

Nazofarenks Karsinomlarında Tedavi Yaklaşımımız: Ön Çalışma Sonuçları

A. Tutkun, S. İnanlı, R. Özdemir, Ç. Batman, C. Üneri, MA. Şehitoğlu

Our Therapeutic Approach to Nasopharyngeal Carcinoma: Preliminary Results

Objectives: To evaluate the results of combined treatment with chemotherapy and radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma.

Materials and Methods: Twenty-two cases with nasopharyngeal carcinoma treated with combined cisplatin and 5-fluorouracil chemotherapy and radiotherapy between 1995-1999. These cases were retrospectively and prospectively analyzed and their treatment outcomes have been documented.

Results: Combined chemotherapy and radiotherapy treatment have been completed in 20 cases. The mean survival was 46 months and the mean disease free survival was 24 months. In one case regional metastasis and in another case distant metastases have been documented. Twenty-one cases are still alive.

Conclusion: Radiation therapy is the mainstay of treatment for nasopharyngeal carcinoma. Although there are controversial results about the role of chemotherapy in the treatment of nasopharyngeal carcinoma, the combined radiotherapy and chemotherapy improved survival. In our series, eighteen cases (90%) were disease free. Large series are needed to assess the effects of combined chemotherapy and radiotherapy.

Key Words: Nasopharyngeal carcinoma, radiotherapy, treatment, chemotherapy/radiotherapy

Özet

Amaç: Nazofarenks karsinomunda uyguladığımız radyoterapi ve kemoterapi kombinasyonu tedavisinin ön çalışma sonuçlarının ortaya konulması.

Gereç ve Yöntem: 1995-1999 yılları arasında nazofarenks karsinomu tanısı alan ve kliniğimizde cisplatin ve 5-fluorourasil kemoterapi ve radyoterapi alan 22 olgu retrospektif ve prospektif olarak incelenerek tedavi sonuçları bildirilmektedir.

Bulgular: Kemoterapi ve radyoterapi kombinasyon tedavisi uygulanan ve tedavisi tamamlanan 20 olguda ortalama yaşam süresi 46 ay ve hastaliksız yaşam süresi 24 aydır. Bir olguda bölgesel nüks, diğer bir olguda ise uzak metastaz gelişmiştir. Olgulardan 21'i hayattadır.

Sonuç: Nazofarenks karsinomunun bilenen primer tedavisi radyoterapidir. Kemoterapinin rolü hakkında çeşitli sonuçlar bildirilmekle birlikte, kemoterapi ve radyoterapi kombinasyonunun surviyi arttırdığı belirtilmektedir. Ön çalışmamızda, tedavisi tamamlanan 20 olgudan 18'i (%90) hastaliksız olarak yaşamına devam etmektedir. Kemoterapi-radyoterapi kombinasyonunun sonuçlarının ortaya konulması için daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Sözcükler: Nazofarenks karsinomu, radyoterapi, tedavi, kemoterapi/radyoterapi

Türk Arch ORL, 2001; 39(1): 9-13

Türk ORL Arşivi, 2001; 39(1): 9-13

Dr. Alper Tutkun, Dr. Selçuk İnanlı, Dr. Reyhan Özdemir,
Dr. Çağlar Batman, Dr. Cüneyd Üneri, Dr. Mehmet Ali Şehitoğlu
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi KBB ve Baş-Boyun Cerrahisi
Anabilim Dalı

Giriş

Nazofarenksin epitelyal kökenli habis tümörleri, nazofarenks karsinomu olarak adlandırılır. Minör tükrük bezi tümörleri, lenfoma ve sarkom gibi diğer nazofarenks tümörleri bu tanımın dışındadır.

Nazofarenks karsinomunun dünyada 0.5-2/100.000'lik bir insidansı mevcuttur. En sık görüldüğü Güney Çin'de ise insidansı 50/100.000'e ulaşmaktadır. 10-25 yaş arasında ve 40-60 yaş arasında olmak üzere iki yaş grubunda yaş eğrisi çift tepe yapmaktadır. Epidemiyolojik olarak Epstein Barr virüsü (EBV) ile ilişkili olduğu kabul edilmektedir. Çevresel faktörler, beslenme alışkanlıkları, genetik duyarlılık da etyolojide rol oynamaktadır. Sigara ve alkol ile tümör gelişimi arasında belirgin bağlantı yoktur.¹

