

# Evre III-IV nazofarinks kanseri tanılı hastalarda tedavi öncesi performans durumu ve LDH düzeyinin önemi

The importance of pretreatment performance status and LDH level in patients with stage III-IV nasopharyngeal carcinoma

Vuslat YÜRÜT-ÇALOĞLU,<sup>1</sup> Murat ÇALOĞLU,<sup>1</sup> Hakan KARAGÖL,<sup>2</sup> Ruşen COŞAR-ALAS,<sup>1</sup> Zafer KOÇAK<sup>1</sup>

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, <sup>1</sup>Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, <sup>2</sup>Medikal Onkoloji Bilim Dalı

## AMAÇ

Radyoterapi ile tedavi edilen evre III-IV nazofarinks kanserli hastalarda prognostik faktörler incelendi.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Eylül 1999-Eylül 2007 tarihleri arasında tedavi edilen 48 hasta (37 erkek, 11 kadın) geriye dönük olarak değerlendirildi.

## BULGULAR

Lokal-bölgesel yineleme 10 (%21) hastada izlendi. Lokal-bölgesel kontrolü etkileyen faktörler; cinsiyet (p=0.022), Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performans durumu (p<0.0001), Hb (p=0.0035) ve LDH düzeyidir (p=0.032). Multivariet analizde, sadece performans durumu etkisini korumuştur (p=0.003). On sekiz (%38) hastada uzak metastaz gelişti. Univariet analizde performans durumu (p=0.022), Hb (p=0.002), ALP (p=0.004), LDH düzeyi (p=0.007) ve RT'yi tamamlama (p=0.014) uzak metastaz oluşmasını etkiledi. Multivariet analizde ise sadece LDH düzeyi (p=0.001) etkinliğini korudu. Analiz sırasında 27 (%56) hastanın hayatını kaybettiği saptandı. Univariet analizde performans durumu (p=0.012), RT'yi tamamlama (p<0.0001), metastaz oluşması (p=0.018) ve LDH düzeyinin (p=0.018) sağkalımı etkilediği görüldü. Multivariet analizde yalnızca LDH düzeyi anlamlılığını korudu (p=0.026).

## SONUÇ

Evre III-IV hastalarda tedavi öncesi LDH değerinin uzak metastaz oluşumu ve genel sağkalım üzerine; performans durumunun ise lokal-bölgesel kontrol üzerine etkili olduğu saptanmıştır.

**Anahtar sözcükler:** LDH düzeyi; nazofarinks kanseri; performans durumu; radyoterapi.

## OBJECTIVES

To evaluate the prognostic factors in patients treated with radiotherapy for locally advanced nasopharyngeal carcinoma.

## METHODS

Forty-eight patients (37 males, 11 females) treated between September 1999 and September 2007 were assessed retrospectively.

## RESULTS

Ten patients (21%) recurred loco-regionally. Gender (p=0.022), Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status (PS) (p<0.0001), hemoglobin (Hb) (p=0.0035), and lactate dehydrogenase (LDH) (p=0.032) were prognostic for loco-regional control. On multivariate analysis, only PS (p<0.003) remained significant. Eighteen (38%) patients had distant metastases. On univariate analysis, PS (p=0.022), Hb (p=0.002), alkaline phosphatase (ALP) (p=0.004), LDH (p=0.007), and completion of radiotherapy (p=0.014) were prognostic for distant metastasis. On Cox regression analysis, only LDH (p=0.001) remained significant. There were 27 deaths at the time of analysis. On log-rank analysis, PS (p=0.012), completion of radiotherapy (p<0.0001), metastasis (p=0.018), and LDH (p=0.018) were prognostic for overall survival. On Cox regression analysis, only LDH (p=0.026) remained significant.

## CONCLUSION

The pre-treatment LDH was prognostic for distant metastasis and overall survival while PS was prognostic for loco-regional control.

**Key words:** LDH level; nasopharyngeal carcinoma; performance status; radiotherapy.

Nazofarinks kanseri, diğer baş-boyun kanserlerinden patolojik, epidemiyolojik ve klinik özellikleri bakımından farklılıklar gösterir. Güney Çin, Güney Asya, Orta Doğu ve Kuzey Afrika gibi bölgelerde endemik olarak görülmektedir. Hücre tipi genellikle indiferansiye karsinomdur (Dünya Sağlık Örgütü, tip 2-3).<sup>[1,2]</sup> Hastaların önemli bir kısmı 'lokal-bölgesel ileri evre' de tanı alırlar. Nodal hastalık görülme oranı diğer baş-boyun kanserlerinden fazladır.

