



T.C

MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

RADYASYON ONKOLOJİSİ ANABİLİM DALI

**LOKAL İLERİ EVRE NAZOFARENKS KANSERİ TANISI İLE PRİMER
KEMORADYOTERAPİ UYGULANMIŞ HASTALARDA TEDAVİYE BAĞLI
GEÇ DÖNEM TOKSİSİTENİN DEĞERLENDİRİLMESİ, DOZİMETRİK
ANALİZİ VE YAŞAM KALİTESİNE ETKİSİ**

Dr. Ayşegül ÜÇÜNCÜ KEFELİ

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL 2013



T.C

MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

RADYASYON ONKOLOJİSİ ANABİLİM DALI

**LOKAL İLERİ EVRE NAZOFARENKS KANSERİ TANISI İLE PRİMER
KEMORADYOTERAPİ UYGULANMIŞ HASTALARDA TEDAVİYE BAĞLI
GEÇ DÖNEM TOKSİSİTENİN DEĞERLENDİRİLMESİ, DOZİMETRİK
ANALİZİ VE YAŞAM KALİTESİNE ETKİSİ**

Dr. Ayşegül ÜÇÜNCÜ KEFELİ

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Doç. Dr. Beste M. ATASOY

İSTANBUL 2013

TEŞEKKÜR

Aslında bir sonun değil, çok sevdiğim mesleğim ve hastalarım için yeni ve güzel bir başlangıcın başladığına inanarak;

Mezunu olmaktan gurur duyduğum Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde, öğrenciliğimden asistanlığımın sonuna kadar mesleki eğitimimde ve kişisel gelişimimde emeği olan tüm hocalarıma,

Uzmanlık eğitimim boyunca iş ahlâkını örnek aldığım, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, bana hem bir abla hem de bir hoca olarak yol gösteren, birlikte çalışmaktan onur duyduğum tez danışmanım Doç. Dr. Beste Melek Atasoy'a,

Bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Ufuk Abacıoğlu'na, Doç. Dr. Hale Başak Çağlar'a, Uzm. Dr. Züleyha Akgün'e ve hem medikal fizik eğitimim hem de tez hazırlık aşamasında yardımlarını esirgemeyen çok sevgili Uzm. Fiz. Zeynep Özen'e,

Çalışmanın yapılmasında büyük emeği geçen değerli hocam Prof. Dr. Gülseren Akyüz'e, Dr.Canan Şanal Top'a ve Dr.Ruslan Asadov'a,

Asistanlığım boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum değerli asistan arkadaşlarıma, sekreterlerimize ve tez veri aşamasında yardımlarını esirgemeyen Nargül Türkmen'e,

Bugünlere gelmemde büyük pay sahibi olan anneme, babama, kızkardeşime ve eşimin ailesine,

Tıp eğitimim ve meslek hayatım boyunca bana yoldaş olan, beni gururlandıran, hayatı paylaştığım değerli eşim Umut Kefeli'ye, hayatımıza kattığı eşsiz benzersiz duygular için biricik oğlum Mert Kefeli'ye ve doğacak olan kızımıza en içten teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖZET.....	vi
İNGİLİZCE ÖZET (Abstract).....	vii
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1.Nazofarenksin Anatomisi, Histoloji ve Yayılım Paterni.....	2
2.1.1.Anatomi.....	2
2.1.2.Histopatoloji.....	2
2.1.3.Lokal yayılım.....	3
2.1.4.Lenfatik yayılım.....	3
2.2.Epidemiyoloji ve Etyoloji.....	4
2.3.Nazofarenks Kanserinin Tedavisi.....	4
2.3.1.Erken evre.....	5
2.3.2. Lokal ve lokal ileri evre.....	6
2.3.3.Persistan/Nüks Hastalıkta Tedavi.....	7
2.3.4.Metastatik hastalık.....	8
2.4.Nazofarenks Kanserinde Radyoterapi Tedavi Planlaması.....	8
2.5.Radyoterapi Sonrası Geç Dönemde Görülen Yan Etkiler.....	9
2.5.1.Geç toksistenin temeli: Radyasyon fibrozu.....	9
2.5.2.Nöromuskuloskeletal sistem yan etkileri.....	10
2.5.2.i.Myelo-radikulo-plexo-nörmiyopati.....	10

2.5.2.ii.Radyasyonun periferik sinirler üzerindeki etkisi.....	10
2.5.2.iii. Radyoterapi ile ilişkili brakial pleksopati.....	11
2.5.2.iv.Radyoterapinin kaslar üzerindeki etkileri.....	15
2.5.2.v.Radyoterapinin yutma kasları üzerindeki etkileri.....	15
2.5.2.vi.Radyoterapinin temporomandibular eklem üzerine etkisi.	16
2.5.3.Temporal lob nekrozu.....	17
2.5.4.Kranial sinir hasarı.....	17
2.5.5.Tükrük bezi hasarı.....	17
2.5.6.Endokrin sistem yan etkileri.....	18
2.5.6.i.Tiroid bezi.....	18
2.5.7.Vasküler sistem yan etkileri.....	19
2.5.7.i.Karotis stenozu.....	19
2.5.8.İşitme organı üzerine etkisi.....	19
2.5.9.Görme organı üzerine etkisi.....	20
2.5.10.Ağız ve diş bozuklukları, kemik nekrozu.....	20
2.6.Klinik Verilerin Işığında Normal Dokuların Doz Volüm Analizleri....	21
3.GEREÇ VE YÖNTEM	
3.1.Çalışmanın Tasarımı.....	24
3.2.Radyoterapi ve kemoterapi protokolü.....	25
3.2.1.Radyoterapi.....	25
3.2.2.Eş zamanlı kemoterapi.....	25
3.3.Anket Değerlendirmeleri.....	26

3.3.1.Hastane anksiyete ve depresyon ölçeği (HAD).....	26
3.3.2.EORTC QLQ C-30 Hayat kalitesi ölçeği.....	26
3.3.3. EORTC QLQ HN 35 Hayat kalitesi ölçeği.....	27
3.3.4.Ağız kuruluğu anketi.....	27
3.4.Yan Etki İncelemeleri.....	28
3.4.1.Nöromüskuloskeletal sistem değerlendirilmesi.....	28
3.4.1.i.Brakial pleksusun değerlendirilmesi.....	28
3.4.1.ii.Elektromiyografi.....	28
3.4.1.iii. Temporomandibular eklem (TME) değerlendirilmesi.....	29
3.4.2.Ağız kuruluğu değerlendirilmesi.....	29
3.4.3.Diğer değerlendirmeler.....	29
3.5. Doz hacim değerlendirmeleri.....	29
3.6.İstatiksel Analiz.....	30
4.BULGULAR.....	31
4.1.Tedavi ve Hasta Özellikleri.....	31
4.2.Anket Sonuçları.....	32
4.2.1. Hastane anksiyete ve depresyon ölçeği (HAD).....	32
4.2.2..EORTC QLQ C-30 Yaşam kalitesi ölçeği.....	32
4.2.3. EORTC QLQ HN 35 Yaşam kalitesi anketi skorları.....	33
4.2.4.Ağız kuruluğu anketi sonuçları	33
4.3.Yan Etki Değerlendirmeleri.....	34
4.3.1. Nöromüskuloskeletal sistem değerlendirme sonuçları.....	34

4.3.2. Ağız kuruluğu değerlendirme sonuçları.....	36
4.3.3.Diğer sonuçlar.....	36
4.4.Doç Hacim Analizi Sonuçları.....	37
4.4.1.Parotis bezi.....	37
4.4.2. Temporomandibular eklem (TME).....	38
4.4.3.Masseter ve medial pteregoid kaslar.....	39
4.4.4.Brakial pleksus.....	40
4.4.5.Boyun kasları.....	41
4.4.6.Tiroid bezi.....	44
4.4.7.Eklem hareket açıklığı.....	45
4.5.Korelasyon Analizi Sonuçları.....	45
5.TARTIŞMA VE SONUÇ.....	46
6.KAYNAKLAR.....	49
EK 1 BRAKİYAL PLEKSUSUN KONTURLAMA BASAMAKLARI.....	63
EK 2 BRAKİYAL PLEKSUS, PAROTİS BEZLERİ, MASSETER, MEDYAL PTEREGOİD VE SERVİKAL BOYUN HAREKETLERİNDEN SORUMLU KASLARIN KONTURLANMASI	64

ÖZET

Bu çalışmada, nazofarenks kanseri tanısı ile kemoradyoterapi uygulanmış hastalarda geç yan etkilerin değerlendirilmesi ve yaşam kalitesine etkisinin incelenmesi amaçlandı. Ocak 2004-Mart 2012 tarihleri arasında Marmara Üniversitesi Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda tedavi görmüş 50 hasta geriye dönük olarak incelendi. Hastalardan poliklinik takipleri sırasında şikâyeti ve semptomu nedeniyle incelenmiş olan 27 hasta çalışmaya alındı. Hastalar Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeğini (HAD), EORTC C-30, HN-35 ölçeklerini ve ağız kuruluğu değerlendirme anketlerini doldurdu. Anket sonuçları dosyalardan elde edilen muayene verileri ve tüm tetkik sonuçları ışığında değerlendirildi. Üç boyutlu tedavi planlama sisteminde ilgili organlara ait yeniden konturlama ve doz hesapları yapıldı. Bu sonuçlar dosyadan alınan verilerle karşılaştırılarak analiz edildi. Buna göre, ortanca takip süresi 61 ay (aralık, 18-11 ay) idi. Nazofarenks ve primer kitleye uygulanan medyan eksternal RT dozu 70 Gy (aralık, 61-73 Gy) idi. Grup ortalamaları anksiyete için 4 (aralık, 0-18) ve depresyon için 2.2 (aralık, 0-11) idi. EORTC QLQ C-30 anketinde hastaların genel sağlık durumu ortalama skoru 78.1 olarak hesaplandı. Fonksiyonel ölçekte uğraşı fonksiyonu en yüksek puanı alırken, semptom ölçeğinde yorgunluk, dispne, iştah kaybı ve mali zorluklar en yüksek puanı aldı. EORTC HN 35 semptom ölçeğinde ise en yüksek puanı ağız kuruluğu, tükürük yapışkanlığı ve ağız açıklığı aldı. On altı (%59.3) hastada hipotiroidi, 11 (%40.7) hastada klinik ve test sonucu işitme kaybı mevcuttu. Baş ağrısı ve baş dönmesi tarif eden üç hastada boyun ultrasonografisinde karotis stenozuna ait bulgu vardı. Hastaların %52'sinde trismus mevcuttu. Bu hastaların doz-volüm histogramlarında temporomandibular eklemin aldığı ortalama doz 60.7 Gy idi. İki hastada brakiyal plexus tutulumu vardı. Hastaların %89'unda fleksiyon ve ekstansiyon hareketlerinde kısıtlılık olmuştu. Bu hareketlerden sorumlu kasların maksimum dozları 60 Gy ve üzeri, ortalama dozları ise ekstansör kaslar hariç diğer kas gruplarında 40 Gy'in üzerindediydi.

Anahtar Kelimeler: Nazofarenks kanseri, radyoterapi, brakiyal plexus, geç yan etkiler

SUMMARY

This study aims to determine the late effects of radiotherapy and its relationship between quality of life who were diagnosed with nasopharyngeal cancer and undergone radiation therapy for head and neck region. Between January 2004 and March 2012, 50 patients, who were followed in the Marmara University Hospital Department of Radiation Oncology and received primary chemoradiotherapy for locally advanced nasopharyngeal cancer were evaluated retrospectively. Twenty nine patients were invited who were examined regularly in outpatient follow-up. Of these, informed written consents were obtained from 27 who agreed to complete the questionnaires and enrolled into the study. Accordingly, patients were asked to fill out the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), EORTC QLQ C-30, H N-35 scales and dry mouth evaluation questionnaires. Re-contouring and dose calculations of the related organs have been done with three-dimensional treatment planning system. These results were analyzed and compared with clinical records. The mean follow-up was 61 months (range, 18-111 months). The median external RT dose applied to the nasopharynx and primary tumor was 70 Gy (range, 61-73 Gy). Twenty six (96%) patients received concurrent chemotherapy. Median scores of the groups were 4 (range, 0-18) for anxiety and 2.2 (range, 0-11) for depression, respectively. General health status median scores of patients in the EORTC QLQ C-30 test was calculated as 78.1. The highest score on the functional scale was the physical functioning, while the fatigue, dyspnea, loss of appetite and financial difficulties received the highest score in symptom scale respectively. Dry mouth, saliva stickiness and mouth opening received the highest score in the EORTC H&N 35 symptom scale. Hypothyroidism was determined in 16 (59.3%) patients in the late toxicity assessment. Findings related to the carotid stenosis were found in the neck ultrasonography in 3 patients who were complaining of headache and dizziness. Hearing loss was determined clinically and by hearing test in eleven (40.7%) patients. None of the patients had vision loss clinically. The median dose of the temporomandibular joint of these patients was 60.7 Gy in the dose-volume histograms. Two out of 25 patients were affected with brachial plexopathy in the electroneuromyography (ENMG). Based on the evaluation of patients with cervical spine range of motion, 88.9% in the flexion and rotation movements, 77.8% in the

extension, 88.9% in the right lateral flexion and 85.2% of cases in the left lateral flexion were restricted. Maximum doses of the muscles that are responsible for these movements were 60 Gy and above and median doses of other muscles except from extensor muscles were greater than 40 Gy.

Keywords: Nasopharyngeal cancer, radiotherapy, brachial plexus, late effects

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Nazofarenks kanseri başta Güneydoğu Asya ülkeleri olmak üzere Akdeniz ülkelerinde endemik olarak izlenen buna karşılık Batı ülkelerinde daha az raporlanan bir malign hastalıktır. Anatomik olarak yerleşim yeri, kritik organlarla yakın ilişkisi ve lenfatik yayılım paterni dikkate alındığında küratif tedavinin her evresinde radyoterapi ana tedavi modalitesini oluşturur. Bunun yanında lokal ileri hastalıkta eş zamanlı olarak ve metastatik hastalıkta sistemik müdahale adına uygulanan kemoterapi seçenekler arasında yer alır. Cerrahinin yeri ise seçilmiş hastalarla sınırlıdır.

Yıllar içinde kombine tedavilerin ve tedavi tekniklerinin gelişmesiyle sağkalımda artış sağlanmış ancak uzun takip süreleri geç dönem yan etkileri beraberinde getirmiştir. Nazofarenks ve primer kitlenin yanında kafa tabanı ve komşu yapıları ve tüm boyun lenfatik alanını içeren tedavi alanları birden fazla organda yan etki sıklığını arttırmaktadır. Bunlar arasında kserostomi, yutkunma/yutma güçlüğü, iştih kaybı, retinopati ve görme kaybı, hipopitütarizm, hipotiroidi, mandibula nekrozu, karotis stenozu ve inme riski, temporal lob nekrozu ile trismus, kranyal sinir paralizisi, transvers myelit, brakial pleksopati, radikülopati, pleksopati, mononöropati ve miyelopati gibi müskuloskeletal sistem yan etkileri sayılabilir. Modern tekniklerin hızla yaygınlaştığı günümüz radyoterapi uygulamaları için geç dönem yan etkilerin ayrıntılı raporlanması önem taşımaktadır. Bu veriler ışığında yapılacak doz hacim analizleri ise altın niteliğindedir.

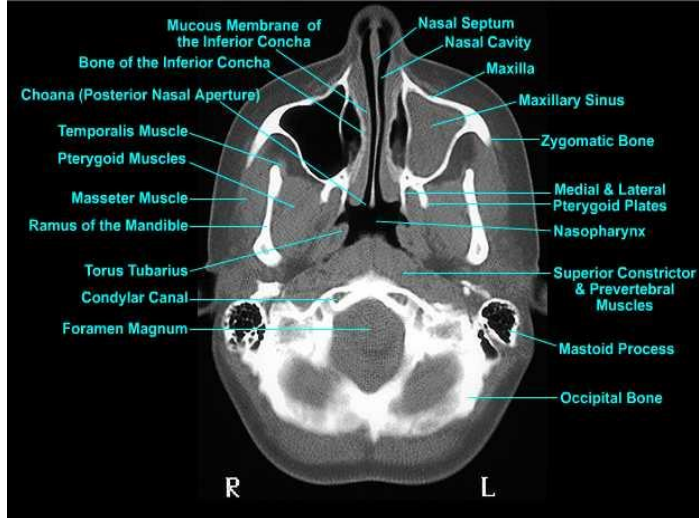
Bu çalışma, nazofarenks kanseri tanısı ile baş-boyun bölgesi radyoterapisi uygulanmış hastalarda geç yan etkilerin değerlendirilmesini, bu etkilerin yaşam kalitesi ile ilişkisini ve literatüre doz hacim verilerini sağlamayı amaçlamaktadır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Anatomi, Histoloji ve Yayılım Paterni

2.1.1.Anatomi

Nazofarenks transvers çapı ön arka çapından hafifçe daha büyük kuboidal bir çember şeklindedir. Ön tarafta arka kohana ile nazal kaviteye, aşağıda orofarenks ile komşudur. Çatısı oksipital kemikler ile sfenoidin baziller kısmından, zemini yumuşak damağın üst kısmı ve nazofarengeal istmustan oluşur. Yan duvarlarda öztaki tüpü kapakları, torus tubarius olarak bilinen prominenslerle çevrelenmiştir. Torusun arkasında rössenmüller fossa bulunur. Rössenmüller fossayı da içine alan yan duvarlar nazofarengeal malignitelerin en çok köken aldığı yerdir. Nazofarenksin arka duvarında superior farengeal konstriktör kas, faringobasiller fasya ve bukkofarengeal fasya yer alır.



