

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**NAZOFARENKS KANSERİ TEDAVİSİNDE İNDÜKSİYON
TEDAVİLERİNİN RETROSPEKTİF
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Neyran KERTMEN

MEDİKAL ONKOLOJİ UZMANLIK TEZİ

**ANKARA
2013**

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**NAZOFARENKS KANSERİ TEDAVİSİNDE İNDÜKSİYON
TEDAVİLERİNİN RETROSPEKTİF
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Neyran Kertmen

MEDİKAL ONKOLOJİ UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Sercan Aksoy**

**ANKARA
2013**

ÖZET

Kertmen N., Nazofarenks Kanseri Tedavisinde İndüksiyon Tedavilerinin Retrospektif Değerlendirilmesi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Medikal Onkoloji Tezi, Ankara, 2013.

Lokal ileri nazofarenks kanserinin standart tedavisi kemoradyoterapidir. İndüksiyon tedavisi konusunda farklı görüşler vardır. Biz bu çalışmada kliniğimizde tedavi edilmiş ve indüksiyon tedavisi uygulanmış hastaları retrospektif olarak inceledik.

Çalışmaya 154 hasta alındı. Hastaların %76'sı (n= 117) erkek, %24'ü (n= 37) kadındı. Ortanca tanı yaşı 47 (20-73) idi.

Hastaların histopatolojileri incelendiğinde %1.3'ünde WHO grade I, %48.1'inde WHO grade II ve %34.4'ünde WHO grade III tümör saptandı. Tanı anında hastaların % 11.9'unda (n= 18) evre II, %36.4'ünde(n=55) evre III ve %51.7'sinde (n= 78) evre IV hastalık vardı.

İndüksiyon tedavisi olarak hastaların %24.7'sine (n= 38) sisplatin-fluorourasil (CF), %35.1'ine (n= 54) dosataksel-sisplatin (DC) ve % 40.3'üne (n= 62) dosataksel-sisplatin –fluorourasil (DCF) tedavisi uygulanmıştı.

CF alan grupta hakim patoloji indifferansiye karsinom iken (% 44.7), DC ve DCF grubunda nonkeratinize karsinomdu (% 57.4 - % 45.2) (p=0.004). Tedavi grupları arasında başlangıç evresi olarak istatistiksel anlamlı fark yoktu (p=0.24).

İndüksiyon tedavisine yanıt oranları CF grubunda %5.7 (n= 2) tam yanıt, %82.9 (n= 29) parsiyel yanıt ve % 11.4 (n= 4) stabil hastalık idi. DC grubunda ise %11.4 (n= 5) tam yanıt, %59.1 (n= 26) parsiyel yanıt ve %25 (n= 11) stabil hastalık ve DCF grubunda ise %10.6 (n= 5) tam yanıt, %74.5 (n= 35) parsiyel yanıt ve %14.9 (n= 7) stabil hastalık olarak saptandı. Sadece DC grubunda %4.5 (n=2) hastada progresyon kaydedildi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0.20).

İndüksiyon tedavisi sonrasında hastaların % 84.9'una (n=129) kemoradyoterapi (KRT) ve %15.1'ine (n=23) radyoterapi (RT) şeklinde tedavi uygulanmıştı. Takibinde evreleme tekrarı ve yanıt değerlendirilmesi yapıldı. KRT ve RT sonrası gruplara göre yanıt değerlendirmesi yapıldığında CF grubunda %69.4 (n=25) tam yanıt, DC grubunda %74.5 (n= 38) tam yanıt ve DCF grubunda %71.4 (n=40) tam yanıt izlendi.

Hastaların ortanca takip süresi 50 ay (2ay-201 ay) idi. Bu takip süresinde hastaların %17.5'inde (n= 27) uzak organ metastazı gelişirken % 13.6'sında (n= 21) lokal rekürrens izlendi. Aldıkları indüksiyon tedavilerine göre bakıldığında CF alan hastaların % 23.7'sinde (n= 9), DC alan hastaların % 16.7'sinde (n= 9) ve DCF alan hastaların % 14.5'inde (n=9) uzak organ metastazı izlendi (p=0.49). Lokal rekürrens oranlarına bakıldığında, CF alan grupta % 18.4 (n=7), DC alan grupta %13 (n=7) ve DCF alan grupta % 11.3 (n= 7) hastada rekürrens gözlemlendi (p=0.59).

İndüksiyon tedavisi alan nazofarenks kanseri olgularının progresyonsuz sağkalım (PFS) oranlarına bakıldığında 3 yıllık PFS %79.3 ve 5 yıllık PFS % 72.4 saptandı. İndüksiyon tedavi gruplarına göre bakıldığında ise belirgin anlamlı farklılık yoktu (p=0.30). Hastaların lokal nüks olmadan sağkalım süreleri (LFFS) ve uzak metastaz olmadan sağkalım süreleri (DMFS) aldıkları indüksiyon tedavilerine göre karşılaştırıldı ve anlamlı farklılık saptanmadı (p= 0.083- p= 0.068).

Hastaların 3 yıllık genel sağkalım oranları % 87.4 ve 5 yıllık genel sağkalım oranları(GS) % 76 idi. Aldıkları indüksiyon tedavilerine göre bakıldığında 3 yıllık GS DCF grubunda %96.5, DC grubunda %86.6 ve CF grubunda ise %76.3 idi (p= 0.036).

Çalışma sonuçlarına göre nazofarenks kanseri vakalarında indüksiyon rejimi olarak DCF tedavisi kullanımı hastalısız sağkalım avantajı göstermezken belirgin olarak sağkalım avantajı sağlamıştır. Ancak çalışmanın retrospektif ve hasta grubumuzun heterojen olması ve toksisite verilerine detaylı ulaşılamaması nedeniyle sonuçların dikkatli yorumlanması gerekir.

Anahtar kelimeler: Nazofarenks kanseri, indüksiyon tedavisi, kemoradyoterapi

ABSTRACT

Kertmen N. Retrospective Evaluation of Induction Therapies in the Treatment of Nasopharyngeal Cancer. Hacettepe University, Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Thesis of Medical Oncology, Ankara, 2013.

The standard treatment of local advanced nasopharyngeal cancer is chemoradiotherapy. Opinions regarding induction therapy differ. In this study we retrospectively examined patients treated in our clinic and administered induction therapy.

One hundred fifty-four patients were included, 76% (n= 117) male and 24% (n= 37) female. Mean age at diagnosis was 47 (20-73).

Examination of patients' histopathologies revealed WHO grade I tumor in 1.3%, WHO grade II tumor in 48.1% and WHO grade III tumor in 34.3%. At time of diagnosis, 11.9% (n= 18) of patients were stage II, 36.4% (n=55) stage III and 51.7% (n= 78) stage IV.

In terms of induction therapy, cisplatin-fluorouracil (CF) was administered to 24.7% (n= 38) of patients, docetaxel-cisplatin (DC) to 35.1% (n= 54) and docetaxel-fluorouracil (DCF) to 40.3% (n= 62).

The predominant pathology in the CF group was undifferentiated carcinoma (44.7%), and nonkeratinizing carcinoma in the DC and DCF groups (57.4% - 45.2%) (p=0.004). There was no statistically significant difference between the treatment groups in terms of initial stage (p=0.24).

Response levels to induction therapy in the CF group were 5.7% (n= 2) complete response, 82.9% (n= 29) partial response and 11.4 (n= 4) stable disease. In the DC group they were 11.4% (n= 5) complete response, 59.1% (n= 26) partial response and 25% (n= 11) stable disease, and 10.6% (n= 5) complete response, 74.5% (n= 35) partial response and 14.9% (n= 7) stable disease in the DCF group. Progression was only recorded in 4.5% (n=2) of patients in the DC group. No statistically significant difference was determined between the groups (p=0.20).

Following induction, treatment was administered in the form of chemoradiotherapy (CRT) to 84.9% (n=129) of patients and radiotherapy (RT) to 15.1% (n=23). Repeat staging and response assessment were performed. Response assessment after CRT and RT revealed 69.4% (n= 25) complete response in the CF group, 74.5% (n= 38) complete response in the DC group and %71.4 (n= 40) complete response in the DCF group.

Median length of follow-up was 50 months (2-201 months). Distant organ metastasis developed in 17.5% (n= 27) of patients during this time, and local recurrence in 13.6% (n= 21). In terms of induction therapy, distant organ metastasis was observed in 23.7% (n= 9) of patients receiving CF, 16.7% (n= 9) of those receiving DC and 14.5% of those receiving DCF (n=9) (P=0.49). Local recurrence was seen in 18.4% (n=7) of the CF group, 13% (n=7) of the DC group and 11.3% (n= 7) of the DCF group (p=0.59).

Examination of progression-free survival (PFS) levels in nasopharyngeal cancer cases receiving induction therapy revealed 3-year PFS of 79.3% and 5-year PFS of 72.4%. There was no significant difference between the induction therapy groups (p=0.30). Patients' local recurrence-free survival (LRFS) and distant metastasis-free survival (DMFS) times were compared on the basis of induction therapies received, but no significant difference was observed (p= 0.083- p= 0.068)

Patients' 3-year general survival (GS) levels were 87.4% and 5-year GS levels 76%. In terms of induction therapies received, 3-year GS was 96.5% in the DCF group, 86.6% in the DC group and 76.3% in the CF group (p= 0.036).

Our study results show that DCF therapy as an induction regimen in cases of nasopharyngeal cancer exhibited no advantage in disease-free survival but a significant advantage in survival. However, since our study was retrospective, our patient group was heterogeneous and detailed toxicity data were unavailable, the findings need to be interpreted with care.

Key words: Nasopharyngeal cancer, induction therapy, chemoradiotherapy

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

ÖZET.....	i
ABSTRACT.....	iii
İÇİNDEKİLER	v
KISALTMALAR	vii
TABLolar DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. NAZOFARENKSİN ANATOMİK YAPISI.....	2
2.2. NAZOFARENKS KARSİNOMU PATOLOJİ VE EPİDEMİYOLOJİSİ.....	3
2.3. NAZOFARENKS KARSİNOMU ETYOLOJİSİ.....	4
2.3.1. Diyet.....	4
2.3.2. Ebstein –Barr Virüs	4
2.3.3. Human Papilloma Virüs (HPV).....	6
2.3.4. Kalıtım	6
2.3.5. Moleküler Patogenez	6
2.4. NAZOFARENKS KARSİNOMA SEYRİ.....	7
2.4.1. Prezantasyon	7
2.4.2. Lenfatik Drenaj	7
2.4.3. Histoloji	7
2.4.4. Prognostik Faktörler	8
2.4.5. Tanı Konulması.....	8
2.4.6. Ebstein – Barr Virüs Testi	9
2.4.7. Nazofarenks Kanser Taraması	9
2.5. NAZOFARENKS KARSİNOMU EVRELENDİRİLMESİ.....	10
2.6. ERKEN EVRE VE LOKAL İLERİ NAZOFARENKS KARSİNOMU TEDAVİSİ.....	11
2.6.1. Erken evre (evre I) Hastalık Tedavisi	12
2.6.2. İntermediate Evre Hastalık Tedavisi.....	12

2.6.3. İleri Evre Hastalık (evre III ve IV) Tedavisi.....	13
2.6.3.1. Konkurrent KRT	13
2.6.3.2. Adjuvant KT	14
2.6.3.3. İndüksiyon KT	15
2.6.3.4. Ardışık tedavi	18
2.6.4. Tedavi Sonrasında Takip	20
2.6.5. Tedavi ile İlişkili Komplikasyonlar	20
2.7. TEKRARLAYAN VE YA METASTATİK HASTALIKTA TEDAVİ	20
2.7.1. Lokal Tekrarlayan Hastalık	20
2.7.2. Metastatik Hastalık	22
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	23
3.1. ÇALIŞMANIN ŞEKLİ, YAPILDIĞIYER	23
3.2. YÖNTEMLER	24
4. BULGULAR.....	25
4.1. DEMOGRAFİK VERİLER	25
4.1.1. Tümör Özellikleri	25
4.2. İNDÜKSİYON TEDAVİSİ	27
4.3. RADYOTERAPİ TEDAVİSİ	29
4.4. HASTALIK SEYRİ	30
4.5. SAĞKALIM ANALİZLERİ	30
4.5.1. Progresyonsuz Sağkalım (PFS)	30
4.5.2. Genel Sağkalım (GS).....	32
5. TARTIŞMA	33
6. SONUÇ	40
7. KAYNAKLAR	43
8. EKLER.....	59

KISALTMALAR

A.B.D.	Amerika Birleşik Devletleri
CF	Sisplatin-fluorourasil
CT	Komputerize tomografi
DC	Dosataksel- sisplatin
DCF	Dosataksel-sisplatin–fluorourasil
DMFS	Metastaz olmadan sağkalım
DNA	Deoksiribonükleik asit
EBV	Ebstein – Barr virüs
GS	Genel Sağkalım
HPV	Human papilloma virüs
IgA EA	EBV erken antijen antikoru
KT	Kemoterapi
KRT	Kemoradyoterapi
LFFS	Lokal nüks olmadan sağkalım
MEPFL	MitomisinC, Epirubisin, Sisplatin,5-FU ve lökoverin
MRI	Magnetik Rezonans Görüntüleme
NCCN	National comprehensive cancer network
PAAG	Akciğer grafisi
PCR	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PFS	Progresyonsuz Sağkalım
RT	Radyoterapi
VCA IgA	EBV serum viral kapsid antijen antikoru
WHO	Dünya Sağlık Örgütü

TABLolar DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 1.	Nazofarengeal Kanser Sınıflaması.....	8
Tablo 2.	American Joint Comitte on Cancer (AJCC) tümör, lenf nodu ve metastaz sistemine göre (TNM) (7.ed 2010) evrelendirilmesi	10
Tablo 3.	Nazofarenks kanserinde evreye ve EBV DNA kopya sayısına göre 5 yıllık genel sağkalım oranları	11
Tablo 4.	Nazofarenks kanserinde indüksiyon tedavileri	17
Tablo 5.	Nazofarenks kanserinde ardışık tedavi uygulanan faz II çalışmalar	19
Tablo 6.	Nazofarenks hastalarının demografik verileri.....	25
Tablo 7.	Nazofarenks tümörü hastalarının tedaviye verdikleri yanıtın değerlendirilmesi	26
Tablo 8.	İndüksiyon tedavilerine göre T-N evrelerinin dağılımı	28
Tablo 9.	İndüksiyon tedavilerine göre progresyonsuz sağkalım (PFS) değerlerinin karşılaştırılması.....	31
Tablo 10.	İndüksiyon tedavilerine göre genel sağkalım (GS) değerlerinin karşılaştırılması.....	32

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

Şekil 1.	Nazofarenksin Anatomik Yapısı	2
Şekil 2.	Nazofarenks tümörünün tüm cins ve yaşlarda coğrafik dağılımı.....	3
Şekil 3.	İndüksiyon tedavisi sonrasında tedavi gruplarına göre tedavi yanıt oranları.....	29
Şekil 4.	İndüksiyon tedavilerine göre progresyonsuz sağkalım (PFS) değerlerinin karşılaştırılması	31
Şekil 5.	İndüksiyon tedavilerine göre genel sağkalım değerlerinin karşılaştırılması	32

1. GİRİŞ

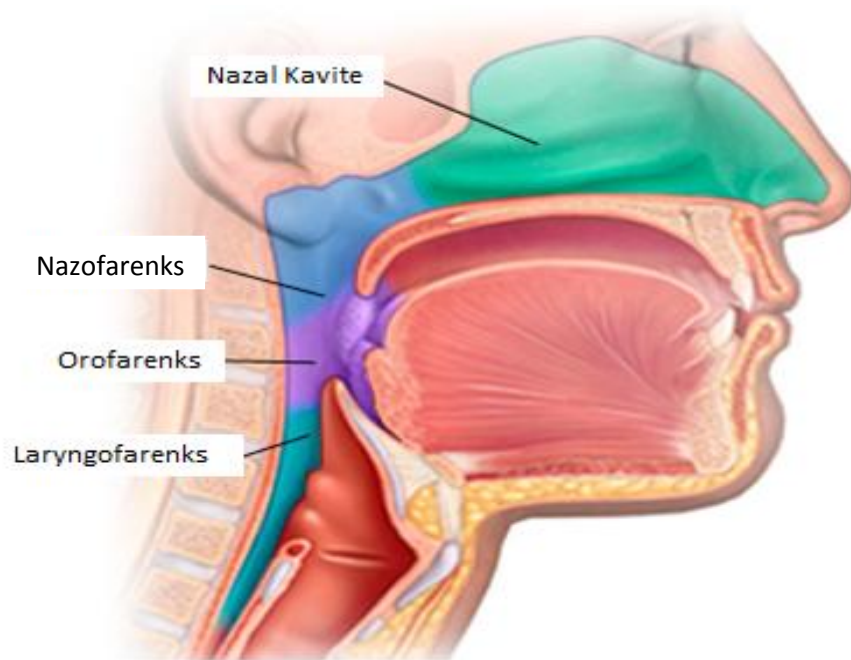
Hastalık seyri, histopatolojisi, epidemiyolojisi ve etyolojisi çok farklı olan nazofarenks kanseri evrelemesi ile de diğer baş-boyun kanserlerinden ayrı olarak ele alınması gereken bir kanserdir. Nazofarenks kanserinin coğrafik varyasyonları olması etyolojinin multifaktoriyel olduğunu gösterir. Endemik toplumlarda nazofarenks kanser riski, EBV(Ebstain Barr virüs) enfeksiyonları, genetik predispozisyon ve çevresel faktörler (konserve gıda ve sigara) gibi faktörlerle artar.