Nazofarinks kanserinin erken evrede radyoterapi (RT) ile kür şansı oldukça yüksek olmakla birlikte lokal-bölgesel ileri hastalıkta tedavi sonuçları yüz güldürücü değildir. Standart tedavi, kemoterapi (KT) ile eşzamanlı 65-75 Gy RT'dir.<sup>[3,4]</sup> En sık tercih edilen kemoterapötik ajan sisplatin'dir.<sup>[5]</sup> Tedaviye rağmen, lokal ileri evre hastaların büyük bir kısmı lokal hastalık veya uzak metastaz nedeniyle kaybedilmektedir. Bu nedenle, hangi hastaların lokal yinelemeye yatkın ve hangilerinde uzak metastaz riskinin fazla olduğunun belirlenmesi büyük önem taşımaktadır. Bu çalışmada, kliniğimizde RT ve/veya KT ile tedavi edilen lokal-ileri evre nazofarinks kanseri tanılı hastalarda, lokal-bölgesel kontrol, uzak metastaz oluşumu ve genel sağkalımı etkileyen prognostik faktörler incelenmiştir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Eylül 1999-Eylül 2007 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda tedavi edilmiş, 48 tane evre III-IV nazofarinks kanseri tanılı hastanın özellikleri ve tedavi sonuçları geriye dönük olarak değerlendirilmiştir. Hasta bilgileri, hasta dosyalarından elde edilmiştir. Tanı ve tedavi aşamasında tüm hastalar, multidisipliner olarak değerlendirilmiştir. Değerlendirme sırasında; fizik muayene, endoskopik nazofarinks muayenesi ve biyopsi, hemogram, kan biyokimyası, akciğer grafisi, nazofarinks-boyun bilgisayarlı tomografi (BT) veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG) incelemesi yapılmıştır. Tedavi öncesi performans durumu, tüm hastalarda, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 2 ve altındadır. Laktat dehidrogenaz (LDH) 450 u/L ve alkalın fosfotaz (ALP) 165 u/L

değerleri altında; hemoglobün (Hb) ise 12 g/dl ve üzerinde normal olarak kabul edilmiştir. Tedavi önceden önce anemik hastaların tümüne eritrosit süspansiyonu ile anemi tedavisi yapılmıştır. Hemogram, tedavi boyunca haftalık olarak takip edilmiş ve Hb düzeyinde düşme saptanan hastalara eritrosit süspansiyonu verilmiştir.

Hastaların 37'si erkek, 11'i kadındır. Tanı anındaki ortanca yaş 47'dir (dağılım 17-84 yaş). Ortanca takip 21 aydır (dağılım 1-78 ay). Tüm hastalar 2002 American Joint Committee on Cancer (AJCC) TNM evreleme sistemine göre yeniden evrelendirilmiştir. Primer tedavi sonrası yineleme veya metastaz nedeniyle başvuran hastalar çalışmaya alınmamıştır.

## Radyoterapi

Radyoterapi alanı, termoplastik maske kullanılarak hastalar sabitlendikten sonra konvansiyonel simülatörde belirlenmiştir. Tedavi volümünün saptanmasında, BT veya MR görüntüleri kullanılmıştır. RT, linear hızlandırıcı (6 MV) veya Cobalt-60 tedavi ünitelerinden elde edilen megavoltaj ışınlar ile yapılmıştır. Tedavi 'daralan alan tekniği' ile üç fazda ve konvansiyonel fraksiyonda verilmiştir. Faz I'de, primer tümör ve üst boyun lenf nodları, karşılıklı paralel sahalardan 44 Gy, alt boyun nodları ise tek ön alandan 50 Gy ışınlanmıştır. Faz II'de, medulla, yan alanlarda saha dışına çıkarılmış ve primer bölgeye 60 Gy doz uygulanmıştır. Arka boyun lenfatiklerine, uygun enerjili elektron (9-15 MeV) ile klinik nod negatif hastalarda 6 Gy, pozitif hastalarda ise 20-26 Gy ilave doz verilmiştir. Ön servikal alanda, larinks koruması yapılmıştır. Faz III'de primer tümör bölgesine 10 Gy boost yapılmıştır.

