

Nazofarenks Kanserinde Dokuz Eylül Baş-Boyun Kanserleri Grubu (DEBBKG) “Tedavi Protokolü” Sonuçları ve Prognostik Faktörlerinin İrdelenmesi

RESULTS OF “DOKUZ EYLUL HEAD AND NECK CANCERS GROUP (DEHNCG) -TREATMENT PROTOCOL” IN THE NASOPHARYNX CARCINOMA AND TO EXAMINE OF PROGNOSTIC FACTORS

*Dr. Fadime AKMAN, *Dr. Evrim BAYMAN, *Dr. Özlem U. ATAMAN, **Dr. Cenk ECEVİT, ***Dr. Emel ADA, ****Dr. Sülen SARIOĞLU, *Dr. Mehmet ŞEN, *Münir KINAY, **Dr. Ataman GÜNERİ

*Dokuz Eylül Üniversitesi Radyasyon Onkolojisi AD,
**Dokuz Eylül Üniversitesi Kulak Burun Boğaz AD,
***Dokuz Eylül Üniversitesi Radyodiagnostik AD,
****Dokuz Eylül Üniversitesi Patoloji AD, İzmir

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı nazofarenks kanserinin tedavisinde “Dokuz Eylül Baş-Boyun Kanserleri Grubu (DEBBKG) Tedavi Protokolü”ne göre radyoterapi (RT) ve kemoterapi (KT) kullanımının sonuçlarının geriye dönük olarak değerlendirilmesi ve prognostik faktörlerin irdelenmesidir.

Hastalar ve yöntem: Ocak 1991- Aralık 2002 tarihleri arasında primer tedavileri DEBBKG tarafından yönlendirilmiş, nazofarenks karsinomu tanılı, uzak metastazsız, 97 (70’i erkek, 27’si kadın) hasta değerlendirilmiştir. Medyan yaş 48 (13-76)’dir. Histolojik değerlendirmede WHO, klinik evrelemede AJCC 1989 ve 1997 sistemleri kullanılmıştır. Histolojik değerlendirmede 65 (%67) hasta WHO tip III’tür. AJCC 1989’a göre 80 (%83) AJCC 1997’ye göre 51 (%52) hasta yerel bölgesel evre IV’dür. Elli sekiz (%60) hasta neoadjuvan KT almışlardır. Medyan RT dozu 70 (50-72,2) Gy’dir ve hastaların 70 (%72)’ine konvansiyonel, 27 (%28)’sine konkomitan boost yöntemiyle uygulanmıştır. Erken ve geç yan etkiler EORTC / RTOG sistemine göre değerlendirilmiştir.

Bulgular: Medyan izlem süresi 43 (3-147) aydır. Neoadjuvan KT sonu değerlendirmede toplam yanıt oranı %76 [tam yanıt 3 (%5), parsiyel yanıt 41 (%71) hasta] iken RT sonrası toplam yanıt oranı % 98’dir [tam yanıt 86 (%89) ve parsiyel yanıt 9 (%9) hasta].

Erken dönemde 39 (%40) hastada derece III mukozit saptanmıştır. Geç dönem değerlendirme yapılan 71 hastada, derece III-IV olarak; %6 yumuşak doku, %1 tükürük bezi hasarı ve %1 miyelit görülmüştür. Beş yıllık genel, yerel-bölgesel hastaliksız, uzak metastazsız ve hastalığa özgül sağkalım oranları sırasıyla %55, 74, 73 ve 65 olarak hesaplanmıştır. Sağkalımlara yönelik prognostik faktörlerin değerlendirilmesinde çok değişkenli analizde genel ve yerel-bölgesel hastaliksız sağkalımlar için 50 yaşın üstünde olmak (p= 0.001, p= 0.003) anlamlı olumsuz prognostik faktör olarak bulunmuştur. AJCC 1997’ye göre ileri N evresi ise genel sağkalım (p= 0.024), uzak metastazsız sağkalım (p= 0.008) ve hastalığa özgül sağkalım için (p= 0.003) istatistiksel anlamlı faktör olarak hesaplanmıştır.

Sonuç: Tedavi standardizasyonu sağlamak için oluşturulan protokolümüzde elde edilen sonuçlar literatürle uyumlu olup, erken evre hastalıkta radyoterapi ve lokal ileri hastalıkta kemoradyoterapi DEBBKG tarafından kullanılmaya devam edecektir. Tümör kontrolünün artırılması için konformal tedaviler ve yaşam kalitelerine yönelik yeni çalışmalar hedeflenmektedir.

Anahtar sözcükler: Nazofarenks kanseri, radyoterapi, kemoterapi, prognostik faktörler

SUMMARY

Purpose: The aim of this trial was to evaluation the effectiveness of radiotherapy and chemotherapy in the treatment of nasopharynx carcinoma retrospectively. The prognostic factors were also analysed in the frame of “Dokuz Eylül Head and Neck Cancers Group (DEHNCG) Treatment Protocol”.

Patients and method: In January 1991-December 2002, 97 (70 men, 27 women) patients diagnosed with nasop-

harynx carcinoma have been evaluated. Median age was 48 (13-76). WHO system for the histological evaluation, AJCC 1989 and 1997 for the clinical staging were used. Sixty five (67%) patients were WHO tipe III. As to AJCC 1989, 80 (83%), as to AJCC 1997 51 (52%) patients had locally advanced stage IV disease. The neoadjuvant chemotherapy has been given to 58 (60%) patients. Median radiotherapy dose was 70 (50-72,2) Gy and has been applied to 70 (72%) patients with conventional, and to 27 (28%) patients with concomittant boost techniques. Early and late toxicity were evaluated according to the EORTC / RTOG system.