Erken evre (evre I) hastalık radyoterapi (RT) ile tedavi edilir. Anatomik lokalizasyonunun cerrahiye engel teşkil etmesi ve radyosensitif bir tümör olması nedeniyle RT tercih edilir. İntermediate evre hastalık tedavisinde uzak organ metastazı riski nedeniyle kombine modalite tedavi uygulanır. İleri evre hastalık (evre III ve IV) tedavisinde randomize çalışmaların metaanalizlerine göre RT tedavisine herhangi bir kemoterapi (KT) rejimi (konkurrent, indüksiyon veya adjuvant) eklenmesinin % 18 ölüm riskini azalttığı ve 5 yıllık sağkalımı % 4-6 oranında artırdığı saptanmıştır. Lokal ileri, nonmetastatik nazofarenks kanseri tedavisinde kemoradyoterapi (KRT) standart tedavidir. Ancak indüksiyon tedavisi ile ilgili çalışmalarda sağkalım açısından sonuçlar çelişkilidir. Bizde bu çalışmada kliniğimizde indüksiyon tedavisi uyguladığımız lokal ileri nazofarenks kanserlerinin verilerini ve uygulanan farklı tedavi rejimlerinin sonuçlarını değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. NAZOFARENKSİN ANATOMİK YAPISI

Nazofarenks kafa tabanının hemen altında ve burunun gerisinde yerleşim gösteren 14-15 cm³ haciminde kübik bir yapıdır. Önde, nazal kavitenin arka kısmı ve nazal septum; arkada, farenks mukozası ve sfenoid sinüs; altta, yumuşak damak ile komşudur. Posterior kısmı ilk iki servikal vertebra ile sınırlıdır. Nazofarenks posterior duvarı piriform açıklıktan burun tabanına kadar yaklaşık 8 cm'dir.

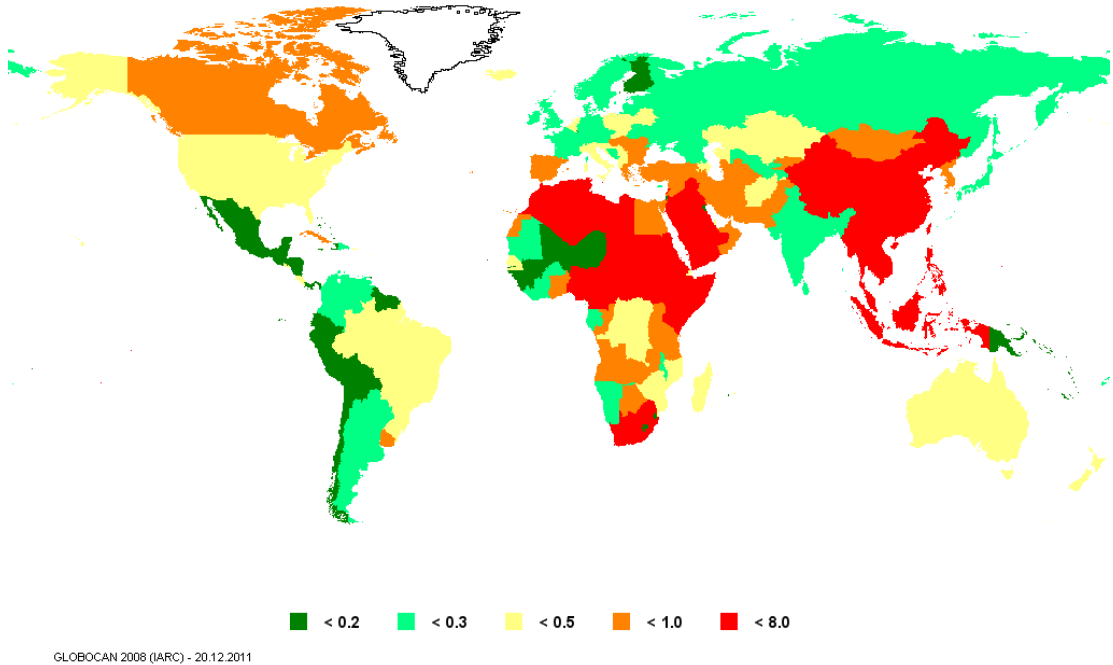


Şekil 1. Nazofarenksin Anatomik Yapısı

Nazofarenks karsinomu nazal fossa, orofarenks posterior duvarı (1. ve 2. servikal vertebra) sfenoid kemik ve oksipital kemiğin baziller parçası ve yumuşak damak arasında küçük bir anatomik alanda yerleşir.

2.2. NAZOFARENKS KARSİNOMU PATOLOJİ VE EPİDEMİYOLOJİSİ

Nazofarenks karsinomu epidemiyolojik faktörleri, kliniği, tedavisi ve tedaviye yanıtı itibarıyla diğer baş- boyun tümörlerine göre farklı karakteristik özellikler gösterir. Nazofarenks karsinomu insidansı etnik gruplar içinde değişkenlik gösterir. Amerika Birleşik Devletleri'nde (A.B.D) ve Batı Avrupa'da 0.5-2/ 100.000 hastada olarak nadiren görülür. Bunun aksine yüksek insidans Güney Asya, Kuzey Afrika, Alaska ve Akdeniz Bölgesindedir (1). Endemik bölgelerde risk 50 kat fazladır. Endemik olmayan bölgelerde tanı anında genelde lokal ileri hastalık olarak saptanır.



Şekil 2. Nazofarenks tümörünün tüm cins ve yaşlarda coğrafik dağılımı

(GLOBOCAN 2008 İnsidans verileri)

Hastalık erkeklerde kadınlara göre 2-3 kat fazla görülür ve diğer kanserlere göre 50 yaş altında daha yüksek insidansa görülür. İnsidans 2. dekatta artar ve her iki cinsten 50 yaşa kadar plato çizer sonrasında progresif artar (2). Güney Asya, Orta-Kuzey Afrika ve A.B.D'de adolesan ve genç erişkinlerde minimal bir insidans artımı izlenir (3,4).

Nazofarenks kanser insidansı son 30 senedir birçok endemik alanda azalmaktadır (5-7). Bunun nedeni belirsizdir ancak ekonomik gelişimin neden olduğu hayat standartı yükselmesi ile ilişkilendirilmektedir.

2.3. NAZOFARENKS KARSİNOMU ETYOLOJİSİ

Nazofarenks kanserinin coğrafik varyasyonları olması etyolojinin multifaktoriyel olduğunu gösterir. Endemik toplumlarda nazofarenks kanser riski, EBV enfeksiyonları, genetik predispozisyon ve çevresel faktörler (konserve gıda ve sigara) gibi faktörlerle artar (8-11). A.B.D. ve Avrupa'da daha sıklıkla diğer baş boyun tümörlerinde olduğu gibi sigara ve alkol kullanımı ile ilişkilidir (12).

2.3.1. Diyet

Endemik bölgelerde bazı yeme alışkanlıkları insidansı artırmaktadır. Tuzlanmış gıdalar ve erken çocuklukta tuzlu balık tüketimi, fermante gıda tüketimi, Çin'de medikal olarak bitki tüketimi gibi alışkanlıklar artmış nazofarenks kanser insidansı ile birliktedir. Sebep olarak nitrozaminlerin bakteriyal mutajen olması, direkt genotoksik olması, EBV reaktivatörü olması veya bitkilerin direkt EBV reaktivatörü olması gibi mekanizmalar sorumludur.

2.3.2. Epstein –Barr Virüs

Nonkeratinize nazofarengeal karsinomu Epstein – Barr virüs (EBV) ile ilişkilidir. Hastalarda genelde viral kapsid antijenine ve erken antijene karşı artmış immunoglobulin A seviyeleri mevcuttur. Nazofarenks karsinomunda çeşitli anti-EBV antikörlerinin çalışılması 1970'lerden beri uygulanmaktadır. Aktif hastalığı olanlarda (tanı anında ya da relapsta) kontrol grubuna göre (sağlıklılarda veya nazofarengeal kanser dışı kanserlerde) çeşitli anti EBV antikörleri pozitif olarak saptanmıştır (13).

Tedavi öncesinde bu antikorların prognostik önemi tartışmalıdır. İki çalışmada tanı anında düşük antikor bağımlı hücrel sitotoksiste titresi olanlarda (14) ve yüksek EBV-DNAaz nötralizan antikor titresi olanlarda (15) daha kötü progresyonsuz sağkalım (PFS) ve genel sağkalım (GS) süreleri saptanmıştır. Yapılan dört çalışmada VCA-IgG, VCA -IgA, EA -IgG, EA -IgA, EBNA -IgG, EBNA -IgA ve BZLF - IgG antikorlarının prognozla ilişkisi saptanmamıştır (14,16-18). Diğer çalışmalarda da anti-EBV antikor titresi tedavi sonrası monitorizasyonda az öneme sahiptir çünkü remisyona giren hastalarda da yüksek seviyede saptanabilir (19,20).

Nazofarengeal kanser hastalarında plazma ve serumda hücreden bağımsız dolaşan EBV DNA düzeyi polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile saptanabilir (21,22). Yapılan çalışmalarda nazofarengeal kanser saptanmasında EBV DNA düzeyinin sensitivitesi (%96) ve spesifitesi (%93) yüksektir. Dolaşan EBV DNA düzeyi tümör yükü (23), TNM evresi (24), rekürrens oranı ve survival (21,22,25) ile ilişkilidir. EBV DNA düzeyi TNM evrelemesi yanında risk gruplarının belirlenmesinde ve tedavi kararında potansiyel tamamlayıcıdır.

Çeşitli çalışmalarda tedavi sonrasında EBV-DNA düzeyinde artış olması rekürrens riski ile ilişkili bulunmuştur (26-29). Bu hastaların acil adjuvan kemoterapiden fayda görüp görmeyeceği araştırılmaktadır ancak bu hastalar çok yakın monitorize edilmelidir. Wang ve arkadaşları (30) ve An ve arkadaşlarının (31) yaptığı çalışmalarda göstermişlerdir ki; metastatik ve rekürren nazofarenks karsinomu hastalarında kemoterapi verildikten 1 ay sonraki EBV DNA klirens hızı kurtarma kemoterapisine cevabı ve genel sağkalımı belirlemektedir. Saptanamayacak kadar düşük değerlerde olması daha iyi sağkalım ile ilişkilendirilir. Bu bilgiler ışığında EBV DNA düzeyinin takibi cevap alınamayacak hastalarda KT değişim süresine karar vermede de yol gösterici olabilir.

Wang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tedavi ile klinik remisyona giren hastalarda 3-6 aylık periyotlarla EBV DNA düzeyi takip edilmiş ve düzeyin artma trendinde saptandığı tüm hastalarda relaps saptanmıştır. Plazma EBV DNA düzeyi relaps gelişecek tüm hastaları öngörmüştür (32).

2.3.3. Human Papilloma Virüs (HPV)

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

2.3.4. Kalıtım

Genetik faktörler nazofarenks kanser riskini etkiler. Birinci derecede akrabada olması riski 7 kat artırmaktadır (33). Nazofarenks karsinomu belli HLA haplotipleri ile ilişkilidir (34-37). Ayrıca genetik polimorfizm, örneğin nitrozamin metabolize eden gen CYP2A2 gibi, ile de ilintilidir (38,39).

2.3.5. Moleküler Patogenez

Çalışmalarda kritik genetik ve epigenetik değişiklikler belirlenmiştir. 1p, 3p, 9p, 9q, 11q, 13q, 14q ve 16q kromozom kaybı ve 1q, 3q, 8q, 12p ve 12q kromozom tekrarları saptanmıştır. Önemli tümör supresör genlerin (p16 ve RASSF1A) ve onkogenlerin (CCND1) rolü tanımlanmıştır (40,41).

Nazofarenks karsinomunun patogenezi net olarak anlaşılamamıştır, ancak çoklu basamaklı bir gelişim olduğu bilinmektedir (41). Endemik bölgelerde HLA ve karsinogen metabolizmasındaki, detoksifikasyon ve DNA tamirindeki genlerle ilişkili olarak nazofarenks epitel hücrelerinde DNA hasarı meydana gelir. Kronik olarak nitrozamin gibi karsinojen maruziyeti DNA hasarını artırır ve nazofarenkste klonal genetik değişiklikler ile birlikte çoklu lezyonlara yol açar. Genetik ve epigenetik değişiklikler Latent EBV enfeksiyonu ile de etkileşir.

2.4. NAZOFARENKS KARSİNOMA SEYRİ

2.4.1. Prezantasyon

Genelde bilateral posterior servikal lenfadenopati ile başvurulur. Lenf nodu metastazı tanı anında % 75-90 vakada saptanır ve bilateral olma oranı % 50 civarındadır. Epistaksis, nazal obstrüksiyon, ses değişimleri, tek taraflı işitme kaybı veya doluluk hissi, seröz otit, trismus ile prezente olabilirler. Hastalar bazen kraniyal sinir tutulumuna bağlı semptomlarla başvurabilirler.

Baş-boyun kanserlerine göre daha sıklıkla uzak organ metastazı ile başvurabilirler. Çünkü tümör Rossenmüller fossadan kaynaklanır ve uzun süre asemptomatik kalabilir. Latent dönem uzun olduğu gibi hastalığın erken dönemde metastaz yapma eğilimi de mevcuttur (42-44). Tanı anında % 5-11 hastada uzak organ metastazı vardır.

En çok metastaz bölgeleri kemik (%75), akciğer, karaciğer ve uzak lenf nodlarıdır (44). Çoklu paraneoplastik sendromlar nötrofili, orijini bilinmeyen ateş, hipertrofik osteoartropati ve dermatomyozit görülebilir (44,45).

2.4.2. Lenfatik Drenaj

Lenfatik drenajın çoğunluğu retrofarengeal ve derin servikal zincire (internal juguler ve spinal aksesuar zincir boyunca) olur ve bilateraldir. % 80 hastada lenfadenopati olur ve % 50 hastada bilateraldir.

2.4.3. Histoloji

Histopatolojik olarak WHO tip I (keratinize squamoz hücreli kanser) endemik bölgeler dışında da sıktır ve lokal yayılımı diğer baş – boyun tümörleri ile uyumludur. WHO tip II (nonkeratinize differansiye kanser) ve WHO tip III (nonkeratinize indifferansiye kanser) lenfoit stromadan köken alır (lenfoepitelyoma)

ve endemik bölgelerde (Güney Çin ve Kuzey Afrika) dominant görülen tiplerdir. Yüksek metastaz eğilimleri vardır. WHO tip II ve III differansiye skuamoz histolojiden ziyade radyoterapi (RT) ve kemoterapiye (KT) daha duyarlıdır ve % 90 vaka EBV ile ilişkilidir.

Bazoloid skuamoz hücreli karsinom, baş – boyun tümörlerinin WHO klasifikasyonuna 2005 senesinde girmiştir. Agresif gidişlidir ve ortalama yaşam süresi kısadır. Kuzey Amerika’da % 25 keratinize, %12 differansiye ve % 63 indifferansiye görülürken Güney Çin’de % 2 keratinize, %3 differansiye ve % 95 indifferansiye kanser izlenir (46).

Tablo 1. Nazofarengeal Kanser Sınıflaması (3)

WHO sınıflaması	Eski terminoloji
Tip I. Skuamoz hücreli kanser	Skuamoz hücreli kanser
Tip II. Nonkeratinize karsinoma	Tranzisyonel hücreli karsinoma
Lenfoit stroma olmadan	İntermediate hücreli karsinoma
Lenfoit stroma ile birlikte	Lenfoepitelyal karsinoma
Tip III. İndifferansiye karsinoma	Anaplastik karsinoma
Lenfoit stroma olmadan	Berrak hücreli karsinoma
Lenfoit stroma ile birlikte	Lenfoepitelyal karsinoma

2.4.4. Prognostik Faktörler

Tümörün patolojisi, hasta yaşı (40-50 yaş altı iyi prognoz), tümörün yayılımı, tümörün büyüklük ve servikal nod metastazı önemli prognostik faktörlerdir.

2.4.5. Tanı Konulması

Definitif tanı primer tümörün endoskopik biopsisi veya diğer kitle ve metastazlardan biopsi ile konulur. Rutin testler hikaye ve fizik muayene, kraniyal sinir muayenesi, hemogram, karaciğer fonksiyon testleri ve alkalin fosfatazı içeren

kan biyokimyasıdır. Diğer testler akciğer grafisi (PAAG), nazofarengoskopi, komputeze tomografi (CT) ve magnetik rezonans görüntülemedir (MRI).