Resim 2.1.1.Nazofarenksin aksiyel bilgisayarlı tomografi kesitindeki görünümü ve çevre dokular ile ilişkisi

2.1.2. Histopatoloji

Nazofarenks tümörlerinin %80-99'u karsinom, geriye kalan %5 benign lenfomalar oluşturur. Diğer nadir görülen tümörleri arasında adenokarsinom, plazmositom, melanom ve sarkomlar gelmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tanımına göre dört

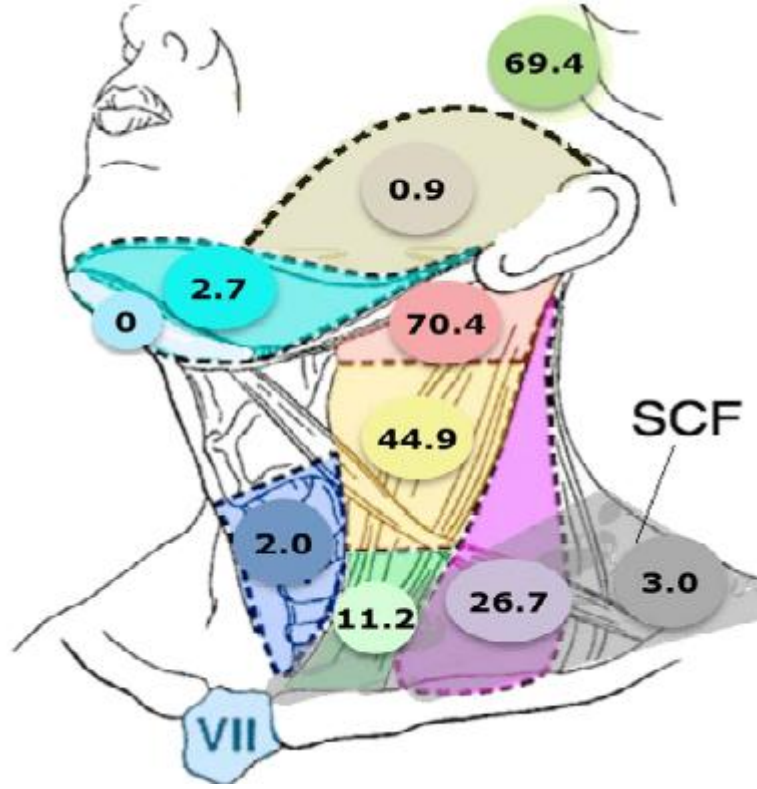
majör histolojik tip mevcuttur(1). Tip 1 keratinize skuamöz hücreli karsinom, Tip 2 nonkeratinize-diferansiye, Tip 3 indiferansiye skuamöz hücreli karsinom ve bazaloid skuamöz hücreli karsinom. Bazaloid tip çok nadir (<0.2) olarak görülmektedir. Nonkeratinize tip ile EBV pozitifliği arasında güçlü bir ilişki saptanmıştır (2). Coğrafi konum, ırk ve millet gibi özellikler ile histolojik alt tiplerin dağılımı arasında bir ilişki saptanmıştır. Nonkeratinize karsinom Hong Kong'da %99 oranında görülürken Amerika'da bu oran %75'lerdedir (3).

2.1.3. Lokal yayılım

Nazofarenks kanseri lokal olarak anteriorda direkt invazyon yolu ile nazal fossayı ve orbita apeksini, superiorda kafa tabanı, sfenoid sinus ve klivusu invaze edebilir. Rössenmüller fossanın hemen yukarısında bulunan foramen lacerum tümörün kavernoöz sinüse girerek orta kranial fossaya ulaşmasına ve 2-6 kranial sinirleri invaze etmesine neden olan bir giriş kapısıdır. Posteriorsa prevertebral kasları infiltre edebilir, inferiorsa orofarenkse uzanabilir, lateralde erken dönemde lateral parafarengeal aralığa uzanarak levator ve tensor veli palatini kaslarını, ileri evrede pterygoid kasları invaze edebilir. Tümörün direkt uzanımı ya da lateral retrofarengeal nodlara yapmış olduğu metastaz kompresyon yolu ile kranial sinirler IX, XI, XII, servikal sempatik zinciri ve internal karotid arteri etkileyebilir. Tümör öztaki tüpü yolu ile direkt orta kulağı invaze edebilir(4,5)

2.1.4. Lenfatik Yayılım

Nazofarenksin oldukça zengin bir lenfatik kapiller ağına sahip olması nedeni ile bölgesel lenf nodlarına metastaz sık görülmektedir. Tanı anında hastaların %85-90'ında ipsilateral ve %50'sinde bilateral boyun metastazı vardır (6,7). Jugulodigastrik ve retrofarengeal nodlar en sık tutulanlardır. Bunları daha sonra orta juguler, posterior servikal, alt juguler ve supraklavikuler nod tutulumları izleyebilir(Şekil 2.1.4).



Şekil 2.1.4. Nazofarenks kanserinde anatomik yerleşim bölgelerine göre boyun lenfatiklerine yayılımın yüzdelerinin şekilsel özeti (8).

2.2.Epidemiyoloji ve Etyoloji

Nazofarenks kanseri dünyanın pek çok yerinde nadir görülen bir hastalık olmakla birlikte ırksal ve coğrafi olarak belirgin bir bölgesel dağılım göstermektedir. Endemik alanlar Güney Çin, Kuzey Afrika ve Kuzey yarımkürenin uzak bölgeleridir. Bu bölgesel dağılım etyolojide multifaktöryel olarak genetik, çevresel ve viral etmenlerin birlikte rol oynadığını düşündürmektedir. Nazofarenks kanseri etyolojisinde en çok üzerinde durulan etkenlerden biri Epstein-Barr virüsüdür. Etnik ve coğrafi orijinden bağımsız olarak özellikle non-keratinize tip ile ilişkili olduğu saptanmıştır (9). Nazofarenks epitelinde kaynaklanan premalign lezyonlarda artmış EBV seviyeleri EBV enfeksiyonunun tümör oluşumunun erken safhalarında rol oynayabileceğini düşündürmüştür (10).

2.3.Nazofarenks Kanserinin Tedavisi

Evreye göre tedavi önerileri aşağıdaki tabloda özetlenmiştir(Tablo 2.3).

Tablo 2.3. Evreyeye göre tedavi önerileri(11).

2002 AJCC EVRE	TEDAVİ ÖNERİLERİ
Evre I-IIA	<ul style="list-style-type: none">• Tek başına RT (2/70 Gy)
Evre IIB-IVB	<ul style="list-style-type: none">• Eş zamanlı kemoradyoterapi sonrasında adjuvan kemoterapi(KT)• 2/70 Gy + Sisplatin 100 mg/m² 1, 21, 42. günler → Sisplatin/5-FU × 3 kür• Persiste eden ve tekrarlayan boyun nod pozitifliğinde boyun diseksiyonu• IMRT lokorejyonel kontrolü artırır ve ciddi kserostomiye %80'lerden %35-40'lara düşürür.• Neoadjuvan KT (ör; Taksanlar) kullanımı araştırılmaktadır.
Evre IVC	<ul style="list-style-type: none">• Platinyum bazlı kombine KT; eğer tam cevap olursa definitif RT, değilse metastatik bölgelere palyatif RT
Lokal Nüks	<ul style="list-style-type: none">• IMRT , SRS ya da brakiterapi ile reirradiasyon. Kümülatif doz etraf normal dokular nedeniyle sınırlandırılır.
Pediyatrik	COG ARAR 0331 protokolü <ul style="list-style-type: none">• Evre I-IIA: Tek başına RT (Evre I;1.8/61.2 Gy• Evre IIA: 1.8/66.6 Gy) günlük amifostine ile birlikte• Evre ≥ IIB: Sisplatin/5-FU × 3 kür → RT (Cevap CR/PR ise 1.8/61.2 Gy, Stabil hastalıkta 1.8/70.2 Gy) günlük amifostin ve eş zamanlı sisplatin 3 kür• Rezeke edilemeyen metastazlara 2-3/36–46 Gy

2.3.1. Erken evre (Evre I)

Nazofarenks kanseri radyosensitif bir tümör olması nedeniyle geleneksel olarak radyoterapi ile tedavi edilmektedir. Erken evre hastalıkta tek başına RT ile lokorejyonel kontrol oranları oldukça iyidir. Beş yıllık sağkalım %90 olarak belirtilmiştir (12). Ekstrenal RT günlük 2 Gy fraksiyondan primer tümöre 70-72 Gy, boyun lenfatiklerine 50 Gy olacak şekilde haftanın beş günü 6-7 hafta boyunca uygulanır. RT ile eş zamanlı, adjuvan ve indüksiyon KT vermek ile ilgili yapılan çalışmalarda bu tedavilerin bir faydası gözlenmemiştir (13,14).

2.3.2.Lokal ve lokal ileri evre (Evre II-IVB)

Evre II hastalıkta artmış uzak metastaz riskinden dolayı genellikle kombine tedavi önerilir (15,16). Bununla ilgili en büyük data Evre II nazofarenks kanseri tanılı 230 hastanın katıldığı faz 3 çalışmadır (17). Bu çalışmada hastalar tek başına RT ile eş zamanlı haftalık sisplatin (30 mg/m²) ve RT kollarına dahil olmuşlardır. Tüm hastalar T1-2N1M0 ya da T2N0M0 olup parafarengeal uzanımı olan hastalardır. 2010 TNM'ye göre tekrar sınıflandırıldıklarında bu hastaların 31 tanesi (%13) Evre III'tür. Eş zamanlı cisplatinin eklenmesi ile 5 yıllık sağkalım artmıştır (%94,5 vs %85,8, [HR] 0.30, 95% CI 0.12-0.76.). Bu fark uzak metastazsız sağkalımdan kaynaklanmaktadır (%94.8 vs %83.9). Lokorejyonel hastalısız sağkalımda istatistiksel olarak anlamlılık yoktur (%93 vs %91.1).

Lokal ileri evre hastalıkta yerel ve bölgesel hastalık kontrolünde başarıyı arttırmak ve sistemik hastalık riskini azaltmak için kemoterapi eklenmelidir. Bu grup hastalarda standart tedavi, Intergrup 0099 çalışması sonucu belirlenmiş olan eş zamanlı kemoradyoterapi uygulamasıdır (18). Bu çalışmada evre II-IV olarak evrelendirilmiş 193 hasta random olarak eşzamanlı kemoradyoterapi ve adjuvan KT ile tek başına RT kollarına dâhil edilmişlerdir. RT 1.8 Gy-2 Gy/gün 35-39 fraksiyonda toplam 70 Gy olacak şekilde uygulanmıştır. Eş zamanlı sisplatin kemoterapisi 100 mg/m², 1, 22, 43. günler, adjuvan sisplatin (80 mg/m² 1.gün) ve fluorouracil (1000 mg/m² günlük, 1-4 gün) olacak şekilde 4 haftada bir toplam 3 kür uygulanmıştır. Bu çalışma kemoradyoterapi kolunda görülen belirgin artmış sağkalım nedeniyle erken sonlandırılmıştır. 3 yıllık progresyonsuz sağkalım kemoradyoterapi ve RT kollarında sırasıyla %69 ve 24'dür. 5 yıllık takipte bu fayda devam etmektedir (19). Eş zamanlı kemoradyoterapi uygulamalarında en büyük sorun toksisitedir. Atasoy ve arkadaşlarının eş zamanlı kemoradyoterapi alan nazofarenks kanserli hastalarda yaptığı toksisite analizinde hastaların yalnızca %38,2'sinin KT'yi eksiksiz aldıkları diğer hastaların planlanan tedaviyi tamamlayamadıkları belirtilmiştir (20).

Lokal ileri evre nazofarenks kanserli hastalarda diğer bir sorun uzak metastazdır. Sağkalımı arttırmak amaçlı indüksiyon kemoterapisi denenmektedir.

İndüksiyon KT sonrası tek başına RT'nin uygulandığı çalışmalarda sağkalımda ve nüks paterninde herhangi bir iyileşme gösterilememiştir (21). İndüksiyon KT sonrası eş zamanlı kemoradyoterapi uygulamaları günümüzde de popüler bir konudur. Randomize olmayan çeşitli faz 2 çalışmada denenmiş ve olumlu sonuçlar elde edilmiştir (22-25). 2009 yılında yayınlanan bir faz II çalışmada neoadjuvan docataxel/sisplatin uygulaması sonrası RT ile eş zamanlı sisplatin kolunda sadece eşzamanlı uygulanan kola göre sağkalım faydası olduğu gösterilmiştir (26). Üç yıllık progresyonsuz sağkalımda istatistiksel anlamlılık yokken (%88,2 vs %59,2, p=0.12), 3 yıllık tüm sağkalım neoadjuvan kolda artmış bulunmuştur (%94,1 vs %67,7, p=0.012). Dane ve arkadaşları da evre III-IV hastalarda neoadjuvan docetaxel/sisplatin/5-Fu kemoterapi rejimi sonrası eş zamanlı sisplatin ile kemoradyoterapi uygulanan hastalarda 5-yıllık progresyonsuz sağkalımı %65,5, tüm sağkalımı ise %72,2 olarak bildirmişlerdir (27).

2.3.3.Persistan/Nüks hastalıkta tedavi

Erken dönemde lokorejyonel nüks etmiş seçilmiş hasta grubunda agresif kurtarma tedavileri ile uzun dönem sağkalım sağlanabilmektedir. Fakat nazofarenks kanserinde gelişmiş radyoterapi uygulamalarına rağmen ileri evre hastalıkta özellikle artmış T evresi lokal nüks açısından problem oluşturmaktadır. Hastalığın persistan hastalık mı yoksa yeni bir nüks mü olduğunu saptamak prognoz ve teröpatik yaklaşım açısından önemlidir. Radyoterapi ve cerrahi tedavi seçenekleri arasındadır. Cerrahi sınırlı sayıda hastada lokal olarak ve boyun nükslerinde uygulanabilir.

Radyoterapi persistan hastalıkta ek doz olarak brakiterapi ile ya da stereotaktik olarak uygulanmaktadır. Rekürren hastalıkta reirradiasyon yapmak daha önce uygulanan radyoterapi ve normal dokuların doz limitleri nedeni ile zordur. Uygulanan radyoterapi teknikleri ile ilgili faz 3 çalışma olmamakla birlikte intrakaviter ve intersitisyel brakiterapi(28), eksternal radyoterapi(29), partiküler tedavi (30), stereotaktik radyocerrahi(31), fraksiyone stereotaktik radyoterapi (32) ve IMRT (33,34) yapılabilir. Tedavi seçimi o merkezin uzmanlık deneyimi, teknik koşullar ve rekürren hastalığın lokasyonu ve yayılımı ile değişebilir. Stereotaktik radyocerrahi tümör volümü dışında hızlı doz düşüşü ve çevre kritik organların korunması açısından kendi kliniğimizde de tercih ettiğimiz yöntemlerden biridir. Tedavi sonrası

toksisiteye dikkat edilmelidir. Karotis arter rüptürüne bağlı kanama bildirilmiştir (35). Yapılan bazı serilerde %5-20 oranında grad 3-4 toksisite saptanmıştır (36,37). Diğer toksisiteler arasında temporal lob nekrozu, kranial sinir paralizisi, endokrin bozukluklar, fibrozis, trismus, kronik ağrı ve osteoradyonekroz vardır.

2.3.4. Metastatik hastalık

Nazofarenks kanseri sisplatin bazlı ilaçlara iyi cevap veren kemosensitif bir hastalıktır. Standart bir rejim olmamakla birlikte platinli ajanlar (sisplatin, karboplatin), 5-fluorouracil (kapecitabine), methotrexate, taksanlar (paklitaxel, docetaxel), gemsitabin, bleomisin, ifosfamid, antrasiklinler, irinotekan, ve vinorelbin tedavide etkili ajanlardır (38-41). Bu evrede radyoterapi semptomatik bölgelere palyatif amaçlı kullanılabilir.

2.4. Nazofarenks Kanserinde Radyoterapi Tedavi Planlaması

Radyoterapi tedavi planlamasında uzun yıllardır uygulanan iki boyutlu konvansiyonel tedavinin yerini teknolojik gelişmeler ile birlikte üç boyutlu konformal ve yoğunluk ayarlı radyoterapi (IMRT) yöntemleri almıştır. Bu tedaviler uygulanırken amaç tümörün bulunduğu bölgeye ve hastalığın yayılabileceği lenf nodu bölgelerine gereken doz uygulanırken aynı zamanda normal dokuların korunmasıdır. Yoğunluk ayarlı radyoterapinin gelişiminde nazofarenks kanserinin yeri ve önemi büyüktür. Bunda tümörün yeri ve yayılım paterni nedeniyle radyoterapi portalinin büyüklüğü, alan içinde çok sayıda ve kritik organların kalışı en önemli nedenlerdir. RTOG-O225 çalışmasının protokolünde uyulması gereken doz ve volüm tanımlamaları belirtilmiş ve bu çalışma sonucunda IMRT tekniği ile bu hastaların güvenli bir şekilde tedavi edilebileceği gösterilmiştir(2 yıllık lokal nüksüz sağkalım %93, tüm sağkalım ise %80)(42).

Bu tekniğin en büyük avantajı toksisiteyi azaltmasıdır. Yapılan faz 3 bir çalışmada IMRT tekniği uygulanan hastalarda iki-boyutlu tedavi yapılan hastalara göre kserostomi insidansında azalma ve yaşam kalitesinde artış gösterilmiştir(43). Bu çalışmada 2. yıl bakılan grad 2 ve üzeri kserostomi insidansı iki boyutlu tedavi yapılan hastalarda %83 iken IMRT ile tedavi edilen grupta % 29'dur.

2.5. Yan Etkiler

2.5.1. Geç toksisitenin temeli: Radyasyon fibrozisi

Radyasyon fibrozisi yüksek doz RT sonrası uzun dönemde görülebilen bir yan etkidir. Radyoterapi ile ilişkili geç etkilerin oluşma riski ve ciddiyeti birçok faktörden etkilenir. Tedavi ile ilişkili olarak; yüksek doz uygulamaları, uygulanan radyasyonun cinsi, çakışan alanlar nedeniyle sıcak noktaların oluşması, heterojen yüksek doz alanları, reirradiasyon, radyoterapi öncesi cerrahi yapılmış olması, eş zamanlı ya da neoadjuvan kemoterapötik ajanların kullanılması gibi tedavi ile ilişkili faktörler sıralanabilir. Hasta ile ilişkili faktörler olarak ileri yaş, obezite, yüksek kan basıncı, diyabet, dislipidemi, periferik nöropati, arterit ve kollajen vasküler hastalıklar düşünülmektedir (44).

Radyasyonun kronik vasküler disfonksiyon ve beraberinde dokularda skleroz, fibrozis ve atrofi oluşturması kompleks bir olaydır ve mekanizması tam olarak anlaşılammıştır. Bir teori olarak Hauer-Jensen ve arkadaşları radyasyonun tümörde ve normal dokularda yaptığı hasarın ana mekanizmasının apoptozisin ya da kolonojenik hücre ölümünün oluşan serbest radikaller ile DNA hasarı sonucu indüklenmesi sonucu oluştuğunu önermektedirler (45).

Radyasyon fibrozisinin histopatolojisinde üç faz tanımlanmıştır (44).

1. Prefibrotik faz: Endotelyal hücrelerin büyük rol oynadığı, kronik inflamasyon ile karakterize asemptomatik dönemdir.
2. Organize fibrozis fazı: Myofibroblastlardan zengin inorganize bir matriks içerisinde yama tarzında aktif fibrosis alanları vardır.
3. Geç fibroatrofik faz: Parenkimal hücreler kademeli olarak kayba uğrarlar.

Bu basamakların oluşmasındaki hücresel ve moleküler mekanizma, yara iyileşmesinde rol alan yolakların, birtakım sitokinler, kemokinler ve büyüme faktörlerinin kronik stres nedeniyle uyarılması sonucu anormal reaktif oksijen ürünlerinin oluşmasına neden olması sonucu, bozulmasıdır. Hauer-Jensen tüm bunların vasküler endotel hasarı sonucu geliştiğini varsaymaktadır. Endotel hücrelerindeki hasar sonucu

thrombomodulin eksikliği gelişmekte ve thrombin birikip düz kaslarda prokoagulan, proinflamatuvar, mitogenik, ve profibrojenik etki göstermektedir.

