2019.24(1): p. e38-e45.
3. Templeton, A. J. ,et al. , *Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis*. JNCI: Journal of the National Cancer Institute, 2014. 106(6).
4. Templeton, A. J. ,et al. , *Prognostic role of platelet to lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis* prognostic role of PLR in solid tumors. Cancer epidemiology, biomarkers & prevention, 2014.23(7): p. 1204-1212.
5. Hu, B. ,et al. , *Systemic immune-inflammation index predicts prognosis of patients after curative resection for hepatocellular carcinoma*. Clinical Cancer Research, 2014.20(23): p. 6212-6222.
6. Jiang, W. ,et al. , *Systemic immune-inflammation index predicts the clinical outcome in patients with nasopharyngeal carcinoma: a propensity score-matched analysis*. Oncotarget, 2017.8(39): p. 66075.
7. Chen, Y. ,et al. , *Development and validation of nomogram based on SIRS for predicting the clinical outcome in patients with nasopharyngeal carcinomas*. Journal of Investigative Medicine, 2019.67(3): p. 691-698.
8. Qi, Q. ,et al. , *A novel systemic inflammation response index (SIRS) for predicting the survival of patients with pancreatic cancer after chemotherapy*. Cancer, 2016.122(14): p. 2158-2167.
9. Xie, K. ,et al. , *Tumor volumes predict prognosis in head and neck cancer: a meta-analysis*. Trans Cancer Res, 2017.6(4): p. 687-697.
10. Chua, D. T. ,et al. , *Tumor volume is not an independent prognostic factor in early-stage nasopharyngeal carcinoma treated by radiotherapy alone*. International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics, 2004.58(5): p. 1437-1444.
11. Salehiniya, H. ,et al. , *Nasopharyngeal cancer in the world: epidemiology, incidence, mortality and risk factors*.
12. Global Cancer Observatory. "Turkey fact sheets".Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/792-turkey-fact-sheets.pdf>.
13. Mankowski, N. L. and B. Bordoni, *Anatomy, head and neck, nasopharynx*. 2020.
14. Mukherji, S. K. and M. Castillo, *Normal cross-sectional anatomy of the nasopharynx, oropharynx, and oral cavity*. Neuroimaging Clinics of North America, 1998.8(1): p. 211-218.
15. Pohunek, P. ,*Development, structure and function of the upper airways*. Paediatric respiratory reviews, 2004.5(1): p. 2-8.
16. Shaw, S. M. and R. Martino, *The normal swallow: muscular and neurophysiological control*.

Otolaryngologic Clinics of North America, 2013.46(6): p. 937-956.