Findings: The median follow up was 43 (3-147) months. Total response rate was %76 after neoadjuvant chemotherapy [complete response 3 (5%) patients, partial response 41 (71%) patients]. After radiotherapy total response rate was 98% [complete response 86 (89%) patients and partial response 9 (9%) patients]. Acute Grade III mucositis has been seen in 39% patients. In 71 evaluable patients for late side effects the grade III-IV effects were detected in soft tissue in 6% of the patients, in salivary glands in 1% and in medulla spinalis in 1%. Five year overall, locoregional relaps free, distant metastasis free and cause spesific survival rates are 55, 74, 73 and 65% respectively. In the evaluation of overall survival spesific prognostic factors, the multivariate analysis, has shown that to be older than 50 years is a negative prognostic factor for overall and locoregional relaps free survival ($p=0.001$, $p=0.003$). As to AJCC 1997 advanced nodal stage is a statistically significant parameter for overall, distant metastasis free and disease spesific survival ($p= 0.024$, $p=0.008$, $p=0.003$).

Results: Radiotherapy alone in early stage and chemoradiotherapy in local advanced disease is used by DEHNCG. To use conformal treatments to increase the tumor control and prospective trials for quality of life are our new targets.

Key words: Nasopharynx carcinoma, radiotherapy, chemotherapy, prognostic factors.

GİRİŞ

Nazofarenks kanserleri, bölgenin anatomik yerleşimi ve nazal kavite, paranasal sinüsler, oral kavite, kafa tabanı, orbita gibi yapılara komşuluğu nedeniyle tanı ve evrelemede zorluklar göstermektedir⁽¹⁾. Ayrıca bu anatomik komşuluklar, tedavi planlama ve uygulama sürecini etkilemektedir. İşlevsel ve anatomik yapının korunması, hastalık kontrolü kadar önemlidir. Bu nedenle, nazofarenks kanseri tedavisinde multidisipliner yaklaşım esastır. Morbidite ve mortalite riski nedeniyle nazofarenks kanserlerinde cerrahinin yeri tanı ve kurtarma tedavileri ile sınırlıdır. Radyoterapi standart tedavi yaklaşımı olup özellikle erken evre hastalıkta en etkin yöntemdir. Uzun yıllar boyunca tedavide yalnızca radyoterapi kullanılmıştır. Fakat hastaların büyük bölümünün yerel ileri evrede başvurmaları veya tanı alabilmeleri nedeniyle tek başına radyoterapi hastalık kontrolünde yetersiz kalmaktadır. Özellikle bu grup hastalarda hastalık kontrolü ve sağkalımı artırma beklentisiyle kemoterapinin de kullanımına yönelik çalışmalar yapılmış⁽²⁻⁶⁾ ve kemoterapinin radyoterapiye eklenmesinin, yerel ileri hastalıkta hastaliksız sağkalıma olan katkısı gösterilmiştir^(2,4).

Çalışmamızda, güncel bilgiler ışığında tedavi standardizasyonu amacıyla oluşturulan "Dokuz Eylül Baş-Boyun Kanserleri Grubu (DEBBKG) Nazofarenks Kanserleri Tedavi Protokolü"ne göre tedavileri yönlendirilen ve uygulanan nazofarenks

kanserli hastaların tedavi sonuçları ve prognostik faktörler retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

HASTALAR VE YÖNTEM

Hastalar

Bu çalışmada Temmuz 1991 - Aralık 2002 tarihleri arasında DEBBKG'na başvuran nazofarenks kanserli hastalardan primer tedavileri grup tarafından yönlendirilmiş, 97 hasta (tanıda metastatik veya yinelemeyle başvuranlar hariç) değerlendirilmiştir. Hastaların 70 (%72)'i erkek, 27 (%28)'si kadın, medyan yaş 48 (13-76)'dir. Histolojik değerlendirmede WHO (World Health Organisation) (7) sistemi kullanılmıştır, 13 (%13) hasta WHO tip 1, 16'sı (%17) tip 2, 65 (%67) hasta ise WHO tip 3 olarak tanı almışlardır. Bir (%1) hasta adenoid kistik karsinom tanılı olup 2 (%2) hastada tip ayrımı yapılamamıştır. Hasta özellikleri Tablo 1'de gösterilmektedir.

Klinik evrelemede AJCC 1989 kullanılmış (8); değerlendirme aşamasında AJCC 1997'ye (9) göre de tüm hastalar tekrar retrospektif olarak evrelendirilmiştir. AJCC 1989'a göre evre I ve II 6 (%6), evre III 11 (%11) ve evre IV hasta sayısı 80 (%83)'dir. AJCC 1997'ye göre ise; evre I hasta sayısı 4 (%4), evre IIA 3 (%3), evre IIB 11 (%11), evre III 28 (%29), evre IVA 22 (%23), evre IVB 29 (%30) 'dur. Tedavi yönlendirmede erken evre hastalık T1-2N0 ve yerel ileri hastalık T3-T4N0M0, T1-4N1-3M0 olarak değerlendirilmiştir. Bu bulgu-

larla AJCC 1989'a göre %94, AJCC 1997'ye göre %91 hasta yerel ileri evre hastalık olarak değerlendirilmiştir. Her iki sisteme göre evre dağılımları Tablo 2 ve Tablo 3'te verilmiştir.