MRI CT'ye tercih edilir. MRI tümörün yumuşak dokuya ve kemiğe invazyonunu göstermede, faringofasiyal fossa obliterasyonunda, Morgagni sinüs invazyonunda, kafa tabanı invazyonunda ve karotid ve retrofarengeal boşlukta lenf nodu metastazının gösterilmesinde daha etkindir (47,48).

Klinik ya da biyokimyasal olarak uzak organ metastazı düşündüren veya ileri N3 lenf nodu olan hastalarda görüntülemeye kemik sintigrafisi, toraks ve üst abdomen CT ve PET-CT eklenmelidir. Eğer mümkünse lenf nodu ve kemik metastazının göstermesi açısından PET-CT tercih edilmelidir (49,50).

Prognostik önemi olduğundan tedavi öncesinde EBV-DNA seviyesi de saptanmalıdır.

2.4.6. Ebstein – Barr Virüs Testi

EBV enfeksiyonu ve nazofarenks karsinomu arasındaki ilişki anormal anti-EBV Ab profili, artmış EBV-DNA profili, ve tümör hücrelerinde yaygın EBV gen ekspresyonu ile saptanmıştır. Tedavi öncesinde EBV-DNA seviyeleri hastalık seyri ile ilişkili olabilir (51-54). Prognostik önemi nedeniyle tanı ve evrelemede EBV – DNA düzeyi kullanılır ancak cut-off değeri için belirgin bir konsensus yoktur (51,53,54).

2.4.7. Nazofarenks Kanseri Taraması

Kanserin belli bir coğrafik alana spesifik olması, yüksek ailesel öykü, erken tanı anında tedavi şansının artması nedeniyle yüksek riskli popülasyonun taranması önerilir. Çin gibi endemik bölgelerde EBV serolojisi (serum viral kapsid antijen antikoru VCA/IgA veya erken antijen antikoru IgA/EA) toplum bazlı taramalarda

kullanılır (55-57).Yine endemik bölgelerde EBV- DNA düzeyi toplum taramalarında kullanılmak üzere çalışmalar yapılmaktadır (58-60). Yapılan çalışmalarda VCA/IgA ve EBV- DNA düzeyi kombinasyonu sensitiviteyi artırmıştır ve rutin taramalarda kullanılır.

Diğer yöntemlerden biri de EBV –DNA düzeyi ve nazofarenks mukozası fırçalanması sonrasında materyalden viral onkogen olan BARF1 mRNA taranmasıdır (61).

2.5. NAZOFARENKS KARSİNOMU EVRELENDİRİLMESİ

Tablo 2. American Joint Comitte on Cancer (AJCC) tümör, lenf nodu ve metastaz sistemine göre (TNM) (7.ed 2010) evrelendirilmesi

PRİMER TÜMÖR (T)	TX	Primer tümör saptanamayan
	T0	Primer tümör bulgusu olmayan
	Tis	Karsinoma in situ
	T1	Nazofarenkste tümör olması, orofarenks ve nazal kaviyete uzanım, parafarengeal uzanım olmadan
	T2	Tümörün parafarengeal alana uzanımı
	T3	Kemik yapılara ve paranasal sinüslere uzanımı
	T4	Tümörün intrakraniyal uzanımı ve / veya kraniyal sinir, infratemporal fossa, hipofarenks, orbit ve mastikatör alan ile birlikte
LENF NODU (N)	NX	Bölgesel lenf nodu saptanamayan
	N0	Bölgesel lenf nodu olmaması
	N1	Tek taraflı lenf nodu metastazı, 6 cm den küçük ve supraklavikular fossa üzerinde
	N2	Bilateral lenf nodu, 6 cm den küçük ve supraklavikular fossa üzerinde
	N3	Lenf nodu metastazı 6 cm üstünde ve/ veya supraklavikular fossada
	N3a	6 cm üstü
	N3b	Supraklavikular fossaya uzanım

UZAK METASTAZ (M)	MX	Uzak metastaz belirlenemeyen		
	M0	Uzak metastaz olmaması		
	M1	Uzak metastaz		
EVRELEME	EVRE 0	Tis	N0	M0
	EVRE I	T1	N0	M0
	EVRE II	T1	N1	M0
		T2	N0	M0
		T2	N1	M0
	EVRE III	T1	N2	M0
		T2	N2	M0
		T3	N0	M0
		T3	N1	M0
		T3	N2	M0
	EVRE IVa	T4	N0	M0
		T4	N1	M0
		T4	N2	M0
	EVRE IVb	Any T	N3	M0
EVRE IVc	Any T	Any N	M1	

Tablo 3. Nazofarenks kanserinde evreye ve EBV DNA kopya sayısına göre 5 yıllık genel sağkalım oranları

Evre	EBV –DNA kopyası	5-Yıllık GS (%)
I-II	düşük(<4000 kopya/mL)	91
I-II	yüksek (>4000 kopya/mL)	64
III-IV	düşük(<4000 kopya)	66
III-IV	yüksek(>4000 kopya/mL)	54

2.6. ERKEN EVRE VE LOKAL İLERİ NAZOFARENKS KARSİNOMU TEDAVİSİ

Nazofarenks karsinomu epidemiyolojisi, patolojisi, doğal histolojisi ve tedavi yanıtı ile diğer baş – boyun tümörlerinden ayrılır. RT tedavinin asıl basamağıdır ve son yıllardaki gelişimi; teknikteki gelişmelere, KT ile integrasyonuna, tümör

görüntülenmesindeki gelişmelere ve hastalık monitorizasyonundaki yeniliklere bağlıdır (62).

Primer alanın cerrahisi primer tedavi değildir. Nazofarenksin derin anatomik yerleşimi ve kritik nörovasküler yapılar ile yakın ilişkisi buna engeldir. Boyun diseksiyonu RT sonrasındaki rezidüel hastalık için veya izole boyun rekürrensi için yapılabilir.

TNM evreleme sistemine göre üç prognostik grup mevcuttur:

Evre I erken evre, Evre II intermediate ve Evre III, IVA ve IVB ileri evre hastalık olarak kabul edilir.

2.6.1. Erken evre (evre I) Hastalık Tedavisi

Anatomik lokalizasyonunun cerrahiye engel teşkil etmesi ve radyosensitif bir tümör olması nedeniyle RT ile tedavi edilir. 5 yıllık sağkalım oranı erken evre hastalıkta RT ile % 90 civarındadır (63). Eksternal yoğunlaştırılmış RT primer tümöre total 70-72 Gray ve boyuna günlük tek doz 2.0 Gy, 6-7 haftada; haftada 5 gün şeklinde uygulanmaktadır (44,64). Daha ileri evre hastalık için benzer şema kullanılır ve etkilenen lenf nodu bölgesine 66-70 Gy uygulanır.

Erken evre hastalık grubunda indüksiyon KT, adjuvant KT ve konkurrent KRT ile yapılan çalışmalar bulunmadığından bu grubun kombine modalite tedaviden fayda görüp göremeyeceği bilinmemektedir(65,66).

2.6.2. Intermediate Evre Hastalık Tedavisi

Bu hastalarda uzak organ metastazı riski nedeniyle kombine modalite tedavi uygulanır (67,68). En geniş veri faz III bir çalışmadır ve 230 hastalık evre II nazofarenks tümörü hastasını kapsar (69). Hastaların bir kısmına KRT uygulanırken (sisplatin 30 mg/m² ile) bir kısmına sadece RT uygulanmıştır. Tüm hastalar

parafarengeal uzanımı olan T1-2 N1 M0 ve T2 N0 M0 evresindeydi. 2010 TNM evreleme sistemine göre 31 hasta (%13) evre III kategorisindeydi. Ortanca 5 yıllık takip süresinde genel sağkalım KRT grubunda belirgin daha iyiydi (5 yıllık sağkalım % 94.5' e karşın %85.8 ve hazard ratio (HR) 0.30, %95 CI 0.12-0.76). Uzak organ metastaz oranında belirgin düzelme saptanırken (% 94.8'e karşın % 83.9) lokal relapsız yaşamda(LFFS) belirgin farklılık saptanmadı (%93'e karşın %91.1).

Bu çalışmada haftalık sisplatin eklenmesi sadece RT alan gruba göre grade $\frac{3}{4}$ lökopeni-nötropeni, bulantı – kusma ve mukozitis (%12 -% 0, %8.6-%0, % 46-%33) gibi yan etkilerde artış yaptı ancak belirgin bir uzun dönem toksisitesi saptanmadı.

2.6.3. İleri Evre Hastalık (evre III ve IV) Tedavisi

Randomize çalışmaların metaanalizlerine göre RT tedavisine herhangi bir KT rejimi (konkurrent, indüksiyon veya adjuvant) eklenmesinin % 18 ölüm riskini azalttığı ve 5 yıllık sağkalımı % 4-6 oranında artırdığı saptanmıştır (70,71). Tüm bu çalışmalarda kemoterapi eklenen rejimlerin uzak organ metastazını azalttıkları tespit edilmiştir ve indüksiyon tedavisi ve adjuvan tedavinin aksine KRT tedavisi daha faydalı bulunmuştur. Lokal ileri, nonmetastatik nazofarenks kanseri tedavisinde KRT adjuvan veya indüksiyon KT eklensin veya eklenmesin standart tedavidir.

2.6.3.1. Konkurrent KRT

"United States intergroup 0099" çalışmasında lokal ileri nazofarenks kanser tedavisinde KRT faydası saptanmıştır (72). 193 evre III-IV hastada bir grup KRT (sisplatin 100 mg/m² 1., 22. ve 43. günler) ardından 4 kür adjuvant sisplatin (80 mg/m² 1. gün) ve fluorourasil (1000 mg/m² 1-4 gün) tedavisi almıştır. Diğer grup hastaya sadece RT tedavisi verilmiştir. KRT ile adjuvant tedavi alan grupta 3 yıllık hastaliksız sağkalım (%69 vs %24) ve genel sağkalımda (%78 vs %47) belirgin artış saptanmıştır ve 5 yıllık izlemde bu fayda devam etmiştir.

İntergroup 0099 çalışmasında kullanılan sisplatin 100 mg/m² dozuna akut ve geç toksisiteler nedeniyle tolerans düşüktür ve alternatif rejimler araştırılmaktadır.

Karboplatin sisplatin ile benzer etkinliktedir ve daha az yan etki profiline sahiptir. 206 hastalık faz III bir çalışmada bir gruba intergroup çalışmasındaki gibi sisplatinli KRT ve takibinde sisplatin – fluorourasil kombinasyonu verildi. Diğer gruba ise KRT (karboplatin 100 mg/m² 1., 8., 15., 22., 29. ve 36. günler) ve adjuvant olarak karboplatin (AUC= 5 1.gün) ve fluorourasil (1000 mg/m² 1-4 gün) tedavisi verildi (73). Tedaviyi tamamlama konusunda karboplatin kolu daha üstündü (%59-%73 KRT için ve %42-%70 adjuvant tedavi için).

Sisplatin kolunda renal toksisite, bulantı – kusma ve anemi (% 26-%0, % 59-%34, % 47-% 18) daha sıklıkla izlenirken trombositopeni karboplatin kolunda fazlaydı (% 4-% 12). Sisplatin kolundaki hastalar daha fazla enteral beslenmeye ihtiyaç duydu. 26 aylık takip sonrasında 3 yıllık hastaliksız sağkalım ve genel sağkalım benzer olarak saptandı (% 63-%61, %78-%79).

Haftalık sisplatin (40 mg/m²) tedavisi de etkindir ancak yüksek doz sisplatin ile karşılaştırılmamıştır. Haftalık oxaliplatin (70 mg/m²) ile KRT sadece RT göre daha etkin olduğu gösterilmiştir ancak sisplatin ile karşılaştırılmamıştır (74).

Hedefe yönelik ajanlarda (cetuximab ve bevacizumab) KRT veya ardışık tedavinin etkinliği araştırılmaktadır (75).

2.6.3.2. Adjuvant KT

İntergroup 0099 çalışması sonuçlarına göre fit ve performans statusu iyi olan hastalarda adjuvan tedavi verilebilir (72).

508 hastalık faz III Çin çalışmasında nonmetastatik lokal ileri nazofarenks kanser hastalarında adjuvan tedavinin etkinliği araştırılmıştır (76). Hastalar KRT sonrasında gözlem ve adjuvant tedavi (sisplatin-fluorourasil) koluna ayrıldı. 38 aylık

gözlem sonrasında progresyonsuz sağkalımda (PFS) belirgin fark saptanmadı (2 yıllık veriler % 86-% 84 HR 0.74, %95 CI 0.49-1.10).

Hong Kong nazofarengeal kanser çalışma grubu faz III randomize bir çalışma yürütmektedir. Amaç KRT sonrasında adjuvant tedavi ile indüksiyon tedavisi sonrasında KRT tedavisini karşılaştırılmasıdır (NCT00379262).

2.6.3.3. İndüksiyon KT

Kemoterapi etkinliğini artıran stratejilerden biri de ardışık şekilde indüksiyon ve KRT tedavisini kullanmaktır. 'The NCCN guideline (National comprehensive cancer network) version 1.2012'indüksiyon tedavisi +KRT tedavisini kategori 3 bir tedavi şekli olarak önermektedir. Adjuvan kemoterapi KRT den sonra uygulandığından hasta toleransı ve uyumu zordur (77). Adjuvan tedavi ve indüksiyon rejimleri karşılaştırıldığında daha agresif rejimlerin bile daha iyi tolere edildiği görülmüştür. Faz II bir çalışmada indüksiyon sonrası KRT tedavisinin tolerans ve devamlılığı daha iyi olarak saptanmıştır (78). Yaklaşık %100 hasta 2 siklusu tolere etmiş ve %85 hasta 3 siklus tedaviyi tamamlamıştır. Potent sitotoksik ajanları erken ve tam doz kullanmak teorik olarak mikrometastaz eradikasyonunda daha etkindir. Bu şekilde tümör küçülmesi sağlanarak radyasyon alanı daha dar hale gelebilir, özellikle kraniyal uzanımı olan hastalarda daha etkin olabilir.

Lee ve arkadaşlarının yaptığı 20 hastalık çalışmada indüksiyon ve sonrasında her hafta 6 fraksiyon olacak şekilde IMRT (KRT şeklinde) verilmiştir (79). Etkin sonuçlar elde edilmiştir, sadece bir hastada uzak organ metastazı gelişirken, lokal nüks izlenmemiştir. Bir hastada grade 3-4 akut toksisite izlenmiştir.

2002 senesinde Rischin ve arkadaşları lokal ileri nazofarenks kanseri hastalarında indüksiyon ve KRT tedavisinin 4 yıllık PFS ve GS değerlerini yayınladı (% 90-%81) (80).

Literatüre göre indüksiyon ve KRT tedavisi konusunda 16 tek kollu faz II çalışma ve 3 randomize çalışma yayımlanmıştır. Çeşitli indüksiyon şemaları ikili

veya üçlü rejimler (platin+fluorourasil, platin + epirubisin, gemitabin ve / veya taksan / dosataksel) kullanılmıştır (78).

Faz II, randomize üç çalışmanın sonuçları yayımlanmıştır. 2 randomize faz II çalışmada induksiyon +KRT tedavisi sadece KRT ile karşılaştırılmıştır (81,82). Hui ve arkadaşlarının çalışmasında induksiyon rejimi olarak dosataksel ve sisplatin kullanılmıştır (81). 3 yıllık GS induksiyon kolunda kontrol gruba göre %94.1 karşı %67.7 (hazard ratio 0.24, %95 CI 0.078–0.73; P = 0.012) olarak saptanmıştır. Bu çalışmanın analizinde, elde edilen olumlu sonucun metastaz riskinin azalmasına bağlı olduğu kanısına varılmıştır.

Diğer bir randomize faz II çalışmada Hellenic Cooperative Oncology Group tarafından induksiyon tedavisi (sisplatin, epirubisin, paklitaksel) sonrasında KRT ve KRT tedavisi karşılaştırılmıştır (82). 55 aylık takip süresinden sonra 3 yıllık PFS değerleri %64.5 karşın %63.5' tir (p=0.708). 3 yıllık GS değerleri %66.6. ve %71.8'dir (p=0.652).

Yapılan diğer çalışmalarda da lokal ileri nazofarenks kanser hastalarında induksiyon sonrasında RT ile RT karşılaştırılmış ve sağkalım katkısı saptanmamıştır (83-86) (Tablo 4). İki büyük çalışmanın analizinde induksiyon tedavisi ile progresyonsuz sağkalım ve hastalığa spesifik sağkalım uzarken, genel sağkalım katkısı saptanmamıştır. Bu nedenle induksiyon tedavisinin KRT tedavisine eklenmesinin yararı net değildir.

