



T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

FOXP3'ÜN NAZOFARENKS KANSERLİ HASTALARDA
TÜMÖR EVRESİ, TEDAVİ YANITI, NÜKS VE
SAĞKALIM ÜZERİNE OLAN ETKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. İrfan KARA

KAYSERİ-2017



T.C.

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**FOXP3'ÜN NAZOFARENKS KANSERLİ HASTALARDA
TÜMÖR EVRESİ, TEDAVİ YANITI, NÜKS VE
SAĞKALIM ÜZERİNE OLAN ETKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Hazırlayan

Dr. İrfan KARA

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Sedat ÇAĞLI

KAYSERİ-2017

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlanma fırsatı bulduğum başta anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Yaşar ÜNLÜ olmak üzere, değerli hocalarım merhum Prof. Dr. Ercihan GÜNEY, Prof. Dr. Mustafa ERKAN, Prof. Dr. İsmail KÜLAHLI, Prof. Dr. Mehmet Akif SOMDAŞ, Prof.Dr. İmdat YÜCE, Doç.Dr. İbrahim KETENCİ, Yrd.Doç.Dr M.İlhan ŞAHİN ve Yrd. Doç. Dr. Alperen VURAL'a

Tez çalışmamın kurgulanması ve yazımı aşamalarında desteklerini esirgemeyen değerli tez danışmanım Prof.Dr. Sedat ÇAĞLI'ya,

Çok değerli meslektaşım Uzm. Dr. Kerem KÖKOĞLU'na,

Tezin planlamasından yazımına kadar her aşamasında çok büyük katkı sağlayan Yrd. Doç.Dr. Mete GÜNDOĞAN'a,

Tez sürecinde her türlü desteği veren Prof. Dr. Kemal DENİZ'e, Arş. Gör. Dr. Seher DARAKCI'ya ve Uzman Biyolog Münevver Baran'a,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum değerli araştırma görevlisi arkadaşlarım ve tüm Erciyes Üniversitesi KBB Kliniği personeline,

Çok zor koşullarda yanımda olan, hiçbir konuda desteğini ve duasını esirgemeyen, sonsuz saygı duyduğum ve sevdiğim, babam Ramazan KARA ve annem Hatice KARA'ya ve kardeşlerime,

Bana baba olmayı öğreten can oğlum, canım oğlum Ali Ramazan'ıma çok teşekkür ederim.

Dr. İrfan KARA

KAYSERİ-2017

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
TABLO ve ŞEKİL LİSTESİ.....	iv
RESİM LİSTESİ	v
KISALTMALAR.....	vi
ÖZET.....	viii
ABSTRACT.....	x
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Nazofarenks Kanseri.....	4
2.1.1. Nazofarenks Anatomisi	4
2.1.2. Nazofarenks Lenfatığı ve Boyun Lenf Nodu Bölgeleri	6
2.1.3. Nazofarenks Kanseri Epidemiyolojisi.....	7
2.1.4. Nazofarenks Kanseri Etyolojisi	8
2.1.5. Nazofarenks Kanseri Tanısı.....	9
2.1.5.1. Klinik Değerlendirme	9
2.1.6 Nazofarenks Kanseriinde Klinik Bulgular	14
2.1.7. Nazofarenks Kanseriinde Histopatoloji	15
2.1.8 Nazofarenks Kanseriinde Evreleme	17
2.2. Nazofarenks kanseriinde Tedavi.....	19
2.2.1. Cerrahi Tedavi	19
2.2.2. Radyoterapi.....	20
2.2.2.1. Konvansiyonel Radyoterapi.....	21
2.2.2.2. Üç Boyutlu Konformal Radyoterapi (3BKRT)	22
2.2.2.3. Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi (YART)	22
2.2.2.4. Brakiterapi	24
2.2.2.5. Stereotaktik Radyoterapi.....	25
2.2.3. Kemoterapi.....	25
2.2.4. Tedavinin Yan Etkileri	26
2.2.4.1. Akut Toksisite.....	26
2.2.4.2. Geç Yan Etkiler	27

3. HASTALAR ve YÖNTEM	28
3.1. Verilerin Toplanması.....	28
3.2. Patolojik Değerlendirme.....	29
3.3. İstatistiksel Analiz.....	32
4. BULGULAR	33
4.1. Demografik Veriler.....	33
4.2. Klinik Veriler	33
4.3. Patolojik Veriler.....	34
4.4. Takip İle İlgili Veriler.....	34
5. TARTIŞMA	37
6. SONUÇ	44
KAYNAKLAR	45
EKLER	58
ONAY	62

TABLO ve ŞEKİL LİSTESİ

Tablo 1.	Nazofarengeal karsinom, Dünya Sağlık Örgütü sınıflaması, 1978	16
Tablo 2.	Nazofarengeal karsinom, Dünya Sağlık Örgütü sınıflaması, 1991	16
Tablo 3.	Nazofarenks kanseri Dünya Sağlık Örgütü sınıflaması, 2005	17
Tablo 4.	Amerikan Birleşmiş Kanser Komitesi 2012'ye göre nazofarenks kanseri evrelemesi	18
Tablo 5.	İmmünohistokimyasal boyama sonrası skora da kullanılan skala	30
Tablo 6.	İmmünohistokimyasal skora sonucu ile klinik ve patolojik verilerin karşılaştırılması	35
Tablo 7.	Lokal, bölgesel nüks ve uzak metastaz saptanan 20 hasta	36
Tablo 8.	Hastaların evreleri ve Foxp3 ile boyanma dereceleri	36
Şekil 1.	Nazofarenksin konumu	5
Şekil 2.	Nazofarenksin aksiyel BT kesitinde çevre anatomik yapılarla olan ilişkisi .	6
Şekil 3.	Nazofarenks tümörünün cinsiyet ve yaşa göre coğrafik dağılımı	8

RESİM LİSTESİ

Resim 1a.	Sol Rosenmüller fossa kaynaklı nazofarenks tümörü (mavi ok:tümöral kitle, yeşil ok nazal septum, siyah ok alt konkayı göstermektedir)	10
Resim 1b.	Sağ nazal pasajdan endoskopik görüntü, koanayı dolduran tümöral kitle (Mavi ok: tümöral kitleyi göstermektedir).	11
Resim 2.	Sol tarafta rosenmüller fossayı dolduran tümöral kitlenin BT görüntüsü	12
Resim 3.	BT görüntüsünde nazofarenksi posteriordan daraltan tümöral kitle	12
Resim 4a-4b.	PET BT’de nazofarenks posterior duvarda sol ağırlıklı tümöral kitlenin RT öncesi ve sonrası görüntüsü	13
Resim 5.	PET BT’de nazofarenks sol tarafta tutulum ve boyun sol tarafta metastatik LAP	13
Resim 6.	Nazofarenks tavan kesiminden başlayan sağ ağırlıklı kitlenin MR görüntüsü.	14
Resim 7.	Fotoğrafın sol yarısında epitelyal tümöral odaklar çevresindeki nadir lenfositlerde nükleer güçlü boyanma(zayıf boyanma örneği<%20).	30
Resim 8.	Tümöral infiltrasyon ile iç içe bulunan çok sayıda lenfositte nükleer güçlü boyanma izlenmektedir (yoğun boyanma örneği >%20).	31
Resim 9.	Resmin sağında iki adet büyük germinal merkezin izlendiği, bu bölgelerin içinde ve çevresinde dağınık Treg hücrelerde güçlü nükleer pozitif boyanma örneği(kontrol tonsil dokusu).	31

KISALTMALAR

3BKRT	: Üç Boyutlu Konformal Radyoterapi
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AJCC	: Amerikan Joint Committee On Cancer
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CTV	: Clinical Target Volume
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
DVH	: Doz Volüm Histogramı
EBV	: Epstein Barr Virüs
FoxP3	: Forkhead box P3
GTV	: Gross Tumor Volume
HDR	: High Dose Rate
HPV	: Hüman Papilloma Virüs
ICRU	: International Commission on Radiation Units
IMRT	: Intensity-Modulated Radiation Therapy
IUAC	: International Union Against Cancer
KRT	: Kemoradyoterapi
KT	: Kemoterapi
LAP	: Lenfadenopati
MRG	: Magnetik Rezonans Görüntüleme
NFK	: Nazofarenks karsinomu
PET	: Positron Emission Tomography
PTV	: Planning Target Volume
RT	: Radyoterapi
SCC	: Squamous Cell carcinoma

SIB	: Simultaneous İntegrated Boost
SMART	: Simultaneous Modulated Accelerated Radiation Therapy
TNM	: Tümör, Nod, Metastaz
Treg hücre	: T regülatör hücre
USG	: Ultrasonografi
VMAT	: Volumetric Modulated Arc Therapy
WHO/DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
YART	: Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi

**FOXP3'ÜN NAZOFARENKS KANSERLİ HASTALARDA TÜMÖR EVRESİ,
TEDAVİ YANITI, NÜKS VE SAĞKALIM ÜZERİNE OLAN ETKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI**

ÖZET

Amaç: Nazofarenks karsinomu (NFK) tanısı alıp hastanemizde aynı protokol ile tedavi görmüş hastaların spesmenlerinin immünohistokimyasal yöntemlerle (anti-FoxP3 monoklonal antikoru) boyanan T regülatör (Treg) hücre yüzdesiyle hastalık evresi, sağkalım, nüks ve metastaz arasındaki ilişkinin ortaya konulması.

Materyal-Metod: Çalışmaya Erciyes Üniversitesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları bölümünde nazofarenks biyopsisi yapıp NFK tanısı alan klinik muayenesi ve klinik evrelemesi yapılmış ve Radyasyon Onkolojisi bölümünde aynı protokolle tedavi görmüş 60 hasta alındı. Hasta dosyaları retrospektif olarak incelenerek cinsiyet, yaş, evre, nüks, metastaz ve sağkalıma ait bulgular ve patoloji sonuçları kaydedildi. Ayrıca hastaların nazofarenks biopsilerine ait formalin fikse, parafin gömülü hazırlanan blokları immünohistokimyasal olarak Anti-FoxP3 monoklonal antikoru ile boyandı. Hastaların Anti-FoxP3 boyalı lamaları aynı patolog tarafından değerlendirildi. Tümöral alanlar çevresindeki boyanan Treg lenfositleri incelendi. Bir büyük büyütme alanında boyanan Treg lenfosit yüzdesine göre immünohistokimyasal skorlama skalası dikkate alınarak hastalar gruplara ayrıldı. Bu gruplar hastalık evresi, tedavi yanıtı, sağkalım, nüks ve uzak metastazlar açısından istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışma grubu 42 erkek (%70) ve 18 kadın (%30) hastadan oluşmaktaydı. En küçük hasta yaşı 18, en büyük hasta yaşı 79 olmak üzere ortalama 47 ± 14.9 idi. NFK alt tipi olarak 54 hastada (%90) indifferansiye non-keratinize tip, 4 hastada (%6.66) diferansiye non-keratinize tip, 2 hastada (%3.33) keratinize tip skuamöz hücreli karsinom (SCC) tespit edildi. Hastalar spesmenlerin anti-FoxP3 ile boyanan Treg hücre sayılarının, toplamın $> \%20$ ve $< \%20$ olmasına göre iki gruba ayrıldı. İki grup, patolojik alt tip açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı fark yoktu. Gruplar tümör evresi (T evresi için $p= 0.36$, N evresi için $p= 0.122$), erken evre geç evre ($p=0.15$), sağkalım (genel sağkalım için $p=0.69$), nüks (lokal nüks için $p=0.2$, bölgesel

nüks için $p=0.37$) ve uzak metastaz açısından ($p=0.3$) karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı.

Sonuç: Treg hücrelerinin kanser tedavisinde, vücudun tümöre verdiği immün yanıtta bir azalmaya sebep olup olmadığını araştırmak için planlanan ve yürütülen tez çalışmamızda, boyanan spesmenlerde bu hücrelerin yoğunluğu ile hastaların evresi, sağkalımı, hastalığın nüksü ve uzak metastaz arasında anlamlı bir ilişki kurulamadı.

Anahtar kelimeler: Nazofarenks Karsinomu, FoxP3, T regülatör hücre, Tedavi

ABSTRACT

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Nazofarenks kanseri (NFK) yaş, ırk ve coğrafik bölgelere göre çok farklı dağılımlar gösterebilen bir baş boyun bölgesi kanseridir [1]. NFK baş boyun kanserlerine göre etyolojik ve histopatolojik özellikler, hastalığın prognozu ve tedavisi bakımından önemli farklılıklar gösterir [2]. Diğer baş boyun kanserlerine nazaran uzak metastaz NFK’da daha sık görülmektedir [3]. Bu hastaların çoğu hastalığın semptom vermemesi, spesifik olmayan semptomlar ve nazofarenksin muayene edilmesinin zor olması nedeniyle ileri evrelerde tanı almaktadır. Kemoradyoterapi (KRT) yanıtı iyi olmasına rağmen ileri evre hastalıkta sağkalım oranları düşüktür. İleri evrelerde tanı alınması nedeniyle lokal kontrol ve hayatta kalma oranları bu durumdan olumsuz etkilenmektedir [4]. Radyoterapi (RT) uzun süredir kullanılan ana tedavi yöntemidir. Evre-1 hastalara sadece RT verilirken daha ileri evrelerde RT yanında eş zamanlı kemoterapi (KT) verilmektedir [5]. Evre-2 NFK’lı hastalarda yapılan çalışmalarda en uygun tedavi RT ile eş zamanlı KT gibi görünmektedir. Fakat bu tedavi uzak metastazı azaltmada ve genel sağkalımı arttırmada başarısızdır [5]. Son iki dekatta tedavide KT ve RT’de önemli gelişmeler kaydedilmesine karşın hastaların %25-34’ünde uzak metastaz tespit edilmektedir ve bu durum sağkalım oranlarını düşürmektedir [6].

2017 yılında yayınlanan bir makalede 10 yıllık lokal nüks olmaksızın hayatta kalma oranları T1, T2 ve T3 tümörleri için sırasıyla 94.2%, 92.5% ve 91.4% iken, T4 tümörler için 79.3% olarak saptanmıştır. 10 yıllık sağkalım oranlarına bakılacak olursa evre 1-2-3 ve 4 için sırasıyla 100%, 87.1%, 75.5% ve 55.6% olarak bulunmuştur [7].

Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl 7.600'den fazla kişi NFK'dan dolayı hayatını kaybetmektedir. Geliştirilen yeni tedavi modalitelerine rağmen son 20 yılda sağkalım oranlarında önemli bir ilerleme kaydedilememiştir [8]. NFK'da erken evrede hastaların çok iyi KRT yanıtı olmasına rağmen hastaların önemli bir kısmında metastaz, nüks ve refrakter hastalık görülmekte ve prognoz hastaların önemli bir kısmında kötü olmaktadır [9]. Tüm bu göstergeler bizi alternatif tedaviler aramaya sevk etmektedir ve birçok yönde araştırmalar devam etmektedir. Bizde bu tez çalışmasında immün sistem ile nazofarenks kanseri arasındaki ilişkiyi araştırdık.

Maligniteler, organ nakilleri ve otoimmün hastalıklar ile immün sistemin rolü sıkça araştırılan klinik başlıklardır. Kanser tedavisinde, tümörlere karşı verilen immün cevabın arttırılmasının tedavide umut vaat ettiğine inanılmaktadır.

Son zamanlarda özellikle T lenfositler (hücresel immünite) olmak üzere konak immün yanıtı ile kanser ilişkisi üzerinde durulmaya başlanmıştır [10]. T hücre tipleri tümörle mücadelede kritik rol üstlenmektedir. Kanserli hastalarda genellikle T hücre fonksiyonlarında bozulma, dolaşımdaki immün yetenekli hücrelerde değişim veya kansere karşı oluşan immünitede bir yetersizlik söz konusudur. İmmün sistem aktivitesindeki azalma ile tümör büyümesindeki artış bağlantılıdır. Baş boyun yassı hücreli kanseri olan hastalarda anti-tümör immün yanıt baskılanmıştır ve bu immün yanıt bozukluğu sonucu tümörün progresyonu veya rekürrensi gözlenmektedir [11].

Treg hücreler güncel bir çalışma konusu olup tümör hücreleri ile ilişkisi birçok kanser türünde araştırılmış ya da araştırılmaktadır. Tez çalışmasına konu olan FoxP3 ile esasen Treg hücre ile nazofarenks kanseri arasındaki ilişki incelenmiştir.

Treg hücreler timüs kaynaklı savunma sistemi hücreleri olup periferik T hücre popülasyonunun %5-10'luk kısmını oluşturur [12]. İmmün baskılanma ile otoimmünitenin kontrolünde, T hücrelerin homeostazisinde, nakil organlara ve tümör hücrelerine karşı verilen tüm immün yanıtın düzenlenmesinde bu hücreler önemli rol oynarlar [13]. Treg hücreler doğal otoimmüniteye karşı koruma sağlamakta ve otoimmün hastalıkların spontan remisyonunda rol almaktadır. Bu negatif düzenleyici mekanizma farklı çalışarak vücudun tümöre verdiği normal immün yanıtın baskılanmasına sebep olabilir [12].

Baş-boyun kanserli hastalarda CD3+, CD4+, ve CD8+ T lenfosit miktarında düşme olduğu ve bu hastalarda mutlak T lenfosit değerlerinin sağlıklı grupla karşılaştırıldığında anlamlı oranda düşüş gösterdiği bulunmuştur [14]. Bu hastalarda dolaşımdaki CD4+, CD25+ T hücrelerin oranının normal sağlıklı insanlara göre anlamlı oranda yüksek bulunduğu ve hastalarda CD4+, CD25+, T hücrelerin potansiyel süpresör fonksiyonu olan CD4+, CD25+, Treg hücrelerden zengin olduğu ve bunun da kanser aktivitesi ile anlamlı bir şekilde ilişkili olduğu gösterilmiştir [15].

FoxP3; CD4⁺, CD25⁺ FoxP3⁺ Treg hücrelerin fonksiyonu ve gelişiminde anahtar rol oynayan ve bu hücreleri en iyi tanımlayan markırdır [16]. Treg hücreler immün toleransta rol oynarlar bu fonksiyonu salgıladıkları anti-enflamatuvar sitokinler yoluyla sağlarlar. FoxP3 geniyle ilgili mutasyonlar immün tolerans kaybına ve birçok otoimmün ve alerjik hastalığa yol açar. Örnek olarak X'e bağlı immün disregülasyon poliendokrinopati enteropati sendromu (IPEX) verilebilir. [17, 18]. İn vitro ve fare deneyleri FoxP3'ün çoğunlukla immünsüpresif rol oynadığını ortaya koymuştur[19]. CD4⁺ CD25⁺ FoxP3⁺ Treg hücreler hem CD4+ hemde CD8+ T lenfositlerin fonksiyonlarını baskılama yeteneği mevcuttur. Yapılan insan ve fare kanser modellerinde yürütülen çalışmalar Treg hücrelerin tümör progresyonunu artırdığını göstermiştir [20, 21]. Yüksek tümör FoxP3 düzeyleri küçük hücreli dışı akciğer karsinomu, mide karsinomu ve özafagus karsinomunda yüksek metastaz oranları ile beraber bulunmuştur [22]. Ayrıca mesane karsinomunda yüksek FoxP3 düzeyleri ile zayıf hayatta kalma oranları beraber bulunmuştur [23].

