

Nazofarenks Kanserlerinde Radyoterapinin Yeri

Role of Radiotherapy in Nasopharyngeal Cancer

Dr. Müge AKMANSU

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı

Nazofarenksin anatomik lokalizasyonu nedeni ile cerrahiye olanak vermemesinden dolayı, bu bölge tümörleri primer olarak radyoterapi ile tedavi edilirler. Son zamanlarda ileri evre nazofarenks tümörlerinde kemoterapi ve radyoterapi kombinasyonları gündeme gelmiştir. Ancak yapılan neoadjuvant kemoterapi ve ardından radyoterapi tedavilerinin sağkalım ve lokal kontrole faydasının olmadığı görülmüştür. Bunun yerine tümör biyolojisi de dikkate alınarak konkomitant kemoradyoterapi yaklaşımları ile yapılan tedavilerde daha uzun hastalıklı sağkalım ve artmış lokal kontrolden bahsedilmektedir. Erken evre nazofarenks tümörlerinin tedavisinde ise tek başına radyoterapi halen geçerliliğini koruyan en uygun tedavi metodudur.

Radyoterapi uygulamaları sırasında radyoterapi uygulanacak hedef volume, doza ve seçilecek enerjilere dikkat edilmesi gerekir.

RADYOTERAPİ UYGULAMA TEKNİKLERİ

Hastaya radyoterapi uygulanacak volumu tespit etmeden önce, tedavi planlamasına esas olmak üzere; hastayı hergün sabit pozisyonda yatırmak yani immobilizasyonu sağlamak ve radyoterapi alanlarını hastanın yüzüne çizmemek için her hastaya özel maske yapılır (Resim 1). Maske uygulaması için değişik kalınlıklarda ense yastıklarından hastanın

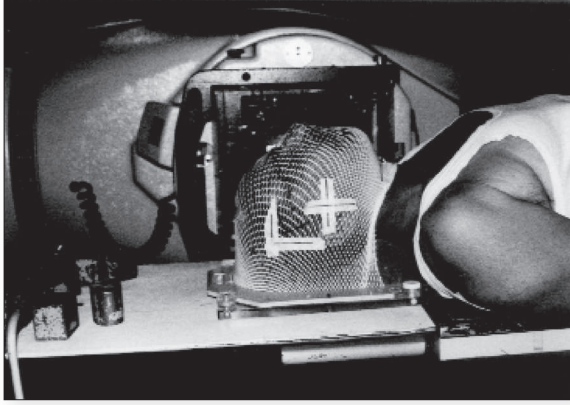
ense kavsine uygun olanı seçilir ve base-plate üzerine konur. Daha sonra hasta yastığın üzerine yatırılır ve özel termoplastik materyal sıcak suda eritilerek hastanın yüzüne uygulanır ve soğuması beklenir. Böylece hazırlanan maske yaklaşık 7 hafta sürecek günlük radyoterapi uygulamaları sırasında hastanın yüzüne takılır. Bazı merkezlerde radyoterapi alanları belirlendikten sonra bu alanlara maske üzerinde pencere açılabilir.

Radyoterapi volumu nazofarenksi, yeterli sınırla çevre parafarengeal dokuları ve bilateral tüm servikal zinciri ve bilateral supraklavikular sahaları içine alacak şekilde olmalıdır. Servikal metastaz oranının yüksek olması nedeni ile N0 hastalarda dahi tüm servikal zincirin radyoterapisi önerilmektedir. Lee tarafından nazofarenks kanserli hastalarda elektif boyun radyoterapisi yapılan ve yapılmayan gruplardaki bölgesel başarısızlık oranı kıyaslanmıştır. Ho'nun ters yönde görüş bildirmesine rağmen; Lee'nin çalışmasında elektif boyun radyoterapisi yapılan grupta bölgesel başarısızlık oranı %11 iken, yapılmayan grupta %40 bulunmuştur. Eğer başlangıçta palpabl lenf nodulu varsa, M.spinalisin 5000cGy sonrası korunması gerektiğinden, uygun elektron enerjisi ile 1000-1500cGy boost (ek doz) yapılmalıdır. Bu durumdan anlaşıldığı üzere, nazofarenks ile 1-2 cm sınırlarla parafarengeal dokular, bilateral servikal ve supraklavikular nodlar klinik hedef volum