Radyasyon fibrozu yumuşak dokularda deri, kas, ligaman, tendon ve siniri etkileyebilir. Genellikle geç dönemde (RT sonrası 3. aydan sonra), tedaviden aylar veya yıllar sonra görülür, yavaş ve sinsice ilerler.

Hastanın radyasyon fibrozisi sendromuna (RFS) bağlı şikâyet, bulgu ve fonksiyonel kayıplarını anlamak için ışınlanan tedavi alanlarını bilmek gerekir. Çünkü bir organ ve dokunun radyasyon fibrozisinden etkilenmesi için tedavi alanı içinde olması ya da alanı çaprazlayan tendonları, nörovasküler innervasyonu ya da lenfatik akımı olması gerekir. Baş boyun ve nazofarenks kanseri tedavisinde bu bölgede yer alan baş-boyun kasları, servikal vertebra, sinirler, spinal kord ve brakial pleksus tedaviden etkilenmektedir.

2.5.2. Nöromüskuloskeletal sistem yan etkileri

Baş boyun bölgesi ışınlanmış hastalarda kas ve sinir dokusunda radyasyon fibrozisine bağlı görülen hasarlardır. Radyasyonun indüklediği hasar ‘miyelo-radikulo-plexo-nöro-miyopati’ye neden olarak kas güçsüzlüğü, disfonksiyon ve nöromusküler hasara neden olabilir (46).

2.5.2.i. Myelo-radikulo-plekso-nöro-miyopati

Bu terim hastalarda nöromusküler disfonksiyona neden olan yapıların anatomik sırasını ifade eder. Baş boyun kanserli hastalarda yapılan konformal tedaviler ile spinal kord korunduğu için myelopati görülmesi nadirdir. Fakat sinir kökleri, pleksus, periferik sinirler ve kaslar yüksek doz radyasyona maruz kaldığından çeşitli derecelerde radikulo-plekso-nöro-miyopati görülebilir.

2.5.2.ii. Radyasyonun periferik sinirler üzerindeki etkisi

Radyasyonun nöromusküler komplikasyonları, fibrozisin nöral yapılar (beyin, spinal kord, sinir kökü, pleksus, periferik sinirler) ve kas üzerinde indirekt etkisi sonucu gelişir. Periferik sinir sistemindeki hasar genellikle ağrı, duyu kaybı ve güçsüzlük

olarak kendini gösterir. Etraf yumuşak dokudaki fibrozisin dışardan sinirlere kompresyonu ve iskemi oluşması sonucu oluşur.

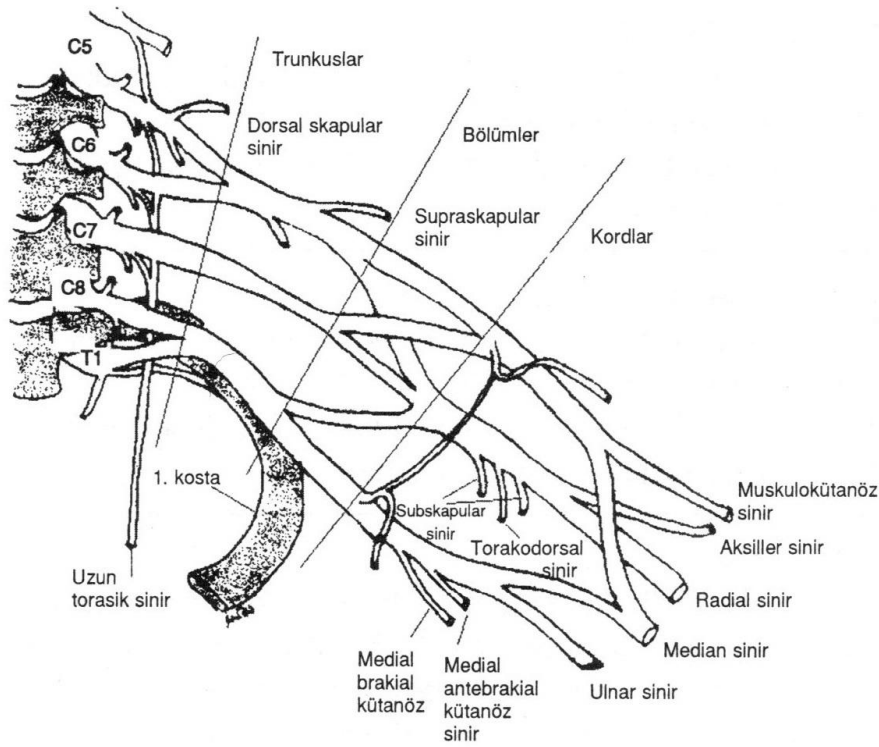
Nöropatik ağrı RFS'nin çok sık görülen bir komponentidir. Sinir kökleri, pleksus, periferik sinirler gibi tedavi alanı içerisinde kalan nöral yapılara hasar sonucu oluşur. Oluşumundaki mekanizma kompleks olmakla birlikte hem santral hem de periferik sinir sisteminden kaynaklanmaktadır (47). Patogenezinde duyu sinir sisteminin hasarlı bölgesinde oluşan ektojik aktivitenin rol aldığı düşünülmektedir. Bu ektojik sinyaller fizyolojik olmadığından ağrı şiddetli olabilmektedir. Nöropatik ağrıya genellikle duyu kaybı eşlik etmektedir. Ağrı olmadan da duyu kaybı olabilir. Nöropatik ağrı ile birlikte motor güçsüzlük, beyin, spinal kord, periferik sinirler ve kasta nöromusküler aksta herhangi bir seviyede hasar sonucu oluşabilir. Radyoterapi ile ilişkili miyopati erken gecikmiş (her zaman geri dönüşümlü) ya da geç-gecikmiş zamanda (her zaman ilerleyici ve kalıcı) oluşabilir. Sinir köklerinde oluşan hasar myotomal paternde güçsüzlük yapar. Işınlanan radyasyon alanına bağlı olarak multiple sinir kökü etkilenebilir. Özellikle baş-boyun ışınlanan hastalarda multiple üst servikal sinir kökleri yüksek doz radyasyona maruz kaldığından bu hastalarda önemli klinik değişiklikler oluşur.

Radyoterapi ile ilişkili pleksopati ışınlanan bölgeye göre servikal, brakiyal ve lumbosakral pleksusu etkileyebilir. Belirgin derecede ağrı ve fonksiyonel kayba neden olur. Radyasyon ile ilişkili pleksopatiji neoplastik pleksopatiden ayırmak güç olabilir. Brakiyal pleksusun üst trunkusu, radyasyon hasarının apikalde lokalize olması ve orta-alt gövdeye göre üst bölümün daha uzun yol kat ediyor olması nedeniyle daha açıktır.

2.5.2.iii. Radyoterapi ile ilişkili brakiyal pleksopati

Brakiyal pleksus, alt boyun bölgesi ile aksilla arasında yerleşmiş, proksimalde skalen kasların daha sonra klavikulanın ve distalde de pektoral kasların arasında ilerler (48). Pleksus, anatomik olarak kökler, trunkuslar, bölümler, kordlar ve son olarak periferik sinirler şeklinde ayrılabilirse de; kökler ve sinirler pleksusun parçaları olarak düşünülmemektedir. Ayrıca iki önemli periferik sinir, uzun torasik sinir ve dorsal skapular sinir de brakiyal pleksus proksimalinde direkt olarak köklerden köken almaktadırlar. Uzun torasik sinir C5-6-7 köklerinden köken almakta ve yalnızca

serratus anterior kasını inerve etmektedir. Dorsal skapular sinir ise primer olarak yalnızca C5 kökünden, az miktarda da C4 kökünden lifler alarak romboid kasları inerve etmektedir. Bu iki sinir çıktuktan sonra C5-T1 sinir köklerinin anterior ramusları supraklavikular bölgede biraraya gelirler ve brakial pleksusun 3 trunkusunu oluştururlar. Üst trunkus C5-6 köklerinden oluşur. C7 kökü orta trunkus olarak devam eder ve C8-T1 kökleri alt trunkusu oluşturur. Daha sonra her bir trunkus, klavikulanın orta 1/3'lük kesiminde anterior ve posterior bölümlere ayrılırlar. Bu bölümlerden, hemen klavikulanın altında aksilla bölgesinde kordlar oluşur. Üç posterior bölüm birleşerek posterior kordu oluştururlar. Üst ve orta trunkusun ön bölümleri lateral kordu oluşturmak üzere birleşirler ve anterior bölümlerin kalan kısımları da medial kord olarak devam ederler (Şekil-2.5.2.iii)



Şekil 2.5.2.iii. Brakiyal pleksus anatomisi (Doç. Dr. Barın Selçuk'tan izin alınarak kullanılmıştır)(48).

Radyoterapi ile ilişkili brakial pleksopati, parestezi, ağrı ve kolda güçsüzlük semptomları ile karakterize boyun ve supra ışınlanan hastalarda geç dönem komplikasyon olarak görülebilen, 1966 yılında tanımlanmış ve nadir olarak raporlanan bir bulgudur. Direk sinir hasarı ya da sinirin etrafında yer alan dokular da oluşan fibrozis sonucu kompresyona bağlı olduğu düşünülmektedir. Dokularda görülen morfolojik bulgular; nekroz, küçük arterlerin medyasında hiyalinizasyon, epi- ve perinöryumda kalınlaşma ve demiyelinizasyon, inflamatuvar hücreler, fibroblastlar ve çeşitli extrasellüler matriks komponentleri ile zengin fibrotik dejenere konnektif dokudur (49).

Fibrozisin oluşması yavaş bir süreçtir ve radyoterapi sonrası brakial pleksopati gelişim insidansı zamanla artmaktadır (50). Radyoterapi sonrası brakial nöropati gelişimi arasındaki medyan süre 1-4 yıl olarak rapor edilmiştir (51) ve zaman geçtikçe insidans artmaktadır. Bu konu ile ilgili literatürde yayınlanmış yayınların çoğu meme kanserli hastaların verileridir. Bajroviç ve ark. 140 meme kanserli hastayı brakial pleksopati yönünden takip etmiş ve radyoterapiden beş yıl sonra %96.1'inin, on yıl sonra %75.5'inin, onbeş yıl sonra %72.1'inin, on dokuz yıl sonra %46'sının pleksopati olmaksızın hayatını devam ettirdiğini saptamışlardır (52).

Radyoterapi ile ilişkili brakial pleksus toksisitesi insidansı çeşitli yayınlarda %2 olarak rapor edilmiştir (53-55).

Hastalar klinik olarak genellikle aynı taraf kolda duyu ve motor semptomlar ile hekime başvururlar. Ağrı nadiren görülür. Duyu bozukluğu olarak en sık görülen parestezidir. Parestezi hasta tarafından uyuşukluk, karıncalanma ve yanma duygusu ile ifade edilmektedir. Parestezinin lokalizasyonu bası altında kalan sinir köklerinin dağılımı ile uyumlu olarak genellikle ağrı ile benzer lokalizasyonda tanımlanmaktadır. Literatürde parestezinin genellikle 3. , 4. ve 5. parmaklarda daha sık gözlemlendiği bildirilmesine karşın tüm parmaklarda yaygın olarak rastlanan bir bulgudur. Ağrı ve parestezi olguların yaklaşık %95'inde görülürken motor semptomlar %10 kadarında görülmektedir. Chen ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 40 hastada (%12)

nöropatik semptomlar görülmüştür(55). En sık görülen semptomlar tek taraflı ağrı (%50), uyuşukluk/karınalanma (%40), motor kayıp ve kas atrofisidir (%25).

Brakiyal pleksopati tanısı klinik muayene, elektronöromyografi (ENMG), bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans inceleme (MRI) ve ultrasonografik inceleme ile konur. Radyolojik olarak BT’de hastaların bir kısmında fibrozis ile ilişkili artmış dansite görülebilir. Manyetik rezonans inceleme ise yumuşak doku ve sinirleri göstermesi açısından BT’den daha üstündür.

Radyoterapi ile ilişkili brakiyal pleksopatide ENMG bulguları çeşitli olabilir. Mayo klinikte yapılan bir çalışmada 35 hastanın % 88’inde pleksus boyunca ulnar medyan sinir stimülasyonu ile ulnar F-dalgalarında iletim bloğu olmuştur (57). Diğer bulgular duysal sinir aksiyon potansiyellerinde azalma ve tam kayıp, anormal fibrilasyon ve fasikülasyon ve motor unite aksiyon potansiyelleri, iğne EMG’de miyokimik boşalımdır.

Uygulanan konvansiyonel tedavi teknikleri, total dozun 60 Gy’den ve fraksiyon başına düşen dozun 2 Gy’den yüksek olması, tedavi alanlarının çakışması ve sıcak noktaların oluşması, heterojen yüksek doz alanları, reirradiasyon, radyoterapi ile eş zamanlı nörotoksik kemoterapi ajanlarının kullanılması brakiyal pleksopati riskini arttıran faktörlerdir. Üç boyutlu konformal tedavi ile brakiyal pleksopati insidansı azalmış görülse de brakiyal pleksus uygulanan dozun %130’unu alabilmektedir (58).

Bu nedenle supraklaviküler, aksiller alandaki sıcak doz noktaları azaltılmalı, fraksiyon başına yüksek doz kullanmaktan kaçınılmalı ve supraklaviküler alan ile tanjansiyel alanın birleşim noktası brakial pleksusun altına konulmaya çalışılmalıdır (59).

Brakiyal pleksusun tolerans dozu literatürde meme kanseri hastalarının verileri üzerinden elde edilmiştir ve Emami ve ark. tarafından 5 yılda %5 komplikasyon riski 62, 61 ve 60 Gy, %50 komplikasyon riski 77,76,75 Gy (sırasıyla 1/3,2/3,3/3 organ hacmi için) olarak tanımlanmıştır (56). Hall ve arkadaşlarının son dönemde yayınladıkları analiz de bu veriyi destekler niteliktedir. Yetmiş Gy ve üzeri dozlarda hastaların daha fazla nöropatik semptomları olduğunu saptamışlardır(60).

2.5.2.iv. Radyoterapinin kaslar üzerindeki etkileri

Radyasyonun tendon ve ligamanlar üzerinde ilerleyici fibroz, skleroz, elastisite kaybı, kısalma ve kontraktür yapıcı etkisi vardır. Radyasyon kasta fokal miyopatiye neden olabilir. Myopatik kaslar ağrılı spazmlara yol açar. Spazmlar hasta tarafından katılık ve sertlik olarak hissedilebilir. Bu durum baş-boyun kanserli hastalarda, sternokleidomastoid kas, skalen kaslar ve spinal aksesuar sinirin etkilenmesi sonucu boyunda ciddi spazm ve kontraktür oluşturan servikal distoni gibi hastalıklara yol açabilir. Kas spazmı ile ilişkili ağrı miyofasyal tetik noktaları ile çok benzerdir ve servikal paraspinal, mid-trapezius ve romboid kaslar gibi benzer anatomik lokalizasyonlarda oluşur. Bu nedenle fibromiyalji ve romatolojik hastalıklar ile karışabilir (46).

2.5.2.v.Radyasyonun yutma kasları üzerine etkisi

Yutkunma istemli ve istemsiz olmak üzere koordine hareket eden altı kraniyal sinirin ve otuzdan fazla kasın görev aldığı kompleks bir olaydır. Radyoterapi akut veya geç yan etki olarak yutkunma güçlüğüne neden olmaktadır. Baş-boyun tümörlü hastaların %66'sında tedavi öncesinde çeşitli derecelerde yutkunma güçlüğü zaten vardır(60). Tedavi öncesi tümörün volümü, yeri, etrafındaki dokulara uzanımı ve invazyonu, tedavi sonrası gelişen yutkunma güçlüğüne etki eden en önemli faktörlerdir. Hipofarenks ve larenks yerleşimli tümörlerde tedavi öncesi daha fazla yutkunma güçlüğü ve aspirasyon görüldüğü saptanmıştır (61). Tedavi sırasında gelişen akut yutkunma güçlüğü mukoza ve yumuşak doku hasarına bağlıdır. Bu inflamatuvar bir reaksiyona ve reaktif oksijen radikallerinin oluşumuna neden olmaktadır. Klinik olarak hastalarda mukozit, radyasyon dermatiti, yumuşak dokularda ödem gözlenmektedir. Ağrı ve koyulaşmış visköz mukus salgısı ve ağız kuruluğu da disfajiyi arttırmaktadır. Birçok hasta için tedavi sonrası 3 ay içerisinde akut semptomlar geçmiş ve yutkunma fonksiyonu geriye gelmiştir. Fakat sitokinlerin devam eden salınma süresi dokularda etkisini sürdürmeye devam eder ve dokular sonunda fibrotik ve sert bir hal alarak fonksiyonlarını kaybederler.

Radyoterapinin yutkunma fonksiyonu üzerine etkisini araştıran prospektif çalışmalarda farengeal konstriktör kaslar, glottik ve supraglottik larenksin kemoradyoterapi sonrası anatomik ve fonksiyonel olarak değiştiğini ve bu bölgelerin aldığı radyoterapi dozları ile disfaji arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir (62,63). Cağlar ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada larenks ve inferior konstriktör kasın almış olduğu ortalama doz ve larenksin 50 Gy'in üzerinde alan volümü ile aspirasyon riski arasında belirgin bir ilişki saptanmıştır (64). Levendag ve ark. superior ve inferior konstriktör kasların aldıkları ortalama doz ile ciddi disfaji gelişme riski arasında belirgin bir korrelasyon olduğunu göstermişlerdir. Eklenen her 10 Gy için disfaji gelişme riski %19 artmaktadır(65).

2.5.2.vı .Radyasyonun temporomandibular eklem üzerine etkisi

Temporomandibular eklem (TME) dış kulak yolunun hemen önünde, temporal kemiğin altındaki mandibular fossa ile mandibula kondili arasında yer alır. Morfolojik olarak kişiden kişiye ve aynı kişide sağ ve sol eklemlerin birbirlerine göre değişkenlik gösteren, menteşe ve kayma hareketi yapan, kayma eksenli bileşik bir eklemdir. Trismus; cerrahi, radyoterapi ya da pterogoid ve masseter kasları tutmuş ileri evre bir baş-boyun tümörüne bağlı olarak temporomandibular eklem hasarı ve yutkunma ile ilgili mastikatör kasların fibrosize uğraması sonucu ağız açıklığının kısıtlanmasıdır. Tam bir tanımı olmamakla birlikte genel olarak interincisor uzaklığın < 35 mm'nin altında olması olarak tanımlanır. Dijkstra ve ark.'nın 2005 yılında yaptıkları çalışmada cut-off noktası 35 mm ve altı olarak saptanmıştır(66). Radyoterapiye bağlı trismus gelişmesinin net mekanizması bilinmemekle birlikte TME'nin, pterogoid kasın ve masseter kasın yüksek dozda ışına maruz kalması sonucu olduğu düşünölmektedir. Pterogoid kaslara verilen her 10 Gy dozun trismus gelişimi olasılığını %24 arttırdığı gösterilmiştir (67). Başka bir çalışmada masseter ve pterogoid kasın 55 Gy ve üzeri doz aldığıında trismus insidansı %47 olarak belirtilmiştir(68). Trismus gelişimini önlemek için TME'nin aldığı dozu 50 Gy ile sınırlamak önerilmiştir (69). Radyoterapi sonrası trismus gelişme insidansı yayınlanmış serilerde %5-%38 arasında değişmektedir (66,70,71). Trismus beslenme alımını, oral hijyeni ve konuşmayı bozarak hastaların yaşam kalitesini etkilemektedir.

