

Lokal İleri Evre Nazofarenks Kanseri Tedavisinde Neoadjuvan Kemoterapinin Yeri: Erken Sonuçları (x)

Mehmet ŞEN*, Sedat TURKAN**, Ömer UZEL**,
Sedat KOCA**, Sait OKKAN**, Reha UZEL**

D.E.Ü, Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı*
I.Ü, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı**

ÖZET

Nazofarenks kanseri tedavisinde radyoterapi standartları olarak kullanılırken, kemoterapinin yeri henüz tam bilinmemektedir. Bu çalışmada, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalında 1978-1987 yılları arasında sadece ışınlama ile tedavi edilen 50 lokal ileri evre nazofarenks karsinomlu olgu ve 1989-1990 yılları arasında iki kür Cisplatin, Bleomycin ve Methotrexate içeren neoadjuvan kemoterapi ve ışınlama ile tedavi edilen 21 olgu incelenmiştir. İki kür kemoterapi ile %9.5'u tam olmak üzere %57 yanıt alınmıştır. Neoadjuvan kemoterapi ve radyoterapi eklenmesi ile %90'ı tam olmak üzere %100 yanıt alınırken sadece radyoterapi ile %70 tam olmak üzere %90 tedavi sonu yanıt alınmıştır.

Anahtar sözcükleri: Neoadjuvan kemoterapi, lokal ileri evre nazofarenks kanseri, radyoterapi.

Nazofarenks kanserinin başlıca tedavisinin radyoterapi olduğu kabul edilirken, bu hastalıkta kemoterapinin yeri ve etkinliği henüz tam belirlenememiştir(1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15).

Radyoterapi teknikleri ve aygıtlarındaki gelişmeye rağmen sadece radyoterapi ile tedavi edilen nazofarenks kanserli hastalardaki yaşam oranları istenilen kadar iyi değildir. %44-59 arasında değişmektedir. Lokal ileri evre olgularda bu oranlar daha düşüktür(3,4,5,8,9,10,16).

SUMMARY

The role of radiotherapy in the management of nasopharyngeal carcinoma (NPC) has been well established for many years but the role of chemotherapy has yet to be defined. In this study the treatment results of 50 locally advanced NPC patients treated radiotherapy alone was compared with the results of 21 patients (with the same stage) treated with neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy. 12 of 21 (57%) patients responded to chemotherapy but only 2/21 (9.5%) was complete. Addition of radiotherapy increased complete responses to 90% and total responses to 100%. In the radiotherapy only arm the percentages are 70% and 90% consecutively.

Key words: Neoadjuvant chemotherapy, locally advanced NPC, radiotherapy.

Baş boyun karsinomlarının kemoterapi ile kombine tedavilerini değerlendiren yayınlarda az sayıdaki nazofarenks karsinomlu olguda kemoterapi ile %40-90 arasında değişen yanıtlar görüldüğü bildirilmiştir(17,18,19,20,21,22,23).

Nazofarenks kanserinde neoadjuvan kemoterapi kullanılmasından beklenti başlangıçta tümörde gerileme sağlayarak lokal ve bölgesel tümör kontrol oranını arttırmak ve mevcut tanı yöntemleri ile saptanamayan mikrometastatik hastalığı

(X): Bu çalışma European School of Oncology Baş Boyun Tümörleri Kursunda sözlü olarak sunulmuştur (Lugano-1991).

gidererek yaşam süresini arttırabilmektir(19,24).

Bu çalışmanın amacı, lokal ileri evre nazofarenks kanserinde neoadjuvan kemoterapi ve radyoterapi ile ekde edilen lokal ve bölgesel kontrol oranları ile yalnız radyoterapi ile tedavi edilmiş olan benzer evredeki geçmiş gruba ait sonuçları karşılaştırarak bu hastalığın tedavisinde neoadjuvan kemoterapinin yerinin belirlenmesidir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalında 1978-1987 yılları arasında yalnız radyoterapi ile tedavi edilmiş olgularla Şubat 1989 - Mayıs 1990 tarihleri arasında kemoterapi ve radyoterapi ile tedavi edilmiş lokal ileri evre nazofarenks karsinomlu olgular incelenmiştir.

