



**Akdeniz Havzasında Sık Görülen Çocukluk  
Çağı Tümörü: Nazofarinks Karsinomu**  
A Frequent Childhood Tumor in Mediterranean Basin:  
Nasopharyngeal Carcinoma

Serhan Küpeli

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Adana, Turkey  
Pediatrik Onkoloji ve Pediatrik Kemik İliği Transplantasyonu Üniteleri, Adana, Turkey

**ABSTRACT**

Nasopharyngeal carcinoma is a rare malignancy of childhood having different epidemiological, histopathological and clinical characteristics. The most frequent histopathological type is undifferentiated nasopharyngeal carcinoma and is associated with advanced locoregional disease and distant metastasis in childhood. Because of high incidence of systemic disease in childhood, chemotherapy is the first choice in treatment of advanced disease. Although 5 year's survival rates have reached 70% with combined therapy modalities, late complications continue to be major problem. Parallel to improvement in the diagnostic skills and therapy, there is an increase in survivors of childhood cancer. Since late effects of cancer therapy can be encountered more often, closer follow-up of nasopharyngeal carcinoma patients who are under serious treatment schemes is an obligation.

**Key words:** Childhood nasopharyngeal carcinoma, therapy modalities, complications.

**ÖZET**

Nazofarinks karsinomu çocuklarda nadir görülen, farklı epidemiyolojik, histopatolojik ve klinik özellikleri olan bir hastalıktır. Çocuklarda görülen histopatolojik tip hemen her zaman indifferansiye nazofarinks karsinomu olmakta ve ileri lokal-bölgesel yayılımla ve uzak metastazla birliktelik görülmektedir. Çocuklarda görülen sistemik hastalık sıklığının yüksek oluşu nedeniyle günümüzde kemoterapi ileri evre hastalıkta ilk seçenek olarak tercih edilmektedir. Kombine tedavi şemalarıyla 5 yıllık sağkalım % 70'lere ulaşmış olmasına rağmen geç dönem komplikasyonlar önemli sorun olmaya devam etmektedir. Tanı ve tedavideki gelişmelere paralel olarak, çocukluk çağında kanser tedavisi



gören ve hayatta kalan birey sayısında önemli bir artış olduğundan ve kanser tedavisinin özellikle geç dönemde görülebilecek yan etkileriyle daha sık karşılaşılabileceğinden ağır tedavi protokolleri uygulanan nazofarinks karsinomu hastalarının bu açıdan yakın takip edilmeleri bir zorunluluktur.

**Anahtar kelimeler:** Çocuklarda nazofarinks karsinomu, tedavi şekilleri, komplikasyonlar.

## Giriş

Nazofarinks karsinomu (NFK) çocuklarda nadir görülen, farklı epidemiyolojik, histopatolojik ve klinik özellikleri olan bir hastalıktır<sup>1</sup>. Sıklığı dünya genelinde değişiklik gösterse de çocukluk çağının geç dönemlerinde artış saptanmaktadır. Bu çağda görülen histopatolojik alt tip hemen her zaman indiferansiye NFK olmakta ve ileri lokal-bölgesel yayılımla ve metastazlarla birliktelik göstermektedir. Gelişiminden genetik ve çevresel faktörlerin sorumlu tutulduğu NFK, önceleri sadece radyoterapi ile tedavi edilmeye çalışılmış 1960'lı yıllardan sonra ise kemoterapi ve radyoterapi birlikte kullanılarak yüksek sağkalım oranları elde edilebilmiştir<sup>2</sup>. Kombine tedavi şemalarıyla uzun dönem yaşamın mümkün olduğu NFK'de geç dönem komplikasyonlar önemli sorun olabilmektedir. Nazofarinks karsinomu nadir görülen bir neoplazi olduğundan literatürde tedavi ve uzun dönem izlem konularında fazla yayına, rastlanamamaktadır. Bu çalışmada, çocukluk çağı NFK'nin epidemiyolojik, klinik ve tedavi ilişkili yönleriyle uzun dönem komplikasyonları konularının incelenmesi amaçlanmıştır.