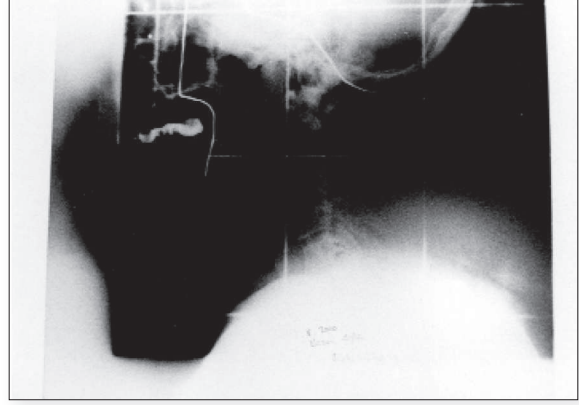
Yazışma Adresi

Prof.Dr. Müge AKMANSU

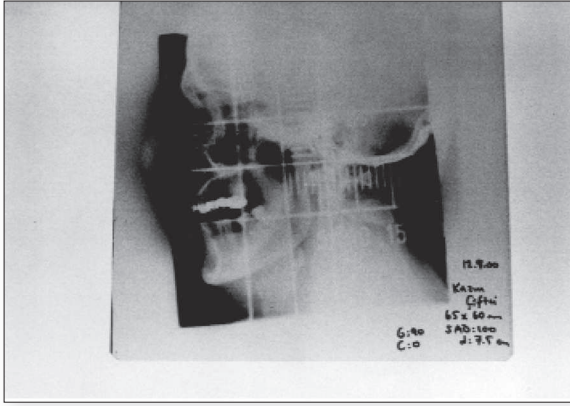
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Ankara



Resim 1. Nazofarenks tümörlerinde radyoterapinin yeri



Resim 3. Nazofarenks tümörlerinde radyoterapinin yeri



Resim 2. Nazofarenks tümörlerinde radyoterapinin yeri

içerisindedir. Standart alanlar başlangıçta önde orbita 1/3 arkasından ve maksiler sinus ortasından geçer, yanak mukozasının olduğu bölge korunur (Resim 2). Arkada tüm servikal zincir dahil olacak şekilde olmalıdır.

Alanın alt kenarı eğer servikal lenfadenopati yoksa üst boyunu dahil edecek şekilde belirlenir. Ancak eğer palpabl lenfadenopati varsa alan alt kenarı aşağıya veya yukarıya kaydırılmalıdır. Makroskopik lenfadenopatinin olmadığı durumlarda alt servikal zincir ve bilateral supraklavikular sahalar tek ön alandan tedaviye alınır. Bu alanlardan uygulanacak doz günlük 200cGy/fraksiyon dozlardan 5000cGy/5 hafta olacak şekilde olmalıdır. Seçilecek enerji ise Co-60 veya yüksek enerjili X-ışını olabilir. 50 Gy sonrası tedavi alanları tekrar belirlenir ve nazofarenkse lokal 6500-7500cGy'e (ortalama 7000cGy) ulaşılabilecek şekilde 2000cGy daha ek doz(boost) verilir.

Boost alanı minimal sınırlarla ve nazofarenksi içine alacak şekilde olmalıdır (Resim 3). Boost alanı

için eksternal radyoterapi uygulamalarında 15MV ve üstü X-ışınları seçilirse, temporomandibular eklem aldıkları doz nispeten az olacağı için geç dönemde trismus riski az olmaktadır.

Boost uygulaması için de konvansiyonel günlük doz 200cGy/fraksiyon dozudur. Eğer nazofarenksten öne doğru; koanalara veya orofarenkse tümör yayılımı var ise iki yan radyoterapi alanına ön alan ilave ederek radyoterapi alanlarını değiştirmek gereklidir (Resim 3). Nazofarenkse boost uygulaması için eksternal tedavi sonrası stereotaksik radyoterapi uygulayan merkezler de vardır. Bu amaçla Stanford Üniversitesi'nde, Tate ve ark. 65-70 Gy sonrası lokal 7-15Gy stereotaktik tedavi uygulamış ve ortalama 21 aylık takipte %100 oranında lokal kontrol sağlamıştır. Yine aynı amaçla Cmelak ve ark. eksternal 66-70 Gy sonrası bir grup hastaya 12Gy stereotaksik radyocerrahi uygulaması yapmışlardır. Bu uygulama tedavi sonrası adjuvant yapılabileceği gibi daha uygun olarak rekürrens tedavisinde de kullanılabilir.

Üç boyutlu konformal radyoterapi uygulamaları son yıllarda yalnızca nazofarenks değil tüm baş-boyun tümörlü hastalarda önemli avantajlar sağlamıştır.

Bu tedavi tekniğinin en önemli avantajı hedef volum içinde doz homojenizasyonunu artırırken normal dokulardaki dozu da minimum tutabilmesidir. Böylece hedef volumde yüksek doza çıkılabilmektedir. Ancak bu uygulama için planlanan hedef volumun ortalama 1cm. aralıklarla CT veya MR ile kesitlerinin alınmış olması ve bunların bilgisayarlı tedavi planlama cihazlarına geçirilerek çok ayrıntılı fizik planlamalar yapılması gereklidir. Uygulama için de ya çok sayıda özel blok dökülmesi veya line-

er akseleratörün multi-leaf kolimatör sisteminin olması gereklidir.