Birçok faz III çalışmada induksiyon tedavisinin etkinliği araştırılmaktadır. Çalışmalar genelde induksiyon şeklinde dizayn edilmiştir çünkü RT sonrasında kemoterapi kompliyansı düşüktür. Bu çalışmalar:

* **NCT00828386:** GORTEC-NPC2006 grubunun hasta toplanılmasına devam edilen randomize, multisenter, faz III çalışmasıdır. Evre T2b, T3, T4 ve lenf nodu (+) (\geq N1) nazofarenks kanseri hastalarında induksiyon tedavisi olarak dosataksel, sisplatin ve 5-FU (DCF) (dosataksel 75mg/m² 1. gün, sisplatin 75 mg/m² 1. gün ve 5-FU 750 mg/m² 1-5 günler) sonrasında KRT ile sadece KRT rejimin karşılaştıracak bir çalışmadır ve sonuçları önemle beklenmektedir.

* **NCT01245959:** Lokal ileri nazofarenks kanseri hastalarında induksiyon tedavisi olarak Dosataksel, sisplatin ve 5-FU (DCF) (dosataksel 60 mg/m² 1. gün, sisplatin 60 mg/m² 1. gün ve 5-FU 600 mg/m² 1- 5 günler) sonrasında KRT ile sadece KRT rejimin karşılaştıracak bir çalışmadır.

***NCT00201396:** Evre IV nazofarenks kanseri hastalarında induksiyon MEPFL rejimi sonrasında KRT ile sadece KRT tedavisini karşılaştıran bir çalışmadır. MEPFL rejimi: Mitomisin C,Epirubisin, Sisplatin, 5- FU ve lökoverinden oluşur.

* **NCT00997906:** Lokal ileri nazofarenks kanseri hastalarında sadece KRT ile induksiyon tedavisi olarak gemitabin – paklitaksel ve karboplatin sonrasında KRT tedavisini karşılaştıran bir çalışmadır.

Tablo 4. Nazofarenks kanserinde induksiyon tedavileri

		n	Kemoterapi	DFS		GS		YORUM
				RT	KRT	RT	KRT	
VUMCA I (International NPC Study Group) (85)	1996	339	Neoadj BEC x 3	5-year: 30% <i>P<0.01</i>	39%	5-yr: 46%	40%	
AOCOA (Asian Oceanian Clinical Oncology Association) (84)	1998	334	Neoadj CE x 2-3	3-yr: 42%	48%	3-yr: 71%	78%	Subgruplar da Lokal kontrol
Sun Yat-Sen University, China (130)	2001	456	Neoadj PFB x 2-3	5-yr: 49% <i>p=0.05</i>	59%	5-yr: 56%	63%	Lokal Kontrol
AOCOA + Sun Yat-Sen (Pooled update) (86)	2004	784	Neoadj CE x 2-3	5-yr: 58% (<i>p<0.05</i>)	64%	5-yr: 58%	62%	Lokal ve Uzak Met Kontrol
Sapporo Medical University, Japan (131)	2002	80	Neoadj CF x 2	5-yr: 43%	55%	5-yr: 48%	60%	Uzak Met

2.6.3.4. Ardışık tedavi

İndüksiyon KT sonrasında KRT uygulaması, KRT sonrasında adjuvant KT uygulamasından daha başarılıdır. Ardışık tedavi araştırılması amacıyla birçok faz II çalışma yapılmıştır (Tablo 4). Ancak ardışık tedavi ile sadece KRT veya KRT sonrasında adjuvan tedaviyi karşılaştıran çalışmalarda sağkalım farkı gösterilememiştir.

Ardışık tedavi ile sadece KRT karşılaştıran faz III çalışmalar devam etmektedir. Faz III çalışmalar tamamlanana kadar ardışık tedavi nazofarenks kanseri için deneysel olmaktadır. Buna rağmen bazı araştırmacılar primer tümörün büyüklüğü (T4 tümör), nodal hastalığın yaygınlığı (geniş veya supraklavikular olması), ve kritik organlarla yakın ilişkisi olması nedeniyle full doz RT verilememesi (optik sinir, beyin sapı, temporal lob) gibi durumlarda indüksiyon tedavisini tercih etmektedir.

Tablo 5. Nazofarenks kanserinde ardışık tedavi uygulanan faz II çalışmaları

Group	n	Evre	RT	İndüksiyon rejimleri	Rejimler	Lokal Kontrol (%)	Uzak Kontrol (%)	GS (%)
Rischin, et al(2002) Australia (80)	35	II-IVB	60 Gy	ECF x3	Sisp 75 mg/m ² 5hf x2	4-Yıl 97	94	90
Oh, et al(2003) Chicago (117)	27	II-IVB	Split RT, 70 Gy	PFL-IFN x3	FHX times seven (week on, week off) (5FU+hydroxyurea)	5-Yıl 93	92	77
Chan, et al (2004) Hong Kong (40)	31	III-IVB	66 Gy	TC x2	Sisp 40 mg/m ² /hf X6-8	2-Yıl 90*	81*	92
Al-Amro, et al(2005) Saudi Arabia (124)	110	II-IVB	66 Gy	CisEpir x2	Cisp 25 mg/m ² Days 1 to 4 every three weeks times three	3-Yıl 68	74	71
Lee, et al (2005) Hong Kong (63)	49	IVA-B	AF, 70 Gy	CF x3	Cisplatin 100 mg/m ² 3 hf bir X2-3	3-Yıl 77	75	71
Yau, et al (2006) Hong Kong (125)	37	IVA-B	AF, 70 Gy	PG x3	Sisplatin 100 mg/m ² 3 hf 2-3 hf	3-Yıl 78	76	76
Airoldi, et al(2009) Italy (132)	40	III-IVB	3D-CRT, 70 Gy	SispEpir x3	Sisp (P) 3 hf bir 3 kez	5-Yıllık 70	75	5-Yıl 77
Airoldi, et al(2010) Italy (133)	30	III-IVB	3D-CRT, 70 Gy	Karbo-Paclitaxel x 3	Karbo-Paclitaxel Weekly	5-Yıl 90	85	5-Yıl 80
Bae, et al (2010) Korea (128)	33	III-IVB	68.4 Gy (1.8-2 Gy)	DCF x3	Sisp 3 hf bir X3	3-Yıl PFS 76		3-Yıl 86
Kong, et al (2010) Fudan, China (126)	59	III-IVB	3D-CRT or IMRT 70-76 Gy	DCF x 3	Sisplatin X 7	1- Yıl 98	96	1-Yıl 100
Bossi, et al (2011) Italy (127)	30	III-IVB	IMRT 66-70 Gy	DCF x 2-3	Sisp 3 hf bir X3	3-Yıl PFS 79		3-Yıl 87

2.6.4. Tedavi Sonrasında Takip

Komplet remisyona giren hastalarda endoskopik inceleme ve görüntüleme yöntemleri önemlidir. Tedavi sonrasında viabl rezidü tümör, regrese olan tümör ve tedavi sonu değişimi ayırmak zordur.

Tedavi sonrası takip; rekürren lokal veya metastatik hastalığı erken tanımak ve toksisite takibi açısından gereklidir. Ayrıca tedavi sonrasında EBV-DNA takibi de prognostik öneme sahiptir, ancak örnekleme zamanı veya tedavi sonrasında önemli olabilecek cutt – off değeri netlik kazanmamıştır (0-500 koya / mL)(87,88).

2.6.5. Tedavi ile İlişkili Komplikasyonlar

Mukozit RT sonrasında görülen en önemli toksisitedir ve KT bunun şiddetini artırır. Ayrıca nöropati, bulantı, nötropeni ve diğer hematolojik toksisitelere neden olur. RT sonrasında Lhermitte's sendromu da görülebilir. Ağız kuruluğu uzun süren ve sebat eden bir problemdir.

Temporal lob nekrozu, kafa tabanı osteonekrozu, gecikmiş bulbar palsy, hipotroidi, sekonder kanser gelişimi (genelde EBV negatif scc'de) RT'nin geç dönem komplikasyonlarıdır.

2.7. TEKRARLAYAN VE YA METASTATİK HASTALIKTA TEDAVİ

2.7.1. Lokal Tekrarlayan Hastalık

Nazofarenks kanserinin lokal rekürrensünün tedavisi reirradiyasyon ve nazofarenjektomidir. Nazofarenksin lokasyonu, vital organlarla ilişkisi, primer tedavi esnasında yüksek doz RT verilmesi ve kemoterapi ve radyoterapi resistansı gelişmesi gibi nedenlerden dolayı rekürrens tedavisi zordur.

Rekürrens esnasında evre ve başlangıç tedavisi ile arada geçen süre önemli prognostik faktörlerdir (89-92). Lokal rekürrens olan hastaların %50'sinde senkron uzak organ metastazı olduğundan metastaz taraması da yapılmalıdır (93,94).

***Kurtarıcı cerrahi:** Küçük lokal rekürrensi olan ve uzak organ metastazı olmayan hastalarda kurtarıcı cerrahi planlanabilir. Nörovasküler yapıyı ve kritik mukozal bariyerleri koruyarak uygun sınırlarda cerrahi yapmak teknik olarak çok zordur. Kurtarıcı cerrahi ile 3 yıllık yaşam oranları % 60 civarındadır ancak bunlar iyi seçilmiş T1 ve T2 vakalardır (95-98). Yüksek T evresinde (kafa tabanı, dural ve kraniyal uzanım halinde), pozitif cerrahi sınır olması halinde ve eş zamanlı nodal metastaz durumunda prognoz kötüdür.

Başlangıç RT ve izole boyun rekürrensinde radikal, modifiye radikal ve selektif boyun diseksiyonu uygulanabilir.

Kurtarıcı cerrahi sonrasında adjuvan kemoterapi ve RT (konvansiyonel RT, brakiterapi, radyosurgery ve KRT) uygulanabilir ancak yararı konusunda veriler net değildir (97,99).

***Reirradiyasyon:** İndüksiyon kemoterapisi ve / veya eş zamanlı RT ile birlikte veya sadece reirradiyasyon uygulanmasının uzun dönem etkileri faz II çalışmalar ile saptanmaya çalışılmaktadır (100-109). Daha öncesinde RT almış olan hastalarda reirradiyasyon tedavisi normal dokunun toleransı nedeniyle zorluk içerir. Lokal tedavinin yaygınlığı ve uygulanması gereken reirradiyasyon dozu kurtarıcı tedavinin faydasını etkiler.

Grade 3-4 toksisite %5-20 hastada gelişir. Bunlar temporal lob nekrozu, kraniyal sinir paralizisi, işitme kaybı, endokrin anormallikler, palatal fibrozis, trismus, kronik ağrı ve osteoradyonekrozdur.

2.7.2. Metastatik Hastalık

Nazofarenks kanseri kemosensitif bir tümördür ve sisplatin bazlı rejimlere %80 oranında yanıt verir. Bu nedenle rekürrent veya metastatik hastalıkta sistemik kemoterapi kullanılır (110).

***Konvansiyonel KT:** İleri evre veya metastatik nazofarenks kanseri hastalarında platin (sisplatin, karboplatin), 5- fluorourasil (capecitabin dahil), metotreksat, taksanlar (paklitaksel, dosataksel), gemsitabin, bleomisin, ifosfamid, antrasiklin, irinotekan ve vinorelbin gibi ajanlar kullanılabilir (111-117). Genelde platin içeren kombinasyonlar ile kullanımı yüksek yanıt oranları sağlar.

Optimal rejimin belirlenmesi açısından randomize bir çalışma yoktur. En geniş veri tek merkezli, retrospektif 822 hastalı bir çalışmadır (110). 1999-2005 yılları arasında hastalara 5 KT rejiminden biri uygulanmıştır (sisplatin-5 fu, sisplatin-paklitaksel, sisplatin-gemsitabin, sisplatin-5 fu-paklitaksel, sisplatin –bleomisin – 5fu). Parsiyel ve tam cevap oranları % 60 ve % 74'tür. PFS (ortalama 5.0-6.6 ay) ve GS (ortanca 19-21 ay ve 3 yıllık yaşam süresi 19-21.5 ay) farkı saptanmamıştır.

Tedavi öncesi EBV DNA seviyesi yararlı prognostik markıdır. Bir çalışmada metastatik ve rekürren nazofarenks tümörü hastalarında palyatif KT öncesi düşük EBV DNA seviyeleri olması ve tedavi sonrasında saptanamayan seviyelere düşmesi PFS ve GS değerlerini artırmıştır (118).

Platin bazlı rejimlere direnç gelişen hastalarda performans durumuna göre 2. sıra tedavi düşünülebilir.

***Hedefe yönelik tedavi:** Klinik çalışmalar dahilinde ceuximab, sorafenib, pazopanib, gefitinib ve erlotinib denenmektedir (119-123).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. ÇALIŞMANIN ŞEKLİ, YAPILDIĞI YER

1996-2013 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç hastalıkları Ana Bilim Dalı Medikal Onkoloji Bilim Dalı'nda tedavi edilen ve dosyası ile takip bilgilerine ulaşılabilen nazofarenks kanseri hastaları retrospektif olarak değerlendirildi. Tanı anında metastatik olanlar veya başlangıç tedavisini dış merkezde alarak lokal nüks ile gelenler çalışmaya dahil edilmedi. 154 olgunun öncelikle demografik verileri toplandı (yaş, cinsiyet, komorbidite, performans durumu, sigara, EBV DNA). Hastalık seyri ile ilgili olarak tanı tarihi, kraniyal tutulum varlığı, operasyon (bx, boyun dx), EBV DNA düzeyi, patoloji tarihi ve patolojik tanısı, histoloji (WHO sınıflandırılması) kaydedildi.

Çalışma grubu hastalarının tedavisi indüksiyon KT sonrasında KRT şeklinde düzenlenmişti (ardışık rejim) ve bu hastalar aldıkları indüksiyon rejimlerine göre gruplandırıldı (CF (sisplatin 50 mg/ m² 1-2 günler, fluorouracil 500 mg/ m² 1-5 günler) DC (dosetaksel 75 mg/ m² 1.gün, sisplatin 75 mg /m² 1.gün) ve DCF (dosetaksel 75 mg/ m² 1.gün, sisplatin 75 mg / m² 1.gün 1.gün, 5-fu 750 mg/ m² 1-5. günler). Hastaların başlangıç hastalık evreleri kaydedildi. Çalışmaya evre II-IV olan hastalar dahil edilmiştir. Evreleme aşamasında hastalara fizik muayene, kulak burun boğaz muayenesi, tam kan sayımı, biyokimya, abdominal ultrasonografi, gerekli hallerde kemik sintigrafisi, MR ile görüntüleme, bazı hastalarda da odimetrik inceleme yapıldı. Evreleme'' American Joint Comitte on Cancer (AJCC) tümör, lenf nodu ve metastaz sistemine göre (TNM) (7.ed 2010)'' göre düzenlenmiştir.

İndüksiyon rejimi ve KRT sonrasında hastalık evrelendirilmesi yeniden yapılarak tedavilere verilen cevaplar kaydedildi. Hastalar yanıt değerlendirilmesine göre kategorize edilerek takipleri esnasında lokal nüks ve metastaz gelişen hastalar belirlendi. Bu hastalara verilen ardışık sıra tedaviler de kaydedildi.

Takip süresi içinde yaşayan ve ölen hastaların kaydı yapılarak PFS ve GS süresi hesaplandı. Bu analizler esnasında hastaların aldıkları indüksiyon tedavilerine göre gruplandırılmasına dikkat edildi. Sağkalım analizlerine göre hangi indüksiyon rejiminin daha etkin olduğuna dair bilgi edinilmeye çalışıldı.

3.2. YÖNTEMLER

Hastalar, RT bitiminden itibaren ilk 2 yıl 3 ayda bir, sonraki 3 yıl 6 ayda bir ve 5. yıldan sonra ise yılda bir kez fizik muayene, KBB muayenesi, tam kan sayımı, direkt akciğer grafisi ve biyokimya testleri ile kontrol edildi. Nazofarenksin görüntülenmesi ise ilk 3 yıl 6 ayda bir, sonrasında ise yılda bir kez yapıldı. Şikayeti olan hastalarda ise bu sürelere uyulmayarak durumlarına göre gerek görülen tetkiklerle hemen değerlendirildi.

Çalışmamız için Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan GO 13-408-04 numara ile onay alınmıştır.

Takip süresi sonunda elde edilen veriler bilgisayar ortamında SPSS programı kullanılarak (18. Edisyon) değerlendirildi. Öncelikle demografik veriler elde edildi ve tedavide kullanılan indüksiyon rejimlerinin PFS ve GS katkısı olup olmadığı sağkalım analizleri ile belirlendi. Univaryant karşılaştırmalar için Chi-square, Log-rank, Kruskal Wallis testleri ve risk analiz için Cox regresyonu testi kullanıldı.

4. BULGULAR

4.1. DEMOGRAFİK VERİLER

Çalışmaya Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Onkoloji Enstitüsü Medikal Onkoloji Bölümü'nde 1996-2013 yılları arasında tedavi edilen ve dosyası ile takip bilgilerine ulaşılabilen 154 nazofarenks kanseri hastası dahil edildi. Toplam 154 hastanın %76'sı (n= 117) erkek ve %24'ü (n= 37) kadındı. Ortanca tanı yaşı 47 (20-73) olarak saptandı. 76 hastanın sigara içme öyküsüne ulaşıldı. Bunların %34'ü (n=26) sigara içmezken, %65 hastanın (n=50) sigara içme öyküsü mevcuttu. Hastaların demografik verileri Tablo 6' da belirtilmiştir.