Treg hücrelerinin baskılanması, etki mekanizmalarının ortaya konması ve bu hücrelerin nasıl yönetilebileceği hakkında daha fazla bilgi sahibi olunması, nazofarenks kanserli hastalarda yeni tedaviler açısından ufuklar açabilir. Bu tez çalışmasında Treg hücreler ile nazofarenks kanserli hastaların prognozu, sağkalımı hastalığın nüksü ve metastazı arasındaki ilişki incelenmiştir. İmmün sistemde düzenleyici rolü olan ve self toleranstan sorumlu olan Treg hücreler immün sistemin kanserle mücadelesinde hücrel immünitede bir zaafiyete yol açıyor mu? eğer açıyorsa Treg hücrelerin fonksiyonlarının engellenmesi tümöre karşı verilen savaşta bir avantaj sağlar mı? Bu sorular üzerine kurulan tez projesinin amacı nazofarenks kanserinin tedavisinde geliştirilecek yeni tedavi yöntemleri için bir basamak oluşturmaktır diğer bir amacı da ülkemizde bu konudaki yayın açığını bir nebze olsun kapatabilmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Nazofarenks Kanseri

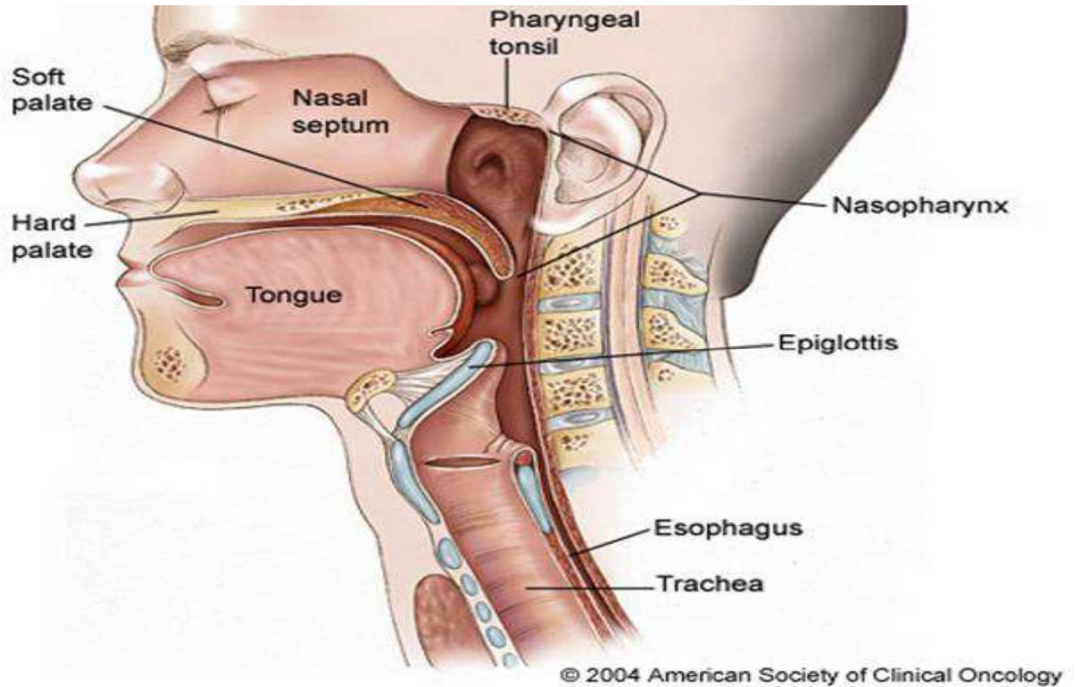
2.1.1. Nazofarenks Anatomisi

Nazofarenks, kafa tabanından yumuşak damağa kadar uzanan orofarenks ile burun boşluğunu birleştiren düzensiz yapılı bir boşluktur. Çevresindeki kemik yapılar sebebi ile normalde açık olarak bulunur. Nazofarenks yapı olarak küp şeklinde olup yüksekliği 4 cm, ön-arka uzunluğu 2,5-3,5 cm ve eni 4-5 cm civarında olup hacmi yaklaşık 14-15 cm³ kadardır. Arka ve yan duvarlar karotis kanalının medialindeki petröz piramidin tepe noktasından iki taraflı uzanan parafarengeal fasyadan oluşur. Nazofarenksin tabanı aşağı doğru eğimlenir ve arka duvarla devamlılık sağlar. Anterior kısmını koana, posterior kısmını ilk iki vertebranın gövdesi, tavanını sfenoid kemik oluşturur. İnferiorda orofarenkse açılır, yumuşak damak kapandığında nazofarenksin tabanını oluşturur [24, 25].

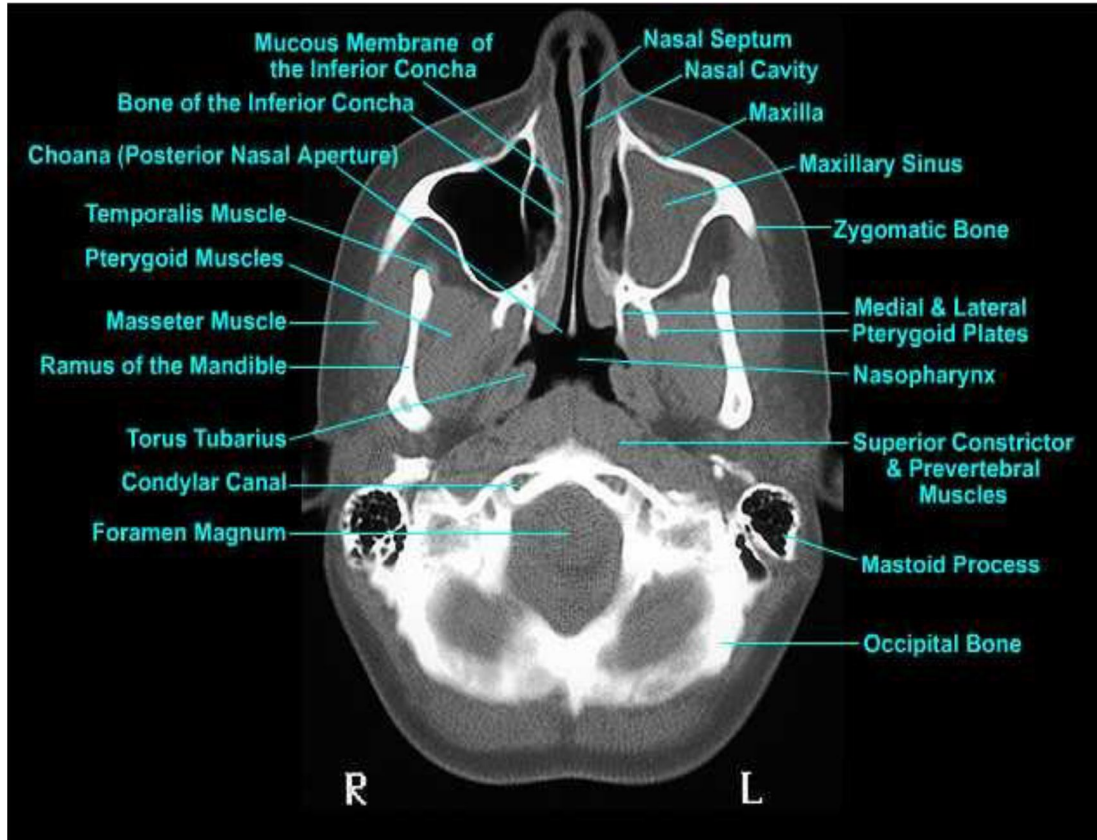
Nazofarenksin lateral duvarında östaki tüpünün açıklığı yeralır. Tuba östaki ağzı civarında sıklıkla lenfoid doku (Gerlach bademciği) bulunur. Nazofarenks tavanının posterior duvarla birleştiği yerde ise adenoid dokusu yani Luschka tonsili bulunur. Östaki ağzının hemen arka kısmında 'J' şeklinde bir kıvrım olan torus tubarius yer alır. Torus tubarius'un arka üst kısmında ise Rosenmüller fossa olarak adlandırılan lateral farengeal reses bulunmaktadır. Rosenmüller fossayı da içine alan yan duvarlar nazofarenks kanserin en sık köken aldığı bölgelerdir. Bu bölgenin üst kısmında derinde foramen lacerum yer alır. Bu foramenin önemi hastalığın komşuluk yolu ile intrakranial

yayıma sebep olabilmektedir. Ayrıca nazofarenks, kafa tabanındaki foramen spinozum, hipoglossal kanal, foramen ovale, juguler foramen ve karotis kanalı gibi diğer yapıları da yakın komşuluk içinde olduğundan dolayı tümörler bu anatomik boşluklardan kafa içine ulaşır ve kranial sinir paralizilerine yol açabilir [26].

Nazofarenksin beslenmesi; fasial arterin dalı asendan palatin arter, eksternal karotis arterin dalı olan asendan faringeal arter, tiroservikal trunkus yada tiroid arterden gelen asendan servikal arter ve maksiller arterin dalı olan sfenopalatin arter ve pterigoid kanal arteri (Vidian arter) ile olmaktadır. Venleri faringeal pleksus aracılığıyla internal juguler vene drene olmaktadır [27]. Vücudun dışarı açılan iki sistemi olan oral ve nazal kavitenin arkasında bulunan farenks vücuda giren tüm mikroorganizmalar, alerjenler ve yabancı cisimlere karşı ilk immünolojik yanıtın verildiği yerdir bu yüzden bu bölge hem lenfatik doku hemde lenfatik akım yönünden çok zengindir. Nazofarenksin lenfatik drenajı genelde bilateral şekilde, boynun her iki yanına; retrofarengeal lenf nodlarına, derin servikal lenf nodlarına, jugulodigastrik lenf nodlarına drene olurlar. Genel olarak nazofarenksin sensöriyel ve motor innervasyonu faringeal pleksustan olmaktadır [27].



Şekil 1. Nazofarenksin konumu



Şekil 2. Nazofarenksin aksiyel BT kesitinde çevre anatomik yapılarla olan ilişkisi

2.1.2. Nazofarenks Lenfatığı ve Boyun Lenf Nodu Bölgeleri

Nazofarenkste bulunan zengin submukozal lenfatik ağ yüksek oranda görülen boyun metastazlarının sebebidir ve nazofarenks karsinomu erken dönemde metastaz yapma eğilimindedir. Tanı anında hastaların %85-90'ında aynı taraflı ve %50'sinde bilateral boyun metastazı mevcuttur [28, 29]. Lenf nodu metastazının bölgesi ve büyüklüğü uzak metastaz için bir göstergedir [30]. Jugulodigastrik lenf nodları ve retrofarengeal lenf nodları en sık tutulan lenf nodlarıdır. Bu bölgeleri daha sonra orta juguler lenf nodları, posterior servikal lenf nodları, alt juguler lenf nodları ve supraklavikuler lenf nodu tutulumları izleyebilir. Retrofarengeal lenf nodları kafa tabanına yakın yerleşmekte olup en üstte yer alan lenf nodu grubuna Rouvierelenf nodları adı verilir. Parafarengeal alandan geçen IX., X., XI. ve XII. kraniyal sinirler ile bu bölgedeki lenf nodları yakın komşuluk içirisindedir. Nazofarenksin diğer lenfatik yolları; juguler lenf nodu zinciri ile karışan spinal aksesuar nod grupları aracılığı ile derin posterior servikal lenf nodlarına

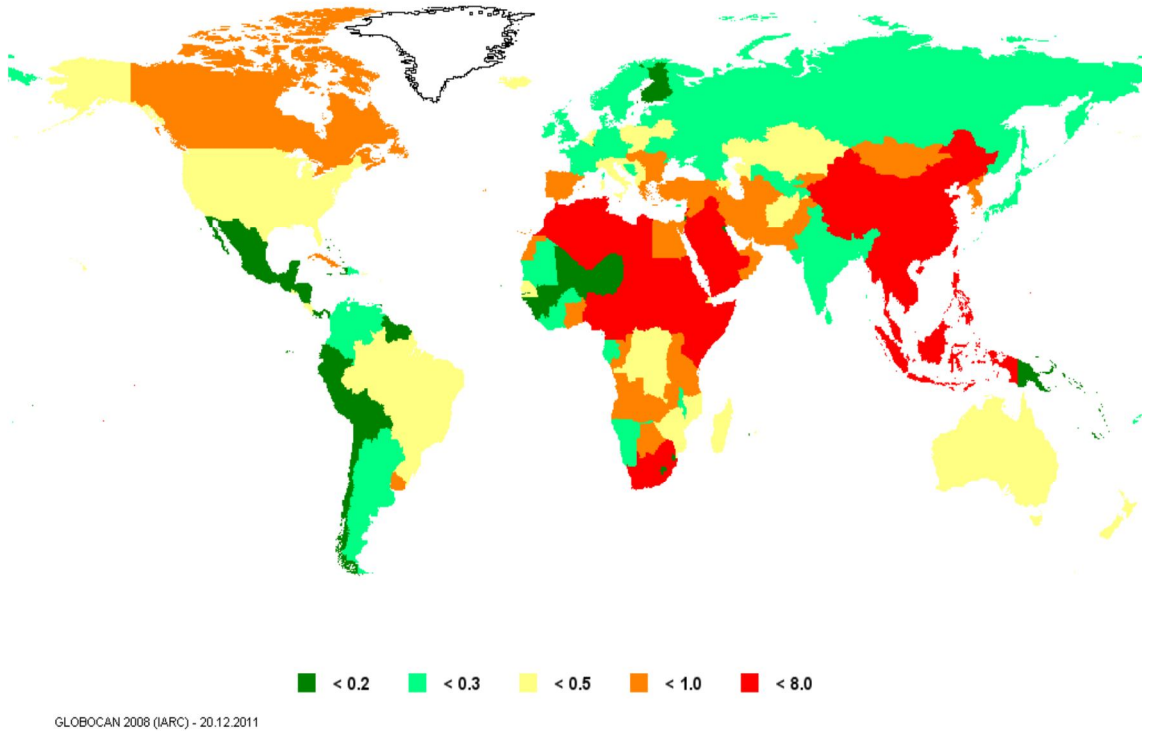
ulaşan internal juguler zincir ve angulus mandibula bölgesinde büyükçe yapıda olan jugulodigastrik lenf nodlarıdır [31].

2.1.3. Nazofarenks Kanseri Epidemiyolojisi

Nazofarenks kanseri diğerk baş boyun kanserlerine göre epidemiyolojik, etyolojik, histopatolojik özellikler ve hastalığın prognozu tedavisi bakımından önemli farklılıklar gösterir [2]. Nazofarenks karsinomu yaşa göre ayarlanmış sıklık verilerine göre birçok ülkede 1/100.000’den az sıklıkta izlenmektedir [24]. Hastalığın insidansı ikinci dekatta artar ve her iki cinsiyette de 50 yaşa kadar plato çizer daha sonrasında progresif artış gösterir [32]. Güney Asya, Orta-Kuzey Afrika ve Amerika Birleşik Devletleri’nde (ABD) genç erişkinler ve adoloslarda minimal bir insidans artışı izlenmektedir [33]. Nazofarenks kanserinde en yüksek insidans oranları ise Güney Çin ve izole kuzey popülasyonları Eski Mo’larda gözlenmektedir (yıllık 30-80/100.000 arası). Akdeniz havzasında özellikle kuzey Afrikalı Arap halkında bu oran yıllık 8-12/100.000’dir. Akdeniz havzasında NFK baş boyun bölgesinde en sık görülen tümördür [34]. Son 30 yılda ABD’de nazofarenks kanseri insidansı 0,7/100.000’dir. Hispanik olmayan beyaz ABD’lilerde 0,4/100.000, Afrika kökenli ABD’lilerde 0,7/100.000 ve Hispanik ABD’lilerde 0,4/100.000’dir. Fakat Asya kökenli ABD’lilerde bu oran 2,6-3,8/100.000’dir [34, 35]. Bu oran nazofarenks kanserinin endemik olduğu Güney Çin’den daha düşüktür. Güney Çin’de bu oranlar erkeklerde 30/100.000, kadınlarda ise 15/100.000’dir [32]. Son 30 yılda nazofarenks kanserinin Hong Kong, Singapur ve Tayvan gibi endemik bölgelerde sıklığı azalmaktadır. Bunun tam bir açıklaması olmamakla beraber son yıllarda bu bölgelerde meydana gelen hızlı ekonomik gelişmeler ve değişen yaşam stili bu durumda etkili olabilir. Örneğin infantları tuzlanmış balıkla besleme alışkanlığı ve konserve gıda tüketimi azalmıştır [36, 37]. Nazofarenks kanseri diğerk kanserlere göre daha erken yaşta grlr. 50 yaş altı NFK insidansı diğerk kanserlerden daha yüksektir. Yaş dağılımındaki bu plato NFK patogenezinin diğerk kanserlerin oluşma şeklinden farklı olabileceğini göstermektedir [27]. Tunus’da olduğu gibi bazı düşük riskli popülasyonlarda ise bimodal yaş dağılımı görülmektedir. Tunus’da hastaların %15’i 16 yaşından küçüktür. Bimodal yaş dağılımı Hindistan, Uganda ve doğu Malezya’ya kadar uzanmaktadır. Bimodal yaş dağılımı bu popülasyonlarda farklı zamanlarda, farklı etyolojik faktörlerin belirleyici rol oynayabileceğini düşündürmektedir [27]. NFK kuzey ve güneydoğu Amerika ülkelerine

göç eden Çin'lilerde yüksekken, Kuzey Amerika'da doğmuş olanlarda düşük olarak saptanmıştır. Bu bilgiler doğrultusunda hastalığın etyolojisinde etnik, genetik ve çevresel faktörlerin rol oynayabileceği düşünülmektedir [24].

Nazofarenks kanser insidansı son 30 yıldır birçok endemik alanda azalmaktadır. Bunun nedeni bilinmemektedir ancak ekonomik gelişimin neden olduğu hayat standardındaki yükselme ile ilişkilendirilmektedir [36, 37].



Şekil 3. Nazofarenks tümörünün cinsiyet ve yaşa göre coğrafik dağılımı [2]

2.1.4. Nazofarenks Kanseri Etiyolojisi

Nazofarenks kanserinin insidansının ırksal, coğrafik ve bölgesel farklılıklar göstermesi hastalığın oluşumunda multifaktöryel etyolojilerin varlığını desteklemektedir. Güney Çin'de doğup başka ülkelerde yaşayan kişilerde de yüksek oranda görülmesi genetik yatkınlığın varlığını desteklemektedir [38]. Aynı zamanda birinci derece akrabalarda NFK varlığı hastalığa yakalanma riskini 7 kat arttırmaktadır [39]. Hastalığın endemik olduğu bölgelerde NFK çeşitli faktörlerin etkileşimine bağlı ortaya çıkmaktadır bunlar toplumun diyet alışkanlığı, yiyeceklerin hazırlanış şekilleri, yiyeceklerin korunması, tüketim şekilleri, sigara kullanımı, genetik yatkınlık ve EBV enfeksiyonu olarak

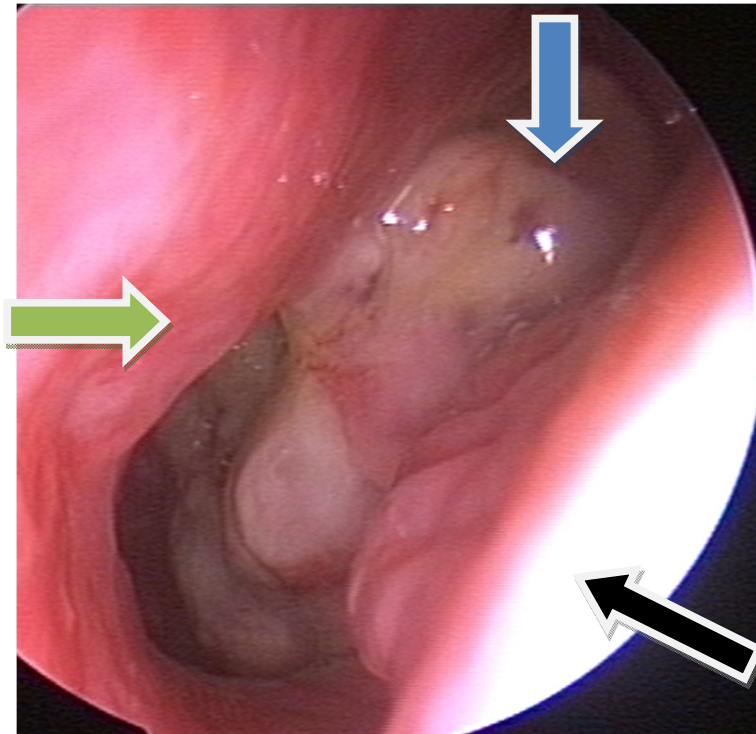
sayılabilir [40]. Diyetle suçlanan en önemli gıdalar tuzlanmış balık ve tuzlanmış et tüketimidir [41]. Bu yiyecekler uçucu nitrozaminler salgılar ve bu nitrozaminlere nazofarengeal mukoza üzerinde dağılır. Geleneksel olarak bebekleri süten kesme döneminde tuzlanmış balık verilmesi ve konserve veya fermente edilmiş et, yumurta, sebze ve meyve yenilmesi etyolojide sayılabilir [42]. Genetik değişiklikler tümör süpressör genlerin inaktivasyonu veya protoonkogenlerin aktivasyonu şeklindedir. DNA onarımı, apoptozis ve telomeraz aktivitesi ile ilgili genlerde karsinogenez gelişiminde hedef değişiklikler arasında olabilir [43]. Diğer baş boyun tümörlerinden farklı olarak nazofarenks kanserli hastaların serumlarında Epstein-Barr virüsüne (EBV) karşı yüksek titrelerde antikorlar bulunmaktadır. Lenfoid veya epitelyal hücreleri enfekte eden EBV'nin etyolojik ajanlardan birisi olduğu ileri sürülmüştür [44]. EBV'nin nazofarengeal karsinom etyolojisinde primer etyolojik ajan olarak rol oynadığına dair çok sayıda kanıt vardır [45]. Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'da suçlanan etyolojik faktörler ise klasik diğer baş boyun kanserlerinde olduğu gibi tütün kullanımı ve alkoldür [46]. Sigara kullanımı EBV'nin reaktivasyonuna yol açarak NFK patogeneğinde rol oynayabilir [47]. Hastalığın endemik olmadığı bölgelerde NFK hastaların küçük bir grubunda Human Papilloma Virüs (HPV) saptanmıştır [48].