17. Ferner, H. R. ,H. Monsen, and E. Pernkopf, *Atlas of topographical and applied human anatomy*. (No Title), 1980.
18. Chong, V. ,Y. Fan, and C. Ting, *Radiology of the sphenoid bone*. Clinical radiology, 1998.53(12): p. 882-893.
19. Tepper, J. ,*Nasopharyngeal Carcinoma*, in *Gunderson & Tepper's Clinical Radiation Oncology, Fifth Edition*. 2019. p. 660.
20. Vasef, M. A. ,A. Ferlito, and L. M. Weiss, *Nasopharyngeal carcinoma, with emphasis on its relationship to Epstein-Barr virus*. Annals of Otology, Rhinology & Laryngology, 1997.106(4): p. 348-356.
21. Lin, J. -C. ,et al. , *Quantification of plasma Epstein–Barr virus DNA in patients with advanced nasopharyngeal carcinoma*. New England Journal of Medicine, 2004.350(24): p. 2461-2470.
22. Tabuchi, K. ,et al. , *Early Detection of Nasopharyngeal Carcinoma*. International Journal of Otolaryngology, 2011.2011: p. 1-6.
23. Perez, C. A. ,et al. , *Carcinoma of the nasopharynx: factors affecting prognosis*. International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics, 1992.23(2): p. 271-280.
24. Tepper, J. ,*Nasopharyngeal Carcinoma*, in *Gunderson & Tepper's Clinical Radiation Oncology, Fifth Edition*. 2019. p. 663.
25. Guo, R. ,et al. , *The evolution of nasopharyngeal carcinoma staging*. The British journal of radiology, 2019.92(1102): p. 20190244.
26. Bossi, P. ,et al. , *Nasopharyngeal carcinoma: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†*. Annals of Oncology, 2021.32(4): p. 452-465.
27. Sanguineti, G. ,et al. , *Carcinoma of the nasopharynx treated by radiotherapy alone: determinants of local and regional control*. International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics, 1997.37(5): p. 985-996.
28. Al-Sarraf, M. ,et al. , *Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: phase III randomized Intergroup study 0099*. Journal of clinical oncology, 1998.16(4): p. 1310-1317.
29. Chen, Q. -Y. ,et al. , *Concurrent chemoradiotherapy vs radiotherapy alone in stage II nasopharyngeal carcinoma: phase III randomized trial*. Journal of the National Cancer Institute, 2011.103(23): p. 1761-1770.
30. Baujat, B. ,et al. , *Chemotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma: an individual patient data meta-analysis of eight randomized trials and 1753 patients*. International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics, 2006.64(1): p. 47-56.
31. Blanchard, P. ,et al. , *Meta-analysis of chemotherapy in nasopharynx carcinoma (MAC-NPC): an update on 26 trials and 7080 patients*. Clinical and Translational Radiation Oncology, 2022.32: p. 59-68.
32. Chen, L. ,et al. , *Concurrent chemoradiotherapy plus adjuvant chemotherapy versus concurrent chemoradiotherapy alone in patients with locoregionally advanced*

nasopharyngeal carcinoma: a phase 3 multicentre randomised controlled trial. The lancet oncology, 2012.13(2): p. 163-171.

33. Chan, A. T. , et al. , *Phase II study of neoadjuvant carboplatin and paclitaxel followed by radiotherapy and concurrent cisplatin in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: therapeutic monitoring with plasma Epstein-Barr virus DNA.* Journal of Clinical Oncology, 2004.22(15): p. 3053-3060.
34. Cohen, E. E. ,et al. , *DeCIDE: A phase III randomized trial of docetaxel (D), cisplatin (P), 5-fluorouracil (F)(TPF) induction chemotherapy (IC) in patients with N2/N3 locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN).* 2012, American Society of Clinical Oncology.
35. Haddad, R. I. ,et al. , *The PARADIGM trial: A phase III study comparing sequential therapy (ST) to concurrent chemoradiotherapy (CRT) in locally advanced head and neck cancer (LANHC).* 2012, American Society of Clinical Oncology.
36. Zhang, Y. ,et al. , *Gemcitabine and cisplatin induction chemotherapy in nasopharyngeal carcinoma.* New England Journal of Medicine, 2019.381(12): p. 1124-1135.
37. Sun, Y. ,et al. , *Induction chemotherapy plus concurrent chemoradiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: a phase 3, multicentre, randomised controlled trial.* The lancet oncology, 2016.17(11): p. 1509-1520.
38. Yang, Q. ,et al. , *Induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: long-term results of a phase III multicentre randomised controlled trial.* European Journal of Cancer, 2019.119: p. 87-96.
39. Overgaard, J. ,et al. , *Five compared with six fractions per week of conventional radiotherapy of squamous-cell carcinoma of head and neck: DAHANCA 6&7 randomised controlled trial.* The Lancet, 2003.362(9388): p. 933-940.
40. Lee, A. W. ,et al. , *Preliminary results of a randomized study (NPC-9902 Trial) on therapeutic gain by concurrent chemotherapy and/or accelerated fractionation for locally advanced nasopharyngeal carcinoma.* International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics, 2006.66(1): p. 142-151.
41. Chan, A. T. ,et al. , *A multicenter randomized controlled trial (RCT) of adjuvant chemotherapy (CT) in nasopharyngeal carcinoma (NPC) with residual plasma EBV DNA (EBV DNA) following primary radiotherapy (RT) or chemoradiation (CRT).* 2017, American Society of Clinical Oncology.
42. Hsu, M. -M. ,et al. , *Salvage surgery for recurrent nasopharyngeal carcinoma.* Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery, 1997.123(3): p. 305-309.
43. Chang, K. -P. ,et al. , *Salvage surgery for locally recurrent nasopharyngeal carcinoma—a 10-year experience.* Otolaryngology—Head and Neck Surgery, 2004.131(4): p. 497-502.
44. Lee, A. ,et al. , *Reirradiation for recurrent nasopharyngeal carcinoma: factors affecting the therapeutic ratio and ways for improvement.* International journal of radiation oncology, biology, physics, 1997.38(1): p. 43-52.
45. Teo, P. M. L. ,et al. , *How successful is high-dose (≥ 60 Gy) reirradiation using mainly external beams in salvaging local failures of nasopharyngeal carcinoma?* International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics, 1998.40(4): p. 897-913.