Tablo 6. Nazofarenks hastalarının demografik verileri

	%	n
Cinsiyet		
Erkek	%76	117
Kadın	%24	37
Sigara Öyküsü		
Var	%65.8	50
Yok	%34.2	26
Kraniyal tutulum		
Var	% 12.2	18
Yok	% 87.8	129
Histoloji		
WHO grade I	% 1.3	2
WHO grade II	%48.1	74
WHO grade III	% 34.4	53

4.1.1. Tümör Özellikleri

Hastaların histopatolojileri incelendiğinde %44.8 oranında nonkeratinize ve %27.3 oranında indifferansiye tümör saptandı. Histolojileri incelendiğinde %1.3'nde WHO grade I, %48.1'inde WHO grade II ve %34.4'ünde WHO grade III tümör saptandı. Elli hastada tanı esnasında EBV DNA düzeyi çalışıldı ve bu hastaların %58'inde pozitif idi.

Tanı anındaki T evresine bakıldığında T0 tümör %0.7, T1 tümör %33.1, T2 tümör %17.2, T3 tümör %21.9 ve T4 tümör %27.2 oranındaydı. Nodal durum ise %4.6 hastada N0, % 21.7 hastada N1, % 44.1 hastada N2 ve % 29.6 hastada N3 hastalık şeklindeydi. Evresine bakıldığında evre II % 11.9 (n= 18), evre III % 36.4 (n=55) ve evre IV % 51.7 (n= 78) oranındaydı (Tablo 7).

Tanı anında %87 hastada kraniyal tutulum saptanmazken, %12 hastada kraniyal tutulum mevcuttu.

Tablo 7. Nazofarenks tümörü hastalarının tedaviye verdikleri yanıtın değerlendirilmesi

	%	N
Başlangıç evresi		
T0	-	-
T1	-	-
T2	% 11.9	18
T3	% 36.4	55
T4	%51.7	78
İndüksiyon sonrası evresi		
T0	%21.9	23
T1	%8.6	9
T2	% 21	22
T3	%30.5	32
T4	%18.1	19
İndüksiyon sonrası yanıt değerlendirilmesi		
Tam	%9.5	12
Parsiyel	%71.5	90
Stabil	%17.5	22
Progresif	%1.6	2
KRT sonrası evrelendirme		
T0	%48	59
T1	%17.1	21
T2	% 8.9	11
T3	%9.8	12
T4	%16.3	20
KRT sonrası yanıt değerlendirilmesi		
Tam	%72.1	103
Parsiyel	%8.4	12
Stabil	%12.6	18
Progresif	%5.6	8
Metastaz	%0.7	1
Ölüm	%0.7	1

4.2. İNDÜKSİYON TEDAVİSİ

İndüksiyon tedavisi alan toplam 154 hastanın %24.7'si (n= 38) CF, % 35.1'i (n= 54) DC ve % 40.3' ü (n= 62) DCF tedavisi aldı.

CF kemoterapisi alan grubun % 76.3'ü (n= 29) erkek ve % 23.7'si (n= 9) kadın, DC alan grubun % 79.6'sı (n= 43) erkek ve % 20.4'ü(n= 11) kadın, DCF alan grubun % 72.6'sı (n= 45) erkek ve % 27.4'ü (n= 17) kadındı. İndüksiyon tedavi grupları arasında cinsiyet farkı saptanmadı (p=0.67)

CF alan grubun % 7.9'unda, DC alan grubun % 7.5'inde ve DCF alan grubun % 19.6'sında kraniyal tutulum saptandı.

CF alan grupta hakim patoloji indifferansiye karsinom iken (% 44.7), DC ve DCF grubunda nonkeratinize karsinomdu (% 57.4 - % 45.2) (p=0.004).

İndüksiyon tedavisi gruplarının tanı anındaki T ve N evreleri Tablo 8'de belirtilmiştir. Gruplar arasında T evresine göre istatistiki anlamlılık saptanmazken (p=0.34) N evresine göre fark anlamlıydı (p=0.001). Tedavi başlangıcındaki hastalık evresine bakıldığında CF alan grupta %13.2 (n= 5) evre II, % 15.8 (n= 6) evre III ve % 71.1 (n=27) evre IV hastalık saptandı. DC alan grupta %7.5 (n= 4) evre II, % 45.3 (n= 24) evre III ve % 47.2 (n=25) evre IV hastalık ve DCF alan grupta %15 (n= 9) evre II, % 41.7 (n= 25) evre III ve % 43.3 (n=26) evre IV hastalık saptandı (p=0.24).

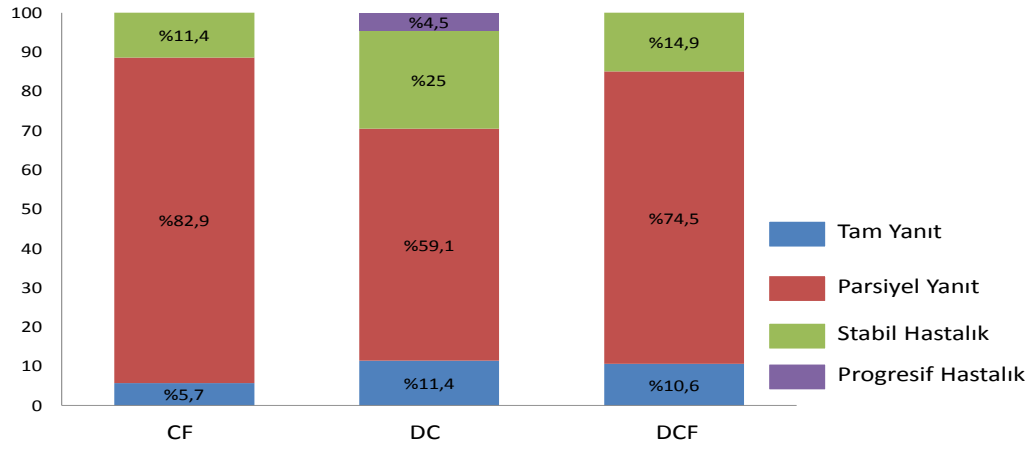
Tablo 8. İndüksiyon tedavilerine göre T-N evrelerinin dağılımı

	CF	DC	DCF	p
T evresi				
0	% 0	%0	% 1.7	0.34
1	%42.1	% 30.2	%30	
2	% 15.8	%11.3	%23.3	
3	%23.7	%28.3	% 15	
4	% 18.4	%30.2	%30	
N evresi				
0	%5.3	%1.9	% 6.6	0.001
1	%21.2	%18.9	%24.6	
2	% 18.4	%52.8	%52.5	
3	%55.3	%26.48	% 16.4	

Hastalar indüksiyon tedavisi verildikten sonra yeniden evrelendirildi ve yanıt oranları değerlendirildi. Evre 0 % 21.9 (n=23), Evre I %8.6 (n= 9), Evre II % 21 (n=22), Evre III % 30.5 (n= 32) ve Evre IV % 18.1 (n= 19) olarak saptandı. Hastaların % 9.5'inde (n=12) tam cevap, % 71.4'ünde (n= 90) parsiyel yanıt, %17.5'inde (n=22) stabil hastalık ve % 1.6'sında (n= 2) progresif hastalık saptandı.

Aldıkları indüksiyon tedavilerine göre değerlendirildiğinde CF alan grupta çoğunlukla %39.3 (n= 11) evre III hastalık, DC alan grupta % 34.3 (n=12) evre III hastalık ve DCF grubunda % 38.1 (n= 16) evre 0 hastalık saptandı (p=0.055).

Yanıt değerlendirilmesine göre CF grubunda %5.7 (n= 2) tam yanıt, % 82.9 (n= 29) parsiyel yanıt ve % 11.4 (n= 4) stabil hastalık saptandı. DC grubunda ise % 11.4 (n= 5) tam yanıt, % 59.1 (n= 26) parsiyel yanıt ve % 25 (n= 11) stabil hastalık ve DCF grubunda % 10.6 (n= 5) tam yanıt, % 74.5 (n= 35) parsiyel yanıt ve % 14.9 (n= 7) stabil hastalık saptandı. Sadece DC grubunda % 4.5 (n=2) hastada progresyon kaydedildi (p=0.20) (Şekil 3).



Şekil 3. İndüksiyon tedavisi sonrasında tedavi gruplarına göre tedavi yanıt oranları

4.3. RADYOTERAPİ TEDAVİSİ

İndüksiyon tedavisi sonrasında hastaların %84.9 (n=129) KRT şeklinde, % 15.1 (n=23) hasta RT şeklinde tedavi aldı. KRT alan hastaların % 57'si eş zamanlı sisplatin 35 mg/m², % 38.5'i eş zamanlı sisplatin 75 mg / m² ve %4.4'ü eş zamanlı karboplatin tedavisi aldı. Takibinde evreleme tekrarı ve yanıt değerlendirilmesi yapıldı. Evre 0 %48 (n= 59) hasta, evre I % 17.1 (n= 21) hasta, evre II %8.9 (n=22) hasta, evre III % 9.8 (n= 12) hasta ve evre IV % 16.3 (n=20) hasta olarak saptandı. Yanıt değerlendirilmesine göre % 72, 1 (n=103) tam, % 8.4 (n=12) parsiyel, % 12.6 (n= 18) stabil, % 5.6 (n=8) progresyon ve % 0.7 (n=1) metastaz saptandı ve % 0.7 (n=1) hasta exitus oldu (Tablo 7).

Başlangıçta aldıkları indüksiyon tedavilerine göre değerlendirildiğinde CF alan grupta çoğunlukla % 36.7 (n= 11) evre 0 hastalık ve % 36.7 (n=11) evre I hastalık, DC alan grupta % 50 (n=22) evre 0 hastalık ve DCF grubunda % 53.1 (n= 26) evre 0 hastalık saptandı (p=0.088).

Yanıt değerlendirilmesine göre CF grubunda %69.4 (n= 25) tam yanıt, DC grubunda % 74.5 (n= 38) tam yanıt ve DCF grubunda % 71.4 (n= 40) tam yanıt

izlendi. CF grubundaki hastaların % 11.1'inde (n= 4) progresyon görülürken DCF grubunda % 7.1 (n= 4) hastada progresyon izlendi. CF grubundaki 1 hasta ex olurken, DC grubundaki 1 hastada metastaz gelişti (P=0.19).

KRT sonrasında %7.1 (n= 11) hastaya boyun disseksiyonu uygulanırken % 1.9 (n= 3) hastadan punch biopsi tekrarı alındı.

4.4. HASTALIK SEYRİ

Hastaların ortanca takip süresi 50 aydı (2ay-201 ay). CF alan grubun 74 ay (7-201 ay), DC alan grubun 82 ay (7-130 ay) ve DCF alan grubun 35 ay (2-76 ay) idi.

Hastaların %17.5'inde (n= 27) uzak organ metastazı gelişirken %13.6'sında (n= 21) lokal rekürrens izlendi. Aldıkları indüksiyon tedavilerine göre bakıldığında CF alan hastaların %23.7'sinde (n= 9), DC alan hastaların % 16.7'sinde (n= 9) ve DCF alan hastaların % 14.5'inde (n=9) uzak organ metastazı izlendi (p=0.49).

Lokal rekürrens oranlarına bakıldığında, CF alan grupta % 18.4 (n=7), DC alan grupta %13 (n=7) ve DCF alan grupta % 11.3 (n= 7) hastada rekürrens gözlemlendi (p=0.59).

Takiplerinde %23.4 (n=36) hasta ex oldu. Ex olan hastaların % 50'si (n=18) CF tedavisi, % 38.9'u (n=14) DC tedavisi ve % 11.1'i (n= 4) DCF tedavisi almıştı (p=0.000).

4.5. SAĞKALIM ANALİZLERİ

4.5.1. Progresyonsuz Sağkalım (PFS)

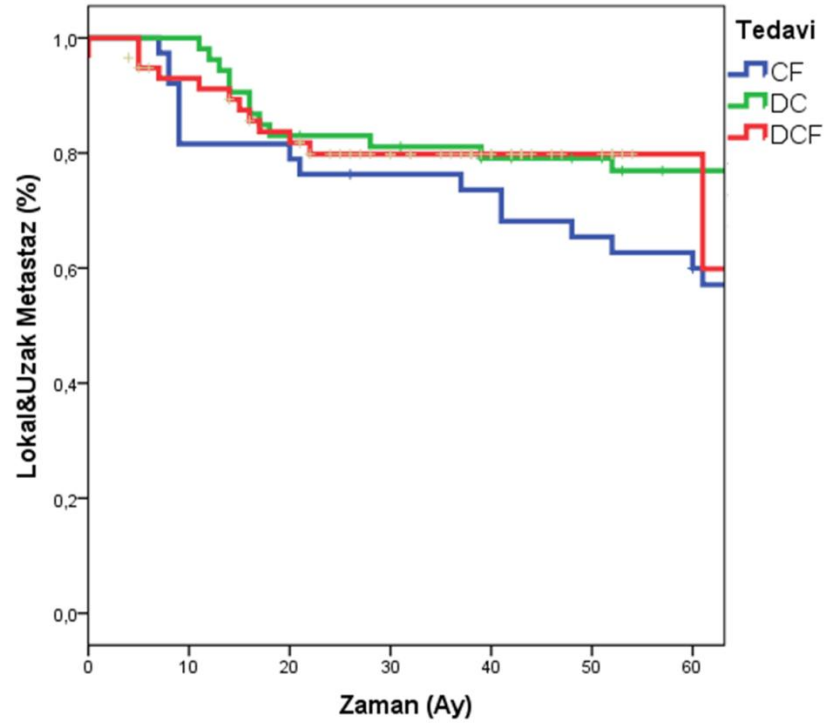
İndüksiyon tedavisi alan nazofarenks kanseri olgularının progresyonsuz sağkalım (PFS) oranlarına bakıldığında 3 yıllık PFS %79.3 ve 5 yıllık PFS % 72.4 saptandı.

İndüksiyon tedavi gruplarına göre bakıldığında ise belirgin anlamlı farklılık yoktu ($p=0.30$) (Tablo 9) (Şekil 4).

Tablo 9. İndüksiyon tedavilerine göre progresyonsuz sağkalım (PFS) değerlerinin karşılaştırılması

	3 yıllık PFS	5 yıllık PFS
CF	%73.6	%62.7
DC	%81.1	%76.9
DCF	%79.8	%79.8

Hastaların lokal nüks olmadan sağkalım süreleri (LFFS) ve uzak metastaz olmadan sağkalım süreleri (DMFS) aldıkları indüksiyon tedavilerine göre karşılaştırıldı ve anlamlı farklılık saptanmadı ($p= 0.083$ ve $p= 0.068$).



Şekil 4. İndüksiyon tedavilerine göre progresyonsuz sağkalım (PFS) değerlerinin karşılaştırılması

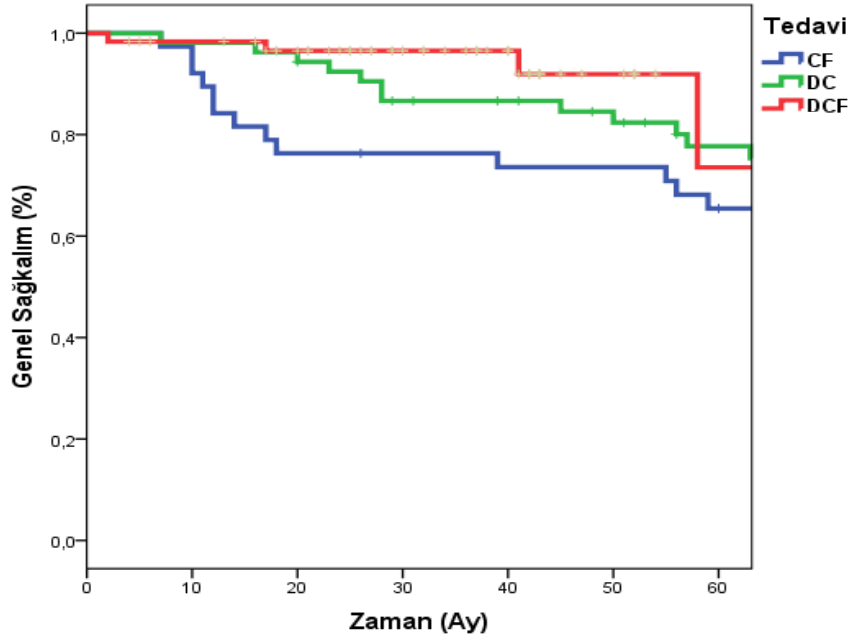
4.5.2. Genel Sağkalım (GS)

Hastaların 3 yıllık genel sağkalım oranları % 87.4 ve 5 yıllık genel sağkalım oranları % 76 olarak saptandı.

Aldıkları indüksiyon tedavilerine göre karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptandı ($p= 0.036$) (Tablo 10) (Şekil 5).