Son yıllarda radyoterapi uygulamaları için bilgisayar teknolojisinin avantajları sayesinde Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT) tekniği gündeme gelmiştir. Bu teknikte kullanılan blok yoğunlukları değiştirilerek istenilen doz dağılımları sağlanabilmektedir. Halen çok yeni olan bu teknik ile baş boyun tümörlerinde özellikle parotisin düşük doz alması sağlanarak geç dönemdeki kserostomi derecesi azaltılabilmektedir.

NAZOFARENKS RADYOTERAPİSİNDEKİ FRAKSİYONASYON UYGULAMALARI

Nazofarenks tümörleri için günlük uygulanan konvansiyonel klasik doz 200cGy/fraksiyon olacak şekilde ve ortalama toplam 7000cGy/7 hafta'dır.

Ancak lokal kontrolü artırmak amacı ile uygulanan günlük dozlarda, fraksiyonasyon başına düşen dozlarda veya toplam dozlarda değişiklikler yapılabilir. Bu uygulamalar tüm baş-boyun tümörlerinde olduğu gibi nazofarenks tümörleri için de uygulanabilmektedir. Lee ve ark. tarafından nazofarenks tümörlü hastalarda yapılan retrospektif bir çalışmada günde 1 kez haftada 5 gün 200cGy/fraksiyon dozunda radyoterapi uygulaması günde 1 kez haftada 6 gün 200cGy/fraksiyon şeması ile kıyaslanmıştır. 3 yıllık hastalısız sağkalım oranları ilk grup için %77 ikinci grup için %83 bulunmuştur (p= .07). Bölgesel hastalısız sağkalım oranı ise %96 ve %97, genes sağ kalım ise %80 ve %86 (p= .39) bulunmuştur. Akut dönem yan etkiler haftada 6 gün tedavi alan grupta daha fazla bulunmuş ancak geç dönem yan etkiler arasında fark bulunmamıştır. Yapılan analizlere göre, hastalığa spesifik sağkalım ve lokal nükste fark bulunmamış ancak subgrup T3 ve T4 tümörlerinde akselere fraksiyon şemasının yani haftada 6 gün yapılan tedavinin lokal kontrolü artırdığı söylenmiştir (p= .04).

Bazı çalışmacılar ise 7 haftalık tedavinin boost uygulaması yapılan son iki haftasını tedavinin 3.haftasından sonra başlatmışlardır. Böylece hasta tedavisinin 4.ve 5.haftasında günde iki kez tedaviye girmektedir ve toplam 7 haftalık tedavi 5 haftada tamamlanmaktadır yani tedavi hızlandırılmış olmaktadır. Ancak her iki tedavi arasına normal dokuların hasar tamirini tamamlayabilmesi için en az 6 saat ara konmalıdır. Bu sürenin M.Spinalis için 8 saat ol-

duğu söylenmektedir. Fakat bu tip çalışmalarda lokal kontrol artmakla birlikte akut ciddi yan etkiler belirgin derecede artmaktadır.

Teo'nun yaptığı bir başka prospektif çalışmada iki tedavi şeması birbiriyle kıyaslanmıştır. Her iki kolda da fraksiyon başına düşen doz klasik konvansiyonel doz olan 200cGy/frak. üzerindedir (250cGy/frak). İlâveten 2.kolda 160cGy/frak uygulaması bir aşamadan sonra iki kez uygulanmıştır. Bu çalışmanın yan etki profiline bakıldığı zaman 6.aydan sonra kabul edilemez oranda temporal lob hasarı, ilâveten kranial sinir ve optik sinir hasarı ve endokrin hasar görülmüştür.

Sonuçta, günlük doz uygulamalarındaki değişikliklerin akut ve geç dönem yan etkileri çok dikkatli düşünerek, yapılması gerektiği açıktır.

