

## NAZOFARENKS KANSERİNDE RADYOTERAPİ

Uz. Dr. Ayşe HİÇSÖNMEZ\*

### ÖZET

Nazofarenks kanseleri daha yaygın olarak uzak doğuda görülmektedir. Undiferansiye karsinom en yaygın görülen histopatolojik tiptir. Tümör evrelemesinde komputize tomografi ve magnetik rezonans görüntüleme gereklidir. 90 % hastada lenf nodu metastazı vardır. 50 % hastada bilateraldir. Uzak metastaz akciğer, kemik ve karaciğere olur.

Standart tedavi radyoterapidir. Buna rağmen doz, fraksinasyon ve radyoterapi tekniği konusunda kabul edilmiş ortak bir protokol yoktur. Kemosensitif olduğu gösterilmiştir ama kemoterapinin yeri tam olarak belli değildir. Evreleme sistemindeki farklılıklar, endemik ve sporodik görülen tiplerdeki biyolojik davranış farklılığı yeni çalışmalarla eskilerin karşılaştırılmasını güçleştirmektedir.

Tedavi sonrası 2-3 yıl içinde lokal rekürrens görülebilir. Boyun rekürrenslerindeki en iyi tedavi seçeneği cerrahidir. Küçük lokal rekürrenslerde tekrar radyoterapi, brakiterapi veya cerrahi denenebilir.

**Anahtar Kelimeler:** Nazofarenks kanseri, radyoterapi.

### RADIOTHERAPY FOR NASOPHARYNGEAL CARCINOMA

#### ABSTRACT

Nasopharyngeal carcinoma is more common in East Asia. Undifferentiated carcinoma is the most common histopathologic type. The tumor is optimally assessed with computerized tomography and magnetic resonance imaging for staging. Lymph node metastases in the neck are present in 90 % of cases and are bilateral in 50 % of cases. Distant metastases involve the lungs, bone and liver.

Radiotherapy is accepted standart for treatment of nasopharyngeal carcinoma.

Nevertheless, there is no uniform opinion with regard to doses, fractionation, technique or use of chemotherapy. It is hardly possible to compare the results of recent and historical trials because of different staging systems and because nasopharyngeal cancer occurring in the Ocean-Asian region are biologically different to those in western countries.

Local recurrence manifest commonly within the first 2 to 3 years posttherapy. For patients who developed recurrence in the neck surgery provides good salvage. For small tumor in the nasopharynx, good results can be obtained with reirradiation therapy, brachytherapy or surgery.

**Key Words:** Nasopharyngeal carcinoma, radiation therapy

### NAZOFARENKS KANSERİNDE RADYOTERAPİ

Nazofarenks kanser etiyolojisinde diyet, viral ajanlar, genetik gibi çok sayıda faktör tanımlanmıştır. Güney Çin'deki Şangay, Hong Kong, Singapur ve Malezya, Endonezya, Vietnam, Tayland, Kuzey Afrika endemik bölgelerdir (1).

Nazofarengeal kanserin gelişmesinde Epstein Barr Virüs (EBV) üzerinde durulmaktadır. Old ve arkadaşları nazofarenks kanserli hastalarda anti-EBV antikollarını ilk defa göstermişlerdir. Moleküler biyolojinin hızla gelişimi ile birlikte EBV ilişkili peptidlerin in vitro olarak lenfoblastoid hücre kültürlerinde malign transformasyonu indüklediği gösterilmiştir(1). Simons ve arkadaşlarının adlandırdığı Singapur antijeni, BW 46 ve H2 antijeni gibi antijenlerin nazofarenks kanserinde (NFK) yüksek bulunması etiyolojideki genetik faktörleri güçlendirmiştir. H2 ve BW 46 antijeni birlikte pozitif olan kişilerde risk belirgin şekilde artmaktadır (1).

\* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi

En sık görülme yaşı 4. ve 5. dekattır. Erkek kadın oranı 2.3/1' dir.

### NAZOFARENKS KANSERİNİN KARAKTERİSTİK ÖZELLİKLERİ:

Sigara ve alkol kullanımı ile ilişkisi yoktur. Hastalar genellikle genç erkek ve kadınlardır. Histopatolojik farklılık vardır. Yüksek olasılıkla tanı sırasında nodal tutulum ve bilateral tutulum vardır. Radyoterapi (RT) ve kemoterapiye (KT) sensitiftir. Diğer baş-boyun kanserlerine göre daha iyi 5 yıllık sağkalım gösterir (2).