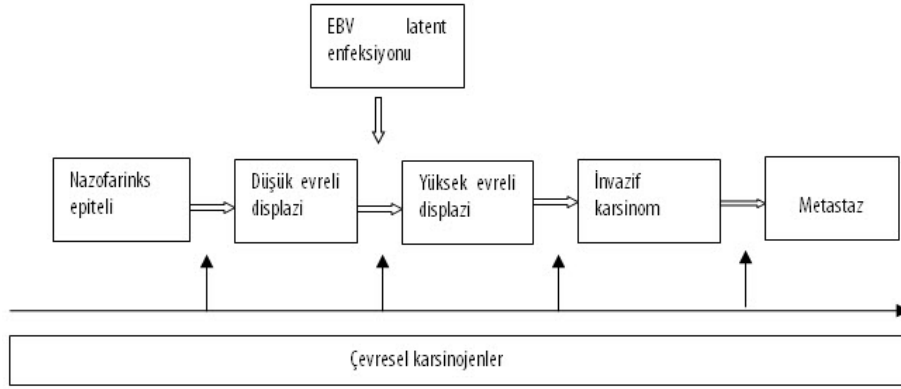
## Epidemiyoloji

Dikkat çekici bir coğrafi dağılım gösteren NFK Avrupa ve Kuzey Amerika'da nadir görülürken Çin'in güneydoğusu, Filipinler, Malezya, Grönland, Kuzey Afrika ve Akdeniz Havzasında yüksek bir insidansa sahiptir<sup>2</sup>. Çin'in güney bölgeleri, Güneydoğu Asya ve Akdeniz havzası NFK'nin endemik olarak görüldüğü bölgeler olarak kabul edilmektedir. Tanı anında ortalama yaşın 40-50 yıl olduğu bildirilmekle birlikte literatürde tarafımızdan bildirildiği şekilde hastalığın görüldüğü en küçük yaş 2 yıl 8 ay olarak görülmektedir<sup>3</sup>. Erkeklerde kadınlara oranla 2 ile 4 kat daha fazla görülen NFK'nin bazı ülkelerdeki yaş dağılımının bimodal olduğu ve ilk zirvenin çocukluk çağının geç dönemlerinde görüldüğü rapor edilmiştir.

## Risk Faktörleri ve Etiyoloji

Bazı ülkelerde, özellikle Çin'de sık görülmesi NFK'nin bazı HLA tipleri ile ilişkili olabileceğine kanıt olarak gösterilmektedir<sup>4</sup>. Çevresel faktörlerden özellikle endemik bölgelerde fazlaca

tüketilen başta balık olmak üzere tuzlanmış besinler üzerinde durulmaktadır. Nazofarinksin solunan havadaki partikülleri yakalama özelliği nedeniyle duman toz ve sigara maruziyetinin de NFK için risk yaratabileceği öne sürülmüştür<sup>1</sup>. Etiyolojide sıklıkla suçlanan ve bir insan Herpes virüsü olan Epstein-Barr virüsü (EBV) doğadaki en başarılı virüslerden olup insanların çoğunu enfekte etmekte ve yaşam boyu persistan olarak kalabilmektedir. İnsanlarda çoğu EBV enfeksiyonu orofarinks epitelinde başlamakta ve erken dönemde başlıca latent lokalizasyonu olan B lenfositlerini enfekte etmektedir. Önceleri EBV-NFK ilişkisi serolojik kanıtlara dayanılarak ileri sürülmüş sonradan ise tümör hücrelerinde EBV DNA varlığının gösterilmesiyle ve NFK biyopsi örneklerinde klonal EBV DNA'nın bulunmasıyla doğrulanmıştır<sup>5</sup>. Bu gözlemlerden yola çıkılarak EBV'nin karsinojenik transformasyon sırasında hücre içinde yer aldığı ve bu transformasyona katkıda bulunduğu sonucu çıkarılmıştır.



