

T.C.  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
RADYASYON ONKOLOJİSİ  
ANABİLİM DALI

**NAZOFARENKS KANSERLERİNDE FARKLI  
RADYOTERAPİ TEKNİKLERİNDE NORMAL  
DOKU DOZLARININ YAŞAM KALİTESİNE  
ETKİSİ**

DR. MEHMET MURAT AKIN

UZMANLIK TEZİ  
İZMİR-ARALIK 2013

T.C.  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
RADYASYON ONKOLOJİSİ  
ANABİLİM DALI

**NAZOFARENKS KANSERLERİNDE FARKLI  
RADYOTERAPİ TEKNİKLERİNDE NORMAL  
DOKU DOZLARININ YAŞAM KALİTESİNE  
ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. MEHMET MURAT AKIN

DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ: PROF. DR. FADİME AKMAN

## Ö N S Ö Z

“Kader, hayatımızın önceden çizilmiş olması demek değildir. Bu sebepten, “ne yapalım kaderimiz böyle” deyip boyun bükme cehalet göstergesidir. Kader, yolun tamamını değil, sadece yol ayrımlarını verir. Güzergâh bellidir ama tüm dönemeç ve sapaklar yolcuya aittir” (Aşk, Elif Şafak). Dört yıl önce başladığım yolculuğun sonlarına yaklaşırken yeni bir yol ayrımına gelmek üzereyim. Bu yolculukta yoldaşlık yapan herkese teşekkür etmenin tam zamanıdır şimdi...

“Sıradan öğretmen anlatır, iyi öğretmen açıklar, yetenekli öğretmen yapar ve gösterir, büyük öğretmen esin kaynağı olur” (William A. Ward). Öncelikle, üzerimdeki emeği, desteği, paylaşımları ve tez aşamasındaki anlayışı, sabrı nedeni ile bundan sonraki yolculuklarımda esin kaynağım olarak kalacak olan hocam Prof. Dr. Fadime Akman’a,

“Sual de bilgiden doğar, cevap da” (Mevlana). Eğitim yolculuğumda sorular ve cevapları ile yolumu aydınlatmayı amaçlayan, öğrencileri olmaktan her zaman büyük onur duyacağım hocalarım Prof. Dr. Rıza Çetingöz, Prof. Dr. İlkur Bilkay Görken, Prof. Dr. Ayşe Nur Demiral’a,

Sağlık sistemindeki yanlış politik uygulamalar yüzünden bilgilerinden ve tecrübelerinden istifade edemediğim için hayıflandığım hocalarım Prof. Dr. Münir Kınay ve Prof. Dr. Hilmi Alanyalı’ya

“Kâinat yekvücut, tek varlıktır. Her şey ve herkes görünmez iplerle birbirine bağlıdır. Bir başkasının hele hele senden zayıf olanın, ihtiyacı olanın canını yakma. Unutma ki dünyanın öte ucunda tek bir insanın kederi, tüm insanlığı mutsuz edebilir. Ve bir kişinin saadeti, herkesin yüzünü güldürebilir” (Aşk, Elif Şafak). Hekimliği ve insanî tavrı ile herkesin yüzünü güldürmeyi başaran ve mesleğime bakışımdaya yenilenmemi sağlayan, tezimin birçok aşamasındaki desteklerinden ve yol göstericiliğinden dolayı hocam Doç. Dr. Zümre Arıcan Alıcıkuş’a,

“İnsanda güzel olan yüzdür, yüzde güzel olan gözdür, ama insanı insan yapan ağızdan çıkan sözdür” (Mevlana). Onunla yol alan herkes gibi yolculuğumun ilk gününden itibaren gönlümde saygın bir yer edinen Uzm. Dr. Oğuz Çetinayak’a,

“Sohbet vardır, keskin bir kılıca benzer; bostanı, ekini kış gibi kesip biçer. Sohbet vardır, ilkbahar gibidir. Her tarafı yapar, sayısız meyveler verir” (Mevlana). Yolculuğuma dâhil olduğu ilk günden itibaren adımlarımı kolaylaştırarak, her

konuda yanımda duran, tezimin birçok aşamasında da yardımlarını esirgemeyen bahar tadında dostluğunu sunan Uzm. Dr. Cenk Umay'a,

*“Öğüt vermek kolay, örnek olmak zordur”*(La Rochefaucauld). Kişiliği ile bu zoru başarabilmiş, dostum demekten her zaman onur duyacağım örnek insan Uzm. Dr. Barboros Aydın'a,

*“O gider, bu gider, şu gider,*

*Dostluk, sen yanı başımızda kalırsın...”*(Nazım Hikmet).

Asistanlığı sonrası aramızda kalarak bizlere ayrılık hüznünü yaşatmayan ve dostluğumuzu daha da sağlamlaştırdığımız Uzm. Dr. Nesrin Dağdelen'e; zaten hep berabermişiz gibi hissettiren ve tanışmaktan büyük keyif ve onur aldığım Uzm. Dr. Ahmet Çinkaya, Uzm. Dr. İlknur Alsan Çetin, aramızdan ayrılrsa da dostluğu hep yanı başımızda kalan Uzm. Dr. Adem Şengül'e,

*“Umutla yolculuk etmek, gidilecek yere varmak kadar güzeldir”*(Robert L. Stevenson). Aynı umutlarla yol aldığımız, ortak yolculuğumuz süresince saygı ve sevgiye dayalı bir ilişki geliştirdiğimiz, kardeşlerim, genç meslektaşlarım Dr. Okan Özdemir, Dr. Meltem Kırılı ve Dr. İlhami Er'e,

*“Unutulmak istemiyorsan, ya okunacak şeyler yaz, ya da yazılmaya değer şeyler yap”*(Benjamin Franklin). Yazılmaya değer işler yapan her zaman saygı ile hatırlayacağım Dokuz Eylül Üniversitesi Radyasyon Onkolojisi'nde çalışan arkadaşlarıma tümüne,

*“İyi bir şeyi değil, erdemli bir insanın üzerine düşen vazifeyi yapıyorum”*(Metellus). Erdemli bir insan olmanın her şeyden daha önemli olduğunu öğreten anneme, babama, tüm aileme, özellikle de doktor olma sebebim ablam Şenlet Akın'a...

*“Sen benim; hayat ve kaderle inatlaşmam,*

*Ekmeğin için kavgam, bitmek tükenmek bilmeyen davamsın*

*Ve zorluklara karşı yılmayışsın”* (Mevlana).

Bitirmek üzere olduğum yolculuğumun en zor anlarında yılmayışımın yegâne sebebi, fırtınada sığındığım liman, kader arkadaşım, eşim Şenay Güler Akın'a ve canım oğlum Mert Seyit'e teşekkürü bir borç bilirim.

## **İÇİNDEKİLER :**

<b>1. ÖZET</b> .....	<b>1</b>
<b>2. SUMMARY</b> .....	<b>3</b>
<b>3. GİRİŞ ve AMAÇ</b> .....	<b>5</b>
<b>4. GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>8</b>
4.1.NazofarenksKanseri.....	<b>8</b>
4.1.1. Nazofarenks Anatomisi.....	<b>8</b>
4.1.2. Nazofarenks Lenfatığı ve Boyun Lenf Nodu Bölgeleri .....	<b>9</b>
4.1.3. Nazofarenks Kanseri Epidemiyolojisi.....	<b>10</b>
4.1.4. Nazofarenks Kanseri Tanısı .....	<b>11</b>
4.1.5. Nazofarenks Kanserinde Histopatoloji.....	<b>14</b>
4.1.6. Nazofarenks Kanserinde Evreleme.....	<b>14</b>
4.2. Nazofarenks Kanserinde Tedavi.....	<b>15</b>
4.2.1 Cerrahi.....	<b>15</b>
4.2.2 Radyoterapi.....	<b>15</b>
4.2.2.1 Konvansiyonel Radyoterapi.....	<b>17</b>
4.2.2.2 Üç Boyutlu Konformal Radyoterapi (3BKRT).....	<b>18</b>
4.2.2.3 Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi (YART).....	<b>18</b>
4.2.2.4 Brakiterapi.....	<b>20</b>
4.2.2.5 Stereotaktik Radyoterapi.....	<b>21</b>
4.2.3 Kemoterapi.....	<b>21</b>
4.3 Tükürük Bezleri.....	<b>22</b>
4.3.1 Tükürük Bezleri Anatomisi.....	<b>23</b>
4.3.2 Tükürük Bezleri Fonksiyonları.....	<b>24</b>
4.3.3 Tükürük Bezleri Radyasyon Tolerans Dozları.....	<b>24</b>
4.4. Yutma Fizyolojisi ve Disfaji.....	<b>26</b>
4.5. Yaşam Kalitesi (YK) ve değerlendirmesi.....	<b>29</b>
4.5.1 EORTC QLQ-C30.....	<b>31</b>
4.5.2.EORTC QLQ-H&N35.....	<b>31</b>

<b>5. HASTALAR VE YÖNTEMLER.....</b>	<b>32</b>
5.1 Araştırmanın Tipi, Yapıldığı Yer ve Tarih.....	32
5.2 Hasta Seçimi ve Tedavi Planlaması.....	32
5.3 Sonuçların değerlendirilmesi.....	34
<b>6. BULGULAR.....</b>	<b>36</b>
6.1 Hastalar tedavi.....	36
6.2 Yaşam kalitesi verileri.....	36
6.3 Yan etkiler.....	38
6.4 Riskli organ doz / volüm verileri.....	39
6.5 İstatistiksel analizler.....	41
<b>7. TARTIŞMA.....</b>	<b>47</b>
<b>8. SONUÇ.....</b>	<b>56</b>
<b>9. KAYNAKLAR.....</b>	<b>57</b>
<b>10. EKLER.....</b>	<b>64</b>
Ek 1: Bilgilendirilmiş onam formu.....	64
Ek 2: EORTC QLQ-C30 Yaşam kalitesi anketi (versiyon 3.0).....	66
Ek 3: EORTC QLQ-H&N35 Baş boyun kanser ölçeği.....	68
Ek 4: EORTC QLQ-C30 ve QLQ-H&N35 skor hesaplama.....	70
Ek 5: Riskli organ doz / volüm bilgi kayıt formu.....	72

## **TABLO LİSTESİ :**

<b>Tablo 1:</b> WHO Nazofarenks kanseri histolojik sınıflaması.....	<b>14</b>
<b>Tablo 2:</b> Riskli organların anatomik sınırları.....	<b>34</b>
<b>Tablo 3:</b> Hasta ve tedavi özellikleri.....	<b>36</b>
<b>Tablo 4:</b> EORTC QLQ-C30 skorları.....	<b>37</b>
<b>Tablo 5:</b> (EORTC QLQ)-H&N35 skorları.....	<b>37</b>
<b>Tablo 6:</b> Hastaların RTOG geç yan etkileri.....	<b>38</b>
<b>Tablo 7:</b> Riskli organların doz volüm bilgileri.....	<b>39</b>
<b>Tablo 8:</b> Cinsiyet & Fonksiyonel skala arası ilişki.....	<b>41</b>
<b>Tablo 9:</b> RT öncesi sigara kullanımı & semptom skorları arasında ilişki.....	<b>41</b>
<b>Tablo 10:</b> Komorbid hastalıklar & semptom skorları arasında ilişki.....	<b>42</b>
<b>Tablo 11:</b> Neoadjuvan ve/veya eşzamanlı KT & semptom skorları arasındaki ilişki.....	<b>42</b>
<b>Tablo 12:</b> RTOG mukoza geç yan etki organ doz volümleri arasındaki ilişki.....	<b>43</b>
<b>Tablo 13:</b> RTOG tükürük bezi geç yan etki organ doz volümleri arasındaki ilişki.....	<b>43</b>
<b>Tablo 14:</b> EORTC QLQ-C30 skorları & organ dozları arasındaki ilişkileri.....	<b>44</b>
<b>Tablo 15:</b> EORTC QLQ-H&N35 skorları & organ dozları arasındaki ilişkileri.....	<b>45</b>

## **RESİM LİSTESİ :**

<b>Resim 1:</b> Nazofarenks anatomisi.....	<b>8</b>
<b>Resim 2:</b> Nazofarenks lenfatik drenaj bölgeleri.....	<b>9</b>
<b>Resim 3:</b> Nazofarenks kanserinde tutulan lenfatik bölgeler.....	<b>10</b>
<b>Resim 4:</b> Nazofarenks Ca'lı bir hastada fleksibl endoskopi görüntüsü.....	<b>11</b>
<b>Resim 5:</b> Nazofarenks Ca BT görüntüsü.....	<b>12</b>
<b>Resim 6:</b> Nazofarenks Ca MR sagittal ve aksiyel görüntüsü.....	<b>12</b>
<b>Resim 7:</b> Nazofarenks Ca FDG PET-BT görüntüsü.....	<b>13</b>
<b>Resim 8:</b> Majör tükürük bezlerinin anatomik yerleşimi.....	<b>23</b>
<b>Resim 9:</b> Yutmanın fazları.....	<b>26</b>
<b>Resim 10:</b> Riskli Organların planlama BT'sinde oluşturulan üç boyutlu görüntüsü.....	<b>33</b>
<b>Resim 11:</b> Hedef volüm ve risk altındaki organların doz volüm histogramları.....	<b>35</b>

## **KISALTMALAR:**

**RT:** Radyoterapi

**RTOG:** Radiation Therapy Oncology Group – Radyoterapi Onkoloji Grubu

**EORTC:** European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Örgütü

**QLQ-C30:** Yaşam kalitesi anketi

**QLQ-H&N35:** Baş boyun kanseri yaşam kalitesi anket

**DVH:** Doz volüm histogramı

**IARC:** International Agency for Research on Cancer - Uluslararası Kanser Araştırma Merkezi

**3BKRT:** Üç boyutlu konformal RT

**YART:** Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi

**BT:** Bilgisayarlı tomografi

**MRG:** Manyetik rezonans görüntüleme

**FDG-PET:** Positron emission tomografisi

**USG:** Ultrasonografi

**WHO:** World Health Organization - Dünya Sağlık Örgütü

**LAP:** Lenfadenopati

**KRT:** Kemoradyoterapi

**KT:** Kemoterapi

**SMART:** Simultaneous Modulated Accelerated Radiotherapy

**ASCO:** American Society of Clinical Oncology – Amerikan Klinik Onkoloji Derneği

**YK:** Yaşam kalitesi

**GTV:** Gross Tumor Volume – Görülebilir tümör hacmi

**CTV:** Clinical Target Volume – Klinik hedef hacim

**Dmax:** Maksimum doz

**D50:** Normal dokunun %50 hacminin aldığı doz

**V26 Gy:** 26 Gy ve üstü alan hacim yüzdesi

**V39 Gy:** 39 Gy ve üstü alan hacim yüzdesi

**V50 Gy:** 50 Gy ve üstü alan hacim yüzdesi

**V60 Gy:** 60 Gy ve üstü alan hacim yüzdesi



# NAZOFARENKS KANSERLERİNDE FARKLI RADYOTERAPİ TEKNİKLERİNDE NORMAL DOKU DOZLARININ YAŞAM KALİTESİNE ETKİSİ

Dr. M. Murat AKIN

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı

## 1. ÖZET:

**Amaç:** Bu çalışmada konformal Radyoterapi (RT) uygulanan nazofarenks kanserli hastalarda yutma eyleminde görevli yapıların ve majör tükürük bezlerinin doz ve volümlerinin yaşam kalitesine (YK) etkisini tespit etmek amaçlanmıştır.

**Hastalar ve Yöntem:** 2004 ile 2011 yılları arasında nazofarenks kanseri tanısı ile çoğunluğu 5-7 alanla, 66-70 Gy konformal RT uygulanmış 25 hasta çalışmaya dâhil edildi. Avrupa kanser araştırma ve tedavi teşkilatı (*The European Organization for Research and Treatment of Cancer*) (EORTC) (QLQ-C30) yaşam kalitesi anketi ile beraber baş boyun kanseri yaşam kalitesi anket modülü (EORTC QLQ)-H&N35 uygulanan ve YK skorları hesaplanan olguların parotis, submandibuler tükürük bezleri, konstrüktör farengeal kaslar, glottik ve supraglottik larenks ve dil kökü volümü 3 boyutlu olarak oluşturuldu. Doz volüm *histogramları* (DVH) incelenerek bu organların tedavideki volüm ve dozlarına ait veriler elde edildi. Elde edilen normal doku dozlarının ağız kuruluğu ve yutma güçlüğü başta olmak üzere YK'ne etkileri değerlendirildi.

**Bulgular:** Hastaların tamamı küratif RT almış olup, 20(%80) hastaya kemoterapi (KT) verilmiştir. Sosyo-demografik ve tedaviye ait özelliklerin YK'ne etkisi incelenmiş ve erkek cinsiyetin, fiziksel fonksiyon skorunu olumsuz etkileyen bir faktör olduğu saptanmıştır ( $p=0,02$ ). Komorbid hastalığı olmayan hastalarda ve KT uygulanan hastalarda yutma problemi gelişiminde istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır ( $p=0,03$ ;  $p=0,04$ ). KT uygulamasının aynı zamanda sosyal ortamda yeme ( $p=0,03$ ) ve cinsel isteksizlik ( $p=0,01$ ) üzerinde olumsuz etkileri istatistiksel anlamlı saptanmıştır. Hastalardaki EORTC/ *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG) mukozaya, tükürük bezleri geç yan etkilerinin konstrüktör kaslar, tükürük bezleri, Görülebilir tümör hacminin (GTV) doz ve volümleri ile istatistiksel anlamlı ilişkisi tespit edilmiştir ( $p<0,05$ ). EORTC QLQ-C30 ile organ dozları arasındaki

ilişkinin incelenmesinde; global sağlık skorunun ( $80,99 \pm 19,02$ ) alt konstrüktör farengeal kas V65 ( $p=0,049$ ) ve bilateral parotis bez V26 hacmi ( $p=0,034$ ) ile, emosyonel fonksiyonun ise bilateral parotis bez ortalama doz ( $p=0,041$ ) ile ilişkisi istatistiksel anlamlı bulunmuştur. EORTC QLQ-H&N35 semptom ölçekleri ile organ dozlarının incelenmesinde ise yutma probleminin özellikle submandibuler bezin doz ve hacimleri ile istatistiksel anlamlı ilişkisi bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Ağız kuruluğu gelişiminde bilateral submandibuler bez ortalama dozu anlamlıdır ( $p= 0,039$ ). Yutma problemi ve ağız kuruluğu şikâyeti gelişiminde parotis bezi ile istatistiksel anlamlı ilişki gösterilememiştir. Konuşma problemi ile bilateral parotis bez ortalama dozu arasında ( $p=0,014$ ), tükürük yapışkanlığı şikâyeti gelişiminde ise her iki majör tükürük bezinin doz ve volümleri arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmıştır ( $p<0,05$ ).

**Sonuç:** Nazofarenks kanseri tanısı ile konformal RT uygulanan hastalarda yutma eyleminde görevli olan yapıların ve majör tükürük salgısından sorumlu organların RT doz-volümlerinin ağız kuruluğu, tükürük yapışkanlığı, yutma güçlüğü, konuşma problemi, halsizlik, cinsel isteksizlik gibi semptomların yanı sıra emosyonel, sosyal fonksiyon ve global sağlık durumu gibi yaşam kalitesi parametreleri üzerine de belirgin etkileri görülmüştür.

**Anahtar kelimeler:** Nazofarenks kanseri, radyoterapi, ağız kuruluğu, yutma güçlüğü, yaşam kalitesi

# THE EFFECT OF NORMAL TISSUE DOSES ON QUALITY OF LIFE USING DIFFERENT RADIATION TECHNIQUES IN NASOPHARYNGEAL CANCER

AKIN M. M.

Dokuz Eylul University, Medical Faculty, Department of Radiation Oncology, Izmir, Turkey

## 2. SUMMARY

**Purpose:** The aim of the present study was to evaluate the impact of doses and volumes of the swallowing structures and major salivary glands on quality of life (QOL) in patients with nasopharyngeal carcinoma(NPC) treated with conformal radiotherapy(RT).

**Patients and Methods:**Between 2004 and 2011, 25 patients with NPC who completed RT courses with conventional RT to a dose of 66-70 Gray (Gy) were analyzed at our institution. Parotid, submandibular salivary glands, constrictor pharyngeal muscles, glottic and supraglottic larynx and tongue base volume in 3D was created and QoL was measured using *The European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) quality of life questionnaire (EORTC QLQ)* and *Head and Neck cancer quality of life questionnaire module (QLQ – H&N35)* and QOL scores were calculated in patients. Dose volume *histograms (DVH)* were analyzed and data of volume and doses of these organs were obtained. The effects of QOL on normal tissue doses especially resulting dry mouth and dysphagia was assessed.

**Results:** All patients received curative RT, and 20 (80%) patients received chemotherapy (CT) during treatment. Socio-demographic characteristics and treatment related effects on QOL were examined and male gender, was found to have a negative effect on physical function score ( $p=0,02$ ). In patients without comorbid disease and undergoing chemotherapy statistically significant difference was found in development of swallowing problems. ( $p=0,03$ ;  $p=0,04$ ). Administration of chemotherapy was found to have a statistically significant effect on trouble with social eating ( $p=0,03$ ) and less sexuality ( $p=0,01$ ). A statistically significant relationship was determined between EORTC / *Radiation Therapy*

*Oncology Group* (RTOG) mucosa, late side effects of salivary glands and the dose and volumes of gross tumour volume (GTV), constrictor pharyngeal muscles and salivary glands. ( $p < 0.05$ ). statistically significant difference was found. In evaluating the relationship between the organ doses and EORTC QLQ-C30; the relationship between overall health score ( $80.99 \pm 19.02$ ) and lower constrictor pharyngeal muscle V65 ( $p = 0.049$ ) and bilateral parotid gland V26 volume ( $p = 0.034$ ), and the relationship between emotional function and mean dose of bilateral parotid gland ( $p = 0.041$ ) was found to be statistically significant. By analyzing the organ doses with the EORTC QLQ-H & N35 symptom scales the dose and volume of the submandibular gland ( $p < 0.05$ ) demonstrated a statistically significant association with swallowing problems. In development of dry mouth bilateral submandibular gland mean dose was significant ( $p = 0.039$ ). Present study failed to show a statistically significant relationship between development of swallowing problems, dry mouth and the parotid gland but a statistically significant relationship was found between speech problems and bilateral mean dose of parotid gland ( $p = 0.014$ ), and sticky saliva was associated with the dose and volume of both major salivary glands ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion:** Patients with NPC treated with conformal radiotherapy, RT dose-volumes in the structures and major salivary secretion tissues responsible for swallowing action were found to have a significant impact of such symptoms like dry mouth, sticky saliva, difficulty in swallowing, speech problems, feeling ill, less sexuality as well as on quality of life parameters like emotional, social function and global health.

**Key Words:** Nasopharyngeal cancer, radiotherapy, dry mouth, difficulty in swallowing, quality of life

### **3. GİRİŞ-AMAÇ:**

Kanser, tüm dünyada, mortalite ve morbiditenin sık nedenlerinden biridir(1).Uluslararası Kanser Araştırma Merkezi (IARC)'nin 2011 yılında yayınladığı veriler mortalite ve morbiditedeki etkisinin her geçen gün artış gösterdiğine işaret çekmektedir. Kronik hastalıklar fonksiyonel güçsüzlüğe, fiziksel iyilik halinde bozulmalara ve yaşam kalitesinin olumsuz etkilenmesine sebep olmaktadır. Kanser tedavisi süresince ve sonrasında da kişilerin yaşam koşullarını olumsuz yönde etkilemektedir.

