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

Tez Yöneticisi
Prof.Dr. Abdullah TAŞ

NAZOFARENKS KANSERLİ OLGULARDA HUMAN PAPİLLOMA VİRÜS VE EPSTEİN BARR VİRÜS VARLIĞININ TÜMÖRLE BİRLİKTELİĞİNE GÖRE DEĞERLENDİRİLMESİ

(Uzmanlık Tezi)

Dr. İlhan ALTEKİN

EDİRNE-2014

TEŞEKKÜR

Bu çalısmada hiçbir zaman yardımlarını esirgemeyen Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Ahmet Rıfat KARASALİHOĞLU'na, Prof. Dr. Muhsin KOTEN'e, Prof. Dr. Mustafa Kemal ADALI'ya, Prof. Dr. Cem UZUN'a, Prof. Dr. Recep YAĞIZ'a, tez danısmanım Prof. Dr. Abdullah TAŞ'a, KBB kliniğine, tezimin hazırlanış sürecinde katkılarından dolayı Patoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç . Dr. Ömer YALÇIN'a, biyolog Muzaffer TUDAN'a, hayatım boyunca her zaman yanımda olan ve bir ferdi olmaktan onur duyduğum ALTEKİN ailesine en içten duygularımla teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ ve AMAÇ 1

GENEL BİLGİLER 2

- **NAZOFARENKS ANATOMİSİ** 2
- **NAZOFARENKS KARSİNOMU** 4
- **EPSTEİN BARR VİRÜS** 19
- **HUMAN PAPİLLOMA VİRÜS** 20
- **İN SİTU HİBRİDİZASYON** 21

GEREÇ ve YÖNTEMLER 22

BULGULAR 27

TARTIŞMA 37

SONUÇLAR 42

ÖZET 43

SUMMARY 44

KAYNAKLAR 46

EKLER

SİMGE ve KISALTMALAR

AJCC/UICC : Amerikan Birleşmiş Kanser Komitesi/Kansere Karşı Uluslararası Birlik Komitesi

BT : Bilgisayarlı Tomografi

DSÖ/WHO : Dünya Sağlık Örgütü/World Health Organization

EA : Erken Antijen

EBER : Epstein Barr virüs şifreli küçük RNA'sı

EBV : Epstein Barr Virüs

HPV : Human Pailloma Virüs

KT : Kemoterapi

MRI : Manyeti Rezonans Görüntüleme

NK : Nazofarenks Karsinomu

RT : Radyoterapi

VCA : Viral Kapsid Antijen

YART : Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi

GİRİŞ ve AMAÇ

Nazofarenks kanseri (NK) nazofarenksi döşeyen epitelyal hücreler tarafından meydana getirilen bir kanserdir. Bu kanser nazofarenksin herhangi bir yerinden meydana gelebilse de en sık olarak östaki tüpünün ağzının iç tarafında bulunan Rosenmüller fossadan başlar (1). Nazofarenks kanserinin en yüksek insidans oranları Güney Çin ve izole kuzey popülasyonları Eski Mo'lar ve Grönlad'lılar gibi popülosyonlarda gözlenir (yıllık 30-80/100.000 arası) (2). Etyopatogenezinde genetik ve çevresel faktörlerle birlikte özellikle Epstein Barr virüs (EBV) enfeksiyonu etkisi üzerinde durulmaktadır. Endemik bölgelerdeki diğer risk faktörleri salamura balık, tütün maruziyeti, insan lokosit antijeni Tip1 genetik yapısıdır (3).

Human Papilloma virüs (HPV) ise daha ziyade servikal, anogenital ve orofaringeal kanserlerle ilişkili bulunmuştur (4). Yüksek riskli HPV'nin baş boyun karsinomlarında temel etyolojik ajanlardan olduğu düşünülmektedir (5,6). Nazofarenks ve orofarenks epitelleri ve lenfoid dokuları arasındaki benzerlikler göz önünde bulundurulduğunda HPV'nin NK gelişiminde rolü olabileceği düşünülmektedir. Bazı çalışmalarda NK'de HPV saptandı fakat EBV ve HPV arasında ilişki bulunamadı (7-13). Bazı çalışmalarda ise NK'de HPV, EBV koenfeksiyonu mevcuttu (14-16). Bu çalışmadaki amacımız NK'li olgularda EBV sıklığını ve HPV varlığının in situ hibridizasyon (İSH) yöntemi ile gösterilmesidir.

