

İkinci Seri Radyoterapi Uygulanan Nazofarenks Kanserli Hastalarda Tedavi Sonuçlarımız ve Prognostik Faktörler

TREATMENT RESULTS AND PROGNOSTIC FACTORS FOR NASOPHARYNGEAL CARCINOMA AFTER RE-IRRADIATION

Hasan Oğuz ÇETİNAYAK¹, Adem ŞENGÜL², Volkan SEMİZ¹, Aslı ÇAKIR³, Nuri KARABAY⁴, Zümre ARICAN ALICIKUŞ¹, Merve TEKER¹, Fadime AKMAN¹

¹ Dokuz Eylül Üniversitesi Radyasyon Onkolojisi AD.

² İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Birimi

³ Dokuz Eylül Üniversitesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları AD.

⁴ İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Birimi

ÖZ

Amaç: Yerel ve/veya bölgesel yineleme sonrası ikinci seri radyoterapi (İSRT) uygulanan nazofarenks kanserli hastalardaki tedavi sonuçlarımızı retrospektif olarak irdelemektir.

Gereç ve Yöntem: 1991 ve 2018 yılları arasında nazofarenks kanseri için definitif radyoterapi ± kemoterapi aldıktan sonra lokal ve/veya bölgesel yineleme saptanan 44 hastadan 27'sine ikinci seri radyoterapi uygulanmış ve çalışmaya dahil edilmiştir.

Bulgular: İlk tedavi sonrası medyan takip 49 (13-255) aydır. Primer radyoterapi sonrası yinelemeye kadar geçen süre medyan 18 ay (3-216) olup, 20 (%74) hastada yerel, 5 (%19) hastada bölgesel ve 2 (%7,4) lokal ve bölgesel yineleme saptanmıştır. İSRT, 16 (%59) hastaya konvansiyonel, 5 (%18) hastaya konformal, 4(%11) hastaya VMAT ve 2(%7) hastaya Stereotaksik Radyoterapi tekniği kullanılarak, medyan 30 (4-35) fraksiyon ve 2 Gy (2-7) fraksiyon dozu ile medyan toplam doz 60 Gy (15-70) olacak şekilde uygulanmıştır. RT sonrası yanıt değerlendirmede; 7 (%26) tam yanıt, 11 (%41) kısmi yanıt ve 9 (%33) hastada progresyon saptanmıştır. İki-5 yıllık genel sağ kalım oranları sırasıyla %85-%47, yineleme sonrası ise %44-%24'dür. İSRT sonrası 2 ve 5 yıllık progresyonsuz sağ kalım oranları ise %34 ve %20'dir. Tek değişkenli analizde; genel sağkalım için, yinelemeye kadar geçen süre ($p < 0,001$), ISRT doz ($p=0,048$); PSK'da ise, ISRT tekniği ($p= 0,01$), yenilemeye kadar geçen süre ($p<0,001$), ISRT doz ($p=0,002$) anlamlı olarak saptanmıştır. Çok değişkenli analizde sadece yinelemeye kadar geçen süre ($p<0,001$) istatistiksel anlamlı bulunmuştur.

Sonuç: Sınırlı sayıda hasta olmasına rağmen sağkalım oranları tatmin edici bulunmuştur. Gelecekte teknolojik gelişmelerin de yardımıyla bu tür yüksek riskli hastalıklarda daha az yan etki ile daha iyi sağkalım oranları elde edilebilecektir.

Hasan Oğuz ÇETİNAYAK

Dokuz Eylül Üniversitesi Radyasyon Onkolojisi AD. İzmir/ Türkiye

E-posta: ocetinayak@yahoo.com

<https://orcid.org/0000-0002-8823-8341>

Anahtar Sözcükler: Nazofarenks kanseri, İkinci Seri Radyoterapi, Prognostik Faktör

ABSTRACT

Introduction: To investigate the treatment results of re-irradiation for local and/or regional relapse of nasopharyngeal cancer.

Methods: There were forty four patients between 1991 and 2018 who recurred locally and/or regionally after receiving definitive radiation ± chemotherapy for nasopharyngeal cancer. Twenty-seven of them received reirradiation and were recruited in our study.

Results: Median follow-up period after the first treatment was 49 (13-255) months. Twenty patients (74%) locally, 5 (19%) regionally, and 2 tumors (7.4%) recurred both locally and regionally recurrence. Seven (26%) had complete, 11 (41%) had partial, and 9 (33%) patients had progressive response after re-irradiation. Overall survival for 2 and 5 years was 85% and 47% from the first treatment and 44% and %24 from recurrence. 2 and 5 years were 34% and 20%, respectively. Univariate analyses for overall survival showed statistical significance for interval between first treatment and recurrence ($p < 0.001$) and re-irradiation dose ($p = 0.048$) while it was re-irradiation technique ($p = 0.01$), interval between first treatment and recurrence ($p < 0.001$) and re-irradiation dose ($p = 0.002$) for progression-free survival. Time to recurrence ($p < 0.001$) was found to be statistically significant at multivariate analysis.

Conclusion: Survival rates are found to be satisfying despite the limited number of patients. Better survival rates with less adverse effects at such high-risk organs involving area are going to be gained by the help of technological developments in the future.

