



T.C.

ERCİYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

RADYASYON ONKOLOJİSİ ANABİLİM DALI

**KEMORADYOTERAPİ İLE TEDAVİ EDİLEN LOKAL
İLERİ EVRE NAZOFARENKS KANSERLİ
OLGULARDA BCL-2 VE CD9 EKSPRESYONUNUN
PROGNOSTİK ÖNEMİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. SELAHATTİN MENTEŞ

KAYSERİ 2010



T.C.

ERCİYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

RADYASYON ONKOLOJİSİ ANABİLİM DALI

**KEMORADYOTERAPİ İLE TEDAVİ EDİLEN LOKAL
İLERİ EVRE NAZOFARENKS KANSERLİ
OLGULARDA BCL-2 VE CD9 EKSPRESYONUNUN
PROGNOSTİK ÖNEMİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. SELAHATTİN MENTEŞ

DANIŞMAN

DOÇ.DR. SERDAR SOYUER

KAYSERİ 2010

TEŞEKKÜR

Bu çalışmada ve uzmanlık eğitimim süresince bana emeği geçen başta tez danışmanım Doç. Dr. Serdar Soyuer'e, Radyasyon Onkoljisi Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. Bünyamin Kaplan'a, Doç. Dr. Oğuz Galip Yıldız'a, Yrd. Doç. Dr. Okan Orhan'a, Yrd. Doç. Dr. Celalettin Eroğlu'na, Patoloji Anabilim Dalı'ndan Prof. Dr. Özlem Canöz'e, tez sırasında boyama ve değerlendirme işlemlerinde yardımcı olan Tıbbi Biyolog Münevver Baran'a, ve başta Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı araştırma görevlisi Dr. Dicle Aslan olmak üzere tüm çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Ayrıca, her konuda bana yardımcı olan sevgili eşim Uz. Dr. Fatma Menteş ve oğlum Güney'e, teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
KISALTMALAR	iv
TABLO LİSTESİ	vi
ŞEKİL LİSTESİ.....	vii
RESİM LİSTESİ	viii
ÖZET	ix
ABSTRACT	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. NAZOFARENKS KANSERİ	4
2.1.1. NAZOFARENKS ANATOMİSİ	4
2.1.2. TÜMÖRÜN YAYILIMI VE KLİNİK SEYİR	6
2.1.3. NAZOFARENKS KANSERİ EPİDEMİYOLOJİ VE ETYOLOJİSİ	8
2.1.4. EBSTEIN BARR VİRÜS VE NAZOFARENKS KANSERİ İLİŞKİSİ	9
2.1.5. NAZOFARENKS KANSERLERİNDE PATOLOJİK SINIFLAMA	9
2.1.6. NAZOFARENKS KANSERLERİNDE EVRELEME	9
2.1.7. NAZOFARENKS KANSERLERİNDE PROGNOSTİK FAKTÖRLER	11
2.1.8. NAZOFARENKS KANSERLERİNDE TANI YÖNTEMLERİ.....	12
2.2. NAZOFARENKS KANSERLERİNDE TEDAVİ	13
2.2.1. Cerrahi Tedavi.....	13
2.2.2. Radyoterapi	13
2.2.3. Konformal Radyoterapi.....	17

2.2.4. Kemoterapi	18
2.2.5. Cisplatinin Kemoradyaterapideki Rolü.....	19
2.3. TEDAVİNİN YAN ETKİLERİ	20
2.4. BCL-2 VE CD9 (MRP-1)	21
2.4.1. BCL-2.....	21
2.4.2. CD9 (MRP-1).....	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM	24
3.1. GEREÇLER	24
3.1.1. Demirbaş Malzemeler	24
3.1.2. Sarf Malzemeler	25
3.2. YÖNTEM.....	25
3.2.1. Hasta Gruplarının Belirlenmesi	26
3.2.2. Preparat Hazırlama.....	26
3.2.2.1. CD9 (MRP-1) ve BCL-2'in İmmunohistokimyasal Boyanması.....	26
3.2.3. İmmunohistokimyasal Değerlendirme	29
3.2.3.1. BCL-2'nin İmmunohistokimyasal Değerlendirmesi.....	30
3.2.3.2. CD9 (MRP-1)'in İmmunohistokimyasal Değerlendirmesi.....	30
3.3. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM.....	30
4. BULGULAR	33
4.1. GENEL BULGULAR.....	33
4.2.BCL-2 İmmunohistokimyasal Boyanmasına Göre Bulgular	37
4.3. CD9 İmmunohistokimyasal Boyanmasına Göre Bulgular.....	41
5. TARTIŞMA VE SONUÇLAR	46
6. KAYNAKÇA	52
TEZ ONAY SAYFASI.....	63

KISALTMALAR

AJCC	: American Joint Committe on Cancer
Apaf-1	: Apopitotik proteaz activatör factör-1
ark.	: Arkadaşları
Bcl-2	: B-cell lenfoma 2 geni
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CD9 (MRP-1)	: Motility Releated Protein-1
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
EBV	: Ebstein-Barr Virüsü
GS	: Genel Sağkalım
Gy	: Gray
HS	: Hastalıksız Sağkalım
KRT	: Kemoradyoterapi
KT	: Kemoterapi
LİNAC	: Lineer Acceleratör (Lineer Hızlandırıcı)
LK	: Lokal Kontrol
MRI	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MV	: Milyon Volt
NF	: Nazofarenks
NFK	: Nazofarenks Kanseri
PBS	: Phosphate Buffered Saline (Fosfat Tamponlu Tuz)
RT	: Radyoterapi
SCM	: Sternokleidomastoid Kas

WHO : World Health Organisation (Dünya Sağlık Örgütü)

YART : Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi

IMRT : Intensity-Modulated Radiation Therapy (Yoğunluk Ayarlı
Radyoterapi)

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: AJCC 2010'a göre nazofarenks kanseri evrelemesi.....	10
Tablo 2: Yaş ve cinsiyete göre prognostik faktörler.	11
Tablo 3: Boyun lenfatiklerine uygulanan radyoterapi dozuna göre 5 yıllık sağkalım oranları.	17
Tablo 4: Olguların genel özellikleri	33
Tablo 5: Olguların immunohistokimyasal boyanmaya göre dağılımları	34
Tablo 6: Olguların sağkalım tablosu	35
Tablo 7: Olguların Bcl-2 yönünde dağılımları	36
Tablo 8: Olguların CD9 yönünde dağılımları	37
Tablo 9: Olguların Bcl-2'nin negatif veya pozitif olmasına göre sağkalım oranları	38
Tablo 10: Olguların CD9'un negatif veya pozitif olmasına göre sağkalım oranları.....	38
Tablo 11: Olguların Bcl-2'nin negatif veya pozitif olmasına göre 5 yıllık genel sağkalım oranları.....	41
Tablo 12: Olguların CD9'un negatif veya pozitif olmasına göre 5 yıllık genel sağkalım oranları.....	42
Tablo 13: Olguların genel sağkalıma göre risk faktörlerinin ünivariate analizi	43

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Nazofarenksin Anatomik Yapısı	6
Şekil 2: Primer tümör için kullanılan karşılıklı lateral alanlar	15
Şekil 3: Nazofarenks kanserinde T ₁ , T ₂ ve erken T ₃ lateral alanların görünümü	16
Şekil 4: Nazofarenksteki rezidüel tümöre ek doz vermek için kullanılan küçük yan sahaların simülasyon filmi	16
Şekil 5: BCL-2 Pozitif ve Negatif Gruplarda Genel Sağkalım Eğrileri	39
Şekil 6: Bcl-2 Pozitif ve Negatif Gruplarda Lokal Kontrol Eğrileri	39
Şekil 7: Bcl-2 Pozitif ve Negatif Gruplarda Hastalıksız Sağkalım Eğrileri	40
Şekil 8: CD9 Pozitif ve Negatif Gruplarda Genel Sağkalım Eğrileri	44
Şekil 9: CD9 Pozitif ve Negatif Gruplarda Lokal Kontrol Eğrileri	44
Şekil 10: CD9 Pozitif ve Negatif Gruplarda Hastalıksız Sağkalım Eğrileri	45

RESİM LİSTESİ

Resim 1: Bcl-2'nin 100x büyütme ile pozitif boyanması	31
Resim 2: Bcl-2'nin 200x büyütme ile pozitif boyanması	31
Resim 3: CD9'un 100x büyütme ile pozitif boyanması	32
Resim 4: CD9'un 200x büyütme ile pozitif boyanması	32

ÖZET

Amaç: Bu çalışmadaki amacımız, Erciyes Üniversitesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda cisplatinle eşzamanlı kemoradyoterapi ile tedavi edilen lokal ileri evre nazofarenks kanserli olguların parafin bloklarında immünohistokimyasal boyama yapılarak; bir antiapoptotik molekül olan Bcl-2 (B-cell lenfoma-2)'nin ve hücre çoğalması, hücre hareket kabiliyeti ile ilişkilendirilen CD9 (MRP 1 (Motility Related Protein-1))'in genel sağkalım, lokal kontrol ve hastalıksız sağkalım üzerine olan etkilerini değerlendirmek, prognostik bir faktör olup olmadığını belirlemek ve literatüre katkı sağlamaktır.

Gereç ve Yöntem: Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi M. Kemal Dedeman Onkoloji Hastanesinde, 2000-2009 yılları arasında lokal ileri evre nazofarenks kanserli, 18 yaşından büyük, kemoradyoterapi ile tedavi edilen 40 olgu çalışmaya dahil edildi. Patoloji preparatları Erciyes Üniversitesi Patoloji Anabilim Dalı'nda incelenen olguların parafin bloklarından immünohistokimyasal boyama ile CD9 ve Bcl-2 pozitiflikleri saptanarak, olgularımıza ait diğer klinik ve patolojik parametrelerle, genel sağkalım, lokal kontrol, hastalıksız sağkalım ve prognostik faktörlerin değerlendirilmesi yapıldı.

Bulgular: Bcl-2 pozitif hastaların 5 yıllık genel sağkalım, lokal kontrol ve hastalıksız sağkalım oranları sırasıyla % 64, % 58 ve % 58 bulundu. Bcl-2 negatif grubun 5 yıllık genel sağkalım, lokal kontrol ve hastalıksız sağkalım oranları sırasıyla % 78, % 66 ve % 59 saptandı. Bcl-2 pozitif ve negatif olgularda 5 yıllık hastalıksız sağkalım, genel sağkalım ve lokal kontrol açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (sırasıyla; $p = 0.811$, $p = 0.845$ ve $p = 0.442$). Bcl-2 pozitif ve negatifliğinin genel sağkalım, lokal kontrol ve hastalıksız sağkalım açısından prognostik faktör olduğu gösterilemedi ($p > 0.05$).

CD9 pozitif hastaların 5 yıllık genel sağkalım, lokal kontrol ve hastalıksız sağkalım oranları sırasıyla % 81, % 77 ve % 79 bulundu. CD9 negatif grubun 5 yıllık genel sağkalım, lokal kontrol ve hastalıksız sağkalım oranları sırasıyla % 57, % 49 ve % 49 saptandı. Beş yıllık lokal kontrol bakımından CD9 pozitif grupta istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p = 0.047$). Ancak, CD9 pozitif ve negatif olgularda 5 yıllık

genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p = 0.127$, $p = 0.060$). CD9 pozitif veya negatifliğinin genel sağkalım, lokal kontrol ve hastalıksız sağkalım açısından prognostik faktör olduğu saptanmadı ($p > 0.05$). Ancak, CD9 pozitif ve negatifliğinin lokal kontrol ve genel sağkalım açısından prognostik faktör olma eğilimi saptandı (sırasıyla, $p = 0,064$ ve $p = 0,082$).

Sonuç: Bcl-2 pozitif veya negatif olmasının nazofarenks kanserli olgularda 5 yıllık genel sağkalım, lokal kontrol ve hastalıksız sağkalım açısından prognostik önemi gösterilemedi.

CD9 pozitifliğinin nazofarenks kanserli olgularda lokal kontrol açısından önemli olabileceği düşünöldü. CD9'un pozitif veya negatif olmasının 5 yıllık hastalıksız sağkalım açısından nazofarenks kanserli olgularda prognostik öneminin daha net görölebilmesi için daha büyük olgu sayılı çalışmaların yapılması gerekliliği düşünöldü. CD9' un pozitif veya negatif olmasının prognostik önemi olup olmadığı gösterilemedi.

ABSTRACT

Purpose: In this study, it was aimed to determine the effects of Bcl-2, an anti-apoptotic molecule, and CD9, which was linked to cell proliferation and cell mobility, on overall survival, local control and disease-free survival; and to determine whether or not they were prognostic factors; and to contribute literature via immunohistochemical staining at paraffin blocks of locally advanced nasopharyngeal carcinoma which were treated by concurrent-cisplatin based chemoradiotherapy at Radiation Oncology Department of Erciyes University.

Material and Method: By searching thoroughly 40 cases with locally advanced nasopharyngeal carcinoma which were older than 18 years and treated with chemoradiotherapy at Oncology Hospital of Erciyes University between 2000 and 2009, and by determining immunohistochemical CD9 and Bcl-2 positivity from paraffin blocks which were evaluated in Pathology Department of Erciyes University, and with other clinicopathological parameters, overall survival (OS), local control, disease-free survival (DFS) and prognostic factors of these cases were assessed.

Results: 5-year OS, local control and DFS rates in Bcl-2 positive patients were 64%, 58% and 58%, respectively. 5-year OS, local control and DFS rates in Bcl-2 negative patients were found as 78%, 66% and 59% respectively. No significant difference was found between Bcl-2 positive and negative cases in terms of 5-year DFS, OS and local control ($p=0.811$, $p=0.845$ and $p=0.442$, respectively). Bcl-2 positivity and negativity couldn't demonstrated as prognostic factors for OS, local control and DFS ($p>0.05$).

5-year OS, local control and DFS in CD9 positive patients were 81%, 77% and 79% respectively. 5-year OS, local control and DFS in CD9 negative patients were found as 57%, 49% and, 49% respectively. A statistically significant difference was found in CD9 positive group in terms of 5-year local control ($p=0.047$). No significant difference was found between CD9 positive and negative cases in terms of 5-year OS and DFS ($p=0.127$, $p=0.060$). Bcl-2 positivity and negativity couldn't demonstrated

as prognostic factors for OS, local control and DFS ($p>0.05$), however, a trend was determined for CD9 positivity and negativity as being prognostic factors for local control and overall survival ($p=0.064$ and $p=0.082$, respectively).

Conclusion: We failed to demonstrate a prognostic value for Bcl-2 positivity and negativity in patients with nasopharyngeal carcinoma regarding 5-year OS, local control and 5-year DFS. But it was thought that CD9 positivity might be important for local control in patients with nasopharyngeal carcinoma. To clearly observe a prognostic value for CD9 positivity or negativity on patients with nasopharyngeal carcinoma regarding 5-year DFS, it was thought that there is a need for further studies with larger sample size. We failed to demonstrate whether or not CD9 positivity and negativity have prognostic value.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Nazofarenks kanserleri (NFK) diğer baş-boyun kanserlerinden etyolojik, epidemiyolojik, histopatolojik özellikler, hastalığın biyolojik davranışı ve tedavisi açısından önemli farklılıklar göstermektedir (1-10).

Nazofarenks kanserli hastaların tedavisinde, tümörün anatomik yerleşimi nedeniyle ulaşım güçlükleri, erkenden lateral faringeal lenf nodlarını da içeren çift taraflı lenf nodu metastazı yapma olasılığı ve bu bölgede görülen tümörlerin radyoterapiye duyarlı olmaları nedeniyle cerrahinin yeri sınırlıdır (1-15).

Radyoterapi (RT), NFK'nin bütün evrelerinde standart tedavi yöntemidir. RT ile % 70'in üzerinde primer tümör kontrolü sağlanır. Servikal lenfatiklere metastazların kontrol oranı lokal hastalıktan daha yüksektir. Lokal başarısızlık öncelikle T evresi ve kranial sinir tutulumuna, ayrıca histopatolojik tipe bağlıdır. Non-keratinize/indiferansiye tipin radyoterapiye daha duyarlı olduğu gözlenmektedir. On yıllık sağkalım oranları tüm evrelerin ortalaması alındığında yaklaşık % 40'lardadır. Gerek lokal kontrol gerekse genel sağkalım açısından radyoterapiye eklenen radyoduyarlastırıcı dozlardaki kemoterapötik ajanlar ile yüz güldürücü sonuçların alındığı yıllardır bilinen bir gerçektir. Erken evre NFK'da seçilecek tedavi parafaringeal tutulum olmadığında radyoterapi iken lokal ileri evrede eşzamanlı kemoradyoterapidir (2,5,8,12).

Nazofarenks kanserlerinin tedavisindeki gelişmeler hastaların tamamen kür sağlayabilmesini veya yaşam sürelerinin önemli ölçüde uzamasını sağlamıştır. Eğer uygulanabilirse, IMRT (Intensity-modulated radiation therapy (yoğunluk ayarlı radyoterapi)) küratif tedavide radyoterapiye ait yan etkiler daha az olduğundan tüm hastalarda güncel ve önerilen tedavidir (16,17).

Son yıllarda tümörlerin differansiasyonları, biyolojik davranışları ile onkogenler arasındaki etkileşimler üzerinde durulmaktadır ki, bu ilişkilerden prognostik belirleyici olarak yararlanmak mümkündür. Yapılan çalışmalar, yüksek anjiyogenez oranlarının uzak metastaz, genel sağkalım ve hastalıksız sağkalımı etkileyen önemli bir prognostik faktör olabileceğini göstermektedir. DNA'ya hasar vererek etki yapan radyoterapi ve kemoterapinin yol açtığı hücre ölümünde apoptosis önemli bir rol oynamaktadır (18). Apoptozis ile ilişkili proteinler olan c-erb B2, p53, Bcl-2 proteinleri de prognoz ile ilgili bilgiler verebilir. C-erb-B2'nin aşırı ekspresyonu meme kanserlerinde kötü prognoz belirleyici bir faktör olduğu bilinmektedir. Henüz tam bilinmeyen bazı mekanizmalarla apoptozisi engelleyen Bcl-2 aşırı ekspresyonu ise özellikle bazı lenfoid malignitelerde bildirilmektedir (19).

Apoptozis, organizmanın ihtiyaç duymadığı, biyolojik görevini tamamlamış veya hasarlanmış hücrelerin, zararsız bir biçimde ortadan kaldırılmasını sağlayan ve genetik olarak kontrol edilen programlı hücre ölümüdür. İnsanlarda ve pek çok canlıda normal intrauterin gelişme ve erişkin yaşamı için hayati önem taşımaktadır. Apoptozis hücre içinden veya dışından gelen ölüm sinyalleri ile başlar. Bu sinyaller iki ana apoptotik yolu; hücre dışı/ hücre ölüm reseptörü ve hücre içi/mitokondrial yolu harekete geçirirler. Apoptozis sırasında bir grup proteaz harekete geçerek, DNA kırılmasına, hücre büzüşmesine ve hücre yüzeyinde çıkıntılar oluşmasına neden olur. Apoptotik hücreler, apoptotik cisimlere ayrılarak fagositler ve çevre hücreler tarafından dokudan uzaklaştırılırlar (18).

Apoptozis tümör gelişimde kritik öneme sahiptir. Apoptotik uyaranlara (radyoterapi ve kemoterapi gibi) karşı direnç sağlayan bir gen olan Bcl-2, düşük dereceli B hücreli non-hodgkin lenfomalarda t(14:18) translokasyonda bulunmuştur . Böylelikle neoplastik hücre büyümesinin hızlı çoğalmadan ziyade hücre ölümünün azalmasıyla da ortaya çıktığı anlaşılmıştır (20). Öte yandan paradoks şekilde bazı kanser türlerinde özellikle de meme kanserinde tümör büyümesi artan apoptozisle ilişkilendirilmiştir. İnsanlarda Bcl-2'nin 16 homoloğu tanımlanmıştır. Bazı üyeleri

apoptozisi baskılar (Bcl-2, Bcl-xL, Bcl-W), bazıları da apoptozisi tetikler (Bak, Bad, Bax, Bid, Bik). Bcl-2 esas olarak dış mitokondrial membranda bulunur (20).