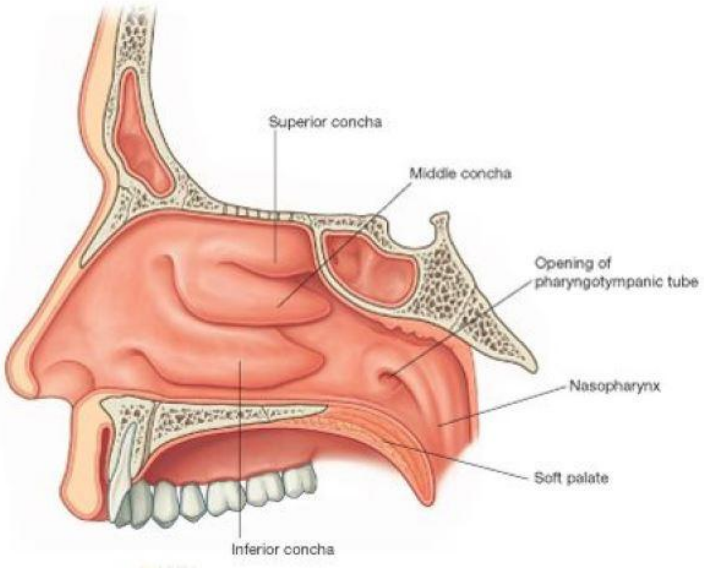
GENEL BİLGİLER

NAZOFARENKS ANATOMİSİ

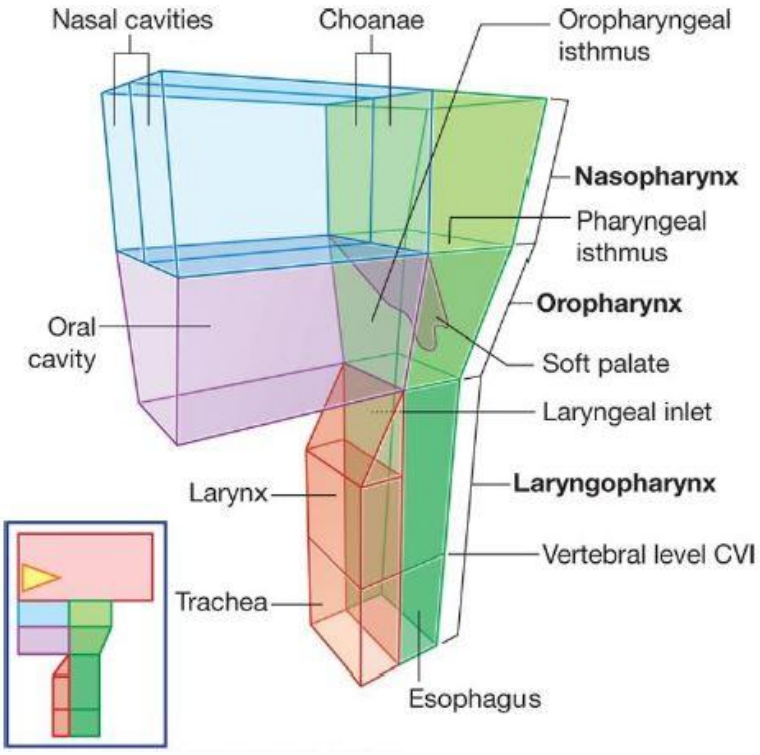
Nazofarenks; anatomik olarak devamlılık oluşturan solunum için bir geçiş yolu olan nazal boşluklardan meydana gelir. Çevresindeki kemik yapılar sebebi ile normalde açık olarak bulunur (1). Nazofarenks, kafa tabanından yumuşak damağa kadar uzanan orofarenks ile burun boşluğunu birleştiren düzensiz yapılı bir boşluktur. Nazofarenks yapı olarak küp şeklinde olup yüksekliği 4 cm, ön-arka uzunluğu 2,5-3,5 cm, eni 4-5 cm civarında olup hacmi yaklaşık 14-15 cm^3 kadardır. Yan ve arka duvarlar karotis kanalının medialindeki petröz piramidin tepe noktasının altından iki taraflı yayılan parafarengeal fasyadan oluşur. Nazofarenksin tabanı aşağı doğru eğimlenir ve arka duvarla devamlılık sağlar. Ön kısmını koana ağızları, arka kısmını her iki vertebra aksisi, tavanını sfenoid kemik oluşturur (Şekil 1,2) . Altta orofarenkse açılır, yumuşak damak kapandığında tabanını oluşturur (1,17).

Nazofarenks lateral duvarında östaki tüpünün açıklığı yeralır. Tuba östaki ağzı civarında sıklıkla lenfoid doku (Gerlach Tonsil) bulunabilir. Nazofarenks tavanının arka duvarla birleştiği yerde ise adenoid, yani Luschka tonsili bulunur. Östaki ağzının hemen arka kısmında ‘’J’’ şeklinde bir kıvrım olan *torus tubarius* yer alır. *Torus tubarius*’un arka üst kısmında ise Rosenmüller fossa vardır. Rosenmüller fossa nazofarenks kanserin en sık yerleştiği yerdir. Bunun üst kısmında derinde *foromen lacerium* yer alır. Burası komşuluk yolu ile intrakranial yayılıma sebeb olur. Ayrıca nazofarenks, kafa tabanındaki *foramen spinozum*, hipoglossal kanal, *foromen ovale*, juguler foromen ve karatis kanalı gibi diğer

yapılara yakın komşuluk içinde olduğundan dolayı tümörler bu anatomik boşluklardan kafa içine ulaşır ve kranial sinir paralizilerine yol açabilir (18-20).