46. Wang, C. ,*Re-irradiation of recurrent nasopharyngeal carcinoma-treatment techniques and results*. International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics, 1987.13(7): p. 953-956.
47. Hua, Y. -J. ,et al. , *Long-term treatment outcome of recurrent nasopharyngeal carcinoma treated with salvage intensity modulated radiotherapy*. European journal of cancer, 2012.48(18): p. 3422-3428.
48. Qiu, S. ,et al. , *Intensity-modulated radiation therapy in the salvage of locally recurrent nasopharyngeal carcinoma*. International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics, 2012.83(2): p. 676-683.
49. Cmelak, A. J. ,et al. , *Radiosurgery for skull base malignancies and nasopharyngeal carcinoma*. International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics, 1997.37(5): p. 997-1003.
50. Chua, D. T. ,et al. , *Linear accelerator-based stereotactic radiosurgery for limited, locally persistent, and recurrent nasopharyngeal carcinoma: efficacy and complications*. International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics, 2003.56(1): p. 177-183.
51. Peng, G. , et al. , *A prospective, randomized study comparing outcomes and toxicities of intensity-modulated radiotherapy vs. conventional two-dimensional radiotherapy for the treatment of nasopharyngeal carcinoma*. Radiotherapy and oncology, 2012.104(3): p. 286-293.
52. Pow, E. H. ,et al. , *Xerostomia and quality of life after intensity-modulated radiotherapy vs. conventional radiotherapy for early-stage nasopharyngeal carcinoma: initial report on a randomized controlled clinical trial*. International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics, 2006.66(4): p. 981-991.
53. Kam, M. K. ,et al. , *Prospective randomized study of intensity-modulated radiotherapy on salivary gland function in early-stage nasopharyngeal carcinoma patients*. Journal of clinical oncology, 2007.25(31): p. 4873-4879.
54. Lee, N. ,et al. , *Intensity-modulated radiotherapy in the treatment of nasopharyngeal carcinoma: an update of the UCSF experience*. International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics, 2002.53(1): p. 12-22.
55. Lee, A. W. ,et al. , *International guideline for the delineation of the clinical target volumes (CTV) for nasopharyngeal carcinoma*. Radiotherapy and Oncology, 2018.126(1): p. 25-36.
56. Biau, J. ,et al. , *Selection of lymph node target volumes for definitive head and neck radiation therapy: a 2019 Update*. Radiotherapy and Oncology, 2019.134: p. 1-9.
57. Lee, N. ,et al. , *Intensity-modulated radiation therapy with or without chemotherapy for nasopharyngeal carcinoma: radiation therapy oncology group phase II trial 0225*. Journal of clinical oncology, 2009.27(22): p. 3684.
58. Lee, A. W. ,et al. , *International guideline on dose prioritization and acceptance criteria in radiation therapy planning for nasopharyngeal carcinoma*. International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics, 2019.105(3): p. 567-580.
59. Wolden, S. L. ,et al. , *Failure of a 3D conformal boost to improve radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma*. International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics, 2001.49(5): p. 1229-1234.
60. Chen, W. C. ,et al. , *Sensorineural hearing loss in combined modality treatment of*

nasopharyngeal carcinoma. Cancer, 2006.106(4): p. 820-829.