Değerlendirme

DEBBKG; Radyasyon Onkolojisi, Kulak Burun Boğaz, Radyodiagnostik, Patoloji Anabilim Dalları ve Medikal Onkoloji Bilim Dalı uzmanlarından oluşmaktadır. Gruba başvuran tüm hastaların değerlendirmeleri, tedavi yönlendirmeleri, tedavileri ve sonrası izlemleri grup tarafından yapılmaktadır.

Tüm hastalar tanı aşamasında fizik muayene (nörolojik muayene, nazofarenks endoskopisini de içeren), biyopsi, nazofarenks ve boyuna yönelik bilgisayarlı tomografi (BT) ve/veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile değerlendirilmektedirler. Değerlendirmede ayrıca tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı ve biyokimya gibi hematolojik tetkikleri ile, evreleme için akciğer grafisi veya BT, batin USG veya BT ve kemik sintigrafisi yapılmaktadır. Patolojik değerlendirmelerin nazofarenks punch biyopsisi ile yapılması planlanmaktadır. Toplam 86 (%91)'inin tanısı bu yöntemle gerçekleştirilmiştir (Tablo 1).

Tedavi

Protokole göre, erken evre hastalarda tek başına radyoterapi, yerel ileri evre hastalarda da kemoradyoterapi planlanmaktadır. Kemoterapi (KT) uygulayabilmek için ayrıca hastanın genel duru-

munun, sosyoekonomik desteğinin, hematolojik değerleri ve böbrek fonksiyonlarının uygun olması gerekmektedir. Neoadjuvan kemoterapi 1991-1998 yılları arasında Sisplatin (100 mg/m², 1. gün intravenöz (IV) infüzyon)-Metotreksat (40 mg total, 1. gün IV bolus)-Bleomisin (30 mg total, 1. gün IV bolus) kombinasyonunun oluşmuş, 1998'de protokol revizyonunda Sisplatin (100 mg/m², 1. gün IV infüzyon)-Epirubisin (100 mg/m², 1. gün IV bolus) olarak değiştirilmiştir. Her iki şema 1, 22, 43. günlerde uygulanmak üzere planlanmaktadır. Üçüncü kür KT'den sonraki 2-3 haftada fizik muayene, BT veya MRG ile yanıt değerlendirmesi yapılmaktadır. Radyoterapiye KT bitiminden itibaren 2-4 haftalarda başlanmaktadır.

Radyoterapi Temmuz 1991-Kasım 1997 tarihleri arasında konvansiyonel fraksiyonla verilmiş, sonrasında ise Ulusal Nazofarenks Çalışma Grubu protokolüne göre konkomitan boost teknikle uygulamaya geçilmiştir. Nazofarenks ve servikal lenfatik bölgeler karşılıklı iki lateral alanla, supraklavikuler bölge önden tek alanla, Co 60 veya 6 MV-X ile planlanmaktadır. Primer tümör boost'unda 6-23 MV-X, tutulu lenf nodu boost'unda 9-12 MeV elektron enerjileri tercih edilmektedir. Medulla spinalis koruması sonrası posterior servikal alanların dozları 6-9 MeV elektron ile tamamlanmaktadır.

Konvansiyonel fraksiyonasyonda, haftada 5 gün, 2 Gy /fraksiyon dozuyla, subklinik hastalığa 50 Gy; primer tümör ve tutulu lenf nodlarına 66-70 Gy radyoterapi verilmektedir. Konkomitan boost tekniğinde ise, haftada 5 gün, 1,8 Gy /fraksiyon dozuyla, subklinik hastalık alanlarına 54 Gy, 30 fraksiyonda verilmekte, primer tümör ve tutulu lenf nodlarına ise, beş ve altıncı haftada, boost alanıyla, 6-8 saat aralıklı ikinci fraksiyonla, 1,6 Gy fraksiyon dozuyla toplam 70 Gy, 6 haftada verilmektedir. Tüm hastalarda medulla spinalis 44-46 Gy'den sonra korunmaktadır.

İzlem

Hastalar tedavileri süresince haftada en az bir kez fizik muayene ile, tedavi yanıtı ve yan etkileri açısından değerlendirilmektedir. Haftalık kontroller tedavi sırası erken reaksiyonların iyileşmesine kadar devam etmektedir. Tedavi sonrası izlemler ise, ilk 2 yıl, 2-3 ay; 3-5. yılda 6 ay ve 5. yıldan sonra yıllık aralarla yapılmaktadır.

Erken ve geç yan etkiler, EORTC/RTOG kriterlerine göre değerlendirilmektedir.