CD9 (MRP-1) ilk olarak, transmembran glikoproteini olarak tanımlanmıştır. Hematopoetik ve nonhematopoietik dokularda üretilir. Fizyolojik özellikleri tam olarak bilinmemektedir. Anti CD9 antikorları IgG Fc reseptör tip 2 aracılığı ile platelet aktivasyonuna neden olur. CD9 (MRP-1)' in tümör hücre büyümesi ve metastaz ile ilişkili olduğu bulunmuştur. CD9'un pozitif olması iyi prognostik faktör olarak kabul edilmektedir (21).

Bu çalışmada, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda 2004-2009 yılları arasında lokal ileri evre nazofarengeal karsinom tanılı, cisplatinle eşzamanlı kemoradyoterapi tedavisi uygulanan hastaların parafin bloklarında immünohistokimyasal boyama yapılarak; bir antiapoptotik molekül olan Bcl-2'nin ve hücre çoğalması, hücre hareket kabiliyeti ile ilişkilendirilen CD9 (MRP-1)'in tedaviye olan cevaba, genel sağkalıma, lokal kontrole ve hastalıksız sağkalıma etkilerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

2.GENEL BİLGİLER

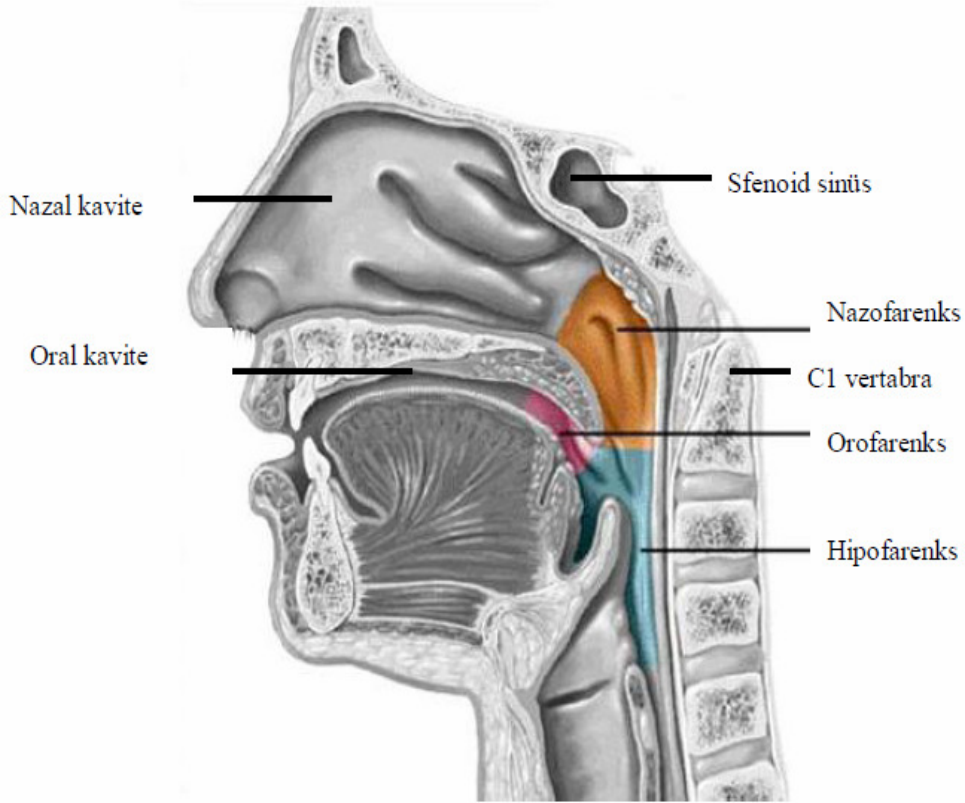
2.1. NAZOFARENKS KANSERİ

Sigara ve alkol kullanımı ile ilgisi gösterilemeyen nazofarenks kanserleri (NFK) diğer yassı hücreli baş-boyun kanserlerinden etyolojik, epidemiyolojik, histopatolojik özellikler, hastalığın biyolojik davranışı ve tedavisi açısından önemli farklılıklar göstermektedir (1-10). Nazofarenks kanseri komşu bölgelere erken dönemde doğrudan yayılım özelliği gösterir. Çevre yapılarda kemik harabiyeti (% 25-35) ve parafarengeal alana yayılımı yüksek oranda görülmektedir (% 65- 90). Benzer şekilde lenfatik ağı zengin olduğu için erken dönemde lenfatik tutulum yapma eğilimindedir. Başvuruda hastaların (% 60-90) önemli bölümünde lenf nodlarında tutulum görülür (1). Diğer kanserlerde cerrahi bir tedavi seçeneği iken nazofarenks kanserlerinde primer tedavi yöntemi radyoterapidir. Nazofarenksin malign tümörleri, erişkin ve çocukluk çağında histopatolojik olarak farklılık gösterir (1-15). Erişkinlerde daha çok yassı hücreli kanserler ve lenfomalar izlenirken, çocukluk çağında ise rabdomyosarkomlar ve lenfomalar ilk sıralarda yer alır. Nazofarenksin diğer histopatolojik yapıdaki tümörleri ise daha nadir olarak görülür (11-15).

2.1.1. Nazofarenks Anatomisi

Nazofarenks (NF), kafa tabanının hemen altında ve burnun gerisinde yerleşim gösteren kübik bir yapıdır. NF postnazal boşluk ve epifarenks olarak da isimlendirilir. Sınırlarını, önde; nazal kavitenin arka kısmı ve nazal septum, arkada; farenks mukozası, üstte; farenks mukozası ve sfenoid sinüs ve altta ise yumuşak

damak oluşturmaktadır. Tavan ve arka duvarı, oksipital kemiğin baziller kısmı, sfenoid kemiğin tabanı ve ilk iki vertebra ile sınırlanmıştır. Yüksekliği 4 cm, ön arka uzunluğu 2.5 – 3.5 cm ve eni 4 – 5 cm civarındadır. Ön duvarı, burun boşlukları (gözün medial duvarı; önde burun boşluğu ile geride ethmoid, sfenoid sinüsler ile komşudur) ve koana tarafından, arka duvarı ise ilk iki servikal vertebra korpusu tarafından oluşturulur. Alt duvar, yumuşak damağın üst yüzü tarafından oluşturulur ve bu noktadan aşağıdaki kısım orofarenks olarak devam eder (22). Nazofarenksin çatısı sfenoid kemik, oksipital kemiğin tabanı ve atlas kemiğin ön yayı ile sınırlıdır (Şekil 1). Nazofarenks yan duvarında östaki tüpünün açıklığı yer alır. Östaki ağzının hemen arkasında 'J' şeklinde bir kıvrım olan torus tubarius bulunur. Torus tubarius'un hemen arkasındaki girintiye rosenmüller fossa denir. Rosenmüller fossa, NFK'nin en sık geliştiği yer olması nedeniyle oldukça önemlidir (23). Nazofarenks kafa tabanındaki foramen spinozum, foramen ovale, hipoglossal kanal, juguler foramen ve karotis kanalı gibi diğer foramenlerle yakın komşuluk içinde olduğundan tümörler bu anatomik boşluklardan kafa içine girer ve kraniyal sinir paralizilerine yol açar (22-25). Nazofarenksin yan komşuluğunda olan retroparotidian alan; önde parotis bezinin derin lobu, stiloid proses ve kaslar, arkada birinci servikal vertebra'nın transvers çıkıntısı ve yanda sternokleidomastoid (SCM) kası ile sınırlıdır. Nazofarenksin çok zengin bir lenfatik ağı bulunmakta olup iki taraflı boyun lenfatiklerine drene olur. Bu sebeple, NFK olgularında bilateral ya da kontrateral lenfatik metastazlara sıkça rastlanır (12).



Şekil 1. Nazofarenksin anatomik yapısı.

2.1.2. Tümörün Yayılımı ve Klinik Seyir

Nazofarenks kanserlerinde en sık görülen klinik bulgu boyunda kitledir. Submukozal lenfatik ağ yönünden zengin olması nedeniyle boyun lenf nodlarına metastaz hastalığın erken döneminde bile görülebilmektedir. Tipik olarak lenf nodu metastazı üst arka boyun ve sternokleidomastoid kasın mastoide yapışma yerinde görülür. En sık jugülodigastrik, üst posterior servikal ve parafarengeal lenf nodları tutulmaktadır. Nazofarenks kanserleri doğrudan komşuluk yoluyla lokal invazyon yapabildiği gibi zengin lenfatik yapısından dolayı yaygın lenfatik metastaz özelliğine sahiptir. Nazofarenksin temel lenfatik drenaj bölgesi lateral retrofaringeal lenfatikler, yani Rouviere lenf nodlarıdır. Rouviere lenf nodları nazofarenks kanserli hastaların yaklaşık % 80'inde metastaz bölgesidir. Nazofarenks kanserleri sıklıkla lateral duvardan, özellikle de Rosenmüller fossada çıkar (1-9,26). Rosenmüller fossadaki kitle, östaki ağzını tıkayarak erken dönemde tek taraflı kulak çınlaması, işitme azlığı ve seröz otite sebep olabilir. Ayrıca, kafa tabanı ile komşu olan nazofarenks, doğal olarak bölgede bulunan altı adet kanal ve buradan çıkan yapılarla da komşuluk içindedir. Bunlar; foramen laserum, foramen spinozum, foramen ovale, karotid

kanal, foramen jugulare ve hipoglossal kanaldır. Nazofarenks kanserleri, tanı anında yaklaşık % 25 – 30 oranında kafa tabanı yayılımı yapmış olarak saptanır. Genellikle ekstradural seyreden NFK, foramen laserum ve ovale yoluyla kolayca kafa içersine ilerleyebilir. Foramen laserumun hemen üzerinde bulunan VI. kafa çifti olan N. Abducens, NFK olgularında en sık etkilenen iki sinirden birisidir. Dolayısıyla dışa bakış ya da çift görme problemi olan her hastada NFK araştırılmalıdır. En sık etkilenen diğer sinir ise V. kafa çifti yani N. Trigemini olup klinik olarak boynun üst kısmında ağrı, yüzde parestezi ve ağrı yakınmalarına neden olur. Ayrıca, pterigoid kasların tutulumu trismus neden olur (27,28). Retroparotidian alan veya farenksin lateral lenf nodlarındaki tutulumu ile buradan geçen IX, X, XI, XII. kafa çiftleri ile servikal sempatik zincir basıya uğrayarak Retroparotidian Sendrom'a ait bulguları ortaya çıkarabilir. Bunlar; superior farengeal konstrüktör kas paralizisi ile yutkunma ve IX ile X. kafa çiftlerinin felci ile oluşan yutma güçlüğüdür. Bu durumda yumuşak damak veya dilde paralizisi ile nazal konuşma veya konuşma kalitesinde bozulmalar, öğürme refleksinde ve tad duyusunda kayıp, aspirasyon pnömonileri, larenks ve farenks bölgesinde his kaybı ve vokal kord felci görülebilmektedir. Kavernoz sinüse ulaşan tümör, buradan geçen oluşumları infiltre ederek, III ve IV. sinirlerin etkilenmesine bağlı olarak oftalmoplejiye yol açabilir (Petrosfenoidal Sendrom). İleriye doğru iyice yayılarak inferior orbital fissüre ulaşp burayı destrukte etmiş olgularda proptozis, optik sinir basısı ve görme kaybı olabilir. Temporo-okspital baş ağrısı yakınması ve kornea refleksinin kaybı tümörün kafa tabanına yayıldığını düşündürmelidir. Tümör ile dolan NF boşluğu yüzünden nazal konuşma ve ayrıca öne doğru uzanım ile kanlı nazal akıntı meydana gelebilir. Lateral parafarengeal alana yayılım ile levator, tensor veli palatini kasları tutulur ve daha ileri evrelerde pterigoid kasların invazyonu ya da N. Trigemini'nin mandibuler dalı felcine bağlı olarak trismus, çiğneme ve çene hareketlerinde zayıflık görülebilir. Nadiren arkaya doğru yayılım ile başı yukarı kaldırma sırasında ağrı oluşması prevertebral kas tutulumunu gösterir.

Hastalığın başlangıcı ile tanı arasında geçen süre genellikle uzundur. Ortalama başvuru altı ile on ay arasındadır. NFK' de diğer baş-boyun tümörlerinden daha çok hematojen metastaz gelişme eğilimi vardır. En sık uzak metastaz bölgesi kemik olup bunu akciğer ve karaciğer izlemektedir. Ülkemizde de uzak metastaz görülme oranı % 20 olarak bulunmuş ve en sık metastaz bölgeleri kemik (% 45 - 55) akciğer (% 25-

30) ve karaciğer (% 20-25) olarak belirtilmiştir. Metastazların % 80-90'ı ilk iki yıl içinde görülmüştür (22, 24,29).

2.1.3. Nazofarenks Kanseri Epidemiyoloji ve Etyolojisi

Nazofarenks kanserleri seyrek görülen tümörler olmakla birlikte dünyanın belirli bölgelerinde ve belirli etnik gruplarda insidansı oldukça yüksektir. Doğu ülkelerinde endemik dağılım gösteren nazofarenks kanseri, batı ülkelerinde tüm kanserlerin % 0.2' sini teşkil eden nadir bir tümördür. En yüksek sıklıkla görüldüğü bölgeler; Çin, Hong Kong, Singapur ve Malezyadır. Nazofarenks kanserlerinin insidans oranı Çin'de kuzeyden (3/100.000 yılda) güneye (25-50/100.000 yılda) yükselir. Güneydoğu Asya ülkelerini, Gronland, Kuzey Afrika ve ülkemizin de bulunduğu Akdeniz ülkeleri izlemekte olup bu bölgelerde ise yıllık insidans 15-20/100.000 olarak bildirilmektedir. Ne yazık ki ülkemizde NFK sıklığı kayıtların yeterli ve ayrıntılı olmaması nedeniyle tam olarak bilinmemektedir (30-32).

Nazofarenksin görülme sıklığı 20 yaşından sonra artar, 40 yaşından sonra plato çizerek 60 yaşından sonra düşmeye başlar. En sık görülen yaş ortalaması 40-50 dir (3). Bazı bölgelerde erken adölesan yaşlarda ikinci bir tepe ortaya çıkar. Gençlerde indifferensiye tipe daha sık rastlanırken, yaşlılarda ise keratinize tip NFK daha sık gözlenir.

Nazofarenks kanserleri etyolojisinde viral, çevresel ve genetik olmak üzere önemli üç temel faktör suçlanmaktadır (33). Epidemiyolojik çalışmalar NFK' nin Epstein-Barr Virüsü (EBV) enfeksiyonu, belirli kimyasal etkenlere erken yaşta maruziyet ve insan lökosit antijeni (HLA) ile ilgili genlerle ilişkilendirmektedir (34).

Nazofarenks kanserleri ile ilgili moleküler genetik araştırmalar, 3p, 11q, 14q kromozomlarında heterozigosite kaybı ve 9p21 kromozom bölgesinde homozigot bir delesyon varlığı ortaya çıkarmıştır. Nazofarenks kanserlerinde, retinoblastom ve p53 genleri birçok kanserde olduğunun aksine fazla ekspresyon göstermezken; ras, c-myc ve Bcl-2' nin aşırı ekspresyon gösterdiği görülmüştür (35-36). Hastalığın Çin'de ve Güney Asya ülkelerinde sıkça görülmesi, genetik geçişi düşündürmektedir (37). Amerika Birleşik Devletleri'nde doğmuş Çinlilerin çocuklarında NFK sıklığının belirgin biçimde az oluşu, etyolojide çevresel faktörlerin de rol aldığını düşündürmekte olup bunun için çeşitli faktörler suçlanmaktadır. Geleneksel Çin yemekleri, özellikle karsinojen etkisi bilinen dimetil nitrozaminden zengin olan

tütsülenmiş balıkların yenmesi, ayrıca tuzlanarak yenen konserve ve turşuların NFK ile ilgili olduğu gösterilmiştir (38).

2.1.4.Epstein-Barr Virüsü (EBV) ve Nazofarenks Kanseri İlişkisi

Epidemiyolojik çalışmalar NFK' ni EBV enfeksiyonu ile ilişkilendirmektedir. Ayrıca EBV genlerinin diferansiye NFK hasta biyopsilerinin % 100 ünde bulunduğu saptanmıştır (39). EBV'nün epitelial hücrelerde replike olduktan sonra ikincil olarak B lenfositlerini enfekte ettiği öne sürülmüşse de primer EBV enfeksiyonu ana yerleşiminin ve rezervuarının B hücre kompartmanı olduğu gösterilmiştir (40). Antikora bağımlı hücrel sitotoksikite titrelerinin yüksek oluşu iyi prognozla ilişkilendirilmiştir. Ayrıca, EBV nükleer antijen-1 (EBNA-1) pozitifliğinin multivariete analizlerde genel sağkalımı, metastazsız sağkalımı ve progresyonsuz sağkalımı etkilediği bildirilmektedir.

2.1.5. Nazofarenks Kanserlerinde Patolojik Sınıflama

NFK'nin tarihçesinde 1921'de Schmincke, 1921-1922'de Regaund bu tümörü ilk tanımlayan araştırmacılarıdır. Regaund lenfoepitelyoma, Schmincke ise lenfoepitelyal lezyon olarak adlandırmışlardır. 1978'de World Health Organisation (WHO) yeni bir sınıflama yapmıştır. 1975 ve 1978'de Micheau yine 1978'de Schanmugaratrom ve ark. 1981'de Krueger ve ark. ve 1987'de bu kez Hsu ve ark. değişik zamanlarda farklı histopatolojik sınıflamalar yapmışlardır.

1991 yılında WHO tarafından en son iki ana tip NFK tanımlanmıştır.

WHO-I: Yassı Hücreli Karsinom (Skvamöz Hücreli Karsinom)

WHO-II: Non-keratinize Karsinom

a: iyi diferansiye non-keratinize karsinom

b: indiferansiye karsinom

Bu sınıflamadaki bir başka önemli kriter de indiferansiye karsinomda lenfosit infiltrasyonunun olup olmamasıdır. Bu özellik tanıda özellikle belirtilmelidir (41).

2.1.6. Nazofarenks Kanserlerinde Evreleme

Nazofarenks karsinomu evrelemesinde 1997 yılına kadar hastalık sıklığının çok yüksek olarak izlendiği Asya ve Uzak Doğu ülkelerinde Ho sistemi, Avrupa ve diğer dünya ülkelerinde ise American Joint Committee on Cancer (AJCC) evreleme

sistemi kullanılmaktaydı (42-47). Ho Sistemi çok önemli prognostik ve klinik özellikleri içermesine rağmen son derece karmaşık olması sebebiyle uluslararası bir toplantı sonrasında, NFK evreleme sistemi bugün kullanılan şeklini almıştır (24, 48). Ayrıca lenf nodu evrelemesi diğer tüm baş boyun kanserlerinden ayrı olarak değerlendirilerek 0-6 cm arasındaki lenf nodları N₁, bilateral boyun lenf nodu tutulumu N₂, 6 cm'den büyük lenf nodu veya supraklavikuler bölge tutulumu N₃ olarak değerlendirilmiştir (43, 46). NFK evrelemesinin son şekli Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. AJCC 2010'a göre nazofarenks kanseri evrelemesi.

<u>T Evresi</u>	
T₁:	Tümör nazofarenkse sınırlı, parafaringeal uzanım olmaksızın orofarenks ve/veya nazal kaviteye uzanmakta.
T₂:	Tümörün parafaringeal uzanımı var.
T₃:	Tümör paranazal sinüs ve/veya kemik yapılara invaze.
T₄:	Tümör intrakraniyal uzanım ve/veya kranial sinir tutulumu, hipofarenks, infratemporal boşluk, mastikator boşluk veya orbitaya uzanım var.
<u>N Evresi</u>	
N₀:	Palpable lenf nodu yok.
N₁:	Tek taraflı lenf nodu veya lenf nodları, 6 cm veya küçük, supraklaviküler fossa üstü.
N₂:	İki taraflı lenf nodu/nodları, 6 cm veya küçük, supraklaviküler fossa üstü.
N_{3a}:	6 cm'den büyük lenf nodu.
N_{3b}:	Supraklavikuler fossa tutulumu.
<u>M Evresi</u>	
M₀:	Uzak metastaz yok.
M₁:	Uzak metastaz var.
<u>Evreler</u>	
I:	T1 N0 M0
II:	T1-N1 M0, T2 N0-1 M0
III:	T1-2 N2 M0, T3 N0-1 M0, T3 N2 M0
IVA:	T4 N0-1-2 M0
IVB:	T1-2-3-4 N3 M0
IVC:	T1-2-3-4 N1-2-3 M1

2.1.7. Nazofarenks Kanserlerinde Prognostik Faktörler

Nazofarenks kanserlerinde prognoza etki eden faktörleri hastaya, hastalığa ve tedaviye ait parametreler olmak üzere üç ana başlık altında incelemek mümkündür.