BRAKİTERAPİ

Brakiterapi uygulamaları nazofarenkste sınırlı bir volumde doz artışını sağlamak için kullanılır. Bazı araştırmacılar bu tedavi modalitesini her hastaya adjuvant kullanırken bazıları sadece nüks tümörlerde uygulamaktadır. Brakiterapide değişik doz oranlı radyoaktif kaynaklar kullanılabilir. International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU), düşük doz oranlı uygulamalarda doz oranını 40-200 cGy/saat (0.4-2Gy/saat) olarak tanımlar ki tedavi süresi 24-144 saat arasında değişir. Gerçekte modern yüksek doz oranlı tedavide kullanılan kaynaktaki doz hızı 200cGy/dakika (12Gy/saat) oranındadır ve 1 cm.lik mesafeye istenen dozu birkaç dakikada verebilir. Yüksek doz oranlı (HDR) brakiterapi uygulama aplikatörleri nasal veya oral yolla uygulama yapabilmek için 2 tiptir. Ancak düşük doz oranlı (LDR) brakiterapi uygulamaları için değişik uygulama teknikleri vardır. İstanbul Üniversitesi Çapa Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda kendileri tarafından geliştirilen İstanbul-Töre aplikatörü ile rekürrens nazofarenk tümörlerinde başarılı uygulamalar yapılmaktadır. Son yıllarda uygulama kolaylıkları nedeni ile HDR uygulamalar LDR uygulamaların yerini almıştır. Ancak radyobiyojik olarak doz eşdeğerlerinin farklı olduğu unutulmamalıdır. Referans doz genellikle kaynaktan 0.5-1cm. uzaklıkta seçilir. Tedavi dozları haftalık, günde bir veya tek doz şeklinde olabilir. 500-2500cGy arasında değişmekle birlikte, genellikle 750-800cGy X 3 fraksiyon şeklinde uygulamalar

yapılmaktadır. Özyar ve arkadaşlarının çalışmasında her vak'aya adjuvant brakiterapi uygulanmıştır. Sonuçta her hastaya adjuvant uygulamanın ek faydası olmadığını söylemektedirler. Wee J. ve arkadaşlarının çalışmasında ise erken evre tümörlerde yapılan brakiterapi uygulamasının lokal kontrolü artırdığı söylenmektedir.

Teo ve arkadaşlarının çalışmasında; lokal rezistans gösteren 71 olguya eksternal radyoterapi sonrası 1921 ile brakiterapi uygulaması yapmışlardır. Hastalara 6250cGy/6.5 hafta eksternal radyoterapi sonrası intrakaviter 192Ir ile 3 fraksiyonda 2400cGy-1cm. de olacak şekilde doz uygulanmış, sonuçta T1 ve T2 tümörlerde daha ileri lezyonlara göre daha iyi lokal kontrol sağlandığı görülmüştür.

Sonuç olarak brakiterapide periferde doğru gittikçe hızlı doz azalması olduğu için T3 ve T4 tümörlere brakiterapi uygulaması tedavi mantığı olarak tüm hedef volumu kapsamayacağı için uygun değildir. Ancak T1 ve T2 tümörlere uygulandığında lokal kontrolü artırdığı söylenmektedir. Kesin endikasyonları rekürrens ve rezistans olgularıdır.

REKÜRRENSİN RADYOTERAPİ İLE TEDAVİSİ

Aslında dirençli vak'alar ile gerçek rekürrensin tedavisi ve gidişatı farklıdır. Bu nedenle birbirinden ayırmak gereklidir. Dirençli vak'alarda tümör hiçbir zaman tam olarak kaybolmaz, gerçek relapsa ise komplet regresyondan en az 1 yıl sonra tümör tekrar ortaya çıkar. Wang dirençli hastalıkta nadiren kür elde edilebildiğini ancak eğer en az 2 yıl veya daha sonra ortaya çıkan rekürrensin yaklaşık %50'sinin tekrar başarıyla tedavi edilebildiğine dikkat çekmiştir.

Rekürrens gelişen ve daha önce radyoterapi almış vak'aları radyasyon onkoloğu sıklıkla tekrar ışın tedavisine almak zorunda kalır. Böyle durumlarda ikinci kez radyoterapi uygulanacak alanı, volumu ve uygulama tekniğini seçebilmek için vakanın daha önce almış olduğu günlük ve toplam doz, radyoterapi uygulama alanları ve hedef volumdeki doz değişikliklerini bilmek önemlidir. Tek başına lokal başarısızlık varlığında brakiterapi, stereotaktik radyocerrahi veya eksternal radyoterapi veya kombinasyonları uygulanabilir. İkinci kez yapılacak radyoterapi için en önemlisi rekürren tümörün yayılımını tam olarak tespit edebilmektir. Eğer kafa kaidesine veya intrakranial bölgeye yayılımı varsa, retre-

atment radyoterapisini brakiterapi yerine eksternal radyoterapi şeklinde uygulamak daha uygun olacaktır. Çünkü brakiterapide efektif doz sağlanacak volum sınırlıdır. Eksternal radyoterapi için ilk yapılan radyoterapiye oranla daha küçük alanlar kullanılır. Genellikle 6X6 cm.lik alanlar yeterli olabilir. Bununla birlikte zaman zaman tümör volumüne göre daha geniş volum almak gerekebilir. Ancak alan boyutlarının 8X8 cm.yi aşmaması önerilir. Doz maksimumu avantajı ile 15MV ve üstü X-ışını ile yapılan tedavilerde normal doku hasarı daha az olabilir. Başlangıç dozuna göre ikinci kez verilecek doz 4000-6000cGy arasında değişebilir. Bu dozun bir kısmı eksternal, kalan kısmı brakiterapi ile verilebilir.