#### PATOLOJİ:

WHO NFK' i 3 tipe ayırır (3);

Tip I – keratinize skuamöz hücreli karsinoma

Tip II – non-keratinize skuamöz hücreli karsinoma

Tip III – indiferansiye karsinoma

En sık görülen tip III' dür. Tip I Kuzey Amerikada bulunur. Tip II ve III uzak metastaz olasılığı yüksek olmasına rağmen daha radyosensitif olduğu için sağkalım analizinde tip I' e göre daha iyi prognoz gösterir. Tip I karsinomlarda T3-T4 tümör olasılığı daha yüksektir. İndiferansiye gruptaki lenfoepitel-yomada prognoz daha iyi bulunmuştur.

#### MAJOR PROGNOSTİK FAKTÖRLER:

Tümör büyüklüğü ve lenf nodu tutulumu esas prognostik faktörlerdir. Sağkalımı azaltan diğer faktörler; yaş, nonlenfoepiteliyal histoloji, tanı ile RT başlangıcı arasındaki süre, lokal bölgesel relaps, EBV antikoru tespiti (4).

Tanıdan sonraki 5 yıl içinde rekürrens görülebilmektedir. İkinci primer olasılığı diğer baş boyun bölge tümörlerine göre daha azdır(4).

#### EVRELEME:

1960' larda Ho tarafından uzun yıllar kullanılan uluslararası bir evreleme sistemi geliştirildi. Bu sistem hastalığın doğal seyri gözönüne alınarak ve otopsi gözlemlerine göre yapılmıştı (4). Ho klasifikasyonunda 5 evre ve 3 tümör evresi bulunuyordu ve kompüterize tomografi (CT) bulguları dikkate alınmamıştır. Ho' ya göre NFK' i submukozal yayılımı nedeniyle sınırlarının net ayrılamayacağı göz

önüne alınarak NF' de sınırlı tüm tümörler T1 olarak değerlendirilmişti.

.. Son olarak bu evreleme sistemi UICC (AJCC) (American Joint Cancer Committee) tarafından değiştirildi. Parafarengeal uzanımın prognozdaki önemi ile lokal başarısızlık ve uzak metastaz yönünden bağımsız bir prognostik faktör olduğu saptandı (5,6). 1988-1997 UICC evrelemesindeki farka göre T1-T2 tümör T1 olarak; T3 ise T2 olarak değiştirildi. 1997' den önceki UICC evrelemesinde T1-T2 arasında lokal ve uzak rekürrens arasında ve sağkalımda bir fark yoktu.

1997' den önceki boyun (N) evrelemesi diğer baş boyun kanserleri ile aynıydı. Supra klavikuler lenf nodu (SKF) metastazı olası uzak metastaz olasılığını artırdığı için N3b, 6 cm' den büyük lenf nodu N3a olarak tanımlandı (7).

Lee(8) retrospektif olarak kendi verilerinin N evrelerini karşılaştırdı. Sonuçta her iki N evreleme sistemi birbiri ile korelasyon gösteriyordu. Nod pozitif hastalarda lokal rekürrens olasılığı yüksek bulunuyordu.

#### TEDAVİ:

Standart tedavi radyoterapidir. RT planı parafarengeal uzanım, kavernoöz sinüse yayılım, optik sinir ve kiazmanın yakınlığı, boyun bölgesindeki alanların çakışması nedeniyle uygun teknik ve dikkat gerektirmektedir.

CT ve Magnetic Resonans Images (MRI) gibi modern görüntüleme tekniklerinin kullanımı RT' de dramatik değişiklikler sağladı. Cellai ve arkadaşları(9) CT ile parafarengeal uzanım tespitinin sonuçları olumlu etkilediği göstermişlerdir.

Sham ve Choy (10) NFK tedavi planında parafarengeal uzanımın lokal kontrol üzerinde önemli prognostik faktör olduğunu göstermişlerdir. CT kullanarak parafarengeal uzanımı 4 kategoriye ayırmışlar, ekstansiyon derecesinin önemli olduğunu vurgulamışlardır.

1. Medial pterigoid plateden lateral karotit artere uzanım,

2. Medial pterigoidden styloid proçese uzanım,

3. Lateral pterigoid adeleden mandibula ramusunun posterioruna uzanım.

NFK'lerinde bir doz cevap ilişkisi vardır. Fletcher(11) tümör kontrolü ile RT dozu arasında bir ilişki kurmuştur. 50 Gy ile T1 lezyonların sadece % 60'ının kontrol edilebildiği gösterilmiştir. MD Anderson Kanser merkezinde T1-T2'lerde 60 Gy, T3-T4'lerde 70Gy RT ile %29 uzak metastaz, % 20 lokal rekürrens, % 13 bölgesel rekürrens saptanmıştır(12). T1-T2 lezyonlarda 5-7.5 Gy boost dozunun lokal rekürrensi %6 oranında azalttığı saptanmıştır. Teo ve arkadaşları(13) erken evre NFK'de external RT sonrası HDR ICRT ( high dose rate intracaviter radyoterapi) ile boost tedavisi sonucu daha iyi lokal kontrol sağlamışlardır.