Keywords: Nasopharyngeal Carcinoma, Re-Irradiation, Prognostic Factors

Nazofarenks kanseri Asya gibi endemik bölgeler dışında nadir görülen bir malignitedir. Bununla birlikte dünyada her yıl 129,079 yeni vaka gözlenmekte ve 72,937 kişi hastalık nedeniyle kaybedilmektedir (1). Erkeklerde daha sık gözlenir. Etyolojisinde Epstein-Barr virüsü (EBV), alkol, duman maruziyeti, aşırı tuzlama balık tüketimi, formaldehit ve sigara kullanımı bulunmaktadır.

İlk tanı anında en sık gözlenen semptomlar boyunda kitle, işitme kaybı veya kulak ağrısı, burun kanaması veya tıkanıklığı ve kranial sinir hasarıdır. Primer tedavisi erken evre ve lenf nodu tutulumu olmadığı durumlarda tek başına radyoterapi (RT), bunun dışındaki tüm evrelerde (neoadjuvan, konkomitan) kemoterapi ve radyoterapi şeklindedir. Anatomik yerleşimi nedeniyle cerrahi tedavi zor ve morbidite nedeniyle önerilmemektedir. Beş yıllık sağkalım oranları özellikle erken evrede oldukça ümit vericidir (%84-%90) (2).

Modern tedavi yaklaşımlarıyla da lokal ileri evre hastalıkta yineleme riski %10-20 oranlarına ulaşmaktadır

(3). Yinelemelerin yaklaşık yarısı primer tedavi sonrası ilk iki senede ve %60'ı primer tümör yerleşimi olan nazofarenks bölgesinde gözlenmektedir (4-5). Primer tümör yinelemesine sıklıkla bölgesel yineleme eşlik etmekte, izole bölgesel yineleme ender görülmektedir (6). Yinelemelerin en sık karşılaşılan sebepleri; radyo dirençli tümör varlığı, yetersiz doz uygulanması ve coğrafik kaçaklardır. Geçmişte, nazofarenks yinelemelerinde eksternal RT, kemoterapi (KT), intrakaviter brakiterapi, stereotaktik radyocerrahi, nazofarenjektomi ve bunların kombinasyonları ile tedaviler ve sonuçları bildirilmiştir. Bununla beraber lokal yineleme yapmış nazofarenks kanserlerinde cerrahi ve kemoterapinin avantajlarına rağmen tekrar RT uygulaması en etkin tedavi yöntemi olarak görülmektedir. Fakat normal doku toleransları verilecek dozu sınırlamaktadır (7-9).

Yineleme sonrası RT küçük lokal hastalıkta öne çıkar. Özellikle yineleme evresi T1 ve T2 olan seçilmiş olgularda 3 yıllık sağkalım oranları %60'a kadar

çıkabilmektedir (10). Sadece lenf nodu tutulumu ile ortaya çıkan yinelemelerde radikal boyun diseksiyonu önerilen bir tedavi yöntemidir. Tekrarlamaya kadar geçen sürenin uzun olması prognozu olumlu etkilemektedir. Ayrıca yineleme anındaki TNM evresi, uygulanan ikinci seri RT (İSRT) dozu ve eşzamanlı kemoradyoterapi kullanımı da önemli prognostik belirteçlerdir (11-13).

Anatomik yerleşim, hayati organlara yakınlık, primer tedavide kullanılan yüksek dozlar ve gelişen RT direnci İSRT uygulamasını güçleştirmektedir. Özellikle yoğunluk ayarlı RT (YART) tekniği ile hedef dokulara yüksek doz uygulanabilirken normal dokular daha yüksek oranda korunabilmektedir (14). Sık karşılaşılan geç dönem yan etkiler işitme kaybı, trismus, beyin nekrozu, kranyal nöropati ve yumuşak doku nekrozudur. Yeni tanı nazofarenks kanserli olgularda YART tekniği ile daha iyi sonuçlar elde edilmektedir ancak yineleme yapmış hastalardaki sonuçlar henüz yeterli değildir. Kısıtlı hasta sayısına sahip çalışmaların sonuçları, özellikle yan etkiler açısından ümit vericidir (15-16).

Bu çalışmada; nazofarenks kanseri tanısıyla RT uygulandıktan sonra takiplerinde yineleme saptanarak İSRT uygulanan hastaların tedavi sonuçları ve sonuçlara etki eden prognostik faktörler retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Hastalar ve yöntem

Nazofarenks kanseri tanısıyla RT uygulanmış ve izlemlerinde yerel ve/veya bölgesel yineleme saptanmış olan 44 hastadan 1991-2018 yılları arasında İSRT uygulanan 27 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların demografik, klinik tedavi ve patoloji bilgileri dosya kayıtlarından elde edilmiştir. Hastaların ilk tanı ve yineleme evreleri AJCC-8'ye göre tekrar düzenlenmiştir. Radyoterapi yan etkileri değerlendirilmesinde RTOG/EORTC geç yan etki şeması kullanılmıştır. Primer tedavi öncesinde hastalar ayrıntılı öykü, fizik muayenesi ve kulak burun boğaz (KBB) bakılarının yanı sıra, hemogram ve biyokimya, baş-boyun BT ve/veya MRG tetkikleri ve uzak metastaz açısından PET-BT ile değerlendirilmektedir. Son yıllarda hastalardan tedavi öncesi ve sonrası EBV-DNA da istenmektedir.