Şekil 1. Nazofarenksin anatomik yapısı (17)



Şekil 2. Nazofarenksin üç boyutlu anatomik yapısı (17)

Nazofarenkste 3 çeşit epitel yapısı vardır. Bunlar; kolumnar, psödostratifiye ve silyalı respiratuar epiteldir. Nazofarenks beslenmesi; fasial arterin dalı çıkan palatin arter, eksternal karotis arterin dalı olan çıkan faringeal arter, troservikal trunkus ya da troid arterden gelen çıkan servikal arter ve maksiller arterin dalı olan sfenopalatin arter ve pterigoid kanal arteri (Vidian arter) ile olmaktadır. Venleri faringeal pleksus aracılığıyla internel juguler vene olmaktadır (21).

Nazofarenks lenf drenajı genelde bilateral şekilde, boynun her iki yanına olmaktadır. Retrofarengeal, derin servikal, jugulodigasrteik lenf nodlarına drene olurlar. Genel olarak nazofarenksin sensöriyel ve motor innervasyonu faringeal pleksustan olmaktadır (21).

NAZOFARENKS KARSİNOMU

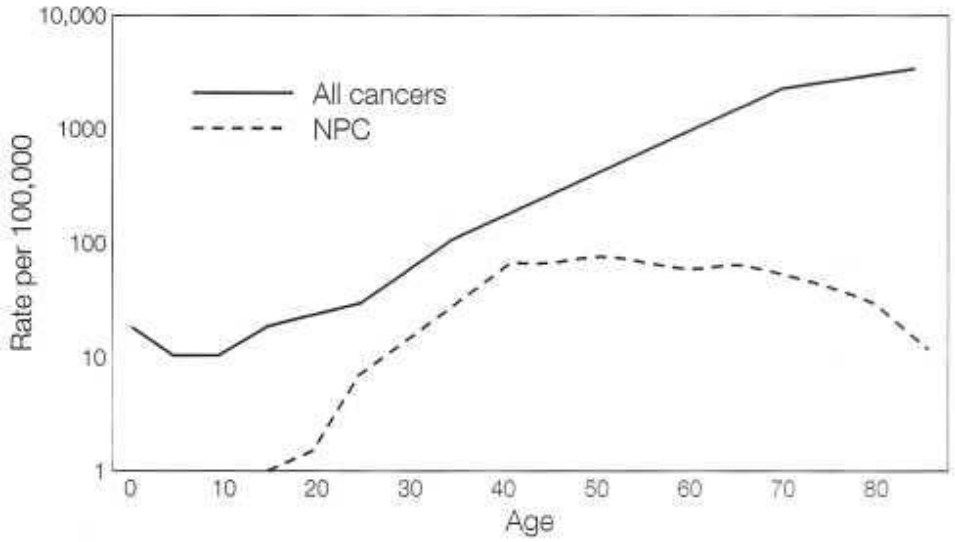
Nazofarenks kanseri nazofarenksi döşeyen epitelyal hücreler tarafından meydana getirilen bir kanserdir. Bu kanser nazofarenksin herhangi bir yerinden meydana gelebilse de en sık olarak östaki tüpünün ağzının iç tarafında bulunan rosenmüller fossadan başlar (1).

Epidemiyeloji

Baş boyun kanserleri içinde nazofarenks kanseri diğer baş boyun kanserlerine göre epidemiyelojik, etyolojik, histopatolojik özellikler, hastalığın prognozu ve tedavisi açısından ciddi farklılıklar gösterir. Ayrıca radyoterapi (RT) ve kemoterapi (KT) tedavilerine duyarlı olması nedeniyle özel bir yere sahiptir. Nazofarenks kanserlerinin en farklı özelliklerinden biri endemik dağılım göstermesidir (19,22).

Nazofarenks karsinomu yaşa göre ayarlanmış sıklık verilerine göre birçok ülkede 1/100.000'den az olmak üzere izlenir (1). İnsidans ikinci dekatta artar ve her iki cinsiyette 50 yaşa kadar plato çizer daha sonrasında progresif artar (2, 23). Güney Asya, Orta-Kuzey Afrika ve A.B.D'de genç erişkinler ve adelosanlarda minimal bir insidans artışı izlenir (3). Nazofarenks kanserinin en yüksek insidans oranları Güney Çin ve izole kuzey popülasyonları Eski Mo'lar ve Grönlad'lılar gibi popülosyonlarda gözlenir (yıllık 30-80/100.000 arası). Akdeniz havzasında özellikle kuzey Afrikalı Arap halkında bu oran yıllık 8-12/100.000'dir. Akdeniz havzasında NK baş boyun bölgesinin en sık görülen tümörüdür (14). Son 30 yılda ABD'de nazofarenks kanseri insidansı 0,7/100.000'dir. Hispanik olmayan beyaz ABD'lilerde 0,4/100.000, Afrika kökenli ABD'lilerde 0.7/100.000 ve Hispanik ABD'lilerde 0,4/100.000'dir. Fakat Asya kökenli ABD'lilerde bu oran 2,6-3,8/100.000'dir (7,24). Bu oran nazofarenks kanserinin endemik olduğu Güney Çin'den daha düşüktür. Güney Çin'de erkeklerde 30/100.000, kadınlarda ise 15/100.000'dir (2).