Birinci grup (kontrol) hastalar 1978-1987 yılları arasında sadece radyoterapi ile tedavi edilen lokal ileri evre nazofarenks karsinomlu olgular olup, özellikleri ve tedavi sonuçları açısından retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

İkinci grup (çalışma) hastalar prospektif nonrandomize olarak Şubat 1989-Mayıs 1990 arasında neoadjuvan kemoterapi ve radyoterapi ile tedavi edilen hastalardır. Bu gruptaki hastalar daha önce tedavi görmemiş, histolojik olarak nazofarenks kanseri tanısı Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı tarafından teyit edilmiş, 65 yaşın altındaki, Karnofsky durumu 70 ve üzerinde olan planlanan tedaviye uyum gösterebilecek ileri evre nazofarenks kanserli olgulardır. Evreleme amacıyla tüm olgularda fizik muayene ile birlikte akciğer grafisi ve nazofarenks bilgisayarlı tomografi tetkiki istenmiştir. Asemptomatik olan ve rutin biyokimya tetkiklerinin sonuçları normal

düzeyde olan hastalarda başka inceleme yapılmamıştır. Glomeruler filtrasyon oranı %60'ın altında olan veya uzak metastaz saptanan olgular çalışma dışı bırakılmıştır.

Tedavi uygulaması radyoterapi öncesinde üçer hafta aralık ile iki kür kemoterapi ve ikinci kür kemoterapiden bir hafta sonra başlayan standart radyoterapi ile yapılmıştır. Kemoterapi şeması ve dozları Cisplatin 100mg/m² birinci gün, Bleomycin 30mg toplam birinci gün, Methotrexate 40mg/m² birinci günden oluşmaktadır. Olgulara 2 litre %5 Dekstroz ve 10meq KCL/lit hidrasyon amacıyla verilmiştir. 40mg Furacemid, 16mg Deksametazon ve 20mg Metokloporamid IV verilmesinden sonra Cisplatin infüzyonuna geçilmiştir. Bleomycin ve Methotrexate IV bolus olarak verilmiştir. Hastalar her kemoterapiden sonra toksisite için değerlendirilmiş tam kan sayımı ve kreatin klirensi ikinci kür kemoterapi öncesinde tekrar bakılmıştır.

Radyoterapi, öne yayılım olmayan olgularda karşılıklı paralel iki alandan, eğer öne yayılım mevcut ise bu alanlara bir ön alan eklenerek verilmiştir. Bu alana arka servikal zincirde girmekte olup, alan alt sınırını eğer lenf nodu engel oluşturmuyorsa tiroid kıkırdak alt ucu hizası oluşturmaktadır. Larenks uygun olgularda kapatılmıştır. Supraklaviküler bölge alt sınırı klavikülaların ortalarından başlayan, ortada krikoid kıkırdağı, yanlarda üst boyun alanlarına komşu giden üst sınıra sahiptir. Supraklaviküler alan trapeziuslar hizasında kapatılmamış olup açıktır(15).

Işınlamada karşılıklı paralel iki alan kullanılacak ise tümör dozu yarı derinlikte verilmiş, günlük

tümör dozu 2 Gy olarak planlanmıştır, 50 Gy de medulla spinalis alan dışına çıkarılmış, doz küçültülen alanlarda 66 Gy olacak şekilde verilmiştir. Primer tümör bölgesine tümörün verdiği yanıtta göre ek tedavi yapılmış 70 Gy aşılmamıştır. Boyun ganglionlarının tedavisinde ise doz 70 Gy'e kadar artırılırken medulla spinalisin 50 Gy'den yüksek doz almamasına dikkat edilmiştir.

İki ölgüde eksternal 60 Gy tedaviye ek olarak bazis kranii dozunu arttırmak amacıyla kobalt 60 yüksek doz hızlı intrakaviter radyoterapi aygıtı ile eksternal tedavinin bitiminden 10 gün sonra yüzeysel anestezi ile plastik tandem aplikatörler nazofarenkse yerleştirilerek kontrol grafileriyle değerlendirildikten sonra 3 fraksiyonda toplam 18 Gy (2cm-aktif uzunlukta kaynaklarla) verilmiştir.