Yan ve arkadaşları (14) yaptıkları randomize çalışmada; T1-T2-T3 hastalarda 70Gy eksternal RT'den 10-14 gün sonra biopsi sonucu pozitif gelen 30 hastaya 2.5 haftadan daha uzun bir sürede 20 Gy/5frk boost verilecek şekilde randomizasyon yapmışlar. Biopsi negatif grupta lokal rekürrens %4, biopsi pozitif grupta %6, boost verilmeyen grupta %36 bulunmuştur. Yan ve arkadaşları 70 Gy primer RT sonrası 2 haftada komplet cevap alınan hastalarda boost dozunun bir faydası olmayacağını ortaya koymuşlar.

Bütün bu çalışmalar bize erken evre NFK'de bir doz-cevap ilişkisi olduğunu göstermektedir. Bu çalışmalar 3D konformal tedavi ve değişik boost tekniklerinin denenmesine zemin hazırlamaktadır.

### DEĞİŞİK FRAKSİYON ŞEMALARI VE KONKOMİTANT BOOST:

Lokal kontrolü iyileştirmek amacıyla çeşitli fraksiyon şemaları ile beraber doz eskalasyon çalışmaları yapılmaktadır. Farklı fraksiyon şemalarının etkisi iyi planlanmış randomize çalışmaların olmaması nedeniyle net değildir. Hastalığın endemik olarak görüldüğü Güneydoğu Asya'da insidansın çok yüksek olması ve ekonomik nedenlerle yapılan hipofraksiyone ve split tedavilerdede komplikasyon oranı yüksek bulunmuştur.

Akselere fraksiyon ile konvansiyonel fraksiyonun karşılaştırıldığı tek randomize çalışma nörolojik komplikasyonların ciddi olması nedeniyle 159 hastada erken kapatılmıştır (14). Bu çalışmada T1-T2-T3 N0-N1  $\leq$  4cm ( Ho evreleme) NFK'li hastalar konvansiyonel frk ile 75Gy, akselere frk ile 77-84Gy olacak şekilde randomize edilmişler. Genel sağkalım, RFS (nüksüz sağkalım), lokal

nüksüz ve uzak metastazsız yaşam açısından 2 grup arasında fark tespit edilmemiş. Akselere kolda ciddi oranda yüksek temporal lop nekrozuna rastlanmış, akselere frk tedavide iki boyutlu planlama ile bir fayda sağlanmadan radyasyona bağlı SSS komplikasyonunun arttığı sonucuna varılmıştır.

NFK'li hastalarda iki farklı zaman diliminde iki farklı frk şeması ile yapılan RT karşılaştırılmış ve akselere RT ile tedavi edilenlerde lokal-bölgesel kontrol ve sağkalım daha yüksek bulunmuş. Wang'ın bu çalışmasında oldukça yüksek oranda grade 3-4 mukozit görülmüş(15).

Akselerasyon sağlamanın yollarından biride haftalık tedavi günü sayısını artırmaktır. Lee ve arkadaşlarının(16) retrospektif bir analizinde haftalık 5 ve 6 günlük RT karşılaştırılmış. Subgrup analizinde T3-T4 tümörlerde daha iyi lokal kontrol sağlandığı bildirilmiştir.

Mukoz membran reaksiyonlarının yoğunluğu NFK'nin tedavisinde pür akselere ışınlamayı güçleştirmektedir. Bu nedenle akselere frk bir varyantı olarak konkomitant boost denilen bir teknik geliştirilmiştir. Bu teknik ile geniş alan içindeki boost yapılacak bölgeye günde ikinci uygulama ile RT verilmektedir. Böylece akselere tedavi gören volüm azalmış olur. NFK'de konkomitant boost tedavi için uygun zamanın tedavinin son 2-2.5 haftası olduğu bildirilmiş. Akselere tümör repopulasyonunun RT başlangıcından yaklaşık 30 gün sonra ortaya çıktığı, bu sürede hala yaşamakta olan tümör hücrelerinin daha önceki proliferasyonlarından daha fazla bir exponansiyel bir hızla proliferere oldukları, bu nedenle günde 2 defa ışınlamanın bu noktada önemli olacağı bildirilmiş.