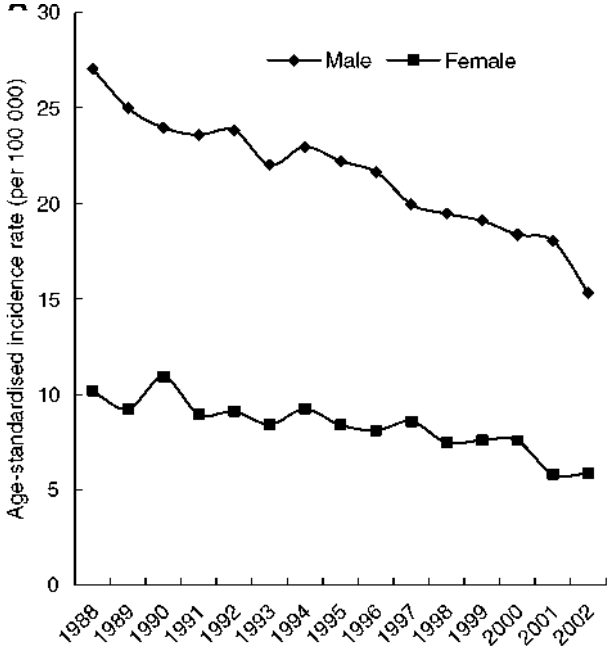
Nazofarenks karsinomu erkeklerde kadınlara göre 3 kat daha sık görülmektedir. Bu durum hem endemik hem de endemik olmayan bölgelerde doğrudur fakat cinsiyet farkının bir açıklaması yoktur. Tümör diğer kanserlere göre daha erken yaşta görülür. Çinlilerde 20 yaş altında görülme sıklığı daha nadirdir (Şekil 3). 50 yaş altı NK insidansı diğer kanserlerden daha yüksektir. Yaş dağılımındaki bu plato NK patogenezinin diğer kanserlerin oluşma şeklinden farklı olabileceğini göstermektedir (25).



Şekil 3. Hong-Kong kanser kayıtlarına göre 1998-1999 yılları arasında erkekler için yaş bağımlı insidans eğrisinde nazofarenks kanseri ve diğer bütün kanserlerin karşılaştırılması (25)

Tunus'da olduğu gibi bazı düşük riskli populasyonlarda ise bimodal yaş dağılımı görülmektedir. Tunus'da hastaların %15'i 16 yaşın altındadır. Bimodal yaş dağılımı Hindistan, Uganda ve doğu Malezya'ya kadar uzanmaktadır. Bimodal yaş dağılımı bu populasyonlarda farklı zamanlarda, farklı etyolojik faktörlerin belirleyici rol oynabileceğini düşündürmektedir (25). NK Kuzey ve Güneydoğu Amerika ülkelerine göç eden Çinlilerde yüksekken, Kuzey Amerika'da doğmuş olanlarda düşük olarak saptanmıştır. Bu bilgiler doğrultusunda hasalığın etyolojisinde etnik, genetik ve çevresel faktörlerin rol oynayabileceği düşünülmektedir (1).

Nazofarenks kanser insidansı son 30 yıldır birçok endemik alanda azalmaktadır. Bunun nedeni bilinmemektedir ancak ekonomik gelişimin neden olduğu hayat standardındaki yükselme ile ilişkilendirilmektedir (26,27). Honkong'da hem kadınlar hem erkekler arasındaki NK görülme insidansı (Şekil 4) zamanla birlikte azalmaktadır (28).



Şekil 4. Honkong'da yıllara göre nazofarenks kanseri insidansı (28)

Etyopatogenez

Etyopatogenezinde genetik ve çevresel faktörlerle birlikte özellikle EBV enfeksiyonu etkisi üzerinde durulmaktadır. Nazofarenks epiteli ve B lenfositlere yerleşmiş virüsün latent enfeksiyon esnasında bcl-2, c-myc, c-fos/jun gibi onkojenik genler ve siklin-D ile etkileşime girerek hücrelerde immortalizasyon sağladığı ve malign transformasyonu başlattığı düsünülmektedir. Virüsün erken antijenlerine yönelik IgG ve viral kapsid antijenine (VCA) yönelik IgA gibi antikorlar serolojik olarak saptanabilir. Bu testlerin sensitiviteleri yüksektir ve NK'nun sık görüldüğü ülkelerde tarama amacıyla kullanılırlar. Yüksek titrede saptandığı zaman endoskopik muayene ile birlikte biyopsi endikasyonu vardır, bu sayede erken tanı konulabilir. Tanı koymakla birlikte RT sonrası hastaların takibinde faydalıdırlar. Tedavi sonrası titrelerin yüksek bulunması ise rezidü tümör veya nüks açısından incelemeyi gerektirir. Virüse ait olan latent membran proteinleri ve nükleer antijenler hem metastatik hem de primer tümörde gösterilebilir (29). Hastalığın coğrafik dağılımı, çevresel faktörlerden genetik hassasiyete, migrasyon paternlerine kadar etkileşimi ve multifaktöriyel patogenezi gerektirir. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 9, 11, 13, 14, 16, 17, 22. kromozomlarında anomaliler ve X kromozomu patogenez için suçlanmaktadır. NK gelişimi hakkındaki bazı makalelere göre; tümör supresör genlerin p14, p15, p16 inaktivasyonu sonrası 3 ve 9. kromozomun kısa kolundaki allellik kayıpların erken displastik değişikliklere yol açabileceği bildirilmiştir