2.5.3. Temporal lob nekrozu

Temporal lob nekrozu radyoterapi sonrası görülen en ciddi komplikasyonlardan biridir. 66 Gy konvansiyonel RT sonrası 10 yılda görülme sıklığı %4,6 iken, 2 Gy üzeri dozlarda bu oran %33'lere kadar çıkmaktadır (72,73). Tanı genellikle zordur. Hastaların %39'u hafif dereceli baş dönmesi, unutkanlık, kişilik değişiklikleri, %31'i temporal lob epilepsi bulguları ile başvururken %16'sı asemptomatiktir (74). IMRT ile günlük 2.12 Gy/fr'dan 70 Gy, 2 Gy/fr'dan 66-74 Gy ve 2.17 Gy 76 Gy dozlarda %3-4 sıklıkla bildirilmiştir (75-77). Fraksiyon dozunun 2.2 Gy'i geçtiği serilerde insidansı %12-14'lere çıkmaktadır (78). Bu nedenlere fraksiyon başına yüksek doz vermekten kaçınmak gerekir.

2.5.4. Kranial sinir hasarı

Nazofarenks kanserinde radyoterapi sonrası kranial sinir paralizi oluşması için uzun bir latent period gerekir. Bu uzamış seyir ve nadir görülmesi nedeniyle bu konu hakkında yeterli bilgi yoktur. Tanı anında semptomatik kranial sinir tutulumu ve primer tümöre uygulanan doz kranial sinir çiftlerinden II-VI 'da paralizisi ile ilişkili iken, radyoterapi tekniği (yüksek boyun dozu), total doz ve parafarangeal aralığa ek doz alan hastalarda gelişen radyasyon fibrozu kranial sinir çiftlerinden IX-XII'nin paralizisi ile ilişkilidir. Bu hastalarda sıklıkla görülen semptomlar konuşmada yavaşlama, boyun kaslarında seyirme ya da disfajidir.

2.5.5. Tükrük bezi hasarı

Baş-boyun bölgesine radyoterapi uygulanan hastalarda en sık görülen komplikasyonlardan biri tükrük bezi hasarına bağlı oluşan kserostomidir (79-81).78,79,80). Bu hastalarda tükrük salgısının azalması dental hijyenin bozulmasına, çiğneme ve yutkunmada zorluğa neden olarak hayat kalitesinin bozulmasına neden olmaktadır. Stimülasyon durumunda tükrük bezi salgısının çoğunluğu parotis bezi tarafından yapılırken dinlenme durumunda daha çok submandibular bez çalışır.

Tükrük bezlerine radyasyonun yapmış olduğu hasar ilk olarak 1911 yılında Bergonie tarafından tanımlanmıştır. Bu hasarın mekanizması tam olarak anlaşılamamakla

birlikte bugün için kabul edilen parotis bezinin diğer majör tükürük bezlerinin radyodirenci yanında radyosensivitesinin yüksek olmasıdır (82). Yapılan çalışmalar ışınlama sonrası seröz hücreler yıkılırken mukus hücrelerin korunduğunu göstermiştir (83-85). Parotis bezinin seröz hücrelerden zengin olması yüksek radyosensivitesinin nedenini açıklamaktadır.

Tükürük miktarı radyoterapinin ilk haftalarından itibaren azalmaya başlar ve 6-8 hafta sonunda güç ölçülebilir bir miktara iner. Ağız kuruluğu, tükürük bezinin radyasyona maruz kalan hacmine, toplam radyasyon dozuna ve hastanın özelliklerine bağlı olarak birkaç ay veya yıl boyunca sürebilir ya da bir daha hiç düzelme izlenmeyebilir. Kserostomi, subjektif ya da objektif uyarılmış/uyarılmamış tükürük akışı gibi farklı doz-volüm parametleri ile karşılaştırılmıştır. Özellikle ortalama parotis bezi dozu tükürük salgısı yapımı ile ilişkili bulunmuştur. Tükürük akımı ortalama 10-15 Gy dozların altında minimal azalırken, 20-40 Gy dozlarda kademeli olarak azalır, 40 Gy üzerinde ise belirgin azalmış olarak saptanmıştır (86,87). Kserostomi riski en az bir parotis bezi veya submandibular bez korunduğunda da azalmaktadır. Portaluri ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada karşı parotisin 30 Gy altı doz aldığı hastalarda hiç ya da çok hafif subjektif ağız kuruluğu rapor edilmiştir.

Eğer en az bir parotis bezinin ortalama dozu 20 Gy altında ya da her iki bezin ortalama dozu 25 Gy ve altında olursa ciddi kserostomi (bazalden %25 daha az tükürük fonksiyonu) önlenir. Benzer şekilde submandibular bezin dozunu 35 Gy ve altında tutarak da kserostominin önlenileceği düşünülmektedir (88).

2.5.6. Endokrin sistem yan etkileri

Hipotalamo-hipofizer aksta radyoterapi ile ilişkili hasara bağlı en sık görülen endokrin sekel kadın hastalarda hiperprolaktinemiye bağlı amenore, galaktore ve hipotiroidi ve hipoadrenalizmdir.

2.5.6.i. Tiroid bezi

Radyoterapi ile ilişkili hipotiroidi, hipotalamik-hipofizer aks hasarına bağlı olarak santral ya da tiroid bezinin kendisinin hasarı nedeniyle gelişebilir. İnsidansı %14-67 arasında rapor edilmiştir (89,90). İnsidansın geniş bir aralıkta seyretmesi RT dozunda

heterojenite ve farklı takip zamanları nedeniyledir. Hipotiroidi tanımı da merkezden merkeze değişebilmektedir. Klinikte hastalar depresyon, soğuk intoleransı, kilo alma, kuru saç, saç dökülmesi ve yorgunlukla başvururlar. Boynuna ve kafa tabanına radyoterapi alan hastalarda tiroid fonksiyonları ilk 2 yıl 6 ayda bir kontrol edilmelidir. Wu ve arkadaşlarının 408 nazofarenks kanseri hastası üzerinde yaptıkları prospektif çalışmada 10 yılda hipotiroidi görülme oranı %19,1 olarak belirtilmiştir (92). 20 Gy gibi düşük dozlarda dahi hipotiroidi oluşabilirken tiroidin 30-45 Gy aldığı durumlarda daha sık rapor edilmiştir (92). 30 Gy'den(V30) fazla alan volümün yüzdesi hipotiroidi gelişimi için prediktiftir (93).

2.5.7. Vasküler sistem van etkileri

2.5.7.i. Karotis stenozu

Karotis stenozu baş-boyun ışınlanan hastalarda görülen fatal olabilecek ve semptomlar gelişinceye kadar tanı konulmayan bir komplikasyondur. Ciddi karotis stenozunda radyoterapi sonrası geçen zaman önemli bir bağımsız değişkendir. Moritz ve ark.'nın yaptığı çalışmada 50 Gy'in üzerinde doz alan hastaların %30'unda radyoterapiden 28 ay sonra orta ve ciddi derecede karotis hastalığı görülmüştür (94). Bu nedenle özellikle yüksek riskli hastalarda (60 yaş üzeri, sigara içen, hipertansiyon, hiperkolesterolemisi olan hastalarda) tarama amaçlı ultrasonografi yapılabilir.

2.5.8. İşitme organı üzerine van etkileri

İşitme kaybı özellikle sisplatin kullanımı sonrası sıklığı artmış olarak gözlenen radyasyonun iyi bilinen bir komplikasyonudur ve %42 oranlarında görülebilmektedir (95). Radyoterapi, kohlea veya akustik sinirde hasara neden olarak sensörinöral tip işitme kaybı yapmaktadır. Quantec raporunda işitme kaybını en aza indirmek için kohleanın aldığı ortalama total dozun 45 Gy ve altı hatta 35 Gy'in altında olması önerilmektedir(96). Kohleanın volümü çok küçük olduğundan doz-hacim ilişkisi yapılamamakta eldeki verilerden kesin bir eşik doz belirlenmemektedir. Hastaya cisplatin kemoterapisi verilecek ise kohlea dozuna daha çok dikkat edilmelidir. Bunların dışında hasta ile ilişkili faktörler olarak ileri yaş ve bazal işitme fonksiyonu da değerlendirmeye alınmalıdır.

2.5.9. Görme üzerine etkisi

Radyoterapinin görme organları üzerindeki en sık görülen geç yan etkileri; katarakt, kronik kuru göz sendromu, retinopati ve optik nöropatidir. Özellikle optik sinir ve kiazma kafa tabanı ışınlanan hastalarda organ hasarı açısından riskli, tedavi dozlarını kısıtlayıcı yapılardır. Bu organlara verilen hasar geri dönüşümsüz olarak körlüğe neden olabilir (97).

Katarakt gelişimini önlemek için lens dozu 5 Gy'in altında tutulmalıdır (98). Retinanın yarısı ve daha fazlasının 45-55 Gy arası doz aldığı hastalarda %53 oranında retinopati bildirilmiştir (99). Retinopati insidansı retinanın aldığı toplam doz ve fraksiyon başına düşen dozun artırılması ile artmaktadır.

Radyoterapi ile ilişkili optik nöropatinin (RION) görülme aralığı 7 ay ile 14 yıl arasında değişmektedir. Emami ve ark.'nın 50 Gy için 5 yılda %5 körlük riski olasılıkları yetersiz bir veri olarak gözükmektedir. Quantec analizinde $D_{max} < 55$ Gy ve fraksiyon dozu < 2 Gy için RION insidansı $< \%2$ olarak bildirilmiştir (97). 55-60 Gy dozlarda risk (%3-7) artmakta, 60 Gy ve üzeri dozlarda ise ($> \%7-20$) belirgin hale gelmektedir.

2.5.10. Ağız ve diş bozuklukları, mandibula nekrozu

Osteoradyonekroz baş-boyun kanseri nedeniyle ışınlanmış hastalarda dokuda vasküler kan akımının azalmasına bağlı hipovasküler ve hipoksik alanların gelişmesi sonucu oluşur. Radyoterapi bitiminden 3-6 ay sonra gelişir, bazı hastalarda yıllar sonra da görülebilir. Nekroz, fistül ve enfeksiyon gelişimine neden olup cerrahi müdahale ve rekonstrüksiyon gerektirecek kadar ilerleyebilir(100)

Literatürde radikal ve postop radyoterapi sonrası sıklığı % 0.4 ile % 56 arasında değişmektedir (101). Bu hastaların tüm hayatları boyunca ORN gelişme riski yaklaşık olarak %15'dir. 1990 ile 2008 yılları arasında ORN gelişimini rapor eden 43 çalışmayı inceleyen bir sistemik araştırmada uygulanan RT tekniğine göre prevalansı konvansiyonel %7,4, IMRT %5,1, kemoradyoterapi %6,8 ve brakiterapi %5,3 olarak belirtilmiştir(100)

Mandibula oral kavite ve orofarenks tümörleri ile ilişkisi ve kan akımı maksilladan daha az olduğundan ORN'nin en sık görüldüğü yerdir (101). Mandibulanın önemli bir hacminin kümülatif dozunun 66 Gy'i geçmemesine dikkat etmek gerekir (102). Maksiller osteonekroz ise nadir olarak genellikle nazofarenks kanseri hastalarında 70 Gy ve üzeri dozlarda görülür (103).

2.6. Klinik Verilerin Işığında Normal Dokuların Doz Volüm Analizleri

Radyoterapide normal dokuların güvenli doz aralıkları için klinisyenlerin kendi deneyimlerini ve kararlarını kendi başlarına verdikleri tarihsel dönem içerisinde 3-boyutlu tedavinin gelişmesi ile herkesin aynı şekilde faydalanabileceği normal doku doz-limit veri rehberi ihtiyacı doğmuştur. 1991 yılında Emami ve ark.ları o güne kadar var olan veriyi toplayarak bir yayın sunmuşlardır (57). O tarihten bu yana radyoterapi toksisiteleri ile ilgili birçok yayın çıkmıştır ve Emami verilerinin artık yetersiz de bulunması nedeniyle 2007 yılında ASTRO (American Society for Therapeutic Radiology and Oncology) ve AAPM (American Association of Physicists in Medicine)'in desteği ile bir kurul oluşturulmuş ve QUANTEC(quantitative analysis of normal tissue effects in the clinic) raporu 2010 yılında yayınlanmıştır (103).

Günümüzde klinikte bu doz volüm limitleri klinisyenlere yol göstermektedir. Baş-boyun ışınlanan hastalarda dikkat edilmesi gereken organların doz-limitleri aşağıdaki tablolarda özetlenmiştir (Tablo 2.6.1 ve Tablo 2.6.2)

Tablo 2.6.1.Emami, baş-boyun bölgesi normal doku doz sınırlamaları(57)

Organ	TD 5/5			TD 50/5		
	Tüm hacim	2/3	1/3	Tüm hacim	2/3	1/3
Brakial Pleksus	6000	6100	6200	7500	7600	7700
Larenks(nekroz)	7000	7000	7900	8000	8000	9000
Larenks(ödem)	4500	4500	-	8000	-	-
Optik kiazma	5000	-	-	6500	-	-
Optik sinir	5000	-	-	6500	-	-
Lens	1000	-	-	1800	-	-
Parotis	3200	3200	-	4600	4600	-
Spinal kord	(20 cm) 4700	(10 cm) 5000	(5 cm) 5000	-	(10 cm) 7000	(5 cm) 7000
TME- mandibula	6000	6000	6500	7200	7200	7700
Tiroid	4500			8000		
Kulak (Akut Seröz Otit)	3000	3000	3000	4000	4000	4000
Kulak (Kronik Seröz Otit)	5500	5500	5500	6500	6500	6500

Kısaltmalar; TD 5/5: 5 yılda % 5 komplikasyon gelişme riski, TD 50/50: 5 yılda %50 komplikasyon gelişme riski.

Tablo 2.6.2.Quantec'e göre baş-boyun bölgesi normal doku doz sınırlamaları(104)

Kritik Organ	Volu m	Doz/Vo lum	Maksimu m Doz	Toksisite Oranı(%)	Toksisite Sonucu
Optik sinir/kiazma			< 55 55-60 >60	<%3 %3-7 >%7-20	Optik Nöropati Optik Nöropati Optik Nöropati
Spinal kord			50 60 69	0,2 6 50	Myelopati Myelopati Myelopati
Kohlea	Mean	<=45 Gy		<30%	Sensorinöral Tıp İşitme Kaybı
Parotis,bilateral	Mean	<=25 Gy		<20%	Uzun dönem tükrük fonksiyonu<25%
Parotis,bilateral	Mean	<=39 Gy		<50%	Uzun dönem tükrük fonksiyonu <25%
Parotis,unilateral	Mean	<=20 Gy		<20%	Uzun dönem tükrük fonksiyonu <25%
Farengal Konstriktör kaslar	Mean	<=50 Gy		<20%	Semptomatik disfaji ve aspirasyon
Larenks			<66 Gy	<20%	Vokal disfonksiyonu
Larenks	Mean	<50 Gy		<30%	Aspirasyon
Larenks	Mean	<44 Gy		<20%	Ödem
Larenks	V50	<27%		<20%	Ödem

3.GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Çalışmanın Tasarımı

Bu çalışma Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi İlaç Dışı Araştırma Etik Kurulu'nun 09.2012.0219 sayılı izniyle gerçekleştirilmiştir. Ocak 2004-Mart 2012 tarihleri arasında Marmara Üniversitesi Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda lokal ileri evre nazofarenks kanseri tanısıyla primer kemoradyoterapi görmüş 50 hasta geriye dönük olarak incelendi. Hastalardan poliklinik takipleri sırasında şikâyeti ve semptomu nedeniyle incelenmiş olan 29 hasta davet edildi. Bu hastalardan anket yapmayı kabul ederek gönüllü onam formunu dolduran 27'si çalışmaya alındı. Çalışmanın tasarımı Tablo 3.1'de özetlenmiştir.

Tablo 3.1. Çalışmanın Tasarımı

1. Dosya bilgisinden demografik verilere ve var olan organ spesifik incelemelere ulaşılması	A. Nöromusküloskeletal sistem değerlendirmesi -Sinir sistemi muayenesi ve temporal lob değerlendirmesi -Temporomandibular eklem, brakial pleksus, kranial sinir muayeneleri; servikal kasların motor muayenesi ve eklem hareket açıklığı (EHA) değerlendirmesi; brakiyal pleksusa yönelik ENMG incelemesi; boyun ağrısı varsa vizüel analog skala (VAS) puanı B. Ağız kuruluğu değerlendirmesi (klinik sorgulama) C. Tiroid bezi, hipotalamo-hipofizer sistem değerlendirmesi D. Karotis stenozuna yönelik boyun ultrasonografik incelemesi E. İşitme değerlendirmesi (işitme testi) F. Görme değerlendirmesi
2. Anket değerlendirmelerinin yapılması	-Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği (HAD), -EORTC C-30, H&N -35 ölçekleri, -Ağız Kuruluğu Değerlendirme Anketi
3. Konturlama ve doz hesaplarının yapılması	-Brakiyal pleksus'un, servikal fleksiyon-ekstansiyon ve lateral rotasyondan sorumlu kasların konturlanması - Brakiyal pleksus, servikal kaslar, temporomandibular eklem, parotis bezleri ve tiroid bezlerinin doz-volüm histogramlarının analizi

Buna göre hastalardan Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeğini (HAD), EORTC C-30, H&N-35 ölçeklerini ve ağız kuruluğu değerlendirme anketlerini doldurmaları istendi. Bu hastaların dosyalarından nörolojik, baş-boyun bölgesine ait kas-iskelet sistemi ve sistemik muayene verilerine ulaşıldı. Hastalardan gerekli görülüp istenmiş elektronromiyografi (ENMG), ultrasonografi (USG), işitme testi ve laboratuvar gibi ileri tetkik sonuçları da toplandı. Üç boyutlu tedavi planlama sisteminde ilgili organlara ait yeniden konturlama ve doz hesapları yapıldı. Bu sonuçlar dosyadan alınan verilerle karşılaştırılarak analiz edildi.