**Şekil 1. Nazofarinks Karsinomu İçin Önerilen Tümör Oluşum Modeli<sup>6</sup>**

## Tümör Biyolojisi ve Genetik

Sitogenetik çalışmalar NFK'de 1, 3, 9, 11, 12 ve 17. kromozomlarda bazı değişiklikler olduğunu göstermiştir<sup>5</sup>. Diğer moleküler değişiklikler arasında p53 inaktivasyonu, RB2/p130 geninde yeniden düzenlenme ve CYP2E1 geninde genetik polimorfizm yer almaktadır. Apoptozu engelleyerek onkogenik özellik gösteren bcl-2'nin de NFK'de aşırı eksprese edildiği saptanmıştır. Çevresel karsinojenlere yanıt olarak erken dönemde displastik bölgelerin gelişmesi, latent EBV enfeksiyonununun ağır displaziye neden oluşu bazı sitogenetik

değişikliklerin de eklenmesiyle invazif karsinom ve/veya metastaz gelişmesi NFK için öne sürülen tümör oluşum modelidir (Şekil 1)<sup>6</sup>.

## Anatomi

Nazofarinks önde posterior koanalarla, üstte sfenoid kemik ile, arkada clivus ve ilk iki servikal vertebra ile sınırlanmıştır. Alt sınırı ise yumuşak damak oluşturur. Nazal kavite ile devamlılığı olup altta orofarinks, yanlarda ise östaki borusu aracılığı ile orta kulaklarla ilişkidir. Lateral duvarlarını östaki borusu açıklıkları ve Rosenmüller fossası meydana getirir<sup>7</sup>. Nazofarinks boyun metastazlarını açıklayabilecek olan geniş submukozal lenfatik kapiller pleksusa sahiptir.

## Histopatoloji

Nazofarinks karsinomu, baş ve boyun epidermoid hücre kökenli, değişik derecelerde farklılaşma özelliği gösteren ve bu yönüyle histopatolojik sınıflandırmada tartışmaların yaşandığı bir tümördür<sup>2</sup>. Dünya Sağlık Örgütü NFK sınıflandırmasını 3 alt tipe ayırarak yapmıştır. Tip I keratinize squamous hücreli karsinom, tip II keratinize olmayan epidermoid karsinom, tip III ise indiferansiye karsinomdur. Çocuklarda en sık görülen histopatolojik tip indiferansiye ve keratinize olmayan tiptir<sup>8</sup>. Çeşitli derecelerde displaziler ve karsinoma in situ gibi preinvazif lezyonlar invazif karsinoma komşu olarak bulunabilmektedir. Bu lezyonların bir kısmının da gerçek invazif karsinoma ilerlediği gösterilmiştir.

## Klinik Belirti ve Bulgular

Nazofarinksin anatomik lokalizasyonu ve sahip olduğu zengin lenfatik drenaj sistemi NFK'deki özgül olmayan belirtileri ve erken boyun metastazlarını açıklamaya yardımcıdır. En sık görülen başvuru yakınması boyunun üst kısmında oldukça büyük olabilen ağrısız kitledir<sup>1-2</sup>. Lenf nodu tutulumu genellikle bilateraldir ve tümörün büyüklüğünden bağımsızdır. Boyundaki kitlede nekroz ve kanamaya bağlı olarak hızlı büyüme izlenebilir. Nazofarinks karsinomunun tanı anındaki klasik triadı genellikle bilateral olan boyunda kitle, iletim tipinde işitme kaybı veya seröz otit ve burunda tıkanıklık olarak belirtilmektedir<sup>2</sup>. Daha az olarak boğaz ağrısı veya yüz ağrısı tanımlanabilmektedir. Kafa kaidesine yakınlık nedeniyle direkt intrakranyal uzanım mümkün olabilmekte ve vakaların yaklaşık dörtte birinde kranyal sinir tutulumu olabilmektedir. En sık altıncı kranyal sinir etkilenebilmektedir. Kranyal sinirlerin

etkilenmesiyle de göz kapağında düşme, göz küresinin yer değiştirmesi, çiğneme kaslarında spazm, tat ve ses ile ilgili bozukluklar meydana gelebilir. Sistemik yayılım diğer baş-boyun tümörlerinde olduğundan daha sık görülmekte ve en fazla kemik, akciğer ve karaciğer tutulmaktadır<sup>5</sup>. Literatürde NFK ile ilişkili olarak hipertrofik osteoartropati, dermatomyozit, uygunsuz ADH sekresyonu gibi paraneoplastik sendromlar, nedeni bilinmeyen ateş ve lökomoid reaksiyon da tanımlanmıştır<sup>5,9,10</sup>.