Tedaviye yanıt değerlendirmesi iki kür kemoterapiden sonra ve radyoterapinin tamamlanmasından üç ay sonra yapılmıştır.

İstatistiksel yöntem olarak gruplar arasındaki farklılıklar ki-kare testiyle denetlenmiştir. Olay sayısının 5 veya 5'ten az olduğu durumlarda tek yanlı Fischer testi kullanılmıştır(25).

BULGULAR

Hastalara ait özellikler Tablo I'de verilmiştir. Hastalardaki T ve N dağılımları Tablo II'de gösterilmiştir.

Tablo I. Hastalara ait özellikler

	Kontrol	Çalışma
Hasta sayısı	50	21
Erkek/Kadın oranı	1,77/1	1,1/1
Yaş dağılımı	10-73	15-65
Ortalama yaş	44	40

Tablo II. Hastalardaki T ve N dağılımları (UICC 87)

	ÇALIŞMA GRUBU					KONTROL GRUBU					
	T1	T2	T3	T4	TOPLAM	TX	T1	T2	T3	T4	TOPLAM
NO	-	-	-	2	2	-	-	-	-	3	3
N1	-	-	-	1	1	-	-	-	-	2	2
N2a	-	-	1	2	3	-	-	5	1	1	7
N2b	-	2	-	-	2	-	-	1	1	2	4
N2c	3	3	3	-	9	1	1	2	5	1	10
N3	-	1	1	1	3	3	4	7	7	3	24
NX	-	-	-	1	1	-	-	-	-	-	-
TOP.	3	6	5	7	21	4	5	15	14	12	50

Çalışma grubundaki 3 olgu dışındaki tüm olguların patolojik değerlendirmesi aynı patoloğ tarafından Hsu(26) adlı patoloğun sınıflamasına göre değerlendirilmiştir. Buna göre histolojik dağılımlar Tablo III'de gösterilmiştir. Çalışma grubundaki neoadjuvan kemoterapi sonrası bütün hastaların lokal semptomlarında değişen oranlarda azalma sağlanmıştır. Objektif tümör yanıtlarını değerlendirmede lezyonlarında %50'den az düzelmeye olanlar hiç yanıt yok, %50'den fazla

olanlar kısmi yanıt ve tümüyle düzelenler ise tam yanıt olarak değerlendirilmiştir. Boyun ganglionu olmayan iki hastadaki primer tümöre ait yanıt nazofarenks bilgisayarlı tomografi ile değerlendirilmiştir. Boyun ganglionu olan hastalarda değerlendirme klinik muayene ile yapılmıştır. Buna göre neoadjuvan kemoterapi ile elde edilen yanıtlar Tablo IV'de gösterilmiştir. Her iki grupta elde edilen tedavi sonuçları Tablo V'de gösterilmiştir.

Tablo III. Hastalardaki histolojik dağılımı

		ÇALIŞMA		KONTROL	
KS (Kreatinize skuamöz karsinom)		1/8	%5,5	7/50	%14
SP (Fusiform hücreli karsinom)	A	2/18		6/50	
	B	2/18	%22,2	10/50	%32
RC (Yuvarlak hücreli karsinom)	A	0/18		4/50	
	B	7/18	%39	5/50	%18
Mikst (Karışık hücreli karsinom)	A	4/18		10/50	
	B	2/18	%33,3	8/50	%36

Tablo IV. Neoadjuvan kemoterapi ile elde edilen yanıtlar

Toplam yanıt	12/21	%57
Tam	2/21	%9,5
Tam olmayan	10/21	%47,5
Yanıt olmayan	9/21	%43

Tablo V. Tedavi sonuçları

	ÇALIŞMA		KONTROL	
Toplam yanıt	21/21	%100	47/50	%94
Tam	19/21	%90	35/50	%70
Tam olmayan	2/21	%70	12/50	%24
Yanıt olmayan			3/50	%6

Çalışma grubundaki olgularda kemoterapiye bağlı en sık toksisite gastrointestinal sisteme ait olup bulantı-kusma ve diaredir. Diare daha az olmak üzere 16/21 (%76) olguda görülmüştür. Tümü grade 1 ve 2 toksisitedir (Dünya Sağlık Örgütü Toksikite, 1979). Bunun dışında 2 olguda (%9.5) Bleomycine bağlı ciltte pigmentasyon artımı görülmüştür.