Tablo 10. İndüksiyon tedavilerine göre genel sağkalım (GS) değerlerinin karşılaştırılması

	3 yıllık sağkalım (GS)
CF	% 76.3
DC	% 86.6
DCF	% 96.5



Şekil 5. İndüksiyon tedavilerine göre genel sağkalım değerlerinin karşılaştırılması

5. TARTIŞMA

Kliniğimize başvuran 154 nazofarenks kanseri hastasının verileri retrospektif olarak değerlendirildiğinde tercih edilen indüksiyon rejimlerinin CF, DC ve DCF olduğu saptandı. DCF alan grubun yanıt oranları ve PFS oranı istatistiksel olarak farklı olmasa da GS oranı diğer gruplara göre daha iyiydi.

Literatürde indüksiyon rejimleri incelendiğinde en sık kullanılan rejim CF idi. Ancak Son 5-10 yıldır CF kemoterapisine diğer baş boyun tümörlerinde olduğu gibi taksan eklenmesi ile yapılan çok sayıda rektrospektif çalışmalar vardır (126-128). Bizim hastalarımızın tedavi şemaları değerlendirildiğinde 1990-2000 yılları arasında genelde CF uygulanırken, 2000 yıllarından sonra DC ve DCF kemoterapileri uygulanmıştır.

Çalışmamızda hastaların %76'sı erkek ve %24'ü kadındı. Erkek/kadın oranı 3/1 idi. Literatürde de benzer olarak erkek/kadın oranı 2-3/1 kat olarak rapor edilmişti. Ortanca tanı yaşı 47 (20-73) idi. Literatüre göre hastalık insidansı yüksek riskli popülasyonlarda 50-59 yaş arasında pik yapar ve sonrasında düşme eğilimindedir. Hastalarımızdaki yaş ortalaması literatür ile benzerdir. Güney Asya, Kuzey Afrika ve A.B.D'de adolosanlar ve genç erişkinler arasında da bir pik izlenebilir.

Nazofarenks kanserinin coğrafik varyasyonları olması etyolojinin multifaktoriyel olduğunu gösterir. Endemik toplumlarda nazofarenks kanser riski, EBV enfeksiyonları, genetik predispozisyon ve çevresel faktörler (konserve gıda ve sigara) gibi faktörlerle artar (8-11). A.B.D. ve Avrupada daha sıklıkla diğer baş boyun tümörlerinde olduğu gibi sigara ve alkol kullanımı ile ilişkilidir (12). Çalışmamızda EBV DNA düzeyi çalışılan hastaların %58'inde pozitif olarak saptandı. Sigara içme öyküsüne ulaşılan hastaların %34'ü (n=26) hiç sigara içmemişken, %65 hastanın (n=50) sigara içme öyküsü mevcuttu.

Hastalarımızın histolojilerinde ağırlıklı histoloji WHO grade II (%48.1) ve WHO grade III (%34.4) idi. Çalışma grubumuzun histopatolojik özellikleri literatür verilerine göre incelendiğinde endemik bölge özellikleri izlenmekteydi. Çünkü WHO tip II (nonkeratinize differansiye kanser) ve WHO tip III (nonkeratinize indifferansiye kanser) endemik bölgelerde (Güney Çin ve Kuzey Afrika) dominant görülen tiplerdir. Yüksek metastaz eğilimleri vardır ve %90 vaka EBV ile ilişkilidir. Aldıkları indüksiyon rejimlerine göre karşılaştırıldığında ise CF alan grupta hakim patoloji indifferansiye karsinom iken (%44.7), DC ve DCF grubunda nonkeratinize karsinomdu (%57.4 - %45.2) (P=0.004).

Dünyada yüksek insidans Güney Asya, Kuzey Afrika, Alaska ve Akdeniz Bölgesindedir (1). Endemik bölgelerde risk 50 kat fazladır. Endemik olmayan bölgelerde tanı anında genelde lokal ileri hastalık olarak saptanır. Bizim hasta grubumuzda hastaların büyük bir kısmı lokal ileri evredeydi (evre III %36.4 ve evre IV %51.7).

Çalışmamızda demografik verilerin yanısıra tedavi modalitelerindeki değişim ve takip süreci de incelenmiştir. Yanıt değerlendirilmesine göre CF grubunda %5.7 (n= 2) tam yanıt, % 82.9 (n= 29) parsiyel yanıt, DC grubunda ise % 11.4 (n= 5) tam yanıt, % 59.1 (n= 26) parsiyel yanıt ve DCF grubunda % 10.6 (n= 5) tam yanıt, % 74.5 (n= 35) parsiyel yanıt saptandı. KRT ve RT tedavisinde sonra ise CF grubunda %69.4 (n= 25) tam yanıt, DC grubunda % 74.5 (n= 38) tam yanıt ve DCF grubunda % 71.4 (n= 40) tam yanıt izlendi. İndüksiyon tedavisinden sonrasında hastalarımızda tedavi gruplarına göre tedavi yanıtları arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmazken, kemoradyoterapi ve RT tedavisi sonrasında da tedavi grupları arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Literatür verileri incelendiğinde Fountzilias G ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada indüksiyon ‘epirubisin – sisplatin – 5-Fu’ sonrasında KRT (% 83) ile sadece KRT grupları (%85) yanıt oranlarına göre karşılaştırılmış ve anlamlı farklılık saptanmamıştır (p = 0.82)(82). Faz II DCF indüksiyonve KRT tedavisi ile sadece KRT tedavisini karşılaştıran çalışmada ise yanıt oranları indüksiyon kolunda %97 (tam yanıt %15.2, parsiyel yanıt %81.1) ve KRT kolunda %97 (tam yanıt %69.7 ve parsiyel yanıt %27) olarak saptandı (128). DCF indüksiyon tedavisi sonrasında KRT veren bir çalışmada tüm hastalarda

indüksiyon sonrasında parsiyel yanıt görülmüş ve tedavi tamamlandığında %93 komplet yanıt alınmıştır (127). İndüksiyon rejimi olarak DC sonrasında KRT ve sadece KRT karşılaştıran bir çalışmada %87 ve %100 komplet yanıt oranları mevcuttur (134). Literatür verileri ile karşılaştırıldığında indüksiyon rejim gruplarımızın tam yanıt oranları düşük olarak izlenmiştir.

Yapılan çalışmalarla belirlendiği üzere lokal ileri nazofarenks kanseri standart tedavisi kemoradyoterapidir. Uzak organ metastazı riski nedeniyle kombine modalite tedaviler uygulanır. İleri evre hastalık (evre III ve IV) tedavisinde randomize çalışmaların metaanalizlerine göre RT tedavisine herhangi bir KT rejimi (konkurrent, indüksiyon veya adjuvant) eklenmesinin %18 ölüm riskini azalttığı ve 5 yıllık sağkalımı %4-6 oranında artırdığı saptanmıştır (70,71).

Kemoradyoterapinin sonrasında adjuvan kemoterapi verilen çalışmalar mevcuttur ancak hasta toleransını güçleştirir. İntergroup 0099 çalışmasında sadece %55 hasta 3 kürlük adjuvant tedaviyi tamamlayabilmiştir (72). 508 hastalık faz III Çin çalışmasında nonmetastatik lokal ileri nazofarenks kanser hastalarında adjuvan tedavinin etkinliği araştırılmıştır (75). Hastalar KRT sonrasında gözlem ve adjuvant tedavi (sisplatin-fluorourasil) koluna ayrılmış. 38 aylık gözlem sonrasında hastaliksız sağkalımda belirgin fark saptanmamıştır (2 yıllık veriler %86-%84 HR 0.74, %95 CI 0.49-1.10).

Hong Kong Nazofarenks Kanseri Çalışma Grubu faz III randomize bir çalışma yürütmektedir. Bu çalışmada KRT sonrasında adjuvant tedavi ile indüksiyon tedavisi sonrasında KRT tedavisini karşılaştırılması amaçlanmaktadır (NCT00379262).

Lokal ileri nazofarenks kanserinde indüksiyon KT sonrasında KRT uygulanması sonuçları iyileştirebilecek bir tedavi alternatifi olabileceği düşüncesiyle araştırılmaktadır. Literatüre göre indüksiyon ve KRT tedavisi konusunda 16 tek kollu faz II çalışma ve 3 randomize çalışma yayımlanmıştır. KRT sonrasında adjuvant tedavi ile karşılaştırıldığında kemoterapiyi KRT öncesinde vermek tedavi uyumunu artırmaktadır.

Literatürde çeşitli indüksiyon şemaları ikili veya üçlü rejimler (platin+fluorourasil, platin + epirubisin, gemitabin ve / veya taksan / dosataksel) kullanılmıştır (78). Çalışmamızda karşılaştırıldığında indüksiyon tedavileri açısından PFS (p=0.30), LFFS ve DMSF (p= 0.083- p= 0.068) oranlarında anlamlı farklılık saptanmazken 3 yıllık GS değerleri karşılaştırıldığında DCF tedavisi lehine anlamlı farklılık saptandı (p=0.036).

Çalışmamızda beş yıllık PFS ve GS oranlarımıza bakıldığında ise %72 ve %76 olarak saptandı. Ortanca 50 aylık takip süresince CF alan hastaların %23.7'sinde (n= 9), DC alan hastaların %16.7'sinde (n= 9) ve DCF alan hastaların %14.5'inde (n=9) uzak organ metastazı izlendi (p=0.49). Lokal rekürrens oranlarına bakıldığında, CF alan grupta %18.4 (n=7), DC alan grupta %13 (n=7) ve DCF alan grupta %11.3 (n= 7) hastada rekürrens gözlemlendi (p=0.59). Ülkemizden Ekenel ve arkadaşlarının yaptığı indüksiyon çalışmasında (134) ise indüksiyon rejimi olarak sisplatin ve dosataksel kombine kullanılmış ve 29 aylık takip süresince 58 hastanın 9'unda (%15.5) relaps izlenmiştir (2 hastada lokal relaps, 4 hastada uzak organ metastazı ve 3 hastada hem lokal hem uzak organ metastazı). Bu çalışmanın 3 yıllık GS ve DFS oranları 94.9 ve %84.7 olup çalışmamıza göre daha iyi sonuçlar elde edilmiştir (%87.4 ve %79.3). Kıyaslanıldığında çalışmamızda PFS ve GS değerleri düşük izlenmiştir ancak hastalık evrelerine bakıldığında çalışma grubumuzda T4, N3 ve evre IV hastalığın daha fazla olduğu görülmektedir.

A.M.Lim ve arkadaşlarının yaptığı gemitabin ve karboplatin kombinasyonlu indüksiyon çalışmasında da T2, T3, N2 hastalık ve evre IV hastalık yaygın olup 3 yıllık sağkalım sonuçları %89.3'tür. Çalışmamız ile benzerdir (%87.4) (135).

Çalışma grubumuzda ortanca 74 aylık takip süresince CF tedavisi alan grupta %76 uzak metastaz olmadan (DMSF) ve %81.6 lokal nüks olmadan (LFFS) yaşam süresi saptandı. Üç yıllık GS oranı %76.3'tür. Literatürdeki CF tedavilerine yönelik çalışmalar incelendiğinde Johnson ve arkadaşlarının, Lee ve arkadaşlarının 3 yıllık LFFS oranları daha iyidir. Johnson ve arkadaşlarının çalışmasında DMSF oranları daha iyi gözlemlenmiştir. GS göre değerlendirildiğinde benzer sonuçlar elde edilmiştir (63).

DC tedavisi alan grupta ortanca 82 aylık takip süresince %83.3 uzak metastaz olmadan (DMSF) ve %87 lokal nüks olmadan (LFFS) yaşam süresi saptandı. 3 yıllık GS oranı %86.6 idi. Literatürde Chan ve arkadaşlarının yaptığı DC çalışmasında daha olumlu sonuçlar elde edilmiştir (40).

DCF tedavisi alan grupta ise ortanca 35 aylık takip süresince %85.5 uzak metastaz olmadan (DMSF) ve %88.7 lokal nüks olmadan (LFFS) yaşam süresi saptandı. 3 yıllık GS oranı %96.5 idi. Literatürde Kong ve arkadaşlarının yaptığı DCF çalışmasında çok üstün sonuçlar alınmıştır ve diğer çalışmalar bu sonuçların altında kalmaktadır (126). Çalışmamızda Bossi ve arkadaşlarının ve Bae ve arkadaşlarını yaptıkları DCF çalışmalarına göre daha olumlu sonuçlar elde edilmiştir (127,128).

Metaanalizler sonucunda KRT GS katkısı sağlayan en efektif tedavi modalitesi olarak belirlenmiştir. Teoride indüksiyon kemoterapisinin tümör yükünü azaltarak randosensitiviteyi artırdığı düşünülmektedir. Subklinik mikrometastazlara da etkilidir. Bu nedenle sağkalımı artırması beklenmektedir. Ancak KRT +Adjuvan KT grubu ile karşılaştırılan çalışmaların metaanalizinde indüksiyon tedavisi GS, DMSF ve LFFS katkısı sağlamamıştır. Bu indüksiyon tedavisi nedeniyle radyoterapinin gecikmesine de bağlanabilir (129).

İndüksiyon rejimlerinin RT ile karşılaştırıldığı çalışmalarda cevap oranlarında ve PFS değerlerinde artış saptanırken GS katkısı gösterilememiştir (84,130). Randomize bir faz II çalışmada Hellenic Cooperative Oncology Group tarafından indüksiyon tedavisi (sisplatin, epirubisin, paklitaksel) sonrasında KRT ve sadece KRT tedavisi karşılaştırılmıştır (82). 55 aylık takip süresinden sonra 3 yıllık PFS değerleri %64.5 karşın %63.5' tir ($p=0.708$). 3 yıllık GS değerleri %66.6. ve %71.8 ($p=0.652$). Diğer bir faz II çalışmada (Hui EP ve arkadaşlarının yaptığı) indüksiyon rejimi olarak dosataksel – siplatin rejimi sonrasında sisplatinli KRT uygulanması sadece siplatinli KRT ile karşılaştırılmış ve iyi tolere edildiği ve GS katkısı sağlandığı görülmüştür (81).

2002'de Hareyama ve arkadaşlarının randomize faz III bir çalışmada indüksiyon tedavisi sonrasında RT ile sadece RT karşılaştırmıştır. Ortanca 49 aylık

takip süresinden sonra 5- yıllık GS (60% karşın 48%) ve 5 yıllık PFS katkısı saptanmamıştır (%55 karşın 43%) (131).

Nazofarenks kanseri tedavisinde indüksiyon sonrası KRT ile sadece KRT tedavisini karşılaştıran faz III çalışmalar devam etmektedir. Bunlar; GORTEC-NPC2006 grubunun Evre T2b, T3, T4 ve lenf nodu (+) (\geq N1) nazofarenks kanseri hastalarında indüksiyon tedavisi olarak dosataksel, sisplatin ve 5-FU (DCF) sonrasında KRT ile sadece KRT rejimin karşılaştıracak bir çalışması (NCT00828386), lokal ileri nazofarenks kanseri hastalarında indüksiyon tedavisi olarak dosataksel, sisplatin ve 5-FU (DCF) sonrasında KRT ile sadece KRT rejimin karşılaştıracak başka bir çalışmadır (NCT01245959). Diğer bir çalışma ise lokal ileri nazofarenks kanseri hastalarında sadece KRT ile indüksiyon tedavisi olarak gemitabin – paklitaksel ve karboplatin sonrasında KRT tedavisini karşılaştıracak olan bir çalışmadır (NCT00997906).

Çalışmamızda da indüksiyon rejimleri arasında DCF ile belirgin sağkalım katkısı gösterilmiş ancak sadece KRT tedavisi alan bir çalışma kolu olmadığından karşılaştırma yapılamamıştır.

Faz III çalışmalar tamamlanana kadar indüksiyon tedavisi sonrasında KRT uygulanması nazofarenks kanseri için deneysel olmaktadır. Buna rağmen bazı araştırmacılar primer tümörün büyüklüğü (T4 tümör), nodal hastalığın yaygınlığı (geniş veya supraklavikular olması) ve kritik organlarla yakın ilişkisi olması nedeniyle full doz RT verilememesi (optik sinir, beyin sapı, temporal lob) gibi durumlarda indüksiyon tedavisini tercih etmektedir.

Çalışmamızın en büyük kısıtlılıkları retrospektif olmasıdır. Dolayısı ile toksisite verilerine ulaşamamıştır. Diğer bir önemli kısıtlılık ise çalışmaya dahil edilme sürecinin çok uzun olmasıdır. Tedavi grupları önceki yıllarda CF, daha sonraki yıllarda genelde DCF ve DC tedavisi olarak izlenmiştir. Bu süreçte hem patolojik değerlendirme hem de radyoterapi teknik ve cihazlarında önemli farklılıklar olmuştur. CF uygulanan hastaların çoğu hospitalize edilerek tedavi uygulanırken DCF uygulanan hastalarda tedavi intravenöz port uygulamaları yardımıyla ayaktan uygulanmıştır.