**Tablo 1. NFK Evreleme Sistemi<sup>4</sup>**

T evresi	Primer tümörün yaygınlığı		
T1	Nazofarinkse sınırlı		
T2	Orofarinks veya nazal kaviteye uzanım		
T2a	Parafaringeal uzanım yok		
T2b	Parafaringeal uzanım var		
T3	Kemik veya paranasal sinüs invazyonu		
T4	Kranyal sinir, intrakranyal oluşum, infratemporal fossa veya orbita tutulumu		
N evresi	Lenf nodu tutulumu		
N0	Lenf nodu metastazı yok		
N1	Tek taraflı 6 cm > lenf nodu		
N2	İki taraflı 6 cm > lenf nodu		
N3	Lenf nodu metastazı		
N3a	>6 cm		
N3b	Supraklaviküler fosa ya da uzanım		
M evresi	Uzak metastaz		
M0	Uzak metastaz yok		
M1	Uzak metastaz var		
Evre gruplaması	T	N	M
I	T1	N0	M0
IIA	T2a	N0	M0
IIB	T2b	N0	M0
	T1-T2b	N1	M0
III	T3	N0-1	M0
	T1-T3	N2	M0
IVA	T4	N0-2	M0
IVB	T1-T4	N3	M0
IVC	T1-T4	N0-3	M1

## Görüntüleme Yöntemleri

Kafa kaidesinin karmaşık yapısı bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile değerlendirilmektedir. Hastalara endoskopi ve biyopsi ile tanı konabilir ancak tümörün yaygınlığının ve çevre dokulara infiltrasyonunun da bilinmesi şarttır. Takip değerlendirmelerinin sadece MRG ile yapılması önerilmektedir<sup>11</sup>. Akciğer grafisi, toraks tomografisi, kemik sintigrafileri ve karaciğer ultrasonografisi uzak metastazların saptanmasında başlıca yöntemlerdir. Pozitron emisyon tomografi (PET) de tedavi sonrasındaki başarısızlık ve uzak metastazların değerlendirilmesi açısından öne çıkan bir görüntüleme yöntemidir<sup>6</sup>.

## Tanı ve Evreleme

Hastalığın yaygınlığının belirlenmesi ve uzak metastazlar açısından fizik muayene, nazofaringoskopi ve kesitsel görüntülemelerin yanı sıra kemik sintigrafisi, tutulum şüphesi varlığında kemik iliği biyopsisi, batin görüntülemeleri ve EBV serolojisi çalışılmalıdır. Elde edilen doku örnekleri EBV açısından da değerlendirilmelidir. Çocukluk çağı NFK'yi evrelemede 1997 yılında prognostik parametreleri de içeren bir evreleme sistemi geliştirilmiştir (Tablo 1)<sup>4</sup>. Tablo 2'de de risk tanımlamalarına göre düşük ve yüksek riskli hastaların kategorizasyonu görülmektedir.

**Tablo 2. NFK Evrelerine Göre Risk Grupları<sup>4</sup>**

Evre I	T1, N0, M0	Düşük risk
Evre II	T2, N0, M0	Düşük risk
Evre III	T3, N0, M0	Yüksek risk
	T1-3, N1, M0	Yüksek risk
Evre IV	T4, herhangi N, M0	Yüksek risk
	Herhangi T, N2 veya N3, M0	Yüksek risk
	Herhangi T, herhangi N, M1	Yüksek risk

## Tedavi

Nazofarinksin hemen tüm malign hastalıklarında cerrahi rezeksiyon genellikle mümkün olmadığından esas tedavi şeklini radyoterapi ve kemoterapi oluşturur. Daha çok büyük çocuk ve adolesanlarda görülen bir tümör olduğundan tedavide erişkinler için hazırlanan şemalar kullanılmaktadır. İndiferansiye NFK'de sadece radyasyon tedavisiyle % 50'ler oranında uzak

metastaz görülmesi nedeniyle radyoterapiye sistemik kemoterapinin eklenmesiyle hastaliksız yaşam sürelerinin uzatılabileceği gösterilmiştir.