Işınlama sırasında hastaların hepsinde mukoza reaksiyonu oluşmuş ve bir çok hastada bu nedenle tedaviye ara verilmiştir. 13/21 Olguda (%61) ışınlanan alan cildinde pigmentasyon artımı ve kuru deskuamasyon görülmüştür. Tad değişikliği ve ağız kuruluğu tüm hastalardaki ortak yakınmadır.

Kontrol grubu olgularının 10'unda bazis krani dozunu artırmak amacıyla eksternal radyoterapiye ek olarak daha önce tanımlanan teknikle intrakaviter radyoterapi eklenmiştir. Eksternal radyoterapi doz ve tekniği çalışma grubu ile aynıdır. Kontrol grubu hastalardaki eksternal radyoterapi süresi 44-83 gün arasında değişmekte olup, ortalama 59 gündür.

Kontrol grubu hastalarda tedaviye bağlı yan etkiler çalışma grubu hastalarına oranla azdır. Mukozit 17/50 (%34), ciltte hiperpigmentasyon 9/50 (%18) olguda görülmüştür. Ağız kuruluğu hastaların tedavi sonu ortak yakınmasıdır. 2 olguda geç komplikasyon olarak L. Hermitte bulgusu ve 1'er olguda ise trismus ve nekroz görülmüştür.

TARTIŞMA

Nazofarenks kanseri, radyoterapi ile iyi kontrol sağlanmasına rağmen yüksek lokal-bölgesel yineme ve uzak metastaz oluşturması ve uzun dönemde sonuçların kötü olması nedeniyle diğer

baş boyun tümörleri içinde farklı bir yer tutar (12).

Tümör, tedavi ve hasta faktörlerinin nazofarenks kanserinde prognozu etkilediği bildirilmiştir. (1,2,4,5,7,8,9,10,11,12,14,15,26,27,28,29,30,31, 32,33,34,35).

T evresi prognozu değiştirmektedir. Nazofarenks bilgisayarlı tomografi tetkiki muayene bulguları destekleyici olarak kullanılmalıdır. Lokal kontrol oranları T1' de %79-100, T2; %74-100, T3; %50-90, T4; %46-59 olarak bildirilmiştir. Lokal bölgesel yineme olmaksızın tek başına uzak metastaz görülmesi de T evresinden etkilenmektedir. T1; %6.7, T2; %19.4, T3;%21.6, T4 de %27.9 metastaz görüldüğü bildirilmiştir (3,4,7,9,10,30,31,36, 37,38,39).

Tümör nazofarenks çevresindeki kemik dokulara invaze olduğunda yaşam oranı düşmektedir. Kafa tabanı destrüksiyonu ile birlikte kranial sinir tutulumu olduğunda prognoz daha da kötüleşmektedir. T3-T4 NO-I olgulardaki kötü yaşam oranı primer tümör kontrolünün iyi olmasına bağlıdır. Bu nedenle uygun radyoterapi teknikleri ile doz artırılarak daha iyi sonuçlar sağlanabilir. Eksternal ışınlama ve brakiterapi kombinasyonu ve tedavinin hastalara özgü yapılması ile daha önceleri %17-34 olarak bildirilen 5 yıl yaşam oranlarının %45'e çıkarılabileceği gösterilmiştir(1,3,28,33).