Hastaya ait parametreler arasında hastanın ırk, yaş ve cinsiyet özellikleri gelir. Genç yaştaki hastaların prognozu, yaşlı hasta gruplarına göre daha olumludur. Özellikle 40 yaş altı ve üstü gruplar arasında genç hastaların lehine prognoz daha iyi olduğu vurgulanmıştır. Genç hastalarda lokorejyonel rekürrens oranının da daha düşük olduğu bildirilmektedir. Cinsiyet açısından bakıldığında ise genellikle kadın hastalarda prognoz daha iyi olduğu belirtilmektedir (1-10, 24, 33) (Tablo 2).

Tablo 2. Yaş ve cinsiyete göre prognostik faktörler.

Risk Faktörler		5 Yıllık Sağkalım
Yaş	≥ 50 Yaş	% 45
	< 50 Yaş	% 25- 27
	≥ 40 Yaş	% 40
	< 40 Yaş	% 50
Cinsiyet	Erkek	% 28
	Kadın	% 45

Hastalığa ait parametreler arasında ise; T evresi, N evresi, lenf nodu düzeyi, parafarengeal invazyon, histopatolojik grade ve tanıda kraniyal sinir tutulumu olması vardır. T evresi ile lokal kontrol arasında doğrudan bir ilişki bulunmaktadır. İleri T evresinde sağ kalım ve lokal kontrol erken T evresine göre daha düşüktür (1-9, 25). Lenfatik tutulum tümörle ilişkili prognostik faktörlerden en önemlisi olup sağkalım üzerine doğrudan etki eder. N pozitifliği artıkça sağkalım oranları hızla azalır. Özellikle N ile uzak metastaz insidansı arasında yakın bir ilişki bulunmaktadır (6, 9).

Tedaviye ait parametreler arasında eksternal radyoterapi toplam dozu, radyoterapi tekniği, toplam tedavi süresi, eşzamanlı kemoterapi uygulanması ve brakiterapi (doku içine veya doğal boşluklara radyoaktif kaynaklar kullanılarak doğrudan RT) uygulanması vardır. Özellikle 65 Gy altı ve üstü dozlar arasında prognostik açıdan

fark olduğu bildirilmiştir (7). Radyoterapi tekniğinin daha iyi olduğu durumlarda (simülatör kullanımı, immobilizasyon amaçlı maske kullanımı, yeterli emniyet sınırlı alanların seçimi, kişisel koruma blokları kullanımı vs.) prognozun daha iyi olduğu belirtilmiştir (7). Eşzamanlı kemoterapinin uygulandığı özellikle ileri evre hastalarda prognozun daha iyi olduğu bildirilmiştir (49). Brakiterapinin eksternal radyoterapi sonrasına eklendiği erken evre hastalarda lokal kontrol oranlarının yüksek olduğu belirtilmiştir (50, 51).

2.1.8. Nazofarenks Kanserlerinde Tanı Yöntemleri

Hastalığın tanısı anamnez ve fizik muayeneyi takiben, radyolojik tetkik ve biyopsi sonrası histopatolojik inceleme ile konur. Nazofarenks kanserlerinde detaylı kulak burun boğaz ve baş-boyun muayenesi gereklidir (52). Tümör erken dönemde servikal lenf düğümlerine metastaz yaptığından, çoğu kez hasta servikal kitle ile başvurur. Histopatolojik tanı için nazofarenksten, tutulan lenf düğümünden veya her ikisinden de biyopsi almak gerekmektedir. Hastanın ilk muayenesi sırasında genel durumu değerlendirmek ve uzak metastaz olasılığını araştırmak amacıyla tam kan sayımı ve rutin biyokimya tetkikleri, akciğer grafisi, abdominal ultrasonografi veya üst abdomen bilgisayarlı tomografisi, kemik sintigrafisi, diş ve ağız sağlığının değerlendirmesi rutin olarak yapılmalıdır. Evreleme için nazofarenksin manyetik rezonans görüntülemesi (MRG) veya bilgisayarlı tomografisi (BT) (koronal veya aksiyal kesitlerin alınması) mutlaka çekilmelidir (53). MRG ve BT'nin birbirlerine göre üstünlükleri vardır. Bu iki tetkik nazofarenks kanserinde birbirini tamamlayıcı niteliktedir (9, 54). Ayrıca MRG ve BT' den elde edilen görüntüler radyoterapinin tedavi planlamasında kullanılmaktadır. Bu radyolojik incelemeler tedavi öncesi ve sonrası takiplerde lezyonun değerlendirilmesi için gereklidir, zira klinik muayene ile tümör sınırlarını ortaya koymak mümkün değildir. Günümüzde PET-CT' de hem hastalığın evrelemesinde hemde tedavi planlama ve takibinde rutine girmeye başlamıştır. Olanaklı ise PET-CT' de yararlanılmalıdır.

2.2. NAZOFARENKS KANSERLERİNDE TEDAVİ

2.2.1. Cerrahi Tedavi

NFK, primer tümör bölgesinde belirgin ve sınırlı bir kitleden çok, infiltratif büyüyen ve komşu dokulara yayılan bir kitle şeklinde ortaya çıktığı için cerrahi olarak tamamen çıkarma olanağı yoktur. Bu nedenle, NFK'nin tedavisinde cerrahi yöntemlerin yeri sınırlıdır. Bazı nadir görülen histolojik durumlarda (adenokanser gibi), erken evre hastalıkta cerrahi uygulanmasını önerenler dışında hemen hemen nazofarenks kanserlerinin hemen hemen tamamında standart tedavi yöntemi radyoterapidir. Bunun en önemli nedeni tümörün anatomik yerleşimi nedeniyle cerrahi ulaşım güçlükleri, erkenden lateral farengeal lenf nodlarını da (Rouviere) içeren çift taraflı lenf nodu metastazı yapma olasılığı ve bu bölgede görülen tümörlerin radyoterapiye duyarlı olmaları sayılmaktadır (55).

Cerrahi tedavi tümöral dokunun yayılımına bağlı olarak şekillenmektedir. Nazofarenks kanserlerinin cerrahi tedavisi, primer tümör veya boyun metastazları için yapılan cerrahi tedavi olmak üzere ikiye ayrılabilir. NFK için yapılan cerrahi tedavi, rezidüel ya da rekürren hastalarda tüm tedavi seçeneklerinin kullanılmasını takiben başarı elde edilememesi durumunda, kurtarma cerrahisi şeklinde ve bazı hastalarda düşünülebilir (55).

Boyuna yönelik cerrahi tedavi ise, primer radyoterapiyi takiben devam eden lenf nodu hastalığında, radyoterapi sonrası gelişen servikal metastazlı olgularda endikedir. Bu hastalarda genellikle radikal boyun diseksiyonu uygulanır. Radikal boyun diseksiyonu ile ilgili endişeler, radyoterapi sonrası cerrahi girişimin morbidite ve mortalite oranını yükseltebileceği ve bu hastalıkta yüksek oranlı retrofarengeal lenf nodu tutulum varlığı olması nedeniyle lenf nodlarının tamamının temizlenemeyeceği şeklinde özetlenebilir(56-57).

2.2.2. Radyoterapi

Nazofarenksin anatomik yerleşimi bu bölgeye cerrahi olarak ulaşımı engeller. Bu nedenle primer tümör ve boyun bölgesi için yüksek doz RT nazofarenks kanserinde temel tedavi seçeneğidir. Bu bölgede bulunan tümörlerin yüksek ölçüde radyosensitif olmaları, nazofarenks bölgesinin cerrahi olarak ulaşım zorlukları, cerrahinin getirdiği postoperatif zorluklar ve erken dönemde yüksek oranda yaygın lenf nodu tutulumu

ortaya çıkması radyoterapinin ilk planda tercih edilmesinin nedenleridir. Yüksek oranda lenfatik metastaz riski taşıyan bu hastalarda hastalığın lenfatik yayılım yolları da çok iyi bilinmelidir (1-10).

Radyoterapiye başlamadan önce tüm hastalarda ağız-diş bakımı yapılması, yüzeysel diş çürüklerinin onarılması, koruma mümkün değilse çekim yapılması önerilir. Çekim yapılan bölge ışın alanı içinde kalıyorsa yaranın iyileşmesi için beklenmelidir (22, 25, 58).

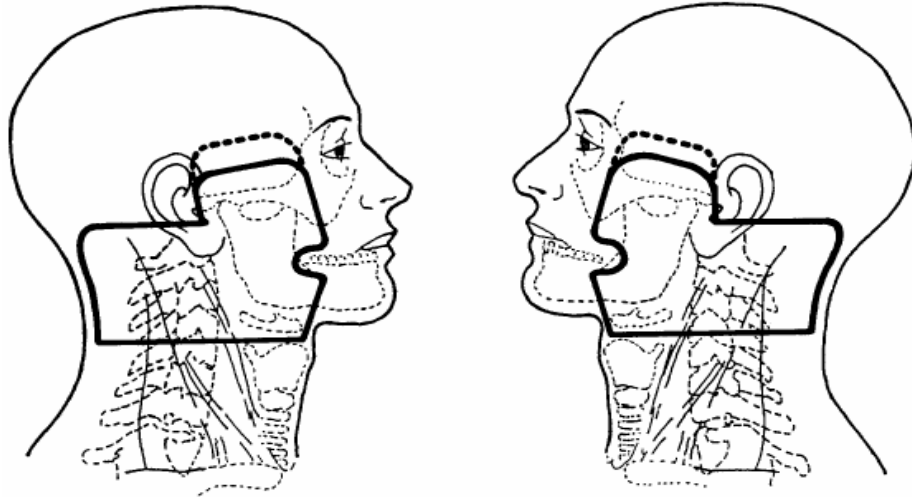
Tedavi volümünün, spinal kord, göz, optik sinir, optik kiazma, hipofiz, beyin, beyin sapı gibi riskli organları ve temporomandibular eklem, tükürük bezleri, tiroid, larenks, oral ve orofarengeal mukoza gibi geç morbidite için önemli yapıları içermesi nedeniyle tedavi planlaması çok dikkatli yapılmalıdır. Radyoterapinin amacı tümöre en yüksek dozu verirken sağlam dokulardaki hasarı en aza indirmektir.

Planlanan tedavinin her gün aynı biçimde uygulanabilmesi immobilizasyon gereçleri ile sağlanabilir. Hastanın başını sabitlemek için en çok termoplastik maske kullanılır; hastanın yüzüne çizgi çizmekten kaçınılmalı ve alanlar maske üzerine çizilmelidir. Lazer girişleri ve tedavi alanlarının işaretlenmesi uygulamayı kolaylaştırır. Supin (sırt üstü yatış) pozisyon doğal vücut pozisyonuna yakınlığı nedeniyle en çok tercih edilenidir (12, 22, 58).

Tedavi volümünün spinal kord, göz, optik sinir, beyin, beyin sapı, hipofiz gibi riskli organları, ayrıca temporomandibuler eklem, tükürük bezleri, larenks, oral ve orofarengeal mukoza gibi geç morbidite açısından önemli yapıları içermesi ve komşuluğunda olması nedeniyle tedavi planlamasında normal doku hasarını azaltmak için çok dikkatli olunmalıdır (12, 22).

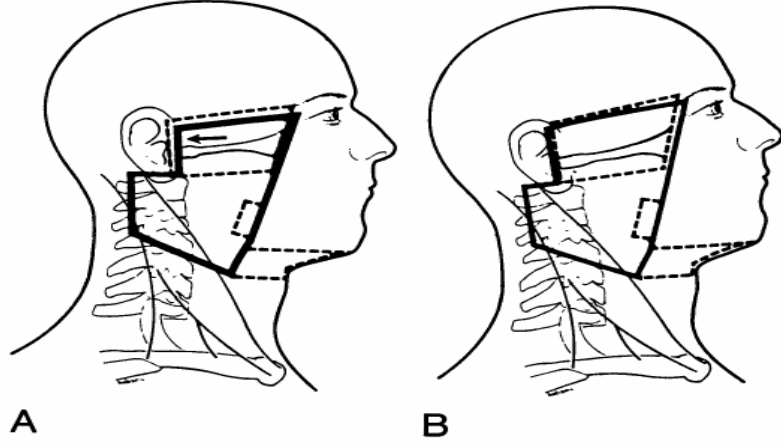
Standart tedavi alanları; posterior etmoidler, maksiller antrumun arka 1/3 kısmını ve nazal kavitenin arkasını (orbita gerekmedikçe alınmaz) içerir. Üst boyun/primer hedef volüm, karşılıklı yan sahalar kullanılarak, nazofarenks, retrofaringeal, üst servikal, mastoid ve arka boyun lenfatiklerine ek olarak, komşu yapılar (posterior etmoid hücreler, sfenoid sinüs ve bazosfenoid, kafa tabanı, posterior nazal kavite ve maksiller antrum, tonsillerin alt kutbuna kadar olan posterior faringeal duvar) ışınlanır (Şekil 2). Tümör yayılımına göre primer tümöre iki cm sınırla tedavi modifiye edilebilir. Yan sahaları arkaya doğru 5° açlandırmak posterior nazofarenks duvarını daha emin bir şekilde ışınlarken, aynı taraf orta ve iç kulak yapılarının

direkt ışınlanmasına engel olur. Bu posterior açılardırma (tilt) karşı gözün lensinin dozunu da azaltmış olur (12, 24, 58). Lateral sahanın üst sınırı hipofiz bezinin ortasından geçer ve önde sfenoidal plak boyunca devam eder. Dışta, bu sınır gözün lateral kantusundan kulak kepçesinin üst noktasına (zigomatik ark üstünde) uzanır. Ön sınır nazal kavitenin 2 cm posteriorunu ve maksiller antrumunu kapsar, arkada klivus 1 cm sınırla dahil edilir. Kafa tabanı tutulumunda üst sınır hipofiz bezinin en az 1 cm üzerinden geçmelidir. Öne doğru yayılma varsa anterior sınır 2 cm öne alınarak etmoid ve maksiller sinüsler (bazen de orbita arka duvarı) gereken yeterlilikteki sınırla kapsanır.

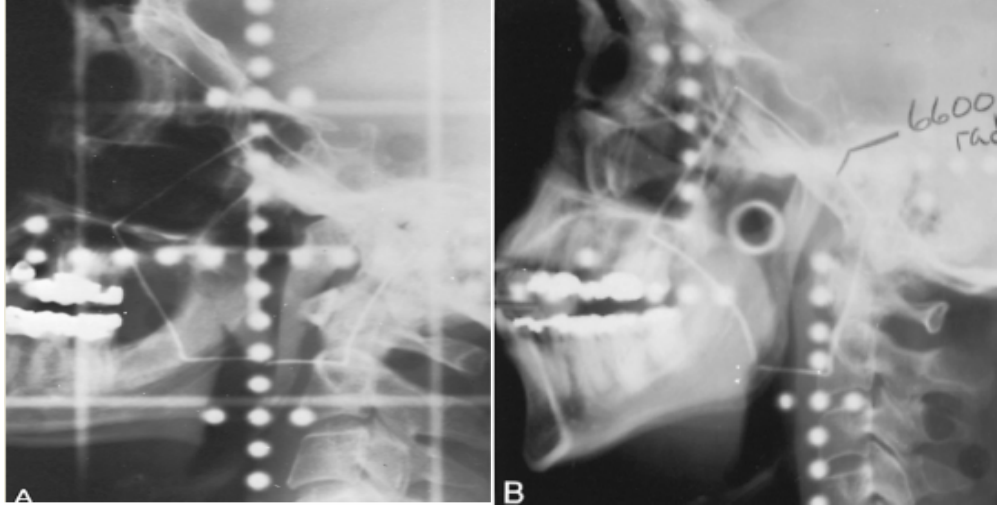


Şekil 2. Primer tümör için kullanılan karşılıklı lateral alanlar.

Posterior servikal lenf düğümleri eğer çok büyümüş değillerse arka sınır fall-off'unu önleyecek şekilde küçük bir sınırla, saha sınırları içine dahil edilirler (Şekil 3). Arka boyun üçgeninde (posterior servikal üçgen) lenfadenopati varlığında arka sınırı fall-off (açık bırakmak) geçirmek daha güvenli olacaktır. Lateral sahanın alt sınırı genellikle tiroid çentiğinde yer alır, ancak bu sınır tümörün parafarengeal uzanımına ve servikal lenf nodlarının durumuna göre değişiklik gösterebilir.



Şekil 3. Nazofarenks kanserinde T_1 , T_2 ve erken T_3 lateral saha. Klinik olarak pozitif veya üst boyunda massif nodlar varsa kesik çizgilerle gösterilen alanlar sahaya eklenir. Kafa tabanı boost'u için küçültülmüş alanlar çizgilerle gösterilmiş sahalardır. B; İleri T_3 - T_4 tümörleri için yan sahalardır. Üst sınır T_{1-2} erken T_3 sahalalarının üst sınırından daha yukarıdır. Pituiter fossayı 1 cm geçer. Arka sınır T_{1-2} ve erken T_3 tümörlerde olduğu gibidir.



Şekil 4. A ve B nazofarenksteki rezidüel tümöre ek doz vermek için kullanılan küçük yan sahalanın simülasyon filmi.

Alt boyun ve supraklaviküler fossa tek ön sahadan (3 cm derinlikte 45 Gy) 50 Gy dozda günlük 2 Gy fraksiyonla elektif tedavi edilir. Posterior lenf nodlarına küçültülmüş lateral alanlardan 9 MeV elektron ile 5-15 Gy ilave radyoterapi

verilebilir (12, 24). Boyun metastazlarının çok yüksek oranda görülmesi nedeniyle çoğu araştırmacı N₀ olguların hepsinin elektif boyun ışınlanması almasını önerirler. Qin ve meslektaşlarının yapmış olduğu çalışmada, boyun lenfatiklerine uygulanan radyoterapi dozuna göre 5 yıllık sağkalım oranları verilmiştir (Tablo 3) (12, 59).

Tablo 3: Boyun lenfatiklerine uygulanan radyoterapi dozuna göre 5 yıllık sağkalım oranları.

Boyun Lenfatiklerinde Radyoterapi	5 Yıllık Sağkalım
≤ 49 Gy	% 46
70 – 79 Gy	% 54,1
≥ 90 Gy	% 64

RT’ de en sık kullanılan fraksiyonasyon, haftada 5 kez, günde 1.8-2 Gy’dir. T₁ ve T₂ tümörler için 65-70 Gy, T₃ ve T₄ tümörler için 70-75 Gy tümör dozu verilmelidir. Toplam dozun lokal kontrol üzerine etkisi özellikle 65 Gy’ in üzerinde ortaya çıkar. Konvansiyonel radyoterapi planlaması ile 70 Gy’den sonra geç komplikasyonlar artarken tümör kontrolünde belirgin bir iyileşme olmaz (25).

2.2.3. Konformal Radyoterapi

NFK’ nin güncel tedavisinde tüm tedavilerdeki gibi primer tümöre en yüksek dozu verirken sağlam dokuyu en iyi şekilde koruma ilkesine dayanarak 3D(tree dimensional = üç boyutlu) konformal ve IMRT tedavisi artık standart olmalıdır. Konformal tedavi üç boyutlu (3-D) RT ve IMRT biçiminde fraksiyone olarak uygulanabilir. NFK’inde konformal radyoterapi ile radyasyon dozunun artışı lokal kontrolde ve buna bağlı olarak sağkalımda artış sağlar. Konformal tedavi çoklu alan girişleri, farklı enerjiler, wedge’ler, kompensatör bloklar kullanarak riskli organlarda tolerans dozu aşılmadan, boost veya salvage (kurtarma) tedavisi olarak tümörde yeterli ve hatta yüksek doz uygulamaya izin verir.