### **Radyoterapi**

Radyoterapi, nazofarinks karsinomu tedavisinde kullanılan esas tedavi seçeneklerinden birisidir. Radyoterapi sahası primer tümör bölgesi dışında baş ve boyun bölgesindeki tüm bölgesel lenf nodlarını da içermektedir. Günümüzde çocukluk çağı NFK'de lokal kontrolü sağlamak amacıyla verilmesi gereken radyasyon dozunun ne olması gerektiği konusunda tam bir birlik sağlanamamıştır. Önerilen dozlar 50 ile 70 Gy arasında değişmektedir. Genel bir yaklaşım olarak on yaşından büyük çocuklara primer tümör bölgesine 62-66 Gy radyoterapi uygulanırken, 10 yaşından küçük çocuklar için dozların % 5-10 arasında azaltılması önerilmektedir<sup>12</sup>.

Radyasyon tedavisi sırasında başlayan mukozit ve ağız kuruluğu tedavinin en sık ratlanan yan etkilerindedir. Ağız kuruluğunun ilerleyen yıllar içinde azaldığı bilinmektedir. Kaybolan tat duyusu ve iştah ise tedavinin tamamlanmasından 1-6 ay sonra düzelmektedir. Yüksek doz radyasyonun uzun dönem yan etkileri nedeniyle tedavi öncesinde dişlerin bakımı ve tedavisi, iştahın değerlendirilmesi ve endokrinolojik testlerin yapılması önerilmektedir. Siyaloadenit tedavi bitiminden birkaç ay sonra ortaya çıkabilmektedir. Uzun dönemde çıkabilecek komplikasyonlardan bazıları da; deri ve deri altı fibrozu, osteoradionekroz, radyasyon miyeliti, beyin nekrozu ve kas-kemik atrofisidir. Daha az bildirilen yan etkiler; dizartri, gecikmiş puberte, retinopati ve odinofajidir. Diğer önemli komplikasyonlar arasında nöroendokrinolojik anormallikler ve büyüme geriliği sayılabilir<sup>7</sup>. Hipotiroidi bunlar arasında en sık görüleni olup oral replasman gerektirmektedir. Sekonder amenore de görülebilecek hormonal bozukluklardandır. Radyasyon sahası içerisinde mandibuler osteosarkom ve bazal hücreli karsinoma ikincil kanser olarak rastlanılabılır<sup>13</sup>.

### **Kemoterapi**

Nazofarinks karsinomu kemoterapiye oldukça duyarlı bir tümör olduğundan hastalığın primer tedavisine kemoterapi de katılmıştır. Kemoterapi hem primer tümörün hem de metastazların tedavisinde oldukça etkilidir<sup>6</sup>. Yapılan çalışmalar bu tümörün sisplatin, karboplatin, fluorourasil, metotreksat, bleomisin gibi ajanlara duyarlı olduğunu göstermiştir<sup>1</sup>. Özellikle sisplatin içeren kombinasyonlarla NFK'de daha iyi sonuçlar elde edildiği göze çarpmaktadır<sup>14</sup>.

Günümüzde halen en etkin tedavi şemasının hangisi olduğu ve radyoterapi ile ne zaman birlikte verilmesi gerektiği konusunda fikir birliği olmasa da özellikle ileri evre hastalıkta uzak metastazları azalttığı ve sağkalımı arttırdığı araştırmacıların ortak görüşüdür. Kemoterapi bunun dışında, çocuklarda önemli morbidite nedeni olan radyasyon dozunun azaltılmasına da olanak sağlar.

Ülkemizde yapılan çalışmalara bakıldığında; Varan ve arkadaşlarının tedavi yöntemlerinin etkinliğini karşılaştırdıkları retrospektif çalışmada radyoterapi ile siklofosamid, vinkristin, adriamisin ve aktinomisin-D'den oluşan tedavi rejiminin sadece siklofosamid içeren rejime oranla daha etkin olduğu gösterilmiştir<sup>15</sup>. Ayan ve arkadaşlarının serisinde sadece radyoterapi verilen hastalarda 5 yıllık sağkalım % 46 olarak bulunurken, adjuvan kemoterapinin verildiği grupta bu oran % 58, neoadjuvan tedavi verilen grupta ise %52 olarak belirtilmiştir<sup>16</sup>.