2.1.5. Nazofarenks Kanseri Tanısı

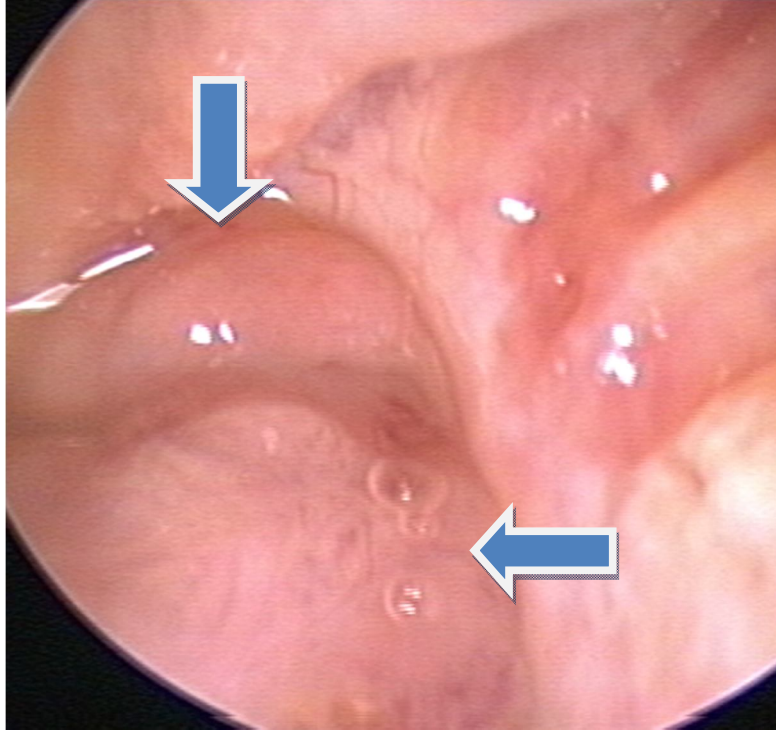
2.1.5.1. Klinik Değerlendirme

Nazofarenks kanseri tanısında öncelikle ayrıntılı hikâye alınmalı ve tam bir baş boyun muayenesini içeren fizik muayene yapılmalıdır. Fizik muayenede tüm kafa çiftleri gözden geçirilmelidir. Tam kan sayımı, rutin biokimya tetkikleri, karaciğer fonksiyon testleri ve Alkelenfosfataz dahil olacak şekilde istenmelidir. Nazofarenks, kafa tabanı ve boyunu içine alan BT ya da MRG görüntülemesi ve akciğer filmi istenmelidir. Bazı yazarlar tedavi öncesi tanısız ve prognostik değeri açısından plazma EBV DNA düzeyi istemektedir [49]. Nazofarenks muayenesi için aynalar, fiberoptik ve rijid endoskoplardan kullanılabilir. Ayna ile değerlendirme tecrübe eksikliği, öğürme refleksi ve anatomik zorluklar nedeniyle her zaman mümkün olmayabilir. Rijid endoskopların görüntü kalitesi iyidir fakat manevra imkanı kısıtlıdır ayrıca anatomik varyasyonlar nazofarenkse ulaşmada probleme yol açabilirler. Fleksibl fiberoptik nazal endoskoplardan ise nispeten daha az travmatik olup manevra kabiliyetleri daha yüksektir. Endoskop

rehberliğinde yapılan biyopsi hem primer tümörün tanısını koymada hem de tedavi sonrası rezidüe veya nüks tümörün saptanmasında kullanılır [50]. Hastalığın tedavisini olumsuz etkileyeceğinden boyundaki lenfadenopatilerden (LAP) insizyonel biopsi yapılmasından yada boyundan LAP eksizyonundan kaçınılmalıdır. Nazofarenks kanserinin tanısının konulabilmesi için tümörden alınan biyopsi sonucunun pozitif olması gereklidir. Tümörün en sık köken aldığı bölgeler nazofarinks tavanı ve Rosenmüller fossadır. Tümör sıklıkla submukozal yerleşim gösterdiğinden biyopsi materyali hem mukoza hem de submukozayı içerecek şekilde alınmalıdır. Endoskopik olarak normal görülen mukozadan yapılan biyopsilerde mikroskopik tümör saptanma oranı % 32.3'tür [50]. Bu sebepten ötürü tanı için 2-3 mm çapında birden fazla biyopsi almak önemlidir [51]. Transnazal biyopsiler endoskopik olarak nazofarengoskopi veya kör biyopsi şeklinde alınır. Lokal anestezi altında nazofarenks biyopsisi almak güvenli, basit ve hasta tarafından kolayca tolere edilen bir yöntem olduğundan çoğu vakadalokal anestezi ile kolay ve rahatça alınabilir [26]. Bazen de genel anestezi altında biyopsi alınması gerekebilir. Özellikle submukozal yerleşimli lezyonlar için derin biyopsi gerektiğinde veya tekrarlayan negatif biyopsiler sonrasında bu yola başvurulur,son aşamada nazofarengeal küretaj uygulanabilir [24].



Resim 1a. Sol Rosenmüller fossa kaynaklı nazofarenks tümörü (mavi ok:tümöral kitle, yeşil ok nazal septum, siyah ok alt konkayı göstermektedir)



Resim 1b.Sağ nazal pasajdan endoskopik görüntü, koanayı dolduran tümöral kitle (Mavi ok: tümöral kitleyi göstermektedir).

2.1.5.2. Görüntüleme Yöntemleri

Nazofarenks karsinomlarında gerek primer gerek nodal hastalığın yaygınlığını belirlemek hemde RT planlanması amacıyla kullanılan güncel görüntüleme yöntemleri bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans (MRG) görüntülemelerdir. Bu sayede hastalığın kafa kaidesi ve kafa içine uzanımı tayin edilebilir. Yapılan endoskopik muayenede hastalığın ancak mukozal yayılımı hakkında bilgi alınabilir [52]. MRG ile primer tümörün yüzeysel ve derin parafarengeal yumuşak dokulara yayılımı, intrakraniyal uzanımı, retrofarengeal ve derin servikal lenf nodlarının tutulumu ile ilgili daha ayrıntılı bilgi edinilirken, BT ile kemik, özellikle kafa tabanındaki invazyon ve destrüksiyon daha net gösterilebilir. Bu iki inceleme yöntemi nazofarenks kanserinde birbirlerini tamamlayıcı niteliktedir [30, 53].

İlere nodal hastalık varlığında (evre N3), uzak metastaz varlığının klinik göstergeleri varsa ve EBV DNA yükü > 4000 kopya/ml ise uzak metastaz açısından yüksek risk mevcuttur. Bu durumlarda MR yada pozitron emission tomografisi (PET BT) istenmelidir [48, 49]. Boyun metastazlarını değerlendirmede dikkatli boyun muayenesi ile BT ve/veya MRG kullanılmaktadır. Nazofarenks kanserleri evreleme sistemi üzerine

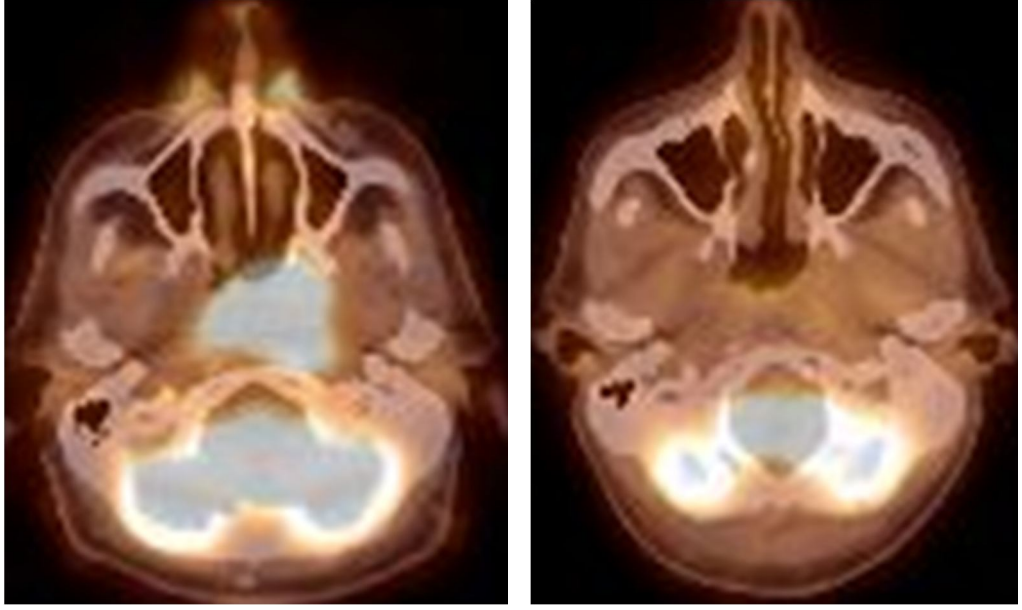
MRG'n etkisi BT'den daha fazla konuşulmaktadır [54]. Belirsiz MR bulguları durumunda ve nüks nazofarenks karsinomlarının saptanmasında PET BT'nin duyarlılığı, özgünlüğü ve doğruluğu sırasıyla %100, %92,9 ve %96,4 oranlarında tespit edilmiştir [55, 56]. Uzak metastazı değerlendirmek için yapılacak tetkikler boyundaki lenf nodu tutulumuna göre değerlendirilmelidir. Boyunda lenf nodu tutulumu olmayan hastalarda hemogram, karaciğer fonksiyon testleri ve böbrek fonksiyon testleri, akciğer grafisi ve üst abdominal ultrasonografi (USG) yeterli bulunurken, boyunda LAP olan hastalarda rutin kan tetkiklerinin yanında direkt akciğer grafisi yerine toraks BT, abdominal USG yerine abdominal BT yapılmalı ve kemik sintigrafisi de istenen tetkiklere eklenmelidir. Semptom olmadığı sürece beyin görüntülemesi gerekli değildir.



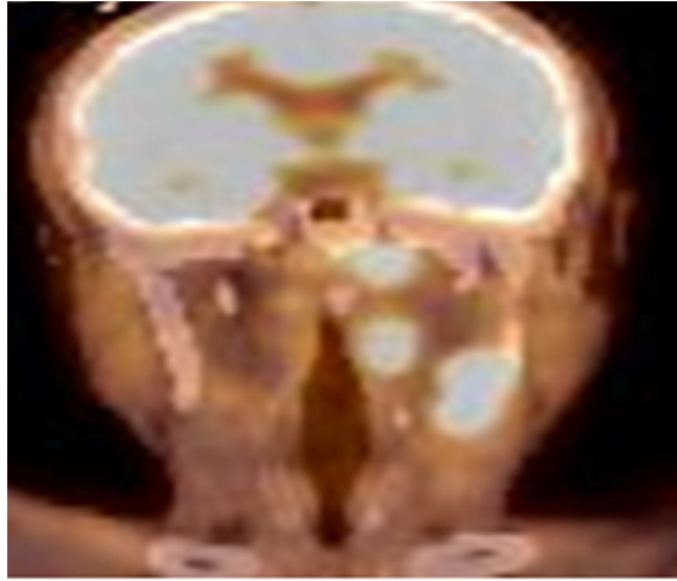
Resim 2.Sol tarafta rosenmüller fossayı dolduran tümoral kitlenin BT görüntüsü



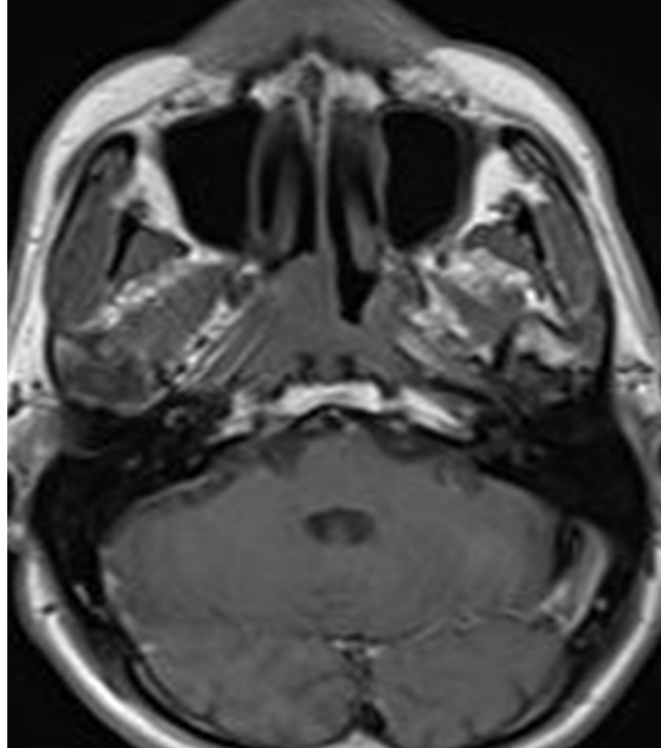
Resim 3.BT görüntüsünde nazofarenksi posteriordan daraltan tümoral kitle



Resim 4a-4b. PET BT’de nazofarenks posterior duvarda sol ağırlıklı tümöral kitlenin RT öncesi ve sonrası görüntüsü



Resim 5. PET BT’de nazofarenks sol tarafta tutulum ve boyun sol tarafta metastatik LAP



Resim 6. Nazofarenks tavan kesiminden başlayan sağ ağırlıklı kitlenin MR görüntüsü.

2.1.6. Nazofarenks Kanserinde Klinik Bulgular

Nazofarenks karsinomu en sık rosenmüller fossa ve nazofarenks tavan kesimden köken almaktadır ve rosenmüller fossa klinik olarak gizli bir bölge olup hasta uzun süre asemptomatik kalabilir [48]. Hastaların büyük kısmı hastalığın asemptomatik seyrine veya yanlış tanıya bağlı olarak lokal ve/veya bölgesel ilerlemiş hastalıkla gelmektedir [48]. Nazofarenks karsinomu mukoza içerisinde hafif kabarıklık yapabilir, mukoza yüzeyini infiltre eden-etmeyen nodül şeklinde olabilir yada pasaja uzanan fungiform kitle yapabilir. Kranial sinir tutulumu olsun olmasın kafa tabanı tutulumu sık görülmektedir [57]. Parakavernöz sinüs tutulumu nedeniyle kranial sinir tutulumu sık görülür ve en sık tutulan sinirler 3.-5.-6. ve 7.kranial sinirlerdir [58]. Erken semptomlar ve bulgular hafif olur ve değişkendir. Semptomlar hasta ve hekim tarafından gözden kaçırılabilir. Servikal lenfadenopati hastalığın en sık görülen bulgusudur. Tutar ve ark.'nın yaptığı çalışmada nazofarenks karsinomu tanısı alan hastaların %64'ü boyun kitlesi ile başvurmuştur [50]. Burun ve kulağa ait belirtilerin özgün olmaması ve ağrısız boyun şişliğinin çok dikkat çekmemesinden dolayı çoğu hasta ileri evrelerde tanı

almaktadır. Toplam 4768 hastanın geriye dönük incelendiği bir çalışmada hastaların %76'sı boyunda şişlik, %73 burunla ilgili belirtiler, %62'si kulakla ilgili belirtiler ve %20 hastada kafa çiftleri felci ile başvurmuştur [24, 59]. Erişkinlerde görülen efüzyonlu otitis mediada nazofarenks kanseri mutlaka akılda bulundurulmalıdır [60]. Başak ve ark.'nın efüzyonlu otitis media tanısı konan erişkin hastalarda yaptıkları nazofarenks biopsileri sonucunda hastaların %4.7'sinde nazofarenks karsinomu tanısı konmuştur [60]. Tutar ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise bu oran %3.4 bulunmuştur [50]. Genellikle kraniyal sinir paralizi ve çok nadiren baş ağrısıyla birlikte ortaya çıkan nörolojik bulgular olguların %20'sinde görülür [50]. Nazofarenks kanserinde klinik triad boyunda kitle, epistaksisle beraber olabilen burun tıkanıklığı ve seröz otitis mediadır [48]. Hastaların % 6-11'i uzak metastaz ile gelmektedir ve en sık uzak metastaz bölgeleri kemik, akciğer, karaciğer ve uzak lenf nodlarıdır [61].

2.1.7. Nazofarenks Kanserinde Histopatoloji

Nazofarenksin yüzey epiteli, lenfoid stroması ve bağ doku komponentleri çok çeşitli yapıda olduğu için çok sayıda benign ve malign tümör nazofarenksten köken alabilir. Buna rağmen, nazofarenksin primer tümörleri nadirdir. Nazofarenksin en sık rastlanan benign tümörü primer juvenil anjiofibrom iken en sık tanı konulan primer malign tümörü ise nazofarenks karsinomudur [50]. Nazofarenks yüzeyi ve kriptaları çok katlı silyalı silindirik epitel, çok katlı yassı epitel ve tranzisyonel tipte epitel hücreleri ile döşelidir. Nazofarenks kanseri bu üç epitel tipinde köken alabilir. Nazofarenks malignitelerinin %90'ını epidermoid ve indifferansiyel karsinomlar oluşturur. Geriye kalan %10'luk kısmı ise lenfomalar, plazmositomlar, melanomlar, rabdomiyosarkomlar, kordomalar ve minör tükürük bezlerinden kaynaklanan tümörler oluşturmaktadır [62].

NFK için 20.yüzyıl başından beri yapılmış birçok sınıflama mevcuttur. Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO/DSÖ) yapmış olduğu sınıflamanın kullanılması sayesinde dünya çapında standardizasyon sağlanmış olup böylece elde edilen veriler karşılaştırılabilir hale gelmiştir. Dünya çapında ilk uluslararası sınıflama DSÖ tarafından 1978 yapıldı ve NFK üç alt gruba ayrıldı[63].

Tablo 1.Nazofarengeal karsinom, Dünya Sağlık Örgütü sınıflaması, 1978 [63]

Nazofarenks karsinomu alt tipleri
WHO tip 1: Keratinize skuamöz hücreli karsinom
WHO tip 2: Non-keratinize skuamöz hücreli karsinom
WHO tip 3: İndiferansiye karsinom

Tablo 2. Nazofarengeal karsinom, Dünya Sağlık Örgütü sınıflaması, 1991[63]

Nazofarenks kanseri ait tipleri
WHO tip 1: Yassı hücreli karsinom
WHO tip 2: Non-keratinize karsinom A:İyi diferansiye, non-keratinize karsinom B: İndiferansiye karsinom

Kuzey Amerika’da %25 keratinize tip, %63 indifferansiye tip ve %12 differansiye tip NFK görülürken Güney Çin’de % 95 indifferansiye tip, %3 diferansiye tip ve %2 keratinize tip NFK izlenmektedir [64]. İndiferansiye tip nazofarenks kanserleri arasında önemli bir yer tutar. Çocukluk çağında rastlanan tümörlerin çoğunu oluşturur ve EBV ile ilişkilidir. Uzak metastaz oranları daha yüksek olmasına rağmen 5 yıllık sağ kalım oranları daha iyi ve RT’ye diğer alt tiplere oranla daha duyarlıdırlar. Endemik bölgelerde de yüksek oranda (%98) nonkeratinize indiferansiye karsinom tipi görülür. Keratinize alt tip ise göreceli olarak RT’ye dirençli olup lokal rekürrens oranları yüksek, kür oranları diğer tiplere kıyasla daha düşüktür [65].

Günümüzde genellikle DSÖ sınıflaması kullanılmaktadır. Bu sınıflamada temel olarak keratin üreten ve üretmeyen tümörler ayrılmaktadır. Ancak DSÖ sınıflaması pratik ve basit olmakla birlikte hücre tipi ile beraber anaplazi derecesi ile ilgili ayrıntılı bilgi vermemektedir. Bu nedenle bu sınıflamanın özellikle NFK’nın yaygın olarak görüldüğü ülkelerde prognozu belirlemede yetersiz kaldığı görüşü hakimdir [63]. Bazoloid yassı hücreli karsinom, skuamoz hücreli karsinomun daha agresif seyreden bir varyantıdır. Bazoloid skuamoz hücreli karsinom, baş-boyun tümörlerinin DSÖ sınıflamasına 2005 yılında girmiştir. Agresif gidişlidir ve ortalama yaşam süresi kısadır [64]. Dünya Sağlık

Örgütü 2005 yılında yaptığı son sınıflamasında NFK'yı 3 gruba ayırmıştır. Burada non-keratinize hücreli karsinom alt grubunda yer alan indifferansiye karsinom (eski WHO tip 3) EBV ile güçlü bir ilişkiye sahip olup diğer alt tiplere göre daha iyi bir prognoza sahiptir.

Tablo 3. Nazofarenks kanseri Dünya Sağlık Örgütü sınıflaması, 2005 [66]

Nazofarenks kanseri alt tipleri
1- Keratinize yassı hücreli karsinom
2- Non-keratinize karsinom (iyi diferansiye ve indifferansiye alt tiplere ayrılır)
3- Bazaloid yassı hücreli karsinom

2.1.8 Nazofarenks Kanserinde Evreleme

Nazofarenks Karsinomu için farklı klinik evreleme sistemleri geliştirilmiştir ve bunların herbirinin farklı avantajları bulunmaktadır. Amerika ve Avrupa'da tercih edilen, Amerikan Birleşmiş Kanseri Komitesi/Kansere Karşı Uluslararası Birlik'in (AJCC/UICC) baş boyun kanserlerinin klasikleşmiş sınıflama şeklini iken [67], Asya'da sık olarak kullanılan evreleme sistemi Ho'dur. Bu evreleme sisteminin ise kendisine özgü nodal sınıflaması sayesinde daha iyi prognostik belirleyici özelliği bulunmaktadır[24]. Ho evrelemesine göre nazofarenkste primer tümörün sınırlarının saptanması zordur ve bu sebeble nazofarenks içindeki tüm tümörler T1 olarak kabul edilmektedir. Ho'nun T evrelemesi önemli bir prognostik faktör olarak parafarengeal lateral yayılımı da dikkate almaktadır. Ayrıca boyun evrelemesi üst-orta-alt şeklinde alt gruplara ayrılır, bu ayrım prognozla korelasyon göstermektedir ve alt boyun tutulumu kötü prognoza işaret etmektedir. Ho klasifikasyonu zaman içinde kabul görmüştür ve prognostik açıdan geçerlilik kazanmıştır. TNM evreleme sistemine göre üç prognostik grup mevcuttur: Evre I erken evre, Evre II intermediate ve Evre III, IVA ve IVB ileri evre hastalık olarak kabul edilir.