Kanser tedavisindeki gelişmeler neticesinde hastaların yaşam sürelerinde uzama ve tamamen iyileşme olanaklı hale gelmektedir. Bu istenen sonuçlarla beraber tedavilere bağlı geç dönem toksisiteler de daha fazla önem arz etmeye başlamıştır. Benzer şekilde RT ile yüz güldürücü sonuçlar alınmakta olan nazofarenks kanserinin tedavisi sonrasında görülen geç dönem yan etkilerin hastaların yaşam kalitesinde belirgin bozulmalara yol açtığı görülmektedir. Nitekim ağız kuruluğu ve yutma güçlüğü bu hastaların tedavisi sırası ve sonrasında yaşam kalitesinde azalmalara yol açan yan etkileri oluşturmaktadır(2, 3).

RT planlama ve uygulama aşamasındaki teknolojik gelişmeler hedef dokuya verilebilecek en yüksek dozu uygularken sağlam ve riskli olan dokuların tedaviden en az yan etki ile etkilenmesini amaçlamaktadır. Nitekim konvansiyonel tedaviden konformal tedavilere geçişler, kullanılan enerji kaynakları ve tedavi ünitelerindeki yenilikler ve ilerlemeler bu amaçla hızla devam etmektedir(4). Tüm bu gelişme ve ilerlemelere rağmen tedavi sırası ve sonrası yan etkilerin oluşumu kaçınılmaz olarak karşımıza çıkmakta iken, bilimsel çalışmaların bu istenmeyen yan etkileri en aza indirme ve tedavi öncesi öngörmesindeki başarısı artmaktadır(5).

Nazofarenks kanserinin optimum RT'si, büyük alanları kapsar ve yüksek dozda uygulanır; bu nedenle önemli boyutta sekel ve yan etki oluşması beklenir. Göreceli olarak genç hasta grubunu etkilemesi, sağkalım beklentisinin yüksek olması, hastaların yaşam kalitesini ön plana çıkartmıştır. Buna paralel olarak RT ve KT'ye bağlı geç dönem toksisiteler giderek daha fazla önem kazanmaktadır(6).

RT'de bilgisayarlı tedavi planlama sistemlerinin amacı genel olarak hedef volümde en yüksek dozu oluştururken normal dokulara verilen dozun en az

düzeyde kalmasını sağlamaktır. RT planlaması yapılırken, hastalık bölgesinin tamamının hedef içerisine alınması sağlanmalıdır. Çevresinde yeterli emniyet sınırı bırakılmalıdır.

Nazofarenks anatomik olarak optik kiazma, optik sinirler, temporal loblar, beyin sapı ve medulla spinalis gibi kritik organlara yakın komşuluktadır ve konvansiyonel RT tekniklerinde bu önemli organların tolerans dozları nedeniyle hedef hacimde dozun artırılması engellenmektedir. Diğer taraftan nazofarenksin orta hatta yerleşmesi ve organ hareketlerinin kısıtlı olması nedeniyle bu bölge üç boyutlu konformal RT (3BKRT) ve yoğunluk ayarlı RT (YART/Intensity modulated radiotherapy-IMRT) için oldukça uygundur.

Tükürük bezleri nazofarenks RT'sinde gelişen ağız kuruluğu nedeniyle önemlidir. Günde 1000-1500 ml tükürük üretilmektedir. Bu Tükürüğün %90'ı parotis, submandibuler bez ve sublingual bezde olmak üzere üç büyük tükürük bezinde üretilir. Tükürük üretiminin kontrolü otonom sinir sistemi tarafından gerçekleştirilmektedir ve tat, koku ve çiğneme ile uyarılmaktadır. Tükürüğün üretildiği bölgeler uyarıcı olması durumunda ya da uyarısız bazal tükürükte farklılıklar göstermektedir. Kontis ve Johns bazal tükürüğün %26'sının parotis bezi, %69'nun submandibuler bez ve %5'inin sublingual bez tarafından üretildiğini belirtmiştir. Uyarılma sonrası oluşan tükürüğün %70'nin parotis tarafından üretildiği gösterilmiştir(7). Tükürük bezleri ile ilgili olarak yapılan çalışmaların çoğu parotis bezlerindeki doz ve işlev arasındaki ilişkiyi değerlendirmişlerdir. Parotis bezinde eşik doz değeri 26 Gy olarak bulunmuştur(8). Submandibuler bez ile ilgili yapılan çalışmada ise eşik değer olarak yüzde 50 volüm dozunun (D50) eşik değer olarak 34 Gy belirtilmiştir(9).

Baş boyun RTsinde konvansiyonel karşılıklı paralel iki alan ile ışınlamada genelde her iki parotis bezi de yüksek doz almaktadır. Tükürük bezlerinde 2 Gy fraksiyon dozları ile toplam 22-24 Gy RT uygulandığında fibrozis ve sekresyon azlığı görülmektedir bu da kserostomi (ağız kuruluğu) ile sonuçlanmaktadır(2). Ağız kuruluğu enfeksiyonlara zemin hazırlamakta, çiğneme ve konuşma güçlüklerine yol açmakta, diş çürükleri ve devamında osteoradyonekroz gibi ciddi komplikasyonlar ile sonuçlanabilmektedir.

Farengeal konstrüktör kasların aldığı dozlarla farengeal darlık gelişimi, aspirasyon ve yutma güçlüğü, arasında ilişki olduğu gözlemlenmiştir(3). Konvansiyonel karşılıklı paralel iki alan ile ışınlama ile karşılaştırıldığında 3BKRT'de tümör hedef hacimde daha iyi doz dağılımı sağlanırken çevresindeki normal dokular daha iyi korunabilmektedir(10).

Günümüzde kanser tedavi sonuçlarında sadece tedavi yanıtları, sağkalım, yaşam süreleri değerlendirilmemektedir. Onkolojinin değişen modern ilkeleri arasında yaşam kalitesini artırmak da yer almaktadır. Yaşam kalitesi kavramının gelişimi ile beraber hastalık ve semptomların ve tedavilerin genel yaşam kalitesine etkisi daha açık ve net olarak yorumlanabilmektedir.

Çalışmamızda nazofarenks kanseri tanısıyla daha önce tedavileri yapılmış hastaların tedavi planlama BT'lerinden yararlanılarak yutma eyleminde fonksiyonu olan konstrüktör farengeal kaslar, glottik ve supraglottik larenks, dil kökü, parotis, submandibuler bezlerin doz/volumlerine ait verilerin tespit edilmesi ve yaşam kalitesine yönelik anket sonuçları ile normal doku dozlarının yaşam kalitesine etkisinin tespit edilmesi amaçlanmıştır.

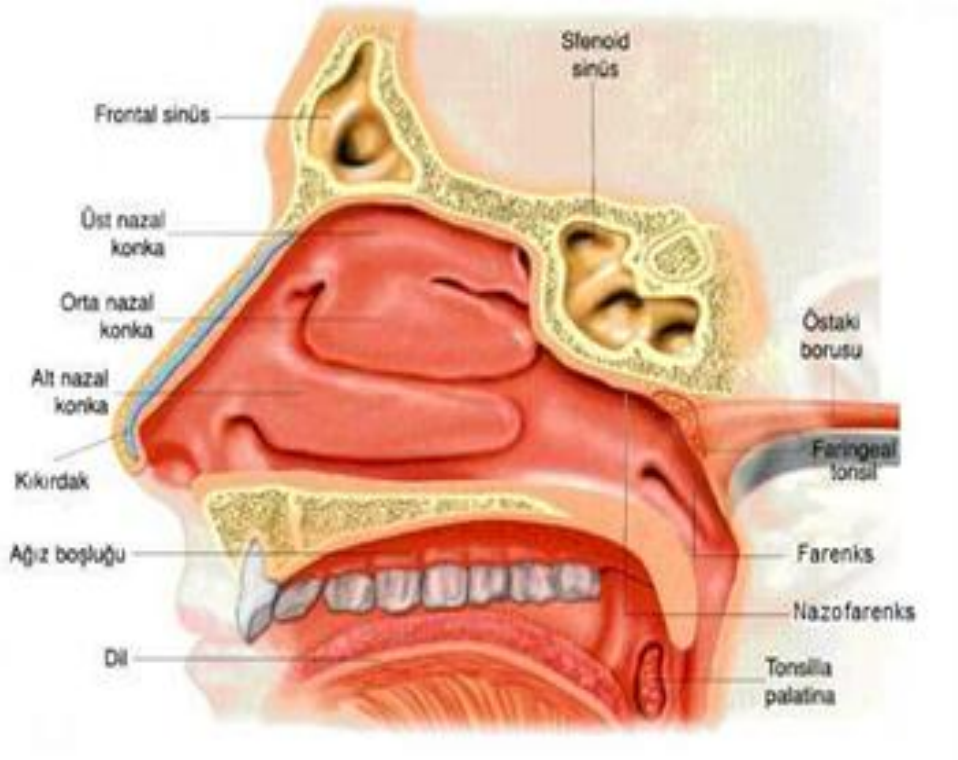
#### 4. GENEL BİLGİLER:

##### 4.1 Nazofarenks Kanseri

##### 4.1.1 Nazofarenks Anatomisi

Nazofarenks önde, nazal kavitenin arka kısmı ve nazal septum; arkada, farenks mukozası; üstte, farenks mukozası ve sfenoid sinüs ve altta, yumuşak damak ile komşu olan, kafatabanının hemen altında ve burunun gerisinde yerleşen küboidal bir yapıdır. Hacmi yaklaşık 14-15 cm<sup>3</sup>tür (Resim 1).

Önde posterior konkalar aracılığı ile nazal kaviteye açılır. Yan ve arka duvarlar; karotis kanalının medialindeki petröz piramidin tepe noktasının altından iki taraflı yayılan farengeal fasyadan oluşur. Nazofarenks çatısı arka duvar ile devam eder. Bu bölgede özellikle çocukluk çağında mukoza altında farengeal tonsil veya adenoid olarak adlandırılan lenf bezleri bulunur. Nazofarenks yan duvarlarına östaki tüpleri açılır. Kafa tabanında birçok önemli yapının geçtiği foramina ve fissürler bulunur. Kafa tabanının hemen altında olan nazofarenks bölgesinin kanserlerinin kafa içinde yayılımında bu foramina ve fissürler ana geçiş yollarıdır (11).



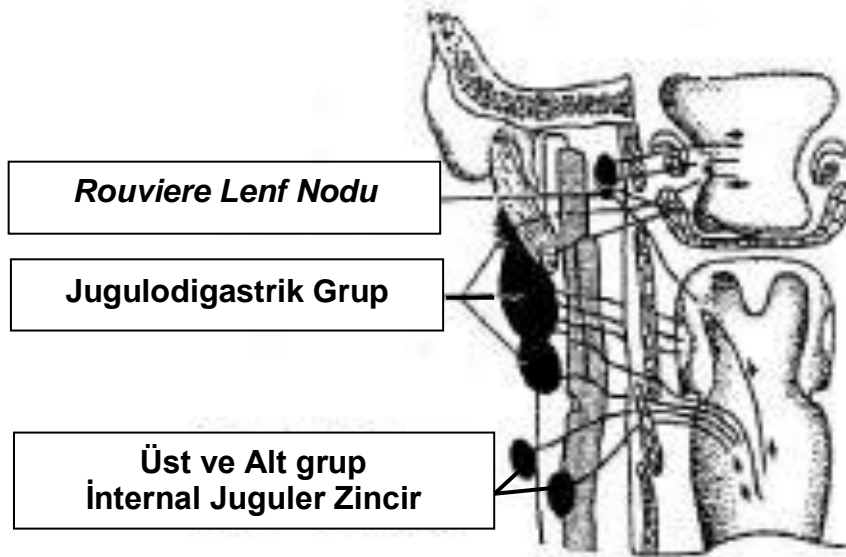
**Resim 1:** Nazofarenks anatomisi



Nazofarenks yüzeyi ve kriptaları çok katlı silyalı silindirik epitel, çok katlı yassı epitel ve transizyonel tipte epitel hücreleri ile döşelidir. Nazofarenks kanseri bu üç epitel tipinden de köken alabilir ve bu epitel tiplerini taklit edebilir.

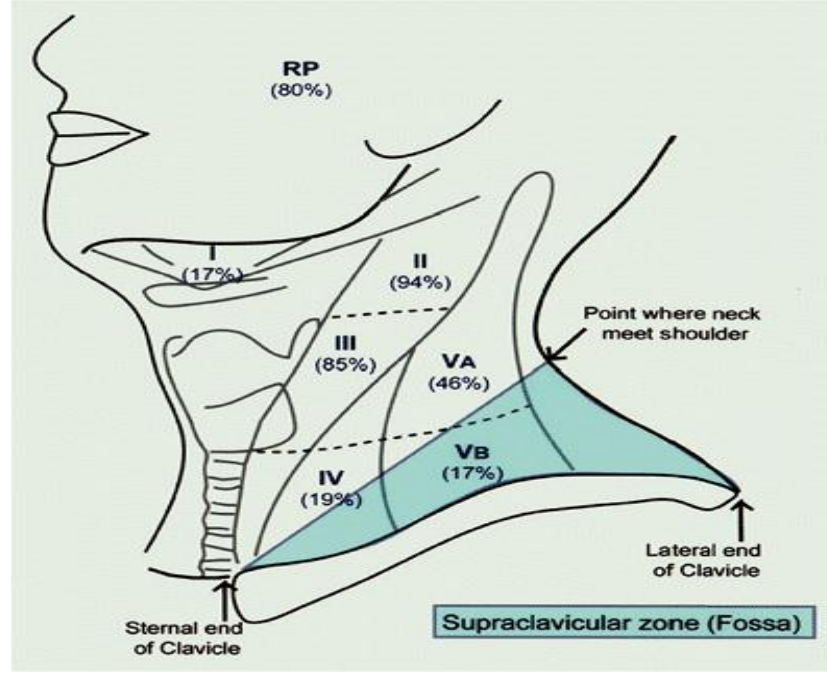
#### 4.1.2 Nazofarenks Lenfatığı ve Boyun Lenf Nodu Bölgeleri:

Nazofarenksteki zengin submukozal lenfatik ağ yüksek orandaki boyun metastazlarının nedenidir. Tümör hücreleri üç farklı lenf nodu istasyonuna yayılır. Bu zengin kapiller pleksustan gelen lenf yolları ilk olarak retrofarengeal veya derin servikal lenf nodlarına drene olurlar. Retrofarengeal nodlar kafa tabanı yakınındadır ve bunların en üstteki grubuna *Rouviere* lenf nodları adı verilir. Parafarengeal alandan geçen IX, X, XI, XII. kraniyal sinirler ile bu bölgedeki lenf nodları yakın komşuluktadır. Nazofarenksin diğer lenfatik yolları; juguler lenf nodu zinciri ile karışan spinal aksesuar nod grupları aracılığı ile derin posterior servikal lenf nodlarına ulaşan İnternal juguler zincir ve angulus mandibula bölgesinde büyükçe yapıda olan jugulodigastrik lenf nodlarıdır(12).(Resim 2)



**Resim 2:** Nazofarenks lenfatik drenaj bölgeleri

Başvuruda %60-80 oranında lenfatik tutulum mevcuttur(13). Bilateral tutulum oranı %50 üzerindedir. Jugulodigastrik ve retrofarengeal lenfatikler sık tutulanlarıdır. Bunları daha sonra orta juguler, posterior servikal, alt juguler ve supraklaviküler nod tutulumları izleyebilir(Resim 3).



**Resim 3:** Nazofarenks kanserinde tutulan lenfatik bölgeler

#### 4.1.3 Nazofarenks Kanseri Epidemiyolojisi

Nazofarenks kanseri seyrek görülen tümörlerdendir, fakat endemik bölgelerde insidansı yüksektir. Endemik alanlar Güney Çin, Kuzey Afrika'dır. Nazofarenks kanseri görülme sıklığı 15-25 yaşta ilk ve 50-59 yaşında ikinci zirve oluşacak şekilde bimodal yaş dağılımına sahiptir(14). Türkiye'den bazı klinik çalışmaların verileri de geç çocukluk/erken adolesan dönemde ikinci bir tepe olabileceğini desteklemektedir(15).

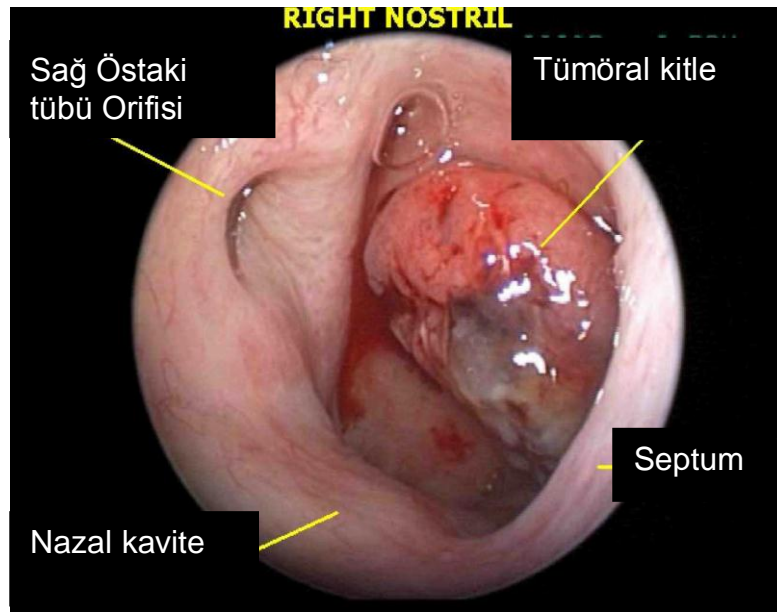
**Etyoloji:** Nazofarenks kanserinin insidansının bölgesel farklılıklar göstermesi hastalığın oluşumunda multifaktöryel etyolojilerin varlığını desteklemektedir. Güney Çin'de doğup başka ülkelerde yaşayan kişilerde de yüksek oranda görülmesi hastalık için genetik predispozisyon varlığını da desteklemektedir(16). Hastalığın endemik olduğu bölgelerde toplumun diyetleri, hazırlığı, korunması, tüketim şekilleri tümörün gelişimine katkıda bulunur(17). En önemlileri tuzlanmış balık ve et tüketimidir(18). Bu yiyecekler uçucu nitrozaminler salgılar ve bu nazofarengeal mukoza üzerinde dağılır.

Belirgin coğrafik veya ırksal dağılım nazofarengeal kanserlerde genetik faktörlerin de önemli rol aldığını da düşündürmektedir. Genetik değişiklikler tümör

süpressör genlerin inaktivasyonu veya proonkogenlerin aktivasyonu şeklindedir. DNA onarımı, apoptozis ve telomeraz aktivitesi ile ilgili genlerde de karsinogenez gelişiminde hedef değişiklikler arasında olabilir(19). Diğer baş boyun tümörlerinden farklı olarak nazofarenks kanserli hastaların serumlarında Epstein-Barr virüse (EBV) karşı antikorlar yüksek titrelerde bulunur. Lenfoid veya epitelyal hücreleri enfekte eden Epstein-Barr virüsünün etyolojik ajanlardan birisi olduğu ileri sürülmüştür(20). EBV serolojisinin tedavi sonrası izlemde yineleyen veya tedavi başarısızlığını işaret edebileceği belirtilmiştir(21).

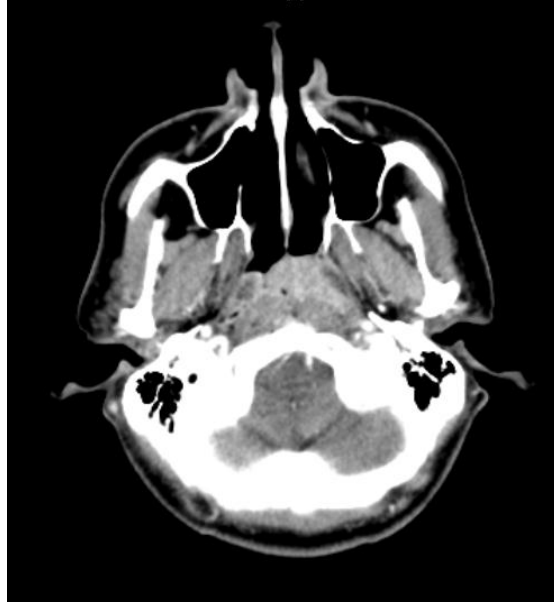
#### 4.1.4 Nazofarenks Kanseri Tanısı

Nazofarenks kanseri tanısında öncelikle ayrıntılı hikâye ve baş boyun muayenesini de içeren fizik muayene gereklidir. Endoskopi ile primer tümör görülebilir(Resim 4).



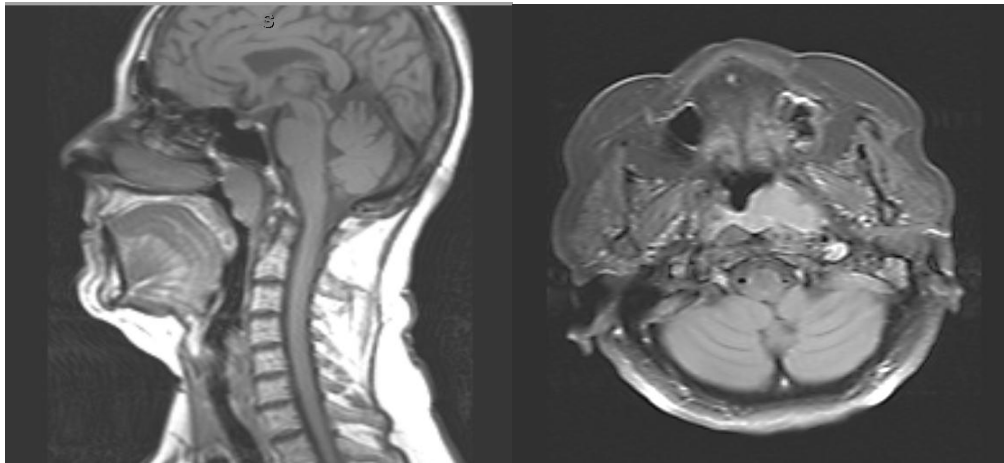
**Resim 4:** Nazofarenks kanserli bir hastada fleksibl endoskopi görüntüsü

Nazofarenks karsinomlarında gerek primer gerek nodal hastalığın yaygınlığını belirlemek amacıyla kullanılan güncel görüntüleme yöntemleri bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans (MRG) görüntülemeleridir. (Resim 5-6)



**Resim 5:** Nazofarenks kanserli hastanın BT görüntüsünde sol rosenmüller fossayı dolduran yumuşak doku kitlesi

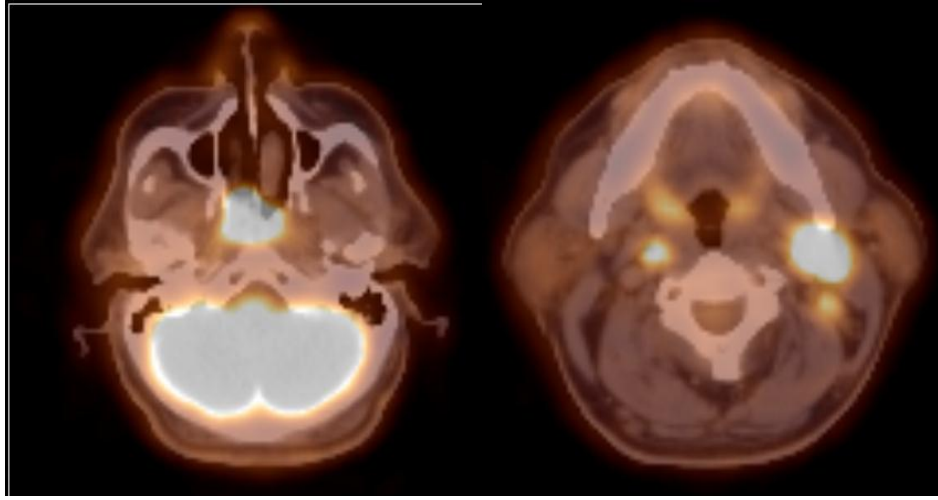
MRG ile primer tümörün yüzeysel ve derin parafarengeal yumuşak dokulara yayılımı, intrakraniyal uzanımı, retrofarengeal ve derin servikal lenf nodları tutulumu ile ilgili daha ayrıntılı bilgi edinilirken, BT ile kemik, özellikle kafa tabanındaki invazyon ve destrüksiyon daha net gösterilir. Bu iki inceleme nazofarenks kanserinde birbirini tamamlayıcı niteliktedir(22, 23).