## Kemoterapi

Yeterli kemik iliği rezervi bulunan (lökosit  $\geq 4,000\mu\text{L}$ , trombosit  $\geq 100,000\mu\text{L}$ ), serum bilirubin düzeyi  $\leq 1.5$  mg/dl ve serum kreatinin düzeyi  $\leq 1.5$  mg/dl olan hastalara KT yapılmıştır. Kemoterapi, 2001 yılına kadar neoadjuvan, sonrasında RT ile eşzamanlı verilmiştir. Her kürden önce hemogram, kreatinin ve bilirubin düzeylerine bakılmıştır. Sisplatin uygulamasından önce hidrasyon yapılmış ve diüretik uygulanmıştır. Bulantı profilaksisi

için serotonin antagonistleri ve kortikosteroidler kullanılmıştır.

a) Neoadjuvan KT: Sisplatin (75-100 mg/m<sup>2</sup>/d1) ve epirubisin (75 mg/m<sup>2</sup>/d1) 28 gün aralarla 3 kür verilmiştir.

b) Eşzamanlı KT: Sisplatin (75-100 mg/m<sup>2</sup>/d1), RT'nin birinci günü başlamak üzere 21 gün aralarla uygulanmıştır.

### Toksosite

Akut toksisite, NCI Common Toxicity Criteria (version 2.0) kullanılarak değerlendirilmiştir. Her hastaya, beslenme desteği, cilt bakımı ve ağız bakımı yapılmış, gerekli durumlarda analjezik desteği verilmiştir.

### Takip

Tedavi yanıtı, tedavinin tamamlanmasından 3 ay sonra, nazofarinks endoskopisi ve radyolojik tetkikler (MRG veya BT) ile belirlenmiştir. Hastalar, ilk 2 yıl 3'er aylık, 3-5 yıl arası 6'şar aylık ve 5 yıldan sonra yıllık periyodlarla takip edilmiştir. Her kontrolde endoskopik muayeneye yapılmıştır. Nazofarinks-boyun MR veya BT, ilk 5 yıl, yılda 2 kez sonrasında ise yılda 1 kez çekilmiştir. Akciğer grafisi semptom yoksa yılda 1 defa yapılmıştır.

### İstatiksel analiz

Başvuru tarihinden, son kontrol veya ölüme kadar geçen süre takip süresi olarak hesaplanmıştır. Sağkalım için bütün ölümler değerlendirmeye alınmıştır. Lokal-bölgesel kontrol, klavikula üzerinde hastalık olmamasıdır. Çoklu uzak metastaz görülen hastalarda birinci metastazın görüldüğü zaman, 'olay zamanı' olarak kabul edilmiştir. ALP için Roc analizi kullanılarak duyarlılığı %86.7 ve yalancı pozitif oranı %31.8 ve seçiciliği ise %68.2 olan 'en doğru kesim noktası' belirlenmiştir. Kategorik veriler Pearson  $\chi^2$  testi ve Fisherkesin  $\chi^2$  analizi ile değerlendirilmiştir. Uzak metastaz, genel sağkalım ve lokal-bölgesel kontrole etkili olabilecek parametreler Log-rank testi ve Kaplan-Meier sağkalım eğrileri ile değerlendirilmiştir. Tek değişkenli analizde, istatiksel olarak anlamlı çıkan veriler 'Cox Regresyon analizine' sokulmuştur. p<0.05 değerler istatiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. İstatiksel analiz için 'Stistica version 7 programı' kullanılmıştır.

## BULGULAR

Hastalara ve tedaviye ait özellikler Tablo 1'de verilmiştir. Yirmi (%42) hastanın histolojisi indifferansiye karsinomdur. Otuz (%63) hasta evre IV'tür. Otuz-üç (%69) hasta eşzamanlı radyoterapi ile tedavi edilmiştir. Ortalama RT dozu 65±12 Gy'dir. Dört (%8) hasta planlanan RT'yi tamamlayamamıştır. Bunların ikisinde tedavi sırasında uzak metastaz saptanmış, diğer 2'si ise kardiyovasküler olay nedeniyle kaybedilmiştir.

**Tablo 1**

Hasta özellikleri

Hasta sayısı	n=48
Yaş	Ortanca (min-maks) 47 (dağılım 17-84)
Cinsiyet	
Kadın	11 (%23)
Erkek	37 (%77)
ECOG	
0	20 (%42)
1	20 (%42)
2	8 (%16)
Hücre tipi	
İndifferansiye karsinom	20 (%42)
Diğer	28 (%58)
T evresi	
1	5 (510)
2	7 (%15)
3	6 (%12.5)
4	30 (%62.5)
N evresi	
0	12 (%25)
1	7 (%14.5)
2	20 (%42)
3	7 (%14.5)
Evre	
III	18 (%37.5)
IV	30 (%62.5)
RT süresi (gün)	Ortanca (min-maks) 54 (dağılım 15-74)

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; RT: Radyoterapi.