Tablo 4. Amerikan Birleşmiş Kanseri Komitesi 2012'ye göre nazofarenks kanseri evrelemesi[67]

Evreler	
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

Primer tümör	
Tx	Primer tümör değerlendirilemiyor
T0	Primer tümör bulgusu yok
Tis	Karsinoma in situ
T1	Nazofarenkste sınırlı tümör
T2	Parafarengeal uzanımlı tümör
T3	Kafatabanının kemik yapıları ve/veya paranazal sinüsleri tutan tümör
T4	İntrakranial uzanımı olan ve/veya kranial sinir, orbita, hipofarenks tutulumu olan veya mastikatör/infratemporal boşluğa uzanan tümör
Boyun lenf nodları	
Nx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	Aynı tarafta supraklaviküler bölgenin üstünde en büyük boyutu 6 cm'ye küçük eşit servikal lenf nodları ve/veya tek taraflı/bilateral 6 cm'ye küçük eşit retrofarengeal lenf nodları
N2	Bilateral supraklaviküler bölgenin üstünde en büyük boyutu 6 cm'ye küçük eşit servikal lenf nodları
N3	En büyük boyutu >6 cm ve/veya supraklaviküler bölge tutulumu
N3a	En büyük boyutu >6 cm
N3b	Supraklaviküler bölge tutulumu
Metastazlar	
Mx	Uzak metastaz belirlenemeyen
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var

2.2. Nazofarenks kanserinde Tedavi

2.2.1. Cerrahi Tedavi

Anatomik yerleşimi, kafa tabanıyla olan yakın komşuluğu nedeni ile nazofarenks kanserinde primer tümörün ve boyun metastazının yönetiminde ilk seçenek tedavi şekli RT ve/veya KRT'dir. Cerrahi, RT sonrası rezidüe hastalık veya klinik tam yanıtta sonra yineleyen boyun hastalığında radikal boyun disseksiyonu biçiminde yapılabilir [68, 69].

Nazofarenksteki inatçı ya da tekrarlayan hastalığın tedavisinin brakiterapi ile başarısız olunacağı düşünülüyorsa, tümörün paranazofarengeal boşluğa ilerlediği veya çok kitlesel olduğu durumlarda kurtarma tedavisi olarak diğer seçenek cerrahidir. Lokalize hastalığın ortadan kaldırılmasında seçilmiş hastalarda cerrahi çok etkili bir yöntemdir [24]. Nazofarenkse üst ve arka taraftan yaklaşım beyin ve medulla spinalis nedeni ile pek mümkün değildir. Transantral ve yüzün ortasından eldiven gibi soyarak ön taraftan yapılan girişim ile de tüm nazofarenkse ulaşılabilecek yeterli görüş açısı sağlanamamaktadır. Sert damağın aşağı doğru kırıldığı anterior yaklaşımlar ise sadece nazofarenksin arka duvarını görme imkanı verirken yan duvarları ortaya koyamaz. İnfratemporal boşluk yolu ile yandan yaklaşılarak yapılan teknikte radikal mastoidektomi ile başlanır. Beşinci kafa çifti, internal karotid arter ve orta kafatası boşluğu dahil olmak üzere bir çok önemli yapının yerinden oynatılması gereklidir ve tüm nazofarenksi ortaya koyamadan esas olarak nazofarenksin yan duvarları görülebilir. Transpalatal, transservikal ve transmaksiller yollar ile aşağıdan nazofarenkse ulaşılabilir. Bu yaklaşım şekilleri nazofarenksin arka ve orta duvarında yerleşmiş tümörlerde faydalıdır. Kurtarma nazofarenjektomilerinde nazofarenkse ön-yan yaklaşım ya da maksiller salıncak yöntemi kullanılmaktadır [24].

Bu cerrahi kurtarma tedavilerinin mortal yan etkileri fazla değildir ve komplikasyonlar kabul edilebilirdir. Bu hastaların neredeyse tamamı radikal RT aldıklarından dolayı yara iyileşmesi zaman alabilir ve birçok hastada trismus gelişebilir.

İnatçı ya da tekrarlayan hastalığın temiz sınırla rezeksiyonu yapılabilirse uzun dönem sonuçları genellikle yeterli olabilir. Kurtarma nazofarenjektomisi sonrasında 5 yıllık

tümör kontrol oranları yaklaşık olarak %65 seviyesindedir ve 5 yıllık hastalıksız yaşam oranı da %54 olarak rapor edilmiştir [24].

Radikal boyun disseksiyonu yapılabilmesi için boyna radikal doz ışın verilmiş olması, primer bölgenin kontrol altında olması ve uzak metastazların olmaması gerekir. Radikal boyun disseksiyonu sonrasında komplikasyon olarak kanama, hematoma, seroma, lenf ödem, enfeksiyon, VII, X, XII. kranial sinirlerin hasarı, karotis arter rüptürü gelişebilir [69].

2.2.2. Radyoterapi

Nazofarenksin anatomik yerleşimi, erken dönemde çift taraflı retrofarengeal lenf nodu tutulum özelliği ve bu bölgeye cerrahi olarak ulaşım güçlüğü nedeniyle primer tümör ve boyun hastalığının tedavisi için yüksek doz RT temel tedavi şeklidir. Erken evrelerde bile görülen yüksek oranda servikal lenf nodu metastazı nedeniyle birçok çalışmada klinik ve radyolojik olarak lenf nodu tutulumu olmayan hastalarda tüm servikal lenfatiklerin elektif olarak ışınlanması önerilmiştir. Lee ve ark.'nın yaptığı çalışmada klinik ve radyolojik N0 hastalarda bölgesel başarısızlıklar değerlendirildiğinde elektif RT uygulanmayan 362/905 (%40) hastada bölgesel başarısızlık gözlenirken bu sayı elektif RT uygulanan grupta 44/400 (%11) olarak saptanmıştır [70].

Tedavi volümü nazofarenks ve çevre dokuları 1-2 cm sınır ile ayrıca parafarengeal servikal lenfatiklerin tümünü içerecek şekildedir. 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 veya komşuluğunda olması nedeniyle tedavi planı optimal olmalıdır.

Planlanan tedavinin her gün aynı biçimde uygulanabilmesi immobilizasyon gereçleri sayesinde sağlanabilir. En çok termoplastik malzemeler kullanılır. Tercih edilen pozisyon doğal vücut pozisyonuna yakınlığı nedeniyle sırtüstü pozisyonudur.

Planlanan hedef volüm (PTV) primer tümör ile tutulu lenfatikleri, mikroskobik hastalık riski taşıyan subklinik malign hastalık bölgeleri ile hastanın hareketi ve ışın yada setup işlemlerinden kaynaklanabilecek düzensizlikleri de içine alan emniyet sınırlarını

içermelidir. Baş boyun RT'sinde olduğu gibi sıklıkla Co-60 veya 4-6 MV foton kullanılır. Yerel-bölgesel kontrol, hedef hacme verilen doz ile ilişkilidir. Vikram ve ark. 67-77 Gy arası dozlar ile daha düşük dozlarla yapılan tedaviyi karşılaştırdıklarında yüksek doz ile daha iyi yerel tümör kontrol oranları elde etmişlerdir [71].

MDACC serisinde radikal RT ile tedavi edilen hastalarda tek ve çok değişkenli analizlerde ileri T evresi ve kraniyal sinir tutulumu kötü prognostik faktörler olarak bulunmuştur. Beş yıllık yerel kontrol oranları T1, T2, T3 ve T4 hastalık için sırasıyla %93, %79, %68 ve %53 olarak belirlenmiştir. Bu sonuçlar ile erken T evresindeki tümörlerde radikal RT ile yüksek yerel kontrol oranları elde edilebildiği gösterilmiş, ancak ileri evre tümörler için farklı veya ek tedavilerin gerekli olduğu öngörülmüştür [72, 73].

2.2.2.1. Konvansiyonel Radyoterapi

Konvansiyonel RT planlamasında nazofarenks primer tümör hacmi ve boyun üst bölümündeki lenfatikler karşılıklı paralel eş merkezli alanlar ile tedavi edilir. Yan alanlarda nazofarenks, sfenoid sinüs, yan ve arka faringeal duvar, nazal kavite ve maksiler sinüsün arka yarısı, retrofarengeal, üst servikal ve posterior servikal lenf nodlarının içine alınması amaçlanır. Yan alanlarda önde nazal kavite ve sfenoid sinüsün arka ½'si, arkada da klivus'un ön 1 cm'lik kısmını içerilmelidir. Kafa tabanı tutulumu olan tümörde üst sınır hipofiz çukurunun 1 cm üstünde olmalı, öne uzanımı olan tümörlerde ise ön sınır tümör uzantısını içerecek şekilde düzenlenmelidir. Yan alanların alt sınırı genelde hiyoid kemik veya tiroid çentik hizasında olur. Bu alt sınır parafarengeal tümörün veya tutulu servikal lenf nodununun uzanımına göre değişebilir. Medulla spinalisin 10 cm'lik bölgesi için TD5/5'i 50 Gy olduğu için bu tolerans dozuna ulaşılmadan 44 veya 46 Gy geniş alan RT sonrasında medulla spinalis koruma bloğu yapılır. Blok altında kalan bölgeye verilmesi gerekenden eksik kalan doz 6-9 MeV elektron ile tamamlanır.

Tutulmuş olmayan lenf nodlarına elektif 50 Gy RT sonrasında nazofarenksteki primer tümöre ve tutulu lenf nodlarına boost (ek doz) yani küçük alan ile daha yüksek doz RT planlanır. Tutulu lenf nodlarına boostise normal dokuların (medulla spinalis, tiroid ve krikoid kıkırdaklar) tolerans dozları nedeniyle tutulu bölgenin derinliğine göre seçilen

elektron enerjileri ile uygulanır. Boostile nazofarenks primer tümör ve tutulu lenf nodlarına toplam 66 – 70 Gy doz vermek amaçlanır. Nazofarenks anatomik olarak optik kiazma, optik sinirler, temporal loblar ve medulla spinalis gibi kritik organlara yakın komşuluktadır ve konvansiyonel RT tekniklerinde bu önemli organların tolerans dozlarının artması nedeniyle hedef hacimde dozun artırılması engellenmektedir [74].

Sağkalım oranları yüksek olan bu hastalık grubunda kritik organlar dışında yaşam kalitesini kötü yönde etkileyebilecek yan etkiler de ortaya çıkmaktadır. Nazofarenkskanserinin tedavisinde yaşam kalitesini bozan en önemli yan etki ağız kuruluşudur (ksrostomi). Konvansiyonel karşılıklı iki yan alan ile yapılan tedavide majör tükürük bezlerinden parotisin tamamının RT alanı içinde olması nedeniyle RT sonrası tükürük üretiminin olmaması ağız kuruluşundaki en önemli neden olarak görülmektedir.

2.2.2.2. Üç Boyutlu Konformal Radyoterapi (3BKRT)

Konvansiyonel RT teknikleri ile ağız kuruluşu, temporamandibuler eklemden fibrozis, işitme azlığı gibi yan etkilerin oluşması engellenememektedir. Bu sorunları çözmek için ilerleyen teknoloji ile beraber 1980'li yıllardan itibaren çoklu alanlar ve BT kesitlerinde doz dağılımları görülebilen 3BKRT teknikleri geliştirilmiştir. Konvansiyonel karşılıklı iki alan ışınlama ile karşılaştırıldığında 3BKRT'de hedef hacimde daha iyi doz dağılımı sağlanırken çevresindeki normal dokular daha iyi korunabilmektedir [75]. Kutcher ve ark.'nın nazofarenks kanserli hastalarda BT kesitlerinde tedavi volümünü belirleyerek yaptıkları çalışmada çoklu alan konformal planlamalar ile konvansiyonel planlamaları karşılaştırmışlardır. Çoklu alan ile planlamada tümörde daha iyi bir doz dağılımı sağlanırken mandibula, temporomandibuler eklem, parotis ve iç kulak gibi normal dokularda daha düşük dozlar elde edildiği belirtilmiştir [76]. Konformal tedavi çoklu alan girişleri, farklı enerjiler, wedgeler, kompensatuar bloklar kullanarak riskli organlarda tolerans dozu aşılmadan, tümörde yeterli ve hatta yüksek doz uygulamaya izin verir [76].

2.2.2.3. Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi (YART)

1980'li yılların sonlarından itibaren kullanılan 3BKRT sonrasında Brahme ve Bortfeld gibi araştırmacılarda, bilgisayar ile düzenlenen algoritmalar yardımıyla her radyasyon

ışının yoğunluğunu değiştirerek ışının farklı parçalarına farklı yoğunlukta radyasyon verme fikri ortaya çıkmıştır [77]. Tedavi planlama sistemi her ışın demetini birçok beamlete ayırır ve bunlar için en uygun yoğunlukları ayarlar. YART(IMRT: Intensity-Modulated Radiation Therapy)'daki her tedavi alanındaki beamlet sayısı azaldıkça 3BKRT ile aralarındaki farklılık azalır. 3BKRT'de tedavi alanı belirlenir ve bu alandan eşit yoğunluktaki ışın ile ışınlama yapılır. YART'de ise her tedavi alanında yüzlerce beamlet ile farklı şekillerde ve farklı yoğunluklar ile ışınlama yapılabilir.

YART planlamasında forward (ileriye yönelik) ve inverse (tersten) planlama sistemleri vardır. Forward planlamada; hedef hacimler ve risk altındaki yapılar belirlendikten sonra tedavi alanlarının sayısı, açıları, şekilleri, doz ağırlıkları, uygulanacak ışının enerjisi ve ek ışın düzenleyiciler (wedge, kompensatuar) gibi özellikler belirlenerek tedavi planı yapılır. Tedavinin toplam dozu ve fraksiyon sayısı belirtilerek doz hesaplatılır. DVH ile doz dağılımı değerlendirilir. Doz dağılımı beğenilmezse tekrar tedavi planlaması aşamasına geri dönülür ve gerekli düzenleme yapılır. İnverse planlamada da yine forward planlamadaki gibi hedef hacimler ve risk altındaki yapılar belirlenir, tedavi alanlarının sayısı, açıları ve uygulanacak ışının enerjisi seçildikten sonra forward planlamadan farklı olarak optimizasyon algoritminin çalışabilmesi için hedef hacim ve normal dokular için geçerli olacak maksimum, minimum, ortalama dozlar, limit hacimleri ve dokuların planlamadaki öncelikleri bilgisayarlı planlama sisteminde belirtilir ve öngörülen bir DVH oluşur. Öngörülen DVH doğrultusunda tedavi alanlarındaki beamletlerin sayısı ve yoğunlukları ile çözülmesi istenen bir sorun olarak planlama sistemine sunulur. Planlama sonucu oluşan DVH değerlendirilir, beğenilmezse tedavi alanlarının açıları veya optimizasyon programındaki değerler değiştirilerek tekrar planlama ile uygun plan elde edilmeye çalışılır.

YART'de “simultaneous delivery system”(eşzamanlı verme sistemi) veya “Simultaneous Integrated Boost” (SIB-eşzamanlı entegre boost) tekniği hedef hacmin farklı bölgelerine farklı fraksiyon şemaları uygulanabilmesine olanak sağlar. Primer hedefe 2.1 – 2.3 Gy fraksiyon dozu ile tedavi uygulanırken subklinik boyun bölgesine konvansiyonel fraksiyonasyon veya primer hedefe konvansiyonel fraksiyonasyon dozu ile tedavi uygulanırken subklinik boyuna 1.8 Gy ve altında fraksiyon dozu ile tedavi uygulanabilir [78, 79].

YART uygulanabilirliğinde hedef organ hareketliliği çok önemlidir. YART sırasında hedef organdaki hareket ile normal doku bölgelerinde öngörülemeyen yüksek doz alanları veya hedef hacimde düşük doz alanları oluşabilir. Bu nedenle YART fizyolojik hareketi olmayan veya çok az olan ve hareketini kontrol edebildiğimiz (“gating” sistem) bölgelerde tercih edilmelidir. Nazofarenksin fizyolojik hareketlerinin kısıtlı olması ve orta hatta yerleşmesi nedeniyle bu bölge YART için oldukça uygundur.

Birçok çalışmada nazofarenks kanserinde YART’nin konvansiyonel ve 3BKRT planlama tekniklerine göre dozimetrik avantajları gösterilmiştir [80]. California Üniversitesi’nde YART’de konvansiyonel fraksiyonasyon ile primertümöre 2.12 Gy fraksiyon dozuyla toplam 70 Gy, klinik olarak tutulu olmayan boyuna ise 1.65 Gy fraksiyon dozuyla toplam 54 Gy RT uygulanmaktadır [81]. Bucci ve ark.’nın yapmış oldukları ve sonuçları yenilenen çalışmada %96 gibi çok yüksek yerel bölgesel kontrol oranları olmasına karşın uzak metastaz oranı %28 gibi yüksek değerlerde bulunmuştur. Wolden ve ark.’nın 74 hastadaki deneyimlerini yayınladıkları çalışmada 59 hastaya konkomitan boostile tedavi, 15 hastaya ise “simultaneous modulated accelerated-radiation therapy” (SMART) ile RT uygulamışlardır. Aradaki fark istatistiksel anlamlı olmasa da 3 yıllık lokal nüks olmaksızın sağkalım oranı SMART uygulanan grupta %91, konkomitan boostuygulanan grupta ise %79 olarak bulunmuştur [72].

Volümetrik ark tedavisi (Volumetric-modulated arc therapy (VMAT)) hızla gelişim gösteren bir YART uygulamasıdır. Daha düşük monitör birimleri ve tedavi süresi üstünlüğü olan VMAT’ın YART ile karşılaştırıldığında hedef kapsama alanı ve homojenitesi, normal dokularda daha iyi doz sağlama avantajı da gösterilmiştir [82]. Jonston ve ark.’ı orofarenks ve nazofarenks kanserli hastaların VMAT ile YART planlamaları karşılaştırıldığında; karşı taraf parotis bezinin ortalama dozu, V30 ve maksimum dozun azaltılmasında VMAT’ın etkili olduğu gösterilmiştir [83].

2.2.2.4. Brakiterapi

Nazofarenks kanserinde geniş alan sonrası ek yüksek doz vermenin lokal kontrolde etkisi bulunmaktadır. Farklı tip aplikatörler ve kaynaklar kullanarak intrakaviter brakiterapi boostolarak kullanılmaktadır. Levendag ve ark.’ı T1-T4 nazofarenks kanserli 151 hasta ile yaptıkları çalışmada 42 hastaya external RT sonrası boostolarak 12-18 Gy

flexibıl iki kanallı aplikatörle intrakaviter HDR (highdose-rate) brakiterapi uygulanmış ve benzer özellikte olan ve sadece external RT uygulanan 109 hastayla karşılaştırılmıştır. Beş yıllık lokal kontrol oranı boosttedavisi olarak brakiterapi uygulanan grupta % 82 bulunurken yalnız external RT uygulanan grupta bu oran %60 bulunmuştur [84]. Wang'ın yaptığı çalışmada T1-3 nazofarenks kanseri tanısı olan 76 hasta değerlendirilmiştir. Bu hastalara sonradan yüklemeli (afterloading) intrakaviter tekniği ile pediatrik endotrakeal tüpler kullanılarak Cs146 ile boost uygulanmıştır. Mukozaya 10-15 Gy brakiterapi boost'u uygulanmış olan 76 hastanın sonuçları yalnızca eksternal RT ile tedavi edilmiş olan 70 hastanın sonuçları ile karşılaştırılmıştır. Beş yıllık yerel kontrol oranı boost'u eksternal RT yapılan hastalarda %61 iken brakiterapi ile yapılanlarda %91'dir. Morbidite ile ilgili bilgi verilmeyen bu çalışmada kafa tabanı uzanımı olan hastalarda brakiterapi ile boost'un uygun bir tedavi olmadığı belirtilmiştir [85]. Brakiterapide en önemli kısıtlamalar; verilen dozun sadece yüzeysel non-bulky tümörler için yeterli olması ve daha da önemlisi brakiterapi uygulamasının hekimin teknik yeterliliği ve hastanın anatomik özelliklerine bağlılığıdır. Stereotaktik RT'nin gelişimi ile bu önemli kısıtlamalar giderilebilmiştir [86].

2.2.2.5. Stereotaktik Radyoterapi

Pahalı bir teknik olması nedeni ile yaygın kullanımını olmayan stereotaktik RT bazı merkezlerde nazofarenks boostunda ve lokal rekürrens tedavilerinde uygulanmıştır [87]. Rezidü veya yineleyen T1-2 hastalığın kurtarma tedavisinde % 82 oranında bir yıllık lokal kontrol elde edilmiş, etkin bir tedavi modeli olarak yorumlanmıştır [88]. İkinci seri RT'de (50 Gy) boost olarak kullanımı (15-35 Gy) ile bir ve iki yıllık sağkalım oranları sırasıyla %83 ve %65 bildirilmiştir [89]. Evre III-IV hastalar için standart 66-70 Gy eksternal RT sonrası 7-15 Gy stereotaktik RT uygulandığında, 5 yıllık dönemde %98 lokal kontrol elde edilmiştir. Bununla birlikte %12 gibi bir oranda hastada temporal lob nekrozu gözlenmiştir [90].