**Resim 6:** Nazofarenks kanseri tanılı hastanın MR sagittal ve aksiyel görüntüsünde sol sfenoid sinüs inferiorundan başlayıp, rosenmüller fossasını dolduran, nazofarenks sol lateralinde hava sütununu daraltan orta hattı geçen, orofarenkse doğru uzanan kitlesel lezyon izlenmektedir. Parafarengeal alanda kitle etkisi ile kaslar itilmiş görünümündedir.

Boyun metastazını değerlendirmede dikkatli boyun muayenesi ve BT ve/veya MRG kullanılmaktadır.

Nazofarenks kanserleri evreleme sistemi üzerine MRG etkisi BT'den daha fazla konuşulmaktadır(24). Belirsiz MR bulguları durumunda ve yineleyen nazofarenks karsinomlarının saptanmasında *positron emission tomografisinin (FDG-PET)* duyarlılığı, özgünlüğü ve doğruluğu sırasıyla %100, %92,9 ve %96,4 oranlarında tespit edilmiştir(25, 26). (Resim 7)



**Resim 7:** FDG PET-BT görüntüsünde nazofarenksde izlenen kitlesel lezyonda artmış F-18 FDG tutulumu olan hastanın sağ servikal seviye IIA'da (SUVmax:5.6), sol servikal seviye IIB'de (SUVmax:1,9-4.9), multipl lenf nodlarında artmış F-18 FDG tutulumu mevcuttur.

Uzak metastazı değerlendirmek için yapılacak tetkikler boyundaki lenf nodu tutulumuna göre değerlendirilmelidir. Boyunda lenf nodu tutulumu olmayan hastalarda hemogram, karaciğer ve böbrek işlevlerini değerlendirecek biyokimya, akciğer grafisi ve üst abdominal ultrasonografi (USG) yeterli bulunurken, boyun lenf nodu tutulumu olan hastalarda rutin kan tetkiklerinin yanında direkt akciğer grafisi yerine toraks BT, abdominal USG yerine abdominal BT yapılmalı ve kemik sintigrafisi de istenen tetkiklere eklenmelidir. Semptom olmadığı sürece beyin görüntülemesi gerekli değildir.

Tedaviden önce spesifik tetkik olarak EBV'ne ait seroloji, viral kapsit antijeni ve *early antijene* karşı Ig A ve Ig G titreleri, *anti-EBV nükleer antijeni (EBNA)* Ig G düzeyleri araştırılması önerilir(27).

#### 4.1.5 Nazofarenks Kanserinde Histopatoloji

Nazofarenks yüzeyi ve kriptaları çok katlı silyalı silindirik epitel, çok katlı yassı epitel ve transizyonel tipte epitel hücreleri ile döşelidir. Nazofarenks kanseri bu üç epitel tipinden de köken alabilir. Nazofarenks malignitelerinin %90'ı epidermoid ve indiferansiye karsinomlardan oluşur. Diğer %10'unu lenfomalar, plazmositomlar, melanomlar, rabdomiyosarkomlar, kordomalar ve minör tükürük bezlerinden kaynaklanan tümörler oluşturur(28).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ / *World Health Organization* / *WHO*)'nün histolojik sınıflaması ise diferansiyasyon derecesine dayanır(29).

**Tablo 1:** WHO Nazofarenks kanseri histolojik sınıflaması

<b>WHO Tip I</b>	İyi diferansiye / keratinize epidermoid karsinom
<b>WHO Tip II</b>	Nonkeratinize epidermoid karsinom (diferansiye, indiferansiye)
<b>WHO Tip III</b>	Kötü diferansiye / indiferansiye karsinom

İndiferansiye karsinomlar nazofarenks kanserleri arasında önemli bir yer tutar. Çocukluk çağında rastlanan tümörlerin çoğunu oluşturur ve EBV ile ilişkilidir. Uzak metastaz oranları daha yüksek olmasına rağmen 5 yıllık sağ kalım oranları daha iyi ve RT'ye daha duyarlıdır. Endemik bölgelerde de yüksek oranda (%98) nonkeratinize/indiferansiye karsinom tipi görülür. Skuamöz hücreli karsinomlar ise göreceli RT'ye dirençli olup yerel yineleme oranları yüksek, kür oranları diğer tiplere oranla daha düşüktür(30).

#### 4.1.6 Nazofarenks Kanserinde Evreleme

Nazofarenks kanseri sıklıkla yan duvardan, özellikle *Rosenmüller fossa*'dan, ayrıca nazofarenks tavanından kaynaklanır. Nazofarenks zengin submukozal lenfatiğe sahiptir. Nazofarenks kanseri tanısı bulunan hastalarda %60-85 oranında tanı sırasında lenfadenopati (LAP) saptanırken, hastaların %40-50'inde bilateral LAP bulunmaktadır (31). King ve ark.'nın yaptığı çalışmada nazofarenks kanserinde en sık tutulan lenf nodu bölgesinin retrofarengeal alan

olduğu bulunmuştur. Hastaların %94'ünde retrofarengeal alan tutulumu saptanırken %76'sında retrofarengeal alan dışındaki boyun lenfatiklerinde de tutulum saptanmıştır. Boyunda en sık tutulan bölgeler sırasıyla düzey II, III ve V lenf nodu bölgeleridir(32).

Nazofarenks kanserinde uzak metastaz için primer tümörün evresi önemli bir faktör olarak görülmezken servikal lenf nodu tutulumu ile uzak metastaz arasında önemli bir bağlantı vardır(33). Uzak metastazın en sık görüldüğü bölgeler sırasıyla kemik, akciğer ve karaciğerdir(34).

Nazofarenks kanseri evrelemesinde *International Union Against Cancer (IUCC)*, *American Joint Committee on Cancer (AJCC)*, *M. D. Anderson, Ho ve Huaqing* gibi birçok evreleme sistemi kullanılmıştır. AJCC TNM evreleme sistemi ilk olarak 1997 yılında yayınlanmış 2010 yılında son düzenlemesi gerçekleştirilmiştir(35).

## **4.2 Nazofarenks Kanserinde Tedavi**

### **4.2.1 Cerrahi**

Anatomik yeri, kafa tabanıyla olan sınırları nedeni ile nazofarenks kanserinde primer tümör ve boyun bölgesi için yüksek doz RT esas tedavi şeklidir. Cerrahi, RT'den sonraki kalıntı hastalık veya klinik tam yanıtta sonra yineleyen boyun hastalığında radikal boyun disseksiyonu biçiminde yapılabilir(36, 37).

Radikal boyun disseksiyonu yapılabilmesi için boyuna radikal doz ışın verilmiş olması, primer bölgenin kontrol altında olması ve uzak metastazların olmaması gerekir. Radikal boyun disseksiyonu sonrasında komplikasyon olarak kanama, hematoma, seroma, lenf ödem, enfeksiyon, fistül, VII, X, XII. kranial sinirlerin hasarı, karotid rüptürü gelişebilir(37).

### **4.2.2 Radyoterapi**

Nazofarenksin anatomik yerleşimi, erken dönemde çift taraflı retrofarengeal lenf nodu tutulum özelliği ve bu bölgeye cerrahi olarak ulaşım güçlüğü nedeniyle primer tümör ve boyun bölgesi için yüksek doz RT nazofarenks kanserinde temel tedavidir. Erken evrelerde bile görülen yüksek oranda servikal lenf nodu metastazı nedeniyle birçok çalışmada klinik ve radyolojik olarak lenf nodu tutulumu olmayan

hastalarda da tüm servikal lenfatiklerin elektif olarak ışınlanması önerilmiştir. Lee ve ark.'nın yaptığı çalışmada klinik ve radyolojik N0 hastalarda bölgesel başarısızlıklar değerlendirildiğinde elektif RT uygulanmayan 362/905 (%40) hastada bölgesel başarısızlık gözlenirken bu sayı elektif RT uygulanan grupta 44/400 (%11) olarak saptanmıştır(38).

Tedavi volümü nazofarenks ve çevre dokuları 1-2 cm sınır ile parafarengeal ve servikal lenfatiklerin tümünü içerir. Tedavi volümünün spinal kord, göz, optik sinir, beyin, beyin sapı, hipofiz gibi riskli organları, ayrıca temporomandibuler eklem, tükürük bezleri, larenks, oral ve orofarengeal mukoza gibi geç morbidite açısından önemli yapıları içermesi veya komşuluğunda olması nedeniyle tedavi planı optimal olmalıdır.

Planlanan tedavinin her gün aynı biçimde uygulanabilmesi immobilizasyon gereçleri ile sağlanabilir. En çok termoplastik malzemeler kullanılır. Sırtüstü pozisyonu doğal vücut pozisyonuna yakınlığı nedeni ile tercih edilendir.

Planlanan hedef volüm primer tümör ile tutulu lenfatikleri, mikroskobik hastalık riski taşıyan subklinik malign hastalık bölgeleri ile hastanın hareketi ve ışın yada setup işlemlerinden kaynaklanabilecek düzensizlikleri de içine alan emniyet sınırları içermelidir. Baş boyun RT'sinde olduğu gibi sıklıkla Co-60 veya 4-6 MV foton kullanılır. Erken evre nazofarenks kanserli hastalarda %60-80 oranında uzun süreli sağ kalımlar elde edilebilmektedir(39).

Yerel-bölgesel kontrol hedef hacme verilen doz ile ilişkilidir. Vikram ve ark 67-77 Gy arası dozlar ile daha düşük dozlarla yapılan tedaviyi karşılaştırdıklarında yüksek doz ile daha iyi yerel tümör kontrol oranları elde etmişlerdir.(40)

MDACC serisinde radikal RT ile tedavi edilen hastalarda tek ve çok değişkenli analizde ileri T evresi ve kraniyal sinir tutulumu kötü prognostik faktörler olarak bulunmuştur. Beş yıllık yerel kontrol oranları T1, T2, T3 ve T4 hastalık için sırasıyla %93, %79, %68 ve %53 olarak belirlenmiştir. Bu sonuçlar ile erken T evresindeki tümörlerde radikal RT ile yüksek yerel kontrol oranları elde edilebildiği gösterilmiş, ancak ileri evre tümörler için farklı veya ek tedavilerin gerekli olduğu öngörülmüştür(41).

Fraksiyonasyonlar ile ilgili çalışmalar yapılırken, ek tedavi olarak uygulanan KT'de kullanılacak ilaçların seçimi ve zamanlamasına yönelik çalışmalarda yapılmıştır(42, 43).



#### 4.2.2.1 Konvansiyonel Radyoterapi

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

Tutulmuş olmayan lenf nodlarına elektif 50 Gy RT sonrasında nazofarenksteki primer tümöre ve tutulu lenf nodlarına *boost* (ek doz) yani küçük alan ile daha yüksek doz RT planlanır. Tutulu lenf nodlarına *boost* ise normal dokuların (*medulla spinalis*, *tiroid* ve *krikoid* kıkırdaklar) tolerans dozları nedeniyle tutulu bölgenin derinliğine göre seçilen elektron enerjileri ile uygulanır. Boost ile nazofarenks primer tümör ve tutulu lenf nodlarına toplam 66 – 70 Gy doz vermek amaçlanır.

Nazofarenks anatomik olarak optik kiazma, optik sinirler, temporal loblar ve medulla spinalis gibi kritik organlara yakın komşuluktur ve konvansiyonel RT tekniklerinde bu önemli organların tolerans dozlarının artması nedeniyle hedef hacimde dozun artırılması engellenmektedir(44).

Sağkalım oranları yüksek olan bu hastalık grubunda kritik organlar dışında yaşam niteliğini kötü yönde etkileyebilecek yan etkiler de ortaya çıkmaktadır. Nazofarenks kanserinin tedavisinde yaşam niteliğini bozan en önemli yan etki ağız kuruluğudur. Konvansiyonel karşılıklı iki yan alan ile yapılan tedavide majör tükürük bezlerinden parotisin tamamının RT alanı içinde olması nedeniyle RT

sonrası tükürük üretiminin olmaması ağız kuruluşundaki en önemli neden olarak görülmektedir.

#### **4.2.2.2 Üç Boyutlu Konformal Radyoterapi (3BKRT)**

Konvansiyonel RT teknikleri ile ağız kuruluşu, temporamandibuler eklemde fibrozis, duyma azlığı gibi yan etkilerin oluşması engellenememektedir. Bu sorunu çözmek için ilerleyen teknoloji ile 1980'li yıllardan itibaren çoklu alanlar ve BT kesitlerinde doz dağılımları görülebilen 3BKRT teknikleri geliştirilmiştir. Konvansiyonel karşılıklı iki alan ışınlama ile karşılaştırıldığında 3BKRT'de hedef hacimde daha iyi doz dağılımı sağlanırken çevresindeki normal dokular daha iyi korunabilmektedir(45). Kutcher ve ark.'nın nazofarenks kanserli hastalarda BT kesitlerinde tedavi volümünü belirleyerek yaptıkları çoklu alan konformal planlamalar ile konvansiyonel planlamaları karşılaştırmışlardır. Çoklu alan ile planlamada tümörde daha iyi bir doz dağılımı sağlanırken mandibula, temporomandibuler eklem, parotis ve iç kulak gibi normal dokularda daha düşük dozlar elde edildiği belirtilmiştir(46). Konformal tedavi çoklu alan girişleri, farklı enerjiler, *wedgeler*, *kompansatuar* bloklar kullanarak riskli organlarda tolerans dozu aşılmadan, tümörde yeterli ve hatta yüksek doz uygulamaya izin verir(46, 47).

#### **4.2.2.3 Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi (YART)**

1980'li yılların sonlarından itibaren kullanılan 3BKRT sonrasında Brahme ve Bortfeld gibi araştırmacılarda, bilgisayar ile düzenlenen algoritmalar yardımıyla her radyasyon ışınının yoğunluğunu değiştirerek ışının farklı parçalarına farklı yoğunlukta radyasyon verme fikri ortaya çıkmıştır(48). Tedavi planlama sistemi her ışın demetini birçok *beamlete* ayırır ve bunlar için en uygun yoğunlukları ayarlar. YART'deki her tedavi alanındaki *beamlet* sayısı azaldıkça 3BKRT ile aralarındaki farklılık azalır. 3BKRT'de tedavi alanı belirlenir ve bu alandan eşit yoğunluktaki ışın ile ışınlama yapılır. YART'de ise her tedavi alanında yüzlerce *beamlet* ile farklı şekillerde ve farklı yoğunluklar ile ışınlama yapılabilir.

YART planlamasında *forward* (ileriye yönelik) ve *inverse* (tersten) planlama sistemleri vardır. *Forward* planlamada; hedef hacimler ve risk altındaki yapılar

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

YART'de "*simultaneous delivery system*" (eşzamanlı verme sistemi) veya "*Simultaneous Integrated Boost*" (SIB-eşzamanlı entegre boost) tekniği hedef hacmin farklı bölgelerine farklı fraksiyon şemaları uygulanabilmesine olanak sağlar. Primer hedefe 2.1 – 2.3 Gy fraksiyon dozu ile tedavi uygulanırken subklinik boyun bölgesine konvansiyonel fraksiyonasyon veya primer hedefe konvansiyonel fraksiyonasyon dozu ile tedavi uygulanırken subklinik boyuna 1.8 Gy ve altında fraksiyon dozu ile tedavi uygulanabilir(49, 50).

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

Birçok çalışmada nazofarenks kanserinde YART'nin konvansiyonel ve 3BKRT planlama tekniklerine göre dozimetrik avantajları gösterilmiştir(51). California Üniversitesi'nde YART'de konvansiyonel fraksiyonasyon ile primer

tümöre 2.12 Gy fraksiyon dozuyla toplam 70 Gy, klinik tutulu olmayan boyuna ise 1.65 Gy fraksiyon dozuyla toplam 54 Gy RT uygulanmaktadır(52). Bucci ve ark.'nın yapmış oldukları ve sonuçları yenilene çalışmada %96 gibi çok yüksek yerel bölgesel kontrol oranları olmasına karşın uzak metastaz oranı %28 gibi yüksek değerlerde bulunmuştur. Wolden ve ark. 74 hastadaki deneyimlerini yayınladıkları çalışmada 59 hastaya konkomitan *boost* ile tedavi, 15 hastaya ise “*simultaneous modulated accelerated-radiation therapy*” (SMART) ile RT uygulamışlardır. Aradaki fark istatistiksel anlamlı olmasa da 3 yıllık yerel yinelemesiz sağkalım oranı SMART uygulanan grupta %91, konkomitan *boost* uygulanan grupta ise %79 olarak bulunmuştur(41).

Volümetrik ark tedavisi (Volumetric-modulated arc therapy (VMAT) hızla gelişim gösteren bir YART uygulamasıdır. Daha düşük monitör birimleri ve tedavi süresi üstünlüğü olan VMAT'ın YART ile karşılaştırıldığında hedef kapsama alanı ve homojenitesi, normal dokular da daha iyi doz sağlama avantajı da gösterilmiştir(53). Jonston ve ark'ı orofarenks ve nazofarenks kanserli hastaların VMAT ile YART planlamaları karşılaştırıldığında; karşı taraf parotis bezinin ortalama dozu, V30ve maksimum dozun azaltılmasında VMAT'ın etkili olduğu gösterilmiştir(54).

#### **4.2.2.4 Brakiterapi**

Nazofarenks kanserinde geniş alan sonrası ek yüksek doz vermenin lokal kontrolde etkisi bulunmaktadır. Farklı tip aplikatörler ve kaynaklar kullanarak intrakaviter brakiterapi *boost* olarak kullanılmaktadır. Levendag ve ark.'ı T1-T4 nazofarenks kanserli 151 hasta ile yaptığı çalışmada 42 hastaya external RT sonrası *boost* olarak 12-18 Gy fleksibl iki kanallı aplikatörle intrakaviter HDR (highdose-rate) brakiterapi uygulanmış ve benzer özellikte olan ve sadece external RT uygulanan 109 hastayla karşılaştırılmıştır. Beş yıllık lokal kontrol oranı *boost* tedavisi olarak brakiterapi uygulanan grupta % 82 bulunurken yalnız external RT uygulanan grupta bu oran %60 bulunmuştur(55). Wang'ın yaptığı çalışmada T1-3 nazofarenks kanseri tanılı 76 hasta değerlendirilmiştir. Bu hastalara sonradan yüklemeli (*afterloading*) intrakaviter tekniği ile pediatrik endotrakeal tüpler kullanılarak Cs146 ile *boost* uygulanmıştır. Mukozaya 10-15 Gy brakiterapi *boost*'u uygulanmış olan 76 hastanın sonuçları yalnızca eksternal RT ile tedavi edilmiş

olan 70 hastanın sonuçları ile karşılaştırılmıştır. Beş yıllık yerel kontrol oranı *boost*'u eksternal RT yapılan hastalarda %61 iken brakiterapi ile yapılanlarda %91'dir. Morbidite ile ilgili bilgi verilmeyen bu çalışmada kafa tabanı uzanımı olan hastalarda brakiterapi ile *boost'un* uygun bir tedavi olmadığı belirtilmiştir(56).

Brakiterapide en önemli kısıtlamalar; verilen dozun sadece yüzeysel *non-bulky* tümörler için yeterli olması ve daha da önemlisi brakiterapi uygulamasının hekimin teknik yeterliliği ve hastanın anatomik özelliklerine bağlılığıdır. Stereotaktik RT'nin gelişimi ile bu önemli kısıtlamalar giderilebilmiştir(57).

#### **4.2.2.5 Stereotaktik Radyoterapi**

Pahalı bir teknik olması nedeni ile yaygın kullanımını olmayan stereotaktik RT bazı merkezlerde nazofarenks *boostunda* ve yerel yineleme tedavilerinde uygulanmıştır(58). Kalıntı veya yineleyen T1-2 hastalığın kurtarma tedavisinde % 82 oranda bir yıllık lokal kontrol elde edilmiş, etkin bir tedavi modeli olarak yorumlanmıştır(59). İkinci seri RT'de (50 Gy) *boost* olarak kullanımı (15-35 Gy) ile bir ve iki yıllık sağkalım oranları sırasıyla %83 ve %65 bildirilmiştir(60).

Evre III-IV hastalar için standart 66-70 Gy eksternal RT sonrası 7-15 Gy stereotaktik RT uygulandığında, 5 yıllık dönemde %98 lokal kontrol elde edilmiştir. Bununla birlikte %12 gibi bir oranda hastada temporal lob nekrozu gözlenmiştir(61).

#### **4.2.3 Kemoterapi**

Genel olarak radyosensitiv bir tümör olarak değerlendirilen nazofarenks kanserlerinin araştırma ve çalışmalarda KT'ye de duyarlı olduğu gösterilmiştir(62). Erken evre lezyonların tek başına RT ile yüksek sağkalım oranları elde edilirken, ileri nazofarenks karsinomlarının kontrol oranları kötüdür. Primer tümörün ileri oluşunun yerel kontrolde problem oluşturması ve özellikle yaygın nodal hastalığın yüksek uzak metastaz riski olduğu bilinmektedir.

*Intergroup 0099* çalışmasında 150 evre III ve IV nazofarenks kanserli hasta çalışmaya dâhil edilmiş ve hastalar sadece RT ve kombine tedavi olmak üzere iki kola ayrılmıştır. Sadece RT kolu günde bir fraksiyon ile 1.8-2 Gy fraksiyon dozuyla toplam 70 Gy olarak planlanmıştır. Kombine tedavi kolunda ise RT'nin 1, 22 ve 43. günlerinde 100 mg/m<sup>2</sup> Cisplatin ve RT sonrasında toplam üç kür olacak şekilde üç

haftada bir 80mg/m<sup>2</sup> Cisplatin ve 1000 mg/m<sup>2</sup> 5-florourasil planlanmıştır. Üç yıllık hastalıksız sağkalım RT kolunda %24, kombine tedavi kolunda ise %69 (p<0.001) ve üç yıllık genel sağkalım RT kolunda %47, kombine tedavi kolunda %78 (p=0.005) olarak saptanmıştır(63).

Nazofarenks kanserlerinde KT'nin rolünü değerlendiren sekiz randomize çalışmayı inceleyen metaanalize bakıldığında tedaviye KT'nin indüksiyon ya da adjuvan olarak eklenmesi ile hastalıksız ve genel sağkalımda herhangi bir fark saptanmamıştır. Eşzamanlı KRT ile ise hem genel, hem de hastalıksız sağkalımda istatistiksel anlamlı daha yüksek sonuçlar elde edilmiş ve bu nedenle eşzamanlı KRT standart tedavi olarak gündeme gelmiştir(64).

### 4.3 Tükürük Bezleri

Tükürük bezleri genel olarak parotis, submandibuler ve sublingual bezlerden oluşan majör ve solunum-sindirim sisteminin başlangıç bölgesi mukozalarında yerleşen yüzlerce minör bezlerden oluşmaktadır. Bütün bu bezler salgılama özelliklerine bağlı olarak seröz, muköz ya da sero-muköz salgı üretir. Bu salgılama sağlıklı bir erişkinde günlük 1000-1500 cc kadardır. Parotis bezi salgı içeriği bakımından saf seröz olup diğerleri sero-muköz salgı üretir(7).

Tükürük bezlerinin salgılama etkinliği kişilerin psişik ve fizik durumları ve otonom sinir sisteminde yönetilir. Oral kavitedeki fiziki uyarılarla, koku alma ve görme duyularının ortak çalışması sonucu merkezlerin psişik uyarıyı afferent yollarla medulladaki superior ve anterior salivatör nukleuslara aktarmalarıyla gerçekleşir. Salgılama için gerekli uyarılar serebral merkezden kalkarak sempatik ve parasempatik yollarla asinuslara iletilir.