**Tablo 2**

Uzak metastaz oluşumuna etkili parametreler

	Metastaz (+) [Sayı]	Metastaz (-) [Sayı]	Univariyet analiz Log-rank p	Multivariyet analiz Cox-regresyon testi p
ECOG				
0	3	17	0.007	AD
1	12	8		
2	3	5		
Hemoglobin (g/dl); n=48				
<12 g/dl	16	6	<0.0001	AD
≥12 g/dl	2	24		
ALP (u/L); n=40				
≥165 u/L	17	–	0.004	AD
<165 u/L	4	19		
LDH (u/L); n=43				
≥450 u/L	18	7	<0.001	0.001
<450 u/L	–	18		
RT tamamlama				
Evet	13	27	0.014	AD
Hayır	5	3		

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; ALP: Alkalen fosfat; LDH; Laktat dehidrogenaz; RT: Radyoterapi AD: Anlamli değil.

Tedavi öncesi ortalama Hb  $11.9 \pm 2.5$  g/dl, LDH  $477 \pm 437$  u/L ve ALP ise  $196 \pm 192$  u/L'dir. Bařlan-  
ğıçta hastaların 22'si (%45) anemiktir. Kadın cin-  
siyet ( $p=0.045$ ), indiferansiye karsinom histolojisi  
( $p=0.012$ ), yüksek LDH ( $p=0.002$ ) ve yüksek ALP  
düzeyi ( $p=0.006$ ) ile tedavi öncesi anemi sıklığı  
arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptan-  
mıştır.

Yirmi beş (%52) hastada LDH düzeyi yüksek-  
tir. Yüksek LDH değeri ile anemi ( $p=0.002$ ), kötü  
performans durumu ( $p=0.049$ ) ve yüksek ALP dü-  
zeyi ( $p<0.0001$ ) arasında istatistiksel olarak anlamlı  
bir ilişki görülmüştür. LDH düzeyi ile T evresi  
( $p=0.2$ ), N evresi ( $p=0.6$ ) ve evre ( $p=0.3$ ) arasında  
istatistiksel anlamlı bir ilişki yoktur.

Otuz yedi (%77) hastanın tedavi öncesi ALP  
değerine ulaşılmıştır. ALP düzeyi ile Hb  
( $p=0.006$ ), LDH ( $p<0.0001$ ) ve histoloji ( $p=0.022$ )  
arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmuştur.

ECOG performans durumu hastaların %87'sin-  
de 0-1'dir. Tedavi öncesi performans durumu ile T  
evresi ( $p=0.001$ ), evre ( $p<0.0001$ ) ve LDH düzeyi  
( $p=0.049$ ) arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki sap-  
tanmıştır.

Lokal-bölgesel yineleme 10 (%21) hastada iz-  
lenmiştir. Lokal-bölgesel yineleme süresinin orta-  
nca değeri 24.7 aydır (dağılım 3.9-63.9 ay). Lo-  
kal-bölgesel kontrolü etkileyen faktörler; cinsiyet  
( $p=0.022$ ), ECOG performans durumu  
( $p<0.0001$ ), Hb ( $p=0.0035$ ) ve LDH düzeyidir  
( $p=0.032$ ). Çok değişkenli analizde, diğer para-  
metreler anlamlılığını yitirmiş sadece ECOG per-  
formans durumunun etkisi devam etmiştir  
( $p=0.003$ ).

On sekiz (%38) hastada uzak metastaz geliř-  
miştir. Metastaz gelişme süresinin ortanca değeri  
8 ay'dır (dağılım 0.3-23.3 ay). Yedi hastada tek  
organ metastazı (5 karaciğer, 2 akciğer) izlenmiş

**Tablo 3**

## Genel sağkalıma etkili parametreler

Prognostik faktörler	5 yıl GSK (%)	Univariyet analiz Log-rank test p	Multivariyet analiz Cox-regresyon test p
ECOG			
0	73		
1	33	0.012	AD
2	17		
RT'yi tamamlama			
Evet	43	<0.0001	AD
Hayır	0		
Uzak metastaz			
Evet	63	0.018	AD
Hayır	11		
LDH düzeyi			
≥450 u/L	71	0.018	0.026
<450 u/L	18		