(30,31). Önemli bazı tümör supresör genlerin (p16) ve bazı onkogenlerin rolü tanımlanmıştır (32).

Epstein Barr virüsünün latent enfeksiyonu şiddetli displazi sebebidir ve bu 12. kromozom ve 11q, 13q, 16q'daki allellik kayıplara neden olur ve sonuçta invaziv karsinom gelişir. Cadherin aberant ekspresyonları ve P_{53}'deki mutasyonlar metastazın ileri aşamalarına neden olur (33). NK belli başlı bazı insan lokosit antijeni halotipleri ile ilişkilidir. Ayrıca 6. kromozomun kısa koluna yerleşik insan lokosit antijenindeki spesifik halotiplerin de nazofarenks karsinomu riskini arttırdığı bulunmuştur. Ayrıca genetik polimorfizm, örneğin nitrozamin metabolize eden CYP2A2 geni gibi genlerle de ilişkilidir (34-39).

Nazofarenks karsinomunun patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır, ancak çok basamaklı bir gelişim olduğu bilinmektedir. Endemik bölgelerde insan lokosit antijeni ve karsinogen metabolizmasındaki, detoksifikasyon ve bununla birlikte DNA tamirindeki genlerle ilişkili olarak nazofarenksdeki epitel hücresinde DNA hasarı meydana gelir. Kronik olarak nitrozamin gibi karsinojenlere maruziyet de DNA hasarını artırır ve nazofarenks epitel hücresinde klonal genetik değişiklikler ile birlikte bir çok lezyona yol açar. Genetik ve epigenetik değişikliler de latent EBV enfeksiyonu ile de etkileşir (32).

Diyet faktörlerinden konserve gıdalar ve tuzlanmış balığın NK ile ilişkili olduğu saptanmıştır (40). Ayrıca lif, karoten ve taze meyve içermeyen diyetlerin de riskte artışa yol açtığı bildirilmiş olup koruyucu etkinin taze sebze, meyvelerin antioksidan özelliklerinden kaynaklanabileceği söylenmiştir (3).

Nazofarenks Kanseri Histopatolojik Sınıflaması

Nazofarenks karsinomu güçlü bir etnik dağılım gösteren en çok güney Çin'de görülen bir tümördür. NK için 20.yy başından beri birçok sınıflama mevcuttur. Dünya Sağlık Örgütü (WHO/DSÖ) sınıflamasının kullanılması sayesinde dünya çapında standardizasyon sağlanmış olup bu sayade elde edilen veriler karşılaştırılabilir olmuştur. Dünya çapında ilk uluslararası sınıflama DSÖ tarafından 1978 yapıldı ve DSÖ, NK'yı üç gruba böldü; 1-Skuamoz hücreli karsinom, 2- Andiferensiye karsinom, 3- Non-keratinize karsinom (41).

Nazofarenks karsinomu ilk defa histopatolojik olarak 1845 yılında kafa tabanı kanseri olarak Michaux tarafından sonra 1911 yılında Trotter tarafından endotelioma olarak tanımlandı. Lenfoepiteliel karsinom ismi ise 1921 yılında Reverchon tarafından kullanıldı. Quick ve Culter 1927'de "Ringert's tumor"adıyla da bilinen transizyonel hücreli karsinom olarak tanımladı. 1929'da Ewing NK'yı beşe ayırdı; skuamous hücreli karsinom, transizyonel hücreli karsinom, lenfoepitelial karsinoma, malign adenom ve kistik adenoid bazal hücreli

karsinom. 1938'de Cappell lenfoepitelial karsinomu Schimincke ve Reguad olarak iki subtipe ayırdı. 1953'de Willis NK'nın skuamoz hücreli karsinoma ait olduğunu ifade etti. 1961'de Bloom embriyonel karsinom adını ortaya attı. Yeh 1967'de Birleşik Uluslararası Kanser Sempozyumunda NK'yı histopatolojik olarak, epidermoid karsinom, clear cell karsinom, spindle cell karsinom, transizyonel hücreli karsinom, lenfoepitelyal karsinom, pleomorfik karsinom ve karışık hücreli karsinom subtipleri olarak ayırdı. Shanuugaratnam ise skuamoz hücreli ve undiferansiye karsinom olarak ikiye ayırdı (42).