Nazofarenks kanserli hastaların yarısından çoğunda başlangıçta boyun lenf bezi tutulumu olduğu hemen hemen tüm yayımlarda bildirilmiştir ve lenf bezi tutulumunun derecesi prognozu etkilemektedir. Başlangıç boyun lenf bezi durumu NO ve N1 olanlarda boyun yinemesi oranı %1.9 iken, N2

de %28,6 ve N3'de %36 ya kadar yükselmektedir. Boyunlar büyüdükçe yineleme oranı artmaktadır. UICC 87 sınıflaması lenf nodu büyüklüklerine göre düzenlenmiştir. Bilateral boyun lenf bezleri tutulumu ve tutulumun alt boyun lenf bezlerine uzamı göstermesi prognozu kötüleştirilmektedir. NO'ya göre N3'de uzak metastaz görülme oranı daha sıktır, bu da 5 yıllık yaşam oranlarına yansımaktadır (9,10,28, 32,40,41).

Radyoterapideki değişiklikler lokal-bölgesel hastalıkta kontrolü ve yaşam oranını artırmıştır. Bu değişiklikler daha yüksek dozda radyoterapi kullanımı, daha geniş alanlarla ışılama, eksternal radyoterapi ve brakiterapinin kombine kullanımı ile sağlanmıştır. 1972'ye kadar olan yayınlarda nazofarenks kanserinde sadece radyoterapi ile elde edilen değişik merkezlerin çalışmalarında 5 yıllık yaşam oranı %17-34 arasında değişmektedir. Daha sonra ki yıllarda bu oranlar %32-59 arasında artmış olarak bildirilmiştir(1,4,7,8,9,10,15, 31,32,33,35,42).

Son iki dekatta yaşam oranları artmasına rağmen sonuçlar halen istenilen kadar iyi değildir. Radyoterapi ile şifa elde edilemeyen hastalardaki tedavi başarısızlıklarına bakıldığında başlangıç yinelemelerinin %20-40'ı uzak yayılım yolu iledir (3,8,9, 36,43).

Bu özelliklerden dolayı özellikle T4 ve N2-N3 hastalıkta olmak üzere nazofarenks kanserinde kullanılan standart radyoterapiye kemoterapinin eklenmesi bir çok çalışmacı tarafından önerilmiştir(3,13,31,32,34,44).

Onkolojik tedavilerde radyoterapi ve kemoterapinin birlikte kullanımı araştırmaların ilgi noktasıdır. Bu kombine tedavilerin amacı: 1. primer

tümör kontrol oranını artırmak (tedavilerden birinin diğerinin etkisini potansiyalize etmesi ve kritik normal dokulardaki toksik etkiyi arttırmadan tümör hücrelerine olan etkisini arttırması) 2. radyoterapinin primer tümör kontrolü ve kemoterapinin yaygın hastalık için kullanılmasıdır. Her iki stratejide de radyoterapi ve kemoterapi tam dozda kullanılmalıdır (24, 45).

Daha önce tedavi görmemiş ileri evre baş boyun kanserli hastalarda radyoterapi öncesinde Cisplatin, Bleomycin ve Methotrexate içeren 2 kür kemoterapi sonrasında %3-26 sı tam olmak üzere %47-78 arasında yanıt alınmıştır. Bu kombinasyona Vincristin eklendiğinde de yanıtlar benzer oranlarda bulunmuştur (17,20,23).

Baş boyun kanserleri içerisinde primer nazofarenks olanlarda diğer lokalizasyonlara oranla neo-adjuvan kemoterapiye yanıt daha yüksektir ve %78-100 arasında değişmektedir (18,19, 20, 22,23).

Chatani ve arkadaşlarının çalışmasında nazofarenks kanserli 105 hastanın 34'ünde kemoterapi ile kombine radyoterapi kullanılmıştır. Kullanılan kemoterapi ajanları Fluorourasil, Bleomycin, Mitomycin C ve Adriamycin'dir. Kemoterapi çoğunluğu simultane olmak üzere induksiyon ve adjuvan olarak kullanılmıştır. Sadece evre 4 hastalıkta radyoterapi grubu ile radyoterapi- kemoterapi grubunun arasında 5 yıllık yaşam oranlarında anlamlı farklılık vardır.(p<0,05) N evresi ve tedavi yöntemleri karşılaştırıldığında sadece radyoterapi grubunda %35 uzak yayılım görülürken kemoterapi ile grupta bu oran %14 tür (p<0,05)(36).