Protokol gereğince, radyoterapi bitiminden

Tablo 1. Hasta özellikleri (n= 97)	
Özellikler	Hasta sayısı (%)
Cinsiyet	
Erkek	70 (72)
Kadın	27 (28)
Yaş	
≤50 yaş	55 (57)
>50 yaş	42 (43)
Tanı şekli	
Nazofarenks Punch biyopsi	86 (89)
Lenf nodu biyopsisi	11 (11)
Histoloji (WHO)	
Tip 1	13 (13)
Tip 2	16 (17)
Tip 3	65 (67)
Adenoid kistik karsinom	1 (1)
Bilinmeyen	2 (2)

Tablo 2. Evrelere göre hasta dağılımı (AJCC 1989)							
T/N	N0	N1	N2a	N2b	N2c	N3	Toplam
T1	1	1	2	2	3	2	11
T2	5	1	2	0	3	11	22
T3	5	4	1	3	5	8	26
T4	13	2	2	1	14	6	38
Toplam	24	8	7	6	25	27	97

Tablo 3. Evrelere göre hasta dağılımı (AJCC 1997)						
T/N	N0	N1	N2	N3a	N3b	Toplam
T1	4	6	8	10	1	29
T2a	3	1	0	2	0	6
T2b	2	2	1	3	1	9
T3	4	6	9	5	2	26
T4	10	4	8	5	0	27
Toplam	23	19	26	25	4	97

sonra 3-6. ayda fizik muayeneye ek olarak nazofarenks ve boyun BT veya MRG ile yanıt değerlendirilmekte, gerektiğinde nazofarenks biyopsisi yapılmaktadır. Sonraki kontrollerde, akciğer grafisi ve nazofarenks BT veya MRG yıllık aralarla, hasta yakınmaları veya fizik muayene bulgusu varlığında diğer görüntüleme veya laboratuvar tetkikleri ile birlikte ayrıca istenmektedir.

İstatistikler

Hastaların sağkalım süreleri tedavi başlangıcı itibarıyla hesaplanmıştır. Sağkalım analizlerinde Kaplan-Meier metodu, prognostik faktörlerin değerlendirilmesinde tek değişkenli analizler için Log-rank testi, çok değişkenli analizler için Cox regresyon testi kullanılmıştır. Hasta ve tümör özellikleri, 1989 ve 1997 klinik evreleri, kemoterapi ve radyoterapi doz ve şemalarının prognozdeki etkileri araştırılmıştır.

BULGULAR

Protokole göre tedavileri yönlendirilen 97 hastada yapılan değerlendirmede, 58 (%60) hastaya (54 neoadjuvan-4 eş zamanlı) kemoradyoterapi uygulanmıştır. Yirmi iki (%23) hastaya Sisplatin-

Epirubisin, 20 (%21)'ine Sisplatin-Metotreksat-Bleomisin uygulanmış olup 12 (%12) hastaya diğer şemalar verilmiştir. On yedi (%29) hastanın neoadjuvan kemoterapisi dış merkezlerde uygulanmıştır (Tablo 4). Radyoterapi ise hastaların 70 (%72)'ine konvansiyonel, 27 (%28)'sine konkomitan boost tekniğiyle uygulanmıştır. İki hasta dışında tüm hastalar (%98) planlanan 66 Gy ve üstü

Tablo 4. Tedavi özellikleri (n=97)	
Özellikler	Hasta sayısı (%)
KT uygulanmayan	39 (40)
KT uygulanan	58 (60)
Sisplatin+Epirubisin	22 (23)
Sisplatin+Metotreksat+Bleomisin	20 (21)
Diğer	12 (12)
Eşzamanlı KT+RT	4 (4)
RT doz	
<70 Gy	16 (16)
70 Gy	81 (84)
RT şema	
Konvansiyonel	70 (72)
Konkomitan boost	27 (28)

Tablo 5. Yıllara Göre Sağkalım Oranları						
Sağkalımlar	12 Ay	24 Ay	36 Ay	48 Ay	60 Ay	84 Ay
Genel sağkalım	92	72	66	61	55	52
Yerel-bölgesel hastaliksız sağkalım	90	84	84	74	74	71
Metastazsız sağkalım	87	86	78	73	73	73
Hastalığa özgü sağkalım	81	74	69	65	65	65

dozu almışlardır. Medyan radyoterapi süresi 50 (40-79) gündür.

Tüm hastalarda medyan 43 (3-147) ay, yaşayan hastalarda medyan 77 (9-147) aylık izlem süresinde 4 (%4) hasta 9, 10, 17 ve 38 aylardan sonra izlem dışı kalmışlardır. Neoadjuvan KT sonu değerlendirmede tam yanıt 3 (%5), parsiyel yanıt 41 (%71) hasta olmak üzere, toplam yanıt oranı %76'dır. Radyoterapi sonu tam yanıt 86 (%89) ve parsiyel yanıt 9 (%9) hasta olmak üzere toplam yanıt oranı %98'dir.

Erken dönemde 58 (%60) hastada derece II, 39 (%40) hastada derece III olmak üzere tüm hastalarda mukozit saptanmıştır. Ayrıca, RTOG derece II cilt yan etkisi 21 (%22), derece II ağız kuruluğu 90 (%93) ve derece II disfaji 95 (%98) hastada izlenmiştir. Bu yan etkilere yönelik destek tedaviler 2 (%2) hastada hospitalizasyonla, diğerlerinde ayaktan tamamlanmıştır.

Geç yan etkiler 71 hastada değerlendirilmiştir. Derece III-IV olarak; %6 yumuşak doku, %1 tükürük bezi ve %1 sinir sistemine ait yan etki saptanmıştır. Geç dönem izlemde ayrıca, 29 (%41) hastada derece II tad bozukluğu, 31 (%44) hastada derece II ağız kuruluğu, 31 (%44) hastada da duyma bozukluğu saptanmıştır.