Bazoloid skuamoz hücreli karsinom, baş-boyun tümörlerinin DSÖ sınıflamasına 2005 yılında girmiştir. Agresif gidişlidir ve ne yazık ki ortalama yaşam süresi kısadır. Kuzey Amerika'da %25 keratinize, %63 andifferansiye ve %12 differansiye görülürken Güney Çin'de % 95 andifferansiye, %3 diferansiye ve %2 keratinize kanser izlenmektedir (43).

Son yıllardaki çalısmalar NK histolojik tipinin hastalık prognozu üzerine etkili olduğunu göstermistir. Bugün genelde DSÖ sınıflaması kullanılmaktadır (Tablo 1,2). Bu sınıflamada temel olan keratin yapan ve yapmayan tümörleri ayırmaktır. Ancak DSÖ sınıflaması pratik ve basit olmakla birlikte hücre tipi ile beraber anaplazi derecesi ile ilgili ayrıntılı bilgi vermemektedir. Bu nedenle bu sınıflama özellikle NK'nun yaygın olarak görüldüğü ülkelerde prognozu belirlemede yetersiz kaldığı görüşü hakimdir. Hsu sınıflaması ise bu eksiklikleri gidermek amacıyla önerilmistir (Tablo 3). Bir baska bir sınıflama ise Cologne sistemi olup NK'ye sıklıkla eşlik eden lenfoid infiltrasyon varlığını dikkate alıp nonkeratinize tümörleri alt gruplara ayırır (29,41).

Tablo 1. Nazofarengeal karsinom, Dünya Sağlık Örgütü sınıflaması, 1978 (41)

WHO Tip 1 Keratinize skuamöz hücreli karsinom
WHO Tip 2 Non-keratinize karsinom
WHO Tip 3 Andiferansiye karsinom

Tablo 2. Nazofarengeal karsinom, Dünya Sağlık Örgütü sınıflaması, 1991 (41)

Nazofarenks karsinomu
WHO-I: Yassı Hücreli Karsinom (Skuamöz Hücreli Karsinom)
WHO-II: Non-keratinize Karsinom a: iyi diferansiye nonkeratinize karsinom b: andiferansiye karsinom

Tablo 3. Nazofarengeal karsinom, Hsu sınıflaması, 1987 (29)

Keratinize skuamöz hücreli karsinom	
İğsi hücreli karsinom	Tip A, Tip B
Yuvarlak hücreli karsinom	Tip A, Tip B
Mikst hücreli karsinom	Tip A, Tip B

Bazoloid yassı hücreli karsinom, skuamoz hücreli karsinomun daha agresif seyreden varyantıdır. İlk bazoloid skuamoz hücreli karsinom 1986 yılında tarif edilmiş olup 1986-1996 yılları arasında İngiliz literatüründe 90 vaka saptanmıştır. Genelde yaşlı ve erkeklerde görülen bu tümör %69 servikal lenf nodu metastazı ve %44 oranda uzak organ metastası yapmaktadır (20).

Dünya Sağlık Örgütü 2005 yılında yaptığı son sınıflamasında NK'unu 3 gruba ayrılmıştır ve biz de çalışmamızda bu sınıflamayı kullandık (Tablo 4) (41,44).

Tablo 4. Nazofarenks kanseri Dünya Sağlık Örgütü sınıflaması, 2005 (44)

Nazofarenks karsinomu
1-Keratinize yassı hücreli karsinom
2- Non-keratinize karsinom
3-Bazoloid yassı hücreli karsinom

Klinik Bulgular

Erken semptomlar ve bulgular hafif olur ve değişkendir. Semptomlar hasta ve hekim tarafından çoğunlukla gözden kaçabilir. Servikal lenfadenopati ise en sık görülen bulgudur ve olguların %50-90'ında saptanabilir. Nazofarenks zengin bir lenfatik ağ tarafından drene edilir ve hastaların 1/3'ünde bilateral servikal metastaz görülebilir. Üst juguler (çene köşesi arkası) grup lenf nodları tutulumu önceliklidir ve sonrasında tutulum alt boyuna ve supraklavikular lenf nodlarına doğru ilerler (22,45).

Nazofarenks karsinomunun endemik olduğu yerlerde boyunda asemptomatik lenfadenopati ile başvuran tüm genç hastalarda NK'nin ekarte edilmesi önemlidir (Tablo 5) (46).

Tablo 5. Nazofarenks karsinomunun semptom ve bulguları (46)

Boyunda kitle	%60
Kulakta dolgunluk	%41
İşitme kaybı	%37
Burun kanaması	%30
Burun tıkanıklığı	%29
Baş ağrısı, ağrı	%16
Otalji	%14
Boyun ağrısı	%10
Kilo kaybı	%10
Diplopi	%8

Burun ve kulağa ait belirtilerin özgü olmaması nedeniyle ve ağrısız boyun şişliğinin çok dikkat çekmemesinden dolayı birçok hasta ileri evrelere ulaştığında saptanabilmektedir. Toplam 4768 hasta geriye dönük incelendiğinde başvuru bulguları %76 boyunda şişlik, %73 burunla ilgili belirtiler, %62 kulakla ilgili belirtiler ve %20 hastada kafa çiftleri felcidir (1,47).