920 nazofarenks kanserli olguda kemoterapötik ajanlar tek veya kombine olarak radyoterapi ile eş

zamanlı olarak kullanılmıştır. 5 yıllık yaşam oranının %44'den %70'e yükseldiği ve yineleme oranının %13'e düştüğü bildirilmiştir. Bilateral boyun lenf bezi tutulumu olan olgularda sonuçlar anlamlıdır (46).

Atıchartakam ve arkadaşları randomize olmayan 28 olgulu serilerinde, Cisplatin ve Fluorourasil içeren kemoterapi ve radyoterapi kombinasyonu ile elde ettikleri tedavi sonuçlarının değerlendirilmesinde, kemoterapiye bağlı toksisitenin yüksek olmadığı ve nazofarenks kanserinde sadece ışınlama ile tedavi ettikleri hastaların sonuçları ile karşılaştırdıklarında kemoterapinin pozitif rolü olduğunu belirtmişlerdir (2).

Tannock ve arkadaşlarının çalışmasında da Methotrexate, Bleomycin ve Cisplatin içeren iki kür kemoterapi ve radyoterapi kombinasyonu ile benzer şekilde tedavi edilen hastalarda tedavi sonu yüksek tümör yanıt oranına rağmen sadece radyoterapi ile tedavi edilen geçmişteki hasta grupları ile karşılaştırıldığında hastaliksız yaşam ve yaşam oranlarının benzer olduğunu ve uzun dönemde kemoterapinin etkili olmadığını belirtmişlerdir(4,47).

Çalışmamızda neoadjuvan kemoterapi ile %57 tümör yanıt alınmış olup radyoterapinin eklenmesiyle bu oran %100'e çıkmıştır. Daha önce sadece radyoterapi ile tedavi edilen benzer hastalardaki tedavi sonu yanıtı %70 tam olmak üzere %90'dır ($p>0.05$).

Sadece radyoterapi grubunda eksternal tedavi süresi ortalaması kombine tedavi grubundakinden 5 gün daha kısadır. Kombine tedavi grubunda bu

sürenin uzaması tedavi sırasında mukozit nedeniyle verilen aralara bağlıdır. Neoadjuvan kemoterapi ile tedavi edilen gruptaki hastaların %76'sında kemoterapiye bağlı grade 1 ve 2 gastrointestinal toksisite ve %9.5 (2/21) unda Bleomycin'e bağlı ciltte pigmentasyon artışı görülmüştür.

Çalışma grubundaki hastaların tümü planlanan kemoterapi ve radyoterapi programını tamamlamışlardır. Ciddi toksisite oluşturmayan bu tedavi rejiminin lokal ileri nazofarenks kanserlerinde erken dönem tedavi sonuçlarını olumlu olarak artırdığı görülmüştür.

Sadece radyoterapi ile tedavi edilen gruptaki hastaların %42 (21/50)'sinde uzak metastaz saptanmıştır ve saptanan uzak metastazların tümü tedavi sonu ilk 24 ay içindedir. Çalışma grubundaki hastalarda takip süresi kısadır. Bu nedenle kombine tedavinin uzun dönemdeki etkileri sonraki çalışmada değerlendirilecektir.

Neoadjuvan kemoterapinin nazofarenks kanserinde erken tedavi sonuçlarını olumlu etkilediği görülmüştür. Bu etki her ne kadar randomize olmayan çalışmalarda hastaliksız yaşam oranı ve uzak metastaz oluşumu yönünden anlamlı görünmüştü de bugüne kadar yapılmış olan tek randomize çalışmada aynı sonuçlar kanıtlanamamıştır. Ancak bu randomize çalışmada kemoterapi adjuvan olarak kullanılmıştır. Neoadjuvan kemoterapi uygulanan serilerdeki sonuçlar örnek alınarak kemoterapinin önce kullanılmasının avantaj oluşturabileceği varsayılırsa bu noktayı göstermek için geniş ölçeğe dayanan randomize çalışma gereklidir.