2.2.3. Kemoterapi

Radyosensitiv bir tümör olarak değerlendirilen nazofarenks kanserlerinin araştırma ve çalışmalarda aynı şekilde KT'ye de duyarlı olduğu gösterilmiştir [91]. Erken evrehastalıkta RT tek başına yüksek sağkalım oranları sağlarken, ileri evre nazofarenks

karsinomlarının kontrol oranları kötüdür. Primer tümörün ileri evrede olması lokal kontrolde problem oluşturmaktadır ve özellikle yaygın nodal hastalığın varlığının yüksek uzak metastaz riski olduğu bilinmektedir. İntergroup 0099 çalışmasında 150 evre III ve IV nazofarenks kanserli hasta çalışmaya dâhil edilmiş ve hastalar sadece RT ve kombine tedavi olmak üzere iki kola ayrılmıştır. Sadece RT kolu günde bir fraksiyon ile 1.8-2 Gy fraksiyon dozuyla toplam 70 Gy olarak planlanmıştır. Kombine tedavi kolunda ise RT'nin 1, 22 ve 43. günlerinde 100 mg/m² Cisplatin ve RT sonrasında toplam üç kür olacak şekilde üç haftada bir 80mg/m² Cisplatin ve 1000 mg/m² 5-florourasil planlanmıştır. Üç yıllık hastalıksız sağkalım RT kolunda %24, kombine tedavi kolunda ise %69 (p<0.001) ve üç yıllık genel sağkalım RT kolunda %47, kombine tedavi kolunda %78 (p=0.005) olarak saptanmıştır [92].

Nazofarenks kanserlerinde KT'nin rolünü değerlendiren sekiz randomize çalışmayı inceleyen metaanalize bakıldığında eşzamanlı KRT ile hem genel, hem de hastalıksız sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edilmiş ve bu nedenle eşzamanlı KRT standart tedavi olarak gündeme gelmiştir [93].

2.2.4. Tedavinin Yan Etkileri

2.2.4.1. Akut Toksisite

RT sonrası akut yan etkilere bakıldığında ilk sırada mukozit gelmektedir. Pseudomembranlar ve ülserasyonlarla karakterize bu tabloya enfeksiyon da eklenebilir. Mukozit gelişmesine bağlı olarak hastaların beslenmesi bozulur, kilo kaybı tedavi başarısını olumsuz etkiler. Doz sınırlayıcı bir faktör olup tedaviye araverilmesine ve böylece tedavi başarısızlığına yol açan bir komplikasyondur. Radyoterapiye sekonder oral mukozitin proflaksisi, semptomatik ve palyatif tedavisinde direkt sitoprotektan etkisi olan sukralfat, prostaglandinler, antioksidanlar, amifostin ve hidrojen peroksit gibi astringentler ve antimikrobial ajanlar kullanılmaktadır. Disfaji sık görülen bir yan etki olup genellikle tedavinin ikinci haftası başlar ve 3-4 hafta sürebilir [94]. Kserostomi, tat duyusunda kayıp, diş problemleri, işitme kaybı, seröz otit akut yan etkilerle ilgili en önemli semptom ve bulgulardır.

2.2.4.2. Geç Yan Etkiler

Radyoterapiye bağlı ortaya çıkan yan etkiler bazı tedaviye bağlı faktörlerinden etkilenmektedir. Bunlar; fraksiyon dozu, toplam tedavi dozu, toplam tedavi süresi ve ışınlanan volümdür. Ayrıca RT'ye bağlı komplikasyonların meydana gelmesinde kişiye özėü faktörler de önemlidir. Yaşı, sağlık durumu, kişiisel yatkınlığı, daha önce KT alıp almadığı, herhangi bir operasyon geçirip geçirmediği bu faktörler arasında sayılabilir [95]. RT sırasında sublingual tükürük bezi hariç diğer tükürük bezleri tedavi sahası içinde kalmaktadır. Bu nedenle NFK tedavisi sonrası en sık rastlanan geç yan etki ağız kuruluğudur (kserostomi). Bu yan etki konvansiyonel RT'de %75 oranında gözlenirken YART (IMRT) ile yapılan tedavide %4 seviyelerine kadar düşmektedir [96].

Dental hasar, RT sonrası ikinci sıklıkta gözlenen geç yan etki olup bazı hastalar tüm dişlerini kaybedebilmektedir. RT öncesi dişekimi, dişeti ve dişkanalı iyileşmesi gibi diğer tedaviler yeterli zaman diliminde yapılmalıdır [97]. Tad duyusu kaybı, tedavinin 3. veya 4. haftasında başlayıp RT sonrası 4 ay daha devam edebilen diğer bir yan etki olup genellikle geçicidir. Trismus, % 5–10 oranında gözlenir [95]. Ekstrenal tedavide 72 Gy'den daha fazla doz alan hastalarda temporal lobda nekrozis, trismus ve işitme kaybı olasılığı yüksektir [97]. Mandibula ve maksillada osteonekroz görölme riski %1 civarında olup nadiren görölür. Tedavi gören hastaların %8'inde önemli derecede işitme bozukluğu görölür. Bu işitme kaybı % 3 olasılıkla bilateraldir [97].

Göz genellikle; nazal kavite, paranasal sinüsler, nazofarenks ve orbita tümörlerinin radyoterapisi sırasında radyasyona maruz kalmaktadır. Göz saha dışında olmasına rağmen 60 Gy ve üzeri dozlarda yansıyan ya da diverjans nedeniyle karşı göze ulaşan

ışınlardan dolayı, gözde tedaviden birkaç yıl sonra katarakt benzeri lens opasitesi görölabilir. Katarakt; konvansiyonel tedavide toplam 800 cGy' lik, tek fraksiyonda 200-400 cGy' lik dozlarda görölabilir. Daha yüksek (70 Gy üzerindeki) dozlarda % 35 civarında retinopati ve optik atrofi bildirilmiştir [98]. Bu nedenle 54 Gy sonrasında optik traktus mümkün olduğunca RT sahası dışına çıkarılmalıdır. Çakışan RT sahalarının varlığı (supraklavikuler bölėe nodları için ön, primer tümör ve üst boyun lenfatikleri için karşılıklı iki yan alan) myelit için risk teşkil eder ve % 0,2 – 18 sıklıkla rastlanmaktadır [99].

3. HASTALAR ve YÖNTEM

Çalışma, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 2015/43 sayılı kararı ile yapıldı. Ayrıca bu çalışma Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından (TTU-2015-6182) desteklenmiştir.

3.1.Verilerin Toplanması

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi KBB Hastalıkları – Baş Boyun Cerrahisi Anabilim Dalı ve Erciyes Üniversitesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda Ocak 2010 – Aralık 2015 döneminde nazofarenks karsinomu tanısı alıp tedavileri yapılan 60 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların hazır blokları üniversite hastanesi patoloji arşivinden temin edildi. Düzenli takiplere gelen hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Planlama ve tedavi sırasında tüm hastalar, kafa ve tüm boyunu kapsayan kostümüze (custom) termoplastik maske ile immobilize edildi. Termoplastik maske üzerine üç adet fiducial marker yerleştirildi. Hastaların hem simulasyon görüntüleri hem de hibrit PET-FDG/CT görüntüleri aynı pozisyonda ve ardışık prosedürler şeklinde elde edildi. Simulasyon BT için vertexten karınaya kadar olan bölge tarandı ve intravenöz kontrast madde kullanıldı. Simulasyon BT için 3mm'lik, PET-FDG görüntüler için 5 mm'lik görüntüler elde edildi. Hastaların nihai evrelerine PET/BT sonrasında karar verildi ve AJCC 2012'ye göre TNM sınıflaması yapıldı. Her iki görüntü DICOM formatı şeklinde tedavi planlama sistemine (ECLIPSE, version 8,7) transfer edildi. GTV, CTV'ler, PTV'ler ve kritik organlar ICRU 50 ve 62' ye göre tanımlandı. CTV70 için; GTV BT ve tutulu lenf nodlarına her yöne 1cm marj verildi. Beyin sapı, spinal kord, beyin ve

optik tract gibi yakın kritik organlardaki dozu, tolerans sınırlarında tutabilmek için bu bölgelerde marjların 1-2 mm olması kabul edildi. Sfenoid sinüs, 1/3 posterior maxilla, C2 vertebra seviyesine kadar bilateral paravertebral kasları, orta riskli lenf nodları ve CTV70'i de içeren volüm; CTV60 olarak tanımlandı. Düşük riskli lenf nodları ise CTV54 olarak tanımlandı. CTV'lere her yöne 5 mm marj verildi ve body dışına çıkan volümler modifiye edilerek PTV'ler oluşturuldu. Hedef volumün %95'ine, tanımlanan dozun %95'i reçete edildi. Yeterli dozun hedef hacimleri kapsadığından emin olmak için tüm kesitler incelendi ve kritik organların korunmasını değerlendirmek için dose-volume histogramları oluşturuldu. Genellikle 7 alanlı co-planar planlar kullanıldı. Radyoterapi; PTV70 için 2,12 cGy/gün/33 fr, PTV60 için 1,8 cGy/gün/33 fr ve PTV54 için 1,65 cGy/gün/33fr olacak şekilde simultane integrated boost tekniği ile uygulandı. Tüm hastalar DHX 2300 (Varian Medical Systems, Palo Alto, California, USA) lineer akseleratör cihazında ve 6 MV foton beam'ler kullanılarak tedavi edildi. İsosenter pozisyonunu verifiye etmek için, tüm hastalara günlük orthogonal AP ve lateral port filmleri çekildi. Tüm hastalara, 100 mg/m²/3hafta dozunda cisplatin, RT ile eşzamanlı uygulandı. 18 yaş altındaki hastalar, düzenli takiplere gelip hazır bloğu bulunamayan veya takiplere gelmeyen ve takip süresi 18 ayın altındaki hastalar çalışma dışı bırakıldı. Ayrıca hastanemiz patoloji kayıtlarında nazofarenks karsinomu ile beraber ikinci primer hastalık saptanan hastalar çalışmaya alınmadı. Dosya kayıtlarından hastaların yaşları, cinsiyetleri ve patoloji raporları incelenerek kayıt altına alındı.

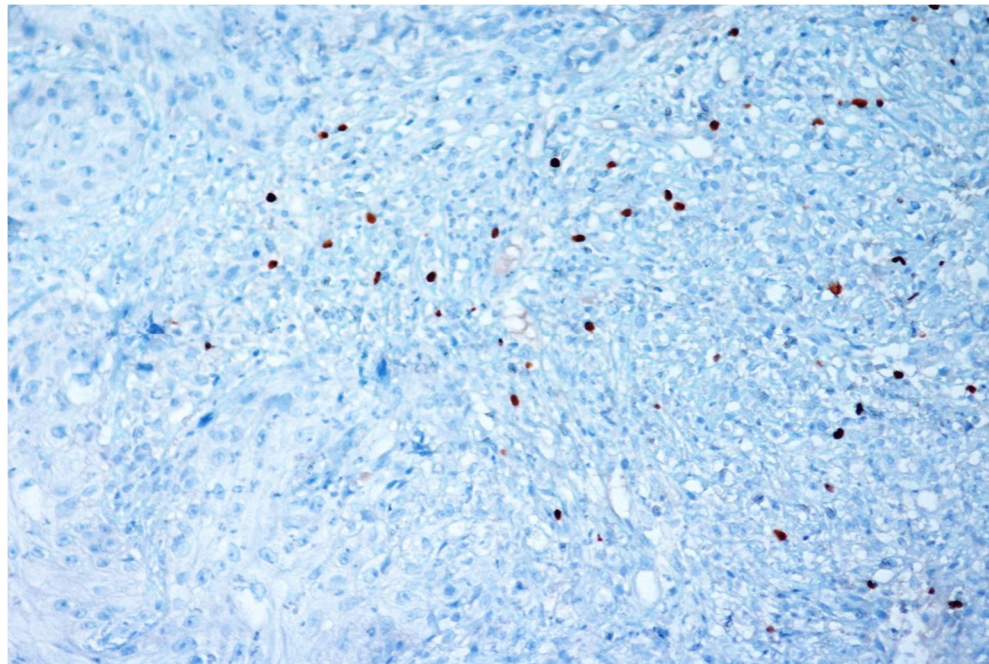
3.2. Patolojik Değerlendirme

2010-2015 yılları arası tanı konmuş nazofarenks kanseri olan hastaların patoloji spesmenleri incelendi. İnceleme aynı patolog tarafından yapılarak hangi bloktan kesit alınacağına karar verildi. Seçilen bloklardan yapılan 5 mikronluk kesitler lizinli camlara alındı ve 60 C⁰ 'lik etüvde 1 saat bekletildi. Sonraki aşamalarda camlar monoklonal tavşan Anti-FoxP3: SP97 (Abnova, Taiwan) ile 1/100 dilüsyonda 2 saat süreyle enkübe edildi ve Ventona Benchmark XT cihazında boyandı. Boyama işlemi tamamlandıktan sonra camlar alkol serilerinden geçirilip ksilenden sonra balzam ile kapatıldı. Daha sonra ışık mikroskobu altında aynı patolog tarafından değerlendirildi. Bir büyütme alanındaki Anti-FoxP3 monoklonal antikoru ile boyanan hücre sayısına göre hastalar iki gruba ayrıldı. Boyanan hücre sayısına göre <%20, >%20 olmak üzere iki grup oluşturuldu. İmmünohistokimyasal skorlama sistemi olarak Petersen ve ark.'nın

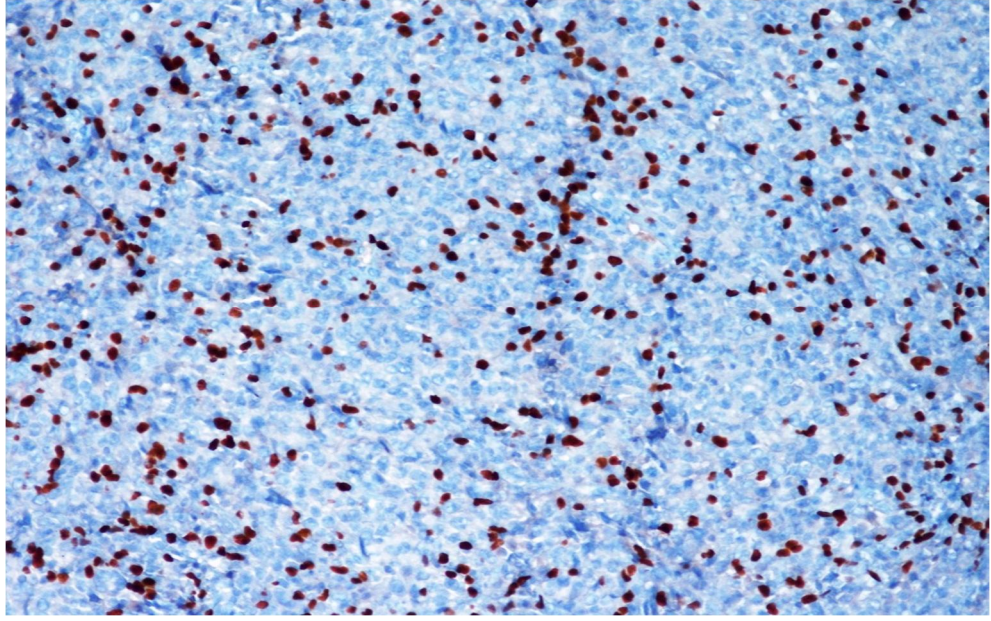
kullandığı sistem kullanıldı(Tablo 5) [100]. Bu çalışmada en yüksek boyanan hücre oranları %30-40 şeklinde en düşük oran %1 olarak bulundu ve hastalar iki gruba ayrıldı. Pozitif kontrol dokusu olarak tonsil dokusu kullanıldı. Weller ark.'nın yaptıkları çalışmada larenks, oro-hipofarenks karsinomlu hastalarda kontrol dokusu olarak tonsil ve uvuladan aldıkları biopsi materyallerini kullanmışlardır [22].

Tablo 5. İmmünohistokimyasal boyama sonrası skora da kullanılan skala [100].

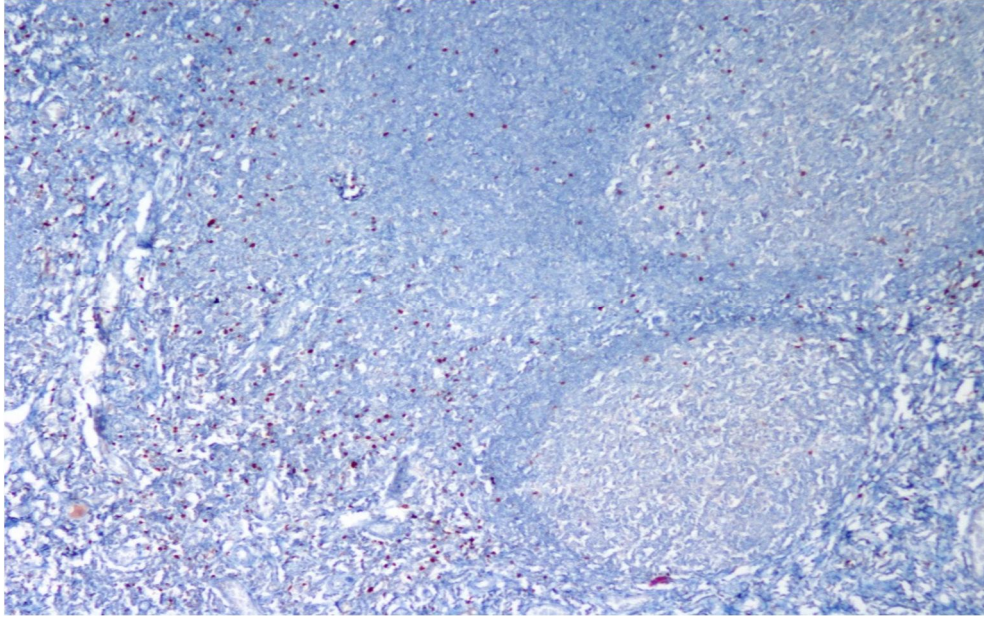
Immunohistochemistry scoring system scale	
0	No staining
1	Positive staining in <20% of cells
2	Positive staining in 21–50% of cells
3	Positive staining in >50% of cells



Resim 7. Fotoğrafın sol yarısında epitelyal tümoral odaklar çevresindeki nadir lenfositlerde nükleer güçlü boyanma(**zayıf boyanma örneği<%20**).



Resim 8. Tmoral infiltrasyon ile i içe bulunan çok sayıda lenfositte nükleer güçlü boyanma izlenmektedir (**yoğun boyanma rnei >%20**).



Resim 9. Resmin saında iki adet büyük germinal merkezin izlendiği, bu bölgelerin içinde ve çevresinde dağınık Treg hücrelerde güçlü nükleer pozitif boyanma rnei(kontrol tonsil dokusu).

3.3. İstatistiksel Analiz

Hastaların yaşları, cinsiyetleri, patolojik tanıları, tümörün histolojik alt tipi, hastalığın T, N, M evresi, uzak metastaz varlığı ve metastaz yerleri, sağkalım gibi özellikleri incelenerek kaydedildi. Hastalar monoklonal antikor ile yapılan immünohistokimyasal boyama sonucuna göre iki gruba ayrıldı (boyanan Treg hücre sayısına göre $> \%20$, $< \%20$ olmak üzere). İki grup yaş, cinsiyet, ortalama sağkalım, nüks, uzak metastaz ve tedavi yanıtı bakımından karşılaştırıldı.

İki grubun verileri IBM SPSS 23.0 paket programı kullanılarak karşılaştırıldı. Tanımlayıcı değerler için ortalama $\pm$ standart sapma kullanıldı. Nümerik verilerin normal dağılıp dağılmadığı Shapiro-Wilks testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren verilerin ortalamaları Bağımsız Grup T Testi ile, normal dağılmayan veriler Mann Whitney U Testi ile karşılaştırıldı. Nominal verilerde iki grup için çapraz tablolar oluşturularak tablo gözlerindeki hasta sayılarına göre Yates Düzelmeli Ki-kare ya da Fisher'in Kesin Ki-kare testleri kullanılarak gruplar karşılaştırıldı ve p değerleri bulundu. $p<0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Veriler

Ocak 2010-Aralık 2015 yılları arası tanı alan ve Nisan 2017 itibariyle takipleri yapılan 42'si erkek (%70) ve 18'i kadın (%30) toplam 60 hasta çalışma grubuna dahil edildi. En küçük hasta yaşı 18, en büyük hasta yaşı 79 olmak üzere ortalama yaş 47 ± 14.9 idi. Nazofarenks kanseri diğer baş boyun kanserlerine nazaran daha erken yaşlarda görülebilen bir kanser türüdür. Bu çalışmada 20 yaş ve altı 5 hasta, 40 yaş ve altında ise 18 hasta yer almaktadır.