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; ALP: Alkalen fosfataz; LDH: Laktat dehidrogenaz; RT: Radyoterapi; AD: Anlamlı değil.

olup diğer hastalarda birden çok organ tutulumu saptanmıştır. Hb ≥ 12 g/dl olan 26 hastanın sadece 2'sinde uzak metastaz görülmüştür. LDH değeri normal olan hastaların hiçbirisinde uzak metastaz izlenmemiştir. Tek değişkenli analizde, uzak metastaz oluşmasına etkili faktörlerin ECOG performans durumu (p=0.022), Hb düzeyi (p=0.002), ALP düzeyi (p=0.004), LDH düzeyi (p=0.007) ve RT'yi tamamlama durumu (p= 0.014) olduğu saptanmıştır. Cox-regresyon analizinde uzak metastaz oluşmasını etkileyen tek parametrenin LDH düzeyi (p=0.001) olduğu görülmüştür (Tablo 2).

Analiz sırasında 27 (%56) hastanın hayatını kaybettiği anlaşılmıştır. Bunların 17'si (%63) uzak metastaz nedeniyle kaybedilmiştir. Ortanca sağkalım 24.6 ay'dır (dağılım 2-91.9 ay). Beş yıllık sağkalım %40.2 olarak hesaplanmıştır. LDH düzeyi normal olanlarda beş yıllık sağkalım %71 iken, yüksek olanlarda %18'dir (p=0.018). Anemik hastalarda beş yıllık sağ kalım %24 olmasına rağmen, anemik olmayanlarda %49'dur (p=0.097). Log-rank analizinde, ECOG performansı (p=0.012), planlanan tedaviyi tamamlama durumu

(p<0.0001), metastaz oluşması (p=0.018) ve LDH düzeyinin (p=0.018) sağkalımı etkileyen faktörler olduğu görülmüştür. Cox-regresyon analizinde ise genel sağkalımı etkileyen tek parametre LDH düzeyidir (p=0.026) (Tablo 3) (Şekil 1).

**TARTIŞMA**

Nazofarinks kanseri radyosensitif bir tümör olmasına rağmen lokal-bölgesel ilerlemiş hastalıkta tedavi sonuçları yüz güldürücü değildir. Tedavi planlanmasında, gerek lokal-bölgesel progresyon gerekse uzak metastaz oluşumunu etkileyebilecek faktörlerin bilinmesi büyük önem taşımaktadır. Bu çalışmada, çok değişkenli analizde, lokal-bölgesel kontrolü etkileyen tek parametrenin ECOG performans durumu, uzak metastaz gelişmesi ve sağkalıma etkili tek parametrenin ise LDH düzeyi olduğu görülmüştür.

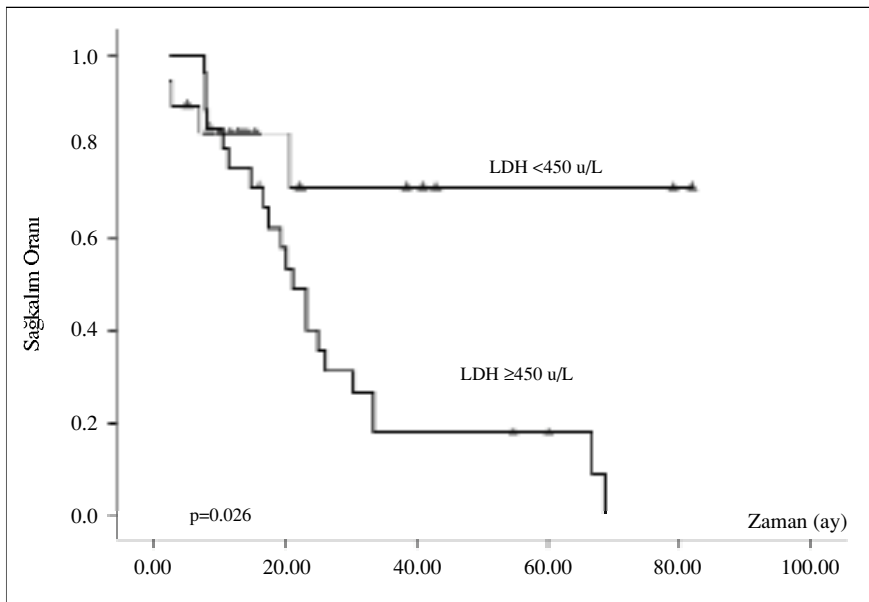
Lokal-bölgesel ilerlemiş evredeki nazofarinks kanserinin tedavi sonuçlarının değerlendirildiği birçok çalışmada beş yıllık sağkalım %40-50 gibi düşük oranlarda bildirilmektedir.<sup>[6-9]</sup> Hastalarımızın beş yıllık sağkalımı %40.2'dir. Bizim çalışma-