Tedavi sonu izlemde yerel bölgesel başarısızlık 22 (%23) hastada medyan 14 (0-104) ayda görülmüştür. Bunların 11'i sadece yerel, 9'u bölgesel ve 2'si yerel-bölgesel başarısızlıktır. Bu başarısızlıkların %64'ü ilk 2 yıl içinde izlenmiştir. Yerel yinelenmelere yönelik uygulanan tedaviler Tablo 7'de verilmektedir.

Uzak metastaz 21 (%22) hastada, medyan 12 (5-43) ayda görülmüştür. Uzak metastazların %62'si ilk 2 yıl, %86'sı ilk 3 yılda ortaya çıkmıştır. İlk metastaz yerlerinin dağılımına bakıldığında ise 7'si kemik, 4'ü akciğer, 5'i karaciğer ve 5'i çoklu organ metastazları şeklindedir. Uygulanan palyatif tedaviler RT (%48), destek tedavi (%14) ve KT (%38)'dir (Tablo 7).

Değerlendirme esnasında hastaların 53 (%55)'ü yaşamaktadır, 27 (%28) hasta nazofarenks kanserine bağlı, 14 (%14)'ü diğer nedenlerle ölmüşlerdir. Beş yıllık genel, yerel-bölgesel hastaliksız, uzak metastazsız ve hastalığa özgü sağkalım oranları sırasıyla %55, 74, 73 ve 65 olarak hesaplanmıştır (Tablo 5). Sağkalımlara yönelik prognostik faktörlerin değerlendirilmesinde, tek değişkenli analizlerde genel sağkalım için ileri yaş ($p=0,0003$) ve klinik ileri T evresi (1997) ($p=0,047$); yerel-bölgesel hastaliksız sağkalımda ileri yaş ($p=0,005$); metastazsız sağkalımda ileri klinik N evresi (1997) ($p=0,016$), ileri klinik evre (1997) ($p=0,0015$), hastalığa özgü sağkalımda ise ileri klinik N evresi (1989) ($p=0,013$), ileri klinik N (1997) ($p=0,02$) anlamlı olumsuz prognostik faktörler olarak bulunmuştur (Tablo 6). Çok değişkenli analizde ise genel ve yerel-bölgesel hastaliksız sağkalımlar için 50 yaşın üstünde olmak ($p=0,001$, $p=0,003$) olumsuz prognostik faktör olarak bulunmuştur. AJCC 1997'ye göre ileri N evresi ise genel sağkalım ($p=0,024$), uzak metastazsız sağkalım ($p=0,008$) ve hastalığa özgü sağkalım için ($p=0,003$) istatistiksel anlamlı faktör olarak hesaplanmıştır.

TARTIŞMA

Bu çalışmada literatür ışığında, nazofarenks kanserinde DEBBKG Tedavi Protokolü sonuçları değerlendirilmiştir. Çalışmaya dahil olan 97 hastanın demografik özelliklerinden erkek/kadın oranı 3/1; medyan yaş 48 olup literatürle uyumludur (10-12). Erken evre (T1-2N0M0) hastalık oranı her iki evreleme sisteminde de oldukça düşüktür ve sırasıyla %6 ve %9 olarak bulunmuştur. Başvuru muayenesinde %75 hastada lenf nodu metastazı vardır. Hastaların %65 (%67)'i histolojik WHO tip 3'tür.

Nazofarenks kanserinde cerrahinin yeri tanı ve kurtarma tedavileri ile sınırlıdır. Radyoterapi stan-

Tablo 6. Beş yıllık sağkalımlar (SK) ve prognostik faktörler

Özellikler	Genel sağkalım		Yerel bölgesel hastalısız sağkalım		Uzak metastazsız sağkalım		Hastalığa özgül sağkalım	
	%	p	%	p	%	p	%	p
Cinsiyet								
Erkek	60	0.2	72	0.84	71	0.87	68	0.25
Kadın	43		78		74		56	
Yaş								
<50	69	0,0003	85	0.005	71	0.66	70	0.23
>50	37		57		72		57	
Histoloji								
WHO I	40	0.44	63	0.43	77	0.47	51	0.31
WHO II	65		79		81		77	
WHO III	56		73		69		63	
kT 1989								
T1	58	0.16	91	0.35	65	0.95	73	0.66
T2	57		72		70		57	
T3	72		84		69		73	
T4	42		63		76		61	
kN 1989								
N0	63	0.41	65	0.34	77	0.12	76	0.013
N1	45		75		80		60	
N2	64		82		76		72	
N3	40		72		55		46	
kEvre1989								
1+2	100	0.16	67	0.39	50	0.40	67	0.14
3	75		89		88		88	
4	50		72		71		61	
kT 1997								
T1	57	0.047	74	0.40	68	0.85	59	0.36
T2a	40		100		53		53	
T2b	100		75		83		100	
T3	60		78		75		66	
T4	36		60		70		57	
kN 1997								
N0	60	0.34	63	0.34	76	0.016	75	0.02
N1	61		76		93		77	
N2	64		86		70		66	
N3a	41		69		55		48	
N3b	25		100		33		33	
kEvre 1997								
1	100	0.099	67	0.42	33	0.0015	50	0.1
2a	100		100		100		100	
2b	68		76		88		76	
3	71		87		85		78	
4a	40		64		75		59	
4b	40		72		55		48	
4c	33		100		33		67	

devam

Tablo 6. Beş yıllık sağkalımlar (SK) ve prognostik faktörler (devam)