Genellikle kraniyal sinir paralizisi ve çok nadiren baş ağrısıyla ile birlikte görülen çıkan nörolojik bulgular olguların %20'sinde görülür. Tümörün *foramen laserum'*dan kavernöz sinüse kadar uzanması multipl kraniyal sinir tutulumuna yol açar. En sık olarak VI. kraniyal sinir tutulumuna bağlı diplopi görülür. Bunu takiben V. kraniyal sinir tutulumu sonucu fasiyal bölge ve boyun üst kısımlarında ağrı ve parestezi ortaya çıkabilir. III. ve IV. kraniyal sinir tutulumu ise göz bulgularını oluşturur. Tümör juguler foramen ve hipoglossal kanalı erode etmişse IX-X-XI-XII. kraniyal paralizilerine neden olur. Bu sinirlerin kombine tutulumu olursa (IX-X-XI) juguler foramen sendromu veya (IX-X-XI-XII) Collet-Sicard sendromu oluşur. Vakaların yaklaşık %5'inde daha sık kemik (torakolomber vertebra, femur başı, pelvis) olmak üzere akciğer ve karaciğer metastazları görülebilir (22).

Nazofarenks Kanseri Tanısı

Klinik değerlendirme: Nazofarenks kanseri bulguları çok belirgin olmamasına rağmen özellikle endemik bölgelerde ciddi bir değerlendirme gereklidir. Nazofarenks muayenesi ayna ile de yapılabilir fakat öğürme refleksi ve bazı anatomik zorluklar nedeniyle bu inceleme her zaman mümkün olmayabilir. Rijid endoskoplar daha iyi bir görüntüleme imkanı verirken nazofarenks içinde manevra kabiliyetinin kısıtlı olması ve nazal kavitedeki anatomik varyasyonların rijid cihazların hareketlerine engel olması dezavantajlarıdır. Fleksibl

fiberoptik nazal endoskoplar ise nispeten daha az travmatik ve manevra kabiliyetleri daha yüksektir. Kesin tanı için biyopsi yapılmalıdır (20,22).

Nazofarenks kanseri tanısının tam olarak konulabilmesi için nazofarenksteki tümörden alınan biyopsi sonucunun pozitif olması gereklidir. Tümörün en sık köken aldığı bölgeler nazofarinks tavanı ve Rosenmüller fossadır. %10 olguda tümörün tamamen submukozal olabileceği akılda tutulmalıdır. Ayaktan polikliniğe başvuran hastaların çoğunda biyopsi lokal anestezi ile yapılır. Transnazal biyopsiler endoskopik olarak nazofarengoskopla veya kör biyopsi şeklinde alınır. Bazen de genel anestezi altında biyopsi alınması gerekir. Özellikle submukozal yerleşimli lezyonlar için derin biyopsi gerektiğinde veya tekrarlayan negatif biyopsiler sonrasında bu yola başvurulur, son aşamada nazofarengeal küretaj uygulanabilir (1,22).

Seroloji: Latent EBV enfeksiyonu NK patogenezinde esas rolü almaktadır. EBV enfeksiyonu çok sıktır ve özellikle süt çocukluğu döneminde oluşur. EBV'ye özgül antijenler; erken tekrarlayan antijenler, latent faz antijenleri ve geç antijenler olarak gruplandırılabilir. NK'li hastalarda antikorlar IgA anti-EA (erken antijen) ve IgA anti-VCA değeri olduğu gösterilmiştir (2,48).

Enfeksiyon oluştuktan sonra virüs, B lenfositler ve epitel hücreleri içinde latent dö-neme geçer sonrasında NK de EBNA 1 ve 6'dan oluşan nükleer proteinlerin en az bir tanesi ve latent membran protein 1, latent membran protein 2a-2b olmak üzere üç tane membran proteininden biri pozitif saptanır. Latent faz sonrası replikatif enfeksiyona geçişin BamH1 Z EBV replikasyon aktivatör proteini tarafından uyarılması sonucunda viral genom yoğun olarak transkripsiyona uğrar, erken (EA, yapısal olmayan) ve geç (VCA, yapısal) antijenler eksprese edilir. EBV antijenlerine karşı gelişen yüksek antikor titreleri tanısal işaretleyiciler olarak önemli bilgiler sağlar. Yüksek IgA anti-VCA titresi çok sensitiftir (sensitivite %95, spesifite %80-95) ve yüksek IgA anti-EA de çok spesifiktir (spesifite %95ten fazla, sensitivite %80). Her iki test erken okült hastalığın saptanmasında veya anormal radyolojik ve klinik bulgulara bağlı olarak şüphe durumunda kullanışlı parametrelerdir. DSÖ Tip2 ve Tip3 kanserlerde antikor titreleri %82-100 oranında pozitif bulunmasına rağmen DSÖ Tip1 olgularda %38 oranında IgA VCA'nın tespiti ilginçtir. EBV titreleri tedavi sonrası takip amacıyla kullanılabilir. IgA anti-VCA, IgA anti-EA'ya göre daha az özgül fakat daha duyarlıdır. Toplumda tarama amacıyla yapılan çalışmalarda sağlıklı görünen yüzlerce birey taranmış ve bu antikorların yüksek olduğu bireylerde klinik olarak saptanmamış NK oranı %3-5 arasında olduğu bulunmuş ve yıllık NK teşhis miktarı toplam nüfusa oranla 30 kat fazla

bulunmuştur (1,22,49).