Kutcher ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada üç boyutlu konformal planla konvansiyonel plan karşılaştırılması yapılmıştır. Üç boyutlu planda iyi bir tümör

dozu sağlanırken, normal dokular (temporamandibular eklemin, mandibulanın, parotislerin ve kulak kanallarının göreceli olarak korunmasıyla) daha az doz almıştır. Ancak, yüksek enerjili x ışınlarında yüzey dozunun düşük olduğu, özellikle hastanın cilt yakınlarındaki tutulmuş boyun lenf nodlarında ve burun boşluğu tümörlerinin kesişim yerlerinde yetersiz olduğu belirtilmiştir (16).

Sultanem ve ark. 35 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, nazofarenks kanserlerinin tedavisinde IMRT kullanımı ile mükemmel lokoregional kontrol sağlanmıştır. IMRT ile tükruk bezi ve diğer kritik normal dokuları koruyarak hedefe yüksek doz vermenin mümkün olduğu bildirilmiştir. Ayrıca IMRT'nin, 3-D konvansiyonel planlamadan daha iyi doz artırımı ve normal doku koruması sağladığı belirtilmiştir (17).

2.2.4.Kemoterapi

Kemoterapötik ajanlar ve radyoterapinin her ikisi de, gerek tümör gerekse normal hücreler üzerine toksik etkilere sahiptir ve bu etkilerin birbirlerine additif olacağı açıktır. Kabul edilebilir ölçülerdeki toksisite şartı ile kemoterapi ve radyoterapinin birlikte kullanımındaki temel kazanım, radyoterapinin lokal kontrolü sağlarken kemoterapinin bu etkiyi güçlendirmesi ve olası mikrometastazları ortadan kaldırmasıdır. Kemoterapinin RT ile eşzamanlı biçimde uygulanması gerek lokal kontrol gerekse genel sağkalımı anlamlı biçimde artırır. Öte yandan eşzamanlı kullanılan ajan, radyoterapiden alınan etkinliği birkaç farklı mekanizma ya da mekanizmaları kullanarak arttırabilir. Bu mekanizmalar radyasyona bağlı ilk hasarın artışı, hücresel tamir mekanizmalarının inhibisyonu, hücre üreme siklusünün redistribüsyonu, radyoterapi etkinliğini düşüren hipoksik ortamdaki hücrelerin öldürülmesi ve tümör hücreleri repopulasyonunun engellenmesi başlıkları altında incelenebilir. Radyasyon, sitotoksik etkisini dolaylı ya da doğrudan gerçekleştirir. Direkt etkide ölüme yol açan asıl sebep, DNA'da radyasyon enerjisi ile oluşan çift zincir kırıklarıdır ve bunların tamir olanağı yoktur. Tek zincirdeki kırıklar ise hücresel tamir mekanizmaları ile saatler içerisinde düzeltilebilir. DNA ile zaten etkileşime girmiş Cisplatin gibi bir ajan varlığında radyasyonun hasar verici etkinliği de artar. Eşzamanlı verilen tedavilerdeki etkinlik artışının bir diğer muhtemel sebebi artmış apoptozis olup, radyasyon ile hasarlanmış hücre zarından açığa çıkan serbest oksijen radikalleri sitoplazmada bazı reaksiyonlara yol açarak hücreyi apoptoza götüren sinyalleri tetikleyebilir (60-65).

2.2.5.Cisplatinin Kemoradyoterapideki Rolü

Yapısı bakımından diğer antineoplastik ajanlardan farklı olan Cisplatin (platin diamminodiklorür) bir organik platin türevi olup DNA çift sarmalına çapraz bağlanarak sitotoksik etkisini gösterir. Bu bakımdan alkilleyici ajanlara benzeyen platinin sadece “cis” izomeri sitotoksiktir ve hücre siklusundaki herhangi bir faza spesifik değildir. Geniş spektrumlu bir antineoplastik olan Cisplatin non-seminomatöz testis tümörleri, over kanserleri, mesane, prostat, serviks, özefagus, küçük hücreli dışı akciğer, baş-boyun kanserleri ve nöroblastoma gibi birçok solid tümörde kullanılabilir. Mide-barsak mukozasından emilemeyen Cisplatin, sadece intravenöz yol ile verilebilir ve plazma proteinlerine % 90 oranında bağlanarak taşınır. Yarılanma ömrü 60 saat kadar olmasına rağmen uygulamadan 4 ay sonra bile böbrekte saptanabilir. Cisplatin bir topoizomeras inhibitörü olan Etoposid, anti-metabolitler (Metotreksat, 6-Merkaptopürin, 5-Fluorourasil, Sitarabin, Gemsitabin) ve Taksan gibi bazı bitkisel ajanlarla supraadditif (sinerjistik) etki gösterir. Kemik iliği baskılanması açısından diğer antineoplastik ajanlara göre orta derecede toksik olması, kombinasyon tedavileri için avantaj sağlar. Ancak, en fazla emezis yapan ajanlardan birisidir ve en ciddi yan etkisi ise akut tübüler nekrozdur. Nefrotoksitesisi doza bağımlı olan Cisplatinin tek başına kullanımındaki mutad dozu $100\text{mg}/\text{m}^2$ ’dir. Bu sebeple uygulama öncesi uygun miktarda sıvı yüklemesiyle hasta diürezisi artırılmalıdır. Ancak furosemid gibi loop diüretiklerinin de ototoksik olduğu göz önünde bulundurulduğunda diürezisi force etmek için bu ajanların kullanımından kaçınılmalıdır. Cisplatine bağlı ototoksisite geçici olup doza bağlıdır ve 4000 Hz üzerindeki seslere karşı orta ya da şiddetli tipte işitme kaybı saptanabilir. Salt Cisplatine bağlı ototoksisite 7 gün sonra iyileşir. Cisplatinin diğer yan etkileri arasında tamamı verilen doza bağlı olmak üzere periferik nöropati, hipomagnezemi ile buna bağlı hipokalsemi ve anaflaktoid reaksiyonlardır (66).

Ciplatin’in radyoduyarlaştırıcı etkinliği ilk kez 1974’te keşfedilmiştir. Ciplatin, radyasyona bağlı potansiyel letal hasarı artırır, subletal hasarların tamirini engeller ve hipoksik hücreleri radyasyon hasarına duyarlı hale getirerek RT’den alınan etkinliği artırır (67-70).

2.3. TEDAVİNİN YAN ETKİLERİ

Radyoterapiye bağlı gelişen reaksiyonlar birtakım tedavi faktörlerinden etkilenmektedir. Bunlar; fraksiyon dozu, toplam tedavi dozu, toplam tedavi süresi ve ışınlanan volümdür. Yine radyoterapiye bağlı komplikasyonların gelişmesinde kişiye özel faktörler de önemlidir. Hastanın yaşı, sağlık durumu, kişisel yatkınlığı, daha önce kemoterapi alıp almadığı, herhangi bir operasyon geçirip geçirmediği bu faktörlerdendir (71).

Sublingual gland dışında tükürük bezlerinin tamamı RT sahası içerisindedir. Bu nedenle NFK'de RT sonrası en sık görülen geç yan etki ağız kuruluğudur (kserostomi). Bu yan etki konvansiyonel RT ile tedavide % 75 oranında gözlenirken IMRT ile tedavide % 4 seviyesine inmektedir (72).

Dental hasar, RT sonrası ikinci sıklıkta gözlenen geç yan etkidir ve kimi zaman hastalar bütün dişlerini kaybetmektedir. Diş çekimi, diş eti ve diş kanalı iyileşmesi gibi diğer tedaviler radyoterapi öncesi yeterli zaman diliminde yapılmalıdır (24, 73). Tad kaybı, tedavinin 3. veya 4. haftasında başlayıp RT bitiminden sonra 4 ay daha sürebilen bir başka yan etki olup genellikle geçicidir. Trismus, % 5–10 oranında gözlenir ve 18 MV foton veya boost için ön saha kullanarak sıklığı azaltılabilir (12, 71). Ekstrenal tedavide 72 Gy den daha fazla doz alan hastalarda temporal nekrozis, trismus ve işitmenin zayıflaması yüksek olasılıktır (74).

Mandibula ve maksilla osteonekrozu % 1 civarında olup nadiren görülür. Diğer bir yan etki olan işitme azlığı veya tam kaybının, % 1–7 oranında gözlendiği rapor edilmektedir (18). Hastaların % 8'inde önemli işitme bozukluğu görülür. Oluşan sağırılık % 3 olasılıkla bilateralidir (75). Kulak iltihabı insidansı ise % 3 ila % 14 arasındadır (76).

Göz genellikle; nazal kavite, paranasal sinüsler, nazofarenks ve orbita tümörlerinin radyoterapisi sırasında radyasyona maruz kalmaktadır. Göz saha dışında olmasına karşın 60 Gy ve üzeri dozlarda yansıyan ya da diverjans nedeniyle karşı göze ulaşan ışınlardan dolayı, tedaviden birkaç yıl sonra katarakt benzeri lens opasitesi görülebilir. Katarakt; konvansiyonel tedavide toplam 800 cGy' lik, tek fraksiyonda 200-400 cGy' lik dozlarda görülebilir (77). Daha yüksek (70 Gy üzerindeki) dozlarda % 35 civarında retinopati ve optik atrofi bildirilmiştir (78). Bu nedenle 54 Gy sonrasında optik traktus mümkün olduğunca RT sahası dışına çıkarılmalıdır. Çakışan

RT sahalarının varlığı (supraklavikuler bölge nodları için ön, primer tümör ve üst boyun lenfatikleri için karşılıklı iki yan alan) myelit için risk teşkil eder ve % 0,2 – 18 oranlarında gözlenmektedir (79). Burada tekrar belirtilmeli ki 3D konformal RT veya IMRT' nin tedavide tercih edilmesi durumunda bu yan etkileri en aza indirmek ve hangi bölgeye kaç Gy doz verildiğini görmek mümkün olduğundan tedavi seçimi daha güncel teknikler yönünde olmalıdır.

2.4 BCL-2 ve CD9 (MRP-1)

2.4.1. BCL-2

Radyoterapi ve kemoterapi gibi apoptotik uyarılara karşı direnç sağlayan bir gen olan Bcl-2, ilk defa düşük dereceli B hücreli non-hodgkin lenfomalarda (B-cell lenfoma-2) t(14:18) translokasyonda bulunmuştur. Neoplastik hücre büyümesinin hızlı çoğalmadan ziyade hücre ölümünün azalmasıyla da ortaya çıktığı anlaşılmıştır. Apoptozisdeki hatalar neoplastik hücrelerin yaşlanmasından ziyade hayatta kalabilmelerini sağlar ve böylelikle tümör büyüdükçe oksidatif strese ve hipoksiden korunmuş olur (80). Öte yandan paradoks şekilde bazı kanser türlerinde özellikle de meme kanserinde tümör büyümesi artan apoptozisle ilişkilendirilmiştir. Bcl ailesinin bazı üyeleri apoptozisi baskılar (Bcl-2, Bcl-xL, Bcl-W), bazıları da apoptozisi tetikler (Bak, Bad, Bax, Bid, Bik). Bcl-2 esas olarak dış mitokondrial membranda bulunur (19-20).

Radyasyon veya sitotoksik ajanlar hücre döngüsünün duraklamasına ve/veya hücre ölümüne yol açarlar. Memeli hücrelerinin DNA'ya hasar veren ajanlara maruz kalmasını takiben, p53 aktifleşir ve bundan sonra düzenlenen çok sayıdaki hedefin arasında siklin bağımlı kinaz inhibitörü p21 (G1 duraklamasına yol açar) ve Bax (apoptozisi başlatır) vardır. Dolayısıyla p53 geni radyasyon veya sitotoksik ilaçlar nedeniyle oluşan DNA hasarına iki yanıt sağlar. Birincisi hücre döngüsünün G1 fazında durdurulması, ikincisi ise apoptozistir (81). Apoptozis iki şekilde gerçekleşir. Ekstrinsik yol ligandların hücre yüzeyindeki reseptörlere bağlanmasıyla, bu reseptörlerdeki konfigürasyon değişikliğine bağlı olarak gelişir. İntrinsik yol ise mitokondrial işlevi içerir ve büyüme faktörü eksikliği, kortikosteroid, radyasyon veya sitotoksik ilaçlar nedeni ile DNA tarafından başlatılır. Ölüm reseptör ailesinin üyeleri ve bunların ligandları ortak öğeler taşısa da, apoptoziste mitokondriyal yolu

başlatan ajanlar ve uyarılar çok çeşitlidir. Bununla birlikte bu uyarıların ortak yönü, bu mitokondriyal işlevin Bcl-2 ailesinin üyeleri aracılığıyla olmasıdır (82). Sitokrom C, mitokondriden salındıktan sonra sitoselde, Apaf-1 (apoptotik proteaz aktivatör faktör-1), prokaspaz9 ve ATP ile kompleks oluşturarak (apoptozom) kaspazları aktifleştirir. Bcl-2, sitokrom C'nin açığa çıkışını engelleyerek ya da Apaf-1'in kaspazları aktifleştirmesini engelleyerek apoptozisi önlediği bildirilmektedir (83). Bcl-2 ekspresyonu ile çeşitli tümörlerin prognozu arasındaki ilişki, bir çok yayında belirtilmiştir (84-87). Son yıllarda Bcl-2 ailesini inhibe ederek apoptozisi artırmak için yeni moleküller üzerinde yapılan çalışmalar hız kazanmıştır (87-89).

2.4.2. CD9 (MRP-1)

CD9 antijeni lösemi ve lenfohematopoetik hücrelerin yüzey belirteçidir. Olgun B lenfositlerden eksprese edilir ve farklılaşma aşamasındaki hücrelerden gelişen lösemnin bir yüzey belirteçidir. Bununla beraber, hematopoietik ve hematopoietik olmayan pek çok dokuda gösterilmiştir. Hemapoetik sistemde, erken B hücrelerinden başka plateletlerde, eozinofillerde, bazofillerde ve uyarılmış T lenfositlerde ekspresyonu gösterilmiştir. T olmayan lösemilerin yaklaşık olarak % 90'ında antijen gösterilmesine karşın, akut myeloid ve kronik lenfoid lösemilerin % 50'sinde bulunur. Protein 22 ile 27 kDa (kilo Dalton) arasında moleküler ağırlıkta 3 formda bulunur. CD9 antijeni hematopoietik progenitör hücreleri tarafından eksprese edilmez. CD9 antikorları kemik iliği transplantasyonundan önce akut lenfositik lösemi vakalarında azalan insan kemik iliğinde neoplastik hücrelerde yaygın olarak kullanılmıştır. CD9 monoklonal antikorlarının en çok dikkati çeken bir özelliği plateletlerin agregasyonudur. Plateletlerin yüzeyinde CD9 molekülü ile glikoprotein IIb/IIIa arasındaki ilişki çeşitli deneylerde araştırılmıştır. CD9 antijeninin immunopresipitantı ile ilişkili bir serin ve treonin protein kinaz aktivitesi rapor edilmiştir (21).

ProHB-EGF (pro heparin bağımlı epidermal büyüme faktörü) hücre yüzeyinde CD9 ve integrin alfa3 beta1 ile kompleks formdadır. CD9 orijinal olarak DT(Difteri Toksini) reseptör ilişkili protein olarak tanımlanmıştır (DRAP27) ve 4 membran bölgesine sahiptir. CD37, CD51, CD53, CD63, CD81, ve CD82'yi içeren Transmembran 4 super family (TM4SF)'nin bir üyesidir. CD9 TM4SF üyelerinin en karakteristik olanıdır. CD9 hücre uyarılması, büyümesi ve motilitesi, hücre

adhezyonu, tümör hücre metastazı ve nöral sistemin gelişmesi ve korunması ile ilişkilidir (90).

CD9 (MRP-1), transmembran 4 süper ailesinin 20 üyesinden biridir. Kromozom 12(12p13)' te lokalizedir. Hücre büyümesi, adezyon ve motiliteden sorumludur (91). CD9 hematopoietik dokularda, trombositlerde, erken B hücrelerde, aktif T hücrelerde ve granülositlerde bulunur. Ayrıca, hematopoietik olmayan dokularda da eksprese edilmektedir. CD9'un maligniteyi suprese edici etkisi, kısmen hücre motilite inhibisyonu ve apoptozu indüklemesi ile oluşmaktadır (92).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda gerçekleştirilip aşağıdaki gereçler kullanıldı.

3.1. GEREÇLER

3.1.1.Demirbaş Malzemeler

1. Etüv (Heto/Cell Hause 200)
2. Su banyosu (Termal)
3. Basınçlı tencere
4. Mikropipet
5. Nemli chamber
6. Mikroskop (Nikon Labophot 2, Olympus model CHK)
7. Derin dondurucu (Uğur Derby)
8. Buzdolabı (Arçelik)
9. Zaman ayarlayıcı
10. Mikroskop ataşmanlı video kamera (Sony CCD-IRIS siyah beyaz video kamera SSC-M370CE)
11. Bilgisayar (Escort pentium II)
12. Mikrotom (Leica RM 2155)

3.1.2.Sarf Malzemeler

1. CD9(Motility Related Protein-1)Ab-1(Clone 72F6) 7 ml Kullanıma Hazır 70 Test Kat No: MS-1077-R7 Markası: LabVision)
2. Bcl-2a Ab-1(100/D5) 7 ml. Kullanıma hazır 70 test
3. UltraVision Polyvalent (Rabbit-Mouse) HRP-Aec Kit 15 ml 150-300 test Kat. No: TP-015-HA Markası LabVision
4. Vision Mount 60 ml Kat No: TA-060-UG Markası LabVision
5. Citrate Buffer pH 6.0 125 ml 10 konsantre (1.250 litre) Kat No: AP-9003-125 Markası LabVision
6. Phosphate Buffered Saline (PBS) 1 litre 10 konsantre = 10 litre Kat No: AP-9009-10 Markası LabVision
7. Mayer's Hematoxylin 60 ml Ksat No: TA-060-MH Markası LabVision
8. Lam Pozitif Şarjlı Superfrost Plus Slides 72'lik ambalaj Kat No:165013 Markası : Menzel
9. Lamel 24x50 100'lük ambalaj Kat No:165016 Markası: Menzel
10. Pap Pen Hidrofobik Doku Sınırlama Kalem Kat No: IM 3580 Markası: LabVision
11. Enjektör 1ml, 2ml, 5ml, 10ml, 20ml, 50ml (Sterijen)
12. Pastör pipeti
13. EDTA Buffer pH 8.0 125 ml. 10 konsant. 1250 ml

3.2. YÖNTEM

Bu çalışmada, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda küratif amaçla iki yan alan ve supra ön alan tekniği ile LINAC cihazı kullanılarak toplam 70 Gy dozunda ve cisplatin eşliğinde kemoradyoterapi ile tedavi edilen NFK tanılı 40 olgu ele alındı.

3.2.1. Hasta Gruplarının Belirlenmesi

Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı ve Patoloji Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi. 2004 - 2009 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi M. Kemal Dedeman Onkoloji Hastanesine lokal ileri evre NFK tanısı ile başvuran 40 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmaya dahil olan tüm olgular haftalık cisplatin eşliğinde radyoterapi aldı. Tedavi volümü nazofarenksi, komşu parafaringeal dokuları 1-2 cm sınır ile ve tüm boyun lenfatiklerini (juguler, spinal aksesuar ve supraklavikuler) alacak şekilde düzenlendi. 46 Gray (Gy) uygulandıktan sonra yan sahaların arka sınırı spinal kordu korumak için öne çekildi. Mandibula ve temporomandibular eklemden dozu azaltmak için geriye kalan 20 - 25 Gy'lik tedavi dozu yüksek enerjili foton (18 MV) ile verildi. Tümör dozu multiple alan izosentrına göre hesaplandı. Total doz 70 Gy olacak şekilde 35 fraksiyonda 5 gün/hafta, 2 Gy/gün dozunda planlandı. Tüm hastalara boyun bölgesine karşılıklı iki alan ve supra alanı şeklinde radyoterapi uygulandı. Tedavi işlemi lineer accelerator (LINAC) ile 6 MV foton 9 mev elektron ve 18 mv foton enerjisi kullanılarak yapıldı. Tüm hastalara cisplatin tedavisi 50 mg/hafta kemoterapisi uygulandı. Hastaların parafin bloklanmış tümör doku örnekleri Patoloji Anabilim Dalı arşivinden alındı.

3.2.2. Preparat Hazırlama

3.2.2.1. CD9 (MRP-1) ve BCL-2'in İmmunohistokimyasal Boyanması:

Doku Kesiti Alınması (Mikrotom Cihazı)

Mikrotom cihazı blok tutucu yuvasına parafin blok kaseti takılır. Dokunun ön yüzü bir miktar tıraşlanarak doku bütünlüğüne ulaşılır. Dört mikron kalınlığında kesitler alınarak, fırça yardımıyla 43 derece su banyosuna kesitler atılır. Suda açılan kesitler lama alınır.