Erkal ve arkadaşları radyoterapi ile birlikte verilen sisplatinin tedavi oranını arttırdığını, başarısızlık oranını düşürdüğünü ve sağkalımı arttırdığını göstermişlerdir<sup>17</sup>. Serin ve arkadaşları da 56 pediatrik NFK hastasını dahil ettikleri çalışmada kemoterapinin radyoterapiye eklenmesiyle sistemik başarısızlık oranının azaldığını bulmuşlardır<sup>18</sup>. Küpeli ve arkadaşlarının 84 hastalık pediatrik NFK serisinde sisplatin bazlı kemoterapi kombinasyonu sağkalımın % 80'lere çıktığı rapor edilmiştir<sup>19</sup>. Yine ülkemizde yapılan bir çalışmada sisplatin ve dosetakselin neoadjuvan olarak uygulanmasıyla genel sağkalımın % 90'lara ulaşabildiği gösterilmiştir.

### **İmmünoterapi**

Nazofarinks karsinomu hastalarında T lenfosit sayısında azalmayla kendini gösteren bozulmuş bir immünregülasyon mevcuttur. Bu hastalarda fonksiyonel sitotoksik T hücre cevabını arttırarak tedaviye katkıda bulunmak amaçlanmaktadır<sup>6</sup>. Yapılan çalışmalarda interferon-betanın EBV-pozitif NFK'de T hücre aktivasyonunu sağladığı ve antitümör etkisi olduğunu göstermiştir<sup>21</sup>.

### **Prognoz**

Nazofarinks karsinomu ilerlemiş hastalıkta bile kür şansı olan az sayıda kanser tipinde biridir. Prognoz hastalığın yaygınlığı, histolojinin çeşidi ve hastanın deneyimli merkeze ulaşma zamanı ile ilişkilidir<sup>1</sup>. Bunlar dışında bazı merkezlerde EBV-DNA seviyesi de prognostik bir faktör olarak kullanılabilir<sup>6</sup>. Çeşitli serilerde pediatrik NFK'de sağkalım % 8 ile 75



arasında bildirilmektedir. Prognozu kötü etkileyen faktörlerin başında kranyal sinir tutulumu, kafa kaidesi erozyonu ve tümörün intrakranyal yayılımı gelmektedir. Boyunda lenf tutulumu olması da sistemik başarısızlıkla ilişkili olabilmektedir. Tanı anında yaşın küçük olması, ve dışı cinsiyet ise iyi prognostik kriterler arasında sayılmaktadır. Moleküler prognostik belirleyiciler ise tümör anjiogenezini stimüle eden mediatörler ve c-erbB2 ekspresyonudur<sup>5</sup>.

## Sonuç

Nazofarinks karsinomu çocukluk çağında nadir görülen bir malign hastalık olmasına karşın ülkemizin de dahil olduğu Akdeniz havzasında sıklıkla görülmektedir. Kombinasyon tipi kemoradyoterapi ile sağkalım oranları önemli ölçüde artmış olup sağkalan bireylerin endokrinolojik anormallikler ve ikincil kanserler gibi önemli geç dönem yan etkiler açısından takip edilmeleri zorunludur.