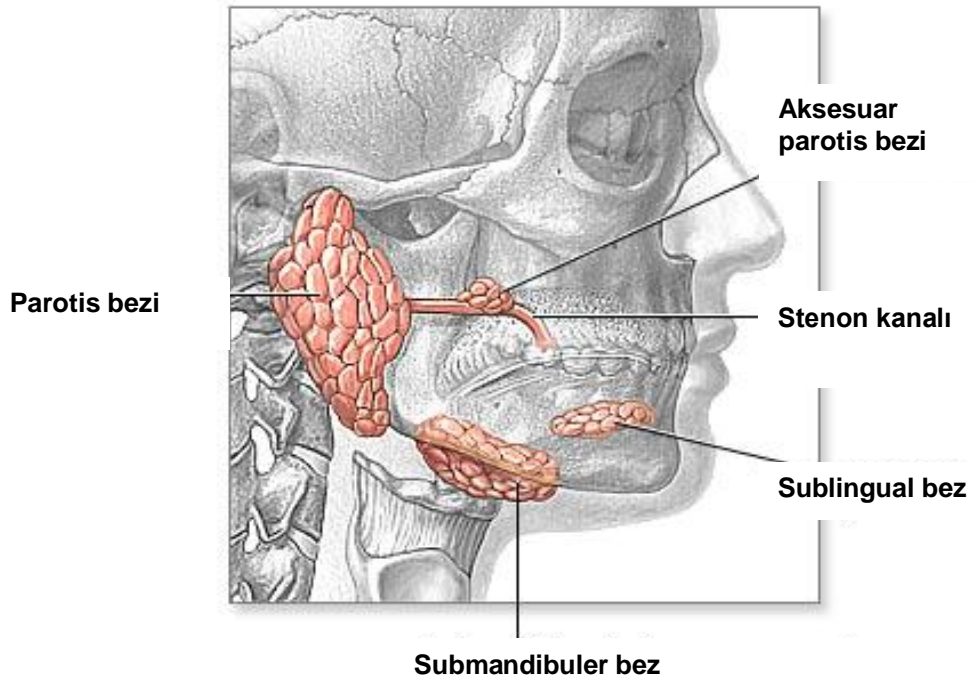
Tükürüğün salgılanması birçok olaya bağlıdır. Örneğin tükürük salgılanması uyku sırasında en alt düzeydedir, hatta yok denecek kadar azdır. Ancak yemek yeme, iklim, yaş ve cinsiyet ya da bedensel etkinlikler salgılamanın artmasına neden olur. Yine sabahları erken saatte az olan salgılama öğleden sonra artar.

Tükürük yapı olarak düşük ve yüksek molekül ağırlıklı çeşitli maddelerin suda erimiş bir bileşimidir; pH'ı 6,5 dolayındadır. İçeriğinde belirli oranlarda Na, K, Ca, klorür, bikarbonat, üre, ürik asit, proteinler, lizozimler, IgA ve amilaz bulunur. Bunlar parotiste ve diğer tükürük bezi salgılarında farklı değerlerde bulunur.

Tükürüğün üretildiği bölgeler uyaran olması durumunda ya da uyaransız bazal tükürükte farklılıklar göstermektedir. Kontis ve Johns bazal tükürüğün %26'sının parotis bezi, %69'nun submandibuler bez ve %5'inin sublingual bez tarafından üretildiğini belirtmiştir. Uyarılma sonrası oluşan tükürüğün ise %70'nin parotis tarafından üretildiği gösterilmiştir(7).

#### 4.3.1 Tükürük Bezleri Anatomisi

Parotis bezleri; *retromandibuler fossa* bölgesinde olup, tepesi yukarıda bir üçgen konumundadır. Üstte ön ve alt konumdaki dış kulak kanalı ile ve arkada sternokleidomastoid kas ve mastoid *apeksi* ile yakın komşuluktadır. Submandibuler bezler; her iki boyunda digastrik üçgende yer alır. Ramus mandibulanın derininde ve ağız tabanının altındadır. Sublingual bezler; ağız tabanında myelohiyoid kasin üzerinde *fossa sublingualiste* yer alır. Minör bezler; ağız ve farenks mukozasıyla dudaklarda ve damakta yerleşim gösterir. Majör tükürük bezlerinin anatomik yerleşimi Resim 8'de gösterilmiştir.



**Resim 8:** Majör tükürük bezlerinin anatomik yerleşimi

### 4.3.2 Tükürük Bezleri Fonksiyonları

Tükürük oluşturduğu mukus tabakası ile ağız mukozasını tahriş edici etkenlerden korur. İçeriğindeki glikoproteinler ve polisakkaritlerin yağlama ve kayganlaştırma özellikleriyle dil, diş ve oral mukozanın korunmasını sağladığı gibi, konuşma ve yutmaya da katkı sağlar. *Pityalin* ya da *alfa diyastaz* olarak bilinen amilazın etkisiyle oral enzimatik sindirim başlar.

İçeriğindeki Ca ve fosfatlar ile dişlerin korunmasını ve dayanıklılığının artırılmasını sağlar, Ig A ise antiviral ve antibakteriyel etki göstererek bakteri aglütinasyonunu kolaylaştırır ve fagositoza yardım eder. Tüm majör bezlerin salgılarında bulunan lizozimlerin muramidaz aktivitesi vardır. Bu nedenle bakteri duvarlarındaki muramik asit içeren glikoproteinleri eriterek bakteri hücre duvarını tahrip ve bakterileri yok eder.

### 4.3.3 Tükürük Bezleri Radyasyon Tolerans Dozları

Tükürük bezleri radyasyona çok duyarlıdır. Bunun sebebi birkaç gün içinde gelişen seröz hücrelerin asinuslarını kaybetmesidir. RT sonrası 2-4 haftada tükürük bezlerindeki seröz asiner hücreler interfaz ölüme uğrarlar ve tükürük salgısında azalma meydana gelir. Submandibuler bezler parotis bezlerine göre radyasyona daha dirençlidir (70). Bunun için net bir eşik değer bulunmamaktadır ve fraksiyon dozu ile ilişkisi de çok azdır. Tükürük bezlerinde 2 Gy fraksiyon dozları ile toplam 22-24 Gy RT uygulandığında fibrozis ve sekresyon azlığı görülmektedir ve bu da ağız kuruluğu ile sonuçlanmaktadır(2, 65). Ağız kuruluğu enfeksiyonlara zemin hazırlamakta, çiğneme ve konuşma güçlüklerine yol açmakta, diş çürükleri ve devamında osteoradyonekroz gibi ciddi komplikasyonlar ile sonuçlanabilmektedir(68). Genel bilgi olarak TD5/5 (5 yılda %5 oranında yan etki ortaya çıkaran doz) 32 Gy, TD50/5 (5 yılda %50 oranında yan etki ortaya çıkaran doz) 46 Gy olarak bildirilmektedir(66). Tükürük bezleri ile ilgili olarak yapılan çalışmaların çoğu parotis bezlerindeki doz ve işlev arasındaki ilişkiyi değerlendirmişlerdir. Fogliata ve ark.'nın yaptığı tükürük salgısının niceliksel olarak değerlendirildiği çalışmada 26 Gy altında ortalama doz elde edildiğinde parotis bezinin işlevlerinin korunabileceği gösterilmiştir(8). Marks ve arkadaşlarının normal doku yan etki olasılığı modeline göre; parotis bezinin RT sonrası fonksiyonunun



RT öncesi fonksiyonunda göre %25'in altına inmesi için gereken RT dozları tespit edilmiştir. Buna göre; tek bezde bu son noktanın oluşma olasılığının %20 olması için ortalama doz <20 Gy, bilateral parotis bezinde ise <25 Gy olarak bildirilmiştir. Aynı çalışmada bu yan etki oluşma olasılığının %50 olması için bilateral parotis bezi ortalama dozu <39 Gy olarak bildirilmektedir. Lawrence ve ark.'nın parotis bezi ile ilgili bu çalışmasında " şiddetli ağız kuruluğu şikâyetinin gelişiminde sadece parotis bezi dozlarının etkili olmadığı ek olarak submandibuler bezlerin dozlarının da etkili olduğu" bildirilmiştir(67). Saarilahti ve ark.'nın baş boyun kanserli hastalarda YART ile submandibuler bezlerin korunabilmesi ile ilgili çalışmasında; submandibuler bez için eşik doz değeri olarak yüzde 50 volüm dozunun (D50) 34 Gy olduğu belirtilmiştir(9).

Normal dokular işlevsel alt birimlerine göre seri veya paralel yerleşimli olmak üzere iki gruba ayrılır. Seri yerleşimli organlarda organın herhangi bir alt biriminde yüksek doz ile işlev kaybı olduğunda tüm organda işlev kaybı gözlenirken paralel yerleşimli organlarda bir alt birimde işlev kaybı oluşsa bile diğer alt birimler sayesinde organ işlevini sürdürür. Medulla spinalis seri yerleşimli organlardan biri iken parotis bezleri paralel yerleşimli organdır. Bu nedenle parotis bezi için doz ile hacim etkisini değerlendiren çalışmalar yapılmıştır. Parotisin %25'lik hacmi için 45 Gy, %50'lik hacmi için 30 Gy ve %67'lik hacmi için 15 Gy eşik doz değerler olarak bulunmuştur. Bu değerlerin üzerinde organda işlev kaybı gözlenmiştir(8).

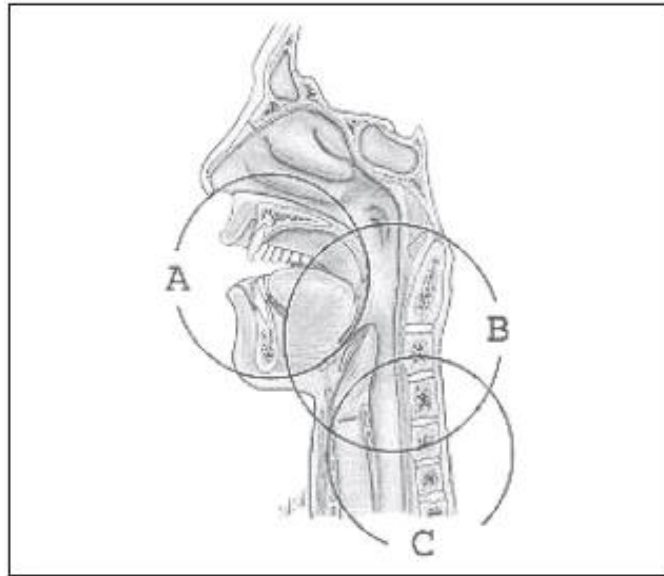
Parotis bezinden salgılanan tükürüğün korunması ile hastalar tarafından belirtilen ağız kuruluğu semptomları arasında uyumsuzluk gözlenmektedir(68). Uyarılmamış tükürük üretiminde submandibuler bezlerin önemli yeri olması nedeniyle ağız kuruluğuna bağlı semptomları önlemek için sadece parotis bezlerinin korunmasının yeterli olmadığı düşünülmektedir. Yapılan birçok çalışmada tüm tükürük üretimi veya sadece parotis bezinin tükürük üretimi ile doz arasındaki ilişki değerlendirilmiştir(8, 69). Submandibuler bezi ayrı olarak değerlendiren çalışma sayısı ise azdır. Saarilahti ve ark.'nın yaptıkları çalışmada uyarılmış tükürük üretimi parotis bezinin işlevi, uyarılmamış tükürük üretimi ise submandibuler bezin özelliği olarak değerlendirilmiştir. Parotis bezi için 6. ve 12. aydaki D50 değerleri sırasıyla 22,4 Gy ve 27,4 Gy olarak belirlenirken submandibuler bezler için bu değerler sırasıyla 32,6 Gy ve 34,6 Gy olarak

belirlenmiştir(9). Murdoch Kunch ve ark.'nın yaptıkları çalışmada submandibuler bez fonksiyonunun korunması için ortalama eşik doz değer 39 Gy olarak saptanmıştır(70). Bu çalışmada da gösterildiği gibi submandibuler bezler parotis bezlerine göre radyasyona daha dirençlidir.

RT yan etkileri değerlendirilirken toplam doz, fraksiyon dozu, doz hızı, fraksiyonlar arası süre, toplam tedavi süresi ve doz-hacim parametrelerine dikkat edilmelidir. Bunlar dışında KT ve cerrahi gibi ek tedaviler de radyasyona bağlı yan etkilerin şiddetinde değişikliğe neden olabilir.

#### 4.4 Yutma Fizyolojisi ve Disfaji

Yutma, yenilen besin maddelerinin ağızdan mideye geçmesidir. Yutma eylemi birçok kas ve yapının görev alması ile gerçekleşen bir olaydır. Normal yutma kısa sürede olup (1-2 saniye arası) ve uyku durumu sırasında ise 20 dakika kadar yutma olmadığı gözlene de gün içerisinde 400-600 kez tekrarlanan fizyolojik bir olaydır. İstemli ve istemsiz fazlardan oluşan, karmaşık nörosensoryel olaylar zinciri olan yutma, fizyolojik açıdan üç kısımda incelenir: a) Oral faz, b) Farengeal faz, c) Özefageal faz(71). (Resim 9)



**Resim 9:** Yutmanın fazları (A: Oral faz, B: Farengeal faz, C: Özefageal faz)

**4.4.a.Oral faz:** Ağız içine alınan gıdanın farenks ve özefagusu geçebilecek uygunlukta boyut ve kıvama getirilmesi için gıdanın çiğnendiği fazdır.

Dil çiğneme aşamasında ve gıda bolusunun yönlendirilmesinde kritik organdır. Çiğneme sonrası bolus dil arkasına yönlendirilirken myolohyoid kas tarafından dilin kökü yumuşak damağa yükseltilecek sıvı ve gıdanın nazofarenkse ve buruna aspirasyonu önlenmiş olur.

Oral hazırlık aşaması 5.(trigeminal), 7.(fasiyal) ve 12.(hipoglossal) sinirlerin kontrolü altındadır.

Yutma eyleminin herhangi bir seviyesindeki aksaklık yutmanın seyrini bozacağından aspirasyona neden olabilir.

**4.4.b.Farengeal faz:** Bolusun farengeal peristaltizm ile farenksten özefagusa yönlendirildiği fazdır. Posterior nazofarengeal duvarın ve üst konstrüktör farengeal kasların kasılması ile başlar. Aynı zamanda larenks ve hyoid kemiğin yukarı ve ileri doğru çekilmesi ve orta, alt konstrüktör kasların kasılarak bolusun ileriye itilmesi ile gerçekleşir.

Farengeal faz 5.(trigeminal), 9.(glossofarengeal), 10(vagus), ve 12.(hipoglossal) kranial sinirlerin kontrolündedir.

**4.4.c.Özefageal faz:** Özefagus gövdesinde meydana gelen kasılma ve gevşemelerle bolusun mideye ilerletildiği fazdır(71). Glottik ve supraglottik bölgedeki adduktör kasların etkisi ile glottis kapanması da bolusun ilerlemesinde görev alır.

Disfaji Latince “*dys*”(zorlu) ve “*phagia*”(yemek) kelimesinden köken almaktadır. Disfaji sıvı ve katı gıdaların oral kaviteden mideye kadar olan pasajında zorlu veya ağrılı geçişini ifade eder. Disfaji birçok patolojinin ayrı ayrı ya da birlikte sebep olduğu semptomlar grubudur.

Yutma disfonksiyonu yapan nedenler;

1. Maturasyon bozuklukları (Down sendromu, myotonik distrofi vb)
2. Beyin hasarı ile giden durumlarda (Beyin travmaları, intrakranial enfeksiyonlar, stroke, vb)
3. Polio, Guillian-Barre sendromu gibi kranial sinirlerin hastalıklarında
4. Nöromusküler hastalıklar, myastonia gravis gibi immünolojik kökenli hastalıklar
5. Divertikül, web gibi konjenital ya da aftöz lezyonlar gibi kazanılmış yapısal hastalıklar
6. RT'nin de içinde bulunduğu iyatrojenik grupta, kemoterapötik, nöroleptik ilaçlar, antihipertansif ilaçlar, cerrahi girişimler, koroziv yanıklar sayılabilir(72).

Kemoradyoterapi (KRT) uygulanan torasik ve özellikle baş boyun tümörlü hastaların konstrüktör farengeal kaslar ve glottik, supraglottik bölgede gelişen mukozit, özefajit, ülserasyon, radyasyon iskemisi, fibrozisi ve strüktürler sonucu iyatrojenik yutma fonksiyon bozuklukları ve beraberinde disfaji, aspirasyon gelişebilmektedir(73).

Orofarenks kanserli hastalarda yapılan bir çalışmada üst ve alt konstrüktör kasların RT dozlarındaki her 10 Gy artış disfaji şikâyetinde %19 artışa yol açtığı gösterilmiştir. Yutma güçlüğü şikâyeti gelişimi olasılığını azaltmak amacı ile alt konstrüktör kas V65 < %15, V60< %40, ortalama doz <55 Gy olması gerekmektedir(3).

Jensen ve ark.'ları ise EORTC QLQ C30 ve H&N35 QOL anketi uyguladıkları hastaların fonksiyonel endoskopik incelemelerinde supraglottik ve glottik larenksteki anatomik yapıların RT dozlarının yutma güçlüğü şikâyeti ile önemli derecede ilgili olduğunu göstermişlerdir(73).

Yutma fonksiyon bozukluğu olan hastalar çok geniş şikâyetler tariflemektedirler. Çağlar ve arkadaşları çoğunluğu orofarenks ve hipofarenks kanserli hastalarla yaptıkları çalışmalarında alt konstrüktör kas ve larenks ortalama dozunun 50 Gy ve üzerinde olmasının aspirasyon ve darlık gelişimde önemli ilişkisi olduğunu, benzer ilişkinin nazofarenks kanserli hastalarda üst ve orta konstrüktör kaslarla da olabileceği göstermiştir. Darlık gelişimi tespit edilen bu hastalarda ek olarak yutma güçlüğü, kilo kaybı, aspirasyon pnömonisi ve hastaların yaşam kalitesine olumsuz etkisi görülmektedir(74). Oral fazı etkileyerek oluşan disfaji de; ağızda siyalore, dispeptik şikâyetler, ağız içinde ve dışerde problemler ve bunlara bağlı sağlık sorunları karşımıza sıkça çıkmaktadır. Farengeal fazı ilgilendiren fonksiyon bozuklukları sonucu oluşan disfajide postnazal regurjitasyon, öksürük, gıda tüketimi sırasında gelişen aspirasyon, disfoni tariflenirken, özefageal fazı etkileyerek oluşan disfajide hastalar özellikle sternum arkasında ağrı tariflenmektedir(75).

Disfajili hastaların değerlendirilmesinde aşağıdaki tanı testleri önerilmektedir:

- Baryumlu direkt grafi ile özellikle özefagustaki geçişin değerlendirilmesi,
- Videofloroskopik değerlendirme,
- Üst gastrointestinal sistemin endoskopik değerlendirmesi,

- Manometrik değerlendirmeler(76).

#### 4.5 Yaşam Kalitesi (YK) ve değerlendirmesi

Son yıllarda gerek sosyal gerek tıp bilimlerinde çok fazla kullanılmakla birlikte YK'nin tanımı oldukça zordur ve değişik tanımları vardır. YK kavramı; bireyin kendi yaşamının değerlendirilişine dayanan öznel algı, duygu ve biliş süreçlerinin bir bütünü olarak tanımlanır. Bireysel iyilik durumunun bir anlatımıdır. Yaşamının çeşitli yönlerine ilişkin öznel doyum ifadelerini kapsar. Sağlıkta YK ise, hastalığın durumuna ve tedavisine bağlı kişinin fiziksel, emosyonel ve sosyal iyilik halinin etkilenmesidir(77). Genel olarak YK'si çok boyutlu bir kavram olmasına rağmen; olmazsa olmaz veriler; fiziksel, fizyolojik, sosyal, fonksiyonel aktivitelere ait verilerdir(78).

Kanser hastalığı, bireylerin yaşamlarında ciddi ve yoğun bir sağlık sorununun yaşandığı dönemdir. Geleneksel olarak kanser tanısı, acı ve ölüm ile özdeşleştirilmektedir(79). Kanserli hastaların yaşam sürelerindeki artış ve yeni tedavi olanakları sonucunda kanserin kronik bir hastalık olduğu fikri giderek kabul görmektedir(80). Kanser tedavisinin özelliği ve bazen sınırlı tedaviye ait etkisinden dolayı onkoloji hastalarının YK'nin değerlendirilmesi özellikle önem kazanmıştır.

Geçmişte doktorlar kanser hastalarında tedavi toksisitesini çok az vurgulayarak tümör kontrolü ve hayatta kalmayla ilişkili tedavi etkilerini incelediler(81, 82). Ancak hastalar sadece hastalıklarının iyileşmesi veya kanserlerinin kontrol altına alınmasıyla ilgilenmeyip aynı zamanda alacakları tedavinin onların günlük hayatlarını nasıl etkileyeceğiyle de ilgilenip bu konuda endişe duymaktadırlar. Dünya sağlık organizasyonu da, sağlığı tam bir fiziksel, zihinsel ve sosyal iyi olma hali olarak tanımlamıştır(83).

YK'nin sadece performans durumu, toksisite oranları, tümör ölçümleri veya laboratuvar değerleri olmadığı genel bir kabuldür(84). Karnofsky ve Burchenal'ın erken çabaları fonksiyonel durum için doğru ve güvenilir bir ölçüm sağlamıştır. (Karnofsky indeksi 1948 yılında geliştirilmiş olup ilk ve pratik ölçeklerdendir). Fakat günümüzde bu ölçümlerin tek boyutlu olup YK'ni tam yansıtmadığı görölmüştür. YK ölçümleri subjektiftir ve fonksiyonel durum, psiko-sosyal iyilik hali, hastanın bakış açısından hastalık ve tedaviyle ilgili semptomları içeren çok boyutlu bir

oluşumdur(85-87). YK ölçümleri genel ve hastalığa özgü olmaktadır. Bu araçlar değiştirilebilir olmayıp, her biri yaşamın farklı alanlarında bilgi sağlamaktadır.

Geçmişte kanser tedavi sonuçlarının ölçümünde; anlamlı yanıt oranları, hastaliksız yaşam süresi ve tüm sağkalım ile belirlenirken bu kavramlara YK sonuçlarının eklenmesiyle değerlendirmeler daha anlamlı olmuştur. *American Society of Clinical Oncology (ASCO)* , *National Cancer Institute of Canada* tedavi şemalarının geliştirilmesinde mutlaka YK etkilerini araştırmayı şart koymuştur(88).

YK'ni değerlendirmek amacıyla birçok ölçek geliştirilmiştir. YK ölçeklerinin potansiyel yararları; hastalık ve semptomların genel yaşam kalitesine yapacağı etkiyi daha açık ve net olarak yorum yapma, yaşam süreleri üzerine eşit etkileri olan tedaviler arasında seçim yapabilme ve prognoz yorumunda kolaylık sağlar. Onkolojinin değişen modern ilkeleri arasında YK'ni artırmak da yer almaktadır.

Onkolojide özellikle baş boyun tümörlü hastalarda kullanılan bir dizi güvenilir ve onaylanmış yaşam kalitesi ölçekleri bulunmaktadır.

- (FACT-H&N) Baş boyun tümörlü hastalarda kanser tedavisinin fonksiyonel değerlendirmesi(89).
- (FHNSI) Baş boyun tümörlü hastaların tedavisinde semptom indeksi(90).
- Avrupa kanser araştırma ve tedavi teşkilatı (The European Organization for Research and Treatment of Cancer) (EORTC) baş boyun kanseri yaşam kalitesi anket modülünün (EORTC QLQ)-H&N35 genel modül ile birlikte (QLQ-C30) kullanılması(91, 92). Bu ölçeklerle baş boyun tümörlü hastaların semptom ve yan etkilerini değerlendirmek mümkündür. Tedavi öncesi, sırası ve sonrasında gelişebilecek değişiklikleri gösterebilecek duyarlılıkta bir testtir(93).
- (UW-QoL) Washington Üniversitesi yaşam kalitesi ölçeği(81).
- (HNQOLQ) Michigan Üniversitesi baş boyun tümörü hastaları yaşam kalitesi ölçeği(94).
- (MDADI) M.D. Anderson disfaji ölçümü(95).
- (PSS-HN) Baş boyun tümörlü hastalarda performans durumu(89).