Bu konuda Memorial Slean-Kattering Cancer Centre'da yapılan non-randomize bir çalışmada; Stage II-IVb 50 NFK'li hasta 1.8Gy/frk 1-6 hafta + 5-6. hafta 1.6Gy/frk + eşzamanlı 100mg/m<sup>2</sup> 1. ve 22. günler sisplatin + bir grup 3 kür adj KT protokolü ile tedavi edilmiş. Lokal kontrol ve sağkalımın konvansiyonel gruba göre daha iyi olduğu gösterilmiştir(17).

Eldeki veriler 120cGy/frk ile uygulanan hiperfraksiyone RT'nin güvenli olduğunun, akselere hiperfraksiyone tekniğin NFK için uygun olmadığı yönündedir. Optimal bir fraksiyon henüz netleşmemiştir. Gelecekte

akselere hiperfraksiyone tedavinin 3 boyutlu konformal veya IMRT planlama ile kullanılması uygun gibi görünmektedir. Akselerasyonun haftada 6 frk ile sağlanmasının, fraksiyonlar arası süreyi 24 saat tutarak nöral doku için maksimum subletal hasar tamirine olanak sağlanmakta ve nöral komplikasyon azaltılarak lokal kontrolün artırılması amaçlanmaktadır.

#### **KEMOTERAPİ:**

NFK'deki tedavi başarısızlığı lokal-bölgesel veya sistemik olabilir. Geç rekürrens eğilimi dikkati çeker. Erken evre hastalıkta definitif RT başarılıdır. Olumsuz prognostik faktörlerin başında; WHO I histoloji, masif veya SKF nod tutulumu, kraniyel sinir yada kafa tabanı tutulumu gelmektedir.

Yakın zamandaki çalışmalar NFK'nin KT'ye duyarlı olduğunu göstermiştir. Sisplatin ve antrasiklin içeren rejimler en aktif rejimlerdir. Metastatik hastalardaki faz II çalışmalarda %19 tam cevap, % 80 toplam cevap elde edilmiştir. Metastatik hastalıkta % 13 uzun süreli sağkalım elde edilmiştir.

#### **NEOAJUVAN KEMOTERAPİ:**

Bu konuda 3 büyük randomize çalışma vardır. Birinci çalışma Nasopharynx Cancer Study Group VUMCA I çalışmasıdır(18). 1996'da ilk sonuçları yayımlanan bu çalışmada 3kür BEC KT+RT, tek başına RT ile karşılaştırılmıştır. WHO tip II-III N2-N3 339 hasta; Bleomisin 15mg/m<sup>2</sup> bolus IV, takiben 5 gün 12mg/m<sup>2</sup> infüzyon, epirubisin 70 mg/m<sup>2</sup> IV bolus, sisplatin 100mg/m<sup>2</sup> 1 saat infüzyon 1. gün. 3 haftada bir 3 kür takiben konvansiyonel frk RT 66-70 Gy uygulanmıştır. Ortalama takip 49 ay. KT sonrası cevap %91, %47 komplet, %44 parsiyel cevap elde edilmiştir. RT'den 3 ay sonraki değerlendirmede; kombine grupta %55, RT grubunda %34 p<0.01 cevap alınmıştır. Median takip süresinde tumor rekürrens yada progresyon hızı kombine kolda % 32.7, RT kolunda %54.7 p<0.01saptanmıştır.

Bu çalışmanın 6 yıllık sonuçlarına göre; KT kolunda hastaliksız yaşamda belirgin bir iyileşme gözlenmiştir: (%41-%30) KT kolunda %8 tedaviye bağlı ölüm görülmüş, daha az uzak ve lokal bölgesel rekürrense rağmen ciddi tosisite nedeniyle ölüm olması genel sağkalımı iyileştirme yönünde yetersiz kalmıştır(19).

Chan ve arkadaşlarının (20)1988-1991 yılları arasında 82 hasta üzerinde yaptıkları

randomize çalışmada; patolojik olarak WHO tip III, HO evrelemesine göre N3 veya  $\geq 4$ cm hastalara Sisplatin 100mg/m<sup>2</sup> 1. gün, 5 FU 1000mg/m<sup>2</sup> 3 gün infüzyon 2 kür arkasından 66 Gy RT +/- brakiterapi uygulanmış. Sonuçta KT ile % 81 cevap ( %19 komplet cevap) + RT % 100 cevap, tek başına RT ile % 95 cevap saptanmış. 60 aya tamamlanan takip sonrası; sağkalım, hastaliksız sağkalım ve nüks paterni arasında fark saptanmamış. KT'nin daha az etkili özellikte olmasının bu düşük komplet cevap nedeni olabileceği, bunda genel sağkalıma bir etki gösteremediği sonucuna varılmıştır.