Histolojik olarak Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organisation-WHO) tarafından tanımlanan 3 tipi vardır:¹

WHO 1: İyi diferansiye yassı hücreli karsinom (keratinize tip)

WHO 2: Kötü diferansiye yassı hücreli karsinom (nonkeratinize tip)

WHO 3: İndiferansiye tip

Tümörün histolojik tipi biyolojik davranışını da etkilemektedir. Keratinize tümörler nazofarenkste sınırlı kalıp nadiren boyun metastazı yapmaya meyilli iken, indiferansiye karsinomlar yaygın lenf nodu tutulumu ve uzak metastaz yaparlar.² Lenf nodunun büyüklüğü arttıkça uzak metastaz yapma şansı artmaktadır.³ Genel olarak hastaların %15 ile 35'inde uzak metastaz gelişmektedir. N3 nodal hastalığı olan hastalarda bu oran %80'lere çıkmaktadır.⁴ Hastaların yaklaşık %70'i ise tanı konulduğunda evre III veya IV olarak belirlenmektedir.

Radyoterapi (RT), nazofarenks karsinomunun standart tedavi şeklidir. Ancak nazofarenks karsinomlarının kemoterapiye (KT) duyarlı olması, tanı konulduğunda genelde ileri evrede olmaları ve metastaz yapmaya meyilli oluşları, sistemik kemoterapinin bu hastalarda kanser kontrolünü kolaylaştıracağı ve toplam yaşam süresini de arttıracığı düşüncesini vermektedir. Radyoterapi öncesinde verilen indüksiyon kemoterapisinin lenf bezlerinde küçülme sağlayarak radyoterapiyi teknik olarak kolaylaştırabileceği ve lokal bölgesel etkinliğini arttırabileceği ileri sürülmektedir. Eşzamanlı kemoterapinin radyoterapiye duyarlılığı arttırarak sinerjistik etki gösterdiği de belirtilmektedir.⁵

Gereç ve Yöntem

1995-1999 yılları arasında kliniğimize başvuran, nazofarenks karsinomu tanısı alan ve kemoterapile-

ri kliniğimiz tarafından düzenlenen 22 olgu retrospektif ve prospektif olarak incelendi. Olgulardan 17'si erkek ve 5'i kadındı ve yaşları 8 ile 73 yaş arasında değişmekteydi (ortalama 39).

Olguların cinsiyetleri, yaşları, başvuru şikayetleri, patolojik tanıları, evreleri ve takip süreleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Olguların 12'sinde patolojik tanı indiferansiye karsinom, 3 olguda nonkeratinize yassı hücreli karsinom, 1 olguda ise keratinize yassı hücreli karsinom idi. Tümör evrelendirmesinde American Joint Committee for Cancer Staging (AJCC) tarafından önerilen TNM sınıflaması kullanıldı.⁶ Tüm olgularda tedavi öncesi bilgisayarlı tomografi ve gerektiğinde manyetik rezonans ile görüntüleme yapıldı. Akciğer grafileri çekildi ve rutin kan ve idrar tetkikleri yapıldı. Tedavi sonundaki takiplerde de tedavi öncesi yaptırılan aynı görüntüleme metodları ve laboratuvar tetkikleri istendi. Olgularda EBV serolojisi çalışılmadı.

Tedavi planı

Üç hafta arayla ilk 2 kür Cisplatin (100 mg/m²/gün- 1. gün), 5-FU (750 mg/m²/gün- 2, 3, 4 ve 5. günler) kombinasyonu indüksiyon olarak kliniğimiz tarafından düzenlenerek verildi. Ardından nazofarenks ve boyun bölgesine radyoterapi (7000 cGrey nazofarenkse, 5000 cGrey boyuna) uygulandı. Adjuvan olarak radyoterapi sonrası 2 kür daha aynı protokolda üç hafta ara ile kemoterapi uygulandı. Kemoterapi sırasında günlük idrar çıkışı, hidrasyonu ve lökosit takibi yapıldı. Her kemoterapi öncesi olguların nazofarenks ve boyun muayeneleri tekrarlandı. Tedavi protokolünün bitiminden 1 ay sonra olguların nazofarenks ve boyun görüntülemeleri tekrar edildi. Olguların 20'sinde bu protokol uygulandı. İndiferansiye karsinom tanısı alan, 8 ve 11 yaşlarındaki iki pediatrik olguda ise yine aynı protokol içinde KT kombinasyonu değiştirilerek metotrexate (120 mg/m²/gün- 1. gün), cisplatin (100 mg/m²/gün- 1. gün), 5-fluorouracil (5-FU) (1000 mg/m²/gün- 2, 3, 4. günler), leucovorin (10 mg/m² doz) şeklinde uygulandı.