Özellikler	Genel sağkalım		Yerel bölgesel hastalıksız sağkalım		Uzak metastazsız sağkalım		Hastalığa özgül sağkalım	
	%	p	%	p	%	p	%	p
Kemoterapi								
Var	62	0.14	84	0.16	68	0.27	64	0.59
Yok	46		60		77		64	
Kemoterapi şema								
Yok	46		60		77		64	
CE	66	0.31	74	0.33	71	0.43	72	0.76
Diğer	60		88		66		60	
Radyoterapi şema								
Konvansiyonel	54		73		72		63	
Konkomitan boost	62	0.47	75	0.85	69	0.97	70	0.65
RT Doz								
70 Gy	54	0.78	72	0.74	74	0.16	65	0.98
<70 Gy	63		81		57		62	

Açıklamalar→ kT: Klinik tümör evresi, kN: Klinik lenf nodu evresi, CE: Sisplatin-epirubisin

dart tedavi yaklaşımı olup özellikle erken evre hastalıkta en etkin yöntemdir. Fakat hastaların büyük bölümünün yerel ileri evre olması nedeniyle hastalık kontrolü ve sağkalımı artırma beklentisiyle kombine tedavilere yönelik çalışmalar yapılmıştır⁽²⁻⁶⁾. Bu çalışmada yerel ileri hastalığı olup kemoterapiye uygun 58 (%60) hastaya neoadjuvan KT uygulanmıştır, toplam yanıt oranı % 76'dır.

Kemoterapi kullanımına yönelik randomize çalışmalara baktığımızda, INCSG (VUMCA-1) ça-

lışmasında⁽²⁾ 339 hasta yalnızca radyoterapi ve neoadjuvan BEC (Bleomisin, Epirubisin, Sisplatin) kemoterapisini takiben radyoterapi kollarına randomize edilmiştir. Tedaviye bağlı ölümlerin daha fazla olduğu kemoterapi+radyoterapi kolunda 5 yıllık hastalıksız sağkalım oranı sadece radyoterapi kolundan (%39'a karşın %30) yüksek olup istatistiksel anlamlıdır (p<0,01). Ancak genel sağkalım oranları benzer bulunmuştur. Intergroup 0099 çalışmasında ise⁽⁴⁾ iki randomizasyon kolundan il-

Tablo 7. Başarısızlık yerleri ve uygulanan tedaviler

Başarısızlık yeri	n	Tedavi			
		RT	KT	Cerrahi	Diğer
Yerel-bölgesel					
Yerel yineleme	11	6	1	-	4
Bölgesel yineleme	9	4*	1	3	2
Yerel-bölgesel yineleme	2	1	1	-	-
Uzak Metastazlar:					
Kemik	9	8	2*	-	1
Akciğer	4	-	2	-	2
Karaciğer	5	-	2	-	3
Çoklu organ metastazı	3	2	2*	-	1

*Bazı hastalara KT+RT uygulanmıştır.

kinde (n=69) yalnızca RT, ikincisinde (n=78) eş zamanlı kemoradyoterapiyi izleyen 3 kür adjuvan kemoterapi uygulanmıştır. Üç yıllık genel sağkalım (%78 ve %47; p<0,005) ve hastalıksız sağkalım (%69 ve %24; p<0,001) konkomitan kemoradyoterapi kolunda istatistiksel anlamlı daha yüksek olmakla birlikte; hasta sayısının az olması eleştirilmektedir. Gastrointestinal ve hematolojik yan etkiler konkomitan kemoradyoterapi kolunda daha yüksek olup tedavi toksisitesi nedeniyle %27 hasta protokolü tamamlayamamıştır. Tedavi grubumuzda beş yıllık yerel-bölgesel hastalıksız ve hastalığa özgül sağkalım oranları sırasıyla %74 ve 67 olarak hesaplanmıştır (Tablo 5) ki INCSG çalışmasına göre oldukça yüksek, Intergroup çalışmasına da yakın sonuçlardır. Buradan randomize çalışmalarda elde edilen sonuçlara rutin uygulamalarda da ulaşılabileceği ve tedavi protokolünün uygunluğu sonucuna varılabilir. Ayrıca tedaviye bağlı erken dönem yan etkiler ciddi boyutlarda olmayıp, destek bakımla tedavileri uzun ara verilmeksizin tamamlanmıştır. Ancak neoadjuvan kemoterapi doz ve şemaları literatürle benzer olmasına ve 5 yıllık yerel-bölgesel hastalık kontrolünde oransal fark oluşturmasına (%84 / %60) karşın istatistiksel anlamlılık gösterilememiştir. Bu, tedavi seçiminin hasta ve hastalığa ait özelliklere göre yapılmasından dolayı beklenen bir sonuçtur. Aynı şekilde istatistiksel anlamlılık göstermemesine karşın 70 Gy ve üzerinde doz alanlarda (%81), altında doz alanlara (%72) göre daha iyi yerel bölgesel hastalık kontrolü sağlanmıştır (Tablo 6).