Asia-Oceanian Clinical Oncology Association çalışmasında stage III-IV, herhangi bir nodal tutulum veya N> 3cm WHO tip II-III olan 334 hastaya sisplatin 60mg/m<sup>2</sup> 1. gün epirubisin 110mg/m<sup>2</sup> 1. gün 3 haftada bir olacak şekilde 2. kür, sonrası parsiyel cevap alınanlarda 3. kür takiben 70 Gy RT verilmiştir(21). KT'ye cevap % 84, %18 komplet cevap, 3 yılda hastaliksız sağkalımda iyileşme eğilimi var (% 59-%47 p=0.06). Genel sağkalıma katkı saptanmamış. Subgrup analizinde N  $\geq 6$ cm olan grupta sağkalım ve DFS'in KT kolunda iyileştiği gözlenmiş. Bu çalışmada kombine tedavi için risk gruplarının tanımlanması gerektiği vurgulanmış. RT tekniğinin standart olmaması, KT'nin yeterli olmaması evreleme ve cevapda CT'nin tam kullanılmaması, ileri evre hastaların katılmış olması olumsuz sonuçlar için neden olarak gösterilmiştir.

Ma ve arkadaşlarının(22) randomize çalışmasında; 456 Stage III-IV hastaya sisplatin 100mg/m<sup>2</sup> 1. gün, bleomisin 10mg/m<sup>2</sup> 1-5, 5FU 800 mg/m<sup>2</sup> 5 gün devamlı infüzyon 2 veya 3 kür takiben 70Gy RT verilmiş. KT'e cevap oranı %82.6, komplet cevap oranı % 13.7, 5 yıllık sağkalım KT+RT kolunda % 63, RT kolunda % 56 p=0.11 saptanmış. 5 yıllık DFS % 59 KT+RT, % 49 RT p=0.05 saptanmış. Uzak metastaz yönünden iki grup arasında fark bulunamamış. Uzak metastaz eradikasyonu için 2-3 kür neoadjuvan KT yeterli değil sonucuna varılmış. Genel sağkalımda fark saptanamamıştır.

#### **KONKOMİTAN KEMORADYOTERAPİ:**

RTOG Faz II çalışmasında lokal ileri, inoperabl başboyun kanserli 124 hastaya (27 NFK'li hasta) sisplatin 100mg/m<sup>2</sup> 1., 22., 43. günler ve eş zamanlı RT planlanmıştır. %89

komplet cevap, 5 yıllık sağkalım %55, kontrol grubuna göre üstün bulunmuştur. NFK'li grubun sağkalımı diğer baş boyun bölgelerine göre daha iyi bulunmuştur(23).

Intergroup 0099 çalışmasında(24); 193 hastaya Sisplatin 100mg/m<sup>2</sup> 1., 22., 43. günler RT 70 Gy ile eş zamanlı, RT sonrası Sisplatin 80mg/m<sup>2</sup> 1. gün, 5FU 1000mg/m<sup>2</sup> 1-4 gün infüzyon 4 haftada bir 4 kür olacak şekilde tedavi verilmiş. KT kolundaki progresyonsuz ve toplam sağkalımdaki belirgin üstünlük nedeniyle çalışma erken sonlandırılmış. 3 yıllık PFS %24 vs %65 p<0.001 3 yıllık sağkalım % 47 vs %78 p<0.0005 kombine tedavi lehine saptanmış. Bu çalışmadaki hastaların %24'ünün histolojisinin WHO tip I olması endemik bölgedeki çalışmalarla kıyaslanmayı zorlaştırmıştır. Bu çalışmanın 5 yıllık sonuçları % 37 vs % 68 p<0.00 bir kombine tedavi lehine bulunmuş. Genel sağkalım sonuçları cinsiyet, T evresi, N evresi, performans durumu ve WHO histolojik tipine göre analiz edilmiş. İstatistiksel fark sadece histolojik tipde bulunmuş. Tip I %37, Tip II %54, Tip III %64. Kombine kolun RT'ye üstün olduğu sonucuna varılmıştır (25).

Chan ve arkadaşlarının randomize çalışmasında(27); Ho N2, N3 veya N1 >4cm 321 hastaya konvansiyonel RT + parafarengial boost planlanmış. RT + sisplatin 40mg/m<sup>2</sup> haftada, 8 haftaya kadar verilmiş. İlk sonuçlar 2 yıllık DFS'da belirgin fark; %62 vs % 78 p<0.01 kombine kol lehine ortaya çıkmış.