Kliniğimizde de lokal ileri nazofarenks kanseri hastalarında indüksiyon tedavisi olarak DCF sonrasında KRT uygulamasını tercih etmekteyiz ve bu rejimin diğer indüksiyon rejimlerine göre (CF ve DC) anlamlı genel sağkalım farkı sağladığı belirlenmiştir. İndüksiyon tedavisi uygulanması konusunda daha net kanıtlara ihtiyaç vardır ve devam eden faz III çalışmaların sonuçları beklenmektedir.

6. SONUÇ

Çalışmaya Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Onkoloji Enstitüsü Medikal onkoloji bölümünde 1996-2013 yılları arasında tedavi edilen ve dosyası ile takip bilgilerine ulaşılabilen 154 nazofarenks kanseri hastası alınmıştır.

Aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir:

1. Hastaların %76'sı (n= 117) erkek, %24'ü (n= 37) kadın idi.
2. Ortanca tanı yaşı 47 (20-73) idi.
3. Hastaların histopatolojileri incelendiğinde %1.3'ünde WHO grade I, %48.1'inde WHO grade II ve %34.4'ünde WHO grade III tümör saptandı.
4. Hastaların tanı anındaki evreleri incelendiğinde % 11.9 (n= 18) evre II, %36.4 (n=55) evre III ve %51.7 (n= 78) evre IV idi.
5. İndüksiyon tedavisi olarak hastaların %24.7'sine (n= 38) sisplatin-fluorourasil (CF), %35.1'ine (n= 54) dosataksel-sisplatin (DC) ve % 40.3'üne (n= 62) dosataksel-sisplatin –fluorourasil (DCF) tedavisi uygulanmıştı.
6. CF alan grupta hakim patoloji indifferansiye karsinom iken (% 44.7), DC ve DCF grubunda nonkeratinize karsinomdu (% 57.4 - % 45.2) (P=0.004).
7. Tedavi grupları başlangıç evresine göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0.24).
8. İndüksiyon tedavisine yanıt oranları CF grubunda %5.7 (n= 2) tam yanıt, %82.9 (n= 29) parsiyel yanıt ve % 11.4 (n= 4) stabil hastalık idi. DC grubunda ise %11.4 (n= 5) tam yanıt, %59.1 (n= 26) parsiyel yanıt ve

%25 (n= 11) stabil hastalık ve DCF grubunda ise %10.6 (n= 5) tam yanıt, %74.5 (n= 35) parsiyel yanıt ve %14.9 (n= 7) stabil hastalık olarak saptandı. Sadece DC grubunda %4.5 (n=2) hastada progresyon kaydedildi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0.20).

9. İndüksiyon tedavisi sonrasında hastaların % 84.9'una (n=129) kemoradyoterapi (KRT) ve %15.1'ine (n=23) radyoterapi (RT) şeklinde tedavi uygulanmıştı. Takibinde evreleme tekrarı ve yanıt değerlendirilmesi yapıldı. KRT ve RT sonrası gruplara göre yanıt değerlendirmesi yapıldığında CF grubunda %69.4 (n= 25) tam yanıt, DC grubunda %74.5 (n= 38) tam yanıt ve DCF grubunda %71.4 (n= 40) tam yanıt izlendi.
10. Hastaların ortanca takip süresi 50 ay (2ay-201 ay) idi. Bu takip süresinde hastaların %17.5'inde (n= 27) uzak organ metastazı gelişirken % 13.6'sında (n= 21) lokal rekürrens izlendi.
11. Aldıkları indüksiyon tedavilerine göre bakıldığında CF alan hastaların % 23.7'sinde (n= 9), DC alan hastaların % 16.7'sinde (n= 9) ve DCF alan hastaların % 14.5'inde (n=9) uzak organ metastazı izlendi (p=0.49).
12. Lokal rekürrens oranlarına bakıldığında, CF alan grupta % 18.4 (n=7), DC alan grupta %13 (n=7) ve DCF alan grupta % 11.3 (n= 7) hastada rekürrens gözlemlendi (p=0.59).
13. İndüksiyon tedavisi alan nazofarenks kanseri olgularının progresyonsuz sağkalım (PFS) oranlarına bakıldığında 3 yıllık PFS %79.3 ve 5 yıllık PFS % 72.4 saptandı. İndüksiyon tedavi gruplarına göre bakıldığında ise belirgin anlamlı farklılık yoktu (p=0.30).
14. Hastaların lokal nüks olmadan sağkalım süreleri (LFFS) ve uzak metastaz olmadan sağkalım süreleri (DMFS) aldıkları indüksiyon

tedavilerine göre karşılaştırıldı ve anlamlı farklılık saptanmadı ($p= 0.083$ - $p= 0.068$)

- 15.** Hastaların 3 yıllık genel sağkalım oranları % 87.4 ve 5 yıllık genel sağkalım oranları (GS) % 76 idi. Aldıkları indüksiyon tedavilerine göre bakıldığında 3 yıllık GS DCF grubunda %96.5, DC grubunda %86.6 ve CF grubunda ise %76.3 idi ($p= 0.036$).

7. KAYNAKLAR

1. Curado MP, Edwards B, Shin HR et al. Cancer incidence in five continents. Lyon, France; IARC Scientific Publications 2007.
2. Chan AT. Nasopharyngeal carcinoma. *Ann Oncol*. 2010; 21 Suppl7: vii 308-12
3. Chang ET, Adami HO. The enigmatic epidemiology of nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15:1765.
4. Barnes L, Eveson JW, Reichart P. et al. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours. Lyon= IARC Press 2005
5. Lee AW, Foo W, Mang O, et al. Changing epidemiology of nasopharyngeal carcinoma in Hong Kong over a 20-year period (1980-99): an encouraging reduction in both incidence and mortality. *Int J Cancer* 2003; 103:680
6. Yu MC, Yuan JM. Epidemiology of nasopharyngeal carcinoma. *Semin Cancer Biol* 2002; 12:421
7. Hsu C, Shen YC, Chen CC, et al. Difference in the incidence trend of nasopharyngeal and oropharyngeal carcinomas in Taiwan= implication from age-period-cohort analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15:856.
8. Yuan JM, Wang XL, Xiang YB, et al. Preserved foods in relation to risk of nasopharyngeal carcinoma in Shanghai, China. *Int J Cancer* 2000; 85:358
9. Farrow DC, Vaughan TL, Berwick M, et al. Diet and nasopharyngeal cancer in a low-risk population. *Int J Cancer* 1998; 78:675
10. Liebowitz D. Nasopharyngeal carcinoma: the EBV association. *Semin Oncol* 1994; 21:376
11. Xu F, Xiong D, Xu Y, et al. An epidemiological and molecular study of the relationship. *J Natl Cancer Inst.*

12. Vaughan TL, Shapiro JA, Burt RD, et al. Nasopharyngeal cancer in a low-risk population: defining risk factors by histological type. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996;5:587
13. Henle W, Henle G, Ho HC et al. Antibodies to EBV in nasopharyngeal carcinoma, other head and neck neoplasm, and control groups. *J Natl Cancer Inst* 44:225-31, 1970
14. Neel HB, Pearson GR, Taylor WF. Antibody-dependent cellular cytotoxicity (Relation to stage and disease course in North American patients with nasopharyngeal carcinoma). *Arch Otolaryngol.* 1984;110:742–747
15. Xu J, Wan XB, Huang XF, et al. Serologic anti-enzyme rate of Epstein-Barr virus DNase-specific neutralizing antibody segregates TNM classification in nasopharyngeal carcinoma. *J Clin Oncol.* 2010;28:5202–5209
16. de-Vathaire F, Sancho-Garnier H, de-Thé H, et al. Prognostic value of EBV markers in the clinical management of nasopharyngeal carcinoma (NPC): A multicenter follow-up study. *Int J Cancer.* 1988;42:176–181
17. Yip TT, Ngan RK, Lau WH, et al. A possible prognostic role of immunoglobulin-G antibody against recombinant Epstein-Barr virus BZLF-1 transactivator protein ZEBRA in patients with nasopharyngeal carcinoma. *Cancer.* 1994;74:2414–2424
18. Twu CW, Wang WY, Liang WM, et al. Comparison of the prognostic impact of serum anti-EBV antibody and plasma EBV DNA assays in nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;67:130–137
19. Shao JY, Li YH, Gao HY, et al. Comparison of plasma Epstein-Barr virus (EBV) DNA levels and serum EBV immunoglobulin A/virus capsid antigen antibody titers in patients with nasopharyngeal carcinoma. *Cancer.* 2004;100:1162–1170

20. Fan H, Nicholls J, Chua D, et al. Laboratory markers of tumor burden in nasopharyngeal carcinoma: A comparison of viral load and serologic tests for Epstein-Barr virus. *Int J Cancer*. 2004;112:1036–1041
21. Lo YM, Chan AT, Chan LY, et al. Molecular prognostication of nasopharyngeal carcinoma by quantitative analysis of circulating Epstein-Barr virus DNA. *Cancer Res*. 2000;60:6878–6881M
22. Lo YM, Chan LY, Chan AT, et al. Quantitative and temporal correlation between circulating cell-free Epstein-Barr virus DNA and tumor recurrence in nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Res*. 1999;59:5452–5455
23. Ma BB, King A, Lo YM, et al. Relationship between pretreatment level of plasma Epstein-Barr virus DNA, tumor burden, and metabolic activity in advanced nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;66:714–720
24. Lo YM, Leung SF, Chan LY, et al. Plasma cell-free Epstein-Barr virus DNA quantitation in patients with nasopharyngeal carcinoma (Correlation with clinical staging). *Ann N Y Acad Sci*. 2000;906:99–101
25. Leung SF, Chan AT, Zee B, et al. Pretherapy quantitative measurement of circulating Epstein-Barr virus DNA is predictive of posttherapy distant failure in patients with early-stage nasopharyngeal carcinoma of undifferentiated type. *Cancer*. 2003;98:288–291
26. Chan AT, Lo YM, Zee B, et al. Plasma Epstein-Barr virus DNA and residual disease after radiotherapy for undifferentiated nasopharyngeal carcinoma. *J Natl Cancer Inst*. 2002;94:1614–1619
27. Lin JC, Wang WY, Chen KY, et al. Quantification of plasma Epstein-Barr virus DNA in patients with advanced nasopharyngeal carcinoma. *N Engl J Med*. 2004;350:2461–2470

28. Le QT, Jones CD, Yau TK, et al. A comparison study of different PCR assays in measuring circulating plasma Epstein-Barr virus DNA levels in patients with nasopharyngeal carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2005;11:5700–5707
29. Tan EL, Selvaratnam G, Kananathan R, et al. Quantification of Epstein-Barr virus DNA load, interleukin-6, interleukin-10, transforming growth factor-beta1 and stem cell factor in plasma of patients with nasopharyngeal carcinoma. *BMC Cancer.* 2006;6:227
30. Wang WY, Twu CW, Chen HH, et al. Plasma EBV DNA clearance rate as a novel prognostic marker for metastatic/recurrent nasopharyngeal carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2010;16:1016–1024
31. An X, Wang FH, Ding PR, et al. Plasma Epstein-Barr virus DNA level strongly predicts survival in metastatic/recurrent nasopharyngeal carcinoma treated with palliative chemotherapy. *Cancer.* 2011;117:3750–3757
32. Wang WY, Twu CW, Lin WY, et al. Plasma Epstein–Barr virus DNA screening followed by (18)F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in detecting posttreatment failures of nasopharyngeal carcinoma. *Cancer.* 2011;117:4452–4459
33. Ung A, Chen CJ et al. Familial and sporadic cases of nasopharyngeal carcinoma in Taiwan. *Anticancer Res* 1999; 19:661
34. Hildesheim A, Apple RJ, Chen CJ, et al. Association of HLA class I and II alleles and extended haplotypes with nasopharyngeal carcinoma in Taiwan. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94:1780.
35. Lu CC, Chen JC, Jin YT, et al. Genetic susceptibility to nasopharyngeal carcinoma within the HLA-A locus in Taiwanese. *Int J Cancer* 2003; 103:745.
36. Feng BJ, Huang W, Shugart YY, et al. Genome-wide scan for familial nasopharyngeal carcinoma reveals evidence of linkage to chromosome 4. *Nat Genet* 2002; 31:395.

37. Hu SP, Day NE, Li DR, et al. Further evidence for an HLA-related recessive mutation in nasopharyngeal carcinoma among the Chinese. *Br J Cancer* 2005; 92:967.
38. Tiwawech D, Srivatanakul P, Karalak A, Ishida T. Cytochrome P450 2A6 polymorphism in nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Lett* 2006; 241:135.
39. Cao Y, Miao XP, Huang MY, et al. Polymorphisms of XRCC1 genes and risk of nasopharyngeal carcinoma in the Cantonese population. *BMC Cancer* 2006; 6:167.
40. Chan AT, Teo PM, Huang DP. Pathogenesis and treatment of nasopharyngeal carcinoma. *Semin Oncol* 2004; 31:794.
41. Lo KW, To KF, Huang DP. Focus on nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Cell* 2004; 5:423.
42. Hsu MM, Tu SM. Nasopharyngeal carcinoma in Taiwan. Clinical manifestations and results of therapy. *Cancer* 1983; 52:362.
43. Vokes EE, Liebowitz DN, Weichselbaum RR. Nasopharyngeal carcinoma. *Lancet* 1997; 350:1087.
44. Altun M, Fandi A, Dupuis O, et al. Undifferentiated nasopharyngeal cancer (UCNT): current diagnostic and therapeutic aspects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32:859.
45. Cvitkovic E, Bachouchi M, Boussen H, et al. Leukemoid reaction, bone marrow invasion, fever of unknown origin, and metastatic pattern in the natural history of advanced undifferentiated carcinoma of nasopharyngeal type: a review of 255 consecutive cases. *J Clin Oncol* 1993; 11:2434.
46. Müller E, Beleites E. The basaloid squamous cell carcinoma of the nasopharynx. *Rhinology* 2000; 38:208.

47. Sakata K, Hareyama M, Tamakawa M, et al. Prognostic factors of nasopharynx tumors investigated by MR imaging and the value of MR imaging in the newly published TNM staging. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 43:273.
48. Liao XB, Mao YP, Liu LZ, et al. How does magnetic resonance imaging influence staging according to AJCC staging system for nasopharyngeal carcinoma compared with computed tomography? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72:1368.
49. Chang JT, Chan SC, Yen TC, et al. Nasopharyngeal carcinoma staging by (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62:501.
50. Liu FY, Chang JT, Wang HM, et al. [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography is more sensitive than skeletal scintigraphy for detecting bone metastasis in endemic nasopharyngeal carcinoma at initial staging. *J Clin Oncol* 2006; 24:599.
51. Leung SF, Zee B, Ma BB, et al. Plasma Epstein-Barr viral deoxyribonucleic acid quantitation complements tumor-node-metastasis staging prognostication in nasopharyngeal carcinoma. *J Clin Oncol* 2006; 24:5414.
52. Liu FF, Frappier L, Kim J, et al. East-West Symposium on nasopharyngeal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67:703.
53. Chan AT, Lo YM, Zee B, et al. Plasma Epstein-Barr virus DNA and residual disease after radiotherapy for undifferentiated nasopharyngeal carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94:1614.
54. Lin JC, Wang WY, Chen KY, et al. Quantification of plasma Epstein-Barr virus DNA in patients with advanced nasopharyngeal carcinoma. *N Engl J Med* 2004; 350:2461.
55. Chua DT, Ji M, Zong Y, Chan K. Screening of nasopharyngeal carcinoma by serology and nasopharyngoscopy and treatment outcome in endemic region. *J Clin Oncol* 2009; 27:308s.

56. Zong YS, Sham JS, Ng MH, et al. Immunoglobulin A against viral capsid antigen of Epstein-Barr virus and indirect mirror examination of the nasopharynx in the detection of asymptomatic nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* 1992; 69:3.
57. Zeng Y, Zhang LG, Wu YC, et al. Prospective studies on nasopharyngeal carcinoma in Epstein-Barr virus IgA/VCA antibody-positive persons in Wuzhou City, China. *Int J Cancer* 1985; 36:545.
58. Lo YM, Chan LY, Lo KW, et al. Quantitative analysis of cell-free Epstein-Barr virus DNA in plasma of patients with nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Res* 1999; 59:1188.
59. Stevens SJ, Verkuijlen SA, Hariwiyanto B, et al. Diagnostic value of measuring Epstein-Barr virus (EBV) DNA load and carcinoma-specific viral mRNA in relation to anti-EBV immunoglobulin A (IgA) and IgG antibody levels in blood of nasopharyngeal carcinoma patients from Indonesia. *J Clin Microbiol* 2005; 43:3066.
60. Chan KC, Lo YM. Circulating EBV DNA as a tumor marker for nasopharyngeal carcinoma. *Semin Cancer Biol* 2002; 12:489.
61. Stevens SJ, Verkuijlen SA, Hariwiyanto B, et al. Noninvasive diagnosis of nasopharyngeal carcinoma: nasopharyngeal brushings reveal high Epstein-Barr virus DNA load and carcinoma-specific viral BART1 mRNA. *Int J Cancer* 2006; 119:608.
62. Ma BB, Hui EP, Chan AT. Systemic approach to improving treatment outcome in nasopharyngeal carcinoma: current and future directions. *Cancer Sci* 2008; 99:1311.
63. Lee AW, Sze WM, Au JS, et al. Treatment results for nasopharyngeal carcinoma in the modern era: the Hong Kong experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61:1107.
64. Wei WI, Sham JS. Nasopharyngeal carcinoma. *Lancet* 2005; 365:2041.