Eğer rekürrens alanı sadece mukozada sınırlı ise veya çok küçükse, seçilmiş vak'alarda tek başına brakiterapi uygulanabilir. Bu tekrar ışınlanan normal dokular için avantaj sağlar.

Yine bazı seçilmiş vak'alar için nazofarenkse stereotaktik radyocerrahi uygulamaları veya ağır iyonlar da denenebilir.

Bölgesel rekürrens olduğunda hastalık rezektabl ise cerrahi olarak boyun disseksiyonu önerilir ve cerrahi sonrası reziduel hastalık şüphesi olanlara brakiterapi eklenebilir.

TEDAVİ SONUÇLARI

Tek başına radyoterapi ile tedavi sonucunda; nazofarenks karsinomlarının 5 yıllık ortalama sağkalım oranları %35-%57 arasında değişmekle birlikte, ortalama %40 civarındadır. Sağkalım tümörün T ve N evresine, uzak metastaz varlığına ve histopatolojik tipine göre değişir. Ancak açık olan şudur ki; sağkalım sadece erken evre ve boyunda minimal hastalığı olan grupta iyidir. T1 ve T2 evresindeki tümörlerde lokal kontrol oranları çok yüksektir. Wang bu grup hastalara brakiterapi eklendiğinde sonuçlarının daha iyi olduğunu bildirmiştir. Ancak tek başına eksternal radyoterapi yapılan grupta sonuçların brakiterapi eklenenlerle farklı olmadığını söyleyen büyük merkezli çalışmalar da mevcuttur. İyi uygulanmış eksternal radyoterapi ile T1 lezyonlarda %90, T2 lezyonlarda %85-90 lokal kontrol sağlanır. Dozlar 6500-7000cGy civarında olmalıdır.

T3 ve T4 tümörler için lokal kontrol oranları belirgin derecede düşüktür ve T3 tümörler için %62-73 arasında, T4 tümörler için ise %44-71 oranındadır. Vikram bir çalışmasında, T4 tümörlerde 6700cGy

dozun üzerine çıkıldığında lokal kontrol oranlarının %90'lara çıktığını göstermiştir ve bu nedenle lokal doz artırımını sağlamaya yönelik 3-boyutlu konformal tedaviler, IMRT ile veya konkomitant boost tekniği tedaviler gündeme gelmiştir. Bununla birlikte bu tip çalışmalar net bir sonuca ulaşabilmek için halen devam etmektedir.

M.D.Anderson Kanser Merkezi'nde yapılan bir çalışmada 35 N0 hastanın tümünde kontrol sağlanırken, N1 hastaların %90'ında, N2a hastaların %92'sinde, N2b hastaların %85'inde lokal kontrol sağlanabilmiş, N3 hastalarda ise bu oran ancak %63 olabilmektedir.

Altun M. ve ark., ileri evre tümörlerde lokal kontrol oranının kranial sinir tutulumu olan grupta %46 iken, kranial sinir tutulumu olan grupta %78 olduğunu belirtmektedirler. Yine aynı çalışmada 5 yıllık genel sağkalım oranları kranial sinir infiltrasyonu olan grupta %25, olmayan grupta %58 olarak ifade edilmektedir.

Şen M. ve ark., Dokuz Eylül Üniversitesi'ndeki 86 nazofarenks kanserli hastaların tedavi sonuçlarını incelemiştir. Tek başına radyoterapi, neoadjuvant kemoterapi ve radyoterapi ve konkomitant kemoradyoterapi alan grupların ortak incelenmesinde 5 yıllık genel ve hastaliksız sağkalım oranları %53 ve %56 olarak ifade edilmiştir.

Özyar E. ve arkadaşlarının çalışmasında ise 90 hastanın 3 yıllık genel sağkalım oranları evre I, II, III, ve IV için sırasıyla %100, %72, %65, ve %55 bulunmuş, 3 yıllık lökoregional hastaliksız sağkalım oranları ise yine evre I, II, III, ve IV için sırasıyla %88, %90, %89 ve %85 olarak belirtilmiştir.

Karadayı B. Ve ark tarafından Gazi Ü. Radyasyon Onkolojisi Klingi'nde tedavi gören 65 hasta yanıt oranlarına göre değerlendirilmiş ve radyolojik olarak radyoterapi ile tam yanıt oranı %35, kısmi yanıt oranı ise %48 olarak bulunmuştur (toplam %83).