Deparaffinize İşlemi

Etüv: 80 derecede 20 dakika kesitler etüv içinde bekletilir.

Xylene : 3 dakika

Xylene : 5 dakika

Xylene : 5 dakika

Absolü alkol : 1 dakika

% 96 Alkol : 1 dakika

% 96 Alkol : 1 dakika

Boyama Tekniği (biopsi)

Akan çeşme suyu : 2 dakika

Hematoxylin boyası : 3 dakika

Akan çeşme suyu : 1 dakika

Asit-alkol:(% 0.3) : 1 kez batırılıp çıkartılır.

Akan çeşme suyu : 1 dakika

Amonyak-su(% 0.1) : 1 kez batır çıkar

Akan çeşme suyu : 1 dakika

% 96 Alkol : 5 kez batır çıkar(çalkala)

Eosiny(alkolik) : 1.5 dakika

% 96 Alkol : 5 kez çalkala

% 96 Alkol : 5 kez çalkala

% 96 Alkol : 5 kez çalkala

Absolü alkol : 5 kez çalkala

Xylene : 5 kez çalkala

Xylene : 5 kez çalkala

Xylene : 5 kez çalkala

Monte Etme(kapama işlemi)

Lam ortasına 1 damla entellan damlatılır.24x60 lamel 45 derece açı ile yayma yapar gibi kapatılır.

İmmünohistokimyasal boyama:

Poly-L-Lysin'li lam alınır üzerine 1 damla Poly-L-Lysin'e solüsyonu damlatılıp, ikinci bir Poly-L-Lysin'li lam üzerine kapatılır. İki lam ters yöne hızlıca çekilir. Lamalar oda ısısında 1dk bekletilip, kurutulur. 3-4 mikron kesit, lamın protokol yazılı üst kısmının hemen altına alınır. Kesitin alt kısmınada pozitif kontrol kesit alınır.

Boyama öncesi genel deparafinizasyon :

80 derece etüv : 20 dakika

80 derece etüv : 15 dakika

Xylene : 5 dakika

Xylene : 5 dakika

Xylene : 5 dakika

Boyama öncesi genel hidrasyon:

Absolü alkol : 1 dakika

% 96 Alkol : 1 dakika

% 96 Alkol : 1 dakika

Akan çeşme suyu : 30 saniye

Distile su : 1 dakika

Antigen retriavel: Antijeniteyi açığa çıkartmak için basınçlı tencere içinde basınç uygulanır. Dört lt hacimli düdüklü tencere içine 1.5 lt antigen retriavel solüsyonu konur. Su seviyesi; metal, 30 lam taşıma sepeti üzerini bir parmak geçecek kadar konur. Düdüklünün tencere içine 1/10 dilue EDTA buffer ph:8 konur. Düdüklü tencerenin kapağı kapatılır. Elektrikli ocak üstünde, en yüksek kademedede kaynama beklenir. Kaynama olup buhar çıkınca, düdüklü tencerenin kapağındaki düdük kapatılır. Elektrik ocağı ayarı en yüksek kademedede 5 dk beklenir. Ocak üzerinden alınır ve akan çeşme suyu altında 30 sn bekletilerek soğutulur. Düdüklü tencerenin kapağındaki düdük açılır. Lamalar boş bir kab içindeki distile suya alınır.

Boyama tekniği: Uygulama kapalı kutu içinde nemli ortamda yapılır. Solüsyonlar, lam yüzeyindeki doku üzerini örtecek şekilde damlatılır.

Hydrogen peroxidase(% 3 aqueouse)	: 10 dakika
Distile su	: 30 saniye
Phosphate buffer saline (PBS,ph:7.4)	: 2x1 dakika (pbs lama 2 kez sıkılır)
Blocking solüsyonu	: 5 dakika

Bu aşamada çalışma yapacağımız antikorlar yani Bcl-2 ve CD9 için ayrı ayrı hazırladığımız lamalar üstüne dikkatlice damlatılır ve 60 dakika beklenir.

PBS	: 2x1 dakika
Link	: 30 dakika
PBS	: 2x1 dakika
Streptavidin	: 30 dakika
PBS	: 2x1 dakika
Chromogen aec	: 1-10 dakika(doku pembe oluncaya kadar)
Akan çeşme suyu	: 30 saniye
Hematoxylin boyası	: 30 saniye
Akan çeşme suyu	: 30 saniye
Distile su	: 30 saniye

Lamlar havada kurutulur.

Kapatma maddesi aqueous mounting medium 5 damla damlatılıp, lamel kapatılır. Lamlar ışık almayacak şekilde saklanır (aec chromogenin ışıktaki solması nedeniyle).

3.2.3. İmmunohistokimyasal Değerlendirme:

İmmunohistokimyasal boyanmalar değerlendirilirken, pozitif kontrol için doku içi boyanmalar dikkate alındı. Pozitif kontrol dokusu olarak; Bcl-2 ve CD9 için tonsil dokusu kullanıldı. Bütün yukarıda anlatılan boyama işlemleri öncelikle tonsil dokusunda boyama işlemi yapıp boya tuttuktan ve mikroskopta değerlendirildikten sonra yapıldı.

3.2.3.1. BCL-2'nin İmmunohistokimyasal Değerlendirmesi

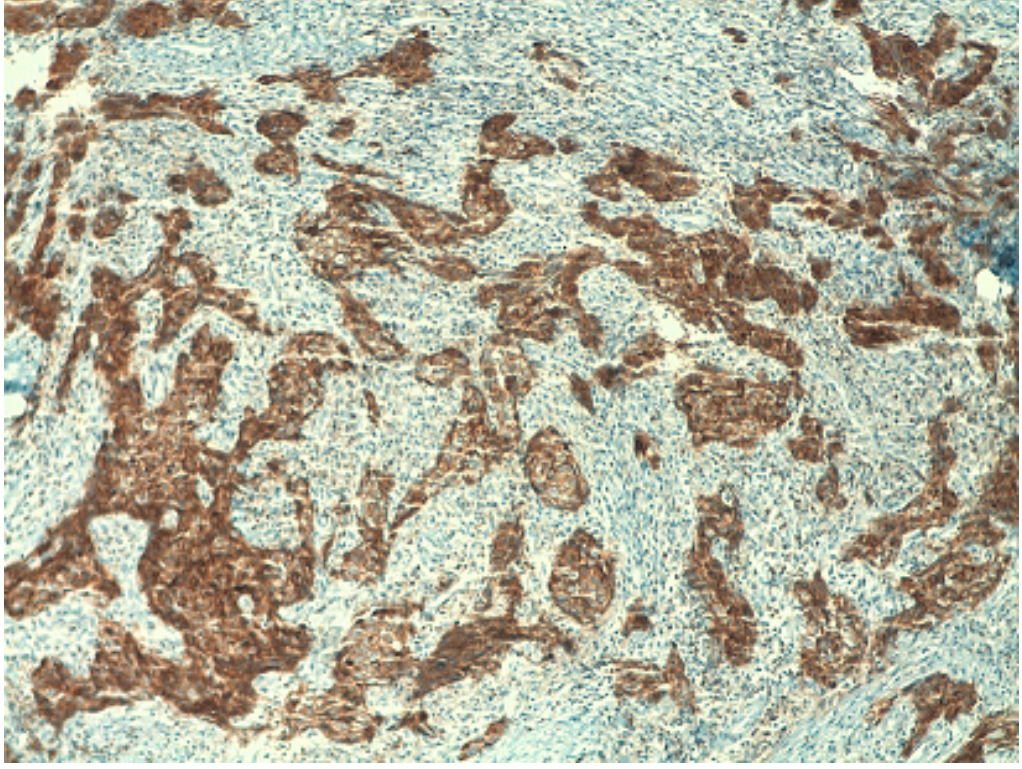
Bcl-2 için, 10 büyütmede, tüm tümör hücrelerinin % 25'inden fazlasında sitoplazmik boyanma olanlar pozitif diğerleri negatif olarak değerlendirildi (Resim 1-2).

3.2.3.2. CD9 (MRP-1)'in İmmunohistokimyasal Değerlendirmesi:

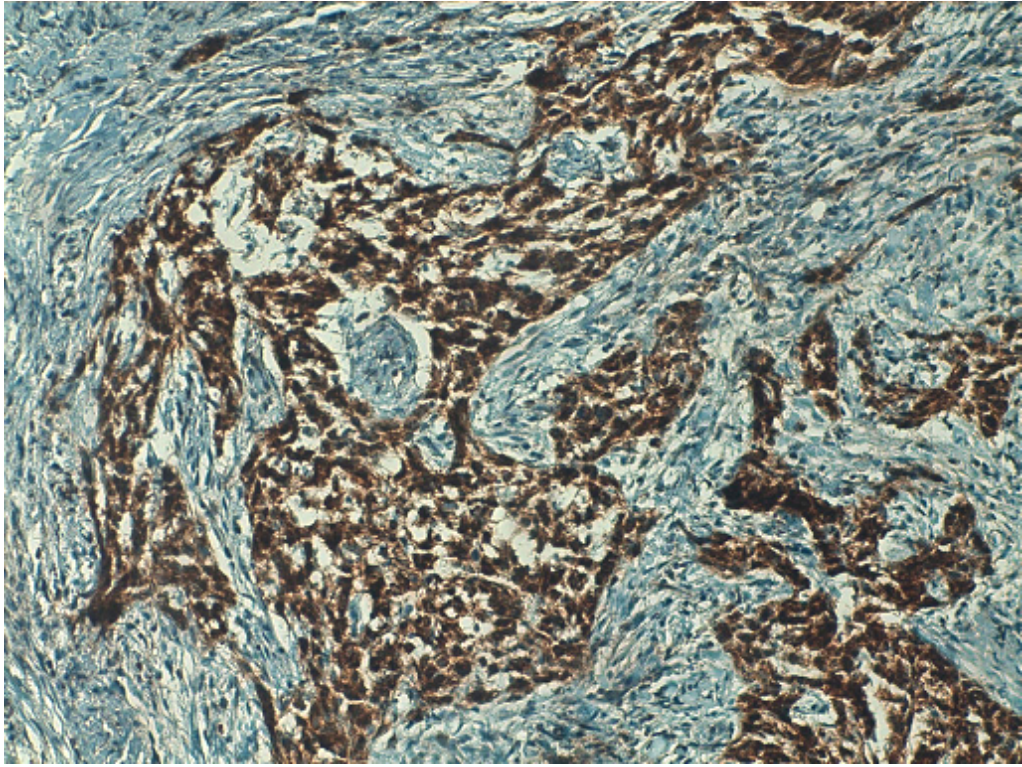
CD9 için, 10 büyütmede, tüm tümör hücrelerinin % 5'inden fazlasında sitoplazmik boyanma olanlar pozitif diğerleri negatif olarak değerlendirildi (Resim 3-4).

3.3. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

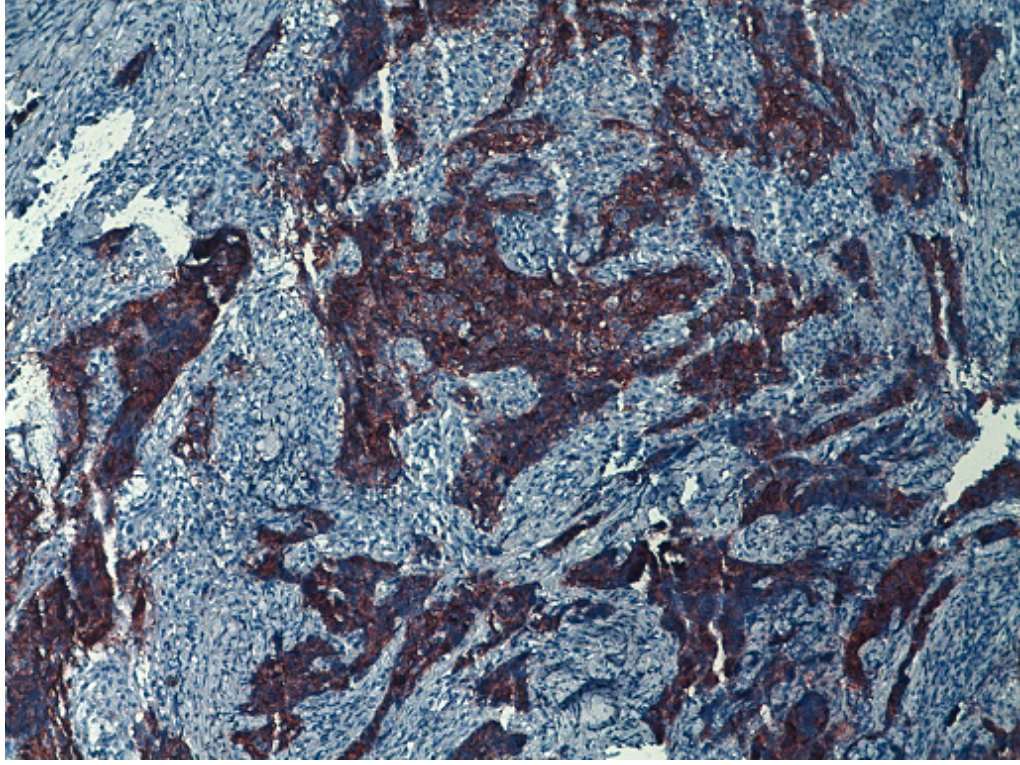
Veriler “SPSS 15.0 for Windows” (Statistical Package for the Social Sciences) istatistik paket programında değerlendirildi. Verilerin normal dağılım gösterip göstermediğine One-Sample Kolmogorov-Smirnov testi ile bakıldı. İki nitel değişkenin karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanıldı. Sağkalım analizleri Kaplan-Meier metodu ile yapıldı. Cinsiyet (Kadın veya Erkek), yaş (≤ 40 veya > 40), T durumu (T1-2 veya T3-4), N durumu (N0 veya N1-3), evre (EvreII,III veya Evre IVA,IVB), Bcl-2 (negatif veya pozitif) ve CD9 (negatif veya pozitif) olma risk faktörlerinin istatistiksel farklılıkları log rank testiyle hesaplandı. İstatistiksel anlamlılık $p < 0.05$ değeri olarak kabul edildi.



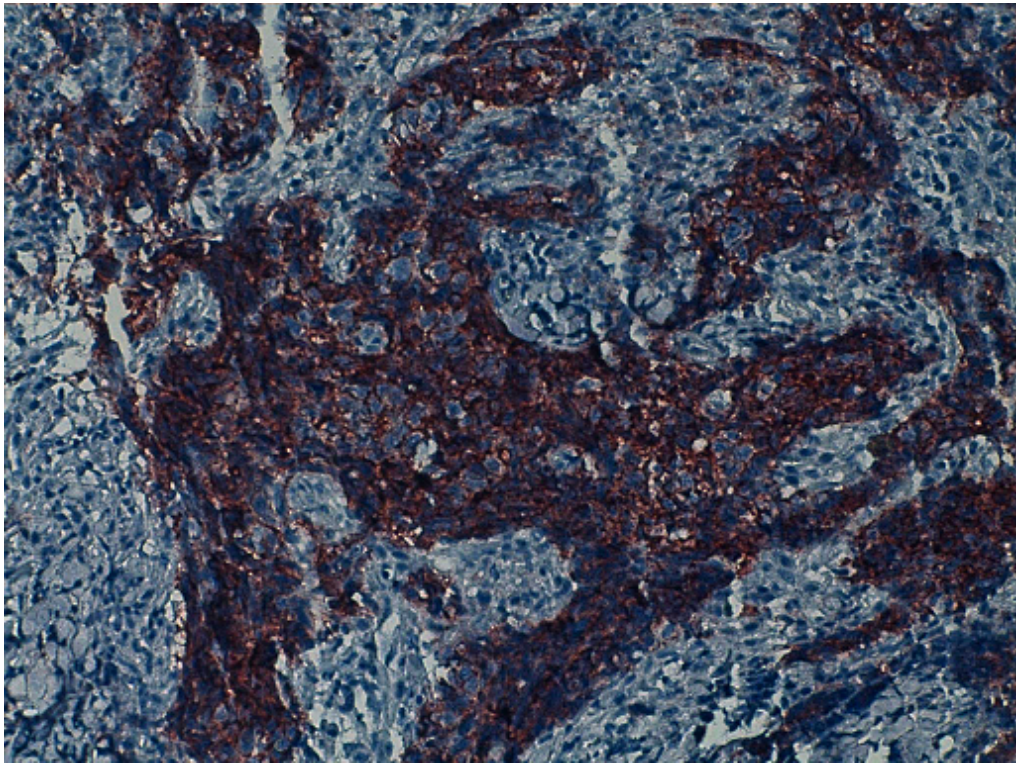
Resim 1. Bcl-2'nin pozitif boyanması(100x büyütme ile)



Resim 2. Bcl-2'nin pozitif boyanması(200x büyütme ile)



Resim 3. CD9'un pozitif boyanması(100X büyütme)



Resim 4. CD9'un pozitif boyanması(200X büyütme)

4. BULGULAR

4.1. GENEL BULGULAR:

Olguların genel özellikleri Tablo 4’de verildi. Olguların medyan yaşı 45 (23-72) ve 30 (% 62.5)’i erkek, 10 (% 37.5)’u kadın idi.

Tablo 4: Olguların genel özellikleri

PARAMETRELER		n (%)
N		40
Yaş		45 (23-72)
Cinsiyet	Kadın	10 (% 25)
	Erkek	30 (% 75)
Histopatoloji	İndif. karsinom	23 (% 57.5)
	İyi dif. non-keratin	17 (% 42.5)
T	T ₁	2 (% 5)
	T ₂	14 (% 35)
	T ₃	10 (% 25)
	T ₄	14 (% 35)
N	N(-)	11 (% 27.5)
	N ₁	12 (% 30)
	N ₂	13 (% 32.5)
	N ₃	4 (% 10)
Evre	II	10 (% 25)
	III	12 (% 30)
	IV A	14 (% 35)
	IV B	4 (% 10)
Medyan Takip Süresi (ay)		27,5 (2-82)

Olguların ortalama takip süresi 27.5 ay (2 - 82 ay) olarak bulundu. Ortalama genel sağkalım süresi 61 ± 5.55 ay, lokal kontrol süresi 56 ± 5.76 ay ve hastalıksız sağkalım süresi 55 ± 5.75 ay olarak bulundu (Tablo 5). Olguların takibinde beş olguda uzak metastaz olarak kemik metastazı tesbit edilip kemiğe yönelik palyatif RT uygulandı.

Tablo 5: Olguların sağkalım tablosu

SAĞKALIMLAR	ORTALAMA (ay)
Genel Sağkalım	61 ± 5.55
Lokal Kontrol	56 ± 5.76
Hastalıksız Sağkalım	55 ± 5.75

Risk faktörlerine göre prognostik faktör değerlendirmesi için yapılan ünivariate analizinde genel sağkalım, lokal kontrol ve hastalıksız sağkalım açısından T durumunda (T1-2'de 77.31 aya karşın T3-4'de 47.06 ay, $p = 0,043$) istatistiksel anlamlı fark bulunurken yaş (≤ 40 veya >40), cinsiyet (kadın veya erkek), N durumu (N0 veya N1-3), evre (II-III veya IVA-IVB), bakımından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$). Tablo 6'de yalnızca genel sağkalım değerleri verildi. Ancak, olguların yaşa göre (≤ 40 'da 67.35 aya karşın > 40 'da 52.67 ay, $p = 0.471$) ve evreye göre (Evre II-III'de 70.30 aya karşın Evre IVA-IVB'de 47.90 ay, $p = 0.117$) sayısal olarak anlamlı fark bulundu (Tablo 6).