mızda T evresi, nod evresi ve genel evre ile uzak metastaz oluşumu, genel sağkalım ve lokal-bölgesel yineleme arasında istatistiksel anlamlılıkta bir ilişki gösterilememiştir. Benzer olarak, Cheng ve grubu'nun çalışmasında, evre III-IV hastalarda, nodal evre ve genel evrenin primer tümör kontrolü ve metastaz oluşumunu etkilemediği bildirilmiştir.<sup>[4]</sup>

Nazofarinks kanseri tanılı hastalarda tedavi öncesi serum LDH değerinin tedavi sonuçlarını etkilediğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır.<sup>[10]</sup> Kanser hücreleri ile normal hücrelerin enerji metabolizması arasında önemli farklılıklar vardır. Kanser hücrelerinde, 'Warburg fenomeni' olarak bilinen aerobik glikoliz oranında, laktat ve pirüvat miktarında artma gözlenir. LDH, anaerobik koşullarda pirüvatu laktata dönüştürerek enerji üretimini sağlayan çok önemli bir enzimdir.<sup>[5,11]</sup> Serum LDH düzeyinin, küçük hücreli akciğer kanseri, germ hücreli tümörler ve lenfomalarda tümör yükünü gösterdiği kabul edilmektedir.<sup>[12-14]</sup> Bizim çalışmamızda, LDH düzeyi ile tümör yükü arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki gösterilememiştir. Çalışmamızda, LDH düzeyi yüksek olan hastalarda anemiye daha sık rastlanmıştır. Türen ve arkadaşlarının çalışmasında, LDH düzeyi yüksek hastalarda sağkalımın, istatistiksel olarak anlamlı oranda

azaldığı bulunmuştur.<sup>[5]</sup> Chatani ve arkadaşlarının çalışmasında LDH düzeyinin uzak metastaz oluşmasını etkilediği gösterilmiştir.<sup>[15]</sup> Cheng ve arkadaşları, lokal-bölgesel ileri evre hastalarda, tedavi öncesi serum LDH değeri 410 u/L'nin üzerinde olduğunda uzak metastazsız sağkalımın kısaldığı ve lokal yinelemenin arttığını saptamıştır.<sup>[4]</sup> Sunulan çalışmada, tedavi öncesi LDH düzeyinin uzak metastaz oluşumu ve genel sağkalımı etkilediği gösterilmiştir. Beş yıllık sağkalım LDH düzeyi normal hastalarda %71 iken yüksek hastalarda %18 bulunmuştur (p=0.018). Tek değişkenli analizde, LDH düzeyinin, lokal-bölgesel kontrolü etkilediği gösterilmiş ancak çok değişkenli analizde istatistiksel anlamlı ilişki gösterilememiştir.

Alkalin fosfotaz, alkali şartlarda fosfat esterlerinin hidrolizini kataliz ederek organik radikaller ve inorganik fosfat meydana getiren bir enzimdir. Tüm vücutta özellikle karaciğer, safra kesesi, böbrek, kemik, bağırsaklar, plasentada ve lökositlerde bulunur. Bazı kanser türlerinde karaciğer metastazı için uyarıcı bulgu olduğu bildirilmiştir.<sup>[16]</sup> Nazofarinks kanserinde ALP düzeyinin tedavi sonuçları ile ilişkisini değerlendiren fazla çalışma yoktur. Cheng ve arkadaşlarının çalışmasında, lokal-bölgesel ileri evre nazofarinks kanseri tanılı hastalarda, ALP>166 u/L olmasının primer tümör kontro-



Şekil 1. LDH düzeyinin sağkalıma etkisi.

lü ve metastazsız sağkalım ile ilişkisi gösterilememiştir.<sup>[4]</sup> Sunulan çalışmada ALP ile Hb, LDH ve histoloji arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmuştur. Ayrıca, tek değişkenli analizde ALP düzeyinin uzak metastaz oluşumunu etkileyen bir faktör olduğu ancak çok değişkenli analizde etkinin devam etmediği görülmüştür. Çalışmamızdaki hastaların yaklaşık 1/4'lük kısmında tedavi öncesi ALP düzeyine ulaşmamış olması nedeniyle bu sonuca temkinli yaklaşılması gerekmektedir.