Uzel Ö. ve ark ise 32 çocuk hastanın geç dönem sonuçlarını değerlendirmişler, 10 ve 15 yıllık loko-regional kontrol ve genel sağkalım oranlarını %82.5, %68.7 ve %72.7, %62.4 olarak tespit etmişlerdir. Sonuçta 15 yılda orta veya ciddi komplikasyonlu yaşam oranının %10.9'a ulaştığı belirtilmiştir.

Radyoterapi ve kemoterapi ile tedavi sonuçları: Önceleri tedavi sonuçlarının başarısını artırmak için ileri evre nazofarenks tümörlerine neoadjuvant kemoterapi ve ardından radyoterapi uygulamaları denenmiştir. Başlangıçta yüzdürücü sonuç-

lar alınmakla birlikte International Cancer Study Group (INSCG), Asia-Oceanian Clinical Oncology Association ve Prince of Wales Hastanesi'nde Chan ve ark tarafından yapılan 3 büyük randomize çalışmanın hiçbirisinde neoadjuvant kemoterapinin genel sağkalıma katkısı bulunmamıştır. Yalnızca INSCG çalışmasında; hastaliksız sağkalım farklı bulunmuştur (Tablo 1). Bu çalışmalardan sonra Head and Neck Intergroup çalışması öncülüğünde ileri evre tümörlerde Konkomitant kemoradyoterapi çalışmaları gündeme gelmiştir. Bu amaçla Al-Sarraf tarafından yayınlanan 3 yıllık ve 5 yıllık sonuçlar ve Chan ve ark tarafından yayımlanan 2 yıllık sonuçlara göre Konkomitant kemoradyoterapi yaklaşımları tek başına radyoterapiye göre sağkalım avantajı göstermiştir (Tablo 2). Bu konu ile ilgili çalışmalar halen devam etmektedir. Bu tür tedavinin yan etkileri çok olmakla birlikte şu anki yüzdürücü sonuçları nedeni ile kabul gören tedavi biçimidir.

YAN ETKİLER

Nazofarenksin uygun radyoterapisi geniş alan ve yüksek doz gerektirdiği için yan etkiler de fazla olmaktadır. Radyoterapinin yan etkilerini akut ve geç yan etkiler olarak değerlendirmek mümkündür. Nazofarenksin radyoterapisindeki hedef volumun içerisinde veya yakın çevresine retroorbital bölge, paranasal sinüsler, dış kulak yolu kafa kaidesi, optik chiazma, yanak mukozası, dişler, parotis ve diğer tükürük bezleri, medulla spinalis, temporal lob, temporomandibular eklem, mandibula, larenks ve büyük damarlar girmektedir. Dolayısı ile de bu dokuların tolerans dozlarına yaklaşıldığı zaman veya aşıldığında yan etkiler meydana gelmektedir. Bu etkilerin bir kısmı akut dönemde ortaya çıkan ve düzelebilen etkilerdir. Ancak bir kısmı ise tedaviden yaklaşık 6 ay sonra ortaya çıkar, geri dönülemez etkilerdir. Etkilerin sınıflaması için Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) kriterleri kullanılırken, geç dönem etkilerin takibi ve değerlendirilmesi için her organa spesifik olarak çeşitli analiz yöntemleri de içeren LENT-SOMA Skoruması kullanılmaktadır.

Akut yan etkiler: Ensik rastlanan akut yan etkilerden birisi parotit'dir. İlk 24 saat içinde ortaya çıkar ve aspirin ile tedavi edilir. Diğer en sık görülen akut yan etkilerden bazıları ise akut mukozit ve ağız kuruluğudur. Bunların tedavisi için proflaktik dar spektrumu antibiyotik kullanımı, doku koruyucu

Tablo 1. Neoadjuvant kemoterapi+radyoterapi içeren randomize çalışmalar

Çalışma	Olgu sayısı	Tedavi	DFS	Genel Sağkalım Süresi
International Nasopharyngeal Cancer Study Group (VUMCA I)	339	RT (65-70Gy9 3kür KT+RT)	%30 (6 yıl)* %41	52 ay** 39 ay
Prince of Wales Hospital(Chan ve ark)	77	RT (66Gy) 2kür KT+RT+4 kür KT	%52 (5 yıl)** %50	%57 %57
Asia-Oceania Clinical Oncology Association	286(334)	RT(70Gy) 2-3 kür KT+RT	%47 (3 yıl)** %59	%72** %81