4.2. Klinik Veriler

Çalışma grubunda yer alan tüm hastalara RT ile beraber concomitant KT verildi. KRT verilen hastalardan 55'i primer tedaviye tam yanıt, 5 hasta parsiyel cevap vermişti. Hastalar spesmenlerin monoklonal antikor ile boyanan Treg hücre sayısına göre $> \% 20$ ve $< \% 20$ olarak iki gruba ayrıldı. Gruplar arasında KRT açısından istatistiki olarak anlamlı fark yoktu ($p:0.532$). Toplamda 20 hastada lokal nüks, bölgesel nüks ve uzak metastaz saptandı. 13 hastada lokal nüks, 6 hastada bölgesel nüks ve 6 hastada uzak metastaz tespit edildi. En sık uzak metastaz saptanan bölge kemik dokusu idi. Gruplar arasında lokal nüks, bölgesel nüks ve uzak metastaz açısından anlamlı fark tespit edilemedi (p değerleri sırasıyla 0.2, 0.37, 0.3). Takipler sırasında 11 hasta exitus olmuştu. Bu hastaların 2'si kadın, 9'u erkek idi. Ayrıca gruplar T, N evresi açısından da karşılaştırıldı fakat istatistiksel olarak anlamsız bulundu.

4.3. Patolojik Veriler

Hastaların patoloji sonuçlarına bakıldığında 54 hastada (%90) indiferansiye non-keratinize tip NFK, 4 hastada (%6.6) diferansiye non-keratinize tip NFK ve 2 hastada (%3.3) keratinize tip NFK tespit edildi. Hastalar spesmenlerin monoklonal antikor ile boyanan Treg hücre sayısına göre $> \% 20$ ve $< \% 20$ olarak iki gruba ayrıldı. Gruplar arasında histolojik alt tipler bakımından yapılan karşılaştırmada p değeri 0.222 bulundu ve istatistiksel olarak anlamsızdı.

4.4. Takip İle İlgili Veriler

Çalışmaya alınan hastaların en az 18 aylık takip süreleri mevcuttu. En uzun süreli takip 82 iken ay en kısa süreli takip 5 ay idi. Ortalama takip süresi 42.5 ± 18.5 ay idi. 4 hastanın takip süresi ex nedeniyle 18 ayın altında kalmıştı. İmmünohistokimyasal boyama sonucuna göre oluşturulan gruplar arasında genel sağkalım, uzak metastaz olmaksızın sağkalım ve lokal bölgesel nüks olmaksızın sağkalım değerleri arasında yapılan karşılaştırmalarda p değerleri sırasıyla 0.69, 0.24 ve 0.8 olarak bulundu ve istatistiksel olarak anlamsızdı. İstatistikler ile ilgili ayrıntılı veriler tablo 6'da verildi.

Tablo 6. İmmünohistokimyasal skorlama sonucu ile klinik ve patolojik verilerin karşılaştırılması

Skor (N= hasta sayısı)	Değişken			Toplam	P değeri
	TNM Evresi				
1	6	25	31	P=0.15	
2	10	19	29		
Toplam	16	44	60		
	KRT Yanıtı				
	Tam	Parsiyel			
1	28	3	31	P=0.532	
2	27	2	29		
Toplam	55	5	60		
	Histolojik Alt Tip				
	WHO 1	WHO 2	WHO 3		
1	2	3	26	31	P=0.222
2	0	1	28	29	
Toplam	2	4	60	60	
	Lokal Nüks				
	Var	Yok			
1	8	23	31	P=0.2	
2	4	25	29		
Toplam	12	48	60		
	Bölgesel Nüks				
	Var	Yok			
1	4	27	31	P=0.37	
2	2	27	29		
Toplam	6	54	60		
	Uzak Metastaz				
	Var	Yok			
1	2	29	31	P=0.3	
2	4	25	29		
Toplam	6	54	60		
*Elde edilen p değerleri Fisch'in Kesin Ki Kare testi ile elde edilmiştir.					

Tablo 7. Lokal, bölgesel nüks ve uzak metastaz saptanan 20 hasta

	Evre	Boyanma derecesi	Tedavi yanıtı	Lokal nüks	Bölgesel nüks	Uzak metastaz
Hasta 1, E	4a	2	Tam	+		
Hasta 2, E	2	2	Tam			Kemik
Hasta 4, E	4a	1	Tam	+		
Hasta 6, E	4b	1	Tam			Aksilla
Hasta 9, K	2	1	Tam		Boyun nüksü	
Hasta 13, K	4a	2	Tam			Kemik
Hasta 17, E	4a	1	Tam	+		
Hasta 24, K	4a	1	Tam	+	Parotiste nüks	
Hasta 25, E	4a	2	Parsiyel	+		
Hasta 29, K	2	2	Tam	+		
Hasta 30, E	3	1	Tam	+		
Hasta 32, E	4a	1	parsiyel	+	Boyun nüksü	
Hasta 33, K	4a	1	Tam		Boyun nüksü	
Hasta 37, K	4a	2	Tam		Bölgesel nüks	Kemik
Hasta 40, E	2	2	Parsiyel	+		
Hasta 42, E	4a	1	Parsiyel	+		
Hasta 43, E	4a	1	Tam	+		
Hasta 44, E	4a	1	Parsiyel	+		
Hasta 58, K	3	2	Tam	+	Bölgesel nüks	Kemik, Ac, Kc
Hasta 60, E	4b	1	Tam			Kemik, Ac

Tablo 8. Hastaların evreleri ve Foxp3 ile boyanma dereceleri

	Hasta Sayısı	%	Foxp3 ile boyanan hücre yüzdesi	
			Hafif Boyanma	Yoğun Boyanma
Evre 1	1	1,6		1
Evre 2	11	18,3	5	5
Evre 3	11	18,3	4	7
Evre 4	37	61,6	22	15
4a	32		18	14
4b	5		4	1
4c	-	-	-	-
	60	100	31	29

Demografik, klinik, patolojik ve takiple ilgili ayrıntılı bilgiler içeren tablolar Ek-2 ve Ek-3 olarak sunulmuştur.

5. TARTIŞMA

Nazofarenks kanseri (NFK) yaşa, etnik yapıya ve coğrafik bölgelere göre çok farklı dağılım gösterebilen bir baş boyun bölgesi kanseridir [33]. Güneydoğu Asya insidansın en sık olduğu bölgedir ve ellili yaşlarda pik yapar. Bu bölgede sıklık 15-50/100.000 şeklinde raporlanmaktadır. Oysa tümör endemik olmayan bölgelerde ise ilki hayatın ikinci dekadında, ikincisi ileri yaşlarda olmak üzere çift pik yapar. Bizim çalışmamızda hastaların yaklaşık yarısı (%48.3) 40-60 yaş aralığındaydı. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Kanser Daire Başkanlığı'nın 2017 yılında yayınladığı 2014 yılına ait kanser istatistiklerine göre ülkemizde nazofarenks karsinomu sıklığı erkelerde 1.2/100.000, kadınlarda 0.4/100.000'dir [101].

Dünya genelinde yıllık 86.500 yeni vaka görülmekte ve 50.000 ölüm vakası bildirilmektedir [40]. ABD'de her yıl 7.600'den fazla kişi NFK nedeniyle ölmektedir. Ölüm vakalarının çoğu erişkin erkek hastalardır ve erken tarama-tedavi hayat kurtarabilir. Her yıl baş boyun kanseri araştırmaları için 3.2 milyar dolar harcanmasına karşın son 20 yılda ABD'de sağkalım oranlarında gelişme yoktur [102]. NFK'nın endemik olarak görüldüğü ülkelerde çocuk nazofarenks karsinomu oranı %1'den az olarak rapor edilirken ülkemizde içinde bulunduğu non-endemik bölgelerde bu oran % 6-18 arasındadır [4]. Bu çalışmada 18 yaş altı hastalar dışlandı için çocuk nazofarenks karsinomu ile ilgili sıklık verilememektedir fakat çalışma grubunda 20 yaş ve altı 5 hasta, 40 yaş ve altında 18 hasta bulunmaktadır. Nazofarenks karsinomu diğer baş boyun tümörlerine göre daha erken yaşlarda ortaya çıkmaktadır ve bu durum

muhtemelen diğer baş boyun tümörlerine göre farklı etyolojilerden köken almasına bağlıdır. Bizim çalışmamızda bu bilgiyi desteklemektedir.

Nazofarenks karsinomu ülkemizde referans hastanelerde larinks kanserinden sonra en sık tedavi edilen ikinci sık baş boyun kanseridir [4]. Güney Kore’de 2013 yılında yapılan ulusal kanser istatistiklerine göre tiroid kanserleri dışlandığında NFK tüm kanserlerin %0.2’sine, baş boyun kanserlerinin %9.1’ine karşılık gelmektedir [5]. Evreleme için geliştirilen çok sayıda sistem bulunur ve bunların herbirinin farklı avantajları bulunmaktadır. Amerika ve Avrupa’da tercih edilen, Amerikan Birleşmiş Kanser Komitesi/Kansere Karşı Uluslararası Birliği’nin (AJCC/UICC) baş boyun kanserleri için klasikleşmiş sınıflama şeklidir [67]. Bu çalışmada da hastalar bu sistemin 2012 versiyonuna göre evrelendi.

NFK’nın histolojik alt tiplerine bakıldığında Kuzey Amerika’da %25 keratinize tip, %63 non-keratinize indifferansiye tip ve %12 non-keratinize differansiye tip görülürken Güney Çin’de % 95 non-keratinize indifferansiye tip, %3 non-keratinize diferansiye tip ve %2 keratinize tip izlenmektedir [64]. Çalışma grubuna alınan hastalardan % 3.3’ü keratinize tip, % 6.6’sı non-keratinize diferansiye tip ve %90’ı indifferansiye tip NFK idi. Bizim hastaların histolojik alt tipleri endemik bölgelere benzemektedir. Nazofarenks karsinomu erkeklerde kadınlara göre daha sık görülmektedir. Bu durum hem endemik hem de endemik olmayan bölgelerde görülmektedir fakat cinsiyet farkının bir açıklaması yoktur. Bu oran hastalığın endemik olarak görüldüğü Güney Çin’de 2/1 iken [32], Türkiye Halk Sağlığı Kurumu’nun yayınladığı 2014 yılına ait kanser istatistiklerine göre ülkemizde erkek kadın oranı 3/1’dir [101]. Yapılan çalışmada bu istatistiklere benzer şekilde erkek hasta kadın hasta oranı 2.3/1 bulunmuştur.

RT NFK’da uzun süredir kullanılan ana tedavi yöntemidir. Evre-1 hastalara tek başına RT verilirken daha ileri evrelerde RT yanında eş zamanlı KT verilmektedir[5]. NFK’da KT’nin rolünü değerlendiren sekiz randomize çalışmayı inceleyen metaanalize bakıldığında tedaviye indüksiyon ya da adjuvan KT’nin eklenmesiyle hastalıksız ve genel sağkalımda herhangi bir fark saptanmamıştır. Fakat eşzamanlı KRT ile hem genel, hem de hastalıksız sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edilmiş ve böylece concomitant KRT standart tedavi olarak gündeme gelmiştir [93]. Bu çalışmada yer alan 60 hastanın tamamına RT+ concomitant KT verilmiştir.

Erişkin insanların %95'inde EBV pozitif tespit edilmektedir. Çoğu vakada enfeksiyon çocukluk çağında bulaşmakta ve hastalar asemptomatik bir şekilde yada non-spesifik semptomlarla bu durumu atlatmaktadır [103]. EBV primer olarak enfeksiyöz mononukleozu sebep olurken bazı B lenfosit kaynaklı malignitelerle ve nazofarenks karsinomu gibi epitelyal tümörlerle de ilişkilendirilmektedir [104]. Enfeksiyöz mononukleoz her zaman benign bir hastalık değildir ve aşı yapılması hastalığın engellenmesinde faydalı olabilir [104]. Terapötik aşılama amaç EBV'ye karşı hücrel immüniteyi destekleyerek EBV pozitif nazofarenks karsinomu, Hodgkin lenfoma, Non-Hodgkin lenfoma ve T hücreli lenfomaya karşı tedaviye yardımcı olmaktır [104]. Bu tedavi prensibine NFK, Hodgkin lenfoma ve Non-Hodgkin lenfomalı hastalara EBV spesifik T hücre infüzyonu yapılan çalışmalarla kanıt sağlanmıştır [105].

İleri evre NFK'lı 10 hastayı içeren bir çalışmada hastalara otolog EBV spesifik sitotoksik T hücre verilmiş ve hastaların 4'ünün remisyona girdiği görülmüştür. Remisyona giren hastalardan ikisi inatçı hastalığı olan hastalar olup tedaviye tam cevap vermiştir [105]. Smith ve ark.'nın uzak metastaz yapmış NFK'lı hastalarda yapmış oldukları çalışmada hastalara EBV spesifik otolog T hücre verilmiş ve T hücre verilen hastalar ile verilmeyen hastaları karşılaştırdıklarında toplam ortalama hayatta kalma süresini 220 güne karşılık 523 gün olarak bulmuşlardır [106]. EBV latent proteinlerine karşı T hücre cevabı hayatta kalmayı arttırabilir [104]. Aynı şekilde EBV viral proteinlerine karşı duyarlandırılan otolog dentritik hücre enjeksiyonu yapılan 9 hastadan 2'sinde tümör regresyonu gözlenmiştir [107]. Bizim çalışmamızda da amaçlanan bu tarz tedavilere basamak oluşturmak yeni tedavi yöntemlerine kapı aralamaktır.

NFK'lı hastaların çoğu hastalığın semptom vermemesi ve nazofarenksin muayene edilmesinin zor olması nedeniyle ileri evrelerde tespit edilmektedir. Bizim çalışmamızda hastaların %15'u T1, %28.3'ü T2, %18.3'ü T3 ve %35'i T4 evresindeydi. Hastaların evrelerine bakıldığında %1.6'sı Evre-1, %16.6'sı Evre-2, %18.3'ü Evre-3 ve %61.6'sı Evre 4 (%53.3'ü Evre 4A, %8.3'ü Evre 4B) hastalardan oluşmaktadır. Bu sonuçlara göre hastaların %79.9'u ileri evrede tanı almıştır. Retrospektif olarak yapılan bir çalışmada YART+/-KT verilen hastalarda 5 yıllık sağkalım oranları Evre-1'de %100, Evre-2'de %94.3, Evre-3'te %83.6 ve Evre 4 a-b'de %70.5 olarak bulunmuştur [108]. NFK'da erken evrede hastaların çok iyi KRT yanıtı olmasına rağmen hastaların önemli

bir kısmında nüks, refrakter hastalık ve metastaz görülmekte, prognoz hastaların önemli bir kısmında kötü olmaktadır [9].

Hastaların %6-11'i uzak metastaz ile gelmektedir ve en sık uzak metastaz bölgeleri sırasıyla kemik, akciğer, karaciğer ve uzak lenf nodlarıdır [61]. Bu çalışmada ise 6 hastada (%10) uzak metastaz tespit edilmiştir ve uzak metastaz bölgeleri sırasıyla kemik, akciğer ve karaciğerdir.

Kanser tanısı, prognozu ve tedavi yanıtına ilişkin kesin bilgiler elde etmek amacıyla hücresel ve moleküler faktörlerin etkisi giderek artmaktadır. FoxP3 Treg hücreler tarafından ekspresse edilen ve bu hücreleri tanımlayan özel bir belirteçtir. FoxP3 Treg hücrelerin gelişimini sağlayıp fonksiyonlarının düzenlenmesinde önemli rol oynar. Treg hücreler,immüsupresyon ile oto-immün kontrolde,T-hücre homeostazisinde, transplantlara ve tümör hücrelerine karşı tüm immün yanıtın düzenlenmesinde önemlidir. Bu hücreler CD4+ Thelper ve CD8+ sitotoksik T hücrelerinin çoğalmasını ve aktivasyonunu inhibe ederek otoimmüniteyi kontrol eder ve self-tolerans sağlanmış olur [109].

Treg hücreler organizmanın kendisine ait ve yabancı antijenlere karşı verdiği immün yanıtı kontrol ederek, immünite ve tolerans arasındaki dengeyi sağlamaktadırlar. Bu sayede aktive edici hücreler ile baskılayıcı hücreler arasında bir denge kurulmaktadır. Bu negatif düzenleyici aktivite farklı gerçekleşerek tümörlere karşı normalde olması gereken immün yanıtı baskılayabilir. Birçok insan kanseri türünde periferik kanda ve kanser çevresinde Treg hücrelerin yükseldiği gösterilmiştir [109]. Treg hücrelerinin fonksiyonlarının anlaşılması Nazofarenks kanser yönetiminde önemli uygulamaların önünü açabilir. T hücre immünoterapisi bu uygulamalara örnek verilebilir [110]. Bazı çalışmalarda Treg hücrelerin bazı insan kanseri türlerinde negatif prognostik faktör olduğuna dair kanıtlar mevcuttur [111]. Treg hücrelerin fonksiyonu tam olarak anlaşılırsa ileride T hücreye yönelik immünoterapi NFK tedavisinde kullanılabilir.

Ülkemizde larenks karsinomlu hastalarda yapılan bir çalışmada pre-operatif ve post-operatif dönemde periferik kanda Treg hücre ölçümü yapılmış bu sonuçlar sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır. Sonuçlara göre hasta grupta Treg hücre düzeyleri sağlıklı gruba göre istatistiki olarak anlamlı ölçüde yüksek bulunmuş, ayrıca hastalık

evresi ile Treg hücre düzeyi korelasyon göstermiştir. Bu sonuçlar kanser ile immün sistem ilişkisini ortaya koymakla beraber tümörün immün sistem üzerinde yaptığı değişiklikler hastalığın tanı, takip ve yeni tedaviler geliştirilmesinde yardımcı olabilir şeklinde yorumlanmıştır [10]. Çalışmamızda biopsi materyallerinde Treg hücre yoğunluğuna bakıldı fakat evre, nüks, metastaz ve sağkalım ile ilişkilendirilemedi.

Bu çalışmada kullanılan immünohistokimyasal skorlama sistemi skalası Petersen ve ark.'nın yaptığı FoxP3 ile ilgili çalışmadan örnek alınmıştır [100]. Bu sisteme göre 0: hiç boyanmama, 1: hücrelerin <%20'sinin pozitif boyanması, 2: hücrelerin %21-50'sinin pozitif boyanması, 3: hücrelerin >%50'sinin pozitif boyanmasıdır [100]. Bu çalışmada anti-FoxP3 ile boyanan Treg hücrelerin en yüksek boyanma oranları %30-40, en düşük boyanma oranı %1 şeklinde tespit edildi ve hastalar bu sonuçlara ve skorlama sistemine göre gruplara ayrıldı. Pozitif kontrol dokusu olarak tonsil dokusu kullanıldı. Weller ark.'nın yaptıkları çalışmada larenks, oro-hipofarenks karsinomlu hastalarda kontrol dokusu olarak tonsil ve uvuladan aldıkları biopsi materyallerini kullanmışlardır [22].

Wang ve ark.'nın hepatoselüler karsinoma ve FoxP3 ile ilgili yaptığı çalışmada anti-FoxP3 ile boyanma derecesine göre spesmenler 4 gruba ayrılmış. Bu skorlama sistemi Grade 0: hiç boyanma yok veya <%1, Grade 1+: %1-10, Grade 2+: %11-50, Grade 3+: >%50 şeklindedir [112].

Lau ve ark. 57 NFK'lı hastaların periferik kanında CD4+,CD25+,Foxp3+ Treg hücre sayısının kontrol grubuna göre arttığını, aynı zamanda 5 hastanın da tümör dokusunda Treg hücre düzeyinin yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. Hastalar ile kontrol grubu arasında lenfosit sayısı benzer olmasına rağmen CD8+ sitotoksik T hücre ve CD4+ T helper hücre sayısı düşük bulunmuştur [110]. Bu Treg hücre artışının diğer T hücrelerin sayısında azalmaya sebep olup T hücre aracılı anti-tümör aktiviteyi baskılamış olabileceği şeklinde yorumlanmış [110]. Bu bilgi nazofarenks kanserli hastaların ileride immünoterapotik tedavi planlamalarında önemli yarar sağlayabilir [110]. Fakat bu Treg hücre artışı ile NFK evresi, tümör boyutu, lenf nodu metastazı ve uzak metastaz arasında ilişki saptanamamış [110]. Bizim çalışmamızda 60 hastanın tümör dokusunda Treg hücrelere bakıldı ve sonuçlar hastaların klinik verileri ile karşılaştırıldı.

Zhang ve ark.'nın 106 nazofarenks kanserli hastanın spesmeninde yaptığı çalışmada tümör infiltrating lenfositler (TIL) incelenmiş ve FoxP3+ Treg hücreler özellikle ileri evre nazofarenks kanserli hastalarda bağımsız olumlu prognostik faktör olduğu tespit edilmiştir. Yine aynı çalışmada Treg hücre yoğunluğu ile T evresi arasında negatif ilişki tespit edilmiş [113].

Yoshioka ve ark.'nın özafageal scc tanısı alan hastalarda yaptıkları çalışmada immünohistokimyasal boyama sonucu FoxP3 oranı düşük olan hastaların sağkalım oranları FoxP3 oranı yüksek hastalara göre önemli ölçüde düşük bulunmuştur. Bu sonuçlarla Treg hücrelerin anti-tümör immüniteyi baskıladığı fikri özafagus kanseri için desteklenmemektedir şeklinde yorum yapılmıştır [114].