Hastaların primer tedavilerine ait klinik ve tedavi özellikleri Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1: Hastaların Klinik ve Primer Tedavi Özellikleri

Hasta Özellikleri	n, (%)
Cinsiyet	
Erkek	19 (%70,4)
Kadın	8 (%29,6)
Yaş	
Medyan	51 (42-67)
Histopatoloji	
indiferansiye karsinom	22 (%81)
keratinize karsinom	4 (% 15)
Diğer	1 (%4)
Tanıda Klinik Evre	
II	1 (%3,7)
III	3 (%11,1)
IV	19 (% 70,4)
Bilinmiyor	4 (%14,3)
Primer Tedavi	
RT	19 (%70,4)
KT+ RT	8 (%29,6)
Primer RT'ye Yanıt Oranları	
Tam	18 (%70)
Kısmi	9 (%30)

RT:Radyoterapi, KT: Kemoterapi

İlk tedavi sonrası medyan takip 49 (13-255) aydır. Primer radyoterapi sonrası yineleme/progresyona kadar geçen süre medyan 18 ay (3-216) olup, 20 (%74) hastada yerel, 5 (%19) hastada bölgesel ve 2 (%7,4) lokal ve bölgesel yineleme saptanmıştır.

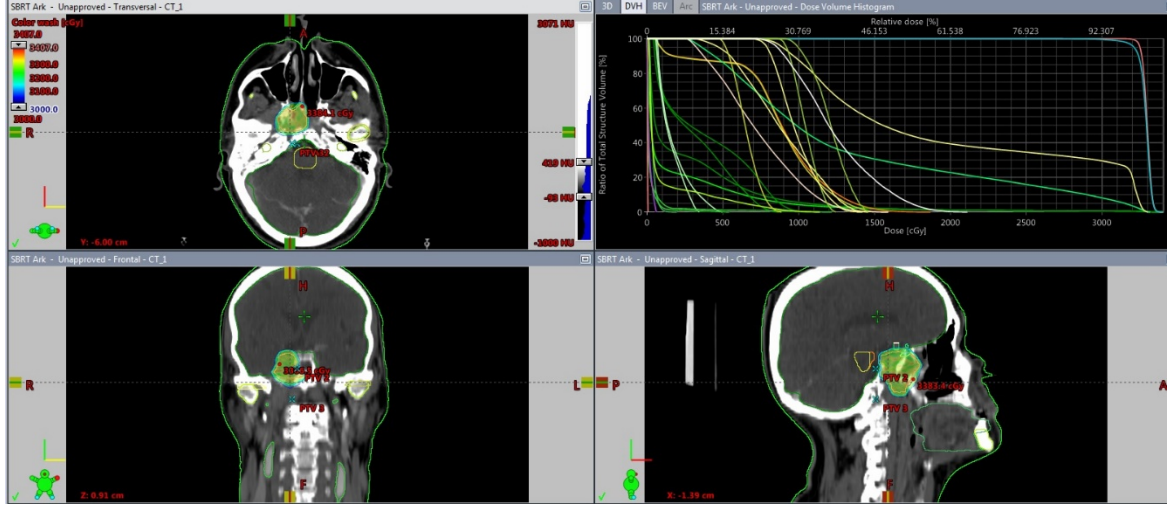
İkinci seri radyoterapi tekniği

Konvansiyonel planlamada primer tümör için eşmerkezli iki yan alan ile GTV'ye emniyet marjı ile 2 Gy fraksiyon (fr) dozuyla 30-33 fraksiyonda 60-66 Gy RT uygulanmıştır. Üç boyutlu konformal radyoterapi; primer tümöre (GTV) ve riskli oranlara yakınlığına göre gerekli sınır verilerek 2 Gy fraksiyon dozuyla toplam 60-66 Gy, nonkoplanar 3-7 alanla planlanmıştır.

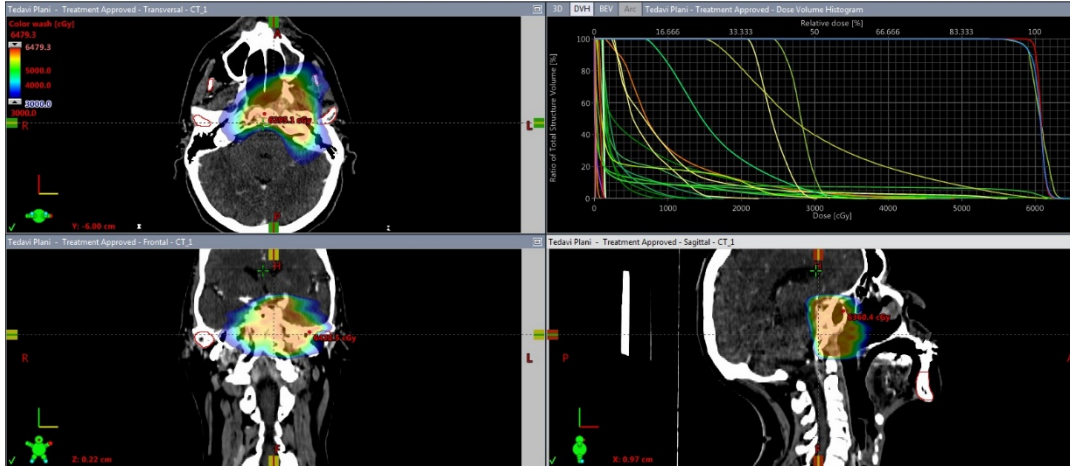
YART-Volümetrik ark tekniği (VMAT) ile planlanan hastalarda; primer tümöre 60-66 Gy, 30-33 fraksiyonda planlanmıştır. Kemoterapi; eş zamanlı 1-22-43.

günlerde 75-100mg/m² sisplatin şeklinde planlanmıştır (Şekil 1-2).