65. Chua DT, Ma J, Sham JS, et al. Improvement of survival after addition of induction chemotherapy to radiotherapy in patients with early-stage nasopharyngeal carcinoma: Subgroup analysis of two Phase III trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65:1300.
66. Cheng SH, Tsai SY, Yen KL, et al. Concomitant radiotherapy and chemotherapy for early-stage nasopharyngeal carcinoma. *J Clin Oncol* 2000; 18:2040.
67. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines. Available at: www.nccn.org (Accessed on May 15, 2013).
68. Chan AT, Grégoire V, Lefebvre JL, et al. Nasopharyngeal cancer: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21 Suppl 5:v187.
69. Chen QY, Wen YF, Guo L, et al. Concurrent chemoradiotherapy vs radiotherapy alone in stage II nasopharyngeal carcinoma: phase III randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103:1761.
70. Baujat B, Audry H, Bourhis J, et al. Chemotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma: an individual patient data meta-analysis of eight randomized trials and 1753 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64:47.
71. Langendijk JA, Leemans CR, Buter J, et al. The additional value of chemotherapy to radiotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma: a meta-analysis of the published literature. *J Clin Oncol* 2004; 22:4604.
72. Al-Sarraf M, LeBlanc M, Giri PG, et al. Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: phase III randomized Intergroup study 0099. *J Clin Oncol* 1998; 16:1310.
73. Chitapanarux I, Lorvidhaya V, Kamnerdsupaphon P, et al. Chemoradiation comparing cisplatin versus carboplatin in locally advanced nasopharyngeal cancer: randomised, non-inferiority, open trial. *Eur J Cancer* 2007; 43:1399.

74. Zhang L, Zhao C, Peng PJ, et al. Phase III study comparing standard radiotherapy with or without weekly oxaliplatin in treatment of locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: preliminary results. *J Clin Oncol* 2005; 23:8461
75. Lee NY, Zhang Q, Pfister DG, et al. Addition of bevacizumab to standard chemoradiation for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma (RTOG 0615): a phase 2 multi-institutional trial. *Lancet Oncol* 2012; 13:172.
76. Chen L, Hu CS, Chen XZ, 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. *Lancet Oncol* 2012; 13:163.
77. Wee J, Tan EH, Tai BC, et al. Randomized trial of radiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy followed by adjuvant chemotherapy in patients with American Joint Committee on Cancer/International Union against cancer stage III and IV nasopharyngeal cancer of the endemic variety. *J Clin Oncol*. 2005;23(27):6730–6738.
78. Lee AWM, Ng WT, Chan OSH, Sze HCK. If concurrent-adjuvant chemoradiotherapy is beneficial for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma, would changing the sequence to induction-concurrent achieve better outcome? *J Radiat Oncol*. 2012;1(2):107–115.
79. Lee AW, Lau KY, Hung WM, et al. Potential improvement of tumor control probability by induction chemotherapy for advanced nasopharyngeal carcinoma. *Radiother Oncol*. 2008;87(2):204–210.
80. Rischin D, Corry J, Smith J, Stewart J, Hughes P, Peters L. Excellent disease control and survival in patients with advanced nasopharyngeal cancer treated with chemoradiation. *J Clin Oncol*. 2002;20(7):1845–1852.

81. Hui EP, Ma BB, Chan AT, et al. Randomized phase II trial of concurrent cisplatin-radiotherapy with or without neoadjuvant docetaxel and cisplatin in advanced nasopharyngeal carcinoma. *J Clin Oncol*. 2009;27(2):242–249.
82. Fountzilias G, Ciuleanu E, Bobos M, et al. Induction chemotherapy followed by concomitant radiotherapy and weekly cisplatin versus the same concomitant chemoradiotherapy in patients with nasopharyngeal carcinoma: a randomized phase II study conducted by the Hellenic Cooperative Oncology Group (HeCOG) with biomarker evaluation. *Ann Oncol*. 2012;23(2):427–435.
83. National Institutes of Health Clinical Trials database. <http://www.clinicaltrials.gov/> (Accessed on February 08, 2011).
84. Chua DT, Sham JS, Choy D, et al. Preliminary report of the Asian-Oceania Clinical Oncology Association randomized trial comparing cisplatin and epirubicin followed by radiotherapy versus radiotherapy alone in the treatment of patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. Asian-Oceania Clinical Oncology Association Nasopharynx Cancer Study Group. *Cancer* 1998; 83:2270.
85. Preliminary results of a randomized trial comparing neoadjuvant chemotherapy (cisplatin, epirubicin, bleomycin) plus radiotherapy vs. radiotherapy alone in stage IV (> or = N2, M0) undifferentiated nasopharyngeal carcinoma: a positive effect on progression-free survival. International Nasopharynx Cancer Study Group. VUMCA I trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 35:463.
86. Chua DT, Ma J, Sham JS, et al. Long-term survival after cisplatin-based induction chemotherapy and radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma: a pooled data analysis of two phase III trials. *J Clin Oncol* 2005; 23:1118
87. Le QT, Jones CD, Yau TK, et al. A comparison study of different PCR assays in measuring circulating plasma Epstein-Barr virus DNA levels in patients with nasopharyngeal carcinoma. *Clin Cancer Res* 2005; 11:5700.

88. Leung SF, Zee B, Ma BB, et al. Plasma Epstein-Barr viral deoxyribonucleic acid quantitation complements tumor-node-metastasis staging prognostication in nasopharyngeal carcinoma. *J Clin Oncol* 2006; 24:5414.
89. Lee AW, Foo W, Law SC, et al. Recurrent nasopharyngeal carcinoma: the puzzles of long latency. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 44:149.
90. Chua DT, Sham JS, Hung KN, et al. Predictive factors of tumor control and survival after radiosurgery for local failures of nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66:1415.
91. Teo PM, Kwan WH, Chan AT, et al. How successful is high-dose (> or = 60 Gy) reirradiation using mainly external beams in salvaging local failures of nasopharyngeal carcinoma? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 40:897.
92. Smee RI, Meagher NS, Broadley K, et al. Recurrent nasopharyngeal carcinoma: current management approaches. *Am J Clin Oncol* 2010; 33:469.
93. Lee AW, Law SC, Foo W, et al. Retrospective analysis of patients with nasopharyngeal carcinoma treated during 1976-1985: survival after local recurrence. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 26:773.
94. Loong HH, Ma BB, Chan AT. Update on the management and therapeutic monitoring of advanced nasopharyngeal cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 2008; 22:1267.
95. Fee WE Jr, Moir MS, Choi EC, Goffinet D. Nasopharyngectomy for recurrent nasopharyngeal cancer: a 2- to 17-year follow-up. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002; 128:280.
96. Hsu MM, Hong RL, Ting LL, et al. Factors affecting the overall survival after salvage surgery in patients with recurrent nasopharyngeal carcinoma at the primary site: experience with 60 cases. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2001; 127:798.

97. Chang KP, Hao SP, Tsang NM, Ueng SH. Salvage surgery for locally recurrent nasopharyngeal carcinoma-A 10-year experience. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004; 131:497.
98. Yu KH, Leung SF, Tung SY, et al. Survival outcome of patients with nasopharyngeal carcinoma with first local failure: a study by the Hong Kong Nasopharyngeal Carcinoma Study Group. *Head Neck* 2005; 27:397.
99. Hao SP, Tsang NM, Chang KP, et al. Nasopharyngectomy for recurrent nasopharyngeal carcinoma: a review of 53 patients and prognostic factors. *Acta Otolaryngol* 2008; 128:473.
100. Chua DT, Sham JS, Au GK. Induction chemotherapy with cisplatin and gemcitabine followed by reirradiation for locally recurrent nasopharyngeal carcinoma. *Am J Clin Oncol* 2005; 28:464.
101. Lee AW, Foo W, Law SC, et al. Reirradiation for recurrent nasopharyngeal carcinoma: factors affecting the therapeutic ratio and ways for improvement. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 38:43.
102. Poon D, Yap SP, Wong ZW, et al. Concurrent chemoradiotherapy in locoregionally recurrent nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 59:1312.
103. Zheng XK, Chen LH, Chen YQ, Deng XG. Three-dimensional conformal radiotherapy versus intracavitary brachytherapy for salvage treatment of locally persistent nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60:165.
104. Leung TW, Tung SY, Wong VY, et al. Nasopharyngeal intracavitary brachytherapy: the controversy of T2b disease. *Cancer* 2005; 104:1648.
105. Low JS, Chua ET, Gao F, Wee JT. Stereotactic radiosurgery plus intracavitary irradiation in the salvage of nasopharyngeal carcinoma. *Head Neck* 2006; 28:321.

106. Wu SX, Chua DT, Deng ML, et al. Outcome of fractionated stereotactic radiotherapy for 90 patients with locally persistent and recurrent nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69:761.
107. Orecchia R, Redda MG, Ragona R, et al. Results of hypofractionated stereotactic re-irradiation on 13 locally recurrent nasopharyngeal carcinomas. *Radiother Oncol* 1999; 53:23.
108. Lin R, Slater JD, Yonemoto LT, et al. Nasopharyngeal carcinoma: repeat treatment with conformal proton therapy--dose-volume histogram analysis. *Radiology* 1999; 213:489.
109. Pai PC, Chuang CC, Wei KC, et al. Stereotactic radiosurgery for locally recurrent nasopharyngeal carcinoma. *Head Neck* 2002; 24:748.
110. Jin Y, Cai XY, Shi YX, et al. Comparison of five cisplatin-based regimens frequently used as the first-line protocols in metastatic nasopharyngeal carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2012; 138:1717.
111. Chua DT, Sham JS, Au GK. A phase II study of capecitabine in patients with recurrent and metastatic nasopharyngeal carcinoma pretreated with platinum-based chemotherapy. *Oral Oncol* 2003; 39:361.
112. Ciuleanu E, Irimie A, Ciuleanu TE, et al. Capecitabine as salvage treatment in relapsed nasopharyngeal carcinoma: a phase II study. *J BUON* 2008; 13:37.
113. Poon D, Chowbay B, Cheung YB, et al. Phase II study of irinotecan (CPT-11) as salvage therapy for advanced nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* 2005; 103:576.
114. Ngeow J, Lim WT, Leong SS, et al. Docetaxel is effective in heavily pretreated patients with disseminated nasopharyngeal carcinoma. *Ann Oncol* 2011; 22:718.

115. Au E, Tan EH, Ang PT. Activity of paclitaxel by three-hour infusion in Asian patients with metastatic undifferentiated nasopharyngeal cancer. *Ann Oncol* 1998; 9:327.
116. Foo KF, Tan EH, Leong SS, et al. Gemcitabine in metastatic nasopharyngeal carcinoma of the undifferentiated type. *Ann Oncol* 2002; 13:150.
117. Oh JL, Vokes EE, Kies MS, et al. Induction chemotherapy followed by concomitant chemoradiotherapy in the treatment of locoregionally advanced nasopharyngeal cancer. *Ann Oncol* 2003; 14:564.
118. An X, Wang FH, Ding PR, et al. Plasma Epstein-Barr virus DNA level strongly predicts survival in metastatic/recurrent nasopharyngeal carcinoma treated with palliative chemotherapy. *Cancer* 2011; 117:3750.
119. Chan AT, Hsu MM, Goh BC, et al. Multicenter, phase II study of cetuximab in combination with carboplatin in patients with recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma. *J Clin Oncol* 2005; 23:3568.
120. Elser C, Siu LL, Winkquist E, et al. Phase II trial of sorafenib in patients with recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck or nasopharyngeal carcinoma. *J Clin Oncol* 2007; 25:3766.
121. Lim WT, Ng QS, Ivy P, et al. A Phase II study of pazopanib in Asian patients with recurrent/metastatic nasopharyngeal carcinoma. *Clin Cancer Res* 2011; 17:5481.
122. Chua DT, Wei WI, Wong MP, et al. Phase II study of gefitinib for the treatment of recurrent and metastatic nasopharyngeal carcinoma. *Head Neck* 2008; 30:863.
123. You B, Le Tourneau C, Chen EX, et al. A Phase II trial of erlotinib as maintenance treatment after gemcitabine plus platinum-based chemotherapy in patients with recurrent and/or metastatic nasopharyngeal carcinoma. *Am J Clin Oncol* 2012; 35:255.

124. Al-Amro A, Al-Rajhi N, Khafaga Y, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by concurrent chemo-radiation therapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62:508.
125. Yau TK, Lee AW, Wong DH, et al. Induction chemotherapy with cisplatin and gemcitabine followed by accelerated radiotherapy and concurrent cisplatin in patients with stage IV(A-B) nasopharyngeal carcinoma. *Head Neck* 2006; 28:880.
126. Kong L, Zhang YW, Hu CS, Guo Y. Neoadjuvant chemotherapy followed by concurrent chemoradiation for locally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Chin J Cancer*. 2010 May;29(5):551-5.
127. P. Bossi, E. Orlandi, C. Bergamini, L. D. Locati, R. Granata, A. Mirabile, D. Parolini, M. Franceschini, C. Fallai, P. Olmi, P. Quattrone, P. Potepan, A. Gloghini, R. Miceli, F. Mattana, G. Scaramellini & L. Licitra. Docetaxel, cisplatin and 5-fluorouracil-based induction chemotherapy followed by intensity-modulated radiotherapy concurrent with cisplatin in locally advanced EBV-related nasopharyngeal cancer. *Annals of Oncology* 22: 2495–2500, 2011
128. Woo Kyun Bae, Jun Eul Hwang, Hyun Jeong Shim, Sang Hee Cho, Joon Kyoo Lee, Sang-Chul Lim, Woong-Ki Chung, Ik-Joo Chung. Phase II study of docetaxel, cisplatin, and 5-FU induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy in locoregionally advanced nasopharyngeal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* (2010) 65:589–595
129. Zhong-Guo Liang, Xiao-Dong Zhu*, Zhi-Rui Zhou, Song Qu, You-Qin Du, Yan-Ming Jiang. Comparison of Concurrent Chemoradiotherapy Followed by Adjuvant Chemotherapy Versus Concurrent Chemoradiotherapy Alone in Locoregionally Advanced Nasopharyngeal Carcinoma: a Meta-analysis of 793 Patients from 5 Randomized Controlled Trials. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, Vol 13, 2012 5747.
130. Ma J, Mai HQ, Hong MH et al. Results of a prospective randomized trial comparing neoadjuvant chemotherapy plus radiotherapy with radiotherapy

alone in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1350–1357.

131. Hareyama M, Sakata K, Shirato H, et al. A prospective, randomized trial comparing neoadjuvant chemotherapy with radiotherapy alone in patients with advanced nasopharyngeal carcinoma. *Cancer*, 94, 2217-23.
132. Airoidi M, Gabriele AM, Garzaro M, Raimondo L, Condello C, Beatrice F, Pecorari G, Giordano C. Induction chemotherapy with cisplatin and epirubicin followed by radiotherapy and concurrent cisplatin in locally advanced nasopharyngeal carcinoma observed in a non-endemic population. *Radiother Oncol*. 2009 Jul;92(1):105-10.
133. Airoidi M, Gabriele P, Gabriele AM, Garzaro M, Raimondo L, Pedani F, Beatrice F, Pecorari G, Giordano C. Induction chemotherapy with carboplatin and taxol followed by radiotherapy and concurrent weekly carboplatin + taxol in locally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2011 May;67(5):1027-34.
134. Ekenel M, Keskin S, Basaran M, Ozdemir C, Meral R, Altun M, Aslan I, Bavbek SE. Induction chemotherapy with docetaxel and cisplatin is highly effective for locally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Oral Oncol*. 2011 Jul;47(7):660-4.
135. Lim AM, Corry J, Collins M, Peters L, Hicks RJ, D'Costa I, Coleman A, Chua M, Solomon B, Rischin D. A phase II study of induction carboplatin and gemcitabine followed by chemoradiotherapy for the treatment of locally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Oral Oncol*. 2013 May;49(5):468-74.

8. EKLER

ETİK KURUL ONAYI

ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU

Toplantı Tarihi : 04.09.2013 ÇARŞAMBA
Toplantı No : 2013/15
Proje No : GO 13/408 (Değerlendirme Tarihi 24.07.2013)
Karar No : GO 13/408 - 04

Üniversitemiz Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Doç.Dr.Sercan AKSOY'un sorumlu araştırmacı olduğu Uzm.Dr.Neyran KERTMEN'in tezi olan GO 13/408 kayıt numaralı ve "*Nazofarenks Kanserinde İndüksiyon Tedavilerinin Retrospektif Değerlendirilmesi*" başlıklı proje önerisi Kurulumuzda değerlendirilmiş olup, etik açıdan uygun bulunmuştur.