Olguların 18'inde tedavi tamamlandı, bir olguda kemoterapiye bağlı (5-FU) kardiyotoksosite gelişmesi üzerine kemoterapiye son verildi. Bir olgu RT sonrası iki kür kemoterapisini almayı kabul etmedi. İki olguda ise tedavi halen devam etmektedir.

Tablo 1. Hastaların dağılımları ve evrelendirilmeleri.

Hasta	Yaş	Cinsiyet	Başvuru şikayeti	TNM	Evre	Patoloji	Takip (ay)
1	25	K	Boyunda kitle	T1N3M0	4	İndifferansiye	50
2	54	E	Burun tıkanıklığı	T1N1M0	2	İndifferansiye	41
3	32	E	Boyunda kitle	T1N3M0	4	İndifferansiye	48
4	51	E	Boyunda kitle	T1N2M0	3	İndifferansiye	38
5	23	E	İşitme azlığı	T2N1M0	2	İndifferansiye	50
6	52	E	Burun tıkanıklığı	T3N3M0	4	İndifferansiye	50
7	17	K	Boyunda kitle	T1N1M0	2	İndifferansiye	40
8	26	E	İşitme azlığı	T2N0M0	2	Nonkeratinize	36
9	47	E	Boyunda kitle	T3N3M0	4	İndifferansiye	58
10	8	E	Boyunda kitle	T3N3M0	4	İndifferansiye	42
11	55	E	Burun kanaması	T1N0M0	1	İndifferansiye	32
12	47	E	Başağrısı	T4N0M0	4	Nonkeratinize	21
13	21	E	Ağzını açamama	T4N1M0	4	İndifferansiye	20
14	48	K	Boyunda kitle	T1N2M0	3	İndifferansiye	24
15	56	E	İşitme azlığı	T3N0M0	3	Keratinize	21
16	49	K	Yüzde uyuşma	T4M0M0	4	İndifferansiye	7
17	73	K	Burun tıkanıklığı	T2N0M0	2	İndifferansiye	8
18	46	E	İşitme azlığı	T2N3M0	4	İndifferansiye	7
19	56	E	Boyunda kitle	T4N1M0	4	Nonkeratinize	6
20	35	E	Boyunda kitle	T1N3M0	4	İndifferansiye	Tedavide
21	45	E	Başağrısı	T3N2M0	3	İndifferansiye	Tedavide
22	11	E	Boyunda kitle	T1N3M0	4	İndifferansiye	5

Bulgular

Olguların 16'sında tanı konulduğunda lenf nodu pozitif (N+) idi, altı olguda lenf nodu tutulumu yoktu (N0). Olguların 12'si evre IV, 4'ü evre III, 5'i evre II ve 1'i evre I idi. Yirmi olguda tedavi tamamlandı, iki olguda ise kemoterapi ve radyoterapi programı halen devam etmektedir.

Kemoterapi sırasında bulantı, kusma ve belirgin halsizlik dışında belirgin bir yan etki ile karşılaşıl-madı. Üç olguda geçici olarak karaciğer enzimlerinde yükselme, bir olguda geçici olarak idrar çıkışında azalma oldu, bir olguda ise idrar yolu enfeksiyonu gelişti, ancak olguların hiçbirinde tedaviyi son-

landırmayı gerektirmedi. Bir olguda kemoterapi sonrası sol aksiller arterde trombotik stenoz gelişti, antikoagülan tedavi ile düzeldi. Bir diğer olguda ise daha önce bilinen herhangi bir kalp hastalığı öyküsü olmamasına rağmen 5-FU'ya bağlı kardiyotoksi-site gelişti ve kemoterapi sonlandırıldı.