Tablo 6: Olguların genel sağkalıma göre risk faktörlerinin ünivariate analizi

RİSK FAKTÖRLERİ		SAĞKALIM Ortalama (ay)	<i>p</i>
Cinsiyet	Kadın	56.33 ± 12.03	0.542
	Erkek	56.23 ± 5.45	
Yaş	≤40	67.35 ± 7.50	0.471
	>40	52.67 ± 6.35	
T	T12	77.31 ± 4.53	0.043
	T34	47.06 ± 6.66	
N	N0	52.27 ± 6.65	0.394
	N123	58.91 ± 6.73	
Evre	II,III	70.30 ± 6.15	0.117
	IVA,IVB	47.90 ± 7.30	

Olgulara ait patoloji preparatları incelendiğinde Bcl-2 negatif olgu sayısı 15 (% 37.5) iken pozitif olgu sayısı ise 25 (% 62.5) idi. CD9 negatif olgu sayısı ise 21 (% 52.5) iken pozitif olgu sayısı 19 (% 47.5) olarak bulundu (Tablo 7)

Tablo 7: Olguların immunohistokimyasal boyanmaya göre dağılımları

PARAMETRELER		N (%)
CD9	Negatif	21 (% 52.5)
	Pozitif	19 (% 47.5)
Bcl-2	Negatif	15 (% 37.5)
	Pozitif	25 (% 62.5)

4.2. BCL2 İmmunohistokimyasal Boyanmasına Göre Bulgular:

Bcl-2'nin negatif veya pozitif olmalarına göre olguların özellikleri Tablo 8'de verildi. İki grup yaş, cinsiyet, histopatoloji, T durumu, N durumu ve evre bakımından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$) (Tablo 8).

Tablo 8: Olguların BCL-2 yönünde dağılımları

PARAMETRELER		BCL-2 (-)	BCL-2 (+)	p
N		15 (% 37.5)	25 (% 62.5)	
Yaş		44 (23-72)	49 (27-72)	0.379
Cinsiyet	Kadın	2 (% 5)	8 (% 20)	0.187
	Erkek	13 (% 32.5)	17 (% 42.5)	
Histopatoloji	İndif. karsinom	8 (% 20)	15 (% 37.5)	0.680
	İyi dif. non-keratin	7 (% 17.5)	10 (% 25)	
T	T ₁	1 (% 2.5)	1 (% 2.5)	0.619
	T ₂	7 (% 17.5)	7 (% 17.5)	
	T ₃	3 (% 7.5)	7 (% 17.5)	
	T ₄	4 (% 10)	10 (% 25)	
N	N(-)	3 (% 7.5)	8 (% 20)	0.837
	N ₁	5 (% 12.5)	7 (% 17.5)	
	N ₂	5 (% 12.5)	8 (% 20)	
	N ₃	2 (% 5)	2 (% 5)	
Evre	II	5 (% 12.5)	5 (% 12.5)	0.683
	III	4 (% 10)	8 (% 20)	
	IVA	4 (% 10)	10 (% 25)	
	IVB	2 (% 5)	2 (% 5)	

Bcl-2 negatif ve pozitif gruplarda genel sağkalım, lokal kontrol ve hastalıksız sağkalım 66.81 aya karşın 45.61 ay; 58.24 aya karşın 44.04 ay ve 52.90 aya karşın 44.70 ay olarak bulundu (Tablo 9). Bcl-2 negatif grupta sağkalımlar sayısal olarak daha yüksek olmasına karşın istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı ($p > 0.05$) (Tablo 9).

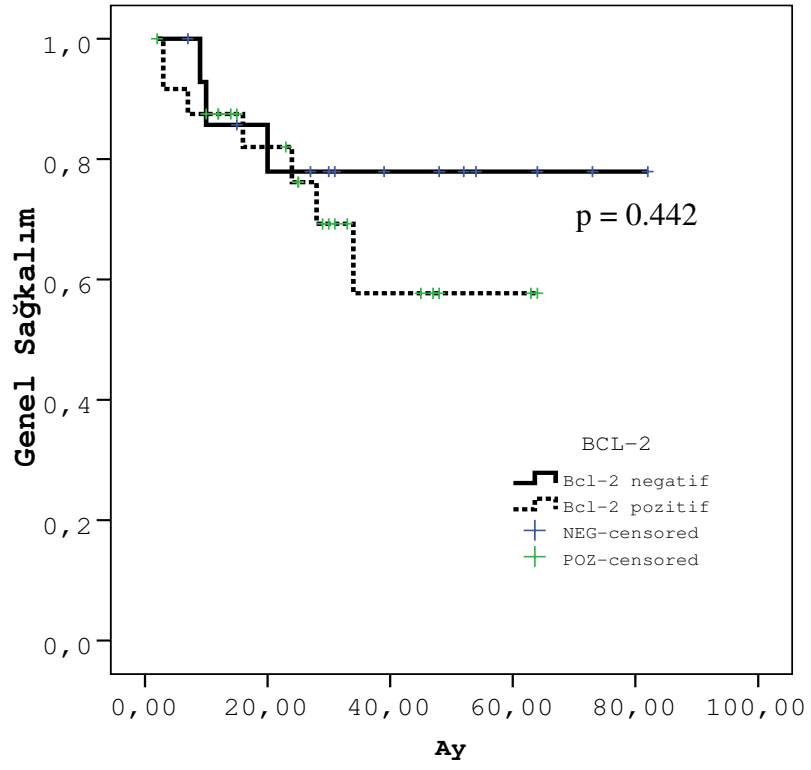
Tablo 9: Olguların Bcl-2'nin negatif veya pozitif olmasına göre sağkalım oranları

SAĞKALIMLAR	Bcl2		
	(-) n=15 Ortalama (ay)	(+) n=25 Ortalama (ay)	<i>P</i>
Genel Sağkalım	66,81 ± 7,76	45,61 ± 5,62	0,442
Lokal Kontrol	58,24 ± 8,64	44,04 ± 5,67	0,845
Hastalıksız Sağkalım	52,90 ± 9,17	44,70 ± 5,58	0,811

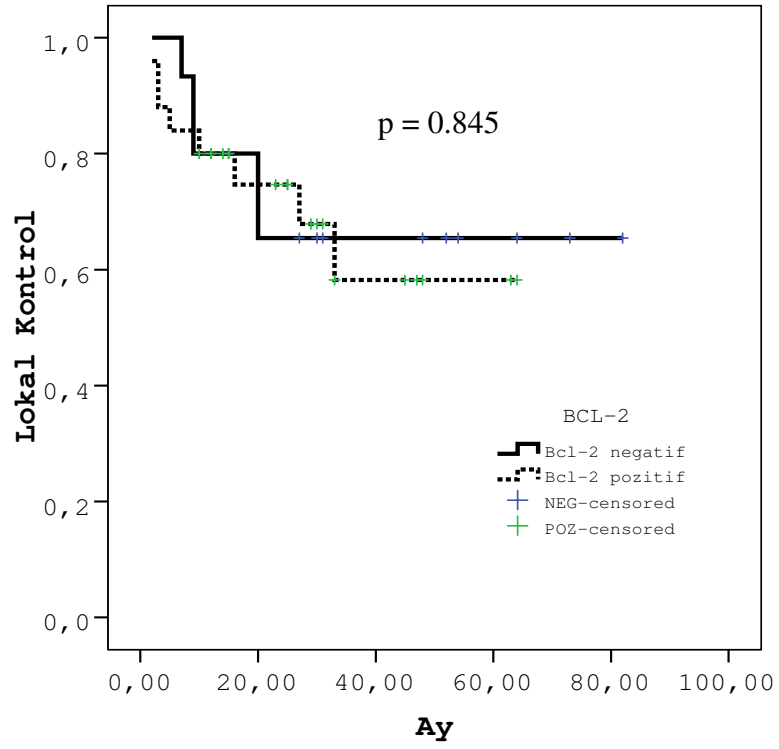
Bcl-2 pozitif hastaların 5 yıllık genel sağkalım, lokal kontrol ve hastalıksız sağkalım oranları sırasıyla % 64, % 58 ve % 58 idi. Bcl-2 negatif grubun 5 yıllık genel sağkalım, lokal kontrol ve hastalıksız sağkalım oranları sırasıyla % 78, % 66 ve % 59 bulundu (Tablo 10) (Şekil 5-7). Bcl-2 pozitif ve negatif olgularda 5 yıllık genel sağkalım ve lokal kontrol ve hastalıksız sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$).

Tablo 10: Olguların Bcl-2'nin negatif veya pozitif olmasına göre 5 yıllık genel sağkalım oranları

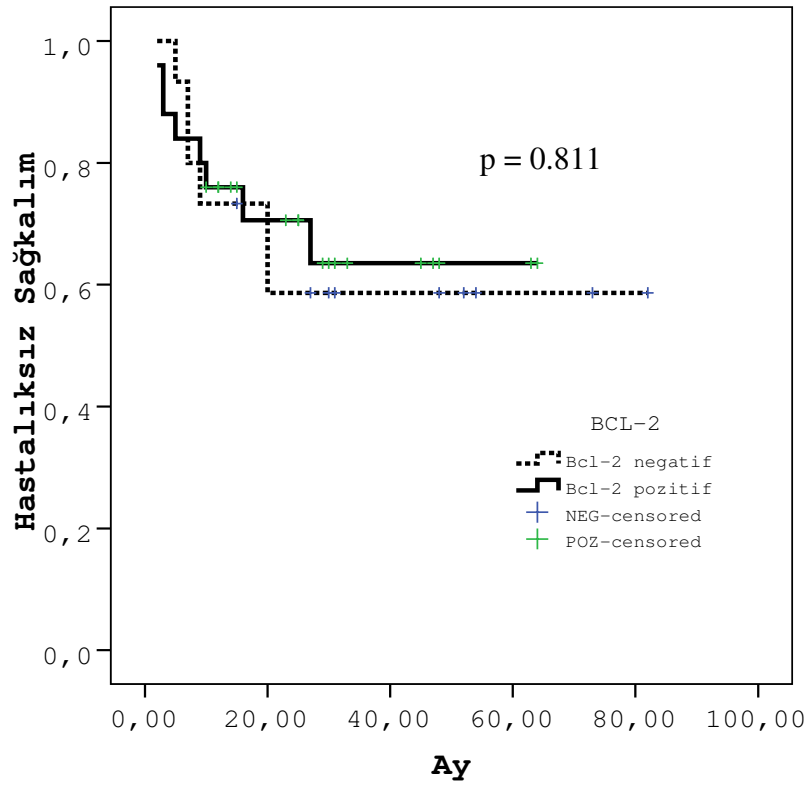
SAĞKALIMLAR	Bcl2		
	(-) (n=15)	(+) (n=25)	<i>P</i>
Genel Sağkalım	% 78	% 64	0,811
Lokal Kontrol	% 66	% 58	0,845
Hastalıksız Sağkalım	% 59	% 58	0,442



Şekil 5: Bcl-2 Pozitif ve Negatif Gruplarda Genel Sağkalım Eğrileri



Şekil 6: Bcl-2 Pozitif ve Negatif Gruplarda Lokal Kontrol Eğrileri



Şekil 7: Bcl-2 Pozitif ve Negatif Gruplarda Hastaliksız Sağkalım Eğrileri

Olgularda cinsiyet (Kadın veya Erkek), yaş (≤ 40 veya > 40), T durumu (T1-2 veya T3-4), N durumu (N0 veya N1-3), evre (EvreII,III veya Evre IVA,IVB) olma risk faktörlerinin Bcl-2 negatif ve pozitif gruplarında genel sağkalım, lokal kontrol ve hastaliksız sağkalım analizinde hiçbir risk faktöründe istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$).

4.3. CD9 İmmunohistokimyasal Boyanmasına Göre Bulgular:

CD9'un negatif veya pozitif olmalarına göre olguların özellikleri Tablo 8'de verildi. İki grup arasında yaş, cinsiyet, histopatoloji, T durumu ve evre bakımından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaz ($p > 0.05$) iken N durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p = 0.017$) (Tablo 11).

Tablo 11: Olguların CD9 yönünde dağılımları

Parametreler		CD9 (-)	CD9 (+)	p
N		21 (% 52.5)	19 (% 47.5)	
Yaş		44 (27-72)	49 (23-72)	0.346
Cinsiyet	Kadın	6 (% 15)	4 (% 10)	0.583
	Erkek	15 (% 37.5)	15 (% 37.5)	
Histopatoloji	İndif. karsinom	12 (% 30)	11 (% 27.5)	0.962
	İyi dif. non-keratin	9 (% 22.5)	8 (% 20)	
T	T ₁	1 (% 2.5)	1 (% 2.5)	0.095
	T ₂	4 (% 10)	10 (% 25)	
	T ₃	8 (% 20)	2 (% 5)	
	T ₄	8 (% 20)	6 (% 15)	
N	N(-)	6 (% 15)	5 (% 12.5)	0.017
	N ₁	3 (% 7.5)	9 (% 22.5)	
	N ₂	11 (% 27.5)	2 (% 5)	
	N ₃	1 (% 2.5)	3 (% 7.5)	
Evre	II	3 (% 7.5)	7 (% 17.5)	0.112
	III	9 (% 22.5)	3 (% 7.5)	
	IVA	8 (% 20)	6 (% 15)	
	IVB	1 (% 2.5)	3 (% 7.5)	

CD9 negatif ve pozitif gruplarda lokal kontrol açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (46.58 aya karşın 53.82 ay, $p = 0.047$, sırasıyla). Genel sağkalım bakımından ise CD9 negatif ve pozitif gruplarda istatistiksel olarak anlamlılığa yakın olarak bulundu (53.02 aya karşın 56.72 ay, $p = 0.127$, sırasıyla). CD9 negatif ve pozitif gruplarda hastalıksız sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (46.39 aya karşın 51.89 ay, $p = 0.060$, sırasıyla) (Tablo 12).

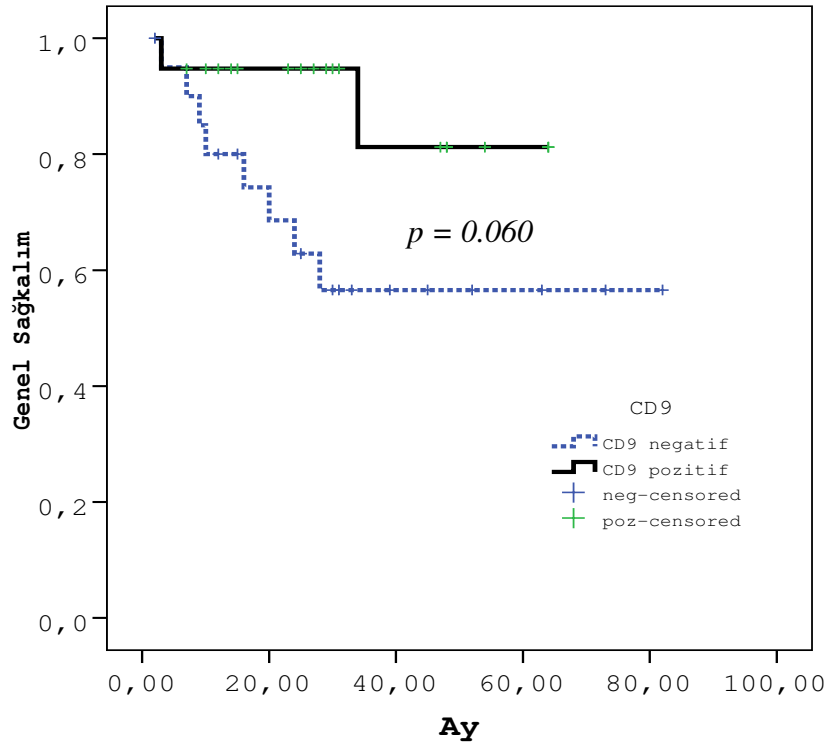
Tablo 12: Olguların CD9'un negatif veya pozitif olmasına göre sağkalım oranları

SAĞKALIMLAR	CD9		
	(-) n=21 Ortalama (ay)	(+) n=19 Ortalama (ay)	<i>P</i>
Genel Sağkalım	53,02 ± 7,83	56,72 ± 4,75	0,127
Lokal Kontrol	46,58 ± 4,99	53,82 ± 5,31	0,047
Hastalıksız Sağkalım	46,39 ± 8,03	51,89 ± 5,38	0,060

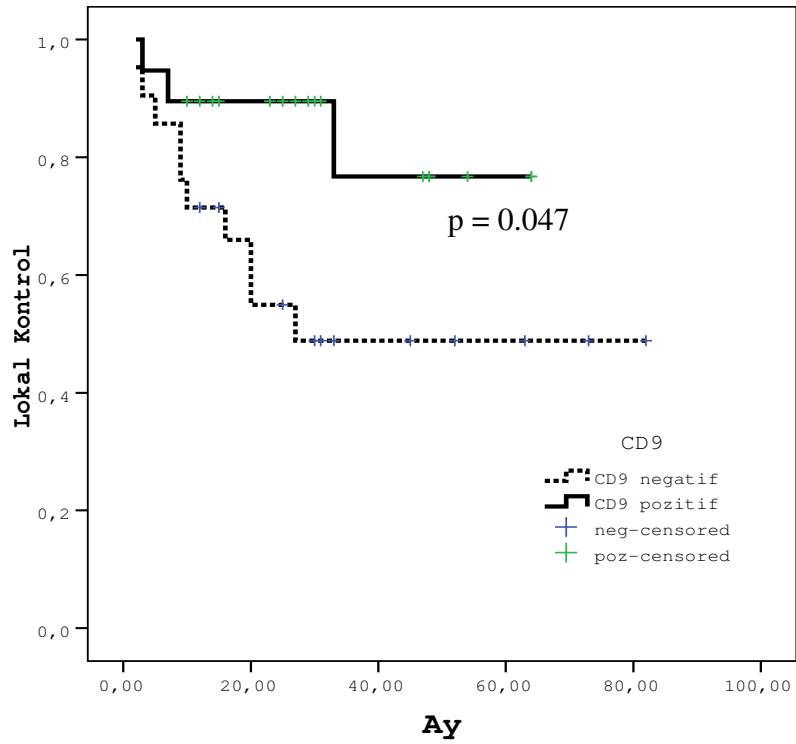
CD9 pozitif hastaların 5 yıllık genel sağkalım, lokal kontrol ve hastalıksız sağkalım oranları sırasıyla % 81, % 77 ve % 79 idi. CD9 negatif grubun % 57, % 49 ve % 49 bulundu. CD9 pozitif ve negatif olgularda 5 yıllık genel sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamasına ($p = 0.127$) karşın sayısal olarak CD9 pozitif olgularda bariz üstünlük bulundu (Tablo 13) (Şekil 8-10). 5 yıllık lokal kontrol oranlarına bakıldığında CD9 pozitif grupta istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p = 0.047$). Hastalıksız sağkalıma bakıldığında CD9 pozitif olgularda istatistiksel olarak anlamlılığa yakın sonuçlar çıktı ($p = 0.060$).

Tablo13: Olguların CD9'un negatif veya pozitif olmasına göre 5 yıllık genel sağkalım oranları

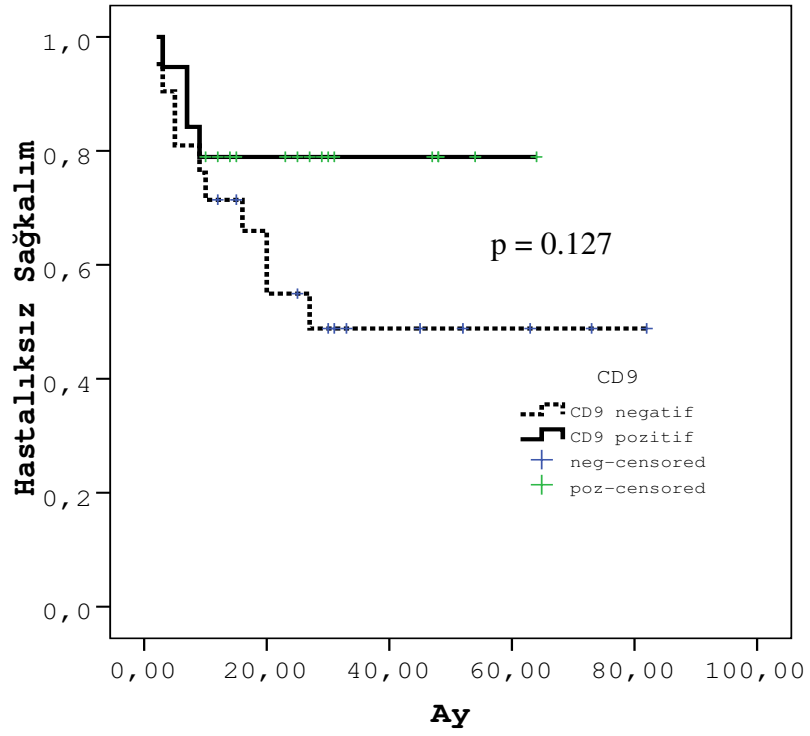
SAĞKALIMLAR	CD9		
	(-) (n=21)	(+) (n=19)	<i>P</i>
Genel Sağkalım	% 57	% 81	0,127
Lokal Kontrol	% 49	% 77	0.047
Hastalıksız Sağkalım	% 49	% 79	0,060



Şekil 8: CD9 Pozitif ve Negatif Gruplarda Genel Sağkalım Eğrileri



Şekil 9: CD9 Pozitif ve Negatif Gruplarda Lokal Kontrol Eğrileri



Şekil 10: CD9 Pozitif ve Negatif Gruplarda Hastaliksız Sağkalım Eğrileri

Olgularda cinsiyet (Kadın veya Erkek), yaş (≤ 40 veya > 40), T durumu (T1-2 veya T3-4), N durumu (N0 veya N1-3), evre (EvreII,III veya Evre IVA,IVB) olma risk faktörlerinden yalnızca Evre IVA-IVB’de CD9 negatif ve pozitif gruplarında genel sağkalım analizinde (sırasıyla 32 aya 56.50 ay, $p = 0.036$) istatistiksel anlamlı fark saptanırken diğer risk faktörlerinde ise istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.