Bu çalışmanın detaylı sonuçları 2002'de yayımlandı. T1-T2 için iki kol arasında bir fark saptanmadı. T3 için RT+KT kolu lehine belirgin bir fark mevcuttu P=0.0075. İlk lokal rekürrens zamanı açısından T1-T2-T3 arasında fark yoktu. İlk uzak metastaz zamanı açısından T1-T2 arasında fark yoktu. T3' llerde KT kolu lehine anlamlı fark saptandı. Sonuçta iki kol arasında progresyonsuz sağkalım çok farklı değildi. İleri evrede bir yararlanım sözkonusu olduğu, tolerabl toksisite nedeniyle ileri evreye standart tedavi olarak konkomitan KT+RT önerilebilir sonucuna varılmıştır(27)

Tayvan'dan(28) Faz III Randomize bir çalışmada evre III-IV ( ACJJ) 284 hasta; RT ile 20mg/m<sup>2</sup> sisplatin 1 gün + 400 mg/m<sup>2</sup> 5-FU 96 saat infüzyon 1 ve 5. haftalar konkomitan olarak uygulanmış. 2 ay sonraki komplet cevap KT+RT kolunda %95, RT kolunda % 85.3 p=0.0449. Konkomitan KT RT'nin tümör

üzerine etkisini arttırmaktadır sonucuna varılmış. 65 aylık ortalama takip süresinde tumor relaps konkomitan kolda %26.2 , RT kolunda % 46.2 bulunmuş. 5 yıllık genel sağkalım % 72.2 vs % 54.2, 5 yıllık PFS % 71.6 vs % 53 p 0.0012, 5 yıllık DFS % 89.3 vs % 72.6 p 0.0009 konkomitan kol lehine saptanmış. Konkomitan kolda daha iyi bölgesel kontrol ve uzak met kontrolü var ama istatistiksel fark bulunamamış. 5 yıllık boyun DFS % 96.8 vs % 92.1 p 0.1716 bulunmuş. Bu çalışma endemik bölgedeki konkomitan tedavinin pozitif etkisini gösteren ilk çalışma. Sonuçları daha iyileştirmek için neoadjuvan veya adjuvan KT'nin bu protokole eklenmesi gerektiği sonucuna varılmıştır.

Singapur ve Hong Kong'da Konkomitan + adj KT ile ilgili devam eden ve tamamlanmış çalışmalar bulunmaktadır. National Medical Research Council, Singapore (NMRC)-SQN)01, EU98047 metastazı olmayan lokal ileri nazofarinks kanserli hastalarda tek başına RT veya konkomitan KT takiben adjuvan KT faz III randomize çalışması devam etmektedir.

#### ADJUVAN KEMOTERAPİ:

Bu konuda 1980'lerde yapılan birçok küçük faz II çalışma var. Rossi ve arkadaşlarının(29) randomize 229 hastalı çalışmasında RT vs RT + 6 kür vinkristin+ doksorubisin+ siklofosamid uygulanmış. Uzak metastazı azaltmada muhtemel bir fayda olabileceği ortaya çıkmış. KT rejiminin sisplatin içermemesi nedeniyle inefektif olarak değerlendirilmiştir.

Baş boyun kanserlerinde yapılan adjuvan KT'li çalışmaların metaanaliz sonucuna göre bir fayda sağlanmadığı gösterilmiştir. Bu çalışmalar tek NFK çalışmalarını içermemektedir(30).

Tayvandan bildirilen Faz III randomize çalışmada; evre IV ( UICC) 157 hastaya RT vs RT + adj sisplatin + 5FU + leucoverin protokolü uygulanmış. Ortalama takip süresi 49.5 ay. 5 yıllık genel sağkalım % 60.5 RT vs % 54.5 RT+KT, DFS % 49.5 vs % 54.4 bulunmuş. Adjuvan alan grupta daha az sistemik relaps gözlenmiş(31).

Sonuç olarak erken evre hastalıkta ( stage I-II) RT tek başına kür sağlamak için yeterli olmakla birlikte lokal ileri evre (stage III-IV) grupta KT+RT kombinasyonu endikedir. KT'nin zamanlaması tam belli olmamakla

birlikte daha çok çalışma gereklidir. Uzak metastazlı hastada KT ile palyatif tedavi yapılabilmektedir.

### NÜKS TEDAVİSİ:

Lokal nüksde kullanılan temel tedavi tekrar ışınlamadır. Yapılan çalışmalarda yüksek doz reirradiyasyon ile oldukça iyi sonuçlar sağlanmış. 60 Gy ve üstü ışınlamada +/- brakiterapi verilen grupta 5 yıllık sağkalım % 45, 50 Gy ve altında ise 5 yıllık sağkalım % 0 bulunmuş. Geç komplikasyon oranı % 9-39 saptanmıştır(32).