3.2. Radyoterapi ve Kemoterapi Protokolü

3.2.1 Radyoterapi (RT)

Çalışmamızdaki hastalar lineer hızlandırıcıda (Saturn 42, 800 serisi, General Electric, Buc, Fransa), 6 MV veya 18 MV foton enerjisi ile ve gerektiğinde uygun elektron enerjisi kullanılarak günlük fraksiyon dozu 1.8-2 Gy ve günde tek fraksiyon olmak üzere haftada toplam beş fraksiyon olacak şekilde ışınlanmış idi. Tedavi tekniği 25 (%85) hastada üç boyutlu konformal tedaviyle, 2 hasta konvansiyonel (iki yan alan ve bir supraklaviküler alan; faz II tedavi iki-üç alan) ve 2 hastada yoğunluk ayarlı radyoterapi idi. Hastalara tedavi öncesi sırtüstü pozisyonda, kişiye özel termoplastik uzun maske hazırlanarak 5 mm kesit aralığı olacak şekilde bilgisayarlı tomografi (BT) çekilmişti. Kesitler DICOM aracılığıyla radyoterapi planlama sistemi (Eclipse, v8.0 Varian, Voss, ABD)'ne aktarılmıştı. Hedef hacimlerin tamamı (gross tümör hacmi-GTV, klinik tümör hacmi-CTV, planlanan tümör hacmi-PTV) ve normal dokular Uluslararası Radyasyon Birimleri Komitesi (ICRU)'nin 50 ve 62 numaralı raporlarına göre tanımlanmıştı (105). Buna göre tümörün yerleşim yeri (nazofarenks tümör loju) ve lenfatikler (parafarengeal, retrofarengeal, level I-V lenfatikler ve supraklaviküler lenfatik alan) hedef hacimlerin içindeydi.

3.2.2. Eş zamanlı kemoterapi (KT)

Yirmi altı hastaya eş zamanlı KT, RT öncesi cisplatin (75 mg/m²/gün, 500 cc SF içersinde 90 dakikada infüzyon) 3 haftada bir verilmişti. Bir hasta haftalık karboplatin (75mg/m²/gün) almıştı. 7 hastada (%25) eş zamanlı kemoterapi grad 3

toksosite nedeniyle kesilmişti. RT öncesi 18 hasta (%64,3) hasta neoadjuvan docetaxel, sisplatin, 5-FU kemoterapisi almıştı.

3.3. Anket Değerlendirmeleri

3.3.1. Hastane Anksiyete ve Depresyon (HAD) Ölçeği

Hastane Anksiyete Depresyon Ölçeği-HAD (Hospital Anxiety Depression Measure): Zigmond ve Snaith (1983) tarafından hastada anksiyete ve depresyon yönünden riski belirlemek, düzeyini ve şiddet değişimini ölçmek için geliştirilmiştir. Ölçeğin Türkiye’de geçerlilik güvenilirlik çalışması Aydemir ve ark. (1997) tarafından yapılmıştır(105). Bedensel hastalığı olan hastalar ve birinci basamak sağlık hizmetlerine başvuranlar için tanı koymak amaçlı değil anksiyete ve depresyonu kısa sürede tanılayıp risk grubunu belirlemek için kullanılır. Toplam 14 sorudan yedisi (tek sayılar) anksiyeteyi ve yedisi (çift sayılar) depresyonu ölçmektedir. Yanıtlar dörtlü Likert biçiminde ve 0-3 arasında puanlanmaktadır. Ölçekte her maddenin puanlaması farklıdır. 1., 3., 5., 6., 8.,10., 11. ve 13. maddeler giderek azalan şiddet gösterirler ve puanlama 3, 2, 1, 0 biçimindedir. Öte yandan 2., 4., 7., 9., 12. ve 14. maddeler ise 0, 1, 2, 3, biçiminde puanlanırlar. Anksiyete alt ölçeği için 1., 3., 5., 7., 9., 11. ve 13. maddeler toplanırken; depresyon alt ölçeği için 2., 4., 6., 8., 10., 12. ve 14. maddelerin puanları toplanır. Hastaların her iki alt ölçekten alabilecekleri en düşük puan 0, en yüksek puan 21’dir. HADÖ’nin Türkçe formunun kesme noktaları anksiyete alt ölçeği (HAD-A) için 10, depresyon alt ölçeği (HAD-D) için 7 olarak saptanmıştır (106).

3.3.2. EORTC QLQ-C30 Yaşam Kalitesi Ölçeği

EORTC QLQ-C30 versiyon 3.0;15 bir global sağlık durumu ve yaşam kalitesi skalası, beş fonksiyonel skala ve üç semptom skalasını 30 soru ile değerlendiren çok boyutlu bir ankettir (106). Fonksiyonel skalalar; fiziksel, rol, kognitif, emosyonel ve sosyal fonksiyonları içermektedir. Semptom skalalarında ise halsizlik, ağrı ve bulantı kusma değerlendirilmektedir. Ayrıca dispne, insomnia, iştah kaybı, konstipasyon, diare ve maddi zorluk durumu birer soru ile ölçülmektedir. Fonksiyonel ve global sağlık durumu ile semptomlara ait ilgili skorlar EORTC QLQ-C30 skora el kitabına uygun şekilde hesaplanmıştır. Her bir parametrenin 0 ile 100 arası bir skoru

vardır. Fonksiyonel skaladaki yüksek skor iyi sağlık durumunu gösterirken semptom skalasındaki yüksek skor semptomun fazlalığını göstermektedir.

3.3.3. EORTC QLQ-HN35 -Yaşam Kalitesi leği

Bas boyun kanser leği, EORTC QLQ-HN35 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Questionnaire module to be used in Quality of Life assessments in Head and Neck Cancer) baş ve boyun kanserli hastaların yaşam kalitesini daha iyi değerlendirebilmek amacıyla EORTC QLQ C-30'a ek anket formu olarak geliştirilmiştir (108). Toplam 35 sorudan olusmaktadır. On sekiz semptom leği içerir. Bunlar; ağrı (31–34), yutma (35–38), duyuusal problemler (43,44), konusma problemleri (46,53,54), sosyal ortamda yemek yeme sıkıntısı (49–52), sosyal ortamda ilişki kurma sıkıntısı (48,55–58), cinsel isteksizlik (59,60), diş (39), ağız açıklığı (40), ağız kuruluğu (41), tükürük yapışkanlığı (42), öksürme (45), kendini hasta hissetme (47), ağrı kesici ilaç kullanımı (61), ek besleyici madde alımı (62), beslenme hortumu kullanımı (63), kilo kaybı (64), kilo alımı (65) soruları ile temsil edilmektedir. Avrupa ve Amerika'da baş boyun kanserli geniş hasta poplasyonundaalışıldıktan sonra geçerlilik kazanmıştır.

EORTC QLQ-H&N35 leğinin skorlanması EORTC QLQ-C30 Version 3.0 semptom skorlanmasında anlatılan formül ile yapılmaktadır.

Hastalar tarafından doldurulan her iki anket EORTC QLQ-C30 skorumlama kılavuzu kullanılarak fonksiyonel, semptom, genel sağlık skorları belirlenmiştir. Hastaların fonksiyonel skor, semptom skoru ve genel sağlık skorundan alabilecekleri toplam en düsük puan 0, en yüksek puan ise 100'dr. Hastaların fonksiyonel, genel sağlık skorlarından yüksek puan, semptom skorlarından düşük puan almaları yaşam kalitesinin yüksek olduğunu göstermektedir.

3.3.4. Ağız kuruluğu anketi

Daha önce kliniğimizalışmalarında kullanılmış olan ve toplam beş sorudan oluşan Likert tipi semikantitatif bir testtir.

3.4. Yan Etki İncelemeleri

3.4.1. Nöromusküloskeletal sistem değerlendirmesi

Her hastaya kranial sinir ve servikal kasların motor muayenesi, eklem hareket açıklığı (EHA) değerlendirmesi yapılmış ve boyun ağrısı varsa vizüel analog skala (VAS) ile değerlendirilmiştir. Üç boyutlu konformal ve IMRT tekniği ile tedavi edilmiş ve planlama sistemimizde tedavi planlarına ulaşılabilen 24 hastanın servikal fleksiyon ve rotasyon yaptıran bilateral sternokleidomastoid (SKM) kasları; ekstansiyondan sorumlu trapezius, splenius capitis, semispinalis capitis kasları; lateral fleksiyondan sorumlu ön, orta, arka skalen kasları konturlanmıştır. Minimum, maksimum, ortalama ve ortanca dozları not edilmiştir. Konturlama basamakları ek 1’de verilmiştir

3.4.1.i.Brakiyal pleksusun değerlendirilmesi

Üç konformal ve IMRT tekniği ile tedavi edilmiş ve planlama sistemimizde tedavi planlarına ulaşılabilen 24 hastanın sağ ve sol BP’ları ayrı ayrı RTOG’nin 2008 yılında yayınladığı protokole uygun olarak konturlanmıştır (ref). Konturlama basamakları ek 1’de verilmiştir

3.4.1.ii.Elektronöromiyografi

İnceleme için Alpine BioMed EMG cihazı kullanılmış olup elektronöromiyografi uygulaması araştırmada yer alan Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon uzmanı tarafından yapılmıştır. Motor sinir iletim çalışmaları (SİÇ) kayıtlamalarında yüzeysel elektrod kullanılmış ve kayıtlama aktif elektrod kasın en şişkin yerine, referans elektrod tendon üzerine yerleştirilerek gerçekleştirilmiştir. Ön tanıya göre üst ekstremitede medyan, ulnar, motor sinirler çalışılmıştır. Duysal SİÇ yüzeysel elektrod kullanılarak antidromik yöntemle yapılmıştır. İnceleme sırasında cilt ısısının ayak ve el dorsumunda minimum 32⁰C üzerinde olmasına dikkat edilmiştir. İğne EMG incelemesi esnasında 0.45 mm çapında, 50 mm uzunluğunda 26 gauge Konsantrik İğne Elektrod (KİE) kullanılmıştır. Normal kas icinde KİE 300-500 ms giriş aktivitesi yaratacak 0,5-1cm lik iğne hareketleri ile kaslar incelenmiştir. Her hastaya SİÇ yapılmış; ancak kas gücü muayenesi, duyu muayenesi ve DTR muayenesi

normal olup klinik muayenesinde brakial pleksus hasarı yönünde bulgu bulunmayan hastalarda ve karpal tunel sendromu (KTS) gibi SİÇ ile tanı konulan durumlarda iğne EMG yapılmamıştır.

3.4.3. Temporomandibular eklem (TME) değerlendirmesi

Tüm hastaların interinsizyonel aralık ölçümleri yapılmıştır. Üç boyutlu konformal ve IMRT tekniği ile tedavi edilmiş ve planlama sistemimizde tedavi planlarına ulaşılabilen 24 hastanın TME, masseter ve medyal pteregoid kasları konturlanmıştır. Minimum, maksimum, ortalama ve ortanca dozları not edilmiştir. Konturlama basamakları ek 1’de verilmiştir

3.4.4. Ağız kuruluğu değerlendirmesi

Her hastaya ağız kuruluğu anketi uygulanmıştır. Semptom ve bulguları CTC.v3.0’a göre derecelendirilmiştir(ref). Üç boyutlu konformal ve IMRT tekniği ile tedavi edilmiş ve planlama sistemimizde tedavi planlarına ulaşılabilen 24 hastanın daha önceden konturlanmış bilateral parotis bezi minimum, maksimum, ortalama ve ortanca dozları not edilmiştir.

3.4.5. Diğer değerlendirmeler

Tüm hastaların dosya verileri retrospektif olarak incelenerek temporal lob nekrozuna ait semptom ve kranial MR bulguları, endokrin sisteme ait daha önce yapılmış laboratuvar bulguları, vasküler sistem değerlendirmesine yönelik boyun karotis doppler USG bulguları, daha önce yapılmış olan işitme testleri sonuçları incelenmiş ve görme ile ilgili şikayetleri sorgulanmıştır.

Derecelendirme CTC v3.0’a göre yapılmıştır (109).

3.5. Doz Hacim Değerlendirmeleri

Normal doku (kritik organ) olarak brakial pleksus RTOG’nin 2008 yılında hazırladığı ve validasyonunu gerçekleştirdiği yayına uygun olarak konturlandı (60). Brakial pleksus, parotis bezleri, tiroid, temporomandibular eklem ve servikal boyun kaslarının aldıkları dozlar doz-volüm histogramı (DVH) yardımıyla incelendi. Konturlamaların tamamı Ekler kısmında verilmiştir.

3.6. İstatiksel Analiz

İstatiksel analizlerde brakial pleksus dozları ile EMG bulguları, temporomandibular eklem ve masseter, medial pteregoid kaslar ile trismus, eklem hareket açıklığı dereceleri ile bu hareketlerden sorumlu kasların minimum, maksimum, ortalama ve ortanca değerleri karşılaştırıldı. Bu karşılaştırmada iki grup arası farkların incelendiği t-testi (paired sample t-test) kullanıldı. Tüm analizlerde anlamlılık için $p < 0.05$ değeri seçildi.

4. BULGULAR

4.1. Tedavi ve Hasta Özellikleri

Ortanca takip süresi 61 ay (aralık, 18-11 ay) idi. Nazofarenks ve primer kitleye uygulanan medyan eksternal RT dozu 70 Gy (aralık, 61-73 Gy) idi. Toplam 26 (%96) hastaya eş zamanlı KT verilmişti. İki hastaya eksternal RT sonrası nazofarenks ve primer kitleye yönelik Gamma Knife radyocerrahisi ile (8 Gy ve 10 Gy / %50'lik izodoza) boost uygulanmıştı. Bir hasta lokal nüks nedeniyle ikinci seri RT ve KT almıştı. Aynı hastada progresyon izlenmesi üzerine Gamma Knife radyocerrahisi (13 Gy/%50'lik izodoza) uygulanmıştı. Tüm grupta beş yıllık lokal kontrol %96.2 idi. Çalışmaya alınan hastalara ve hastalığa ait özellikler Tablo 4.1'de verilmiştir.

Tablo 4.1. Hasta ve hastalığa ait özellikler

Değişken	N	%
Yaş		
Ortanca	55	
Aralık		21-73
Cinsiyet		
Erkek	19	70
Kadın	8	30
Evre		
II	6	22.2
III	17	63
IVA-B	4	14.8
Patoloji (WHO)		
I	2	7.4
II	12	44.4
III	13	48.1
Neoadjuvan KT	18	66.7

4.2. ANKET SONUÇLARI

4.2.1. Hastane Anksiyete Depresyon Ölçeği (HAD)

Çalışmaya katılan hastalardan 24 (%88) tanesi anketi doldurmuştur. Grup ortalamaları anksiyete için 4 (aralık, 0-18) ve depresyon için 2.2 (aralık, 0-11) idi.

4.2.2. EORTC QLQ C-30 Ölçeği

Tüm hastalar EORTC C30 anketini doldurmuştur. Sonuçlar Tablo 4.2.2'de özetlenmiştir.

Tablo 4.2.2. EORTC QLQ-C30 Yaşam Kalitesi Anketi Skorları

Ölçek adı	Ortalama Skor	Ortanca Skor	Aralık
Genel Sağlık Durumu	78.1	83.3	33.3-100.0
Fonksiyonel Ölçek			
Fiziksel fonksiyon	84	86.6	40.6-100.0
Uğraş fonksiyonu	98.2	100	66.6-100.0
Duygusal fonksiyon	91.3	100	41.6-100.0
Kavrama fonksiyonu	86.1	100	0.0-100.0
Sosyal fonksiyon	86.7	100	0.0-100.0
Semptom Ölçeği			
Yorgunluk	21.8	11.1	0.0-88.8
Bulantı ve kusma	0.0	0.0	0.0-0.0
Ağrı	1.09	0.0	0.0-100.0
Dispne	22.9	0.0	0.0-33.3
Uykusuzluk	11.4	0.0	0.0-66.6
İştah kaybı	22.9	0.0	0.0-33.3
Konstipasyon	12.6	0.0	0.0-100.0
Diyare	11.4	0.0	0.0-33.3
Mali zorluklar	20.6	0.0	0.0-100.0

4.2.3. EORTC QLQ HN35 Yaşam Kalitesi Anketi Skorları

Tüm hastalar EORTC QLQ HN35 anketini doldurmuştur. Sonuçlar Tablo 4.2.3’de özetlenmiştir.

Tablo 4.2.2. EORTC QLQ HN35 Yaşam Kalitesi Anketi Skorları

Ölçek adı	Ortalama Skor	Medyan Skor	Aralık
Semptom Ölçeği			
Ağrı	8.3	8.3	0.0-41.6
Yutkunma	26.3	25.0	0.0-58.3
Diş	31.0	0.0	0.0-100.0
Ağız Açıklığı	40.2	33.3	0.0-100.0
Ağız Kuruluğu	67.7	66.6	0.0-100.0
Tükürük Yapışkanlığı	58.5	66.6	0.0-100.0
Duyusal Problemler	21.8	3.3	0.0-100.0
Öksürme	15.5	0.0	0.0-66.6
Konuşma Problemleri	16.0	9.1	0.0-66.6
Sosyal Ortamda Yemek Yeme Sıkıntısı	13.4	8.3	0.0-58.3
Sosyal Ortamda İlişki Kurma Sıkıntısı	7.0	0.0	0.0-53.3
Cinsel İsteksizlik	34.5	33.3	0.0-100
Kendini Hasta Hissetme	9.1	0.0	0.0-66.6
Ağrı Kesici İlaç Kullanımı	14.9	0.0	0.0-50.0
Ek Besleyici Madde Alımı	5.1	0.0	0.0-50.0
Beslenme Hortumu Kullanımı	1.7	0.0	0.0-50.0
Kilo Kaybı	6.8	0.0	0.0-50.0
Kilo Alımı	13.7	0.0	0.0-50.0

4.2.4. Ağız Kuruluğu Anketi Sonuçları

Tüm hastalar ağız kuruluğu anketini doldurmuştur. Buna göre ortalama skor 9.8 (aralık, 4-15) idi.

4.3. YAN ETKİ DEĞERLENDİRMESİ

4.3.1. Nöromüskuloskeletal sistem değerlendirme sonuçları

Kraniyal sinir muayenesinde hiçbir hastada (işitme siniri hariç) patolojik bulgu saptanmadı. Motor muayenede bir hastada bilateral interossöz kaslarda 4/5 güç kaybı vardı.

Vizüel analog skala incelemesinde yirmi altı hastadan 9'u(%) boyun ağrısı tarif etmişti. Bu hastalardan üçünde puan 3, üçünde 7 ve birinde 5 diğer ikisinde 2 idi.

Servikal bölge eklem hareket açıklığının değerlendirilmesi sonucu hastaların %88,9'unda fleksiyon ve ekstansiyon hareketlerinde, %77,8'inde ekstansiyonda, %88,9'unda sağ lateral fleksiyonda, %85,2'sinde sol lateral fleksiyonda kısıtlılık saptandı. Bu veriler SKM, trapezius, splenius capitis, semispinalis capitis, ön, orta, arka skalen kasların planlama sisteminde konturlanması sonrası gelen doz hacim sonuçlarıyla birlikte analiz edildi.