KAYNAKLAR

1. Amornmarn R, Prempre T, Sewehand W, Jaiwatana J. Radiation management of advanced nasopharyngeal cancer. *Cancer* 1983; 52: 802-807.
2. Atichartakarn V, Kraiphibal P, Clongsusuek P, Clongsusuek P, Pochanugool L, Kulapadithanon B, Ratanatharathorn V. Nasopharyngeal carcinoma: Result of treatment cisdiamminedichloroplatinum II, 5 fluorouracil and radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 14: 461-469.
3. Bedwinck JM, Perez CA, Keys Dp. Analysis of Failures after definitive irradiation for epidermoid carcinoma of the nasopharynx. *Cancer* 1980; 45: 2725-2729.
4. De Vita V, Hellman S, Rosenberg SA. *Cancer: Principles and practice of oncology*. 2 nd edition. Philadelphia J. B. Lippincott Company 1985; 473-477.
5. Dimery IW, Legha SS, Peters LJ, Goepfert H, Oswald MJ. Adjuvant chemotherapy for advanced nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* 1987; 60: 943-949.
6. Fernandez CH, Cangir A, Samaan NA, Rivera R. Nasopharyngeal cancer in children. *Cancer* 1976; 37: 2787-2791.
7. Hoppe RT, Goffinet DR, Bagshaw MA. Carcinoma of the nasopharynx. *Cancer* 1976; 37: 2605-2612.
8. Huang SC, Chiu GL. Nasopharyngeal cancer study II. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1981; 7: 713-716.
9. Mesic JB, Fletcher GH, Goepfert H. Megavoltage irradiation of epithelial tumours of the nasopharynx. *Int. J. Radiation Oncology Bioly Phys.* 1981; 7: 447-453.
10. Million RR, Cassisi NJ. Management of head and neck cancer: A multidisciplinary approach Philadelphia. JB. Lippincott company 1984; 445-466.
11. Perez CA, Brady LW. Principles and practice of radiation oncology. 1st edition. Philadelphia. JB Lippincot Company 1987; 429-438.
12. Rossi A, Molinari R, Boracelli P, and et al. Adjuvant chemotherapy with vincristin, cyclophosphamide and doxorubicin after radiotherapy in local regional nasopharyngeal cancer. *Journal of Clinical Oncology* 1988; 6: 1401-1410.
13. Sikora K, Halman KE. Treatment of cancer. 1st edition. London. Chapman and Hall Medical 1990; 285-301.
14. Tannock I, Payne D, Cummings B, and et al. Sequential chemotherapy and radiotherapy for nasopharyngeal cancer: Absence of long term benefit despite a high response rate to chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology* 1987; 5: 629-634.
15. Uzel R, Koca S, Okkan S, Ertem A, Turkan S. Intracavitary irradiation for nasopharyngeal carcinoma. *IAEA proceeding series, Vienna, 1987; 125-134.*
16. O connor D, Clifford P, Edwards WG, and et al. Long term results of VBM and radiotherapy in advanced head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982; 8: 1525-1531.
17. Cognetti F, Pinnaro P, Carlini P, et al. Neoadjuvant chemotherapy in previously untreated patients with advanced head and neck squamous cell cancer. *Cancer* 1988; 62: 251-261.
18. Erwin TJ, Weichselbaum RR, Fabian RL, et al. Advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Arch Otolaryngol* 1984; 110: 241-245.
19. Erwin TJ, Clark JR, Weichselbaum RR, et al. An analysis of induction and adjuvant chemotherapy in the multidisciplinary treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Journal of Clinical Oncology* 1987; 36: 5: 10-20.
20. Peterson ICM, Quilty PM. Cisplatin containing chemotherapy in advanced head and neck cancer. *Clinical Radiology* 1985; 36: 607-611.
21. Vermuulen JB. The present role of chemotherapy in the treatment of head and neck cancer. *ESO seminar in medical oncology, Ist. Jul 1990; 120-139.*
22. Vogl SF, Schoenfeld DA, Kaplan BH, Lemer HJ, Engstrom PF, Horton J. A randomised prospective comparison of methotrexate with a combination of methotrexate, bleomycin and cisplatin in head and neck cancer. *Cancer* 1985; 56: 432-442.