Baş-boyun kanserli hastalarda aneminin kötü prognostik faktör olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir.<sup>[17-19]</sup> Ancak olumsuz prognostik etkinin nedeni tam olarak açıklanamamaktadır. Bir yanda aneminin, tümör hipoksisini derinleştirdiğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Hipoksik koşullarda, radyoterapi ve kemoterapi etkinliğinin azalması olumsuz sonuçları açıklayabilecek sebeplerden olabilir. Öte yanda ise tedavi direncinden bağımsız olarak aneminin tümörün agresif karakterinin göstergesi olduğunu savunan yazarlarda bulunmaktadır.<sup>[20]</sup> Sunulan çalışmada, anemi ile indifferansiyel karsinom histolojisi ve LDH düzeyi gibi kötü prognostik özellikler arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gösterilmiştir. Çalışmamızda, tedavi öncesi anemik hastalarda uzak metastaz oluşumunun arttığı bulunmuştur ( $p=0.002$ ). Bunlara ek olarak, tedavi öncesi anemik olan veya tedavi sırasında anemi gelişen tüm hastalarda, aneminin eritrosit süspanasyonu ile tedavi edilmiş olması nedeniyle sonuçlarımızın ikinci görüşü destekler nitelikte olduğunu düşünmekteyiz. Anemik hastalarda beş yıllık sağ kalım %24 olmasına rağmen, anemik olmayanlarda %49'dur ( $p=0.097$ ). Aradaki fark, hasta sayısının azlığı veya takip süresinin kısa olması nedeniyle istatistiksel anlamlılığa ulaşamamış olabilir.

Birçok malignite yanısıra nazofarinks kanseri tanılı hastalarda tedavi öncesi performans durumunun tedavi sonuçlarını etkilediği gösterilmiştir. Petrovich ve arkadaşları, ileri evre nazofarinks kanseri tanılı hastalarda performansın olumsuz prognostik faktör olduğunu bildirmiştir.<sup>[21]</sup> Sunulan çalışmada, ECOG performans durumunun tek değişkenli analizde, uzak metastaz oluşumu, genel sağkalımı ve lokal-bölgesel kontrol etkilediği gö-

rülmüş, çok değişkenli analizde ise sadece lokal-bölgesel kontrole etkisi devam etmiştir.

Sonuç olarak, lokal ileri evre nazofarinks kanserinde tedavi planlaması yaparken, tedavi etkinliğini arttırmak için gerek hastaya gerekse hastalığa ait prognostik faktörlerin bilinmesi büyük önem taşımaktadır. Bu çalışmalarda, evre III-IV nazofarinks kanseri tanılı hastalarda, çok değişkenli analizde uzak metastaz oluşumu ve genel sağkalıma ekili parametrenin tedavi öncesi LDH değeri, lokal-bölgesel kontrole etkili parametrenin ise ECOG performans durumu olduğu gösterilmiştir. Hasta sayımızın azlığı ve geriye dönük olması çalışmanın zayıf yönleridir. Bununla birlikte, lokal ileri evre nazofarinks kanserli hastalarda daha agresif tedavi biçimlerinin değerlendirdiği ve kötü prognostik faktörlerin araştırıldığı büyük randomize çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

### Teşekkür

Yazarlar, çalışmaya verikleri desteklerden dolayı Doç. Dr. Sevgi Eskiocak (Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı) ve Yrd. Doç. Dr. F. Nesrin Turan'a (Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı) teşekkür ederler.

### KAYNAKLAR

1. Chan AT, Teo PM, Johnson PJ. Nasopharyngeal carcinoma. *Ann Oncol* 2002;13(7):1007-15.
2. Teo PM, Kwan WH, Lee WY, Leung SF, Johnson PJ. Prognosticators determining survival subsequent to distant metastasis from nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* 1996;77(12):2423-31.
3. al-Sarraf M, Pajak TF, Cooper JS, Mohiuddin M, Herskovic A, Ager PJ. Chemo-radiotherapy in patients with locally advanced nasopharyngeal carcinoma: a radiation therapy oncology group study. *J Clin Oncol* 1990;8(8):1342-51.
4. Cheng SH, Tsai SY, Horng CF, Yen KL, Jian JJ, Chan KY, et al. A prognostic scoring system for locoregional control in nasopharyngeal carcinoma following conformal radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66(4):992-1003.
5. Turen S, Ozyar E, Altundag K, Gullu I, Atahan IL. Serum lactate dehydrogenase level is a prognostic factor in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma treated with chemoradiotherapy. *Cancer Invest* 2007;25(5):315-21.