4.3.1.i. Servikal Kasların Motor Muayenesi ve Eklem Hareket Açıklığı (EHA) Değerlendirmesi

Tablo 4.3.2. Servikal Kas Muayene Sonuçları

Hasta No	Motor Muayene	Servikal Eklem Hareket Açıklığı					
		Fleksiyon	Ekstansiyon	Sağ Lateral Fleksiyon	Sol Lateral Fleksiyon	Sağ Rotasyon	Sol Rotasyon
1	TAM	45	40	40	40	70	75
2	TAM	30	50	30	30	65	70
3	TAM	35	30	40	40	60	60
4	TAM	40	50	40	40	75	75
5	TAM	35	70	30	30	75	75
6	-	-	-	-	-	-	-
7	TAM	45	60	35	35	70	70
8	TAM	15	20	15	15	50	50
9	TAM	50	20	30	40	50	60
10	TAM	30	40	20	20	50	60
11	TAM	30	55	30	30	60	60
12	TAM	40	65	40	40	75	75
13	TAM	40	50	45	45	70	70
14	TAM	50	35	20	30	60	50
15	TAM	45	40	40	45	80	70

16	TAM	40	50	45	45	80	70
17	TAM	40	25	15	10	30	40
18	TAM	40	55	40	30	70	70
19	TAM	25	10	20	25	50	50
20	TAM	40	35	30	35	70	70
21	TAM	30	55	35	30	60	45
22	TAM	30	60	35	35	65	65
23	TAM	40	70	35	35	70	70
24	TAM	40	30	20	20	40	30
25	TAM	40	15	5	0	30	25
26	TAM	30	50	40	30	60	60
27	Bilateral IO 4/5	40	35	15	20	35	50

Kısaltmalar; IO:interosseöz kaslar

4.3.1.ii. Brakiyal pleksus değerlendirme sonuçları

Yirmi beş hastadan 2'sinde (%8) muayene sonucu brakial pleksus tutulumuna ait bulgu saptanmıştır. Hastalara ait EMG sonuçları Tablo 4.3.2.iii'de verilmiştir.

Tablo 4.3.2.ii. EMG sonuçları

Hasta no	Sonuç
1	Demyelinizasyon ve aksonal dejenerasyon ile giden mikst tipte polinöropati
2	Bilateral mediyen sinirin yalnızca duysal liflerinin etkilendiği hafif dereceli KTS
3	Alt ekstremitelerde segmental demiyelinizasyon ile karakterize mikst tipte polinöropati zemininde bilateral mediyen sinirin motor ve duysal liflerinin etkilendiği hafif-orta dereceli KTS
4	Sağda mediyen sinirin yalnızca duysal liflerinin etkilendiği hafif dereceli karpal tünel sendromu
5	Bilateral ulnar sinirin sadece duysal liflerinin etkilendiği hafif dereceli nöropati, sağ mediyen sinirin motor ve duysal liflerinin etkilendiği orta dereceli KTS
6	-
7	Bulgular normal sınırlardadır.
8	Sol mediyen sinirin yalnızca duysal liflerinin etkilendiği hafif-orta dereceli KTS
9	Bilateral mediyen sinirin motor ve duysal liflerinin etkilendiği orta dereceli KTS
10	Bulgular normal sınırlardadır.
11	Bilateral ulnar sinirin sadece duysal liflerinin etkilendiği hafif dereceli nöropati
12	Bulgular normal sınırlardadır.
13	Sağda mediyen sinirin motor ve duysal liflerinin etkilendiği orta dereceli KTS Bilateral brakiyal pleksusun, solda alt trunkusda daha belirgin olmak üzere, akson kaybı ile seyreden nörojenik tutulum paterni

14	Bilateral mediyar sinirin motor ve duyusal liflerinin etkilendiği hafif-orta dereceli KTS. Sağda C6-C7 sinir köklerinde hafif derecede kronik nörojenik tutulum ile uyumludur.
15	Bulgular normal sınırlardadır.
16	-
17	Sağ mediyar ve sol ulnar sinirin proksimal segmentlerinde miyelin kaybı ile uyumludur.
18	Bulgular normal sınırlardadır.
19	Sağda mediyar sinirin motor ve duyusal liflerinin etkilendiği orta dereceli KTS
20	Bulgular normal sınırlardadır.
21	Bulgular normal sınırlardadır.
22	Bulgular normal sınırlardadır.
23	Bulgular normal sınırlardadır.
24	üst ekstremitede belirgin duyusal komponentli polinöropati zemininde sağda orta dereceli KTS.
25	Bilateral mediyar sinirin motor ve duyusal liflerinin etkilendiği orta dereceli KTS
26	Bulgular normal sınırlardadır.
27	Sağda mediyar sinirin motor ve duyusal liflerinin etkilendiği orta dereceli KTS.

4.3.1.iii. Temporomandibular eklem değerlendirme sonuçları

Yirmi altı hastada interinsizyonel aralık ölçümü sonucu vardı. Buna göre ortalama açıklık 3.3 cm (aralık, 1.3-5 cm) idi. Bu veriler temporomandibular eklem, massæter ve medyal pteregoid kasların planlama sisteminde konturlanması sonrası gelen doz hacim sonuçlarıyla birlikte analiz edildi.

4.3.2. Ağız kuruluğu değerlendirme sonuçları

CTC V.3.0'a göre yedi hastada grad 1 ve 20 hastada grad 2 toksisite saptandı.

4.3.3. Diğer sonuçlar

Onaltı (%59.3) hastada hipotiroidi mevcuttu. Hastalarda hipotalamo-hipofizer sistem yetmezliğine ait klinik patolojik bulgu saptanmadı. Bağ ağrısı ve bağ dönmesi tarif eden üç hastada boyun USG'de karotis stenozuna ait bulgu vardı. Bu hastalardan birinde ciddi darlık mevcuttu. Onbir (%40.7) hastada klinik ve test sonucu işitme kaybı mevcuttu. Hiçbir hastada klinik olarak görme kaybı yoktu.

4.4. Doz Hacim Analizi Sonuçları

4.4.1. Parotis bezi doz-hacim verisi

Tüm hastalarda parotis için sınır doz olan ortalama doz 25 Gy'in üzerinde idi. (Toplam veriler sağ parotis için ortalama doz 52.1 Gy, sol parotis için ortalama doz 52.1 Gy)

Tablo 4.4.1. Tüm hastaların sağ ve sol parotis dozlarının planlama sisteminden elde edilen minimum, maksimum, ortalama ve ortanca dozları.

Hasta no	SAĞ PAROTİS (Gy)				SOL PAROTİS (Gy)			
	Minimum	Maksimum	Ortalama	Ortanca	Minimum	Maksimum	Ortalama	Ortanca
1	36,3	71,4	63,8	65	32,2	72,9	63,8	69,4
2	28,7	68,8	54,8	55,6	22,7	69,7	56,2	57,5
3	Konvansiyonel RT							
4	13	62,1	33,9	-	15,3	69,5	35,8	-
5	56,6	63,1	60,5	60,6	60	67,8	61,4	63,7
6	Konvansiyonel RT							
7	41,6	74,5	65,5	67,3	32,9	71,1	64	67
8	29,3	58,9	52,5	54,8	29,1	57,2	51,2	52,9
9	Konvansiyonel RT							
10	40	49,9	44	46,1	42	51,3	44,2	46,3
11	42	53,4	47,9	48,1	42,2	50,8	45,9	46,8
12	48,6	66,1	62,2	60,2	29,1	63	54,9	60
13	23,6	74,5	60,1	62,8	33,3	72	62,2	64,3
14	30,1	69,6	60,3	61,1	23,1	70,1	62,4	64,5
15	19,4	70,9	62,4	64,1	36,2	71,3	63,4	65
16	Plana ulaşlamadı							
17	40,3	72,6	62,5	53,5	34	73,2	61,4	62,8
18	38,2	72,2	65,1	67,3	37,1	72,1	66,3	67,5
19	33,9	73,9	62,4	54,7	26,7	76,6	67,2	69
20	59,1	69,2	65,1	65,1	59,6	70,1	64,9	65,1
21	27,5	63,3	53,7	57	23,9	62,7	53	56,6
22	20,7	67,4	45	53,4	20,7	66,8	44,9	42
23	39,8	69,3	61,4	62,5	39,5	69,6	61,5	62,7
24	50	71	61,9	61,6	16,8	69,4	60,1	60,6
25	39	70,7	64	65,8	33,7	70,6	62,8	63,9
26	33	71,5	61,5	63,4	9,3	69,5	60,7	63,2
27	54	56,9	69,9	57,9	52	57,2	69,9	58,4

4.4.2. Temporomandibuler eklem doz hacim ilişkisi

Tablo 4.4.2. Tüm hastaların temporomandibular eklem dozlarının planlama sisteminden elde edilen minimum, maksimum, ortalama ve ortanca dozları.

Hasta no	TEMPOROMANDIBULAR EKLEM DOZLARI (Gy)			
	Minimum	Maksimum	Ortalama	Ortanca
1	63	71,6	68,1	68,4
2	58,6	68,1	64,8	65
3	Konvansiyonel RT			
4	17,2	43,6	29,6	-
5	33,6	75,1	64,9	66,5
6	Konvansiyonel RT			
7	37,9	75,4	63,8	65,7
8	40,9	62,9	54	53,6
9	Konvansiyonel RT			
10	46	54,6	47,6	48,3
11	32,5	66,3	58,5	60,6
12	56,8	63,6	62,9	62,9
13	35,2	70,5	60,6	63,6
14	47	71	63,7	68,8
15	35,1	68,6	63	65
16	Plana Ulaşılamadı			
17	42,3	72,6	65,4	69,2
18	39,9	75,3	69	69,5
19	67,9	72,9	70,8	70,8
20	40,2	71	63,8	65,6
21	35,1	68,9	63,4	67,4
22	30,9	63,8	49,6	-
23	31,6	53,4	49,3	50,5
24	43,1	73,9	58,1	58,2
25	66,6	70,4	68,5	68,5
26	65,7	71,2	68,5	69,1
27	62,1	69,8	69	69,3

4.4.3. Masseter ve medial pteregoid kasların doz-hacim ilişkisi

Tablo 4.4.3. Tüm hastaların masseter ve medial pteregoid kaslarının dozlarının planlama sisteminden elde edilen minimum, maksimum, ortalama ve ortanca dozları.

Hasta No	SAĞ MASSETER ve MEDYAL PTEREGOİD DOZLARI (Gy)				SOL MASSETER ve MEDYAL PTEREGOİD DOZLARI (Gy)			
	Minimum	Maksimum	Ortalama	Ortanca	Minimum	Maksimum	Ortalama	Ortanca
1	9,7	72,6	55,4	62,1	10,1	72,4	53,5	60,9
2	5,8	69,9	48,8	52,1	4,8	70,1	44,5	47,7
3	Konvansiyonel RT							
4	1,9	73,3	45,3	-	20,5	68,5	46,7	-
5	36,2	75,3	64,2	66,1	26,4	75,6	54,6	52,1
6	Konvansiyonel RT							
7	18,2	76	52,8	52,3	21,1	74,5	50,3	47
8	30	63,3	47,5	46	30,9	61,9	45,8	45,4
9	Konvansiyonel RT							
10	19,1	71,8	52,5	53	18,4	72,1	51	51,1
11	35,8	67,9	53,3	53,1	24	69,2	52,9	58,2
12	44,2	66,9	57,5	58,7	56,8	68,8	63,2	63,2
13	29,5	72,1	60,2	64,7	33	74,6	64,6	69,5
14	37,8	70,3	62,5	65,3	14,9	70,8	58	64,5
15	4,3	70,3	48,6	58	6,9	70,2	51	58,9
16	Plana Ulaşılamadı							
17	8,7	73,4	59,2	64,4	23,7	74	61,3	65,3
18	26,7	77,3	58,2	61,3	26,7	74,3	56,4	59,6
19	51,5	77,3	70,2	70,3	10	74,7	61	67,3
20	23,9	53,6	42,7	45	19,2	53,4	42,2	44,7
21	24,7	65,1	44,1	42,7	24,5	60,8	45,2	45,7
22	23,9	73	46,9	-	22,2	73	48	-
23	23,9	53,6	42,7	45	19,2	53,4	42,2	44,7
24	35,5	73,1	56,4	59,8	31,5	72,9	56,5	54,7
25	20	46,8	42,7	44,4	6,7	47,4	39,2	43,7
26	7,4	46,5	40,7	44,7	1,7	46,9	43,7	45,3
27	12,6	70,6	58,9	61,7	0	70	58,8	60,3

4.4.4. Brakiyal pleksus doz hacim verisi

Tablo 4.4.4. Tüm hastaların brakiyal pleksus dozlarının planlama sisteminden elde edilen minimum, maksimum, ortalama ve ortanca dozları.

Hasta No	SAĞ BRAKİYAL PLEKSUS DOZLARI (Gy)				SOL BRAKİYAL PLEKSUS DOZLARI (Gy)			
	Minimum	Maksimum	Ortalama	Ortanca	Minimum	Maksimum	Ortalama	Ortanca
1	38,4	66	56	59,7	39,2	64,6	53,8	54,9
2	39,5	47,4	44,4	44,4	39	47,4	44,4	44,4
3	Konvansiyonel RT							
4	3,6	62,2	43,9	-	5,7	59,2	45	-
5	30,2	66,8	60,8	58,6	25	54,8	50,2	50,3
6	Konvansiyonel RT							
7	53,3	59,5	57,5	57,8	46,3	58,2	55,7	55,9
8	47,3	57,6	54	53,6	45,3	55,7	51,8	51,8
9	Konvansiyonel RT							
10	42	50,4	43,3	45,2	40,2	49,6	44,7	45,8
11	45	50,7	46,5	47,6	44,4	51	45,9	46,8
12	43	55	46,5	45,9	44,2	54,6	46,8	46,2
13	27,7	67,2	54,3	56,3	38,3	71	59	60
14	40,5	46,1	43,5	43,7	39,8	46,5	43,3	43,2
15	39,5	59,5	51,4	51,8	38,4	60	51,1	49,3
16	Plana Ulaşılamadı							
17	41,2	62,8	52,7	53,7	41	62,5	52,3	53,2
18	49,3	57,7	53,9	53,6	50,9	57,2	54,5	55
19	2,8	75,8	40,2	44,5	5,9	74,8	44,6	43,4
20	40,7	68,1	53,4	52,9	39,8	62,3	47,6	47,1
21	52	59,7	55,9	56,1	53	60,3	57,8	57,8
22	12,3	66,3	52,62	-	5,5	64,72	47,7	-
23	54,1	63,7	59,6	59,6	48,8	68,1	59,9	59,3
24	27	61	53	54,8	41,8	60,1	53,5	54
25	39	70,9	64	65,7	33,7	71,2	63	64,1
26	44,4	66,4	51,9	48,6	43,7	49,2	46,5	46,4
27	34,3	43,6	45,9	43,5	32	42,1	45,7	44,3

4.4.5. Boyun kasları doz verisi

Tablo 4.4.5. Tüm hastaların sternokleidomastoid kaslarının dozlarının planlama sisteminden elde edilen minimum, maksimum, ortalama ve ortanca dozları.

Hasta No	SAĞ STERNOKLEİDOMASTOİD DOZLARI (Gy)				SOL STERNOKLEİDOMASTOİD DOZLARI (Gy)			
	Minimum	Maksimum	Ortalama	Ortanca	Minimum	Maksimum	Ortalama	Ortanca
1	25,4	72	57,7	58	17,8	74,2	55,1	57,7
2	29,6	46	40,2	41,5	23,3	46,5	37,7	37,5
3	Konvansiyonel RT							
4	30,1	69,7	59,4	-	26,3	74,7	59,8	-
5	37,5	66,5	54,4	53,6	37,5	70,7	64	64,2
6	Konvansiyonel RT							
7	44,9	72,7	62	62,5	39,5	73,7	61,7	60,9
8	36,6	62,5	56,5	57,1	49,2	62,9	56,2	56,5
9	Konvansiyonel RT							
10	34	70,4	56	57,5	34	69,3	54,7	55,2
11	2,3	58,6	46,5	49,8	2,2	73,2	56,2	63,9
12	32,9	65	50,3	49	23,2	63,1	48,3	46,5
13	5,8	75	62,2	66,6	11,4	73,4	60,8	63,7
14	26,5	49,6	43,9	44,5	24,3	48,6	43,9	44,5
15	16,9	63,8	48,3	49,4	16,6	63,2	48,1	49,5
16	Plana Ulaşılamadı							
17	25	66,4	55,5	58,3	18,3	67,1	55,4	58,3
18	45,7	73,3	59,1	57,4	40,1	72	58,6	57,5
19	1,3	75,3	48,9	49,5	1,9	75,4	53,3	54,9
20	29,6	54,1	48,6	*	28,1	53,5	48,1	48,3
21	31,4	63,6	54,8	55,7	33	62,8	55,7	56,3
22	24,2	71,1	62,6	-	28,3	71,3	63,2	-
23	29,6	54,1	48,6	45	28,1	53,5	48,1	48,3
24	32,7	74,1	62,6	59,8	31,5	73,3	62,9	62,3
25	39,3	72,4	66,2	67,7	28,1	71,7	65,2	67,2
26	10,3	71,2	50,1	49,2	10,2	52,8	39,2	40,6
27	32,8	63,2	44,5	45,1	20,8	63	44,3	44,9

Tablo 4.4.6. Tüm hastaların servikal ekstansiyon yaptıran kaslarının dozlarının planlama sisteminden elde edilen minimum, maksimum, ortalama ve ortanca dozları.

Hasta No	SAĞ EKSTANSÖRLERİN DOZLARI (Gy)				SOL EKSTANSÖRLERİN DOZLARI (Gy)			
	Minimum	Maksimum	Ortalama	Ortanca	Minimum	Maksimum	Ortalama	Ortanca
1	1,5	33,5	23,4	26	1,2	65	35,8	39,8
2	40	46,7	45,9	46,2	47	46,8	46,6	46,3
3	Konvansiyonel RT							
4	1,6	67,8	38,1	-	1,7	73,8	39,2	-
5	2,6	66,9	32,5	35,5	3,2	71,4	33,4	38,2
6	Konvansiyonel RT							
7	1	75,4	32,7	36,7	1	74,8	30	33,7
8	0,6	61,2	29,9	33,8	0,7	59,9	29,4	33,1
9	Konvansiyonel RT							
10	3,2	65,1	27,7	29,8	2,6	63,3	26,9	29,4
11	0,9	58,1	27,5	29	1	58,1	27,5	29
12	0,7	63,2	28	26,4	0,8	62,7	24,4	16
13	0,9	51,5	18,9	14,8	0,8	48,3	17,7	13,2
14	2,1	47,3	36,4	38,8	3,8	47,3	37,6	39,1
15	0,6	62	38,1	42,5	0,9	62,5	39,2	42,5
16	Plana Ulaşılamadı							
17	1,5	64,4	34,5	31,1	1,5	64,6	33	30,1
18	0,6	73,5	30,9	36,9	0,6	74,4	30,2	36,7
19	0,7	70,2	35,3	41,6	0,8	68,8	35	41,1
20	1,8	49,7	21,1	23,1	1,9	48,7	21,1	23,1
21	1,4	67,7	37,7	40,5	1,2	67,6	35	39,5
22	2	70,7	38,6	-	1	71,1	38,2	-
23	1,9	48,7	21,1	23,1	1,9	48,7	21,1	23,1
24	0,8	71,8	31,5	35,9	0,8	69,2	30,9	35,4
25	7	71,5	51,2	52,4	6	71,8	50,7	53,3
26	1,2	67,6	40,6	40,6	1,4	48,2	38,2	38,6
27	0,9	49,5	20,5	13,8	0,8	48,4	19,7	11,9

Tablo 4.4.7. Tüm hastaların lateral fleksiyon yaptıran skalen kaslarının dozlarının planlama sisteminden elde edilen min, maksimum, ortalama ve ortanca dozları.