61. Grau, C. ,et al. , *Sensori-neural hearing loss in patients treated with irradiation for nasopharyngeal carcinoma*. International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics, 1991.21(3): p. 723-728.
62. Parsons, J. T. ,et al. , *Radiation optic neuropathy after megavoltage external-beam irradiation: analysis of time-dose factors*. International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics, 1994.30(4): p. 755-763.
63. Lee, A. W. ,et al. , *Retrospective analysis of nasopharyngeal carcinoma treated during 1976–1985: late complications following megavoltage irradiation*. The British journal of radiology, 1992.65(778): p. 918-928.
64. Yildirim, H. C. ,et al. , *A multicenter retrospective analysis of patients with nasopharyngeal carcinoma treated in IMRT era from a nonendemic population: Turkish Society for Radiation Oncology Head and Neck Cancer Group Study (TROD 01 - 001)*. Head & Neck, 2023.45(5): p. 1194-1205.
65. Lin, J. -C. ,*Prognostic Factors in Nasopharyngeal Cancer*, in *Nasopharyngeal Cancer: Multidisciplinary Management*, J. J. Lu, J. S. Cooper, and A. W. M. Lee, Editors. 2010, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. p. 95-136.
66. Atasever Akkas, E. and B. Yucel, *Prognostic value of systemic immune inflammation index in patients with laryngeal cancer*. European Archives of Oto-Rhino-Laryngology, 2021.278(6): p. 1945-1955.
67. Wang, Y. -T. ,et al. , *Systemic Immun e–Inflammation Index as a Predictor for Head and Neck Cancer Prognosis: A Meta-Analysis*. Frontiers in Oncology, 2022.12: p. 899518.
68. Watson, J. ,et al. , *Added value and cascade effects of inflammatory marker tests in UK primary care: a cohort study from the Clinical Practice Research Datalink*. British Journal of General Practice, 2019.69(684): p. e470-e478.
69. Sze, W. -M. ,et al. , *Primary tumor volume of nasopharyngeal carcinoma: prognostic significance for local control*. International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics, 2004.59(1): p. 21-27.
70. Rutkowski, T. ,*The role of tumor volume in radiotherapy of patients with head and neck cancer*. Radiation Oncology, 2014.9: p. 1-9.
71. Wu, Z. ,et al. , *Prognostic significance of tumor volume in patients with nasopharyngeal carcinoma undergoing intensity- modulated radiation therapy*. Head & neck, 2013.35(5): p. 689-694.

8. ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Hasan Çamlıcalı

Doğum yeri ve tarihi:

Uyruğu: KKTC

Medeni durumu : Bekar

İletişim adresi ve telefonu :

Yabancı dili: İngilizce

II- Eğitimi

SBÜ Dr. A. Y. Ankara Onkoloji SUAM 2019-2024

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi 2012-2018

Türk Maarif Koleji Lisesi 2008-2012

III- Ünvanları

Tıp Doktoru- 2018

IV- Mesleki Deneyimi

SBÜ Dr. A. Y. Ankara Onkoloji SUAM 2019-2024

V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

Türk Radyasyon Onkolojisi Derneği

VI- Bilimsel İlgi Alanları

9. EKLER

EK 1. ETİK KURUL ONAYI

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Dr.AbdurrahmanYurtaslan Onkoloji Sağlık
Uygulama ve Araştırma Merkezi
TIPTA UZMANLIK ve EĞİTİM KURULU TOPLANTI KARAR TUTANAĞI

Toplantı Sayısı :155
Toplantı Tarihi :28.07.2022 Pazartesi
Saat :14:00

KARARLAR

1. Hastanemiz Radyasyon Onkolojisi Kliniği asistanlarından Dr. Hasan ÇAMLICALI'nın Doç. Dr.Ebru ATASEVER AKKAŞ danışmanlığında, Uz.Dr.Yasemin GÜZLE ADAŞ yardımcılığı ile yürüteceği “Definitif kemoradyoterapi alan nazofarinks kanserli hastalarda tümör volümünün ve sistemik inflamatuvar indekslerin prognostik değeri” konulu tez çalışmasının hastanemiz Radyasyon Onkoloji Kliniği'nde yürütülmesi hususunun uygun olduğuna;