İlk RT uygun şartlarda, modern planlama tekniği kullanılarak, uygun dozlarda yapılmış ise rekürrens varlığı bu tümörün çok radyorezistan olduğunu gösterir. Yüksek kümülatif dozlar yüksek komplikasyon riski taşımaktadır.

Primer tedaviden 2 yıldan daha uzun sürede nüks eden hastalarda 5 yıllık sağkalım

% 66, 2 yıldan daha az olanlarda % 13 bulunmuştur. Tümör büyüklüğü, primer tedavi ile arasında geçen süre, performans durumu, cilt ve yumuşak doku komplikasyon varlığı tedavi sonuçlarını etkilemektedir.

IMRT, KT, brakiterapi, stereotaktik RT gibi tekniklerle boost tedaviler denenmektedir.

Brakiterapi intertisiyel veya intrakaviter olarak uygulanmaktadır. Yapılan retrospektif çalışmalarda intertisiyel ile daha iyi sonuçlar elde edilmiştir.

Hala tartışmalı olan brakiterapi rutin olarak ilk tedavide eklenmeli midir? Teo, Wang ve Levendag çalışmalarında önermektedirler. Alternatif uygulama olarak rezidü yada rekürrenste verilebilir. Brakiterapi dozu hakkında net bir bilgi yoktur. Bu doz frk şemalarına ve eksternal RT dozuna göre değişmektedir.

### KAYNAKLAR

- 1- Vincent T. DeVita Jr., Samuel Hellman, Steven A. Rosenberg. Cancer Principles and Practice of Oncology 6th edition Philadelphia USA, 2001;824-832.
- 2- Haytem A, Muhyi Al Sarraf, FRCPC Nasopharyngeal Cancer, Hematology/Oncology Clinics of North America 1999;13(4):837-847.
- 3- Shanmugaratnam K, Sabin LH. The World Health Organization Histological Classification of Tumors of the Upper Respiratory Tract and Ear. A Commentary on the Second Edition, Cancer 1990;71:2689-2697.
- 4- Mould RF, and THPTAI, FRCR, FRCPC. Nasopharyngeal Carcinoma: Treatments and Outcomes in the 20 th Century. The British Journal of Radiology 2002;75:307-339.
- 5- American Joint Committee on Cancer (AJCC) Manual of Staging of Cancer Philadelphia, PA:JB Lippincott 1983,1988,1992 and 1997.
- 6- Teo PML, Yu P, Lee WY et al. Significant prognosticators After Primary Radiotherapy in 900 Nondisseminated Nasopharyngeal Carcinoma Evaluated by Computer Tomography. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1996;36:291-304.
- 7- International Union Against Cancer (UICC) TNM Classification of Malignant Tumors. Geneva, Switzerland, New York, 1997.
- 8- Lee AWN, Foo W, Poon YF et al. Staging of Nasopharyngeal Carcinoma: Evaluation of N Staging by Ho and UICC/AJCC Systems. Clin Oncol 1996;8:146-154.
- 9- Cellai E, Olmi T, Chavacci A et al. Computed Tomography in Nasopharyngeal Carcinoma. Impact on Survival. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1990;19:929.
- 10- Sham JST, Choy D. Prognostic Value of Paranasopharyngeal Extension of Nasopharyngeal Carcinoma on Local Control and Short Term Survival . Head and Neck. 1991;13:298.
- 11- Chu AM, Flynn MB, Achino E. et al. Irradiation of Nasopharyngeal Carcinoma: Correlation with Treatment Factors and Stage. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1984;10:2242-249.