5. TARTIŞMA VE SONUÇLAR

NFK' nin tedavisinde son yıllarda gelişen radyoterapi teknikleri ve bu tekniklere eklenen kemoterapi ile iyi sonuçlar alınmakla beraber önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Nazofarenks kanserlerinde prognoza etki eden faktörler, hastaya, hastalığa ve tedaviye ait parametreler olup, hastaya ait parametreler arasında hastanın yaşı, cinsiyeti ve ırkı gelir. Genç olguların prognozu, yaşlılara göre daha iyi olarak bulunmuştur. Özellikle 40 yaş altı ve üstü gruplar arasında genç hastaların lehine prognoz daha iyi olduğu vurgulanmıştır. Genç hastalarda lokorejyonel rekürrens oranının da daha düşük olduğu bildirilmektedir. Cinsiyet açısından bakıldığında ise genellikle kadın hastalarda erkek hastalara göre prognoz daha iyi olduğu belirtilmektedir (1-10, 24, 33). Bu çalışmada literatürle uyumlu olarak genç hastaların ortalama sağkalımları istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte sayısal olarak yüksek bulunmuştur (≤ 40 yaş olgularda 67.35 aya karşın > 40 yaş olgularda 52.67 ay, $p = 0.471$). Yine cinsiyet olarak baktığımızda literatürler kadınlarda prognoz daha iyi olduğunu belirten çalışmalardan farklı olarak bizim çalışmamızda istatistiksel ve sayısal bir fark bulunmadı (ortalama sağkalım kadınlarda 56.33 ay ve erkeklerde 56.23 ay, $p = 0.542$).

Prognoza etki eden faktörlerden hastalığa ait parametreler arasında ise; T evresi, N evresi, lenf nodu düzeyi, parafarengeal invazyon, histopatolojik grade ve tanıda kraniyal sinir tutulumu olması vardır. T evresi ile prognoz arasında doğrudan bir ilişki bulunmaktadır. İleri T evresinde sağ kalım ve lokal kontrol, erken T evresine

göre daha düşüktür (1-9, 25). Bu çalışmada da T evrelerini T1-T2 ve T3-4 olarak iki gruba ayırarak ortalama sağkalımları değerlendirildiğinde, literatürle uyumlu olarak T evresine göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (ortalama sağkalım T1-2 olgularda 77.31 ay iken T3-4 olgularda 47.06 ay, $p = 0.043$). Yine çalışmada Evre II-III ve IVA-IVB olarak ikiye ayırarak genel sağkalım oranlarına baktığımızda istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte sayısal olarak anlamlı sonuçlar elde edilmiştir. Erken evrelerin daha geç evrelere göre daha uzun yaşadıkları görülmüştür (ortalama sağkalım Evre II-III olgular 70.30 ay iken buna karşın Evre IVA-IVB olgular sadece 47.90 ay, $p = 0.117$).

N durumu sağkalım üzerine etkisi prognostik faktörler içerisinde tümörle ilişkili en önemlisidir. N durumu artıkça sağkalım oranları hızla azalır. Özellikle N ile uzak metastaz insidansı arasında yakın bir ilişki bulunmaktadır (6, 9). Bu çalışmada ise literatürden farklı olarak N negatif ve N pozitif olgularımız arasında istatistiksel fark bulunamadı ($p = 0.394$).

Günümüzde NFK'de tümörün differansiasyonu ve biyolojik davranışları ile onkogenler arasındaki etkileşimler üzerinde durulmakta ve bu etkileşimlerden yararlanma çabaları devam etmektedir.

Apoptozisin olması veya olmaması tümör gelişimde kritik öneme sahiptir. Apoptotik uyarılara (radyoterapi ve kemoterapi gibi) karşı direnç sağlayan bir gen olan Bcl-2, düşük dereceli B hücreli non-hodgkin lenfomalarda t(14;18) translokasyonda bulunmuştur. Böylelikle neoplastik hücre büyümesinin hızlı çoğalmadan ziyade hücre ölümünün azalmasıyla da ortaya çıktığı anlaşılmıştır (20). Öte yandan paradoks şekilde bazı kanser türlerinde özellikle de meme kanserinde tümör büyümesi artan apoptozisle ilişkilendirilmiştir (18). İnsanlarda Bcl-2'nin 16 homoloğu tanımlanmıştır. Bazı üyeleri apoptozisi baskımlarken (Bcl-2, Bcl-xL, Bcl-W), bazıları da apoptozisi tetikler (Bak, Bad, Bax, Bid, Bik). Bcl-2 esas olarak dış mitokondrial membranda bulunur. Son yıllardaki çalışmalar Bcl-2 pozitifliğinin genel sağkalım, lokal kontrol ve hastalıksız sağkalımda bir prognostik faktör olabileceği üzerine yoğunlaşmıştır (19).

Teorik olarak, Bcl-2 geninin iki mekanizma üzerinden tedaviye direnç ve kötü prognoza neden olması beklenir: 1) Tümör hücrelerinin daha hızlı birikimi ile sonuçlanacak şekilde spontan apoptozun önlenmesi. 2) Kullanılan tedavinin tipinden bağımsız olarak tedavi ile ilişkili apoptozun engellenmesidir (93).

Bcl-2 ekspresyonunun meme kanserlerinde % 70, prostat kanserlerinde % 30-60, kolorektal kanserlerde ise % 90 oranında pozitif olduğu bildirilmiştir (94). Yılmaz ve ark.'nın NSCLC (Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri)'li 46 hastalık çalışmalarında 37 (% 80.4) olgu Bcl-2 negatif bulunurken pozitif olgu sayısı 9 (% 19.6) olarak bulunmuştur (95). Bcl-2 pozitif olguların daha yüksek sağkalım oranlarına sahip oldukları görülmüştür. Fakat bu çalışmadaki pozitif olguların çoğunun skuamöz hücreli karsinom patolojisine sahip olmasının dikkate alınması gereken bir nokta olduğu belirtilmiştir (skuamöz hücreli olanlarda % 25 iken adenokarsinomlu olgularda %12). Topuz ve ark.'nın Malign Melanomalı olgularda yaptıkları çalışmada Bcl-2 pozitifliğinin kemoterapiye dirençle ve aynı zamanda kötü prognozla ilişkili olduğu bulunmuştur (96).

Baş-boyun kanserlerinde Bcl-2 ekspresyonunun prognostik değerine ilişkin sonuçlar çelişkilidir. İki farklı çalışmada Bcl-2'nin aşırı ekspresyonunun, baş-boyun erken evre skuamöz hücreli karsinomlarında kötü tedavi sonuçları ve daha kısa sağkalım süreleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (93,96).

H. Raybaud ve ark.'nın kemoterapi ve radyoterapi alan baş boyun kanserli olgularda tedaviye yanıt değerlendirmesinin yapıldığı çalışmada Bcl-2'nin pozitif olduğu olguları tedaviye daha dirençli bulmuşlardır (97).

Orsolya Csuka ve ark.'nın yaptıkları baş-boyun kanserli olgularda yapılan p53, Bax ve Bcl-2 çalışmasında, Bcl-2 pozitifliğinin tedaviye direnci artırdıkları ve kötü prognoza yol açtıkları bulunmuştur (98).

Akyol ve ark.'nın yaptığı baş-boyun kanserli hastalardaki Bcl-2 çalışmasında pozitif olguların oranı % 71 olarak bulunmuştur (99). Bcl-2 pozitifliğinin hasta sağkalımlarıyla ve olguların evreleri ile ilişkisi bulunamamıştır. Bu çalışmada da Bcl-2 pozitiflik oranı benzer olarak % 62.5 saptandı.

Vera-Sempere FJ ve ark.'nın yaptığı NFK'li olgulardaki Bcl-2 çalışmasında, Bcl-2 pozitifliği indifferansiye tanımlı olanlarla ilişkili iken yaş, cinsiyet ve evre ile ilişkisi bulunamamıştır (100).

Saraç ve ark.'nın NFK'li olgulardaki çalışmasında Bcl-2 pozitifliğinin istatistiksel analizlerde servikal lenf nodu metastazı ($p=0.04$), kafa siniri tutulumunun ($p=0.03$) hastalığın sağkalımını etkileyen etkenlerden olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmadakine benzer biçimde toplam 35 olgunun 26 (%74.2)'sında Bcl-2 pozitif olarak saptanmıştır (101).

Bir başka ilginç bulgu ise farklı epitelyal malignitelerde Bcl-2 ekspresyonunun pozitiflik oranıdır. Erken evre skuamöz hücreli baş-boyun karsinomlarında % 18 ile % 36 arasında değişen pozitiflik oranları bildirilmiş olup (93,97) bu oran akciğer kanserlerindeki % 27'lik oran ile karşılaştırılabilir düzeydedir (102). Ancak, bu çalışma ve diğer çalışmalarda nazofarinks kanserlerinde % 60 ile % 80 arasında değişen Bcl-2 pozitiflik oranı bulunmuştur (100-102).

Bu çalışmada, NFK'li 40 olgunun 25 (% 62.5)'i Bcl-2 pozitif iken 15 (% 37.5)'i negatif bulundu. Bcl-2 pozitifliğinin diğer çalışmalardakine benzer şekilde olgu sağkalımı ve evreleri ile ilişkisi bulunamadı (95, 99-102). Bcl-2'nin negatif veya pozitif olmasına göre yaş, cinsiyet, histopatoloji, T durumu, N durumu ve evre bakımından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p > 0.05$). Bcl-2 pozitif hastaların 5 yıllık genel sağkalım, lokal kontrol ve hastalıksız sağkalım oranları sırasıyla % 64, % 58 ve % 58 bulundu. Bcl-2 negatif grubun 5 yıllık genel sağkalım, lokal kontrol ve hastalıksız sağkalım oranları ise sırasıyla % 78, % 66 ve % 59 bulundu. Bcl-2 pozitif ve negatif olgularda 5 yıllık genel sağkalım, lokal kontrol ve hastalıksız sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$). Bcl-2 negatif ve pozitif gruplarda genel sağkalım, lokal kontrol ve hastalıksız sağkalım 66.81 aya karşın 45.61 ay; 58.24 aya karşın 44.04 ay ve 52.90 aya karşın 44.70 ay sonucuna bakılarak sayısal olarak Bcl-2 pozitif NFK'li hastaların daha az yaşadıkları ve kötü prognoz gösterdiği söylenebilir. Bu çalışma, diğer çalışmalarla bazı ortak sonuçlar göstermekle birlikte NFK'li olgularda yaş, cinsiyet, T durumu, N durumu ve evre bakımından da değerlendirildi. Ek olarak, genel sağkalım, lokal kontrol ve hastalıksız sağkalım ayrı ayrı değerlendirildiğinden daha önceki çalışmalarda bu veriler olmadığı için karşılaştırma yapılamadı. Ayrıca, bu çalışmanın daha uzun süreli takipte veya daha büyük serilerde çalışılması durumunda sonuçların istatistiksel anlamlılık ortaya çıkarabileceğini düşünmekteyiz. CD9 (MRP-1) transmembran 4 süper ailesinin bir üyesidir. Kromozom 12 (12p13)'te lokalizedir. Hücre büyümesi, adhezyon ve motiliteden sorumludur (91). CD9 hematopoietik dokularda, trombositlerde, erken B hücrelerde, aktive T hücrelerde ve granülositlerde bulunur. Ayrıca, hematopoietik olmayan dokularda da eksprese edilmektedir. CD9'un maligniteyi suprese edici etkisi, kısmen hücre motilite inhibisyonu ve apoptozu indüklemesi ile oluşmaktadır (92).

Hashida ve ark.'ları tarafından yapılan ve evre III 146 kolon kanserli hastayı içeren çalışmada, immunohistokimyasal olarak olguların % 47'si ($n=69$) CD9 pozitif, % 53'

ü (n=77) CD9 negatif bulunmuştur. Bu çalışmada, 3 yıllık genel ve hastalıksız sağkalımlar CD9 pozitif olgularda CD9 negatif olanlardan daha yüksek olduğu görülmüştür ($p < 0.001$) (92).

Mhawech ve ark'ları tarafından yapılan radyoterapi uygulanan 153 baş ve boyun tümörlü hastanın değerlendirildiği retrospektif bir çalışmada, olguların preparatları CD9 için immunohistokimyasal olarak değerlendirildiğinde, % 71 (n=108) CD9 pozitif ve % 29 (n=45) CD9 negatif bulunmuştur. CD9 pozitif ve negatif olgular 5 yıllık hastalıksız sağkalım açısından değerlendirildiğinde, CD9 pozitif olgularda istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur (91).

Sho ve ark'larının pankreas kanserli 40 hasta üzerinde yapmış oldukları bir çalışmada, 15 (%38) olgu CD9 pozitif bulunmuştur. CD9 negatif olan hastalarda 1 yıllık genel sağkalım oranları daha az bulunmuştur (sırasıyla % 0 - % 25.5). Medyan sağkalım süreleri açısından da CD9 pozitif olanların CD9 negatiflerden daha uzun olduğu görülmüştür (sırasıyla; 397 güne karşın 226 gün) (104).

Higashiyama ve ark'larının akciğer adenokarsinomlu 132 hasta üzerinde yapmış oldukları bir çalışmada, % 67 (n=88) olguda CD9 pozitif ve % 33 (n=44)'ünde CD9 negatif bulmuşlardır. CD9 pozitif ve negatif olgular 5 yıllık genel ve hastalıksız sağkalım açısından değerlendirildiğinde CD9 pozitif olgularda istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur (sırasıyla $p = 0.005$ ve $p < 0.0001$) (105).

Huang ve ark.'larının meme kanserli 109 hastada yapmış oldukları bir çalışmada, 72 (% 66) hastada CD9 pozitif iken 34 (% 34)'ünde negatif bulmuşlardır. Hastaların 5 yıllık genel sağkalımlarına bakıldığında CD9 pozitif olanlarda negatiflerden daha uzun bulunmuştur (sırasıyla, % 94'e karşın % 80,8) ($p = 0.038$) (106).

Literatürde CD9 ile yapılmış birçok çalışma bulunmaktadır. Meme, akciğer, osteosarkom, mesane, özefagus ve prostat kanserlerinde yapılmış olan çalışmaların hepsinde CD9 pozitif olmasının genel ve hastalıksız sağkalımı artırdığı gösterilmiştir (91, 92, 104-111).

Rektum kanserli 45 olgunun değerlendirildiği bir çalışmada CD9 pozitifliğinin rektum kanserli olgularda yerel-bölgesel yineleme açısından prognostik önemi olabileceği bildirilirken, CD9'un pozitif veya negatif olmasının 5 yıllık hastalıksız ve genel sağkalım açısından prognostik önemi gösterilememiştir (112).

Bu çalışmada, 40 NFK'li olgunun % 47.5 (n=19)'ünde CD9 pozitif, % 52.5 (n=21) olguda CD9 negatif bulundu. NFK'lı olgularda yapılan ilk çalışma olduğundan dolayı bu oranlarımız NFK dışındaki kanser çalışmaları ile karşılaştırıldı. Bu

oranlarımız; Mhaweç ve ark.'ları tarafından yapılan baş ve boyun tümörlü olgulardaki oranlarla uyumlu (CD9 pozitifliği sırasıyla; % 64'e % 71) iken Hashida ve ark.'larının kolon kanserli ve Masayuki ve ark.'larının pankreas kanserli olgularındaki oranları ile uyumlu değildi (CD9 pozitifliği sırasıyla; % 64'e karşın % 47 ve % 38). Çalışmada, CD9 pozitif hastaların 5 yıllık genel sağkalım, lokal kontrol ve hastalıksız sağkalım oranları sırasıyla % 81, % 77 ve % 79 idi. CD9 negatif gurubun % 57, % 49 ve % 49 bulundu. CD9 pozitif ve negatif olgularda 5 yıllık genel sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamasına ($p=0.127$) karşın sayısal olarak CD9 pozitif olgularda bariz üstünlük dikkati çekmektedir. Hastalıksız sağkalıma bakıldığında CD9 pozitif olgularda istatistiksel olarak anlamlılığa yakın sonuçlar bulundu ($p=0.060$). Bu sonuçlar; Hashida ve ark.'larının kolon kanserli olgularda 3 yıllık genel sağkalım, Masayuki ve ark.'larının pankreas kanserli olgularda 1 yıllık genel sağkalım ve Mhaweç ve ark.'ları tarafından yapılan baş ve boyun tümörlü olgulardaki 5 yıllık hastalıksız sağkalım ile uyumluluk göstermektedir (CD9 pozitif olgularda CD9 negatiflere göre daha yüksek) (90,91,106).

Beş yıllık lokal kontrol oranlarına bakıldığında CD9 pozitif olgularda % 77 iken negatif olgularda % 49 olarak bulundu. İstatistiksel olarak bakıldığında bu sonuç anlamlı bulundu ($p = 0,047$). Literatürde CD9 pozitif olmasının genel ve hastalıksız sağkalımı artırdığı gösterilmesine rağmen lokal kontrol üzerine etkisi ile ilgili bir çalışma bulunmadığından karşılaştırma yapılamadı. Ancak lokal kontrolü artırırken genel ve hastalıksız sağkalıma katkıda bulunmaması hasta sayımızın azlığından kaynaklanabileceğinden daha fazla olguyla yapılacak çalışmalarda bu değerlerin daha anlamlı çıkabileceği düşüncesindeyiz.

6. KAYNAKÇA

1. Altun M, Fandi A, Dupuis O, et al. Undifferentiated nasopharyngeal cancer (UCNT): Current diagnostic and therapeutic aspects. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1995; 32(3): 859-877.
2. Chang CP, Liu TF, Chang YW, Cao SL. Radiation therapy of nasopharyngeal carcinoma. *Acta Radiol Oncol* 1980;19:433-438.
3. Fandi A, Altun M, Azli N, Armand JP, Cvitkovic E. Nasopharyngeal carcinoma: Epidemiology, staging and treatment. *Seminars in Oncology* 1994;21:382-397.
4. Kajanti MJ, Mantyla MJ. Carcinoma of the nasopharynx. *Acta Oncologica* 1990;29:611-614.
5. Kwong D, Sham J, Choy D. The effect of loco-regional control on distant metastatic dissemination in carcinoma of the nasopharynx: An analysis of 1301 patients. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1994;30:1029-1036.
6. Lee AWM, Law SCK, Foo W. Retrospective analysis of patients with nasopharyngeal carcinoma treated during 1976-1985: Overall survival and patterns of failure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;23:261-270.
7. Perez CA, Devineni VR, Marcial-Vega V, et al. Carcinoma of the nasopharynx: Factors affecting prognosis. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1992; 23: 271-280.
8. Taifu L. Trends in the clinical management of nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1992; 23: 469-471.
9. Teo P, Yu P, Lee WY, et al. Significant prognosticators after primary radiotherapy in 903 nondisseminated nasopharyngeal carcinoma evaluated by computer tomography. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1996; 36: 291-304.