## Kaynaklar

1. Pappo AS, Rodriguez-Galindo C, Furman WL. Management of infrequent cancers of childhood. In: Principles and practice of pediatric oncology, 6th edition, (Eds. Pizzo PA, Poplack DG):1099-101. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2011.
2. Cvitkovic E, Bachouchi M, Armand JP. Nasopharyngeal carcinoma: Biology, natural history and therapeutic implications. *Hematol Oncol Clin North Am.* 1991;5:821–38.
3. Küpeli S, Varan A, Büyükpamukçu M, Oguz S, Ozgen B, Akçören Z. Pediatric nasopharyngeal carcinoma. *Pediatr Blood Cancer.* 2009;53:1165-6.
4. Ayan I, Kaytan E, Ayan N. Childhood nasopharyngeal carcinoma: From biology to treatment. *Lancet Oncol.* 2003;4:13–21.
5. Vokes EE, Liebowitz DN, Weischselbaum RR. Nasopharyngeal carcinoma. *Lancet.* 1997;350:1087-91.
6. Chan ATC, Teo PML, Johnson PJ. Nasopharyngeal carcinoma. *Ann Oncol.* 2002;13:1007-15.
7. Million RR, Cassini N, Clark JR. Cancer of head and neck. In: *Cancer. Principles and practice of oncology.* (Eds. Devita VD, Hellman S, Rosenberg SA): Philadelphia, JB Lippincott Company; 1989;555-60.
8. Mertens R, Granzon B, Lassay L, Gademann G, Hess CF, Heimann G. Nasopharyngeal carcinoma in childhood and adolescence: Concept and preliminary results of the cooperative GPOH study NPC-91. *Cancer* 1997;80:951–9.

9. Kuş AB, Şahin P, Uğuz AH, Tanyeli A, Küpelı S. Leukemoid reaction associated with pediatric nasopharyngeal carcinoma: an unusual presentation. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2014;78:885-7.
10. Varan A, Kutluk T, Demirkazık FB, Akyüz C, Büyükpamukçu M. Hypertrophic osteoarthropathy in a child with nasopharyngeal carcinoma. *Pediatr Radiol.* 2000;30:570-2.
11. Cila A. Kafa kaidesi, nazofarinks, parafaringeal alan kesit anatomisi ve tümörlerde görüntüleme. *Türk ORL Klinikleri* 2002;1:237-43.
12. Ingersoll L, Woo SY, Donaldson S, Giesler J, Maor MH, Goffinet D et al. Nasopharyngeal carcinoma in the young: A combined M.D. Anderson and Stanford experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;19:881-7.
13. Papavasiliou C, Kouvaris J, Athanasiadis P, Patrinoú A, Deligeorgi H. Mandibular sarcoma as a second neoplasm following radiotherapy for a nasopharyngeal carcinoma in childhood (case report). *Radiother Oncol.* 1987;8:333-5.
14. International Nasopharynx Cancer Study Group. VUMCA 1 trial: Preliminary results of randomized trial comparing neoadjuvant chemotherapy (cisplatin, epirubicin, bleomycin) plus radiotherapy vs. radiotherapy alone in stage IV undifferentiated nasopharyngeal carcinoma: A positive effect on progression free survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1996;35:463-9.
15. Varan A, Kutluk T, Akyüz C, Büyükpamukçu M. Prognostic factors and treatment results in childhood nasopharyngeal carcinoma. *Med Pediatr Oncol.* 2000;35:314.
16. Ayan I, Altun M. Nasopharyngeal carcinoma in children: Retrospective review of 50 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1996;35:485-92.
17. Erkal HS, Serin M, Cakmak A. Nasopharyngeal carcinomas: analysis of patient, tumor and treatment characteristics determining outcome. *Radiother Oncol.* 2001;61:247-56.
18. Serin M, Erkal HS,, Elhan AH, Cakmak A. Nasopharyngeal carcinoma in childhood and adolescence. *Med Pediatr Oncol.* 1998;31:498-505.
19. Küpelı S, Varan A, Ozyar E, Atahan IL, Yalçın B, Kutluk T et al. Treatment results of 84 patients with nasopharyngeal carcinoma in childhood. *Pediatr Blood Cancer.* 2006;46:454-8.
20. Varan A, Ozyar E, Corapçiođlu F, Köksal Y, Aydın B, Yazici N et al. Pediatric and young adult nasopharyngeal carcinoma patients treated with preradiation Cisplatin and docetaxel chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;73:1116-20.
21. Mertens R, Granzén B, Lassay L, et al. Nasopharyngeal carcinoma in childhood and adolescence: Concept and preliminary results of the cooperative GPOH study NPC-91. *Cancer.* 1997;80:951-9.

**Correspondence Address / Yazışma Adresi**

Serhan Küpeli

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Pediyatrik Onkoloji ve Pediyatrik Kemik İliği Transplantasyonu  niteleri

Adana/Turkey

e-mail: serhankupeli@cu.edu.tr