Hastaların %98'i planlanan radyoterapiyi tamamlamış, %89'unda radyoterapi sonrası değerlendirmede tam yanıt görülmüştür. İzlemede 22 (%23)'sinde yerel ve/veya bölgesel başarısızlık saptanmıştır. Radyoterapi dozlarının da tüm sağkalımlarda, 70 Gy uygulananlarda <70 Gy kıyasla daha iyi oranlar sağladığı görülmüş ancak istatistiksel anlamlılık saptanamamıştır (Tablo 6). Hasta sayısının konkomitan boost tekniğinde henüz az sayıda olmasına karşın oransal olarak daha iyi hastalık kontrolü sağlanmış olması, bu teknikte tedaviye devam etmeyi desteklemekle birlikte, randomize çalışmalarla kanıtlanması gerekmektedir. Ayrıca bu şemanın uygulandığı hiçbir hastada ciddi nörolojik hasar görülmemiştir. Hasta sayısının az olduğu bu grupta kesin yorum yapmak uygun olmamakla birlikte fraksiyon aralıklarının literatür ışığında 8 saat uygulanması da belirleyici olabilir^(13,14).

Tedaviler sırası ve sonrası dönemde yan etkiler

değerlendirildiğinde erken dönemde 39 (%40) hastada ciddi olmak üzere tüm hastalarda destek tedavi gerektiren mukozit ve disfaji saptanmıştır. Bu hastalarda destek tedaviler 2 (%2)'sinde hospitalizasyonla, diğerlerinde ayaktan tamamlanmıştır. Gözlenen yan etkiler ve hastanın beslenme zorluğu göz önüne alındığında grup tarafından izlemek ve hospitalizasyon kolaylıklarının sağlanması şarttır. Haftalık reaksiyon kontrolleri ile destek tedaviye erken başlamak yanında hasta ve yakınlarının tedavi öncesi oluşabilecek yan etkiler konusunda bilgilendirilmesi, özellikle oral hijyenin öğretilmesi yoluyla işbirliğinin artırılması, yaşam kalitesini arttırabilir.

Uzun dönem izlemede ciddi yan etki oranı yüksek değildir, ancak tad bozukluğu, ağız kuruluğu ve duyma bozuklukları hastaların başlıca yakınmalarını oluşturmakta ve yaşam kalitelerini düşürmektedir. Bu nedenle radyoterapi volümü ve riskli organlar düşünüldüğünde konvansiyonel yöntemlerin yetersiz kaldığı görülmektedir. Üç boyutlu, konformal veya yoğunluk ayarlı planlama ve tedaviler desteklenmelidir. Geç dönem derece III myelit yan etkisi gözlenen hasta, başvuruda AJCC 1997 T4N2M0 evresinde 15 yaşında erkek olgudur. Üç kür BEP KT sonrası geniş alanla primer tümör ve periferik lenfatiklere 60 Gy, boost alanıyla primer tümöre 66 Gy TD konvansiyonel RT uygulanmış, medulla spinalis 46 Gy'den sonra korunmuştur. RT sonu 5. ayda sağ bacadaki yanma, sol kol güçsüzlüğü; fizik muayenede sol kol motor güç 3/5; servikal MRG'de C2 vertebra düzeyinde intramedüller dansite değişikliği saptanmış; kortikosteroid desteği ile 3. ay kontrol MRG'de ödemle uyumlu bulgunun devam ettiği ve sol kol motor gücünün 4/5 olduğu saptanmıştır. Hasta tanı sonu 99. ayda hastalıksız izlemede olup sol kol motor gücü stabildir (4/5). Burada çocukluk çağında özellikle kemoradyoterapi uygulamalarında literatürde yeterli kanıt olmamakla birlikte medulla spinalis dozlarının daha düşük düzeyde tutulması önerilebilir.

Yerel bölgesel başarısızlık 22 (%23) hastada medyan 14 (0-104) ayda ve %64'ü ilk 24 ayda görülmüştür. Uzak metastazlar ise 23 (%24) hastada, medyan 10 (0-43) ayda ve %87'si ilk 3 yılda ortaya çıkmıştır. Bu nedenle ilk 3 yılda daha yakın izlem erken tanı ve kurtarma tedavileri için önemlidir. Yerel bölgesel başarısızlık görülen hastaların %64'ü WHO tip III, %83'ü 1997 evrelemesine göre yerel ileri hastalardır. Ayrıca metastaz görülenlerin de %74'ü WHO tip III ve %87'si 1997 evre-

lemesine göre yerel ileri evredir. Bu nedenle bu grup hastalarda kemoterapinin eş zamanlı ve/veya adjuvan kullanımı, farklı fraksiyon şemalarıyla radyoterapi dozlarının artırılması çalışmalarına gereksinim vardır⁽¹⁵⁻¹⁹⁾.

Sonuç olarak, standart bir tedavi protokolüne göre tedavi edilen bu çalışma grubunda, tedaviye kemoterapi eklenmesinin ve uygulanan radyoterapi şemasının sağkalımlar üzerine istatistiksel anlamlı katkısı gösterilememiştir. Çalışmanın randomize olmaması ve tedavi seçiminin hasta özelliklerine göre yapılması nedeniyle zaten böyle bir anlamlılık beklenmemelidir. Hastaya ait özelliklerin prognozu belirleyen ölçütler olarak görülmesine karşın, tedavi protokolüyle çoğunluğu yerel ileri hastalardan oluşan grupta nazofarenks kanserleri tedavisinde kemoradyoterapi ile oldukça iyi sonuçlar alındığı söylenebilir. Tüm sağkalımlara baktığında ise literatür verilerine göre eşit veya daha yüksek oranlara ulaşılmıştır. Tedavi protokolünün nazofarenks kanseri tedavisinde kurum içi ve ulusal standardizasyona katkısı göz önünde bulundurulurken erken evre hastalıkta radyoterapi ve lokal ileri hastalıkta kemoradyoterapi DEBBKG tarafından halen kullanılmaya devam etmektedir. Olumsuz prognostik özelliklere sahip hastalara, ulusal protokol dahilinde ortak şemanın uygulandığı çok merkezli yeni çalışmalara gereksinim vardır. Sağkalım oranları arttıkça gelecekte öncelikli sorunlar tedavi morbiditeleri ve yaşam kalitesiyle ilgili olacaktır.