6. Dimery IW, Peters LJ, Goepfert H, Morrison WH, Byers RM, Guillory C, et al. Effectiveness of combined induction chemotherapy and radiotherapy in advanced nasopharyngeal carcinoma. *J Clin Oncol* 1993;11(10):1919-28.
7. Garden AS, Lippman SM, Morrison WH, Glisson BS, Ang KK, Geara F, et al. Does induction chemotherapy have a role in the management of nasopharyngeal carcinoma? Results of treatment in the era of computerized tomography. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;36(5):1005-12.
8. Geara FB, Glisson BS, Sanguineti G, Tucker SL, Garden AS, Ang KK, et al. Induction chemotherapy followed by radiotherapy versus radiotherapy alone in patients with advanced nasopharyngeal carcinoma: results of a matched cohort study. *Cancer* 1997;79(7):1279-86.
9. Ma J, Mai HQ, Hong MH, Min HQ, Mao ZD, Cui NJ, 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(5):1350-7.
10. Liaw CC, Wang CH, Huang JS, Kiu MC, Chen JS, Chang HK. Serum lactate dehydrogenase level in patients with nasopharyngeal carcinoma. *Acta Oncol* 1997;36(2):159-64.
11. Kolev Y, Uetake H, Takagi Y, Sugihara K. Lactate dehydrogenase-5 (LDH-5) expression in human gastric cancer: association with hypoxia-inducible factor (HIF-1 $\alpha$ ) pathway, angiogenic factors production and poor prognosis. *Ann Surg Oncol* 2008;15(8):2336-44.
12. Swan F Jr, Velasquez WS, Tucker S, Redman JR, Rodriguez MA, McLaughlin P, et al. A new serologic staging system for large-cell lymphomas based on initial beta 2-microglobulin and lactate dehydrogenase levels. *J Clin Oncol* 1989;7(10):1518-27.
13. Jørgensen LG, Osterlind K, Genollá J, Gomm SA, Hernández JR, Johnson PW, et al. Serum neuron-specific enolase (S-NSE) and the prognosis in small-cell lung cancer (SCLC): a combined multivariable analysis on data from nine centres. *Br J Cancer* 1996;74(3):463-7.
14. Steyerberg EW, Keizer HJ, Fosså SD, Sleijfer DT, Bajorin DF, Donohue JP, et al. Resection of residual retroperitoneal masses in testicular cancer: evaluation and improvement of selection criteria. The ReHiT study group. Re-analysis of histology in testicular cancer. *Br J Cancer* 1996;74(9):1492-8.
15. Chatani M, Matayoshi Y, Masaki N. Radiation therapy of nasopharyngeal carcinoma: treatment results and prognostic factors. [Article in Japanese] *Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi* 1993;53(8):945-52. [Abstract]
16. Saif MW, A.D., et al., Serum alkaline phosphatase level as a prognostic tool in colorectal cancer: A study of 105 patients. *J Appl Res* 2005;5(1):88-95.
17. Prosnitz RG, Yao B, Farrell CL, Clough R, Brizel DM. Pretreatment anemia is correlated with the reduced effectiveness of radiation and concurrent chemotherapy in advanced head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61(4):1087-95.
18. Fazekas JT, Scott C, Marcial V, Davis LW, Wasserman T, Cooper JS. The role of hemoglobin concentration in the outcome of misonidazole-sensitized radiotherapy of head and neck cancers: based on RTOG trial #79-15. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;17(6):1177-81.
19. Brizel DM, Albers ME, Fisher SR, Scher RL, Richtsmeier WJ, Hars V, et al. Hyperfractionated irradiation with or without concurrent chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 1998;338(25):1798-804.
20. Yurut-Caloglu, V, Caloglu, M. Treatment of anemia by recombinant human erythropoietin in cancer patients undergoing radiotherapy *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology* 2008;4(4):199-207.
21. Petrovich Z, Kuisk H, Jose L, Barton RT. Advanced carcinoma of the nasopharynx. Treatment results. *Acta Radiol Oncol* 1981;20(4):245-51.