Şekil 1: Radikal KRT sonrası 6. ay yenileme alanına 5x7 Gy SBRT planlama örneği



Şekil 2: Radikal KRT sonrası 108. ay yenileme alanına 30 fr' da 2 Gy, toplam 60 Gy VMAT planlama örneği



Stereotaksik radyoterapi GTV'ne 1-2 mm PTV marj verilerek, Volümetrik ark tekniği (VMAT) ile, 6 FFF kullanılarak uygulanmıştır. SBRT uygulamalarında verilecek olan fraksiyon ve toplam doz; 60 Gy ve üstü eşdeğer doz olacak şekilde hesaplanmıştır. Genel sağkalım (GSK) primer RT'den itibaren hastanın son kontrolüne veya ölümüne kadar geçen süre, progresyonsuz sağkalım

(PSK) İSRT sonrası progresyona kadar geçen süre ve başlangıç tedavisi sonrası tam yanıt saptanmayan olgularda progresyon tarihi radyolojik olarak progresyonun saptandığı ilk tetkik baz alınarak hesaplanmıştır. Sağkalımlar Kaplan-Meier; tek ve çok değişkenli analizler ise Log Rank ve Cox-regresyon istatistiksel yöntemi ile değerlendirilmiştir.

Prognostik faktör olarak; primer RT'den yinelemeye kadar geçen süre (≤ 18 ay vs >18 ay), yineleme bölgesi (primer vs bölgesel), AJCC-2018 yineleme evresi, İSRT dozu (<60 Gy vs ≥ 60 Gy), İSRT tekniği (konvansiyonel, 3BKRT, VMAT, SBRT) yinelemede kemoterapi kullanımı (yok vs var), İSRT sonrası yanıt (yok vs var) değerlendirilmiştir. Tüm istatistiksel analizler SPSS programı kullanılarak yapılmıştır. Anlamlılık değeri olarak $p \leq 0,05$ kabul edilmiştir.

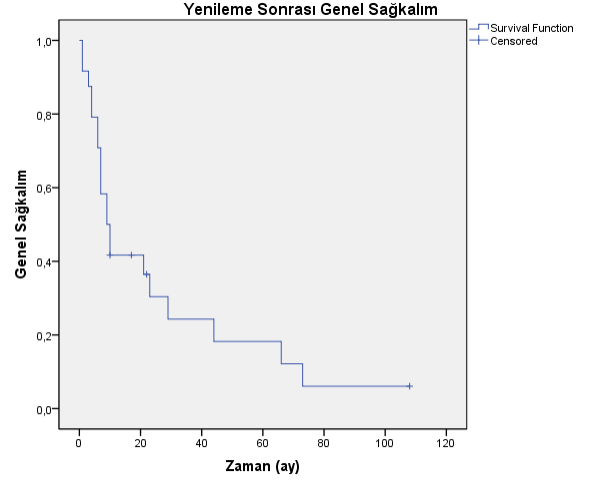
Hastalar İSRT süresince yan etkiler açısından haftalık olarak değerlendirilmiştir. İSRT sonrası takipler ilk 2 sene 3 ayda, 5 seneye kadar 6 ayda ve sonrasında yılda bir yapılmıştır. Takiplerde sistemik muayene ve ayrıntılı KBB bakısı yanı sıra nazofarenks ve tüm boyuna yönelik radyolojik görüntüleme yöntemleri de (bilgisayarlı tomografi veya manyetik rezonans görüntüleme) kullanılmıştır. Her muayenede geç yan etkiler değerlendirilmiştir.

BULGULAR

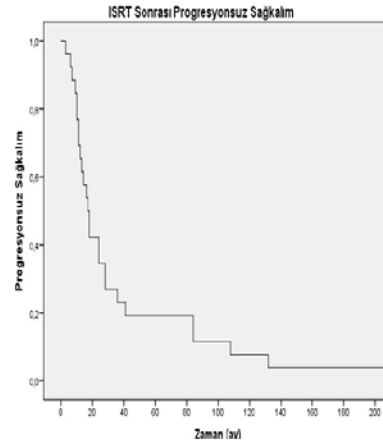
İSRT, 16 (%59) hastaya konvansiyonel, 5 (%18) hastaya konformal, 4 (%11) hastaya VMAT ve 2 (%7) hastaya SBRT tekniği kullanılarak, medyan fraksiyon sayısı ve dozu sırasıyla 30 (4-35) ve 2 Gy (2-7), medyan toplam doz 60 Gy (15-70) olacak şekilde uygulanmıştır. Hastaların 14 (%52)'üne KT eklenmiştir. İSRT sonrası yanıt değerlendirmede; 7 (%26) tam yanıt, 11 (%41) kısmi yanıt ve 9 (%33) hastada progresyon saptanmıştır.