Tedavisi tamamlanan 20 olgunun 18'i şu anda hastalıksızdır (%90). Bir olgu (indiferansiye) iki kür kemoterapi ve radyoterapi sonrası takipten çıktı. Dokuz ay sonra boyunda fikse kitle ile başvurdu. İki kür daha kemoterapi verilerek protokol tamamlandı. Ancak nazofarenks ve boyundaki tümörün devamlılığı belirlendi. Bu olgu nüks saptandıktan

17 ay sonra solunum yetmezliğine bağlı olarak kaybedildi. Başka bir olguda ise tedavi sonunda çekilen tomografide boyunda 1 adet lenf nodunun devam ettiği görüldü. Ancak bundan 3 ay sonraki tomografisinde ise lenf nodunun kaybolduğu saptandı. Bu durum, post- RT ve KT etkisinin devamlılığına bağlandı. Bir diğer olguda (indiferansiye) tedavi programının bitiminden 4 ay sonra multipl kemik metastazları gelişti. Onkoloji bilim dalının önerisiyle paklitaksel (200 mg/m²/gün) başlandı ve daha sonra kemik ağrıları için tekrar RT aldı.

Tedavisi tamamlanan olgularda ortalama yaşam süresi 46 ay ve hastalıksız yaşam süresi 24 ay olarak belirlendi. Yirmibir olgu hayattadır.

Tartışma

Nazofarenks karsinomunun standart tedavisi radyoterapidir. Radyoterapi ile bildirilen 5 yıllık yaşam süreleri %15 ile %62 arasında değişmektedir.⁷ Agresif radyoterapiye rağmen 5 yıllık sürvi, evre I için %83.7, evre II için %67.9, evre III için %40.3 ve evre IV için %22.3 olarak belirtilmektedir.⁸ Başka bir çalışmada, 3 yıllık hastalıksız sürvi, evre I için %91, evre II için %77, evre III için %63, ve evre IV için %50 olarak bildirilmektedir.⁹Yine başka bir çalışmada ise 3 yıllık yaşam süresi N+ hastalarda %34 iken, N0 hastalarda bu oran %47 olarak saptanmıştır.⁷

Nazofarenks karsinomunda kemoterapinin etkinliği konusunda çelişkili yayınlar mevcuttur. Her ne kadar yüksek oranda kemoterapiye cevap olsa bile bunun toplam yaşam süresine yansımadağı bildirilmiştir.^{10,11} Ancak bu çalışmada olguların %40'ı N3 boyun lenf nodu tutulumu (en büyüğü 4 cm) olan hastalardır. Kemoterapinin esas olarak sistemik etkisinin uzak metastaz gelişimini hedef aldığı düşünülürse, yaşam süresindeki artışı ileri evre nodal tutulumu olan olgularda göstermesi beklenebilir.

Taamma ve ark. 5-FU, bleomisin, epirubicin ve cisplatin ile yaptıkları bir çalışmada 51 aylık takip sonunda %65'lik bir ortalama yaşam süresi elde etmişlerdir.¹² Al-Sarraf ve ark., evre III veya IV hastalığı olan 193 hastada tek başına radyoterapi ve radyoterapi ile birlikte eşzamanlı ve adjuvan olarak verilen cisplatin + 5-FU kombinasyonunu karşılaştırmışlar ve hem hastalıksız hem de toplam yaşam

sürelerinde kemoradyoterapi grubunda anlamlı olarak fark bulmuşlardır.¹³ Başka bir çalışmada ise, radyoterapi ile birlikte cisplatin, 5-FU ve leucovorin kombinasyonu ile 21 olgunun 20'sinde 41 aylık takip sonunda hastalıksız yaşam bildirilmiştir.¹⁴ Bütün bu çalışmalar ileri evre nazofarenks karsinomlarında radyoterapi ile birlikte kemoterapi kombinasyonunun kullanımını destekler niteliktedir. Yine radyoterapiye cevapsız veya reküren hastalığı olanlarda, kemoterapinin kullanımı artık kabul görmüş bir tedavi şeklidir.¹⁵

"Southwest Oncology Group" tarafından yapılan başka bir çalışmada ise evre III ve IV hastalığı olan olgularda kemoterapinin, özellikle de cisplatinin tek başına veya 5-FU ile kombinasyonunun etkinliği gösterilmiştir. Bu tedavi protokolü gün geçtikçe popülerite kazanmaktadır. Neoadjuvan veya radyosensitizer olarak kullanıldığında kemoterapinin hastalığın boyutlarında belirgin küçülme sağladığı belirtilmektedir. Bütün bu sonuçlar göz önüne alındığında kemoterapinin standart tedavi protokolü olması kaçınılmazdır.¹⁵

Uzel ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada, kemoterapi alan nazofarenks karsinomlu olguların daha iyi sağkalıma sahip olduğu görülmüştür.¹⁶

Bu yazıda sunulan ve tedavisi tamamlanan 20 olguda saptanan ortalama 46 aylık toplam yaşam süresi ve 24 aylık hastalıksız yaşam süresi ön çalışma sonuçları, her ne kadar hasta sayısının sınırlı ve takip süresinin kısa oluşu nedeniyle literatürle karşılaştırma yapmaya engel olsa da ümit vermektedir.