*: istatistiksel anlamlı **: istatistiksel anlamsız

Tablo 2. Konkomitant kemoradyoterapi içeren randomize çalışmalar

Çalışma	Vak'a sayısı	Tedavi	DFS	Overall survival
Head & Neck Intergr.0099 (Al-Sarraf)I)	147	Konkomitant KRT+adj.KT RT	%69 (3 yıl) %24	%78 (3yıl) %47
Head & Neck Intergr.0099 (Al-Sarraf) ASCO 2000		Konkomitant KRT+adj.KT RT	%58 %29	%67 (5 yıl) %37
Prince of Wales Hospital Chan ve ark. ASCO 2000	321	Konkomitant KRT RT	%78 (2 yıl) %62	

ajanların kullanımı, profilaktik veya tedavi amaçlı G-GSF veya GM-GSF gibi hematopoietik faktörlerin kullanımı, sükralfat kullanımı denenebilir. Ağız ve diş bakımına önem verilmelidir. 1990-1999 yılları arasında radyoterapiye bağlı oral mukozit tedavisini amaçlayan 15 çalışmayı içeren bir metaanalizde mukozit gelişme oranı %43 bulunmuş ve bu oran profilaktik tedavilerle %9 oranında azalmıştır. İlave-ten gelişebilecek seröz otit, disfaji de önemli oranda görülen diğer akut yan etkiler arasında sayılabilirler. Ancak bu etkiler yukarıda da bahsedildiği gibi tedaviye yanıt verirler ve düzelirler.

Kronik yani geç dönemde görülen ve geri dönüşümsüz olan, en sık görülen yan etki ağız kuruluğudur. İlave-ten boyun fibrozisi (%16), larengeal ödem (%0.1), dişlerde bozulma, hipofizin ve/veya tiroidin etkilenmesi sonucu hormonal bozukluklar(%4), trismus (%5) görülebilecek diğer yan etkilerdir. Geç dönemde nadiren görülebilecek ancak en ciddi yan etkiler ise temporal lob nekrozu, mandibula osteonekrozu, myelopati, körlüktür. Ancak bu komplikasyonların gelişme oranları iyi planlanmış ve uygulanmış radyasyon tedavisi ile minimumda tutulabilir.