Hastaların ilk tanıdan itibaren 2-5 yıllık genel sağkalım oranları sırasıyla %85 - %47, yineleme sonrası ise %44 - %24'dür. İSRT sonrası 2 ve 5 yıllık progresyonsuz sağkalım oranları ise %34.6 ve %19.2'dir. (Şekil 3-4)

Şekil 3: İSRT sonrası genel sağkalım eğrisi



Şekil 4: İSRT sonrası progresyonsuz sağkalım eğrisi



Tek değişkenli analizde; genel sağkalım için, yineleme/progresyona kadar geçen süre ($p < 0,001$), ISRT doz ($p=0,048$) 60 Gy ve üstü lehine anlamlı bulunmuştur. PSK'da ise, ISRT tekniği ($p= 0,01$, konformal teknikler

lehine), yenilemeye kadar geçen süre ($p < 0,001$), ISRT doz ($p=0,002$) anlamlı olarak saptanmıştır. Çok değişkenli analizde sadece yineleme/progresyona kadar geçen süre ($p < 0,001$) istatistiksel anlamlı bulunmuştur (Tablo 2).

Tablo 2: Tek değişkenli analizler

Prognostik faktörler	n	Genel Sağkalım		p	ISRT sonrası PSK		p
		2yıl	5yıl		2y	5y	
Yenileme/progresyona kadar geçen süre							
18 ay ve önce	13	%53	%20	< 0,001	%15	%7	<0,001
18 ay sonra	14	%92	%69		%69	%38	
ISRT Tekniği							
Konvansiyonel	16	%68	%31	0,53	% 37	% 6	0,01
3BKRT	5	%80	%60		% 75	% 75	
VMAT	4	%67	%33		% 66	% 33	
SBRT	2	%50	%50		% 50	% 0	
ISRT Doz							
60 Gy altı	10	% 70	%26	0,048	% 20	% 10	0,002
60 Gy ve üstü	17	% 78	%53		% 63	% 31	

Yan etkiler

Primer RT uygulanması sonrasında RTOG derece 3-4 ağız kuruluğu, cilt ve cilt altı etkileri, işitme kaybı, trismus, optik sinir hasarı, temporal lob nekrozu geç yan etkileri hiçbir olguda saptanmamıştır. İSRT sonrasında ise derece 3-4 geç yan etkilerden ağız kuruluğu 3 (%11), işitme kaybı 4 (%14), optik sinir hasarı 1 (%3), trismus 2 (%6), temporal lob nekrozu 1 (%3) hastada saptanmıştır. Derece 3-4 yan etki görülen 8/11 hastanın radyoterapi planlaması konvansiyonel teknikle yapılmıştır. Üç boyutlu ve daha gelişmiş tekniklerle 2. Seri RT uygulanan hasta grubunda geç yan etkiler daha az gözlenmiştir.

TARTIŞMA

İSRT uygulanan nazofarenks kanseri tanılı hastalarla yapılan çalışmalarda hasta sayısı oldukça kısıtlıdır. Çalışmamız, 27 hastayı içermektedir. İSRT uygulanan nazofarenks kanserli hastalar üzerinde yapılan çalışmaların az olması ve mevcut çalışmaların çoğunluğunun hasta sayısının kısıtlı olması bu çalışmaların önemini arttırmaktadır.

Primer RT sonrası yinelemiş nazofarenks kanseri, anatomik lokalizasyonu, daha önce yüksek doz RT uygulanmış olması, gelişebilecek yan etkiler ve olası radyo dirençliliği nedeniyle tedavisi zor ve tartışmalı bir durumdur. Yanıt oranları değerlendirilen çalışmalarda %50'den fazla yanıt elde edilen hasta oranının %60 yakın olduğu görülmektedir (13). Çalışmamızda yanıt oranı %67 bulunmuştur. İSRT uygulanan nazofarenks kanserlerine yaklaşım da değişmekte olup, özellikle son 20 yılda yoğunluk ayarlı RT ve stereotaktik radyocerrahi ön plana çıkmıştır. Eksternal RT'ye brakiterapi etkilemenin sağkalımı değiştirmese de yan etkileri azalttığı gösterilmiştir (17).

Han ve ark; 2001-2008 yılları arasında 239 hastalık serisinde; 5 yıllık genel sağkalım oranları %44,9, lokal yenilemesiz sağkalım %85,8, Hua ve ark; 2001-2006 yıllarında yaptıkları 151 hastalık çalışmada; 5 yıllık GS % 38, lokal yenilemesiz sağkalım ise % 80,7 olarak bildirmişlerdir (18-19). Diğer çalışmalarda da 5 yıllık genel sağkalım oranları %20-%67 ve 5 yıllık lokal yenilemesiz sağkalım oranları %38-%85,7 oranları arasında

değişmektedir. Bu çalışmalarda değerlendirilen hasta sayıları 17-239 arasında değişmektedir (20-28).