10. Zhang EP, Lian PG, Cai KL, et al. Radiation therapy of nasopharyngeal carcinoma: prognostic factors based on a 10-year follow-up of 1302 patients. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1989;16:301-305.
11. Ayan I, Altun M. Nasopharyngeal carcinoma in children: Retrospective review of 50 patients. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1996; 35: 485-492
12. Perez CA, Brady LW, Halperin CE. Principles - Practice of Radiation Oncology, Third Edition. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia Copyright 1997: 478-563
13. Mertens R, Granzen B, Lassay L, et al. Nasopharyngeal carcinoma in childhood and adolescence. Concept and preliminary results of the Cooperative GPOH Study NPC-91. *Cancer* 1997;80:951-959.
14. Serin M, Erkal HŞ, Elhan AH, Ahmet Ç. Nasopharyngeal carcinoma in childhood and adolescence. *Medical and Pediatric Oncology* 1998;31:498-505.
15. Wolden SL, Steinherz PG, Kraus DH, et al. Improved long term survival with combined modality treatment for pediatric nasopharyngeal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46:859-864.
16. Kutcher GJ, Fuks Z, Brenner H, et al. Three-dimensional photon treatment planning for carcinoma of the nasopharynx. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 21(1):169-82, 1991
17. Sultanem K, Shu HK, Xia P, et al. Three dimensional intensity-modulated radiotherapy in the treatment of NPC: The University of California San Francisco experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48(3): 711 -22
18. Parton M, Dowsett M, Smitt I. Studies of apoptosis in breast cancer. *BJM*, 322: 1528-1532, 2001.
19. Matsuyama S, Llopis J, Deveraux QL, et al. Changes in intramitochondrial and cytosolic pH: early events that modulate caspase activation during apoptosis. *Nat Cell Biol*, 2: 318-325;2000.
20. Letai AG. Diagnosing and exploiting cancer's to blocks in apoptosis. *Nat Rev Cancer*, 8:121-132;2008.

21. Boucheix C, Benoit P, Frachet P, Billard M, Worthington R.E, Gagnon J, Uzan G. Molecular Cloning of CD9 Antigen. The Journal of Biological Chemistry,1991vol.266,117-122
22. Mendenhall WM, Million RR, Mancuso AA, Stringer SP. Nasopharynx. Management of head and neck cancer: A multidisciplinary approach, second edition, JB Lippicott Company, Philadelphia, 1994;23:599-626
23. Rıza K. Kulak-Burun-Boğaz Baş ve Boyun Hastalıkları. Dizgi baskı birinci basım, Ankara, 2000:238-239.
24. Perez C A, Brady LW, Halperin CE. Principles and Practice of Radiation Oncology, 5th edition, Lippincott Williams - Wilkins 2008:820-858
25. Kayıhan E, Levent Erişen. Baş Boyun Kanserleri, Bursa, 2003; 145-183
26. Brown JJ, Fee WE. Management of the neck in nasopharyngeal carcinoma. Otol Clin North Am 1998; 31(5): 785-802.
27. Perez CA, Devineni VR, Vega VM, Marks JE, Simpson JR. Carcinoma of the nasopharynx: Factors affecting prognosis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1992;23:271–80.
28. Sanguineti G, Geara FB, Garden AS, et al. Carcinoma of the nasopharynx treated by radiotherapy alone: determinants of local and regional control. IntJ Radiat Oncol Biol Phys 1997;37(5):985–96.
29. Sham JST, Cheung YK, Chan FL, Choy D. Nasopharyngeal carcinoma: pattern of skeletal metastases. The British Journal of Radiology 1990;63:202-205
30. De The G, Ho JHC, Muir CS Nasopharyngeal carcinoma. In: Evans AS, editor. Viral infections of humans: epidemiology and control. New York: Wiley, 1982; 621-52.
31. Molinari R. Epidemiology of NPC in Europe and Africa. Proc UICC Workshop on NPC, Singapore, Feb. 11-14, 1998; 39.
32. Kanser bildirimlerinin değerlendirilmesi. T.C. Sağlık Bakanlığı Kanser Savaş Daire Başkanlığı, Yayın no: 552, Ankara 1994.
33. Baker SR, Wolfe RA. Prognostic factors of nasopharyngeal malignancy. Cancer 1982;49:163-169

34. Lu SJ, Duy NE, DegosL, et al. Linkage of a nasopharyngeal susceptibility locus to the HLA region. *Nature* 1990;346:470-71.
35. Porter W, Field JK, Leung SW, et al. The detection of the c-myc and ras oncogenes in nasopharyngeal carcinoma by immunohistochemistry. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1995;114:105-9.
36. Lu QL, Elia G, Lucas S, et al. Bcl-2 protooncogene expression in EBV associated nasopharyngeal carcinoma. *Int J Cancer* 1993;53:29-35.
37. Chan SH, Day P, Kurnaratnam N, Chia KB, Simons MJ. HLA and nasopharyngeal carcinoma in Chinese-a further study. *Int J Cancer* 1983;32:171-176.
38. Yu MC, Ho JHC, Lai SH, Henderson BE. Cantonese-style salted fish as a cause of nasopharyngeal carcinoma: Report of a case-control study in Hong Kong. *Cancer Research* 1986;46:956-61.
39. Bouzid M, Djennaoui D, Dubreuil C, et al. EBV genotypes in NPC biopsies from North America. *Int J of cancer* 1994;56:1-6.
40. Kılıç G. Sitokrom p450 2e1 gen polimorfizminin nazofarenks kanseri etyolojisindeki önemi. İstanbul Ü, 199.
41. Shanmugaratnam WHO international histological classification of tumors Berlin 1991.
42. Teo PM, Tsao SY, Ho JH, et al. A proposed modification of the Ho stage-classification for nasopharyngeal carcinoma. *Radiotherapy and Oncology* 1991; 21(1): 11-23
43. Cooper JS, Cohen R, Stevens RE. A comparison of staging systems for nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* 1998;83:213-219
44. Chua DTT, Sham JST, Kwong DLW, et al. Prognostic value of paranasopharyngeal extension of nasopharyngeal carcinoma. A significant factor in local control and distant metastasis. *Cancer* 1996;78: 202-210.
45. Teo PML, Leung SF, Yu P, et al. A Comparison of Ho's, International Union Against Cancer, and American Joint Committee Stage Classifications for Nasopharyngeal Carcinoma. *Cancer* 1991; 67:434-439

46. Enis Ö, Ferah Y, Fadil HA, Lale A. Comparison of AJCC 1988 and 1997 classifications for nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 44 (5): 1079-1087
47. Cengiz G, Alpaslan M, Cem P. Radyasyon Onkolojisi Tedavi Kararları. Nobel Tıp Kitapları 2004:189-203
48. Sobin LH, Wittekind CH. Malign tümörlerde TNM sınıflaması. İstanbul 2008:1-40.
49. Al-Sarraf M, LeBlanc M, Giri PG, et al. Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: Phase III randomized intergroup study 0099. *J Clin Oncol* 1998;16:1310-1317
50. Levendag PC, Schmitz PI, Jansen PP, et al. Fractionated High-Dose-Rate brachytherapy in primary carcinoma of the nasopharynx. *J Clin Oncol* 1998;16:2213-2220
51. Teo PML, Leung SF, Lee WY, Zee B. Intracavitary brachytherapy significantly enhances local control of early T-stage nasopharyngeal carcinoma: The existence of a dose-tumour-control relationship above conventional tumoricidal dose. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2000;46:445-458
52. Nihat Ç. Otolaringoloji Baş ve Boyun Cerrahisi. İstanbul 1996:258-263
53. Onur Ç. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi. İkinci Baskı, İstanbul 2007:660-661
54. Sakata K, Hareyama M, Tamakawa M, et al. Prognostic factors of nasopharynx tumors investigated by MR imaging and the value of MR imaging in the newly published TNM staging. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1999;43:273-278
55. Fee WE Jr, Roberson JB Jr. Long-term survival after surgical resection for recurrent nasopharyngeal cancer after radiotherapy failure. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1991;117:1233-6.
56. Wei WI, Lam KH, Ho CM, et al. Efficacy of radical neck dissection for the control of cervical metastasis after radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. *Am J Surg* 1990; 160:439-42.

57. Yen KL, Hsu LP, Sheen TS, Chang YL, Hsu MH. Salvage neck dissection for cervical recurrence of nasopharyngeal carcinoma. *Arch Otolaryngology Head neck surg* 1997; 123 (7): 725-729
58. Fletcher GH, Million RR. Textbook of Radiotherapy, Nasopharynx. (3 nd ed), Philadelphia, Lea - Febiger, 1980: 364-383
59. Qin D, Hu Y, Yan J, et al. Analysis of 1379 patients with nasopharyngeal carcinoma treated by radiation. *Cancer* 1988; 61:1117-1124.
60. Bourhis J, Mornex F. The biological basis for chemoradiation. Concomitant chemoradiation current status and future. (Ed: Mornex F, Mazon JS). Paris; Elsevier, 1999:16–25.
61. Steel GG. Combined radiotherapy – chemotherapy: Principles: The iological Basis of Radiotherapy: 2. baskı, Paris; Elsevier, 1989:67–77.
62. John MJ. Radiotherapy and chemotherapy. Textbook of Radiation Oncology. (Ed: Gunderson LL, Tepper JE.) 1. baskı, Philadelphia; Churchill Livingstone;2000:141–54.
63. Blank K, Rudoltz M, Kao G, et al. The molecular regulation of apoptosis and implications for radiation oncology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;71:455-66.
64. Özkök S. *Temel Radyoterapi, Radyasyon Fiziği ve Radyobiyoloji Kurs Kitapgigi*. Ulusal Radyasyon Onkolojisi Kongresi 2002;118-25.
65. Kayaalp O. Sisplatin ve Karboplatin. In: Kayaalp O, eds, *Tıbbi Farmakoloji*. Ankara: Hacettepe-Taş, 1998:399-400.
66. Beggs AC. Cisplatin and radiation: interaction probabilities and therapeutic possibilities. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;19:1183-9.
67. Steel G. The search for therapeutic gain in the combination of radiotherapy and chemo therapy. *Radiother Oncol* 1988;11:31-53.
68. Redpath J, Hyden EC, Sun C. Induction of cisplatinium sensitivity without alteration in radiation sensitivity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32: 681-5.
69. Douple EB, Richmond R. Platinum complexes as radiosensitizers of hypoxic cells. *Br J Cancer* 1978;37:98-102.

70. Lee AW, Law SC, Chan DK, et al. Retrospective analysis nasopharyngeal carcinoma treated during 1976-1985: late complications following megavoltage irradiation. *British Journal of Radiology* 1992;65(778):918-928.
71. Chao KSC, Deasy JO, Markman J, et al. A prospective study of salivary function sparing in patients with head-and-neck cancers receiving intensity-modulated or three-dimensional radiation therapy: initial result. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2001;49(4):907-916
72. Daly TE. Dental care in the irradiated patient. In Fletcher GH, ed: *Textbook of Radiotherapy*, ed 2. Philadelphia, Lea -Febiger, 1973;157-165
73. Yeh SA, Tang Y, Lui CC, Huang YJ, Huang EY. Treatment outcomes and late complications of 849 patients with nasopharyngeal carcinoma treated with radiotherapy alone. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2005;62(3):672-679
74. Chen WC, Jackson A, Budnick AS, Pfister DG, Kraus DH, Hu. Sensorineural hearing loss in combined modality treatment of nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* 2006;106(4):820-9
75. Young YH, Cheng PW, Jenq YK. A 10-Year Longitudinal Study of Tubal Function in Patients With Nasopharyngeal Carcinoma After Irradiation. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;123(9):945-948
76. Cem U. *Kanserde Işınlama Teknikleri*. Dizgi Baskı, Ankara 1995:25-26
77. Midena E, Segato T, Piermarocchi S, et al. Retinopathy following radiation therapy of paranasal sinus and nasopharyngeal carcinoma. *Retina* 1987;7:142-147
78. Marks JE, Bedwinek JM, Lee F, Purdy JA, Perez CA. Dose-response analysis for nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* 1982;50:1042-50
79. Parton M, Dowsett M, Smitt I. Studies of apoptosis in breast cancer. *BJM*, 322: 1528-1532, 2001.
80. Rich T, Allen RL, Wyllie AH. Defying death after DNA damage. *Nature* 407: 777-783;2000.
81. Cory S and Adams JM. The Bcl-2 family: regulator of cellular life-and-death switch. *Nat Rev Cancer*, 2:647-656;2002
82. Brown GC. Nitric oxide and mitochondria. *Front Biosci*.12:1024-1033;2007.

83. Monimoy G, John C, Alan G M. CD40 and Bcl-2 Expression in squamous cell carcinoma of the lung. Correlation with Apoptosis, Survival and Other Clinicopathological Factors. J. Pathol 189:363-367;1999.
84. Hotz AM, Bosq J, Zbaeren P, et al. Spontaneous Apoptosis and the Expression of p53 and Bcl-2 Family Proteins in Local Advanced Head and Neck Cancer. Arch Otolaryngol Head Neck Surgery.125:417-422;1999.
85. BAG-1 expression correlates with Bcl-2, p53, differentiation, estrogen and progesterone receptor in invasive breast cancer. Breast Cancer Research and Treatment. 84:203-213;2004.
86. M U Akyol, G Akyol, G Gediklioglu, Ş Hoşal, N Hoşal, Ş Ruacan. Nazofarengeal Karsinomlarda Bcl-2 ve C-erb B2 ekspresyonu: Prognostik Önemleri and Klinikopatolojik Parametrelerle İlişkileri. K.B.B. ve Baş Boyun Cerrahisi Dergisi. 5:74-77;1997.
87. Rongxiu Li, Amanda L Boehm, Michelle B Miranda, Sanjeev Shangary, Jennifer R Grandis, Daniel E Johnson. Targeting Antiapoptotic Bcl-2 Family Members with Cell-Permeable BH3 Peptides Induces Apoptosis Signaling and Death in Head and Neck Squamous Cell Carcinomas Cells. Neoplasia.9:801-811;2007.
88. ED Arisan, O Kutuk, T Tezil, C Bodur, D Telci, H Basaga. Small Inhibitor of Bcl-2, HA14-1, selectively enhanced the apoptotic of cisplatin by modulating Bcl-2 family members in MDA-MB-231 in breast cancer cells. Breast Cancer Res Treat. 119:271-281;2010.
89. Nakamura K, Mitamura T, Takahashi T, Kobayashi T, Mekada E. Importance of the Major Extracellular Domain of CD9 and the Epidermal Growth Factor (EGF)-like Domain of Heparin-binding EGF-like Growth Factor for Up-regulation of Binding and Activity. The Journal of Biological Chemistry, 2000,vol.275, 18284-18290.
90. Mhawech P, Dulguerov P, Tschanz E, Verdan C, Ares C, Allal AS. Motility related protein-1 (MRP-/CD9) expression can predict disease-free survival in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. British Journal of Cancer(2004) 90, 471-475

91. Hashida H, Takabayashi A, Tokuhara T, et al. Clinical Significance of transmembrane 4 superfamily in colon cancer. *British Journal of Cancer*(2003) 89, 158-167.
92. Friedman M, Grey P, Verkatesan TK, et al: Prognostic significance of Bcl-2 expression in localized squamous cell carcinoma of the head and neck. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 106:445-450,1997.
93. Neelam Azad, Anand Iyer, et al. Role of oxidative-nitrosative stres- mediated Bcl-2 regulation in apoptosis and malignant transformation. *Ann. NY. Acad. Sci.* 2010. doi: 10.1111/j.1749-6632.2010.05608.x
94. Ayşe Yılmaz, İsmail Savaş, ve ark. Distribution of Bcl-2 gene expression and its prognostic value in non-small cell lung cancer. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2005;53(4):323-329.
95. E.Topuz, D Duranyıldız, ve ark. Malign Melanomalı Hastalarda Serum Bcl-2 Düzeyi. *Türk Onkoloji Dergisi Cilt 19, Sayı 4* 2004
96. Gallo O, Bianchi S. Bcl-2 overexpression and smoking history in head and neck cancer. *J Natl Cancer Inst* 87: 1024-1025,1995.
97. H. Rayboud, G Odin, et al. Genic alteration in oral and head and neck squamous cell carcinomas; analysis of international literature. *Pathologie Biologic* 51(2003) 176-184.
98. Orsula Csuka, Eva Romenar, et al. Predictive Value of p53, Bcl-2 and Bax in the Radiotherapy of Head and Neck Cancer. *Pathology oncology Research* Vol 3, No 3,1997.
99. Akyol U, Akyol G, ve ark. Nazofarengeal Karsinomlarda Bcl-2 ve c-erbB2 Ekspresyonu. *KBB ve Baş Boyun Cerrahi Dergisi*.5: 74-77, 1997.
100. Vera-Sempere FJ, Burgos JS, Botella MS, Morera C. Immunohistochemical expression of Bcl-2 oncoprotein in EBV-associated nasopharyngeal carcinoma correlated to histological type and survival. *Histol Histopathol.* 1997 Jan;12(1):9-18.
101. Saraç S, Akyol U, ve ark. Bcl-2 and LMP1 Expression in Nasopharyngeal Carcinomas. *American Jounal of Otolaryngology*, Vol 2, NNo 6 2001: pp 377-388.

102. Pezella F, Turley H, Kuzu I, et al. Bcl-2 protein in non small- cell lung carcinoma. *N Engl J Med* 329:690-694 1993.
103. Sho M, Adachi M, Taki T, et al. Transmembrane 4 Superfamily as a prognostic factor in pancreatic cancer. *Int. J. Cancer (Pred. Oncol.)*: 79, 509–516 (1998).
104. Higashiyama M, Doi O, Kodama K, et al. Immunohistochemically detected expression of motility-related protein-1 (MRP-1/CD9) in lung adenocarcinoma and its relation to prognosis. *Int. J. Cancer (Pred. Oncol.)*: 74, 205–211 (1997)
105. Huang C, Kohno N, Ogawa E, Adachi M, Taki T, Miyake M. Correlation of Reduction in *MRP-1/CD9* and *KAI1/CD82* Expression with Recurrences in Breast Cancer Patients *American Journal of Pathology, Vol. 153, No. 3, September 1998*
106. Miyake M, Nakano, Itoi S, Koh T, Taki T. Motility-related Protein-1 (MRP-1/CD9) Reduction as a Factor of Poor Prognosis in Breast Cancer. *Cancer Research* 56. 1244-1249, March 15. 1996.
107. Higashiyama M, Tam T, Leki Y, et al. Reduced Motility Related Protein-1(MRP-1/CD9) Gene Expression as a Factor of Poor Prognosis in Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancer Research* 55. 6040-6044, December 15, 1995
108. Kubistaa B, Erovič B M, Klingera H, Sulzbacherc I, Triebe K. CD9 expression is not a prognostic factor in human osteosarcoma. *Cancer Letters* 209 (2004) 105–110.
109. Mhawech P, Herrmann F, Coassin M, Guillou L, Iselin C E. Motility-Related Protein 1 (MRP-1/CD9) Expression in Urothelial Bladder Carcinoma and its Relation to Tumor Recurrence and Progression *American Cancer Society DOI 10.1002/cncr.11698* 2003.
110. Uchida S, Shimada Y, Watanabe G, Li Z G, Hong T, Miyake M, Imamura M. Motility-related protein (MRP-1/CD9) and KAI1/CD82 expression inversely correlate with lymph node metastasis in oesophageal squamous cell carcinoma. *British Journal of Cancer* (1999) 79(7/8), 1168–1173
111. Zvieriev V, Wang J C, Chevrette M. Over-expression of CD9 does not affect in vivo tumorigenic or metastatic properties of human prostate cancer cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 337 (2005) 498–504.

- 112.** Kaplan S, Postoperatif konkomitan kemoradyoterapi ile tedavi edilen evre II-III rektum kanserli olgularda Nuclear Factor Kappa b Ve CD9/ motility related protein-1'in prognostik önemi. Tıpta Uzmanlık Tezi, Kayseri 2010.

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Selahattin Menteş'e ait "Kemoradyoterapi İle Tedavi Edilen Lokal İleri Evre Nazofarenks Kanserli Olgularda Bcl-2 Ve CD9 Ekspresyonunun Prognostik Önemi" adlı çalışma, jürimiz tarafından Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih : 18.02.2011

İmza

Başkan Prof. Dr. Ali İbrahim İmza

Üye Prof. Dr. Özgür Çelebi İmza

Üye Prof. Dr. Binyamin Kaplan İmza

Üye Doç. Dr. Serdar Sayar İmza

Üye Doç. Dr. Özgür Galip Yıldız İmza