Lee ve ark.'nın 96 diffüz büyük B hücreli lenfoma tanısı alan hastaların başlangıç biyopsi materyallerinde tümörü infiltre eden lenfositlerin alt grupları çalışılmıştır. Çalışma sonucunda artan FoxP3 pozitiflik yüzdelerinin bu hastalarda daha iyi prognoz için prediktif bir değer olduğu bulunmuştur [115].

Grabenbauer ve ark.'nın anal skuamöz hücreli karsinomu olan 38 hastada yaptıkları çalışmada Treg hücrelerin herhangi bir prognostik etkisi olmadığı bulunmuştur [116].

Weller ve ark. FoxP3 ve COX-2'nin yüksek bulunduğu larenks, hipofarenks ve orofarenks kanserli hastalarda sağkalımı düşük bulmuşlar [22]. Yine değişik çalışmalarda birçok kansertüründe (gastrik, özafagus, malign melanoma gibi) yüksek FoxP3 düzeyleri yüksek metastaz oranları ile beraber bulunmuş. Başka bir çalışmada mesane karsinomunda da yüksek FoxP3'ün düşük sağkalımla beraber olduğu gösterilmiştir [22]. Sun ve ark.'nın yaptığı baş boyun skuamöz hücreli kanseri (oral kavite, nazofarenks, orofarinks, hipofarinks ve larinks) olan hastalarda periferik kanda Foxp3^{high} Treg hücre yükseliği ile tümör evresi ve lenf nodu metastazı arasında korelasyon saptanmış [117]. Ayrıca Treg yüksekliği ile tümör progresyonu arasında ilişki bulunmuş. Bu bilgiler ışığında Treg hücrelerin baş boyun kanserli hastalarda yaptığı immün süpresyon anti-klonal antikör tedavileri ile tümör büyümesi engellenebilir şeklinde yorumlanmış [117]. Fakat bizim çalışmamızda Treg hücre yoğunluğuna göre yapılan gruplar arasında nüks, metastaz, sağkalım ve tedavi yanıtı bakımından istatistiksel fark tespit edilemedi.

Yip ve ark yaptıkları çalışmada 64 nazofarenks karsinoma tanılı ve nazofarenks biyopsi yapıp patoloji raporu benign şeklinde raporlanan 38 hastanın spesmenlerini incelemişler, NFK'lı hastalarda tümör mikroçevresinde normal nazofarenks dokusuna göre yüksek oranda CD4+CD25+FoxP3 T hücre tespit etmişlerdir [118]. Burada bizim çalışmamızda olmayan karşılaştırma dokusu olarak normal nazofarenks biyopsi materyalleri kullanılmıştır. Fakat bizim çalışmamızda benzer hasta sayısı mevcut olup elde edilen veriler ile klinik veriler karşılaştırılmış ve literatür eşliğinde tartışılmıştır.

6. SONUÇ

Bu çalışmada FoxP3 ile boyanma derecesi ile hastaların klinik verilerinin (hastalık evresi, sağkalım, nüks, uzak metastaz) karşılaştırılması sonucu istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilememiştir. Literatürde Treg hücrelerin tümöre karşı yanıtta etkisinin olumsuz olduğu, olumlu olduğu veya etkisiz olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmaların sonuçlarındaki ihtilaf bu alanda yeni çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir. Mevcut çalışmanın sonucu da FoxP3 ile NFK prognozu arasında ilişki olmadığı yönündedir. Anti-tümör immüniteyi anlamak ve buna yönelik tedaviler geliştirmek için daha geniş vaka serileri ve ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Chang ET, Adami H-O: **The enigmatic epidemiology of nasopharyngeal carcinoma.** *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers* 2006, **15**(10):1765-1777.
2. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM: **Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008.** *International Journal of Cancer* 2010, **127**(12):2893-2917.
3. Geara FB, Sanguineti G, Tucker SL, Garden AS, Ang KK, Morrison WH, Peters LJ: **Carcinoma of the nasopharynx treated by radiotherapy alone: determinants of distant metastasis and survival.** *Radiotherapy and oncology* 1997, **43**(1):53-61.
4. Erkal HŞ, Serin M, Çakmak A: **Nasopharyngeal carcinomas: analysis of patient, tumor and treatment characteristics determining outcome.** *Radiotherapy and oncology* 2001, **61**(3):247-256.
5. Ahn YC, Kim YS: **Korean perspectives of nasopharynx cancer management.** *Chinese clinical oncology* 2016, **5**(2).
6. Chen M-Y, Jiang R, Guo L, Zou X, Liu Q, Sun R, Qiu F, Xia Z-J, Huang H-Q, Zhang L: **Locoregional radiotherapy in patients with distant metastases of nasopharyngeal carcinoma at diagnosis.** *Chin J Cancer* 2013, **32**(11):604-613.
7. Wu L-R, Liu Y-T, Jiang N, Fan Y-X, Wen J, Huang S-F, Guo W-J, Bian X-H, Wang F-J, Li F: **Ten-year survival outcomes for patients with nasopharyngeal carcinoma receiving intensity-modulated radiotherapy: An analysis of 614 patients from a single center.** *Oral Oncology* 2017, **69**:26-32.
8. Forastiere A, Koch W, Trotti A, Sidransky D: **Head and neck cancer.** *New England Journal of Medicine* 2001, **345**(26):1890-1900.
9. Teo PM, Leung SF, Tung SY, Zee B, Sham JS, Lee AW, Lau WH, Kwan WH, Leung TW, Chua D: **Dose–response relationship of nasopharyngeal carcinoma above conventional tumoricidal level: a study by the Hong Kong nasopharyngeal carcinoma study group (HKNPCSG).** *Radiotherapy and oncology* 2006, **79**(1):27-33.

10. Bakanlığı S, Kliniği KBB: **Larenks Yassı Epitel Hücreli Kanserin, T regülatör (CD4 CD25 Foxp3 high CD127 dim) ve İmmün Sistem Diğer Alt Grup Hücrelerine Etkisi.** 2009.
11. Schaefer C, Kim G, Albers A, Hoermann K, Myers E, Whiteside T: **Characteristics of CD4+ CD25+ regulatory T cells in the peripheral circulation of patients with head and neck cancer.** *British journal of cancer* 2005, **92**(5):913-920.
12. Toda A, Piccirillo CA: **Development and function of naturally occurring CD4+ CD25+ regulatory T cells.** *Journal of leukocyte biology* 2006, **80**(3):458-470.
13. Cools N, Ponsaerts P, Van Tendeloo VF, Berneman ZN: **Regulatory T cells and human disease.** *Clinical and Developmental Immunology* 2008, **2007**.
14. Kuss I, Hathaway B, Ferris RL, Gooding W, Whiteside TL: **Decreased absolute counts of T lymphocyte subsets and their relation to disease in squamous cell carcinoma of the head and neck.** *Clinical cancer research* 2004, **10**(11):3755-3762.
15. Strauss L, Bergmann C, Gooding W, Johnson JT, Whiteside TL: **The frequency and suppressor function of CD4+ CD25highFoxp3+ T cells in the circulation of patients with squamous cell carcinoma of the head and neck.** *Clinical cancer research* 2007, **13**(21):6301-6311.
16. Wu Y, Borde M, Heissmeyer V, Feuerer M, Lapan AD, Stroud JC, Bates DL, Guo L, Han A, Ziegler SF: **FOXP3 controls regulatory T cell function through cooperation with NFAT.** *Cell* 2006, **126**(2):375-387.
17. Hori S, Sakaguchi S: **Foxp3: a critical regulator of the development and function of regulatory T cells.** *Microbes and Infection* 2004, **6**(8):745-751.
18. Tanswell P, Garin-Chesa P, Rettig WJ, Welt S, Divgi CR, Casper ES, Finn RD, Larson SM, Old LJ, Scott AM: **Population pharmacokinetics of antifibroblast activation protein monoclonal antibody F19 in cancer patients.** *British journal of clinical pharmacology* 2001, **51**(2):177-180.
19. Triulzi T, Tagliabue E, Balsari A, Casalini P: **FOXP3 expression in tumor cells and implications for cancer progression.** *Journal of cellular physiology* 2013, **228**(1):30-35.

20. Yamaguchi T, Sakaguchi S: **Regulatory T cells in immune surveillance and treatment of cancer**. In: *Seminars in cancer biology: 2006*: Elsevier; 2006: 115-123.
21. Shevach EM: **CD4+ CD25+ suppressor T cells: more questions than answers**. *Nature Reviews Immunology* 2002, **2**(6):389-400.
22. Weller P, Bankfalvi A, Gu X, Dominas N, Lehnerdt GF, Zeidler R, Lang S, Brandau S, Dumitru CA: **The role of tumour FoxP3 as prognostic marker in different subtypes of head and neck cancer**. *European Journal of Cancer* 2014, **50**(7):1291-1300.
23. Winerdal ME, Marits P, Winerdal M, Hasan M, Rosenblatt R, Tolf A, Selling K, Sherif A, Winqvist O: **FOXP3 and survival in urinary bladder cancer**. *BJU international* 2011, **108**(10):1672-1678.
24. WEİ I: **Nazofarenks Kanseri**. In: *Byron J Bailey And Jonas T Johnson Baş Boyun Cerrahisi-Otolaringoloji*. Edited by Korkut N. Ankara: Güneş Tıp Kitapevi; 2011: 1657-1671.
25. Drake R, Vogl AW, Mitchell AW: **Gray's anatomy for students**: Elsevier Health Sciences; 2014.
26. Döner F, Doğru H, Gedikli O, Aydın G, Aslan A, KBB SdütF, Isparta AD, Patoloji SDÜTF: **Endoskopik Nazofarengoskopi İle Nazofarenks Kanseri Araştırılması**.
27. WOO J, HASSELT AV: **Anatomy of the nasopharynx**. In: *Scott-brown's otorhinolaryngology, head and neck surgery*. Edited by Gleason M BG, Burton MJ, Hibbert J, Jones NS, Lund VJ, Luxon LM, Watkinson JC, 7 edn. London: Hodder Education; 2008: 2107-2115.
28. Perez CA, Devineni VR, Marcial-Vega V, Marks JE, Simpson JR, Kucik N: **Carcinoma of the nasopharynx: factors affecting prognosis**. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics* 1992, **23**(2):271-280.
29. Sanguineti G, Geara FB, Garden AS, Tucker SL, Ang KK, Morrison WH, Peters LJ: **Carcinoma of the nasopharynx treated by radiotherapy alone: determinants of local and regional control**. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics* 1997, **37**(5):985-996.

30. Sakata K-i, Hareyama M, Tamakawa M, Oouchi A, Sido M, Nagakura H, Akiba H, Koito K, Himi T, Asakura K: **Prognostic factors of nasopharynx tumors investigated by MR imaging and the value of MR imaging in the newly published TNM staging.** *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics* 1999, **43**(2):273-278.
31. DERE F: **ANATOMİ: NOBEL TIP**; 1990.
32. Jia W-H, Huang Q-H, Liao J, Ye W, Shugart Y, Liu Q, Chen L-Z, Li Y-H, Lin X, Wen F-L: **Trends in incidence and mortality of nasopharyngeal carcinoma over a 20–25 year period (1978/1983–2002) in Sihui and Cangwu counties in southern China.** *BMC cancer* 2006, **6**(1):1.
33. Chang ET, Adami H-O: **The enigmatic epidemiology of nasopharyngeal carcinoma.** *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* 2006, **15**(10):1765-1777.
34. Laantri N, Attaleb M, Kandil M, Naji F, Mouttaki T, Dardari Rk, Belghmi K, Benchakroun N, El Mzibri M, Khyatti M: **Human papillomavirus detection in moroccan patients with nasopharyngeal carcinoma.** *Infectious agents and cancer* 2011, **6**(1):1.
35. Lo EJ, Bell D, Woo JS, Li G, Hanna EY, El-Naggar AK, Sturgis EM: **Human papillomavirus and WHO type I nasopharyngeal carcinoma.** *The Laryngoscope* 2010, **120**(10):1990-1997.
36. Lee AW, Foo W, Mang O, Sze W, Chappell R, Lau W, Ko W: **Changing epidemiology of nasopharyngeal carcinoma in Hong Kong over a 20-year period (1980–99): An encouraging reduction in both incidence and mortality.** *International Journal of Cancer* 2003, **103**(5):680-685.
37. Hsu C, Shen Y-C, Cheng C-C, Hong R-L, Chang C-J, Cheng A-L: **Difference in the incidence trend of nasopharyngeal and oropharyngeal carcinomas in Taiwan: implication from age-period-cohort analysis.** *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* 2006, **15**(5):856-861.
38. Buell P: **Race and place in the etiology of nasopharyngeal cancer: a study based on California death certificates.** *International Journal of Cancer* 1973, **11**(2):268-272.

39. Ung A, Chen C, Levine P, Cheng Y, Brinton L, Chen I, Goldstein A, Hsu M, Chhabra S, Chen J: **Familial and sporadic cases of nasopharyngeal carcinoma in Taiwan.** *Anticancer research* 1998, **19**(1B):661-665.
40. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P: **Global cancer statistics, 2002.** *CA: a cancer journal for clinicians* 2005, **55**(2):74-108.
41. Yuan JM, Wang XL, Xiang YB, Gao YT, Ross RK, Yu MC: **Preserved foods in relation to risk of nasopharyngeal carcinoma in Shanghai, China.** *International Journal of Cancer* 2000, **85**(3):358-363.
42. Guo X, Johnson RC, Deng H, Liao J, Guan L, Nelson GW, Tang M, Zheng Y, de The G, O'Brien SJ: **Evaluation of nonviral risk factors for nasopharyngeal carcinoma in a high-risk population of Southern China.** *International Journal of Cancer* 2009, **124**(12):2942-2947.
43. Tao Q, Chan AT: **Nasopharyngeal carcinoma: molecular pathogenesis and therapeutic developments.** *Expert reviews in molecular medicine* 2007, **9**(12):1-24.
44. Pathmanathan R, Prasad U, Sadler R, Flynn K, Raab-Traub N: **Clonal proliferations of cells infected with Epstein–Barr virus in preinvasive lesions related to nasopharyngeal carcinoma.** *New England Journal of Medicine* 1995, **333**(11):693-698.
45. Chan ATC: **Epstein-Barr virus as a paradigm in nasopharyngeal cancer: from lab to clinic.** In: *2014: American Society of Clinical Oncology*; 2014.
46. Vaughan TL, Shapiro JA, Burt RD, Swanson GM, Berwick M, Lynch CF, Lyon JL: **Nasopharyngeal cancer in a low-risk population: defining risk factors by histological type.** *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* 1996, **5**(8):587-593.
47. Xu F-H, Xiong D, Xu Y-F, Cao S-M, Xue W-Q, Qin H-D, Liu W-S, Cao J-Y, Zhang Y, Feng Q-S: **An epidemiological and molecular study of the relationship between smoking, risk of nasopharyngeal carcinoma, and Epstein–Barr virus activation.** *Journal of the National Cancer Institute* 2012, **104**(18):1396-1410.
48. Chua ML, Wee JT, Hui EP, Chan AT: **Nasopharyngeal carcinoma.** *The Lancet* 2016, **387**(10022):1012-1024.

49. Leung S-f, Zee B, Ma BB, Hui EP, Mo F, Lai M, Chan KA, Chan LY, Kwan W-h, Lo YD: **Plasma Epstein-Barr viral deoxyribonucleic acid quantitation complements tumor-node-metastasis staging prognostication in nasopharyngeal carcinoma.** *Journal of clinical oncology* 2006, **24**(34):5414-5418.
50. Tutar B, Berkiten G, Kumral TL, Yıldırım G, Uyar Y, Kamalı GH: **Nazofarenks Patolojilerinde Punch Biyopsi Sonuçları: Üç Yıllık Retrospektif Analiz.**
51. Van Hasselt CA, Gareth John D: **Diagnosing nasopharyngeal cancer.** *The Laryngoscope* 1994, **104**(1):103-104.
52. Chong VF, Mukherji SK, Ng S-HH, Ginsberg LE, Wee JT, Sham JS, O'Sullivan B: **Nasopharyngeal carcinoma: review of how imaging affects staging.** *Journal of computer assisted tomography* 1999, **23**(6):984-993.
53. Teo P, Yu P, Lee W, Leung S, Kwan W, Yu K, Choi P, Johnson P: **Significant prognosticators after primary radiotherapy in 903 nondisseminated nasopharyngeal carcinoma evaluated by computer tomography.** *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics* 1996, **36**(2):291-304.
54. Mao Y-P, Liang S-B, Liu L-Z, Chen Y, Sun Y, Tang L-L, Tian L, Lin A-H, Liu M-Z, Li L: **The N staging system in nasopharyngeal carcinoma with radiation therapy oncology group guidelines for lymph node levels based on magnetic resonance imaging.** *Clinical cancer research* 2008, **14**(22):7497-7503.
55. Liu M-Z, Tang L-L, Zong J-F, Huang Y, Sun Y, Mao Y-P, Liu L-Z, Lin A-H, Ma J: **Evaluation of sixth edition of AJCC staging system for nasopharyngeal carcinoma and proposed improvement.** *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics* 2008, **70**(4):1115-1123.
56. Liu F-Y, Chang JT, Wang H-M, Liao C-T, Kang C-J, Ng S-K, Chan S-C, Yen T-C: **[18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography is more sensitive than skeletal scintigraphy for detecting bone metastasis in endemic nasopharyngeal carcinoma at initial staging.** *Journal of clinical oncology* 2006, **24**(4):599-604.

57. King A, Lam W, Leung S, Chan Y, Teo P, Metreweli C: **MRI of local disease in nasopharyngeal carcinoma: tumour extent vs tumour stage.** *The British journal of radiology* 1999, **72**(860):734-741.
58. Aiken RD: **Neurologic complications of head and neck cancers.** In: *Seminars in oncology: 2006*: Elsevier; 2006: 348-351.
59. Lee W, Foo W, Law S, Poon Y, Sze W, Tung S, Lau W: **Nasopharyngeal carcinoma: presenting symptoms and duration before diagnosis.** *Hong Kong medical journal* 1997.
60. Başak S, Metin KK, Erpek G, NAR H: **Erişkin Yaş Grubunda Görülen Sekretuar Otitis Media'da Nazal Kavite Ve Nazofarenks Patolojileri.** 1999.
61. Altun M, Fandi A, Dupuis O, Cvitkovic E, Krajina Z, Eschwege F: **Undifferentiated nasopharyngeal cancer (UCNT): current diagnostic and therapeutic aspects.** *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics* 1995, **32**(3):859-877.
62. Wei K, Xu Y, Zhang W, Liang Z, Liu J: **[Histologic classification of nasopharyngeal carcinoma].** *Zhonghua bing li xue za zhi Chinese journal of pathology* 2011, **40**(5):355-357.
63. Thompson LD: **Update on nasopharyngeal carcinoma.** *Head and neck pathology* 2007, **1**(1):81-86.
64. Müller E, Beleites E: **The basaloid squamous cell carcinoma of the nasopharynx.** *Rhinology* 2000, **38**(4):208-211.
65. Marks JE, Phillips JL, Menck HR: **The National Cancer Data Base report on the relationship of race and national origin to the histology of nasopharyngeal carcinoma.** *Cancer* 1998, **83**(3):582-588.
66. Barnes L, Eveson J, Reichart P, Sidransky D: **World Health Organization classification of tumours: pathology and genetics of head and neck tumours.** *Word Health Organization Classification of Tumours: Pathology and genetics of head and neck tumors* 2005.
67. Compton CC, Byrd DR, Garcia-Aguilar J, Kurtzman SH, Olawaiye A, Washington MK: **AJCC cancer staging atlas: a companion to the seventh editions of the AJCC cancer staging manual and handbook:** Springer Science & Business Media; 2012.

68. Wei WI, Ho CM, Wong MP, Ng WF, Lau SK, Lam KH: **Pathological basis of surgery in the management of postradiotherapy cervical metastasis in nasopharyngeal carcinoma.** *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery* 1992, **118**(9):923-929.
69. Ho Y, Chan M, Tsao S, Li A: **Treatment of residual and recurrent cervical metastasis from nasopharyngeal carcinoma.** *Annals of the Academy of Medicine, Singapore* 1988, **17**(1):22.
70. Lee AW, Poon Y, Foo W, Law SC, Cheung FK, Chan DK, Tung SY, Thaw M, Ho JH: **Retrospective analysis of 5037 patients with nasopharyngeal carcinoma treated during 1976–1985: overall survival and patterns of failure.** *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics* 1992, **23**(2):261-270.
71. Vikram B, Mishra UB, Strong EW, Manolatos S: **Patterns of failure in carcinoma of the nasopharynx: I. Failure at the primary site.** *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics* 1985, **11**(8):1455-1459.
72. Wolden SL, Chen WC, Pfister DG, Kraus DH, Berry SL, Zelefsky MJ: **Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) for nasopharynx cancer: update of the Memorial Sloan-Kettering experience.** *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics* 2006, **64**(1):57-62.
73. Langendijk J, Leemans CR, Buter J, Berkhof J, Slotman B: **The additional value of chemotherapy to radiotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma: a meta-analysis of the published literature.** *Journal of clinical oncology* 2004, **22**(22):4604-4612.
74. Waldron J, Tin MM, Keller A, Lum C, Japp B, Sellmann S, van Prooijen M, Gitterman L, Blend R, Payne D: **Limitation of conventional two dimensional radiation therapy planning in nasopharyngeal carcinoma.** *Radiotherapy and oncology* 2003, **68**(2):153-161.
75. Eisbruch A, Kim HM, Terrell JE, Marsh LH, Dawson LA, Ship JA: **Xerostomia and its predictors following parotid-sparing irradiation of head-and-neck cancer.** *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics* 2001, **50**(3):695-704.