Yiat Horng Leong ve ark; 2005-2016 yılları arasında yapılmış 12 çalışma ve 1768 İSRT uygulanmış nazofarenks kanserli hastaların uzun dönem sonuçlarını ele aldıkları meta-analizlerinde, 5 yıllık lokal yenilemesiz sağkalım %72, uzak metastazsız sağkalım % 85 ve genel sağkalımı %41 olarak bulmuşlardır (29). Bu meta-analizde, YART ile ISRT uygulanan hastalarda daha uzun sağkalım ve lokal kontrol sağlanmıştır. İyi prognostik faktörleri olan, küçük tümör volümü, düşük nodal tutulum yükü, 60 Gy ve üstü RT dozu, yenilemenin 3 yıldan sonra oluşması istatistiksel anlamlı olarak saptanmıştır. Yirmi yedi hastanın değerlendirildiği çalışmamızda ise, hastaların ilk tanıdan itibaren 2-5 yıllık genel sağkalım oranları sırasıyla %85-%47, yineleme sonrası ise %44 - %24'dür. İSRT sonrası 2 ve 5 yıllık progresyonsuz sağkalım oranları ise %34 ve %20 olarak saptanmıştır. Sağkalımların literatür verilerine göre daha düşük olarak saptanması, ISRT uygulanan hasta grubunun %60 oranında konvansiyonel radyoterapi tekniği ile tedavi edilmeleri olabilir. Daha gelişmiş RT teknikleri ile tedavi edilen hasta grubumuzda; istatistiksel olarak da anlamlılığı saptanan, 3BKRT ve VMAT ile tedavi edilenlerde oranlar % 75'e kadar çıkmaktadır.

Chua ve ark'ları, yaş, cinsiyet, rT evre, rN evre, yenilemeye kadar geçen zaman, RT doz ve tümör volümünü istatistiksel olarak değerlendirmişler ve tek değişkenli analizde sadece rT evresini anlamlı olarak bulmuşlardır (15). Çalışmamızda da tek değişkenli analizde yenilemeye kadar geçen süre, ISRT doz ve tekniği, çok değişkenlide yenilemeye kadar geçen süre istatistiksel anlamlı olarak saptanmıştır. Bu istatistiksel anlamlılık, 18 aydan daha sonra yenileyen, 60 Gy ve üstü RT doz alan ve gelişmiş RT teknikleri ile tedavi olan hastalarda daha belirginleşmiştir. İSRT'yi konvansiyonel teknikle alan özellikle 2004 öncesi yıllarda tedavi almış hastalarda görüntüleme tekniklerine ulaşım yeterli olmadığı için rT ve rN evrelemesi yapılamamış ve istatistiksel olarak değerlendirilmemiştir. Ayrıca grup kısmi yanıt sonrası progresyon gösteren hastaları da içermektedir ve bu hastaların daha radyo dirençli olduğu bilinmektedir.

Nazofarenks kanserlerinde uzak metastaz önemli problemlerden biridir. En sık metastaz kemiklerde gözlenir. Kemik metastazı saptandıktan sonra medyan sağkalım genellikle bir yıl civarındadır. Çalışmamızda ise tek bir hasta olmakla beraber kemik metastazı ve lokal yinelemesi saptanan ve her ikisi de tedavi edilen hastanın İSRT'den uzun yıllar sonra takibine devam edilebilmiştir. Soliter veya akciğer metastazı saptanan hastaların sağkalımlarının diğer metastazlara göre daha iyi olduğu bilinmektedir (30-31).

İSRT uygulanan hastalarda yapılan çalışmalar incelendiğinde tedavi tekniğiyle değişen çeşitli oranlarda derece 3 ve 4 yan etkiler görülmektedir. Bir çalışmada konvansiyonel İSRT uygulanan olgulardaki ciddi yan etki oranı, konformal uygulananlara göre daha yüksek bulunmuştur (%23 -%9). Brakiterapi ve YART uygulanan diğer çalışmalarda ise hastaların sırasıyla %47 ve %34'ünde ciddi yan etkilerin görüldüğü saptanmıştır (19-20). Çalışmamızda ise bu oran %40 saptanmıştır. Hastaların çoğunluğunun konvansiyonel teknikle ışınlandığı grubumuzda bu yan etki oranı kabul edilebilir olmakla beraber konformal ve YART tekniklerle tedavi alan hastaların oranı arttıkça yan etki sıklığının da azalacağı düşünülmektedir. Saptadığımız grade 3-4 geç yan etkilerin büyük çoğunluğu konvansiyonel RT alan gruptadır. RT tekniği geliştikçe yan etki oranları da azalmaktadır.

Trismus, hastaların beslenmelerini zorlaştırarak yaşam kalitesini oldukça bozabilen bir yan etkidir. Eksternal RT, brakiterapi veya kombinasyonu ile İSRT uygulanan olguların kıyaslandığı bir çalışmada herhangi bir derecede trismus görülme oranı sırasıyla %37, %13 ve %24 bulunmuştur. Bu çalışmada eksternal tedaviye brakiterapi eklenmesinin yan etki gelişimini anlamlı olarak azalttığı gösterilmiştir. Sadece YART tekniği ile İSRT uygulanan diğer bir çalışmada ise derece 3 veya 4 trismus görülme oranı %8,6 bulunmuştur (19). Çalışmamızda ise bu yan etki %6 gibi düşük bir oranda bulunmuştur.

İSRT sonrası işitme kaybı; literatürde çok çeşitli oranlarda bulunmuştur. Bunun sebebi işitme kaybının konunun uzmanı değil takip eden hekimi tarafından değerlendirilmesi olabilir. İSRT YART tekniği ile uygulanan bir çalışmada herhangi bir derecede veya

şiddetli işitme kaybı görülme sıklığı %42 ve %10 bildirilmiştir (15). Başka bir çalışmada eksternal RT ve brakiterapi kombine şekilde verildiğinde derece 1-3 ve derece 3 yan etki sıklığı %29 ve %2 olarak saptanmıştır (12). Çalışmamızda ise bu oran %14'tür. Bu oranlar beklendiği gibi brakiterapi sonrası gözlenen işitme kaybı oranları kadar iyi olmasa da YART tekniği sonuçlarıyla kıyaslandığında kabul edilebilir olduğu düşünülmüştür.