Baş ve boyun kanseri olan hastaların yaşam kalitesinin çalışmaların seçilmesi, yorumlanması dikkat gerektirir. Farklı araçlar farklı semptomları ölçmektedir. Bu yüzden klinik uygulama öncesi hangi testlerin kullanılacağına karar verilmesi önemli bir adımdır(96). Buna rağmen iyi doğrulanmış YK araçlarının kullanımı akut ve uzun süreli baş ve boyun kanseri etkileri ve tedavilerinin daha iyi anlaşılmasını izin vermektedir.

#### **4.5.1 EORTC QLQ-C30**

*EORTC QLQ-C30* 30 sorudan oluşan bir anket formudur. (ek 2) Bu sorulara verilen cevaplarla edinilen verilerle; bir global sağlık skalası, beş fonksiyon skalası (fiziksel, rol, emosyonel, kognitif ve sosyal), dokuz semptom skalasına (halsizlik, bulantı-kusma, ağrı, nefes darlığı, uyku bozukluğu, iştah kaybı, konstipasyon, diare, ekonomik etki), ait skorlar elde edilmektedir.

#### **4.5.2 EORTC QLQ-H&N35**

*EORTC QLQ-H&N35* ise 35 sorudan oluşan bir anket formudur.(ek 3) Bu formun değerlendirilmesi ile 18 semptom ölçekleri elde edilir (Ağrı, yutma güçlüğü, duyuşsal problemler, konuşma problemleri, sosyal ortamda yeme sıkıntısı, sosyal ilişki kurma sıkıntısı, cinsel isteksizlik birden çok soruyla değerlendirilir. Diş problemleri, ağız açma, ağız kuruluğu, tükürük yapışkanlığı, öksürme, kendini hasta hissetme, ağrı kesici ilaç kullanımı, ek besleyici madde alımı, beslenme hortumu kullanımı, kilo kaybı, kilo alma ise tek soruyla değerlendirilmektedir.

*EORTC QLQ-C30* ve *EORTC QLQ-H&N35* skorlaması 0 ile 100 arasında yapılmaktadır. Fonksiyonel skalalar ve global sağlık skorlarının yüksek olması, yüksek veya sağlıklı fonksiyon seviyesini gösterirken; semptom skorlarının yüksek olması semptom şiddetinin yüksek olduğunu göstermektedir.

## 5. HASTALAR VE YÖNTEM:

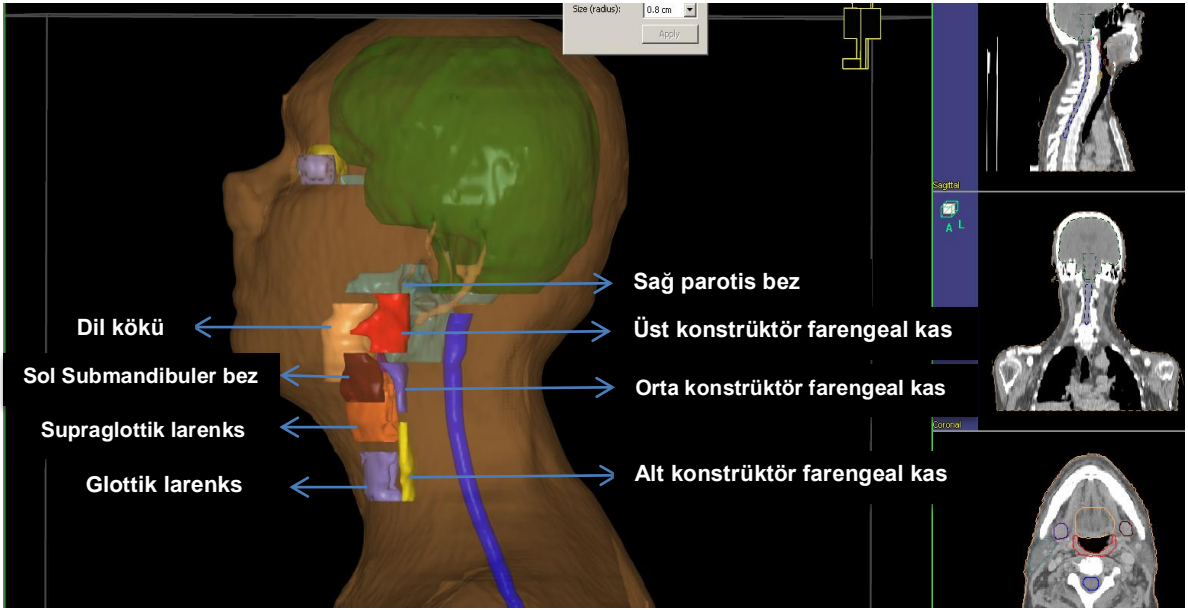
### 5.1 Araştırmanın Tipi, Yapıldığı Yer ve Tarih

Bu çalışma Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'ında(DEÜTF) daha önce konformal RT yöntemi ile tedavi edilmiş nazofarenks kanserli hastaların mevcut planlama verileri ve hastaların poliklinik kontrollerinde uygulanan yaşam kalitesi anketleri kullanılarak yapılan kesitsel retrospektif bir çalışmadır. Ekim 2011 ile Eylül 2013 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir.

### 5.2 Hasta Seçimi ve Hasta Verileri

DEÜTF Radyasyon Onkolojisi kliniğinde BT ile simülasyonun uygulanmaya başlandığı 2004 yılından itibaren nazofarenks kanseri tanısı almış ve radikal RT'si konformal yöntemle yapılmış olgular tespit edilerek hasta listesi hazırlanmıştır. Tedavi sonrası takipleri devam etmekte olan ve rutin kontrolleri sırasında EORTC QLQ-C30 ve H&N35 yaşam kalitesi anketlerini yanıtlayan hastalar çalışma grubunu oluşturmuştur. Yaşam kalitesi anketi uygulanmış olan hastaların anket formundaki cevap skorları kullanılarak EORTC QLQ-C30 ve H&N35 kullanım kılavuzunda belirtilen formüllerle global, fonksiyonel, semptom skalaları ve ölçekleri ile tespit edilmiştir. Araştırmaya dâhil edilen olguların *Oncentra Masterplan* 1,4 sisteminde kayıtlı olan planlarında parotis bezleri, submandibuler bezleri, konstrüktör farengeal kasları, supraglottik, glottik larenks, dil kökü volümleri ve dozları tanımlanmıştır (Resim 10).





**Resim 10:** Riskli organların planlama BT'sinde oluşturulan üç boyutlu görüntüsü

Çalışmaya dâhil edilen olgulara Oncentra master planlama sistemi ile 6 MVX enerji ile izosentrik nonkoplanar planlar çalışılmıştır. Alan seçiminde genellikle iki yan alan, boyunda medulla spinalis korumalı bir ön ya da arka alan ve sağ ve sol arka oblik alanlar olmak üzere 5-7 alan kullanılmıştır. Hasta anatomisi ve hastalık yayılımının farklılığından kaynaklı hasta planında saptanan doz dağılım inhomojiteleri yan ve gerektiğinde arka oblik alanlarda kullanılan *wedg*ler ve farklı doz ağırlıkları kullanmak aracılığıyla düzeltilmiştir. Optimizasyon için gereğinde *segment* eklenerek, alan kaplayan doz artım bölgelerinin azaltılmasına çalışılmıştır. RT dozu, nazofarenks ve elektif LN bölgelerine 2 Gy/fr ile 50 Gy, yüksek riskli CTV 54-60 Gy sonrasında primer tümör ve varsa tutulu LN'larına (GTV) *boost* ile toplamda evresine göre 66- 70 Gy olarak planlanmıştır. Hastalar Siemens marka Primus model lineer hızlandırıcı ile tedaviye edilmiştir. Kullanılan tedavi aygıtında diverjans uyumlu kolimatör ve 29 çift (28 çifti izosentride 1 cm, 1 çifti 6,5 cm) MLC bulunmaktadır.

Langendijk ve arkadaşları yutma eyleminde etkin olan ve fonksiyon kayıplarında yutma güçlüğü şikâyetine neden olan organların anatomik sınırlarını tespit amacı ile 2000 ve 2010 yılları arasındaki sekiz çalışmayı incelemiş ve bu organların anatomik sınırları tanımlanmıştır(97). Araştırmaya dâhil edilen olguların

konstrüktör farengeal kasları, dil kökü, supraglottik ve glottik larenks'i bu çalışmaya uygun olarak çizilmiştir. Çizimlerin doğruluğunu teyit etmek amacı ile kliniğimizde görevli üç radyasyon onkolojisi uzmanına bu çalışma dökümü ve olguların çizimleri gösterilmiş ve büyük bir oranda aynı çizimlerin elde edildiği görülmüştür. Organların üç boyutlu çiziminde kullanılan anatomik tanımlamalar tablo 2'de gösterilmiştir.

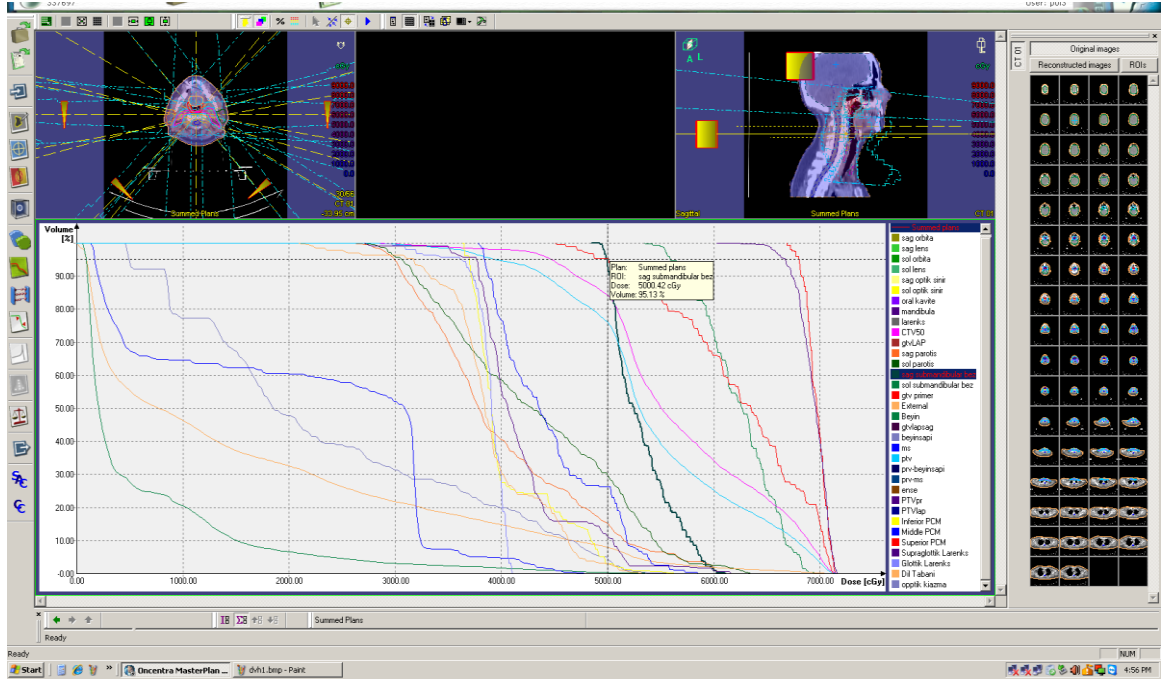
**Tablo 2:** Riskli organların anatomik sınırları

ORGAN	KRANİAL	KAUDAL	ANTERİÖR	POSTERİÖR	LATERAL	MEDİAL
<b>Üst konstrüktör kas</b>	Pterigoid plate sonu	C2 vertebra altı	Mandibula; Dil kökü; Farengeal lümen	Prevertebral kas	Medial pterigoid kas	Farengeal lümen
<b>Orta konstrüktör kas</b>	C3 vertebra üstü	Hyoid kemik altı	Dil kökü; Hyoid kemik	Prevertebral kas	Hyoid büyük hornu	Farengeal lümen
<b>Alt konstrüktör kas</b>	Hyoid kemik altı	Krikoid kartilaj altı	Glottik larenks	Prevertebral kas	Tiroid süperior horn	Farengeal lümen
<b>Supraglottik larenks</b>	Epiglot ucu	Aritenoid kartilaj üstü	Hyoid kemik; Tiroid kartilaj	Farengeal lümen; Alt konstrüktör kas	Tiroid kartilaj	Farengeal lümen
<b>Glottik larenks</b>	Aritenoid kartilaj üstü	Krikoid kartilaj altı	Tiroid kartilaj	Alt konstrüktör kas; Krikoid kartilaj	Tiroid kartilaj	Farengeal lümen
<b>Dil kökü</b>	Atlas anterior tüberkül alt ucu	Hyoid kemik üstü	Mandibula 1/3 posterioru	Farengeal lümen	Farengeal lümen genişliği	

### 5.3 Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Her hastanın tanımlı organlarının doz volüm *histogramları* (DVH) (Resim 11) incelenerek ilgili organların tedavi sırasında almış olduğu ortalama, maksimum dozları ve bazı organların volümlerine ait dozları tespit edilerek kayıt altına alınmıştır.

Hastaların yaşam kalitesi anketlerine verdikleri cevaplar EORTC kullanım kılavuzunda (ek 4) belirtildiği üzere hesaplamalar yapılarak global sağlık skalası, fonksiyonel skala ve semptom ölçekleri elde edilmiştir. SPSS 18.0 (SPSS for Windows 18.0 SPSS Inc ) programı ile RT dozları, volümleri, YK skorları ve hastalara ait diğer bilgiler birlikte analiz edilmiştir.



Resim 11: Hedef volüm ve risk altındaki organların doz volüm histogramları

## **6. BULGULAR:**

**6.1.Hastalar ve tedavi:** Çalışmaya dâhil edilen 25 hastanın ortalama yaşı 48 (20-74) olup hasta özellikleri ve tedavi bilgileri (tablo 3)'de özetlenmiştir.

**Tablo 3: Hasta ve tedavi özellikleri**

		<b>N (%)</b>
<b>Cinsiyet</b>	Kadın	9 (36)
	Erkek	16 (64)
<b>Yaş</b>	40 yaş altı	6 (24)
	40-60 yaş	10 (40)
	61 ve üstü	9 (36)
<b>Evre</b>	I-II	7 (28)
	III-IV	18 (72)
<b>Komorbid hastalık</b>	Var	11 (44)
	Yok	14 (56)
<b>RT öncesi sigara-alkol kullanımı</b>	Sigara kullanan	12 (48)
	Alkol kullanan	18 (72)
<b>RT dozu</b>	66 Gy – 69 Gy	4 (16)
	70 Gy	21 (84)
<b>KT uygulaması</b>	Neoadjuvan KT	8 (32)
	Eş zamanlı KT	20 (80)

Neoadjuvan KT alan hastalarda en sık sisplatin, dosetaksan ve 5 fluorourasil'den oluşan rejim, eş zamanlı KT olarak da sisplatin kullanılmıştır.

Hastaların primer tümör ve LN bölgelerine yönelik RT uygulamaları 10 hastaya beş alanla, 15 hastaya yedi alanla yapılmıştır. RT süresince yedi (%28) hasta sıvı, elektrolit şeklinde parenteral destek tedavisi almışken, 18 (%72) hastaya parenteral destek tedavisine ihtiyaç duyulmamıştır.

**6.2.Yaşam kalitesi verileri:** Çalışmaya dâhil edilen hastalara uygulanan EORTC QLQ-C30, (EORTC QLQ)-H&N35 yaşam kalitesi anketlerinin puanlarından her hastaya ait skorlar elde edilmiştir. Yirmi beş hastanın skorlarından Tablo 4 ve 5'de gösterilen ortalama değerler elde edilmiştir.

<b>Tablo 4: EORTC QLQ-C30 skorları</b>					
<b>Fonksiyon-Semptom</b>	Ortalama	Ortanca	Standart sapma	Minimum	Maksimum
Global sağlık skoru	80,99	83,33	19,02	33,33	100
Fiziksel fonksiyon skoru	81,59	86,67	19,17	13,33	100
Rol fonksiyon skalası	88,66	100	22,93	16,67	100
Emosyonel fonksiyon skalası	84,33	83,33	20,87	0	100
Kognitif fonksiyon skalası	89,33	100	17,26	50	100
Sosyal fonksiyon skoru	89,33	100,	17,26	50	100
Halsizlik skoru	26,66	22,22	27,02	0	100
Bulantı-kusma skoru	4,66	0	14,84	0	66,67
Ağrı skoru	10,66	0	15,12	0	50
İştah kaybı skoru	16	0	29,05	0	100

<b>Tablo 5: (EORTC QLQ)-H&amp;N35 skorları</b>					
<b>Semptom</b>	Ortalama	Ortanca	Standart sapma	Minimum	Maksimum
Ağrı	12,99	8,33	15,22	0	50
Yutma problemi	18,99	8,33	18,40	0	50
Duyusal problemler	19,33	16,67	20,79	0	66,67
Konuşma problemleri	10,66	0	15,86	0	55,56
Sosyal ortamda yeme problemi	15,99	0	23,43	0	66,67
Sosyal ilişki kurma sıkıntısı	13,60	0	27,58	0	100
Cinsel isteksizlik	14,66	0	33,44	0	100
Diş problemleri	42,66	33,33	32,66	0	100
Ağız açma problemi	23,99	0	35,38	0	100

<b>Semptom</b>	Ortalama	Ortanca	Standart sapma	Minimum	Maksimum
Ağız kuruluğu problemi	66,66	66,67	34,69	0	100
Tükürük yapışkanlığı	57,33	66,67	36,66	0	100
Öksürme	26,66	33,33	30,42	0	100
Kendini hasta hissetme	22,66	0	32,94	0	100
Ağrı kesici kullanımı	19,99	33,33	16,66	0	33,33
Ek besleyici madde alımı	6,66	0	13,60	0	33,33
Beslenme hortumu kullanımı	0	0	0	0	0
Kilo kaybı	6,66	0	13,60	0	33,33
Kilo alımı	10,66	0	15,86	0	33,33

**6.3. Yan etkiler:** RT uygulaması sonrası poliklinik takipleri yapılan hastaların RTOG geç yan etkileri Tablo 6'da belirtilmiş olup, yalnızca üç (%12) hastada derece III geç yan etki saptanmıştır ve bu geç yan etki tükürük bezlerine aittir.

<b>Tablo 6: Hastaların RTOG geç yan etkileri</b>					
	Derece 0	Derece I	Derece II	Derece III	Derece IV
<b>Cilt</b>	0	24	1	0	0
<b>Cilt altı</b>	0	24	1	0	0
<b>Mukoza</b>	0	22	3	0	0
<b>Tükürük bezi</b>	0	17	5	3	0
<b>Medulla spinalis</b>	24	1	0	0	0

**6.4. Riskli organ doz/ volüm verileri:** Çalışmaya alınan 25 hastanın tanımlanan riskli organlarına ait veriler SPSS ile analiz edilerek volüm ve dozlara ait veriler raporlanmıştır (Tablo 7).

<b>Tablo 7: Riskli organların doz volüm bilgileri</b>			
<b>Riskli Organlar</b>	<b>Ortalama</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maksimum</b>
<b>Üst konstrüktör farengeal kas</b>			
Dmax (Gy)	71,32	64,98	77,52
Ortalama doz (Gy)	60,62	49,71	67,67
V50 (%)	58,39	0	100
V60 (%)	58,25	11,20	99,70
V65 (%)	38,75	5,50	79,60
<b>Orta konstrüktör farengeal kas</b>			
Dmax (Gy)	62,48	49,33	70,03
Ortalama doz (Gy)	51,68	40,51	64,44
V50 (%)	54,61	0	100
V60 (%)	18,88	0	93,30
V65 (%)	4,30	0	47
<b>Alt konstrüktör farengeal kas</b>			
Dmax (Gy)	58,75	45,49	70,47
Ortalama doz (Gy)	43,92	35,29	52,94
V50 (%)	22,44	0	100
V60 (%)	3,86	0	19,80
V65 (%)	0,70	0	12
<b>Konstrüktör kaslar tümü</b>			
Ortalama doz (Gy)	52,74	42,28	60,95
V50 (%)	57,11	11,76	88,70
V60 (%)	30,78	5,28	66,20
V65 (%)	19,40	1,20	53
<b>Supraglottik larenks</b>			
Dmax. (Gy)	62,76	50,98	71,40
Ortalama doz (Gy)	46,68	33,47	58,26
V50 (%)	39,96	2,20	96,60
V60 (%)	6,28	0	38,10

<b>Riskli Organlar</b>	<b>Ortalama</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maksimum</b>
<b>Glottik larenks</b>			
Dmax. (Gy)	50,98	38,23	60,12
Ortalama doz (Gy)	41,73	34,13	50,34
V50 (%)	11,95	0	79,40
V60 (%)	0,30	0	5,30
<b>Dil kökü</b>			
Dmax (Gy)	65,79	48,89	75,59
Ortalama doz (Gy)	46,26	18,88	64,91
<b>Sağ parotis bez</b>			
Dmax. (Gy)	63,44	0,72	74,56
Ortalama doz (Gy)	50,44	36,62	63,18
V26 (%)	98,97	89,50	100
<b>Sol parotis bez</b>			
Dmax. (Gy)	63,51	0,74	73,28
Ortalama doz (Gy)	49,43	40,07	60,20
V26 (%)	99,40	92,40	100
<b>Bilateral parotis bez</b>			
Ortalama doz (Gy)	50,86	38,67	64,59
V26 (%)	99,29	90,20	100
<b>Sağ submandibuler bez</b>			
Dmax. (Gy)	65,52	49,61	76,27
Ortalama doz (Gy)	57,49	41,59	71,45
D50 (Gy)	55,92	52	71,41
V34 (%)	96,02	74,2	100
V39 (%)	92,66	63	100
<b>Sol submandibuler bez</b>			
Dmax. (Gy)	66,31	49,97	76,09
Ortalama doz (Gy)	57,36	34,87	71,32
D50 (Gy)	57,68	32,91	71,15
V34 (%)	95,60	45,70	100
V39 (%)	92,58	32	100



Riskli Organlar	Ortalama	Minimum	Maksimum
<b>Bilateral submandibuler bez</b>			
Ortalama doz (Gy)	56,44	36,70	71,80
D50 (Gy)	57,80	36,46	71,10
V34 (%)	95,60	58,30	100
V39 (%)	93,54	58,30	100

### 6.5. İstatistiksel analizler:

**6.5.1.** Hastalara ve tedavilere ait veriler ile YK skorları arasındaki istatistiksel analizleri Non parametrik Mann-Whitney testi ile yapılmıştır.

- i. Evre I-II ile evre III-IV olarak incelendiğinde hastalık evresinin ve yaşın YK'ne istatistiksel anlamlı etkisi saptanmamışken, kadın cinsiyetinin “fiziksel fonksiyon skoru” üzerine istatistiksel olarak anlamlı ( $p: 0,028$ ) olumlu etkisi saptanmıştır (Tablo 8).

(n)	Fiziksel fonksiyon skoru	
	Skor	$p$
Kadın (9)	82,40	0,028
Erkek (16)	80,25	

- ii. RT öncesi sigara kullanmayan hastalarda “kendini hasta hissetme” semptomunun yüksek ve istatistiksel olarak da anlamlı ( $p: 0,044$ ) etkisi olduğu saptanmıştır (Tablo 9). RT öncesi alkol kullanımı ile YK arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

(n)	Kendini hasta hissetme	
	Skor	$p$
RT öncesi sigara kullanmayan (12)	33,33	0,044
RT öncesi sigara kullanan (13)	12,82	

- iii. Komorbid hastalığı olmayan hastaların “yutma problemi semptom” skorunun daha yüksek çıktığı ve komorbid hastalığı olan grupla istatistiksel anlamlı farkın ( $p: 0,038$ ) bulunduğu saptanmıştır (Tablo 10).