Gelecekte yapılacak randomize çalışmalar sonucunda, kemoterapinin optimum zamanlaması ve kemoterapide kullanılacak en uygun kombinasyonun belirlenmesi mümkün olacaktır.

Kaynaklar

1. **Chew CT.** Nasopharynx. Scott-Brown's Otolaryngology'de. 6. Ed. Arnold, 1997; 5/13/6.
2. **Reddy SP, Raslan WF, Gooneratne S, Kathuria S, Marks JE.** Prognostic significance of keratinization in nasopharyngeal carcinoma. *Am J Otolaryngol* 1995; 6(2): 103-8.
3. **Vikram B, Mishra UB, Strong EW, Manolatos S.** Patterns of failure in carcinoma of nasopharynx: Failure at distant sites. *Head Neck Surg* 1986; 8(4): 276-9.
4. **Lee AW, Law SC, Ng SH ve ark.** Retrospective analysis of nasopharyngeal carcinoma treated during 1976-1985: late complications following megavoltage irradiation. *Br J Radiol* 1992; 65(778): 918-28.

5. **Tsao SY, Shiu WC.** Radiotherapy and chemotherapy for nasopharyngeal carcinoma. *Ear Nose Throat* 1990; 69(4): 272-8.
6. **Cooper JS, Cohen R, Stevens RE.** A comparison of staging system for nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* 1998; 83(2): 213-9.
7. **Bailet JW, Mark RJ, Abemayor E ve ark.** Nasopharyngeal carcinoma: Treatment results with primary radiation therapy. *Laryngoscope* 1992; 102(9): 965-72.
8. **Ho JH.** An epidemiologic and clinical study of nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1978; 4(3-4): 182-98.
9. **Skinner DW, Van Hasselt CA, Tsao SY.** Nasopharyngeal carcinoma: modes of presentation. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1991; 100(7): 544-51.
10. **Chan AT, Teo PML, Leung TWT ve ark.** A prospective randomized study of chemotherapy adjunctive to definitive radiotherapy in advanced nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 33(3): 569-77.
11. **Tannock I, Payne D, Cummings B, Hewitt K, Panzarella T.** Sequential chemotherapy and radiation therapy for nasopharyngeal cancer: Absence of long term benefit despite a high rate of tumor response to chemotherapy. *J Clin Oncol* 1987; 5(4): 629-34.
12. **Tamma A, Fandi A, Azli N ve ark.** Phase II trial of chemotherapy with 5-fluorouracil, bleomycin, epirubicin, and cisplatin for patients with locally advanced, metastatic, or recurrent undifferentiated carcinoma of the nasopharyngeal type. *Cancer* 1999; 86(7): 1101-8.
13. **Al-Sarraf M, Pajak TF, Cooper JS, Mohiuddin M, Herskovic A, Ager PJ.** Chemo-radiotherapy in patients with locally advanced nasopharyngeal carcinoma: A Radiation Therapy Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1990; 8(8): 1342-51.
14. **Chi KH, Chan WK, Cooper DL, Yen SH, Lin CZ, Chen KY.** A phase II study of outpatient chemotherapy with cisplatin, 5-fluorouracil and leucovorin in nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* 1994; 73(2): 247-52.
15. **Fee WE Jr.** Nasopharynx. Essentials of Head and Neck Oncology'de. Ed. Close LG, Larson DL, Shah JP. New York, Thieme, 1998; 205-10.
16. **Uzel Ö, Turkan S, Özşahin M, Beşe N, Okkan S.** Baş-boyun kanserlerinde indüksiyon kemoterapisi ve radyoterapi. *Türk ORL Arşivi* 1993; 31(4): 231-6.

İletişim Adresi: Dr. Alper Tutkun

Marmara Üniversitesi Hastanesi
KBB ve Baş-Boyun Cerrahisi Anabilim Dalı
Topbanelioğlu Cad.
Altunizade 81190 İSTANBUL
Telefaks: (0216) 326 96 37