YART, daha iyi doz dağılımı ve organ koruma nedeniyle yan etkileri azaltması bakımından umut vaat etmektedir (9). Nörolojik defisitlerin YART ile iki boyutlu ve konformal tedaviden daha az olduğu gösterilmiştir (15). Çalışmamızda İSRT uygulanan olguların çoğunda konvansiyonel yöntemler kullanılmasına rağmen yan etki sonuçlarımız ileri teknik uygulananlarla kıyaslanabilir durumdadır.

SONUÇ

Yineleme yapmış nazofarenks kanserli hastalarda uygulanan İSRT sonrası yanıt elde edilmesi, hastalarda tekrar progresyona kadar geçen süreyi uzatmaktadır. Sağkalımlar az hasta sayısına rağmen tatmin edici olup ciddi geç yan etkiler açısından yoğun riskli organların bulunduğu bu bölgede yeni teknolojik gelişmelerle uygulanacak olan tedavilerle daha az yan etki ve daha iyi yaşam niteliği sağlanabilecektir.

KAYNAKLAR

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018 Nov;68(6):394-424. doi: 10.3322/caac.21492. Epub 2018 Sep 12.
2. Anne W M Lee, W M Sze, Joseph S K Au, S F Leung, T W Leung, Daniel T T Chua, et al., Treatment results for nasopharyngeal carcinoma in the modern era: the Hong Kong experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005. **61**(4): p. 1107-16.
3. Gang Peng, Tao Wang, Kun-Yu Yang, Sheng Zhang, Tao Zhang, Qin Li, et al., A prospective, randomized study comparing outcomes and toxicities of intensity-modulated radiotherapy vs.

- conventional two-dimensional radiotherapy for the treatment of nasopharyngeal carcinoma. *Radiother Oncol*, 2012. **104**(3): p. 286-93.
4. Jia-Xin Li, Tai-Xiang Lu, Ying Huang, Fei Han Clinical characteristics of recurrent nasopharyngeal carcinoma in high-incidence area. *ScientificWorldJournal*, 2012. **2012**: p. 719754.
 5. Zhang, E.P., et al., Radiation therapy of nasopharyngeal carcinoma: prognostic factors based on a 10-year follow-up of 1302 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1989. **16**(2): p. 301-5.
 6. E P Zhang, P G Lian, K L Cai, Y F Chen, M D Cai, X F Zheng et al., Survival outcome of patients with nasopharyngeal carcinoma with first local failure: a study by the Hong Kong Nasopharyngeal Carcinoma Study Group. *Head Neck*, 2005. **27**(5): p. 397-405.
 7. D T Chua, J S Sham, K N Hung, L H Leung, P W Cheng, P W Kwong Salvage treatment for persistent and recurrent T1-2 nasopharyngeal carcinoma by stereotactic radiosurgery. *Head Neck*, 2001. **23**(9): p. 791-8.
 8. Tai-Xiang Lu, Wei-Yuan Mai, Bin S Teh, Chong Zhao, Fei Han, Yin Huang, et al., Initial experience using intensity-modulated radiotherapy for recurrent nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004. **58**(3): p. 682-7.
 9. Carlos Suárez, Juan P Rodrigo, Alessandra Rinaldo, Johannes A Langendijk, Ashok R Shaha, Alfio Ferlito Current treatment options for recurrent nasopharyngeal cancer. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2010. **267**(12): p. 1811-24.
 10. Kai-Ping Chang, Sheng-Po Hao, Ngan-Ming Tsang, Shir-Hwa Ueng Salvage surgery for locally recurrent nasopharyngeal carcinoma-A 10-year experience. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2004. **131**(4): p. 497-502.
 11. Tatsuya Nakamura¹, Takeshi Kodaira, Hiroyuki Tachibana, Natsuo Tomita, Takuya Tomoda, Rie Nakahara, et al., Chemoradiotherapy for locally recurrent nasopharyngeal carcinoma: treatment outcome and prognostic factors. *Jpn J Clin Oncol*, 2008. **38**(12): p. 803-9.
 12. T W Leung, S Y Tung, W K Sze, W M Sze, V Y Wong, C S Wong et al., Salvage radiation therapy for locally recurrent nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000. **48**(5): p. 1331-8.
 13. Donald Poon, Swee-Peng Yap, Zee-Wan Wong, Yin-Bun Cheung, Swan-Swan Leong, Joseph Wee, et al., Concurrent chemoradiotherapy in locoregionally recurrent nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004. **59**(5): p. 1312-8.
 14. Nancy Lee, Ping Xia, Jeanne M Quivey, Khalil Sultanem, Ian Poon, Clayton Akazawa, et al., Intensity-modulated radiotherapy in the treatment of nasopharyngeal carcinoma: an update of the UCSF experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2002. **53**(1): p. 12-22.
 15. Daniel T T Chua, Jonathan S T Sham, Lucullus H T Leung, Gordon K H Au, et al., Re-irradiation of nasopharyngeal carcinoma with intensity-modulated radiotherapy. *Radiother Oncol*, 2005. **77**(3): p. 290-4.
 16. Suzanne L Wolden, William C Chen, David G Pfister, Dennis H Kraus, Sean L Berry, Michael J Zelefsky, et al., Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) for nasopharynx cancer: update of the Memorial Sloan-Kettering experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006. **64**(1): p. 57-62.
 17. Lawrence Koutcher, Nancy Lee, Michael Zelefsky, Kelvin Chan, Gilad Cohen, David Pfister, Dennis Kraus, et al., Reirradiation of locally recurrent nasopharynx cancer with external beam radiotherapy with or without brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010. **76**(1): p. 130-7.
 18. Fei Han, Chong Zhao, Shao-Min Huang, Li-Xia Lu, Ying Huang, Xiao-Wu Deng, et al. Long-term outcomes and prognostic factors of re-irradiation for locally recurrent nasopharyngeal carcinoma using intensity-modulated radiotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2012;**24**:569-576.
 19. Yi-Jun Hua, Fei Han, Li-Xia Lu, Hai-Qiang Mai, Xiang Guo, Ming-Huang Hong, et al. Long-term treatment outcome of recurrent nasopharyngeal carcinoma treated with salvage