Hasta No	SAĞ LATERAL FLEKSÖRLERİN DOZLARI (Gy)				SOL LATERAL FLEKSÖRLERİN DOZLARI (Gy)			
	Minimum	Maksimum	Ortalama	Ortanca	Minimum	Maksimum	Ortalama	Ortanca
1	39,6	68,2	54,8	54,4	42,3	65,4	54,1	54,8
2	36	47,6	44,1	44,1	36,3	47,6	44,4	44,5
3	Konvansiyonel RT							
4	55,7	67,7	57,9	-	56,1	68,3	57,8	-
5	48,1	55,5	51,8	51,8	57,9	66,2	61,9	62
6	Konvansiyonel RT							
7	53,4	74,8	30	33,7	48,4	68,1	57	57,1
8	49,8	58,4	54,1	53,9	48,5	56,4	52,6	52,4
9	Konvansiyonel RT							
10	34,2	70,5	51,2	48,5	32,7	66,7	51	48,7
11	12,3	59,8	46,4	48,9	33	70,5	54,1	50,3
12	42,2	59,5	46,1	45,6	44,4	59,9	46,9	46,2
13	24,5	71,4	54,4	56,4	31,3	72,1	59,1	59,7
14	41,7	46,8	44,4	44,4	41	46,7	44,4	44,3
15	39,7	61,2	48,7	46,1	36,7	61	48,8	46,2
16	Plana Ulaşılamadı							
17	41,3	63,1	51,4	51,1	42	64,4	52,1	52,6
18	51,8	60,5	55,8	55,2	53,5	61,9	56,7	56,3
19	2,5	71,5	31,9	31,5	3,6	75,3	38,2	39,2
20	45,2	51,3	47,7	47,4	43,9	50,8	46,4	46,6
21	50,9	61,9	56,4	56,5	52,4	63,6	58,1	58,2
22	24,9	70,8	62,1	-	26,2	70,9	63,9	-
23	45,2	51,3	47,7	47,4	43,9	50,4	46,4	46,6
24	42,2	62,7	53	53,7	50,1	61,7	55,5	55,2
25	48,5	71,1	65,2	65,1	51,1	71,2	65,9	65,6
26	43,2	67,4	49,6	48,1	41,9	50,2	46,7	46,6
27	31,4	45,9	43,8	44,3	33,5	45,4	43,3	43,5

4.4.8. Tiroid bezi doz verisi

Tablo 4.4.8. Tüm hastaların tiroid bezi dozlarının planlama sisteminden elde edilen minimum, maksimum, ortalama ve ortanca dozları.

Hasta No	TİROİD BEZİ DOZU (Gy)			
	Minimum	Maksimum	Ortalama	Ortanca
1	39,8	64,4	52,4	51,3
2	42,4	49,3	46,4	46,8
3	Konvansiyonel RT			
4	52,6	60,7	57,4	
5	54	66,8	60,8	58,6
6	Konvansiyonel RT			
7	54	67,2	61,7	62
8	54,7	62,2	58,4	58,7
9	Konvansiyonel RT			
10	48,2	51,3	49,1	49,4
11	29,5	48	45,2	46,3
12	41,7	50,8	47,5	47,5
13	51,6	63,6	58,6	58,5
14	34	48,3	46,4	46,9
15	36,1	55,7	47,2	47,3
16	Plana Ulaşılamadı			
17	32,5	58,9	47,8	46,9
18	51,5	64,7	58,8	58,6
19	3	50,2	24,8	29
20	32,8	53,6	48,7	49,4
21	49,8	64,4	60,6	60,9
22	51,5	62,1	57,1	55,2
23	48,4	70,5	66,5	67,1
24	51,9	58,9	55,1	55
25	47,1	69,8	57,7	56,8
26	43,5	51,8	50	50,3
27	40,3	44,1	46,2	44,3

4.4.9.Eklem hareket açıklığının ilgili kas dozları ile birlikte değerlendirilmesi

Tablo 4.4.9. Eklem hareket açıklığı kısıtlılığı bulunan hastaların ilgili kaslarının ortalama doz veri tablosu

KAS/EKLEM	FONKSİYON	FONKSİYON KISITLILIĞI NORMAL ARALIK	KISITLILIK YÜZDESİ(%)	ORTALAMA DOZ (Gy)			
				Minimum	Maksimum	Ortalama	Ortanca
Sternokleidomastoid	Fleksiyon ve Rotasyon	Fleksiyon:50 Rotasyon:80	88,9 88,9	27,1	66,9	55,2	55,6
Trapezius, Splenius capitis Semispinalis Capitis	Ekstansiyon	60	77,8	3,5	61,5	32,2	33,2
Anterior, Middle, Posterior Skalen Kaslar	Sağ Lateral Fleksiyon	45	88,9	39,3	61,6	49,9	48,9
	Sol Lateral Fleksiyon	45	85,2	41,3	61,5	52,4	51,2
Masseter ve Medyal Pteregoid	TME hareketi	Trismus	52	24,9	68,2	54,3	56,9
Temporomandibular Eklem	TME hareketi	Trismus	52	44,7	67,5	60,7	63,3

4.5. Korelasyon Analizi Sonuçları

Korelasyon analizlerinde brakial pleksus dozları ile EMG bulguları, servikal hareketlerden sorumlu kasların dozları ile kısıtlılık dereceleri, temporomandibular eklem ve ilgili kasları ile trismus gelişimi arasında anlamlı ilişki toksisite gelişmemiş hastalar arasında fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Nazofarenks kanserinde 1960'lı yıllarda iki boyutlu tedaviler ile başlayan düşük kür oranları 90'lı yıllarda üç boyutlu tedavilerin kullanılmaya başlanması ile birlikte % 70'lere çıkmıştır(18). Kür oranları yükseldikçe ve hastaların hastalısız sağkalım süreleri uzadıkça karşılaştığımız en büyük problem, bugün Radyasyon Onkolojisindeki popüler araştırma konularından biri olan, geç toksisitedir. Konvansiyonel teknikler ile komplikasyon oranları %31 ile %66 arasında değişmektedir (110). Eş zamanlı kemoterapi uygulamaları ve hastanın var olan diğer diyabet, hipertansiyon gibi hastalıkları da bu oranları arttırmaktadır. Toksikiteyi azaltmak amacıyla gelişen IMRT gibi modern teknikler ile bu komplikasyonların bir kısmının günümüzde azaldığını gösterilmektedir (111).

Bunlardan en çok üzerinde durulan ve hastaların yaşam kalitesini ileri derecede bozan toksisite kserostomidir. Hastaların çok büyük bir kısmında çeşitli derecelerde ağız kuruluğu görülür. Nutting ve ark son zamanlarda yapılmış en büyük çok merkezli Faz III çalışmasında skuamoz hücreli baş boyun kanserleri 2D-RT ve IMRT kollarına ayrılarak, primer sonlanım noktası grade 2 veya daha kötü kserostomi olarak belirlenmiştir (43). Yaşam kalitesi değerlendirilmesi EORTC'nin QLQ-C30, HN-35 kullanılarak hastalara belirli periyotlarda (2.hafta, 3.ay, 6.ay, 12.ay, 18.ay, 24.ay) bu sorular yönlendirilmiştir. Her iki kolda da ağız kuruluğu, hassasiyet, ve yapışkan salgınının 12 ay sonrasında aynı olduğu görülmüştür. IMRT kolunda parotis bezi fonksiyonun geri dönmesinin 12. ve 24. ayda daha iyi olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda parotis ortalama dozlarımızın 51 Gy olduğu saptanmış ve buna bağlı olarak da hastaların %74'ünde kserostomi saptanmıştır. EORTC HN 35 anketinde de en yüksek puanı ağız kuruluğu ve tükürük yapışkanlığının aldığı görülmüştür.

Yine hastalarımızın %52'sinde tespit edilen trismus oranı nedeniyle hastaların ağız açıklığı semptom skoru ortalaması oldukça yüksektir. Masseter ve mediyal pteregoid kasların ortalama dozu 60.7 Gy olarak saptanmıştır. Literatürde masseter ve pteregoid kasın 55 Gy ve üzeri doz aldığıında trismus insidansı %47 olarak belirtilmiştir (68) ve trismus gelişimini önlemek için temporomandibular eklem aldıkları dozu 50 Gy ile sınırlamak önerilmiştir (69).

İşitme kaybı ve hipotirodi de literatür ile uyumlu olarak diğer en sık görülen toksisitelere dir.

Baş boyun kanserli hastalarda sıklıkla gördüğümüz bu toksisiteler dışında daha az üzerinde durulan ve daha az rapor edilen geç dönem toksisitelerden biri nöromüskuloskeletal sistem toksisitesidir. Muskuloskeletal sistemde radyasyon fibrozisi gelişimine bağlı olarak miyelopati, radikülopati, pleksopati, mononöropati ve myelopati baş-boyun bölgesi ışınlanan hastalarda boyun ekstansör kaslarının zayıflığı, omuz ağrısı ve disfonksiyonu, servikal distoni, trismus sendromları olarak karşımıza çıkmaktadır. Kranial sinir paralizisi de tüm bilinen geç dönem yan etkiler arasında en az bilinen ve çalışılan komplikasyonlardan biridir. Nadir görülmesi ve uzamış bir latent periodunun olması buna etkindir. Baş boyun tümörü nedeniyle boynu ışınlanan hastalarda bu sisteme ait sinir hasarı literatürde herhangi veriye rastlanmamaktadır. Bu çalışmada, korelasyon analizlerinde doz ile klinik muayene sonuçları arasında anlamlı bir ilişki bulunmamasına rağmen servikal bölge eklem hareket açıklığının değerlendirilmesi sonucu hastaların %88,9'unda fleksiyon ve ekstansiyon hareketlerinde, %77,8'inde ekstansiyonda, %88,9'unda sağ lateral fleksiyonda, %85,2'sinde sol lateral fleksiyonda kısıtlılık olduğu görülmüştür. Bu hareketlerden sorumlu kasların maksimum dozları 60 Gy ve üzeri, ortalama dozları ise ekstansör kaslar hariç diğer kas gruplarında 40 Gy'in üzerindeydi. Bununla birlikte hasta sayısının sınırlı olması nedeniyle analizlerde anlamlılık saptanmamıştır. Çalışmamızın diğer bir zayıf tarafı tüm hastalarda takiplerde istenmiş olan incelemelerin baştan (tedavi öncesinde) olmamasıdır. Bu durum her hastanın kendi kontrolü olarak yapılabilecek analizleri engellemiştir.

Hastalarımızın 2 tanesinde (%8) brakial pleksopati olduğu bulunmuştur. Bu oran literatür verisinin oldukça üzerindedir (%2). Brakial pleksopati gelişen hastalarımızın bir tanesinde maksimum doz 67 Gy iken diğer hastada 45 Gy olduğu görülmüştür. Emami ve ark. tarafından 5 yılda %5 komplikasyon oluşturan doz 60 Gy olarak belirlense de 40 Gy ile de brakial pleksopati gelişmiş hasta rapor edilmiştir(112). Üstelik brakial pleksopati insidansı ile ilgili verilerin çoğunun meme kanserli hastalar üzerinden bildirildiğini düşünürsek baş boyun kanserli hastalarda bu oranın aslında daha yüksek olabileceğini düşünülebilir. Baş-boyun

kanserli hastalarda brakial pleksus hasarı ile ilgili tek yayın Chen ve ark. tarafından 2011'de rapor edilmiştir. Bu çalışmada nöropatik ağrı tarif eden hastaların oranı %12'dir. Fakat hastalar bir anket ile sorgulanmış, hiçbir hastaya ENMG yapılmamıştır. Hastaların %62'sinde IMRT tekniği kullanılmış ve brakial pleksusun 70 Gy ve üzerinde doz aldığı vakalarda brakial pleksus nöropatisinin daha çok gözlemlendiği saptanmıştır.

Sonuç olarak, literatürde tek başına kemoradyoterapi ile tedavi edilen ve uzun dönem takibi olan nazofarenks kanserli hastalarda nöromusküloskeletal sistem toksisite verisini irdeleyen yayın olmadığından bu çalışma oldukça değerlidir. Bu hastalarda IMRT tekniğinin standart olmaya başladığı ve daha yüksek dozlarla tümör kontrolü yapılmaya çalışılan bir dönemde özellikle bu teknik ile sinir ve kasların aldıkları dozlara dikkat edilmelidir.

7. KAYNAKLAR

- 1.Chan J, Bray F, McCarron P,et al. Nasopharygeal carcinoma. In:Pathology and genetics of head and neck tumors. World Health Organization classification of tumors. Lyon, France:IARC Press,2005:85-97
- 2.Niedobitek G. Epstein-Barr virus infection in the pathogenesis of nasopharyngeal carcinoma. *Mol Pathol* 2000;53(5):248-254.
- 3.Chan J, Bray F, McCarron P,et al. Nasopharygeal carcinoma. In:Pathology and genetics of head and neck tumors. World Health Organization classification of tumors. Lyon, France:IARC Press,2005:85-97
- 4.Yang MS, Chen CC, Cheng YY, et al. Nasopharyngeal carcinoma spreading along the eustachian tube: the imaging appearance. *J Chin Med Assoc.* 2004 67:200-3.
5. Dubrulle F, Souillard R, Hermans R. Extension patterns of nasopharyngeal carcinoma. *Eur Radiol.* 2007 17:2622-30.
- 6.Perez, Devineni VR, Marcial-Vega V, et al,Carcinoma of the nasopharynx.factors affecting prognosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;23(2):271-280
- 7.Sanguineti G, Geara FB, Garden As, et al. Carcinoma of the nasopharynx treated by radiotherapy alone :determinants of local and regional control.*Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37(5):985-996
- 8.Ho FC, Tham IW, Earnest A, Lee KM, Lu JJ. Patterns of regional lymph node metastasis of nasopharyngeal carcinoma: a meta-analysis of clinical evidence. *BMC Cancer.* 2012 Mar 21;12:98. doi: 10.1186/1471-2407-12-98. Review.
- 9.Vasef MA, Ferlito A, Weiss LM. Nasopharyngeal carcinoma, with emphasis on its relationship to Epstein Barr virus. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1997;106(4):348-356
- 10.Gulley ML. Molecular diagnosis of Epstein-Barr virus-related diseases. *J Mol Diagn* 2001;3(1):1-10.

11. Gautam Prasad, James Rembert, Eric K. Hansen, Sue S. Yom. Handbook of evidence based-radiation oncology. Ed: Hansen EK, Roach III M. Nasopharyngeal cancer. pp 99-108, Springer Science+Business Media, LLC 2010.
12. Lee AW, Sze WM, Au JS, Leung SF, Leung TW, Chua DT, Zee BC, Law SC, Teo PM, Tung SY, Kwong DL, Lau WH. Treatment results for nasopharyngeal carcinoma in the modern era: the Hong Kong experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005 Mar 15;61(4):1107-16.
13. Chua DT, Ma J, Sham JS, et al. Improvement of survival after addition of induction chemotherapy to radiotherapy in patients with early-stage nasopharyngeal carcinoma: Subgroup analysis of two Phase III trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65:1300.
14. Cheng SH, Tsai SY, Yen KL, et al. Concomitant radiotherapy and chemotherapy for early-stage nasopharyngeal carcinoma. *J Clin Oncol* 2000; 18:2040.
15. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines. Available at: www.nccn.org (Accessed on May 15, 2013).
16. Chan AT, Grégoire V, Lefebvre JL, et al. Nasopharyngeal cancer: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012; 23 Suppl 7:vii83.
17. Chen QY, Wen YF, Guo L, et al. Concurrent chemoradiotherapy vs radiotherapy alone in stage II nasopharyngeal carcinoma: phase III randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103:1761.
18. Al-Sarraf M, LeBlanc M, Giri PG, et al. Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: phase III randomized Intergroup study 0099. *J Clin Oncol* 1998; 16:1310.
19. Al-Sarraf M, LeBlanc M, Giri P, et al. Superiority of five year survival with chemo-radiotherapy vs radiotherapy in patients with locally advanced nasopharyngeal cancer. Intergroup (0099) (SWOG 8892, RTOG 8817, ECOG 2388) Phase III study. Final Report (abstract #905). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001.

20. Atasoy BM, Dane F, Yumuk PF, Akgün Z, Turhal NS, Abacıoğlu U, Sengöz M. Toxicity and feasibility analysis for cisplatin-based concomitant chemoradiotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma. *J BUON*. 2008 Jan-Mar;13(1):43-50.
21. Chua DT, Ma J, Sham JS, et al. Long-term survival after cisplatin-based induction chemotherapy and radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma: a pooled data analysis of two phase III trials. *J Clin Oncol* 2005; 23:1118.
22. Al-Amro A, Al-Rajhi N, Khafaga Y, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by concurrent chemo-radiation therapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62:508.
23. Yau TK, Lee AW, Wong DH, et al. Induction chemotherapy with cisplatin and gemcitabine followed by accelerated radiotherapy and concurrent cisplatin in patients with stage IV(A-B) nasopharyngeal carcinoma. *Head Neck* 2006; 28:880.
24. Oh JL, Vokes EE, Kies MS, et al. Induction chemotherapy followed by concomitant chemoradiotherapy in the treatment of locoregionally advanced nasopharyngeal cancer. *Ann Oncol* 2003; 14:564.
25. Chan AT, Ma BB, Lo YM, et al. Phase II study of neoadjuvant carboplatin and paclitaxel followed by radiotherapy and concurrent cisplatin in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: therapeutic monitoring with plasma Epstein-Barr virus DNA. *J Clin Oncol* 2004; 22:3053.
26. Hui EP, Ma BB, Leung SF, et al. Randomized phase II trial of concurrent cisplatin-radiotherapy with or without neoadjuvant docetaxel and cisplatin in advanced nasopharyngeal carcinoma. *J Clin Oncol* 2009; 27:242.
27. Dane F, Atasoy BM, Akgun Z, Yumuk F, Cabuk D, Teomete M, Basaran G, Turhal S, Abacıoglu U. Docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil-based induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy with cisplatin in locally advanced stage III and IV nasopharyngeal cancer. *J Clin Oncol* 30, 2012 (suppl; abstr e16015)

28. Zheng XK, Chen LH, Chen YQ, Deng XG. Three-dimensional conformal radiotherapy versus intracavitary brachytherapy for salvage treatment of locally persistent nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60:165.
29. Zheng XK, Ma J, Chen LH, et al. Dosimetric and clinical results of three-dimensional conformal radiotherapy for locally recurrent nasopharyngeal carcinoma. *Radiother Oncol* 2005; 75:197.
30. Lin R, Slater JD, Yonemoto LT, et al. Nasopharyngeal carcinoma: repeat treatment with conformal proton therapy--dose-volume histogram analysis. *Radiology* 1999; 213:489.
31. Low JS, Chua ET, Gao F, Wee JT. Stereotactic radiosurgery plus intracavitary irradiation in the salvage of nasopharyngeal carcinoma. *Head Neck* 2006; 28:321.
32. Wu SX, Chua DT, Deng ML, et al. Outcome of fractionated stereotactic radiotherapy for 90 patients with locally persistent and recurrent nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69:761.
33. Lu TX, Mai WY, Teh BS, et al. Initial experience using intensity-modulated radiotherapy for recurrent nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 58:682.
34. Chua DT, Sham JS, Leung LH, Au GK. Re-irradiation of nasopharyngeal carcinoma with intensity-modulated radiotherapy. *Radiother Oncol* 2005; 77:290.
35. Cengiz M, Özyiğit G, Yazici G, Doğan A, Yildiz F, Zorlu F, Gürkaynak M, Gullu IH, Hosal S, Akyol F. Salvage reirradiation with stereotactic body radiotherapy for locally recurrent head-and-neck tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011 Sep 1;81(1):104-9. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.04.027. Epub 2010 Aug 2.
36. Low JS, Chua ET, Gao F, Wee JT. Stereotactic radiosurgery plus intracavitary irradiation in the salvage of nasopharyngeal carcinoma. *Head Neck* 2006; 28:321.
37. Poon D, Yap SP, Wong ZW, et al. Concurrent chemoradiotherapy in locoregionally recurrent nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 59:1312.