- 12- Teo PML, Leung SF, Lee WY et al. Intracavitary Brachytherapy Significantly Enhances Local Control of Early T Stage Nasopharyngeal Carcinoma: The Existence of a Dose Tumor Control Relationship Above Conventional Tumorocidal Dose. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;46:445-458.
- 13- Yan JH, Xu GZ, Hu YH et al. Management of Local Residual Primary Lesion of Nasopharyngeal Carcinoma : II. Results of Prospective Randomized Trial on Booster Dose. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1990;18:295-298.
- 14- Teo PM, Leung SF, Chan AT et al. Final Report a Randomized Trial on Altered Fractionated Radiotherapy in Nasopharyngeal Carcinoma Prematurely Terminated. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;48:1311-1322.
- 15- Wang CC. Accelerated Hyperfractionation Radiation Therapy for Carcinoma by Significant Increase in Neurologic Complications: Int of the Nasopharynx Techniques and Results. *Cancer.* 1989;63:2461-2467.
- 16- Lee AW, Sue W, You T et al. Retrospective Analysis on Treating Nasopharyngeal Carcinoma with Accelerated Fractionation ( 6 fraction per week) in Comparison with Conventional Fractionation ( 5 fraction per week):Report on 3 Year Tumor Control and Normal Tissue Toxicity. *Radiother Oncol.* 2001;58:121-130.
- 17- Walden SL, Zelefsky MJ, Kraus DH et al. Accelerated Concomitant Boost Radiotherapy and Chemotherapy for Advanced Nasopharyngeal Carcinoma. *J Clin Oncol.* 2001;19:1105-1110.
- 18- Preliminary Results a Randomized Trial Comparing Neoadjuvant Chemotherapy ( Cisplatin, Epirubicin, Bleomycin plus Radiotherapy vs Radiotherapy Alone in Stage IV ( $\geq$ 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(3):1482.
- 19- El Guadari B. Final Results of the VUMCA I Randomized Trial Comparing Neoadjuvant Chemotherapy Plus Radiotherapy to Radiotherapy Alone in Undifferentiated Nasopharyngeal Carcinoma. *Proc Am Jo Clin Oncol.* 1998;17:1482.
- 20- Chan AT, Teo PM, Johnson PJ. Controversion in the Management of Loco-Regional Advanced Nasopharyngeal Carcinoma. *Curr Opin Oncol.* 1998;10:219.
- 21- Daniel TT, Chua MB, Joathan ST et al. Preliminary Report of the Asian-Oceanien Clinical Oncology Association Randomized Trial Comparing Cisplatin and Epirubicin Followed by Radiotherapy vs Radiotherapy Alone in the Treatment of Patients with Locoregionally Advanced Nasopharyngeal Carcinoma. *Cancer.* 1998;83(11):2270-2282.
- 22- Ma J, Wai HG, Hang WH 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):1350-1357.
- 23- Al-Sarraf M, Pajak TF, Cooper JS et al. Chemo-Radiotherapy in Patients with Locally Advanced Nasopharyngeal Carcinoma: A Radiation Therapy Oncology Group Study. *J Clin Oncol.* 1990;8:1342-1351.
- 24- Al-Sarraf M, LeBlanc M et al. Chemoradiotherapy vs Radiotherapy in Patients with Advanced Nasopharyngeal Cancer : Phase III Randomized Intergroup Study 0099. *J Clin Oncol.* 1998;16(4):1310-1317.
- 25- Al-Sarraf M, LeBlanc M et al. Superiority of five year survival with chemo-radiotherapy (CT-RT) vs Radiotherapy in Patients with Locally Advanced Nasopharyngeal cancer (NPC). Intergroup (0099) (SWOG 68892, RTOG 8892, RTOG 8817, ECOG 2388) Phase III Study: Final Report ( abstract #905). *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2001;10:127a.
- 26- Chan AT, Teo PM, Ngan RK et al. Phase III Randomized Trial Comparing Concurrent Chemotherapy-Radiotherapy Compared with Radiotherapy Alone in Locoregionally Advanced Nasopharyngeal Carcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2000 basimda.
- 27- Chan AT, Teo PM et al. Concurrent Chemotherapy-Radiotherapy Compared with Radiotherapy Alone in Locoregionally Advanced Nasopharyngeal Carcinoma : Positive effect on Overall and Progression Free Survival. *J Clin Oncol* 2002;8:2038-2044.
- 28- Lin JC, Jan LS, Hsu CY et al. Phase III Study Of Concurrent Chemoradiotherapy vs Radiotherapy Alone for Advanced Nasopharyngeal Carcinoma: Positive Effect on Overall and Progression Free Survival. *J Clin Oncol* 2003;21(4):631-637.

- 29- Rossi A, Molineri R, Boracchi P et al. Adjuvant Chemotherapy with Vincristine, Cyclophosphamide and Doxorubicin After Radiotherapy in Loco regional Nasopharyngeal Cancer : Result of a 4 Year Multicenter Randomized Study. *J Clin Oncol* 1988;10:1401.
- 30- Pignon JP. Chemotherapy Added to Locoregional Treatment for Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Three Metaanalysis of Updated Individual Data. MACH-NC Collaborative Group. Metaanalysis of Chemotherapy Head and Neck Group. *Lancet* 2000;355:949-955.
- 31- Chi KH, Chang YC et al. Phase III Study of Adjuvant Chemotherapy in Advanced Nasopharyngeal Carcinoma Patient. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52(5):1238-1244.
- 32- Wang CC. Reirradiation of Recurrent Nasopharyngeal Carcinoma Treatments Techniques and Results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987;13:953-956.