- intensity modulated radiotherapy. *Eur J Cancer*. 2012;48:3422-3428.
20. Chen HY, Ma XM, Ye M, Hou YL, Xie HY, Bai YR. Effectiveness and toxicities of intensity-modulated radiotherapy for patients with locally recurrent nasopharyngeal carcinoma. *PLoS One*. 2013;8:e73918.
 21. Y-M Tian, Y-H Tian, L Zeng, S Liu, Y Guan, T-X Lu, , et al. Prognostic model for survival of local recurrent nasopharyngeal carcinoma with intensitymodulated radiotherapy. *Br J Cancer*. 2014;110:297-303.
 22. Tian YM, Zhao C, Guo Y, Huang Y. Effect of total dose and fraction size on survival of patients with locally recurrent nasopharyngeal carcinoma treated with intensity-modulated radiotherapy: a phase2, single-center, randomized controlled trial. *Cancer*. 2014;120: 3502-3509.
 23. WeiWei Xiao,^{#1} Shuai Liu, YunMing Tian, Ying Guan, ShaoMin Huang, ChengGuang Lin, et al. Prognostic significance of tumor volume in locally recurrent nasopharyngeal carcinoma treated with salvage intensity-modulated radiotherapy. *PLoS One*. 2015; 10:e0125351.
 24. You R, Zou X, Hua YJ, Fei Han, Li Li, Chong Zhao, et al. Salvage endoscopic nasopharyngectomy is superior to intensity-modulated radiation therapy for local recurrence of selected T1-T3 nasopharyngeal carcinoma – a case-matched comparison. *Radiother Oncol*. 2015;115:399-406.
 25. Yun-Ming Tian, Wei-Wei Xiao, Li Bai, Xue-Wen Liu, Chong Zhao, Tai-Xiang Lu, et al. Impact of primary tumor volume and location on the prognosis of patients with locally recurrent nasopharyngeal carcinoma. *Chin J Cancer*. 2015;34:247- 253.
 26. F. Puebla, J. L. Lopez Guerra, J. M. Garcia Ramirez, R. Matute, I. Marrone, C. Míguez, et al. Effectiveness and toxicity of helical tomotherapy for patients with locally recurrent nasopharyngeal carcinoma. *Clin Transl Oncol*. 2015; 17:925-931.
 27. Zou, Xiong ; Han, Fei ; Ma, Wen-Juan ; Deng, Man-Quan ; Jiang, Rou , et al. Salvage endoscopic nasopharyngectomy and intensity-modulated radiotherapy versus conventional radiotherapy in treating locally recurrent nasopharyngeal carcinoma. *Head Neck*. 2015;37:1108-1115.
 28. Tian YM, Guan Y, Xiao WW, Lei Zeng, Shuai Llu, Tai-Xiang Lu, et al. Long-term survival and late complications in intensity-modulated radiotherapy of locally recurrent T1 to T2 nasopharyngeal carcinoma. *Head Neck*. 2016; 38:225-231.
 29. Yiat Horng Leong, Yu Yang Soon, Khai Mun Lee, Lea Choung Wong, Ivan Weng Keong Tham, Francis Cho Hao Ho. Long-term outcomes after reirradiation in nasopharyngeal carcinoma with intensity-modulated radiotherapy: A meta-analysis. *Head Neck* 2018 Mar;40(3):622-631. doi: 10.1002/hed.24993. Epub 2017 Nov 11.
 30. AbderrahimFandi , Mounir Bachouchi , Nacer Azli , Abdelkrim Taamma , Hammouda Boussen , Pierre WibaultFrançois Eschwege et al., Long-term disease-free survivors in metastatic undifferentiated carcinoma of nasopharyngeal type. *J Clin Oncol*, 2000. 18(6): p. 1324-30.
 31. Chang-Chuan PAN, Jin Lu, Jing-Rui YU, Ping Chen, i, Zi-lin Huang, et al., Challenges in the modification of the M1 stage of the TNM staging system for nasopharyngeal carcinoma: A study of 1027 cases and review of the literature. *Exp Ther Med*, 2012. 4(2): p. 334-338.