Sağkalım ve yaşam kalitesinin artırılması için konformal tedaviler, yakın izlem, erken müdahale ve destek tedavi yoluyla erken ve geç yan etkilerin azaltılması yeni çalışmaların hedefi seçilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Perez CA. Nasopharynx. In: Perez CA, Brady LW (eds): Principles and Practice of Radiation Oncology (3rd edn). Lippincott-Raven Publ, Philadelphia 1997: 897-939
2. 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 Jun 1;35(3): 463-9
3. Preliminary report of the Asian-Oceanian Clinical Oncology Association Randomized Trial Comparing cisplatin and epirubicin followed by Radiotherapy versus Radiotherapy alone in the treatment of patients with

- locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. Cancer 1998; vol. 83(11):2270-83
4. Al-Sarraf M, LeBlanc M, Giri PGS, Fu KK, Cooper J. Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: Phase III randomized Intergroup Study 0099. J. Clin Oncol. 1998 vol 16 (4),1310-1317
5. Cooper JS, Lee H, Torrey M, Hochster H. Improved outcome secondary to concurrent chemoradiotherapy for advanced carcinoma of the nasopharynx: preliminary corroboration of the intergroup experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000; 47:861-6.
6. Chan AT, Teo PM, Leung TW, Leung SF, Lee WY, Yeo W, Choi PH, Johnson PJ. A prospective randomized study of chemotherapy adjunctive to definitive radiotherapy in advanced nasopharyngeal carcinoma. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1995 Oct 15;33(3):761-3.
7. Percy C, van Holten VD, Muir C. International classification of Diseases for Oncology (ICD-0) (2nd ed) Geneva: World Health Organisation, 1990
8. Beahrs OH, Henson DE, Hutter RVP, Kennedy BJ, eds. American Joint Committee on; Cancer. Manual for Staging of Cancer. 4th ed. Philadelphia, Pa: JB Lippincott Co; 1992: 27-62
9. Fleming ID, Cooper JS, Henson DE, et al., eds. AJCC cancer staging manual, 5th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997: 31-39
10. Yao K, Takahashi H, Inagi K, Nakayama M, Makoshi T, Nagai H, Okamoto M. Carcinoma of the nasopharynx: analysis of treatment results in 91 patients. Acta Otolaryngol. Suppl 2002, (547):20-4
11. Gaspar C, Zapater E, Chust M, Climent MA. Experience in the treatment of 98 carcinomas of the nasopharynx. Long-term follow-up and analysis of prognostic factors. Acta Otorhinolaryngol. Esp 2000, Nov-Dec; 51(8): 691-6
12. To EW, Lai EC, Cheng JH, Pang PC. Nasopharyngectomy for recurrent nasopharyngeal carcinoma: a review of 31 patients and prognostic factors. Laryngoscope 2002 Oct; 112(10): 1877-82
13. Lee AWM, Sze WM, Fowler JF, Chappell R, Leung SF, Teo P: Caution on the use of altered fractionation for nasopharyngeal carcinoma. Radiother Oncol 1999; 52: 207-211.
14. Teo PM, Leung SF, Chan AT, Leung TW, Choi PH, Kwan WH, Lee WY, Chau RM, Yu PK, Johnson PJ: Final report of a randomized trial on altered-fractionated radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma prematurely terminated by significant increase in neurologic complications. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2000; 1; 48(5):1311-22.
15. Chan AT, Teo PM, Ngan RK, Leung TW, Lau WH, Zee B, Leung SF, Cheung FY, Yeo W, Yiu HH, Yu KH, Chiu KW, Chan DT, Mok T, Yuen KT, Mo F, Lai M, Kwan WH, Choi P, Johnson PJ: Concurrent chemotherapy-radiotherapy compared with radiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma:

- progression-free survival analysis of a phase III randomized trial. *J Clin Oncol.* 2002;15;20(8):2038-44.
16. Teo PM, Chan AT, Lee WY, Leung TW, Johnson PJ: Enhancement of local control in locally advanced node-positive nasopharyngeal carcinoma by adjunctive chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*1999; 15; 43(2):261-71.
 17. Cheng SH, Jian JJ, Tsai SYC, Yen KL. Long-term survival of nasopharyngeal carcinoma following concomitant radiotherapy and chemotherapy. *Int J Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2000, vol.48,no.5, 1323-1330
 18. Altun M, Fandi A, Dupuis O, Cvitkovic E. Undifferentiated nasopharyngeal cancer (UCNT): Current diagnostic and therapeutic aspects. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1995, vol.32, no.3, 859-877
 19. Jian JJ, Cheng SH, Tsai SY, Yen KC, Chu NM, Chan KY, Tan TD, Cheng JC, Lin YC, Leu SY, Hsieh CI, Tsou MH, Lin CY, Huang AT: Improvement of local control of T3 and T4 nasopharyngeal carcinoma by hyperfractionated radiotherapy and concomitant chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;1;53(2):344-52.