<b>Tablo 10: Komorbid hastalıklar &amp; semptom skorları arasında ilişki</b>		
Komorbid hastalık (n)	Yutma problemi semptomu	
	Skor	$p$
Komorbid hastalığı yok (14)	24,40	0,038
Komorbid hastalık var (11)	12,12	

- iv. Neoadjuvan ve/veya eşzamanlı KT uygulamasının mevcudiyetinin ayrıca; “yutma problemi” ( $p: 0,04$ ), “sosyal ortamda yeme problemi” ( $p: 0,039$ ), “cinsel isteksizlik” ( $p: 0,01$ ) semptom skorları üzerine istatistiksel olarak anlamlı olumsuz etkisi saptanmıştır (Tablo 11).

<b>Tablo 11: Neoadjuvan ve/veya eşzamanlı KT &amp; semptom skorları arasındaki ilişki</b>						
KT uygulaması (n)	Yutma problemi		Sosyal ortamda yeme problemi		Cinsel isteksizlik	
	Skor	$p$	Skor	$p$	Skor	$p$
KT uygulanması yok (5)	3,33	0,04	0	0,039	0	0,01
KT uygulaması var (20)	22,91		19,99		21,66	

**6.5.2.** Tedavi sonrası raporlanan RTOG geç yan etkilerin organ dozları ile ilişkisi Kendall korelasyon ile değerlendirilmiştir.

- Cilt, cilt altı, özefagus, medulla spinalis, geç yan etkilerle organ dozları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır.
- Mukoza ve tükürük geç yan etkilerinin GTV, parotis ve submandibuler bezler ve konstrüktör kasların aldığı farklı doz ve hacimleri ile anlamlı ilişkisi saptanmıştır (Tablo 12-13).

**Tablo 12:** RTOG Mukoza geç yan etki organ doz ve volümleri arasındaki ilişki

	<b>Doz &amp; Volüm</b>	<b>p değeri</b>
<b>RTOG Mukoza geç yan etki</b>	GTV ortalama doz	0,050
	Alt konstrüktör kas V65	0,034
	Konstrüktör kas tümü ortanca doz	0,013
	Sağ submandibuler bez D50	0,043

**Tablo 13:** RTOG Tükürük bezi geç yan etki organ doz ve volümleri arasındaki ilişki

	<b>Doz &amp; Volüm</b>	<b>p değeri</b>
<b>RTOG Tükürük bezi geç yan etki</b>	Orta konstrüktör farengeal kas Dmax.	0,040
	Orta konstrüktör farengeal kas V50	0,039
	Orta konstrüktör farengeal kas V60	0,022
	Alt konstrüktör farengeal kas Dmax	0,008
	Alt konstrüktör farengeal kas V50	0,002
	Alt konstrüktör farengeal kas V60	0,008
	Konstrüktör kas tümü ortalama doz	0,001
	Konstrüktör kas tümü V50	0,003
	Konstrüktör kas tümü V60	0,037
	Supraglottik larenks Dmax.	0,037
	Glottik larenks Dmax.	0,022
	Bilateral parotis bezi ortanca doz	0,040
	Bilateral submandibuler bez ortanca doz	0,008
	Bilateral submandibuler bez ortalama doz	0,007

**6.5.3.** EORTC QLQ-C30 skorları ile organ dozları arasındaki ilişkileri analiz edilmiş ve istatistiksel anlamlı ilişkisi olanlar raporlanmıştır. Buna göre “iştah kaybı semptomu”, “kognitif fonksiyon skalası”nın organ doz ve volümleri ile ilişkisi saptanmamıştır. Diğer fonksiyonel ve semptom skalalarının ise bazı organ dozu ve

volümleri ile istatistiksel anlamlı ilişkileri olduğu tespit edilmiş ve tablo 14’de gösterilmiştir.

**Tablo 14: EORTC QLQ-C30 skorları & organ dozları arasındaki ilişkileri**

<b>Fonksiyon- Semptom</b>	<b>Doz &amp; Volüm</b>	<b>p değeri</b>
<b>Global sağlık durumu</b>	Alt konstrüktör farengeal kas V65	0,049
	Bilateral parotis bezi V26	0,034
<b>Rol fonksiyon skalası</b>	Sağ parotis bez ortanca doz	0,020
	Sağ parotis bez ortalama doz	0,028
	Sol submandibuler bez Dmin	0,026
<b>Emosyonel fonksiyon skalası</b>	Supraglottik larenks V50	0,044
	Bilateral parotis bez ortalama doz	0,041
	Sağ submandibuler bez D50	0,049
<b>Sosyal fonksiyon skalası</b>	Sağ parotis bez Dmax	0,031
	Sağ parotis bez ortalama doz	0,028
	Sol submandibuler bez Dmax	0,049
<b>Halsizlik semptomu</b>	Orta konstrüktör farengeal kas V50	0,032
	Orta konstrüktör farengeal kas ortanca doz	0,045
	Orta konstrüktör farengeal kas ortalama doz	0,039
<b>Bulantı ve kusma</b>	GTV Dmax	0,040
<b>Ağrı semptomu</b>	PTV Dmax.	0,019
	Sağ parotis bez Dmax.	0,034

**6.5.4.** EORTC QLQ-H&N35 skorları ile organ dozları arasındaki ilişki analiz edildiğinde istatistiksel anlamlı bulunanlar tablo 15’de belirtilmiştir. “ Ağrı semptomu”, “duyusal problemler”, “sosyal ortamda yeme problemi”, “sosyal ilişki kurma sıkıntısı”, “öksürme”, “diş problemleri”, “ağız açma problemi”, “beslenme hortumu kullanımı”, “ek besleyici madde alımı”, “ağrı kesici ilaç kullanımı”, “kilo alımı” semptomlarının organ doz ve volümleri ile ilişkisi tespit edilmezken, diğer

semptomların aşağıda belirtilen organ dozu ve volümleri ile istatistiksel anlamlı ilişkileri olduğu saptanmıştır.

**Tablo 15: EORTC QLQ-H&N35 skorları & organ dozları arasındaki ilişkileri**

Semptom	Doz & Volüm	<i>p değeri</i>
<b>Yutma problemleri</b>	PTV Dmax	0,027
	Alt konstrüktör kas Dmax	0,020
	Supraglottik larenks V50	0,033
	Supraglottik larenks V60	0,007
	Sağ submandibuler bez ortanca doz	0,024
	Sağ submandibuler bez V39	0,038
	Sağ submandibuler bez D50	0,033
	Bilateral submandibuler bez V39	0,042
<b>Konuşma problemleri</b>	Supraglottik larenks V50	0,042
	Sağ parotis bez Dmin	0,041
	Bilateral parotis bez ortanca doz	0,013
	Bilateral parotis bez ortalama doz	0,014
<b>Cinsel İsteksizlik</b>	Orta konstrüktör kas ortanca doz	0,045
	Orta konstrüktör kas ortalama doz	0,039
	Orta konstrüktör kas V50	0,042
	Glottik larenksDmax	0,018
	Glottik larenks ortalama doz	0,041
	Glottik larenks V50	0,002
	Sol parotis bez ortalama doz	0,034
	Bilateral parotis bez ortanca doz	0,033
	Bilateral parotis bez ortalama doz	0,046
	Bilateral parotis bez V26	0,037
	Beyin sapı Dmax	0,018
<b>Ağız kuruluğu problemi</b>	Bilateral submandibuler bez ortalama doz	0,039

<b>Tükürük yapışkanlığı</b>	Alt konstrüktör farengeal kas V60	0,022
	Sağ parotis bezi Dmax	0,022
	Sağ submandibuler bez Dmin	0,002
	Sağ submandibuler bez ortanca doz	0,033
	Sağ submandibuler bez ortalama doz	0,015
	Sağ submandibuler bez V34	0,049
	Sağ submandibuler bez V39	0,023
	Sol submandibuler bez Dmin	0,039
	Bilateral submandibuler bez ortalama doz	0,039
	Bilateral submandibuler bez V39	0,048
	<b>Kendini hasta hissetme</b>	Sol submandibuler bez Dmin
Medulla spinalis Dmax		0,045
Bilateral parotis bez ortanca doz		0,057
Bilateral parotis bez ortalama doz		0,040
<b>Kilo kaybı</b>	PTV Dmax	0,005
	Alt konstrüktör farengeal kas ortanca doz	0,026
	Alt konstrüktör farengeal kas ortalama doz	0,050
	Glottik larenks ortanca doz	0,011
	Glottik larenks ortalama doz	0,026

## **7. TARTIŞMA:**

Yaşam kalitesine yönelik çalışmaların sayısında son yıllarda bir artış olduğu gözlenmektedir. Bunlar arasında, nazofarenks kanseri dâhil baş boyun tümörlü hastalarda özellikle yutma güçlüğü ve ağız kuruluğu ile ilgili çalışmalar dikkat çekici bir orandadır. Bunun yanı sıra, ağız kuruluğu ve yutma fonksiyonun gerçekleşmesinden sorumlu olan organların doz, volüm ve farklı tedavi uygulamalarının yaşam kalitesi üzerine etkisi de birçok çalışmada incelenmiştir. Öte yandan, nazofarenks kanseri tanılı hastalarda sosyo-demografik özelliklerin yaşam kalitesi ile olan ilişkisine ait çalışmaların yetersizdir.

Yaşam kalitesi anketi uyguladığımız 25 hastanın sosyo-demografik bilgilerinin yaşam kalitesi ile olan ilişkisine bakılmış; evre, yaş ve alkol kullanımının yaşam kalitesi ile ilişkisi olmadığı bulunmuştur. Cengiz ve ark.'nın yapmış oldukları çalışma alkol, sigara kullanımı, komorbid hastalık varlığını değerlendirmemiş olmasına rağmen bu anlamda detaylı veriye sahiptir(98). Bu çalışmada da yaş ile yaşam kalitesi arasında bir ilişki tespit edilmemişken, erken evre hastalıkta ise global sağlık durumunun daha iyi olduğu bulunmuştur. Fang ve ark.'ı *Chinese SF-36 yaşam kalitesi anketi ve baş-boyun fonksiyon azalma (Head-and-neck functional impairments /HNFİ)* ölçümü ile sosyo-demografik verilerin yaşam kalitesine etkisini incelemişlerdir(99). Evre ve alkol kullanımının bu çalışmada da yaşam kalitesine etkisi tespit edilmemiş iken, 65 yaş ve üzeri hastalarda fiziksel fonksiyon ve ağrı semptomunun daha kötü çıktığı raporlanmıştır. Lue ve ark.'nın çalışmasında da yaş ve cinsiyetin global sağlık skoruna istatistiksel anlamlı etkisi olmadığı görülmektedir(100). Çalışmamızda YK'sine evre ve yaşın etkisinin bulunmaması hasta sayısının az olmasıyla ilgili olabilir.

Çalışmamızda kadın cinsiyetin fiziksel fonksiyon durumu üzerine olumlu istatistiksel anlamlı etkisi tespit edilmiştir. De Graeff ve ark.'ı ise kadın cinsiyetin fiziksel fonksiyon için olumsuz bir prediktif faktör olduğuna dikkat çekmişlerdir(101). Alıcıkuş ve ark.'nın baş boyun kanserli hastalarda yaşam kalitesi üzerine çalışmalarında ise kadın cinsiyetin erkeklere göre sosyal ilişki kurma ve duyuşsal problemleri daha sık yaşadıkları gösterilmiştir(102). Kadın ve erkeğin kromozom yapısı, hormonlarının ve anatomik yapısındaki doğuştan gelen

farklılıkları bu kapsamda önemlidir. Ancak cinsiyetler arası yaşam skorları verilerinde farklı sonuçlar görülmesini sadece bu fizyolojik anatomik farklılıklarla açıklanamaz. Önemli olan bir diğer faktör kazanılmış olan ve kültürler arası farklılık gösteren toplumsal cinsiyet farklılığı kavramıdır. Doğuştan değil kazanılmış olarak, kültürün cinsiyetlere çocukluk çağından itibaren uygun bulunduğu ve ileri yaşlara taşıdığı duygu, tutum, davranış, sorumluluk ve roller arasındaki farklılıkların yaşam kalitesi değerlendirmelerinde de farklılıklar çıkarması beklenir. Özellikle kültürümüzde kadınların gerek kendileri gerekse aile bireylerine yönelik hissettikleri sorumluluk duygusu hastalıklarla olan mücadelelerinde onları erkek cinsiyete göre daha güçlü kılmaktadır. Literatür verilerinde farklı toplumlardaki kadın hastaların fiziksel fonksiyonlarının kötü tespit edilmesi kültürel kazanılmış rol ve sorumlulukların farklılıklarından kaynaklanabilmektedir. Elde ettiğimiz sonuç ülkemizde yapılan Alıcıkuş ve ark.'nın kadın hastaların sosyal ilişki kurma ve duygusal problemleri daha sık yaşadıklarına ait verilerini de anlamlı kılmaktadır. Bu veriler, toplumumuzda özellikle ailesi için sorumluluk duygusu taşıyan ve bu nedenle hastalık hali dâhil birçok zorlukta fiziksel olarak güçlü kalmak zorunda hisseden kadınların, sosyal ve duygusal anlamda aynı başarıyı gösteremediklerine işaret etmek açısından önemlidir.

Sigara kullanımının YK'si üzerine olan etkisine bakıldığında; çalışmamızda sigara içmeyen hasta grubunda kendini hasta hissetme semptomunun sigara kullanan hasta grubuna göre istatistiksel anlamlı fark yaratacak oranda yüksek olduğu tespit edildi. Fang ve ark.'nın çalışmasında ise sigara kullanımının yaşam kalitesine etkisi incelenmiş ve bu grupta fiziksel fonksiyonun kötü çıktığı ve bunun istatistiksel anlamlılık ifade ettiği bildirilmiştir(99). Sigara ve nikotin kullanımının yarattığı hipoksi gelişimi ve vasküler, konnektif doku değişiklikleri oral kavite, tükürük bezleri, solunum, sindirim ve diğer organ ve sistemlerde kronik ve bazen geri dönüşümsüz fizyo-patolojik değişikliklere neden olmaktadır. Sigara kullanım süresi arttıkça zaten sigara kullanımına bağlı sağlık sorunları artan ve yaşam kalitesi bozulan insanların bu değişimleri kanıksamaları sigara içmemiş kişilere oranla kendilerini daha az hasta hissetmelerine neden olabilmektedir.

Çalışmamıza dâhil olan hastaların yaşam kalitesine KT varlığının etkisi incelenmiş ve KT kullanılan hastalarda yutma problemi, sosyal ortamda yeme,



cinsel isteksizlik ile ilgili şikâyetlerde istatistiksel artış tespit edilmiştir. Literatürde eş zamanlı KT alan hastaların, uyku problemi, kendini hasta hissetme, beslenme desteği ve çalışmamızda da tespit ettiğimiz sosyal ortamda yeme problemi üzerine istatistiksel anlamlı etkisi olduğu bulunmuştur(98). Yutma problemi beraberinde ağız kuruluğu, oral hijyen sorunları, ağız kokusu gibi sosyal ilişki kurma ve cinsel yaşamı etkileyebilecek bir dizi soruna neden olabilmektedir.

Nazofarenks kanseri tanılı hastaların yaşam kalitesini inceleyen çalışmaların birçoğunda, komorbid hastalık varlığının yaşam kalitesine etkisinin yeterince incelenmediği görülmektedir. Fang ve ark.'nın çalışmasında, komorbid hastalığı olan nazofarenks kanserli hastaların birçok fonksiyonel skorlarının kötü çıktığı bildirilmiştir(99). Çalışmamızda ise komorbid hastalığı olmayan hastaların yutma problemi semptom skorunun, daha yüksek çıktığı tespit edilmiştir. Komorbid hastalığı olmayan 14 hastanın verileri detaylı incelendiğinde; bir hasta hariç tamamının KT aldığı görülmüştür. Hastaların yedisi yalnızca eşzamanlı KT alırken, altısının hem neoadjuvan hem de eş zamanlı KT almış olduğu saptanmıştır. Komorbid hastalığı olmayan hastaların eşzamanlı KT almaları bu grup hastaların yutma problemini açıklamaktadır.

Hastalarımızın poliklinik takiplerinde elde edilen ve kayıt altına alınan EORTC / RTOG mukozal ve tükürük geç yan etkilerinin GTV, parotis ve submandibuler bezler ve konstrüktör kasların aldığı farklı doz ve hacimleri ile ilişkisi saptanmıştır (Tablo 12, 13). Literatürde genel olarak ılımlı ve ciddi derecede RTOG yan etkiye sahip hastalarda düşük global sağlık skoru ve yüksek semptom skorlarının çıkacağı bildiren çalışmalar bulunmaktadır (103). Marks ve ark.'nın normal doku komplikasyon olasılık modeli çalışmasında da farengeal konstrüktör kasların ortalama dozunun 50 Gy üzerine çıkması halinde %20 oranında disfaji gelişme ihtimali olduğu tespit edilmiştir. Yine aynı çalışmada ağız kuruluğu gelişiminde sadece parotis bezi dozlarının etkili olmadığı ek olarak submandibuler bezlerin dozlarının da etkili olduğu" bildirilmiştir(67). RTOG geç yan etki ve organ doz volümleri arasındaki elde ettiğimiz uyumlu sonuçlar hastaların tedavi sonrası düzenli takiplerinin ve zamanında alınacak önlemlerin önemini göstermek açısından dikkat çekicidir.

Nazofarenks kanseri tanısı alarak, tedavisini tamamlamış 25 hasta ile yapılan çalışmamızda da literatür verilerinde önerildiği gibi parotis bezi, submandibuler bez, konstrüktör farengeal kaslar, supraglottik ve glottik larenks, dil kökü hacimleri belirlenmiştir(98). Bu organların doz ve volümlerinin yaşam kalitesi skorları ile olan ilişkisinde birçok parametrenin istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir(Tablo 14,15). Literatürde nazofarenks kanserli hastaların yutma güçlüğü ile ilgili yapılan yaşam kalitesi çalışmalarının daha çok, tükürük bezlerinin doz ve volümlerinin belirlenmesine yönelik olduğunu görmekteyiz. Bizim çalışmamız ise bu organların doz ve volümlerinin yaşam kalitesinin bütün parametreleri ile olan ilişkilerini incelemek açısından önemli olup, bu konuda literatürde fazla veriye rastlanmamıştır. Çalışmamızdaki EORTC QLQ-C30 ve EORTC QLQ-H&N35 skorlarına bakıldığında; tükürük bezleri ve yutma eyleminde görevli olan kasların doz ve volümlerinin sadece ağız kuruluğu, yutma güçlüğünde değil, bunlardaki fonksiyon bozukluğunun birçok fonksiyon, semptom ve global sağlık durumu gibi diğer yaşam kalitesi verilerinde de etkili olduğu gözlenmiştir. EORTC QLQ-C30 verilerinde parotis bezi Dmax. değeri ile ağrı semptomu, ortalama dozu ile emosyonel, rol ve sosyal fonksiyonun, parotis bezi V26 değeri ile ise global sağlık durumunun ilişkili olduğu görülmüştür. Submandibuler bezin ise Dmax değeri ile sosyal fonksiyon, D50 değeri ile ise emosyonel fonksiyon arasında bir ilişkisi olduğu tespit edilmiştir (Tablo 14).

EORTC QLQ-H&N35 verileri dikkat çekicidir. Submandibuler bezlerin farklı doz ve volümlerinin ağırlıklı bir şekilde yutma, ağız kuruluğu, tükürük yapışkanlığı problemlerinde etkin rolü olduğu bulunmuştur. Parotis bezlerinin yutma ve ağız kuruluğu probleminde hiçbir rol oynamadığı bulunmuşken, tükürük yapışkanlığı probleminde ise parotis bezinin Dmax'ının da önemli bir parametre olduğu tespit edilmiştir. Dikkat çekici bir başka durum ise; parotis bezinin ortalama doz, ortanca doz, V26 değerlerinin konuşma ve cinsel isteksizlik, kendini hasta hissetme probleminde anlamlı ilişkisine karşılık, submandibuler bezlerin etkisinin olmadığı görülmesidir (Tablo 15).

Fogliata ve ark.'nın yaptığı tükürük salgısının niceliksel olarak değerlendirildiği çalışmada; 26 Gy altında ortalama doz elde edildiğinde parotis bezinin işlevlerinin korunabileceği gösterilmiştir(8). Marks ve ark.'nın normal doku

yan etki olasılığı modeline göre; parotis bezinin RT sonrası fonksiyonunun RT öncesi fonksiyonuna göre %25'in altına inmesi için gereken RT dozları tespit edilmiştir. Buna göre; tek bez için bu son noktanın oluşma olasılığının %20 olması için ortalama doz <20 Gy, bilateral parotis bezi için <25 Gy olarak bildirilmiştir. Aynı çalışmada, bu yan etki oluşma olasılığının %50 olması için bilateral parotis bezi ortalama dozu <39 Gy olarak bildirilmektedir(37). Brizel ve ark.'nın randomize çalışmasında her iki parotise verilen toplam 40 Gy doz ile tükürük üretimi 4 hafta için duracağı ancak 60 Gy ve üstünde bu durumun geri dönüşümsüz olacağı tespit edilmiştir(39). Parotis bezinin paralel yerleşimli bir oran olması nedeni ile doz ile parsiyel hacim etkisini değerlendiren Eisbruch ve ark.'ının çalışmasında parotisin %25'lik hacmi için 45 Gy, %50'lik hacmi için 30 Gy ve %67'lik hacmi için 15 Gy eşik doz değerler olarak bulunmuştur. Bu değerlerin üzerinde organda işlev kaybı gözlenmiştir(8). Bizim çalışmamızda bilateral parotis bezleri ortalama dozunun 50,86 Gy ( 38,67- 64,59), V26 değerinin %99,29 (90,20-100) olduğu ölçülmüştür. Bu değerler literatürdeki değerlerden yüksektir. Buna rağmen çalışmamızda parotis bezinin ağız kuruluğu oluşumu ile ilişkisi bulunmamıştır.

Parliament ve ark.'nın parotis bezinden salgılanan tükürüğün korunması ile hastalar tarafından belirtilen ağız kuruluğu semptomları arasında uyumsuzluk gözlenebileceğini gösteren bir çalışması mevcuttur(40). Uyarılmamış tükürük üretiminde submandibuler bezlerin önemli yeri olması nedeniyle kserostomiye bağlı semptomları önlemek için sadece parotis bezlerinin korunmasının yeterli olmadığı düşünülmektedir. Submandibuler bezi ayrı olarak değerlendiren çalışma sayısı çok azdır. Saarlahti ve ark.'nın yaptıkları çalışmada uyarılmış tükürük üretimi parotis bezinin işlevi, uyarılmamış tükürük üretimi ise submandibuler bezin özelliği olarak değerlendirilmiş ve parotis bezi için 6. ve 12. aydaki D50 değerleri sırasıyla 22.4 Gy ve 27.4 Gy olarak belirlenirken, submandibuler bezler için bu değerler sırasıyla 32.6 Gy ve 34.6 Gy olarak belirlenmiştir(9). Murdoch Kinch ve ark.'nın yaptıkları çalışmada submandibuler bez fonksiyonunun korunması için ortalama eşik doz değer 39 Gy olarak saptanmıştır(42). Bizim çalışmamızda bilateral submandibuler bez ortalama dozu 56,44 Gy (36,70-71,80), V39 değeri ise %93,54 (58,30-100) olarak bulunmuş ve bu değerlerin hastaların ağız kuruluğu,

yutma güçlüğü, tükürük yapışkanlığı ile ilişkisi olduğu tespit edilmiştir. Bu değerler, literatür verileri ile uyumludur.