23. Weichselbaum RR, Clark JR, Miller D, Posner MR, Erwin TJ. Combined modality treatment of head and neck cancer with cisplatin, bleomycin, methotrexate-leucovorin chemotherapy. *Cancer* 1985; 55: 2149-2155.
24. Fu KI. Biological basis for the interaction of chemotherapeutic agents and radiotherapy. *Cancer* 1985; 55: 2123-2130.
25. Gülesen Ö. Tıbbi ve hayati istatistik. I. baskı. Ankara, A.Ü. Basımevi 1969; 136-148.
26. Hsu H, Chen C, Hsu M, Lynn T, Tu S, Huang SC. Pathology of nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* 1987; 59: 945-951.
27. Aldemir O. Nazofarenks tümörleri ve tedavi yöntemleri. *Türk Onkoloji Dergisi* 1986; 3-4: 131-137.
28. Baker SA, Wolfe RA. Prognostic factors of nasopharyngeal malignancy. *Cancer* 1982; 163-169.
29. Decker DA, Drelichman A, Alsarraf M, Crissman J, Reed ML. Chemotherapy for nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* 1983; 52: 602-605.
30. Fletcher GH. Textbook of radiotherapy 2nd edition, Philadelphia Lea and Febiger 1975; 286-310.
31. Hoppe RT, Williams J, Warnke R, Goffinet DR, Bagshaw MA. Carcinoma of the nasopharynx. The significance of histology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1978; 4: 199-205.
32. Hsu M, Tu S. Nasopharyngeal carcinoma in Taiwan. *Cancer* 1983; 52: 362-368.
33. Huang SC. Nasopharyngeal cancer; A review of 1605 patients treated radically with co 60. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1980; 6: 401-407.
34. Jereb B, Huvos AG, Steinherz P, Ünal A. Nasopharyngeal carcinoma in children. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1980; 6: 487-499.
35. Marks JE, Bedwinek JM, Lee F, Purdy JA, Perez CA. Dose response analysis for nasopharyngeal cancer. *Cancer* 1982; 50: 1042-1050.
36. Chatani M, Teshima T, Inoue T, et al. Radiation therapy for nasopharyngeal cancer. *Cancer* 1986; 57: 2267-2271.
37. Miura T, Hirabuki S, Nishiyama K, et al. Computed tomographic findings of nasopharyngeal carcinoma with skull base and intracranial involvement. *Cancer* 1990; 65: 29-37.
38. Turkan S, Sübütaş B, Altuğ A, Orkan S, Uzel R. The contribution of CT in T staging of nasopharyngeal carcinoma. 17th Int Radiology Congress abstract book. Paris 1989; 363.
39. Yu Z, Xu GZ, Huang YR, Hu YH, Su XG, Gu XZ. Value of CT in staging the primary lesion of NPC. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985; 11: 2145-2147.
40. Hermanek P, Sobin LH. TNM classification of malignant tumours. 4th edition. Germany Springer-Verlag 1987; 19-22.
41. Ho JJC. An epidemiologic and clinical study of NPC. *Int Radiat Oncol Biol Phys* 1978; 4: 183-198.
42. Rahima M, Rakowsky E, Barzilay J, Sidi J. Carcinoma of the nasopharynx. *Cancer* 1986; 58: 843-849.
43. Glick JH, Taylor SG. Intergration of chemotherapy into a combined modality treatment plan for head and neck cancer: A review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1981; 7: 229-242.
44. Berry MP, Smith CR, Brown TC, Derek R, Jenkin T, Rider WD. NPC in the young. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1980; 6: 415-421.
45. Tubiana M, Arrigada R, Cosset JM. Sequencing drugs and radiation. *Cancer* 1985; 55: 2131-2139.
46. Huang SC, Lui LT, Lynn TC. NPC study III. A review of 1206 patients treated with combined modalities. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985; 11: 1789-1793.
47. Clark JR, Frei E. Chemotherapy for head and neck cancer. Progress and controversy in the management of patients with disease. *Seminars in Oncology* 1989; 16: 44-57.