Oybirliği ile karar verilmiştir.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Definitif kemoradyoterapi alan nazofarinks kanserli hastalarda tümör volümünün ve sistemik inflamatuvar indekslerin prognostik değeri
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili			
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐	
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐	
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama					
	SIGORTA	☐					
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒	22.07.2022 tarih imzalı				
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐					
	İLAN	☐					
	YILLIK BİLDİRİM	☐					
	SONUÇ RAPORU	☐					
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐					
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2022-07 / 1968	Tarih: 27.07.2022					
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.						
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU							
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu						
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Lütfi DOĞAN						
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişki	Katılım		
Prof. Dr. Lütfi DOĞAN	Genel Cerrahi	SBÜ Ankara Onkoloji SUAM	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐		
Prof. Dr. Mustafa ARSLAN	Fizyoloji/Anestezi	Gazi Üniversitesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐		
Prof. Dr. F. Nur BARAN AKSAKAL	Halk Sağlığı	Gazi Üniversitesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐		
Prof. Dr. Tolga Reşat AYDOS	Farmakoloji	Başkent Üniversitesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐		
Doç. Dr. Merih KIZIL ÇAKAR	Hematoloji	SBÜ Ankara Onkoloji SUAM	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐		
Prof. Dr. Nazan ÇİLEDAĞ GÖKBAYRAK	Radyoloji	SBÜ Ankara Onkoloji SUAM	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐		
Doç. Dr. Ebru ATASEVER AKKAŞ	Radyoterapi	SBÜ Ankara Onkoloji SUAM	E ☐ K ☒	E ☒ H ☐	E ☐ H ☐		
Doç. Dr. Erdem ÖZTÜRK	Üroloji	SBÜ Ankara Onkoloji SUAM	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐		
Op. Dr. Hakan BULAK	Genel Cerrahi	SBÜ Ankara Onkoloji SUAM	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐		
Uzm. Dr. Bahar UNCÜ ULU	Hematoloji	SBÜ Ankara Onkoloji SUAM	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐		
Doç. Dr. Ayşe OCAK DURAN	Tıbbi Onkoloji	SBÜ Ankara Onkoloji SUAM	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐		
Doç. Dr. Recep ÖZTÜRK	Ortopedi	SBÜ Ankara Onkoloji SUAM	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐		
Uzm. Dr. Dilek KALAYCI	Anestezi	SBÜ Ankara Onkoloji SUAM	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐		
Av. Seda DUR	Avukat	Ankara İl Sağlık Md.	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐		
Uzm. Fiz. Müh. Dinçer YEĞEN	Mühendis	SBÜ Ankara Onkoloji SUAM	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐		

*:Toplantıda Bulunma

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Definitif kemoradyoterapi alan nazofarinks kanserli hastalarda tümör volümünün ve sistemik inflamatuvar indekslerin prognostik değeri
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ DR. ABDURAHMAN YURTARSLAN ONKOLOJİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
	AÇIK ADRESİ:	T.C Sağlık Bakanlığı II Sağlık Müdürlüğü Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Abdurrahman YURTASLAN Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mehmet Akif Ersoy Mahallesi 13. Cadde No:56 Yenimahalle-06200/ANKARA
	TELEFON	0 312 336 09 09 -3220
	FAKS	
	E-POSTA	etikkurulonkoloji@gmail.com

BAŞVURU BİLGİLERİ

KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç.Dr.Ebru ATASEVER AKKAŞ			
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Radyasyon Onkolojisi			
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	DR. ABDURAHMAN YURTARSLAN ONKOLOJİ EĞİTİM ARAŞTIRMA HASTANESİ			
VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
DESTEKLEYİCİ				
PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
	FAZ 2	☐		
	FAZ 3	☐		
	FAZ 4	☐		
	Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
	Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐		
	İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐		
	İlaç dışı klinik araştırma	☒		
	Diğer ise belirtiniz			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