Çalışmamızda ağız kuruluğunda submandibuler bezlerin farklı doz ve volüm değerleri ile etkin olduğu, parotis bezinin ise bu şikâyet gelişiminde etkili olmadığı bulunmuştur. Bu durum submandibuler bezlerin parotis bezlerine oranla planlamada daha az korunması ile ilişkilendirilebileceği gibi bezlerin histolojik ve fizyolojik özellikleri ile de açıklanabilir. Nitekim seröz-müsinöz salgısı ile bazal tükürük salgısında submandibuler bez görevliken, uyarılma durumunda parotis bezi saf seröz salgısı ile baskın duruma geçmektedir. Tükürük yapışkanlığı şikâyetinde ise her iki bezin de ortalama dozlarının anlamlı etkisi olduğu bulunmuştur. Her iki bezin sosyal fonksiyon, emosyonel fonksiyon üzerinde, parotis bezinin ise ek olarak, konuşma, cinsel isteksizlik, kendini hasta hissetme ve global sağlık durumunda etkili olduğu bulunmuştur. Bu sonuçlar, ağız kuruluğu ve tükürük yapışkanlığı problemlerinin beraberinde ciddi semptom ve şikâyetlere yol açacağını ve bu durumun hastaların yaşam kalitelerini birçok alanda etkileyebileceğini göstermesi açısından önemlidir.

EORTC QLQ-C30 ve EORTC QLQ-H&N35 skorlarının yutma eyleminde tanımlı olan kas ve anatomik alanlarla olan ilişkisi çalışmamızda değerlendirilmiş ve global sağlık durumunun alt konstrüktör farengeal kas V65: %0,70 (0-12) değeri ile halsizlik semptomunun ise orta konstrüktör farengeal kas V50: %54,61 (0-100) ve ortalama dozu: 51,68 Gy (40,51-64,44) ile ilişkisi olduğu tespit edilmiştir. Bu iki yapının ayrıca yutma, konuşma problemleri, kilo kaybı, cinsel isteksizlik gibi fonksiyon bozuklukları ile ilişkisi tespit edilmiştir (Tablo 14,15). Tüm bu fonksiyon bozukluklarının aynı zamanda global sağlık durumunu etkileyen önemli faktörler olduğu göz önüne alındığında global sağlık durumu ile ilgili elde ettiğimiz bu veriler daha anlaşılır ve anlamlı olmaktadır.

Tanımlı kas ve anatomik alanların doz ve volümleri ile EORTC QLQ-H&N35 skorları arasında da dikkat çekici bulgular tespit edilmiştir. Yutma eylemi istemli ve istemsiz fazları olan karışık nörosensoryel olaylar zincirinden oluşmaktadır(43). Bu fizyolojik süreçte birçok kas ve anatomik yapı rol almaktadır. Yutma fonksiyon

bozukluğuna bağlı gelişen disfaji, kilo kaybı, aspirasyon ve benzeri yaşam kalitesi kayıpları olan nazofarenks, orofarenks ve larenks tümörlü hastalarda konstrüktör farengeal kaslar, glottik, supra glottik larenks, dil kökünün rolü tespit edilmiştir(45).

Levendag ve ark'ı orofarenks kanserli hastalarda yaptıkları bir çalışmada üst ve alt konstrüktör kasların RT dozlarındaki her 10 Gy artışın disfaji şikâyetinde %19 artışa yol açtığı gösterilmiştir. Yutma güçlüğü şikâyeti gelişimi olasılığını azaltmak amacı ile alt konstrüktör kas V65<%15, V60<40 Gy, ortalama doz<55 Gy olması gerekmektedir(3). Jensen ve arkadaşları ise EORTC QLQ C30 ve QLQ H&N35 anketi uyguladıkları hastaların fonksiyonel endoskopik incelemelerinde supraglottik ve glottik larenksteki anatomik yapıların RT dozlarının yutma güçlüğü şikâyeti ile önemli derecede ilgili olduğunu göstermişler(73). Fua ve ark.'nın çalışmasında da nazofarenks kanserli hastalarda da aynı anatomik alanların yutma güçlüğü şikâyeti ile ilişkisi bulunmuştur(104).

ağlar ve ark.'ı çoğunluğu orofarenks ve hipofarenks kanserli hastalarla yaptıkları çalışmalarında alt konstrüktör kas ve larenks ortalama dozunun 50 Gy ve üzerinde olmasının aspirasyon ve darlık gelişimde önemli ilişkisi olduğu, benzer ilişkinin nazofarenks kanserli hastalarda üst ve orta konstrüktör kaslarla da olabileceği gösterilmiştir. Darlık gelişimi tespit edilen bu hastalarda ek olarak yutma güçlüğü, kilo kaybı, aspirasyon pnömonisi ve hastaların yaşam kalitesine olumsuz etkisi görölmektedir(74). Dornfeld ve ark.'nın çalışmasında aryepiglottik fold, lateral farengeal duvar, yalancı vokal kordların 50 Gy üzerinde RT dozu almalarının yutma güçlüğü semptomu gelişimine neden olduğu gösterilmiştir(105).

Üst ve orta konstrüktör kaslara ait ölçölen doz ve volümlerinin literatürlerde tanımlanan değerlerden yüksek olmasına rağmen hastalarımızda gelişen yutma güçlüğü fonksiyon bozukluğu alt konstrüktör farengeal kas Dmax: 58,75 Gy (45,49 -70,03), supraglottik larenks V50: %39,96 (2,20-96,60), V60: %6,28 (0-38,10) değerleri ile ilişkili bulunmuştur. Bu da bize özellikle nazofarenks hastalarında sadece üst ve orta konstrüktör kas doz volümlerinin değil, orofarenks ve hipofarenks ve larenks hastalarında değerlendirilmesi önerilen alt konstrüktör, glottik bölgenin de planlama aşamasında değerlendirmesini göstermek açısından önemlidir. Bu iki anatomik yapının ortalama dozlarının 50 Gy 'den düşük olmasına

rağmen yutma güçlüğü gelişmesi ise bize eşzamanlı uygulanan KT'nin yutma güçlüğü gelişimine olan katkısını işaret etmektedir. KT varlığında daha düşük RT dozları ile yutma güçlüğü oluşma ihtimalinin artacağı ve tedavi planlamasında bunun göz ardı edilmemesi gerekliliğini göstermektedir.

Çalışmamızda yutma fonksiyonunda görevli kas ve yapıların almış olduğu dozların hastaların yutma güçlüğü dışında birçok YK fonksiyonlarını da etkilediği görülmüştür. Supraglottik larenks bölgesinin V50 değeri çalışmamızda %39,96 (2,20- 96,60) olarak ölçülmüş, konuşma bozukluğu ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Konuşma probleminin aynı zamanda bilateral parotis bez ortalama doz 50,68 Gy (38,67-64,59) ve ortanca dozları 50,20 Gy (38,24-48,27) ile istatistiksel ilişkili olduğu bulunmuştur. Dornfeld ve ark'ı aryepiglottik fold, pre-epiglottik alan, yalancı vokal kordlar ve yalancı vokal kordların seviyesindeki lateral farengeal duvarın dozlarının 66 Gy üzerinde olduğu takdirde konuşma bozukluğu çıkacağını göstermişlerdir(106). Fung ve ark.'ı ses kalitesi ve dolayısı ile konuşma fonksiyonunun objektif ve sübjektif parametrelerle olan ilişkisini değerlendirmiş ve larenks, farenks ve oral kavite dozları ile konuşma fonksiyonu arasında bağlantı olduğuna dikkat çekmişlerdir(106). Ses oluşumu ve konuşma fonksiyonu için sadece larenks yapıların değil aynı zamanda farengeal kasların esnekliği, tükürük bezlerinin yağlayıcı özellikleri de önemlidir. Çalışmamızda da görüleceği üzere supraglottik larenks ve uyarılma durumunda baskın durumda fonksiyon gösteren parotis bezinin konuşma ile ilgili olması literatür verilerini desteklemektedir.

Benzer bir ilişki kilo kaybı semptomu ile alt konstrüktör farengeal kas ve glottik bölge ortalama dozu arasında görülmüştür. Alt konstrüktör farengeal kas ortalama dozu 43,92 Gy (35,29-52,94), glottik bölge ortalama dozu 41,73 Gy (34,13-50,34) olarak tespit edilmiştir. Kanserin psikolojik, fizyo-patolojik etkisine ek olarak cerrahi, RT ve KT gibi tedavilerin etkisi ile yetersiz enerji alımı, birçok sitokin ve indükleyici faktör salınımı ile oluşan artmış metabolik ihtiyaçla kanser hastalarında sıklıkla kilo kaybetme ve hatta malnutrisyon tablosu ile karşılaşmaktadır. Baş boyun kanseri olan hastalarda özellikle de eş zamanlı KT alan hastalarda bu şikâyetlerin daha sık çıkması beklenen bir sonuçtur. Beslenme ve yutma güçlüğünde önemli olan RTOG mukoza ve tükürük bezi geç yan etkilerinin konstrüktör farengeal kas ve tükürük bezleri doz ve volümleri ile olan

ilişkinde çalışmamız sonuçlarında değinilmiştir. Aynı zamanda alt konstrüktör farengeal kasın yutma güçlüğü yarattığı tespit edilmiştir. Tüm bu faktörlerin hastalarımızda karşılaştığımız kilo kaybı katkısı olduğu aşikârdır.

Dikkat çekici bir ilişki ise cinsel isteksizlik fonksiyon bozukluğunda gözlenmiştir. Orta konstrüktör kas ortalama dozu: 51,68 Gy (40,51-64,44), V50: %54,61 (0-100) ve glottik bölge Dmax: 50,98 Gy (38,23-60,12), ortalama doz: 41,73 Gy (34,13-50,34), V50: %11,95(0-79,40) olan hastalarda cinsel isteksizlik semptomu ile ilişki tespit edilmiştir. Bu sonuçların cinsel isteksizlikle olan ilişkisi net olarak anlaşılammıştır. Kanser hastalığını yaşamı tehdit eden, ölümlle karşı karşıya getiren bir süreç olarak gören hastalarda hastalık ve tedavi süresince gerek bedensel değişiklikler gerekse psikolojik nedenlerden dolayı cinsel isteksizlik hali ortaya çıkabilir. Bu diğer tüm kanser hastalarında olduğu gibi çalışmaya dâhil ettiğimiz hastalardaki sonucu da açıklayabilmektedir.

## **8. SONUÇ:**

RT ile etkin tedavi edilebilen nazofarenks kanserli hastalarda yaşam kalitesini etkileyen en önemli yan etki, ağız kuruluğu ve yutma güçlüğüdür. Bu şikâyetlerle birlikte hastalarda YK'nin birçok parametresinin de bozulabileceğini bilmek hastaları anlama ve onlara uygun desteği vermek açısından çok önemlidir. Yaşam kalitesini arttırabilmek için öncelikle yeni RT tekniklerinin (konformal RT, YART gibi) kullanılarak morbiditenin azaltılması amaçlanmalıdır. Buna ek olarak YK anketlerinin rutinde kullanılması ve gereğinde destek tedavilerin daha etkin yapılabilmesi için tedavi sonrası hastaların düzenli ve kapsamlı takibi önemlidir.

Konformal RT uygulanmış olan nazofarenks kanserli hastalarımızda konstrüktör farengeal kaslar, glottik ve supraglottik larenks, dil kökü, parotis ve submandibuler bezlerin doz ve volümlerinin YK'nin semptom skorları, fonksiyon skorları ve global sağlık durumunu etkilediği gözlenmiştir. YK üzerine organların dozimetrik etkilerini değerlendirmek için prospektif randomize klinik çalışmaların planlanması ve bu amaçla YK'sini objektif değerlendiren testlerin rutinde kullanıma girmesi uygun olacaktır.



## **9. KAYNAKLAR:**

1. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011;63(2):69-90.
2. Messmer MB, Thomsen A, Kirste S, et al. Xerostomia after radiotherapy in the head & neck area: long-term observations. *Radiother Oncol* 2010;98(1):48-50.
3. Levendag PC, Teguh DN, Voet P, van der Est H, 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(1):64-73.
4. Marks JE, Bedwinek JM, Lee F, Perez CA. Dose-response analysis for nasopharyngeal carcinoma: an historical perspective. *Cancer* 1982;50(6):1042-50.
5. Wan Leung S, Lee TF, Chien CY, Chao PJ, et al. Health-related quality of life in 640 head and neck cancer survivors after radiotherapy using EORTC QLQ-C30 and QLQ-H&N35 questionnaires. *BMC Cancer* 2011;11:128.
6. Lee AW, Law SC, Ng SH, Chan DK, et al. Retrospective analysis of nasopharyngeal carcinoma treated during 1976-1985: late complications following megavoltage irradiation. *Br J Radiol* 1992;65(778):918-28.
7. Kontis T JM. *Anatomy and physiology of the salivary glands*. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2005.
8. Eisbruch A, Ten Haken RK, Kim HM, Marsh LH, 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* 1999;45(3):577-87.
9. Saarilahti K, Kouri M, Collan J, Kangasmaki A, et al. Sparing of the submandibular glands by intensity modulated radiotherapy in the treatment of head and neck cancer. *Radiother Oncol* 2006;78(3):270-5.
10. Teo PM, Ma BB, Chan AT. Radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma--transition from two-dimensional to three-dimensional methods. *Radiother Oncol* 2004;73(2):163-72.
11. Arıcı K EA. *Anatomi-İnsan vücudu yapısı*. Ankara; 1987.
12. Dere F. *Anatomi*. Adana: Nobel Tıp; 1990.
13. Lee AWM FW, Law SC, etl al. Nasopharyngeal carcinoma: Presenting symptoms and duration before diagnosis. *Hong Kong Med J* 1997.
14. Fandi A, Altun M, Azli N, Armand JP, et al. Nasopharyngeal cancer: epidemiology, staging, and treatment. *Semin Oncol* 1994;21(3):382-97.
15. Serin M, Erkal HS, Elhan AH, Cakmak A. Nasopharyngeal carcinoma in childhood and adolescence. *Med Pediatr Oncol* 1998;31(6):498-505.
16. Buell P. Race and place in the etiology of nasopharyngeal cancer: a study based on California death certificates. *Int J Cancer* 1973;11(2):268-72.

17. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005;55(2):74-108.
18. Yuan JM, Wang XL, Xiang YB, Gao YT, et al. Preserved foods in relation to risk of nasopharyngeal carcinoma in Shanghai, China. *Int J Cancer* 2000;85(3):358-63.
19. Tao Q, Chan AT. Nasopharyngeal carcinoma: molecular pathogenesis and therapeutic developments. *Expert Rev Mol Med* 2007;9(12):1-24.
20. Pathmanathan R, Prasad U, Sadler R, Flynn K. Clonal proliferations of cells infected with Epstein-Barr virus in preinvasive lesions related to nasopharyngeal carcinoma. *N Engl J Med* 1995;333(11):693-8.
21. Chien YC, Chen JY, Liu MY, Yang HI, et al. Serologic markers of Epstein-Barr virus infection and nasopharyngeal carcinoma in Taiwanese men. *N Engl J Med* 2001;345(26):1877-82.
22. Teo P, Yu P, Lee WY, Leung SF, et al. Significant prognosticators after primary radiotherapy in 903 nondisseminated nasopharyngeal carcinoma evaluated by computer tomography. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;36(2):291-304.
23. Sakata K, Hareyama M, Tamakawa M, Oouchi A, et al. Prognostic factors of nasopharynx tumors investigated by MR imaging and the value of MR imaging in the newly published TNM staging. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;43(2):273-8.
24. Mao YP, Liang SB, Liu LZ, Chen Y, et al. The N staging system in nasopharyngeal carcinoma with radiation therapy oncology group guidelines for lymph node levels based on magnetic resonance imaging. *Clin Cancer Res* 2008;14(22):7497-503.
25. Liu MZ, Tang LL, Zong JF, Huang Y, et al. Evaluation of sixth edition of AJCC staging system for nasopharyngeal carcinoma and proposed improvement. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70(4):1115-23.
26. Liu FY, Chang JT, Wang HM, Liao CT, et al. [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography is more sensitive than skeletal scintigraphy for detecting bone metastasis in endemic nasopharyngeal carcinoma at initial staging. *J Clin Oncol* 2006;24(4):599-604.
27. Hao SP, Tsang NM, Chang KP. Monitoring tumor recurrence with nasopharyngeal swab and latent membrane protein-1 and epstein-barr nuclear antigen-1 gene detection in treated patients with nasopharyngeal carcinoma. *Laryngoscope* 2004;114(11):2027-30.
28. Wei KR, Xu Y, Zhang WJ, Liang ZH. [Histologic classification of nasopharyngeal carcinoma]. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi* 2011;40(5):355-7.
29. Barners L EJ, Reichart P. *Pathology & Genetics: Head and Neck Tumours*. Lyon: IARC Pres; 2005.
30. Marks JE, Phillips JL, Menck HR. The National Cancer Data Base report on the relationship of race and national origin to the histology of nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* 1998;83(3):582-8.
31. Lindberg R. Distribution of cervical lymph node metastases from squamous cell carcinoma of the upper respiratory and digestive tracts. *Cancer* 1972;29(6):1446-9.

32. King AD, Ahuja AT, Teo P, Chan YL, et al. Neck node metastases from nasopharyngeal carcinoma: MR imaging of patterns of disease. *Head Neck* 2000;22(3):275-81.
33. Johansen LV, Mestre M, Overgaard J. Carcinoma of the nasopharynx: analysis of treatment results in 167 consecutively admitted patients. *Head Neck* 1992;14(3):200-7.
34. Petrovich Z, Cox JD, Middleton R, Ohanian M, et al. Advanced carcinoma of the nasopharynx. 2. Pattern of failure in 256 patients. *Radiother Oncol* 1985;4(1):15-20.
35. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol* 2010;17(6):1471-4.
36. Wei WI, Ho CM, Wong MP, Ng WF, et al. Pathological basis of surgery in the management of postradiotherapy cervical metastasis in nasopharyngeal carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1992;118(9):923-9; discussion 930.
37. Ho YH, Chan M, Tsao SY, Li AK. Treatment of residual and recurrent cervical metastasis from nasopharyngeal carcinoma. *Ann Acad Med Singapore* 1988;17(1):22-4.
38. Lee AW, Poon YF, Foo W, Law SC, et al. Retrospective analysis of 5037 patients with nasopharyngeal carcinoma treated during 1976-1985: overall survival and patterns of failure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;23(2):261-70.
39. Lee AW, Sze WM, Au JS, Leung SF, et al. Treatment results for nasopharyngeal carcinoma in the modern era: the Hong Kong experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61(4):1107-16.
40. Vikram B, Mishra UB, Strong EW, Manolatos S. Patterns of failure in carcinoma of the nasopharynx: I. Failure at the primary site. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985;11(8):1455-9.
41. Wolden SL, Chen WC, Pfister DG, Zelefsky MJ, et al. Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) for nasopharynx cancer: update of the Memorial Sloan-Kettering experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64(1):57-62.
42. Langendijk JA, Leemans CR, Buter J, Slotman BJ. The additional value of chemotherapy to radiotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma: a meta-analysis of the published literature. *J Clin Oncol* 2004;22(22):4604-12.
43. Bourhis J, Overgaard J, Audry H, Ang KK, et al. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in head and neck cancer: a meta-analysis. *Lancet* 2006;368(9538):843-54.
44. Waldron J, Tin MM, Keller A, Lum C, et al. Limitation of conventional two dimensional radiation therapy planning in nasopharyngeal carcinoma. *Radiother Oncol* 2003;68(2):153-61.
45. Eisbruch A, Kim HM, Terrell JE, Marsh LH, et al. Xerostomia and its predictors following parotid-sparing irradiation of head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50(3):695-704.
46. Kutcher GJ, Fuks Z, Brenner H, Brown AP, et al. Three-dimensional photon treatment planning for carcinoma of the nasopharynx. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21(1):169-82.

47. Pommier P, Lapeyre M, Ginestet C, Buchheit I, et al. [Conformal radiotherapy in cancer of the upper aerodigestive tract]. *Cancer Radiother* 1999;3(5):414-24.
48. Bortfeld T, Burkelbach J, Boesecke R, Schlegel W. Methods of image reconstruction from projections applied to conformation radiotherapy. *Phys Med Biol* 1990;35(10):1423-34.
49. Chao KS, Ozyigit G, Tran BN, Cengiz M, et al. Patterns of failure in patients receiving definitive and postoperative IMRT for head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55(2):312-21.
50. Chao KS, Low DA, Perez CA, Purdy JA. Intensity-modulated radiation therapy in head and neck cancers: The Mallinckrodt experience. *Int J Cancer* 2000;90(2):92-103.
51. Hunt MA, Zelefsky MJ, Wolden S, Chui CS, et al. Treatment planning and delivery of intensity-modulated radiation therapy for primary nasopharynx cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49(3):623-32.
52. Yao M, Dornfeld KJ, Buatti JM. In regard to Lee et al. Intensity-modulated radiation therapy for head-and-neck cancer: the UCSF experience focusing on target volume delineation. (*Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:49-60). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58(5):1639; author reply 1639-40.
53. Bedford JL. Treatment planning for volumetric modulated arc therapy. *Med Phys* 2009;36(11):5128-38.
54. Johnston M, Clifford S, Bromley R, Back M, et al. Volumetric-modulated arc therapy in head and neck radiotherapy: a planning comparison using simultaneous integrated boost for nasopharynx and oropharynx carcinoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2011;23(8):503-11.
55. Levendag PC, Lagerwaard FJ, Noever I, et al. Role of endocavitary brachytherapy with or without chemotherapy in cancer of the nasopharynx. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52(3):755-68.
56. Wang CC. Improved local control of nasopharyngeal carcinoma after intracavitary brachytherapy boost. *Am J Clin Oncol* 1991;14(1):5-8.
57. Le QT, Tate D, Koong A, Gibbs IC, et al. Improved local control with stereotactic radiosurgical boost in patients with nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56(4):1046-54.
58. Pai PC, Chuang CC, Wei KC, Tsang NM, et al. Stereotactic radiosurgery for locally recurrent nasopharyngeal carcinoma. *Head Neck* 2002;24(8):748-53.
59. Chua DT, Sham JS, Kwong PW, Hung KN. Linear accelerator-based stereotactic radiosurgery for limited, locally persistent, and recurrent nasopharyngeal carcinoma: efficacy and complications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56(1):177-83.
60. Chen C, Fee W, Chen J, Chan C, et al. Salvage Treatment for Locally Recurrent Nasopharyngeal Carcinoma (NPC). *Am J Clin Oncol* 2013.
61. Hara W, Goffinet DR, Chang SD, Adler JR, et al. Excellent local control with stereotactic radiotherapy boost after external beam radiotherapy in patients with nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71(2):393-400.

62. Chan AT, Teo PM, Leung TW, Johnson PJ. The role of chemotherapy in the management of nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* 1998;82(6):1003-12.
63. Al-Sarraf M, LeBlanc M, Cooper J, Vuong T, et al. Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: phase III randomized Intergroup study 0099. *J Clin Oncol* 1998;16(4):1310-7.
64. Baujat B, Audry H, Bourhis J, Chan AT, et al. Chemotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma: an individual patient data meta-analysis of eight randomized trials and 1753 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64(1):47-56.
65. Ringash J, Warde P, Lockwood G, O'Sullivan B, et al. Postradiotherapy quality of life for head-and-neck cancer patients is independent of xerostomia. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61(5):1403-7.
66. Hall. EJ. *Radiobiology for the radiologist*. 6th ed: Lippincott Williams&Wilkins 2006.
67. Marks LB, Jackson A, Constone LS, Eisbruch A, et al. Use of normal tissue complication probability models in the clinic. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76(3 Suppl):S10-9.
68. Parliament MB, Scrimger RA, Anderson SG, Kurien EC, et al. Preservation of oral health-related quality of life and salivary flow rates after inverse-planned intensity-modulated radiotherapy (IMRT) for head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58(3):663-73.
69. Li Y, Taylor JM, Ten Haken RK, Eisbruch A. The impact of dose on parotid salivary recovery in head and neck cancer patients treated with radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67(3):660-9.
70. Murdoch-Kinch CA, Kim HM, Vineberg KA, Eisbruch A. Dose-effect relationships for the submandibular salivary glands and implications for their sparing by intensity modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72(2):373-82.
71. Cook IJ, Kahrilas PJ. AGA technical review on management of oropharyngeal dysphagia. *Gastroenterology* 1999;116(2):455-78.
72. Rothstein RD. A systematic approach to the patient with dysphagia. *Hosp Pract (1995)* 1997;32(3):169-75.
73. Jensen K, Lambertsen K, Grau C. Late swallowing dysfunction and dysphagia after radiotherapy for pharynx cancer: frequency, intensity and correlation with dose and volume parameters. *Radiother Oncol* 2007;85(1):74-82.
74. Caglar HB, Tishler RB, Othus M, Burke E, et al. Dose to larynx predicts for swallowing complications after intensity-modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72(4):1110-8.
75. Wilcox CM, Alexander LN, Clark WS. Localization of an obstructing esophageal lesion. Is the patient accurate? *Dig Dis Sci* 1995;40(10):2192-6.
76. Koch WM. Swallowing disorders. Diagnosis and therapy. *Med Clin North Am* 1993;77(3):571-82.