76. Kutcher G, Fuks Z, Brenner H, Brown A, Burman C, Cheng E, Coia L, Krippner K, Manolis J, Mohan R: **Three-dimensional photon treatment planning for carcinoma of the nasopharynx.** *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics* 1991, **21**(1):169-182.
77. Bortfeld T, Bürkelbach J, Boesecke R, Schlegel W: **Methods of image reconstruction from projections applied to conformation radiotherapy.** *Physics in Medicine and Biology* 1990, **35**(10):1423.
78. Chao KC, Ozyigit G, Tran BN, Cengiz M, Dempsey JF, Low DA: **Patterns of failure in patients receiving definitive and postoperative IMRT for head-and-neck cancer.** *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics* 2003, **55**(2):312-321.
79. Chao K, Low DA, Perez CA, Purdy JA: **Intensity-modulated radiation therapy in head and neck cancers: The Mallinckrodt experience.** *International Journal of Cancer* 2000, **90**(2):92-103.
80. Hunt MA, Zelefsky MJ, Wolden S, Chui C-S, LoSasso T, Rosenzweig K, Chong L, Spirou SV, Fromme L, Lumley M: **Treatment planning and delivery of intensity-modulated radiation therapy for primary nasopharynx cancer.** *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics* 2001, **49**(3):623-632.
81. Yao M, Dornfeld KJ, Buatti JM: **In regard to Lee et al. intensity-modulated radiation therapy for head-and-neck cancer: the UCSF experience focusing on target volume delineation.**(*int j radiat oncol biol phys* 2003; **57**: 49–60). *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics* 2004, **58**(5):1639.
82. Bedford JL: **Treatment planning for volumetric modulated arc therapy.** *Medical physics* 2009, **36**(11):5128-5138.
83. Johnston M, Clifford S, Bromley R, Back M, Oliver L, Eade T: **Volumetric-modulated arc therapy in head and neck radiotherapy: a planning comparison using simultaneous integrated boost for nasopharynx and oropharynx carcinoma.** *Clinical Oncology* 2011, **23**(8):503-511.
84. Levendag PC, Lagerwaard FJ, Noever I, Wijers O, Schmitz PI, van Dieren E, Nowak PJ: **Role of endocavitary brachytherapy with or without**

- chemotherapy in cancer of the nasopharynx.** *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics* 2002, **52**(3):755-768.
85. Wang C: **Improved local control of nasopharyngeal carcinoma after intracavitary brachytherapy boost.** *American journal of clinical oncology* 1991, **14**(1):5-8.
 86. Le Q-T, Tate D, Koong A, Gibbs IC, Chang SD, Adler JR, Pinto HA, Terris DJ, Fee WE, Goffinet DR: **Improved local control with stereotactic radiosurgical boost in patients with nasopharyngeal carcinoma.** *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics* 2003, **56**(4):1046-1054.
 87. Pai PC, Chuang CC, Wei KC, Tsang NM, Tseng CK, Chang CN: **Stereotactic radiosurgery for locally recurrent nasopharyngeal carcinoma.** *Head & neck* 2002, **24**(8):748-753.
 88. Chua DT, Sham JS, Kwong PW, Hung K-N, Leung LH: **Linear accelerator-based stereotactic radiosurgery for limited, locally persistent, and recurrent nasopharyngeal carcinoma: efficacy and complications.** *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics* 2003, **56**(1):177-183.
 89. Chen C, Fee W, Chen J, Chan C, Khong B, Hara W, Goffinet D, Li D, Le Q-T: **Salvage treatment for locally recurrent nasopharyngeal carcinoma (NPC).** *American journal of clinical oncology* 2014, **37**(4):327-331.
 90. Hara W, Loo BW, Goffinet DR, Chang SD, Adler JR, Pinto HA, Fee WE, Kaplan MJ, Fischbein NJ, Le Q-T: **Excellent local control with stereotactic radiotherapy boost after external beam radiotherapy in patients with nasopharyngeal carcinoma.** *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics* 2008, **71**(2):393-400.
 91. Chan AT, Teo PM, Leung TW, Johnson PJ: **The role of chemotherapy in the management of nasopharyngeal carcinoma.** *Cancer* 1998, **82**(6):1003-1012.
 92. Al-Sarraf M, LeBlanc M, Giri P, Fu KK, Cooper J, Vuong T, Forastiere AA, Adams G, Sakr WA, Schuller DE: **Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: phase III randomized Intergroup study 0099.** *Journal of clinical oncology* 1998, **16**(4):1310-1317.
 93. Baujat B, Audry H, Bourhis J, Chan AT, Onat H, Chua DT, Kwong DL, Al-Sarraf M, Chi K-H, Hareyama M: **Chemotherapy in locally advanced**

- nasopharyngeal carcinoma: an individual patient data meta-analysis of eight randomized trials and 1753 patients.** *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics* 2006, **64**(1):47-56.
94. Hughes PJ, Scott PM, Kew J, Cheung D, Leung SF, Ahuja AT, van Hasselt CA: **Dysphagia in treated nasopharyngeal cancer.** *Head & neck* 2000, **22**(4):393-397.
 95. Chao KC, Deasy JO, Markman J, Haynie J, Perez CA, Purdy JA, Low DA: **A prospective study of salivary function sparing in patients with head-and-neck cancers receiving intensity-modulated or three-dimensional radiation therapy: initial results.** *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics* 2001, **49**(4):907-916.
 96. Daly T: **Dental care in the irradiated patient.** *Textbook of Radiotherapy Philadelphia, PA: Lea & Febiger* 1980:229-237.
 97. Yeh S-A, Tang Y, Lui C-C, Huang Y-J, Huang E-Y: **Treatment outcomes and late complications of 849 patients with nasopharyngeal carcinoma treated with radiotherapy alone.** *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics* 2005, **62**(3):672-679.
 98. Marks JE, Bedwinek JM, Lee F, Purdy JA, Perez CA: **Dose-response analysis for nasopharyngeal carcinoma. An historical perspective.** *Cancer* 1982, **50**(6):1042-1050.
 99. Parton M, Dowsett M, Smith I: **Studies of apoptosis in breast cancer.** *BMJ: British Medical Journal* 2001, **322**(7301):1528.
 100. Petersen RP, Campa MJ, Sperlazza J, Conlon D, Joshi MB, Harpole DH, Patz EF: **Tumor infiltrating Foxp3+ regulatory T-cells are associated with recurrence in pathologic stage I NSCLC patients.** *Cancer* 2006, **107**(12):2866-2872.
 101. Gültekin M, Boztaş G: **Türkiye kanser istatistikleri.** *Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu* 2014, **43**.
 102. Oluwadara O, Barkhordarian A, Giacomelli L, Brant X, Chiappelli F: **Immune surveillance of nasopharyngeal carcinoma (NpC).** *Bioinformation* 2011, **7**(5):271.

103. Cohen JI: **Epstein–Barr virus infection.** *New England Journal of Medicine* 2000, **343**(7):481-492.
104. Cohen JI: **Epstein–Barr virus vaccines.** *Clinical & translational immunology* 2015, **4**(1):e32.
105. Straathof KC, Bollard CM, Popat U, Huls MH, Lopez T, Morriss MC, Gresik MV, Gee AP, Russell HV, Brenner MK: **Treatment of nasopharyngeal carcinoma with Epstein-Barr virus–specific T lymphocytes.** *Blood* 2005, **105**(5):1898-1904.
106. Smith C, Tsang J, Beagley L, Chua D, Lee V, Li V, Moss DJ, Coman W, Chan KH, Nicholls J: **Effective treatment of metastatic forms of Epstein-Barr virus–associated nasopharyngeal carcinoma with a novel adenovirus-based adoptive immunotherapy.** *Cancer research* 2012, **72**(5):1116-1125.
107. Lin C-L, Lo W-F, Lee T-H, Ren Y, Hwang S-L, Cheng Y-F, Chen C-L, Chang Y-S, Lee SP, Rickinson AB: **Immunization with Epstein-Barr Virus (EBV) peptide-pulsed dendritic cells induces functional CD8+ T-cell immunity and may lead to tumor regression in patients with EBV-positive nasopharyngeal carcinoma.** *Cancer research* 2002, **62**(23):6952-6958.
108. Sun X, Su S, Chen C, Han F, Zhao C, Xiao W, Deng X, Huang S, Lin C, Lu T: **Long-term outcomes of intensity-modulated radiotherapy for 868 patients with nasopharyngeal carcinoma: an analysis of survival and treatment toxicities.** *Radiotherapy and oncology* 2014, **110**(3):398-403.
109. Woo EY, Yeh H, Chu CS, Schlienger K, Carroll RG, Riley JL, Kaiser LR, June CH: **Cutting edge: regulatory T cells from lung cancer patients directly inhibit autologous T cell proliferation.** *The Journal of Immunology* 2002, **168**(9):4272-4276.
110. Lau K, Cheng S, Lo K, Lee S, Woo J, Van Hasselt C, Lee S, Rickinson A, Ng M: **Increase in circulating Foxp3+ CD4+ CD25high regulatory T cells in nasopharyngeal carcinoma patients.** *British journal of cancer* 2007, **96**(4):617-622.
111. Kobayashi N, Hiraoka N, Yamagami W, Ojima H, Kanai Y, Kosuge T, Nakajima A, Hirohashi S: **FOXP3+ regulatory T cells affect the development**

- and progression of hepatocarcinogenesis.** *Clinical cancer research* 2007, **13**(3):902-911.
112. Wang W-H, Jiang C-L, Yan W, Zhang Y-H, Yang J-T, Zhang C, Yan B, Zhang W, Han W, Wang J-Z: **FOXP3 expression and clinical characteristics of hepatocellular carcinoma.** *World Journal of Gastroenterology: WJG* 2010, **16**(43):5502.
 113. Zhang Y-L, Li J, Mo H-Y, Qiu F, Zheng L-M, Qian C-N, Zeng Y-X: **Different subsets of tumor infiltrating lymphocytes correlate with NPC progression in different ways.** *Molecular cancer* 2010, **9**(1):4.
 114. Yoshioka T, Miyamoto M, Cho Y, Ishikawa K, Tsuchikawa T, Kadoya M, Li L, Mishra R, Ichinokawa K, Shoji Y: **Infiltrating regulatory T cell numbers is not a factor to predict patient's survival in oesophageal squamous cell carcinoma.** *British journal of cancer* 2008, **98**(7):1258-1263.
 115. Lee N-R, Song E-K, Jang KY, Choi HN, Moon WS, Kwon K, Lee J-H, Yim C-Y, Kwak J-Y: **Prognostic impact of tumor infiltrating FOXP3 positive regulatory T cells in diffuse large B-cell lymphoma at diagnosis.** *Leukemia & lymphoma* 2008, **49**(2):247-256.
 116. Grabenbauer GG, Lahmer G, Distel L, Niedobitek G: **Tumor-infiltrating cytotoxic T cells but not regulatory T cells predict outcome in anal squamous cell carcinoma.** *Clinical cancer research* 2006, **12**(11):3355-3360.
 117. Sun W, Li W-J, Wu C-Y, Zhong H, Wen W-P: **CD45RA-Foxp3 high but not CD45RA+ Foxp3 low suppressive T regulatory cells increased in the peripheral circulation of patients with head and neck squamous cell carcinoma and correlated with tumor progression.** *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research* 2014, **33**(1):35.
 118. Yip W, Abdullah MA, Yusoff S, Seow H-F: **Increase in tumour-infiltrating lymphocytes with regulatory T cell immunophenotypes and reduced ζ -chain expression in nasopharyngeal carcinoma patients.** *Clinical & Experimental Immunology* 2009, **155**(3):412-422.

EKLER

Ek 1: Hastaların bulguları ve demografik özellikleri (koyu kırmızı punto ile yazılan hastalar exitus olan hastalardır).

HASTALA R CİNSİYET	YAŞ	ALT TİP	T EVRESİ	N EVRESİ	EVRE	Foxp3 ile boyanan hücre yoğunluğu
Hasta 1, E	49	WHO 3	2	2	4A	2
Hasta 2, E	33	WHO 3	2	1	2	2
Hasta 3, E	62	WHO 3	1	1	2	1
Hasta 4, E	79	WHO 1	4	0	4A	1
Hasta 5, K	18	WHO 3	2	2	4A	1
Hasta 6, E	66	WHO 3	3	3	4B	1
Hasta 7, E	55	WHO 3	4	2	4A	1
Hasta 8, E	49	WHO 3	1	0	1	2
Hasta 9, K	53	WHO 3	1	1	2	1
Hasta 10, E	69	WHO 3	1	1	2	2
Hasta 11, K	36	WHO 3	4	0	4A	2
Hasta 12, E	19	WHO 3	3	1	3	1
Hasta 13, K	42	WHO 3	2	2	4A	2
Hasta 14, E	44	WHO 2	1	2	3	2
Hasta 15, K	21	WHO 3	3	0	3	1
Hasta 16, E	48	WHO 2	4	1	4A	1
Hasta 17, E	53	WHO 2	4	0	4A	1
Hasta 18, E	46	WHO 3	3	2	3	1
Hasta 19, K	36	WHO 3	4	2	4A	2
Hasta 20, E	37	WHO 3	2	2	3	2
Hasta 21, E	46	WHO 3	4	2	4A	2
Hasta 22, E	51	WHO 3	1	2	3	2
Hasta 23, E	18	WHO 3	4	1	4A	2
Hasta 24, K	31	WHO 3	4	1	4A	1
Hasta 25, E	39	WHO 3	4	2	4A	2
Hasta 26, E	36	WHO 3	2	2	4A	2
Hasta 27, E	51	WHO 3	4	2	4B	2
Hasta 28, E	48	WHO 3	2	2	4A	2
Hasta 29, K	54	WHO 3	2	1	2	2
Hasta 30, E	64	WHO 3	1	2	3	1
Hasta 31, E	55	WHO 3	4	2	4A	1
Hasta 32, E	56	WHO 3	3	1	4A	1
Hasta 33, K	51	WHO 2	2	2	4A	1
Hasta 34, K	44	WHO 3	3	2	4A	2
Hasta 35, E	45	WHO 3	4	2	4A	1
Hasta 36, E	50	WHO 3	2	0	2	1
Hasta 37, K	72	WHO 3	4	1	4A	2
Hasta 38, E	62	WHO 3	2	1	2	1
Hasta 39, B	18	WHO 3	2	2	4A	1
Hasta 40, E	63	WHO 3	2	1	2	2
Hasta 41, E	34	WHO 3	3	2	4A	2
Hasta 42, E	53	WHO 3	3	2	4A	1
Hasta 43, E	41	WHO 3	4	1	4A	1

Hasta 44, E	61	WHO 1	4	0	4A	1
Hasta 45, K	60	WHO 3	2	2	4A	2
Hasta 46, E	19	WHO 3	4	1	4A	2
Hasta 47, K	39	WHO 3	3	2	4A	1
Hasta 48, E	62	WHO 3	4	0	4A	1
Hasta 49, E	55	WHO 3	2	1	2	2
Hasta 50, E	66	WHO 3	4	2	4B	1
Hasta 51, E	34	WHO 3	2	3	4B	1
Hasta 52, B	62	WHO 3	3	1	3	2
Hasta 53, B	35	WHO 3	1	2	3	2
Hasta 54, E	18	WHO 3	2	2	4A	1
Hasta 55, E	60	WHO 3	1	1	2	2
Hasta 56, E	44	WHO 3	1	1	2	1
Hasta 57, K	44	WHO 3	4	1	4A	1
Hasta 58, K	45	WHO 3	2	2	3	2
Hasta 59, E	45	WHO 3	3	2	3	2
Hasta 60, E	68	WHO 3	4	3	4B	1

Ek 2. Hastaların KRT yanıtı, nüks, uzak metastaz ve hastalıklı hastalıksız sağkalımlarını gösteren özet tablo (DMFS: Distant Metastasis Free Survival, LRRFS: Locoregional Relapse Free Survival, OS: Overall Survival)

	DMFS	LRRFS	OS	KRT YANITI	LOKAL-BÖLGESEL NÜKS	UZAK METASTAZ
Hasta 1, E	57	49	57	Tam cevap	Lokal nüks	-
Hasta 2, E	25	42	42	Tam cevap	-	Kemik
Hasta 3, E	82	82	82	Tam cevap	-	-
Hasta 4, E	56	53	56	Tam cevap	Lokal nüks	-
Hasta 5, K	59	59	59	Tam cevap	-	-
Hasta 6, E	9	18	18	Tam cevap	-	Aksilla
Hasta 7, E	52	52	52	Tam cevap	-	-
Hasta 8, E	43	43	43	Tam cevap	-	-
Hasta 9, K	46	43	46	Tam cevap	Boyun nüksü	-
Hasta 10, E	29	29	29	Tam cevap	-	-
Hasta 11, K	27	27	27	Tam cevap	-	-
Hasta 12, E	26	26	26	Tam cevap	-	-
Hasta 13, K	10	23	23	Tam cevap	-	Kemik
Hasta 14, E	60	60	60	Tam cevap	-	-
Hasta 15, K	35	35	35	Tam cevap	-	-
Hasta 16, E	33	33	33	Tam cevap	-	-
Hasta 17, E	28	23	28	Tam cevap	Lokal nüks	-
Hasta 18, E	28	28	28	Tam cevap	-	-
Hasta 19, B	25	25	25	Tam cevap	-	-
Hasta 20, E	36	36	36	Tam cevap	-	-
Hasta 21, E	37	37	37	Tam cevap	-	-
Hasta 22, E	63	63	63	Tam cevap	-	-
Hasta 23, E	47	47	47	Tam cevap	-	-
Hasta 24, K	24	12	24	Tam cevap	Lokal+ parotiste nüks	-
Hasta 25, E	24	10	24	Parsiyel cevap	Lokal nüks	-
Hasta 26, E	55	55	55	Tam cevap	-	-
Hasta 27, E	51	51	51	Tam cevap	-	-
Hasta 28, E	52	52	52	Tam cevap	-	-
Hasta 29, K	68	19	68	Tam cevap	Lokal nüks	-
Hasta 30, E	67	28	67	Tam cevap	Lokal nüks	-
Hasta 31, E	72	72	72	Tam cevap	-	-
Hasta 32, E	66	7	66	Parsiyel cevap	Lokal+ boyun nüksü	-
Hasta 33, K	63	7	63	Tam cevap	Boyun nüksü	-
Hasta 34, K	61	61	61	Tam cevap	-	-
Hasta 35, E	80	80	80	Tam cevap	-	-
Hasta 36, E	45	45	45	Tam cevap	-	-
Hasta 37, K	6	10	10	Tam cevap	Bölgesel nüks	Kemik
Hasta 38, E	59	59	59	Tam cevap	-	-
Hasta 39, B	58	58	58	Tam cevap	-	-
Hasta 40, E	58	22	58	Parsiyel cevap	Lokal nüks	-
Hasta 41, E	8	68	68	Tam cevap	-	-
Hasta 42, E	47	5	47	Parsiyel cevap	Lokal nüks	-
Hasta 43, E	55	15	55	Tam cevap	Lokal nüks	-

Hasta 44, E	5	4	5	Parsiyel cevap	Lokal nüks	-
Hasta 45, K	42	42	42	Tam cevap	-	-
Hasta 46, E	48	48	48	Tam cevap	-	-
Hasta 47, K	48	48	48	Tam cevap	-	-
Hasta 48, E	51	51	51	Tam cevap	-	-
Hasta 49, E	33	33	33	Tam cevap	-	-
Hasta 50, E	23	23	23	Tam cevap	-	-
Hasta 51, E	23	23	23	Tam cevap	-	-
Hasta 52, K	22	22	22	Tam cevap	-	-
Hasta 53, K	36	36	36	Tam cevap	-	-
Hasta 54, E	22	22	22	Tam cevap	-	-
Hasta 55, E	21	21	21	Tam cevap	-	-
Hasta 56, E	58	58	58	Tam cevap	-	-
Hasta 57, K	20	20	20	Tam cevap	-	-
Hasta 58, K	9	9	45	Tam cevap	Lokal+bölgesel nüks	Kemik, AC, KC
Hasta 59, E	22	22	22	Tam cevap	-	-
Hasta 60, E	4	5	5	Tam cevap	-	Kemik, AC

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. İrfan KARA'ya ait "Foxp3'ün Nazofarenks Kanserli Hastalarda Tümör Evresi, Tedavi Yanıtı, Nüks ve Sağkalım Üzerine Olan Etkisinin Araştırılması" adlı çalışma, jürimiz tarafından Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih:...

İmza

Başkan :

Üye :

Üye :