38. Chua DT, Sham JS, Au GK. A phase II study of capecitabine in patients with recurrent and metastatic nasopharyngeal carcinoma pretreated with platinum-based chemotherapy. *Oral Oncol* 2003; 39:361.
39. Ciuleanu E, Irimie A, Ciuleanu TE, et al. Capecitabine as salvage treatment in relapsed nasopharyngeal carcinoma: a phase II study. *J BUON* 2008; 13:37.
40. Poon D, Chowbay B, Cheung YB, et al. Phase II study of irinotecan (CPT-11) as salvage therapy for advanced nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* 2005; 103:576.
41. Ngeow J, Lim WT, Leong SS, et al. Docetaxel is effective in heavily pretreated patients with disseminated nasopharyngeal carcinoma. *Ann Oncol* 2011; 22:718.
42. Lee N, Harris J, Garden AS, Straube W, Glisson B, Xia P, Bosch W, Morrison WH, Quivey J, Thorstad W, Jones C, Ang KK. Intensity-Modulated Radiation Therapy With or Without Chemotherapy for Nasopharyngeal Carcinoma: Radiation Therapy Oncology Group Phase II Trial 0225. *Journal of Clinical Oncology*, Vol 27, No 22 (August 1), 2009: pp. 3684-3690
43. Nutting CM, Morden JP, Harrington KJ, Urbano TG, Bhide SA, Clark C, Miles EA, Miah AB, Newbold K, Tanay M, Adab F, Jefferies SJ, Scrase C, Yap BK, A'Hern RP, Sydenham MA, Emson M, Hall E. Parotid-sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT): a phase 3 multicentre randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2011 Feb;12(2):127-36
44. Delanian S, Lefaix JL. Current management for late normal tissue injury: Radiation-induced fibrosis and necrosis. *Semin Radiat Oncol* 2007;17:99-107
45. Hauer-Jensen M, Fink LM, Wang J. Radiation injury and the protein C pathway. *Crit Care Med* 2004;32(5 Suppl):S325-S330.
46. Stubblefield M. Radiation fibrosis syndrome: Neuromuscular and musculoskeletal complications in cancer survivors. *PM R*. 2011 Nov;3(11):1041-54.
47. Baron R, Binder A, Wasner G. Neuropathic pain: Diagnosis, pathophysiological mechanisms and treatment. *Lancet Neurol* 2010;9:807-819.

- 48.Selçuk B, Akyüz M. Elektrodiagnoz.Ed: Gülseren Akyüz. Pleksus Lezyonları; 201-230.
- 49.Gillette EL, Mahler PA, Powers BE, Gillette SM, Vujaskovic Z. Late radiation injury to muscle and peripheral nerves. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31: 1309-1318.
- 50.Johansson S, Svensson H, Denekamp J. Timescale of evolution of late radiation injury after postoperative radiotherapy of breast cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48: 745-750.
- 51.Gosk J, Rutowski R, Reichert P, Rabczyński J. Radiation-induced brachial plexus neuropathy - aetiopathogenesis, risk factors, differential diagnostics, symptoms and treatment. *Folia Neuropathol.* 2007;45(1):26-30. Review.
- 52.Bajrovic A, Rades D, Fehlauer F, Tribius S, Hoeller U, Rudat V, Jung H, Alberti W. Is there a life-long risk of brachial plexopathy after radiotherapy of supraclavicular lymph nodes in breast cancer patients? *Radiother Oncol* 2004; 71: 297-301.
- 53.Pierce SM, Recht A, Lingos TI, Abner A, Vicini F, Silver B, Herzog A, Harris JR: Long-term radiation complications following conservative surgery (CS) and radiation therapy (RT) in patients with early stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;23:915–923.
- 54.Kini VR, White JR, Horwitz EM, Dmuchowski CF, Martinez AA, Vicini FA: Long term results with breast-conserving therapy for patients with early stage breast carcinoma in a community hospital setting. *Cancer* 1998;82:127–133.
- 55.Fowble BL, Solin LJ, Schultz DJ, Goodman RL: Ten year results of conservative surgery and irradiation for stage I and II breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21:269-277.
56. Chen AM, Hall WH, Li J, Beckett L, Farwell DG, Lau DH, Purdy JA. Brachial plexus-associated neuropathy after high-dose radiation therapy for head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012 Sep 1;84(1):165-9.

57. Emami B, Lyman J, Brown A, Coia L, Goitein M, Munzenrider JE, Shank B, Solin LJ, Wesson M. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21: 109-122.
58. Svensson H, Westling P, Larsson L-G: Radiation-induced lesions of the brachial plexus correlated to the dose-time-fractionation schedule. *Acta Radiol Ther Phys Biol* 14:228-238, 1975.
59. Benson S, Dische S: Morbidity related to axillary irradiation in the treatment of breast cancer. *Acta Oncol* 39:337-347, 2000.
60. Hall WH, Guiou M, Lee NY, Dublin A, Narayan S, Vijayakumar S, Purdy JA, Chen AM. Development and validation of a standardized method for contouring the brachial plexus: preliminary dosimetric analysis among patients treated with IMRT for head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008 Dec 1;72(5):1362-7.
61. Stenson KM, MacCracken E., List M, et al. Swallowing function in patients with head and neck cancer prior to treatment. *Arch Otolaryngol Head Neck Surgery*. 2000;126(3):371-377.
62. Rosenthal DI, Eisbruch A: Prevention and treatment of dysphagia and aspiration after chemoradiation for head and neck cancer. *J Clin Oncol* 24:2636-2643, 2006
63. Eisbruch A, Schwartz M, Rasch C, et al: Dysphagia and aspiration after chemoradiotherapy for head and neck cancer: Which anatomic structures are affected and can they be spared by IMRT? *Int J Radiation Biol Phys* 60:1425-1439, 2004
64. Caglar HB, Tishler RB, Othus M, et al. Dose to larynx predicts for swallowing complications after intensity-modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72:1110–8.
65. Levendag PC, Teguh DN, Voet P, et al. Dysphagia disorders in patients with cancer of the oropharynx are significantly affected by the radiation therapy dose to the superior and middle constrictor muscle: a dose–effect relationship. *Radiother Oncol* 2007;85:64–73.

66. Dijkstra PU, Huisman PM, Roodenburg JL. Criteria for trismus in head and neck oncology. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2006;35(4):337-342.
67. Teguh DN, Levendag PC, Voet P, van der Est H, Noever I, et al. (2008) Trismus in patients with oropharyngeal cancer: relationship with dose in structures of mastication apparatus. *Head Neck* 30: 622-630.
68. Louise Kent M, Brennan MT, Noll JL, Fox PC, Burri SH, et al. (2008) Radiation induced trismus in head and neck cancer patients. *Support Care Cancer* 16: 305-309.
69. Chen YY, Zhao C, Wang J, Ma HL, Lai SZ, Liu Y, Han F, Lu LX, Bao Y, Chen M. Intensity-modulated radiation therapy reduces radiation-induced trismus in patients with nasopharyngeal carcinoma: a prospective study with >5 years of follow-up. *Cancer*. 2011 Jul 1;117(13):2910-6.
70. Sciubba JJ, Goldenberg D. Oral complications of radiotherapy. *Lancet Oncol*. 2006; 7(2): 175-183.
71. Özyar E, Karakaya E, Yıldız F, Atahan İL. Nazofarenks kanserli hastalarda geç yan etki olarak ortaya çıkan trismus gelişimine etkili faktörler. *Türk Onkoloji Dergisi* 2006;21(2):57-62
72. Lee AW, Foo W, Chappell R, Fowler JF, Sze WM, Poon YF, Law SC, Ng SH, O SK, Tung SY, Lau WH, Ho JH. Effect of time, dose, and fractionation on temporal lobe necrosis following radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998 Jan 1;40(1):35-42.
73. Lee AW, Kwong DL, Leung SF, Tung SY, Sze WM, Sham JS, Teo PM, Leung TW, Wu PM, Chappell R, Peters LJ, Fowler JF. Factors affecting risk of symptomatic temporal lobe necrosis: significance of fractional dose and treatment time. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002 May 1;53(1):75-85. Review.
74. Lee AW, Ng SH, Ho JH, Tse VK, Poon YF, Tse CC, Au GK, O SK, Lau WH, Foo WW. Clinical diagnosis of late temporal lobe necrosis following radiation therapy for nasopharyngeal carcinoma. *Cancer*. 1988 Apr 15;61(8):1535-42.

75. Xiao WW, Huang SM, Han F, Wu SX, Lu LX, Lin CG, Deng XW, Lu TX, Cui NJ, Zhao C. Local control, survival, and late toxicities of locally advanced nasopharyngeal carcinoma treated by simultaneous modulated accelerated radiotherapy combined with cisplatin concurrent chemotherapy: long-term results of a phase 2 study. *Cancer*. 2011 May 1;117(9):1874-83.
76. Bucci M, Xia P, Lee N. Intensity-modulated radiation therapy for carcinoma of the nasopharynx: the update of the UCSF experience (abstract). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;60:317-318.
77. Kam MK, Teo PM, Chau RM, Cheung KY, Choi PH, Kwan WH, Leung SF, Zee B, Chan AT. Treatment of nasopharyngeal carcinoma with intensity-modulated radiotherapy: the Hong Kong experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004 Dec 1;60(5):1440-50.
78. Kwong DL, Sham JS, Leung LH, Cheng AC, Ng WM, Kwong PW, Lui WM, Yau CC, Wu PM, Wei W, Au G. Preliminary results of radiation dose escalation for locally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006 Feb 1;64(2):374-81
79. Bansal M, Mohanti BK, Shah N, et al. Radiation related morbidities and their impact on quality of life in head and neck cancer patients receiving radical radiotherapy. *Qual Life Res* 2004;13:481-8.
80. Bjordal K, Kaasa S, Mastekaasa A. Quality of life in patients treated for head and neck cancer: a follow-up study 7 to 11 years after radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;28:847-56.
81. Jensen AB, Hansen O, Jorgensen K, et al. Influence of late side-effects upon daily life after radiotherapy for laryngeal and pharyngeal cancer. *Acta Oncol* 1994;33:487-91.
82. Kashima HK, Kirkham WR, Andrews JR (1965). Postirradiation sialadenitis: a study of the clinical features histopathologic changes and serum enzyme variations following irradiation of human salivary glands. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Medical* 94: 271-291

83. Cherry CP, Glucksmann A (1959). Injury and repair following irradiation of salivary glands of rats. *Br J Radiol* 32: 596–608.
84. Dreizen S, Brown LR, Handler S, Levy BM (1976). Radiation induced xerostomia in cancer patients. Effect on salivary and serum electrolytes. *Cancer* 38: 273–278.
85. Stern MH, Turner JE, Lett LS, Mincer H, McGinnis JP (1976). Electron microscopic changes in rat parotid and submandibular glands subsequent to total body irradiation with fast neutrons. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 42: 620–630.
86. Blanco AI, et al. Dose-volume modelling of salivary function in patients with head- and neck cancer receiving radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62(4):1055-1069
87. Chao KS, et al. A prospective study of salivary function sparing in patients with head-and-neck cancers receiving intensity-modulated or three dimensional radiation therapy: initial results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49(4):907-916
88. Deasy JO, et al. Radiotherapy dose-volume effects on salivary gland function. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76(3 Suppl): S58-S63
89. Colevas AD, Read R, Thornhill J, Adak S, Tishler R, Busse P, Li Y, Posner M. Hypothyroidism incidence after multimodality treatment for stage III and IV squamous cell carcinomas of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001 Nov 1;51(3):599-604.
90. Mercado G, Adelstein DJ, Saxton JP, Secic M, Larto MA, Lavertu P. Hypothyroidism: a frequent event after radiotherapy and after radiotherapy with chemotherapy for patients with head and neck carcinoma. *Cancer*. 2001 Dec 1;92(11):2892-7.
91. Posner MR, Weichselbaum RR, Fitzgerald TJ, Clark JR, Rose C, et al. Treatment complications after sequential combination chemotherapy and radiotherapy with or without surgery in previously untreated squamous cell carcinoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 11: 1887-1893.

92. Wu YH, Wang HM, Chen HH, Lin CY, Chen EY, Fan KH, Huang SF, Chen IH, Liao CT, Cheng AJ, Chang JT. Hypothyroidism after radiotherapy for nasopharyngeal cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010 Mar 15;76(4):1133-9.
93. Yoden E, Soejima T, Maruta T, Demizu Y, Nishimura H, et al. Hypothyroidism after radiotherapy to the neck. *Nihon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi* 2004;64: 146-150.
94. Moritz MW, Higgins RF, Jacobs JR (1990) Duplex imaging and incidence of carotid radiation injury after high-dose radiotherapy for tumors of the head and neck. *Arch Surg* 125: 1181-1183.
95. Lee AW, Ng WT, Hung WM, Choi CW, Tung R, Ling YH, Cheng PT, Yau TK, Chang AT, Leung SK, Lee MC, Bentzen SM. Major late toxicities after conformal radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma-patient- and treatment-related risk factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009 Mar 15;73(4):1121-8.
96. Bhandare N, Jackson A, Eisbruch A, Pan CC, Flickinger JC, Antonelli P, Mendenhall WM. Radiation therapy and hearing loss. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010 Mar 1;76(3 Suppl):S50-7.
97. Mayo C, et al. radiation dose-volume effects of optic nerves and chiasm. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76(3 Suppl):S28-S35.
98. Henk JM, Whitelocke RA, Warrington AP, Bessell EM (1993) Radiation dose to the lens and cataract formation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 25: 815-820.
99. Parsons JT, Bova FJ, Fitzgerald CR, Mendenhall WM, Million RR (1994). Radiation optic neuropathy after megavoltage external-beam irradiation: analysis of time-dose factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 30: 755-763.
100. Peterson DE, Doerr W, Hovan A, Pinto A, Saunders D, et al. (2010) Osteoradionecrosis in cancer patients: the evidence base for treatment-dependent

frequency, current management strategies, and future studies. *Support Care Cancer* 18: 1089-1098.

101. Mendenhall WM (2004) Mandibular osteoradionecrosis. *J Clin Oncol* 22: 4867-4868.

102. Berger A, Bensadoun RJ (2010) [Normal tissue tolerance to external beam radiation therapy: the mandible]. *Cancer Radiother* 14: 295-300.

103. Chao KS, Deasy JO, Markman J, Haynie J, Perez CA, et al. (2001) A prospective study of salivary function sparing in patients with head-and-neck cancers receiving intensity-modulated or three-dimensional radiation therapy: initial results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 49: 907-916.

104. Marks LB, TeN Haken RK, Martel MK. Guest editor's introduction to QUANTEC: a users guide. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76(3 Suppl):S1-S2.

105. Bkz. <https://www.icru.org>

106. Aydemir Ö, Güvenir T, Küey L, Kültür S. Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği Türkçe formunun geçerlilik ve güvenilirlik çalışması. *Türk Psikiyatri Dergisi* 1997;8:280-287.

107. Bjordal K, Ahlner EM, Tolleson et al. Development of a European Organization for research and Treatment of Cancer (EORTC) questionnaire module to be used in quality of life assessments in head and neck cancer. *Acta Oncol* 1994; 33: 879–885

108. Bjordal K, de Graeff A, Fayers PM, Hammerlid E, van Pottelsberghe C, Curran D, Ahlner-Elmqvist M, Maher EJ, Meyza JW, Bredart A, Soderholm AL, Arraras JJ, Feine JS, Abendstein H, Morton RP, Pignon T, Huguenin P, Bottomly A, Kaasa S. A 12 country field study of the EORTC QLQ-C30 (version 3,0) and the head and neck cancer specific module (EORTC QLQ-H&N35) in head and neck patients. EORTC Quality of Life Group. *Eur J Cancer*. 2000;36(14):1796–1807.

109. Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 3.0. Publish Date: August 9, 2006.

110. Lee AW, Law SC, Ng SH, et al. Retrospective analysis of nasopharyngeal carcinoma treated during 1976–1985: late complications following megavoltage irradiation. *Br J Radiol* 1992;65:918–28.

111. Eisbruch A, Ten Haken RK, Kim HM, et al: Dose, volume, and function relationships in parotid salivary glands following conformal and intensity-modulated irradiation of head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 45:577-587,1999.

112. Wadd NJ, Lucraft HH. Brachial plexus neuropathy following mantle radiotherapy. *Clin Oncol* 1998; 10: 399-40

EK 1

1.BRAKİYAL PLEKSUS KONTURLAMA

Buna göre Őu basamaklar uygulanmıştır;

- 1.C5,T1 ve T2 vertebra korpusları konturlandı.
- 2.Subklavian ve nörovasküler bundle belirlendi.
- 3.Anterior ve middle skalen kaslar C5 seviyesinden ilk kostaya insersiyosuna kadar konturlandı.
- 4.BP'yi konturlamak için 5 mm boyama aracı seçildi.
- 5.C5-T1'e kadar nöral foraminadan baŐlayarak, anterior ve middle skalen kasların arasındaki boŐluk konturlandı.
- 6.Nöral foramenin gözükmediği kesitlerde sadece anterior ve middle skalen kasların arasındaki boŐluk konturlandı.
- 7.İnferiorda nörovasküler bundle'ın posterioruna, lateralde klavikula baŐının 1-2 kesit altına kadar konturlandı.
- 8.Medial limit olarak 1.ve 2.kosta alındı.

EK 2. Brakial pleksus(sağ yeşil, sol sarı), parotis bezi(sağ yeşil, sol sarı), masseter, medyal pteregoid (sağ koyu mavi, sol magenta) ve servikal boyun hareketlerinden sorumlu kasların (ekstansörler turuncu; sternokleidomastoid sağ mavi, sol pembe ; lateral fleksörler pembe) konturlanması.