77. Baumann SG SK, Larson AD, CA Perez, LWJB Brady, et al. In. Philadelphia: Lippicott Company; 2004. p. 791-839.
78. Schipper H, Levitt M. Measuring quality of life: risks and benefits. *Cancer Treat Rep* 1985;69(10):1115-25.
79. Courtens AM, Stevens FC, Crebolder HF, Philipsen H. Longitudinal study on quality of life and social support in cancer patients. *Cancer Nurs* 1996;19(3):162-9.
80. Schag CA, Ganz PA, Heinrich RL. Cancer Rehabilitation Evaluation System--short form (CARES-SF). A cancer specific rehabilitation and quality of life instrument. *Cancer* 1991;68(6):1406-13.
81. Hassan SJ, Weymuller EA, Jr. Assessment of quality of life in head and neck cancer patients. *Head Neck* 1993;15(6):485-96.
82. Moinpour CM, Feigl P, Metch B, Hayden KA, et al. Quality of life end points in cancer clinical trials: review and recommendations. *J Natl Cancer Inst* 1989;81(7):485-95.
83. Constitution of the World Health Organization. *Am J Public Health Nations Health* 1946;36(11):1315-23.
84. Weeks J. Quality-of-life assessment: performance status upstaged? *J Clin Oncol* 1992;10(12):1827-9.
85. Specific Scales, Tests and Measures. In: *Quality of Life and Pharmacoeconomics in Clinical Trials*. Philadelphia Lippincott-Raven; 1996.
86. Ferrell BR, Dow KH. Portraits of cancer survivorship: a glimpse through the lens of survivors' eyes. *Cancer Pract* 1996;4(2):76-80.
87. Aaronson NK. Quality of life research in cancer clinical trials: a need for common rules and language. *Oncology (Williston Park)* 1990;4(5):59-66; discussion 70.
88. ASCO. *Journal of Clinical Oncology* 1996;14:671-9.
89. List MA, D'Antonio LL, Cella DF, Haraf D, et al. The Performance Status Scale for Head and Neck Cancer Patients and the Functional Assessment of Cancer Therapy-Head and Neck Scale. A study of utility and validity. *Cancer* 1996;77(11):2294-301.
90. Cella D, Paul D, Yount S, Banik D, et al. What are the most important symptom targets when treating advanced cancer? A survey of providers in the National Comprehensive Cancer Network (NCCN). *Cancer Invest* 2003;21(4):526-35.
91. Bjordal K, Ahlner-Elmqvist M, Tolleson E, Jensen AB, 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 patients. EORTC Quality of Life Study Group. *Acta Oncol* 1994;33(8):879-85.
92. Bjordal K, Kaasa S. Psychometric validation of the EORTC Core Quality of Life Questionnaire, 30-item version and a diagnosis-specific module for head and neck cancer patients. *Acta Oncol* 1992;31(3):311-21.
93. Bjordal K, Hammerlid E, Ahlner-Elmqvist M, de Graeff A, et al. Quality of life in head and neck cancer patients: validation of the European Organization for Research and

Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-H&N35. *J Clin Oncol* 1999;17(3):1008-19.

94. Terrell JE, Nanavati KA, Esclamado RM, Bishop JK, et al. Head and neck cancer-specific quality of life: instrument validation. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;123(10):1125-32.

95. Chen AY, Frankowski R, Bishop-Leone J, Hebert T, et al. The development and validation of a dysphagia-specific quality-of-life questionnaire for patients with head and neck cancer: the M. D. Anderson dysphagia inventory. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2001;127(7):870-6.

96. Silveira AP, Goncalves J, Sequeira T, Ribeiro C, et al. Patient reported outcomes in head and neck cancer: selecting instruments for quality of life integration in clinical protocols. *Head Neck Oncol* 2010;2:32.

97. Langendijk JA CM, Westerlaan HE, van de Water TA, Bijl HP. Delineation of organs at risk involved in swallowing for radiotherapy treatment planning Radiotherapy and oncology 2011;101:394-402.

98. Cengiz M, Ozyar E, Esassolak M, Altun M, et al. Assessment of quality of life of nasopharyngeal carcinoma patients with EORTC QLQ-C30 and H&N-35 modules. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63(5):1347-53.

99. Fang FM, Chiu HC, Kuo WR, Wang CJ, et al. Health-related quality of life for nasopharyngeal carcinoma patients with cancer-free survival after treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53(4):959-68.

100. Lue BH, Huang TS, Chen HJ. Physical distress, emotional status, and quality of life in patients with nasopharyngeal cancer complicated by post-radiotherapy endocrinopathy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70(1):28-34.

101. de Graeff A, de Leeuw JR, Ros WJ, Hordijk GJ, et al. Pretreatment factors predicting quality of life after treatment for head and neck cancer. *Head Neck* 2000;22(4):398-407.

102. Alicikus ZA, Akman F, Ataman OU, Dag N, et al. Importance of patient, tumour and treatment related factors on quality of life in head and neck cancer patients after definitive treatment. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2009;266(9):1461-8.

103. Bansal M, Mohanti BK, Shah N, Chaudhry R, 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(2):481-8.

104. Fua TF, Corry J, Milner AD, Cramb J, et al. Intensity-modulated radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma: clinical correlation of dose to the pharyngo-esophageal axis and dysphagia. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67(4):976-81.

105. Dornfeld K, Simmons JR, Karnell L, Karnell M, et al. Radiation doses to structures within and adjacent to the larynx are correlated with long-term diet- and speech-related quality of life. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68(3):750-7.

106. Fung K, Yoo J, Leeper HA, Hawkins S, et al. Vocal function following radiation for non-laryngeal versus laryngeal tumors of the head and neck. *Laryngoscope* 2001;111(11 Pt 1):1920-4.

## EK-1

### BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Kliniğimizde nazofarenks kanseri tanısı ile radyoterapi uyguladığımız siz hastalarımızla yapmayı planladığımız bu çalışma ile boyun bölgesine radyoterapi almış olan hastaların tedavi planlamalarında tükürük bezi ve yutma kaslarının almış olduğu radyoterapi dozları ölçülecektir.

Çalışmaya katılmayı kabul ettiğiniz takdirde cevaplanmak üzere size yaşam kalitenizi değerlendirecek anketler teslim edilerek cevaplamanız istenecektir.

Planlama sistemimizde kayıtlı olan tedavi planlarınızdan elde ettiğimiz organ dozlarının ve tarafınızdan doldurulan anket sonuçlarının beraber değerlendirilmesi ile radyoterapi tekniklerinin ve organ dozlarının yaşam kalitesine ne derecede yansıdığı tespit edilmeye çalışılacaktır.

Bu çalışmanın size herhangi bir zararı olmayacaktır. Çalışma verileri sizden sonraki hastaların tedavisine yardımcı ve yol gösterici olabilecektir.

Çalışma sırasında yapılacak ölçüm ve anket çalışmalarının masrafları, size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyecektir.

Çalışmaya katılmayı red etme ya da araştırma başladıktan sonra devam etmeme hakkına sahipsiniz. Çalışmaya katılmanız veya başladıktan sonra herhangi bir safhasında ayrılmanız daha sonraki tıbbi bakımınızı etkilemeyecektir. Gereğinde tarafımızdan araştırma sonlandırılabilir veya siz araştırmadan çıkartılabilirsiniz.

Bu çalışmada katıldığınızda oluşan, size ait sağlık kayıt ve bilgileri kesinlikle gizli kalacaktır. Bununla birlikte kayıtlarınız kurumumuzun yerel etik kurul komitesine ve Sağlık Bakanlığına açık olacaktır. Hassas olabileceğiniz kişisel bilgileriniz yalnızca araştırma amacıyla toplanacak ve işlenecektir. Çalışma verileri herhangi bir yayın ve raporda kullanılırken bu yayında isminiz kullanılmayacak ve veriler izlenerek size ulaşılamayacaktır.

**Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.**



**Hastanın:**

**Adı :**

**Soyadı :**

**Telefon no :**

**Adres :**

**Tarih :**

**İmza:**

*Olur Alma İşlemine Başından Sonuna Kadar Tanıklık Eden Hasta Yakını*

**Adı :**

**Soyadı :**

**Tarih :**

**İmza :**

Araştırma Yapan Araştırmacının

**Adı:**

**Soyadı:**

**Tarih:**

**İmza:**

## Ek 2: EORTC QLQ-C30 (version 3.0)

Siz ve sağlığınız hakkında bazı Őeylerle ilgileniyoruz. Lutfen soruların tamamını size uygun gelen rakamı daire içine alarak yanıtlayınız. Soruların “doğru” veya “yanlış” yanıtları yoktur. Verdiğiniz yanıtlar kesinlikle gizli kalacaktır.

Lutfen ad ve soyad ınızın baŐharflerini yazınız:

Doğum gününüz (Gün, Ay, Yıl):

Bugünkü tarih (Gün, Ay, Y ıl):

	Hiç ok	Biraz	Olduğ ok	
1. Ağır bir aliŐveriŐ torbası veya valiz taŐımak gibi zorlu hareketler yaparken güçlük eker misiniz ? <u>Uzun</u> bir yürüyüŐ yaparken herhangi bir zorluk eker	1	2	3	4
2. misiniz?	1	2	3	4
3. Evin dışında <u>kısa</u> bir yürüyüŐ Ő yaparken zorlanır mısınız?	1	2	3	4
4. Günün büyük bir kısmını oturarak veya yatarak geçirmeye ihtiyacınız oluyor mu?	1	2	3	4
5. Yemek yerken, giyinirken, yıkanırken ve tuvaleti kullanırken yardıma ihtiyacınız oluyor mu?	1	2	3	4
<b>Geçtiğimiz hafta zarfında:</b>				
6. İŐinizi veya günlük aktivitelerinizi yapmaktan sizi alıkoyan herhangi bir engel var mıydı?	1	2	3	4
7. BoŐ zaman aktivitelerinizi sürdürmekten veya hobilerinizle uđraŐmaktan sizi alıkoyan bir engel var mıydı?	1	2	3	4
8. Nefes darlığı çektiniz mi?	1	2	3	4
9. Ağrınız oldu mu?	1	2	3	4
10. Dinlenme ihtiyacınız oldu mu?	1	2	3	4
11. Uyumakta zorluk çektiniz mi?	1	2	3	4
12. Kendinizi güçsüz hissettiniz mi ?	1	2	3	4
13. İŐtahınız azaldı mı?	1	2	3	4
14. Bulantınız oldu mu?	1	2	3	4
15. Kustunuz mu?	1	2	3	4

**Geçtiğimiz hafta zarfında:**

	Hiç	Biraz	Oldukça	Çok
16. Kabız oldunuz mu?	1	2	3	4
17. İshal oldunuz mu?	1	2	3	4
18. Yoruldunuz mu?	1	2	3	4
19. Ağrılarınız günlük aktivitelerinizi etkiledi mi ?	1	2	3	4
20. Televizyon seyretmek veya gazete okumak gibi aktiviteleri yaparken dikkatinizi toplamakta zorluk çektiniz mi?	1	2	3	4
21. Gerginlik hissettiniz mi?	1	2	3	4
22. Endişelendiniz mi?	1	2	3	4
23. Kendinizi kızgın hissettiniz mi?	1	2	3	4
24. Bunalıma girdiniz mi?	1	2	3	4
25. Bazı şeyleri hatırlamakta zorluk çektiniz mi?	1	2	3	4
26. Fiziksel durumunuz veya tıbbi tedaviniz <u>aile</u> yaşantınıza engel oluşturdu mu?	1	2	3	4
27. Fiziksel durumunuz veya tıbbi tedaviniz <u>sosyal</u> aktivitelerinize engel oluşturdu mu?	1	2	3	4
28. Fiziksel durumunuz veya tedaviniz maddi zorluğa düşmenize yol açtı mı?	1	2	3	4

**Aşağıdaki sorular için 1 ile 7 arasındaki size en uygun rakamı daire içine alınız**

29. Geçen haftaki sağlığınıza genel olarak nasıl değerlendirirsiniz?

1                      2                      3                      4                      5                      6                      7

Çok kötü

Mükemmel

30. Geçen haftaki hayat kalitenizi genel olarak nasıl değerlendirirsiniz?

1                      2                      3                      4                      5                      6                      7

Çok kötü

Mükemmel

### Ek 3: EORTC QLQ - H&N35

Hastalar bazen aşağıdaki belirtilerin ya da problemlerin olduğunu bildirirler. Lütfen geçtiğimiz hafta zarfında belirti ya da problemleri ne ölçüde yaşadığınızı belirtin. Size uyan en iyi cevabın numarasını daire içine alarak cevaplayınız.

---

<b>Geçtiğimiz hafta zarfında:</b>	<b>Hiç</b>	<b>Biraz</b>	<b>Oldukça</b>	<b>Çok</b>
31. Ağızınızın içerisinde ağrı hissettiniz mi?	1	2	3	4
32. Çenenizde ağrı hissettiniz mi?	1	2	3	4
33. Ağızınızın içerisinde tahriş oldu mu?	1	2	3	4
34. Boğazınız ağrıdı mı?	1	2	3	4
35. Sıvıları yutmakta güçlük çektiğiniz oldu mu?	1	2	3	4
36. Yumuşak gıdaları yiyecekleri yutmakta güçlük çektiğiniz oldu mu?	1	2	3	4
37. Katı yiyecekleri yutmakta güçlük çektiğiniz oldu mu?	1	2	3	4
38. Bir şeyi yutarken boğazınıza kaçtığı oldu mu?	1	2	3	4
39. Dişlerinizle ilgili bir sorunuz oldu mu?	1	2	3	4
40. Ağızınızı geniş bir şekilde açmakta sorunlar yaşadınız mı?	1	2	3	4
41. Ağızınızda kuruma oldu mu?	1	2	3	4
42. Tükürüğünüz, yapış yapış oldu mu?	1	2	3	4
43. Koku alma duyunuzda bir sorun oldu mu?	1	2	3	4
44. Tat alma duyunuzda bir sorun oldu mu?	1	2	3	4
45. Hiç öksürdünüz mü?	1	2	3	4
46. Hiç sesiniz kısıldı mı?	1	2	3	4
47. Kendinizi hasta hissettiniz mi?	1	2	3	4
48. Dış görünümünüz sizi rahatsız etti mi?	1	2	3	4

**Geçtiğimiz hafta zarfında:**

	Hiç	Biraz	Oldukça	Çok
49. Yemekte güçlük çektiniz mi?	1	2	3	4
50. Ailenizin önünde yemekte güçlük çektiniz mi?	1	2	3	4
51. Başka kimselerin önünde yemekte güçlük çektiniz mi?	1	2	3	4
52. Yemeğinizi beğenmekte güçlük çektiniz mi?	1	2	3	4
53. Diğer kimselerle konuşmakta güçlük çektiniz mi?	1	2	3	4
54. Telefonda konuşmakta güçlük çektiniz mi?	1	2	3	4
55. Ailenizle sosyal ilişkiler kurmakta güçlük çektiniz mi?	1	2	3	4
56. Arkadaşlarınızla sosyal ilişkiler kurmakta güçlük çektiniz mi?	1	2	3	4
57. Sokağa çıkıp insanların arasına karışmakta güçlük çektiniz mi?	1	2	3	4
58. Ailenize veya arkadaşlarınıza direk temasta güçlük çektiniz mi?	1	2	3	4
59. Cinsel ilişkiye ilginiz azaldı mı?	1	2	3	4
60. Cinsel ilişkiden aldığımız zevk azaldı mı?	1	2	3	4

**Geçtiğimiz hafta zarfında:**

	Hayır	Evet
61. Ağrı kesici ilaç kullandınız mı?	1	2
62. Herhangi bir ek besleyici madde/hap aldınız mı (vitaminler haricinde)?	1	2
63. Besleme hortumu kullandınız mı?	1	2
64. Kilo verdiniz mi?	1	2
65. Kilo aldınız mı?	1	2

#### Ek 4: EORTC QLQ-C30 VE EORTC H&N35 SKOR HESAPLAMA

GLOBAL SAĞLIK SKALASI	SKALA	SORU SAYISI	SKOR FARKI	SORU NUMARASI
Global sağlık durumu	QL	2	6	29,30
<b>FONKSİYONEL SKALA</b>				
Fiziksel fonksiyon	PF	5	3	1,2,3,4,5
Rol fonksiyon	RF	2	3	6,7
Emosyonel fonksiyon	EF	4	3	21,22,23,24
Kognitif fonksiyon	CF	2	3	20,25
Sosyal fonksiyon	SF	2	3	26,27
<b>SEMPATOM SKALA</b>			3	
Halsizlik	FA	3	3	10,12,18
Bulantı ve kusma	NV	2	3	14,15
Ağrı	PA	2	3	9,19
Nefes darlığı	DY	1	3	8
Uyku bozukluğu	SL	1	3	11
İştah kaybı	AP	1	3	13
Konstipasyon	CO	1	3	16
Diare	DI	1	3	17
Ekonomik etki	FI	1	3	28

Skalanın içerdiği sorulara verilen cevap değerlerinin toplanıp, soru sayısına bölünmesi ile *Raw* skoru elde edilmektedir. *Raw* skorundan faydalanılarak aşağıda gösterildiği üzere global sağlık durumu, fonksiyonel skala, semptom skalaları elde edilir.

**Raw skoru:(RS)=** (I1 + I2 ... .. In) / n

**Global sağlık durumu:** S= ((RS-1) / fark) x 100

**Fonksiyonel skala:** S= (1- (RS-1) / fark) x 100

**Semptom skalası:** S= ((RS-1) / fark) x 100

## EORTC H&N35 SKORLAMA

	Ölçek	Soru sayısı	Arahlık	QLQ-H&N35 soru no.
<b>Semptom ölçekleri</b>				
Ağn	HNPA	4	3	31-34
Yutma problemleri	HNSW	4	3	35-38
Duyusal problemler	HNSE	2	3	43,44
Konuşma problemleri	HNSP	3	3	46,53,54
Sosyal ortamda yeme sıkıntısı	HNSO	4	3	49-52
Sosyal ilişki kurma sıkıntısı	HNSC	5	3	48,55-58
Cinsel isteksizlik	HNSX	2	3	59,60
Diş problemleri	HNTE	1	3	39
Ağız açma problemi	HNOM	1	3	40
Ağız kuruluğu	HNDR	1	3	41
Tükürük yapışkanlığı	HNSS	1	3	42
Öksürme	HNCO	1	3	45
Kendini hasta hissetme	HNFI	1	3	47
Ağrı kesici ilaç kullanımı	HNPk	1	1	61
Ek besleyici madde alımı	HNNU	1	1	62
Beslenme hortumu kullanımı	HNFE	1	1	63
Kilo kaybı	HNWL	1	1	64
Kilo alımı	HNWG	1	1	65

Skalanın içerdiği sorulara verilen cevap değerlerinin toplanıp, soru sayısına bölünmesi ile *Raw* skoru elde edilir. *Raw* skorundan faydalanılarak semptom skorları elde edilir.

**Raw skoru:(RS)** =  $(I_1 + I_2 \dots \dots \dots \dots \dots \dots I_n) / n$

**Semptom skoru** =  $((RS-1) / 3) \times 100$

**EK – 5: DOZ / VOLÜM KAYIT FORMU****HASTA AD SOYAD : .....**

<b>GTV</b>	<b>DOZ (cGy)</b>
<b>Dmin.</b>	
<b>Dmax.</b>	
<b>Median</b>	
<b>Mean</b>	

<b>PTV</b>	<b>DOZ (cGy)</b>
<b>Dmin.</b>	
<b>Dmax.</b>	
<b>Median doz</b>	
<b>Mean doz</b>	

<b>ORGAN: <i>Süperior Konstriktör Farengeal Kas</i></b>	<b>(cGy) / (%)</b>
<b>Dmax.</b>	
<b>V50</b>	
<b>V60</b>	
<b>V65</b>	
<b>Mean</b>	
<b>Median</b>	

<b>ORGAN: <i>Middle Konstriktör Farengeal Kas</i></b>	<b>(cGy) / (%)</b>
<b>Dmax.</b>	
<b>V50</b>	
<b>V60</b>	
<b>V65</b>	
<b>Mean</b>	
<b>Median</b>	

<b>ORGAN: <i>İnferior Konstriktör Farengeal Kas</i></b>	<b>(cGy) / (%)</b>
<b>Dmax.</b>	
<b>V50</b>	
<b>V60</b>	
<b>V65</b>	
<b>Mean</b>	
<b>Median</b>	

<b>ORGAN : <i>Supraglottik Larenks</i></b>	<b>(cGy) / (%)</b>
<b>Dmax.</b>	
<b>Median doz</b>	
<b>Mean doz</b>	
<b>V50</b>	
<b>V60</b>	



<b>ORGAN: Glottik Larenks</b>	<b>(cGy) / (%)</b>
<b>Dmax.</b>	
<b>Median doz</b>	
<b>Mean doz</b>	
<b>V50</b>	
<b>V60</b>	

<b>ORGAN: Dil Kökü</b>	<b>DOZ (cGy)</b>
<b>Dmax.</b>	
<b>Median doz</b>	
<b>Mean doz</b>	

<b>ORGAN: Sağ Parotis bez</b>	<b>Hacim:</b>	<b>(cGy) / (%)</b>
<b>Dmax.</b>		
<b>Dmin.</b>		
<b>Median doz</b>		
<b>Mean doz</b>		
<b>V26</b>		

<b>ORGAN: Sol Parotis bez</b>	<b>Hacim:</b>	<b>(cGy) / (%)</b>
<b>Dmax.</b>		
<b>Dmin.</b>		
<b>Median doz</b>		
<b>Mean doz</b>		
<b>V26</b>		

<b>ORGAN: Bilateral Parotis bez</b>	<b>(cGy)</b>
<b>Median doz</b>	
<b>Mean doz</b>	

<b>ORGAN: Sağ Submandibuler bez</b>	<b>Hacim:</b>	<b>(cGy) / (%)</b>
<b>Dmax.</b>		
<b>Dmin.</b>		
<b>Median doz</b>		
<b>Mean doz</b>		
<b>V39</b>		

<b>ORGAN: Sol Submandibuler bez</b>	<b>Hacim:</b>	<b>(cGy) / (%)</b>
<b>Dmax.</b>		
<b>Dmin.</b>		
<b>Median doz</b>		
<b>Mean doz</b>		
<b>V39</b>		
<b>ORGAN: Bilateral Submandibuler bez</b>	<b>(cGy)</b>	
<b>Median doz</b>		
<b>Mean doz</b>		

<b>ORGAN: <i>M. Spinalis</i></b>	<b>DOZ (cGy)</b>
<b>Dmax.</b>	
<b>Dmin.</b>	

<b>ORGAN: <i>Beyin sapı</i></b>	<b>DOZ (cGy)</b>
<b>Dmax.</b>	
<b>Dmin.</b>	