KAYNAKLAR

1. Al-Sarraf M, LeBlanc M, Giri PG, Fu KK, Cooper J, Vuong T, Forastiere AA, Adams G, Sakr WA, Schuller DE, Ensley JF. Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: phase III randomized intergroup study 0099. *J Clin Oncol* 16: 1310-1317, 1998.
2. Al-Sarraf M, LeBlanc M, Giri PG, Fu KK, Cooper J, Vuong T, Forastiere AA, Adams G, Sakr WA, Schuller DE, Ensley JF. Superiority of five year survival with chemoradiotherapy vs radiotherapy in patients with locally advanced nasopharyngeal cancer. Intergroup(0099) SWOG 8892, RTOG8817, ECOG 2388) phase III study: Final report. ASCO 2001. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 905.
3. Al-Sarraf M, Paak TF, Cooper CS. Chemo-radiotherapy in patients with locally advanced nasopharyngeal carcinoma: a Radiation Therapy Oncology Group study. *J Clin Oncol* 8: 1342-1347, 1990.
4. Altun M, Tenekeci K, Kaytan E, Meral R. Locally advanced nasopharyngeal carcinoma: computed tomography findings, clinical evaluation, and treatment outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 47: 401-404, 2000.
5. Ang KK, Peters LJ, Weber RA. Concomittant boost radiotherapy schedules in the treatment of carcinoma of the oropharynx and nasopharynx. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 19: 1339-44, 1990.
6. Aslay I, Özbay I, Güngör C, Küçüçük SÖ, Töre G. Re-irradiation of recurrent nasopharyngeal carcinoma. *Radiother Oncol* 55 (Suppl 1): 127, 2000.
7. Castro J, Lindstadt D, Bahary J. Experience in charged particle irradiation of tumors of the skull base.1977-1992. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 29: 647-654, 1994.
8. Chan ATC, Teo PML, Leung TWT. A prospective randomized study of chemotherapy adjunctive to definitive radiotherapy in advanced nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 33: 569-73, 1995.
9. Chan ATC, Teo PML, Ngan RKC. A phase III randomized trial comparing concurrent chemotherapy-radiotherapy with radiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. ASCO 2000. *Proc Am Soc Clin Oncol*.
10. Chua DTT, Sham JUST, Choy D. Preliminary report of the Asian-Oceanian Clinical Oncology Association randomised trial comparing cisplatin and epirubicin followed by radiotherapy versus radiotherapy alone in the treatment of patient with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* 83: 2270-75, 1998.
11. Cmelak AJ, Cox RS, Adler JR. Radiosurgery for skull base malignancies and nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 32 (Suppl 1): 194, 1995.
12. Cox JD, Stetz JBS, Pajak TH. Toxicity criteria of the radiation therapy oncology group (RTOG) and the european organization for research and treatment of cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 31: 1341-1346, 1995.
13. El-Guedari B, Final results of the VUMCA I randomized trial comparing neoadjuvant chemotherapy plus radiotherapy to RT alone in undifferentiated nasopharyngeal carcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 17: 1482-1487, 1998.
14. Ho JHC. An epidemiologic and clinical study of nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 4: 183-198, 1978.
15. Hoppe R, Goffinet B, Bagshaw M. Carcinoma of the nasopharynx-eighteen years experience with megavoltage radiation therapy. *Cancer* 37: 2605-10, 1976.
16. International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU): Dose and volume specification for reporting intracavitary therapy in Gynecology: Report 38. Bethesda,MD, ICRU,1985.
17. Karadayı B, Akmansu M, Egehan İ, Bora H. Gazi Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Kliniğindeki nazofarenks kanserli hastaların genel değerlendirmesi. V. Ulusal Radyasyon Onkolojisi Kongresi Program ve Bildiri Özet Kitabı. Kuşadası 2002:P-83, 321.
18. Lee AWM, Poon YF, Foo W. Retrospective analysis of 5037 patients with nasopharyngeal carcinoma treated during 1976-1985: Overall survival and patterns of failure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 23: 261-270, 1992.
19. Lee AWM. Retrospective analysis on treating nasopharyngeal carcinoma with accelerated fractionation (6 fractions per week) in comparison with conventional fractionation (5 fractions per week): report on 3-year tumor control and normal tissue toxicity. *Radither Oncol* 58: 121-130, 2001.
20. Özyar E, Yıldız F, Akyol F, Atahan İL. Adjuvant high-dose brachytherapy after external beam radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 52: 101-108, 2002.
21. Özyar E, Yıldız F, Akyol F, Atahan İL. Comparison of AJCC 1988 and 1997 classifications for nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 44: 1079-1087, 1999.
22. Perez AC. Nasopharynx. In Perez CA, Brady LW eds Principles and Practice of Radiation Oncology 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998: 897-941.
23. Sdransky D. Cancer of the head and neck. In: Devita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. Cancer Principles and Practices of Oncology, 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2001; 824-832.
24. Sonis ST. Mucositis as a biological process: a new hypothesis for the development of chemotherapy-induced stomatotoxicity. *Oral Oncol* 1998; 34: 39-43.
25. Sutherland SE, Browman GP. Prophylaxis of oral mucositis in irradiated head and neck cancer patients. A proposed classification scheme of interventions and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 49: 917-930, 2001.
26. Şen M, Akman F, Demirtaş E, Erdağ T, Arıcan Z, Sarioğlu S, Ada E, Güneri A, Kınay M. Nazofarenks Kanserlerinde Dokuz Eylül Baş-Boyun Kanserleri Grubu (DEBBKG) Tedavi Protokolu Sonuçları. V. Ulusal Radyasyon Onkolojisi Kongresi Program ve Bildiri Özet Kitabı. Kuşadası 2002: ATP-3, 211.
27. Tate DJ, Adler JR, Chang SD, Marquez S, Eulau SM, Fee

- WE, Pinto H, Goffinet DR. Stereotactic radiosurgical boost following radiotherapy in primary nasopharyngeal carcinoma: impact on local control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 45:4: 915-921, 1999.
28. Teo P, Leung SF, Choi P. Afterloading radiotherapy for local persistence of nasopharyngeal carcinoma. *Br J Radiol* 67: 181-185, 1994.
29. Teo PM, Leung SF, Chan AT, Leung TW, Choi PH, Kwan WH, Lee WY, Chau RM, Yu PK, Jhonson PJ. Final report of a randomized trial on altered-fractioned radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma prematurely terminated by significant increase in neurologic complications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 48: 1311-22, 2000.
30. Uzel Ö, Yörük SA, Şahinler İ, Turkan S, Okkan S. Nasopharyngeal carcinoma in childhood: long term results of 32 patients. *Radiother Oncol* 58: 137-141, 2001.
31. Vikram B, Strong E, Manolatos S. Improved survival and carcinoma of the nasopharynx. *Head Neck Surg* 7: 123-30, 1984.
32. Wang CC. Improved local control of nasopharyngeal carcinoma after intracavitary brachytherapy boost. *Am J Clin Oncol* 14: 5-14, 1991.
33. Wang CC. Re-irradiation of recurrent nasopharyngeal carcinoma: treatment techniques and results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 13: 953-956, 1987.
34. Wee J, Yeo R, Terence T, Fong KW, Lee KS, Sethi VK, Chua ET, Yang ETL, Kahootan HS, Lee KM, Loong S, Chua EJ. A review of intracavitary brachytherapy for nasopharyngeal cancer ASCO 2001: 936.