Epstein Barr virüs ilişkili nükleer antijenlerine karşı oluşan latent faz antijenlerine karşı oluşan antikorlardan birisinin özgüllük ve duyarlılık oranı %92'yi geçmektedir. IgA anti-VCA seviyesinin hastalığın evresi ile korele olduğu ve tedavi sonrası düzeylerinin düşebildiği gösterilmiş; fakat tümörün cevabını değerlendirmede ya da yinelemelerin tespitinde tümör belirteci olarak rolü bulunamamıştır (1,50).

Prognoz takibi açısından EBV DNA titreleri önemlidir. EBV DNA titrelerinin tedaviye yanıt, evre, relaps ve yaşam süresi ile uyumlu olduğu bulunmuştur. EBV DNA titrelerinin progresyon göstermeyen ve metastaz yapmamış olgularla uyum gösterdiği bildirilmiştir (51-53).

Son yıllarda NK'lı hastalarda EBV'nin hücre içermeyen DNA'ları saptanmış ve halen tümör belirteci olarak araştırılmaktadır. Özellikle primer tümör küçük olduğunda ve RT sonrasında, duyarlılığı orta derecede olmaktadır (54,55).

Görüntüleme yöntemleri: Endoskopik değerlendirme ile beraber klinik değerlendirme tümörün mukozal yüzeylerdeki yayılımı ile ilgili bilgi verir fakat kafa kaidesi uzanımı ya da kafa içine uzanım gibi derin uzanımı hakkında bilgi vermez. Bu bilgi ancak çok kesitsel görüntüleme tetkikleri ile elde edilebilir. Bu incelemeler hastalığın nazofarenksde yaygınlığını saptamak ve RT planlamasını yapmak için temel yapılması gerekenlerdedir (56).

Bilgisayarlı tomografi (BT) yumuşak doku uzanımını ve beraberinde lateral olarak paranazofarengeal boşluğa olan yayılımı gösterebilir (1). Özellikle kafa kaidesindeki kemik erozyonlanrını belirlemede hassastır. Kafa kaidesi erozyonuna yol açmamış, kavernöz boşluklara yayılımı olan tümörlerde foramen ovale yoluyla tümörün sinir dokular etrafından beyin içerisine doğru yayılımı da saptanabilir (57). BT tedaviden sonra tümörün tamamen yok edilmesini gösterebildiği gibi kemik iyileşmesini de gösterebilir (58).

Manyetik rezonans görüntüleme (MRI) çok planlı görüntüleme imkanı verir ve yumuşak dokulardaki enflamasyonun tümörden ayrımında BT'den daha üstündür. MRI derin servikal lenf nod metastazlarının ve retrofarengeal lenf nodlarının değerlendirmesinde de daha üstündür. BT'de kemik erozyonu eşlik etmediği sürece saptanamazken MRI tümörlerin kemik iliği yayılımını da saptayabilmektedir (1).

Çok kesitsel görüntüleme tetkiklerinin NK'de diğer bir yararı ise tedaviye olan katkısıdır. BT ve MRI primer tümörün yayılımını büyük bir doğrulukla saptayabilmekte, daha iyi sağkalım elde edebilecek şekilde RT'nin daha etkili ve uygun bir şekilde verilebilmesini sağlamaktadır. Bu kısmen son yıllarda BT-MRI bilgileri kullanılarak hedefin çok daha hassas

bir şekilde tedavisi yapılabilirken diğer yandan normal dokuları da koruyan yoğunluk ayarlı radyoterapi (YART) ile sağlanabilmiştir (59).

Pozitron emisyon tomografisi ise inatçı ve yineleyen hastalığın tespit edilmesinde çok kesitsel görüntüleme yöntemlerine göre hem primer tümörde hem de boyunda çok daha hassastır (60). Pozitron emisyon tomografisi rezidüel veya rekürren hastalıkların tedavisinde çok önemli tanısal bir yöntem haline gelmiştir. BT ile kıyaslı olarak kullanılabilirliğini araştıran bir çalışmada, tedavi sonrası hastalık %96 spesifite, %100 sensitivite ve %97 doğruluk ile saptanmıştır (22).

Evreleme

Nazofarenks Karsinomu için geliştirilen farklı klinik evreleme sistemleri geliştirilmiştir ve bunların farklı yararları bulunmaktadır. Amerika ve Avrupa'da tercih edilen, Amerikan Birleşmiş Kanser Komitesi/Kansere Karşı Uluslararası Birlik (AJCC/UICC) sistemi baş boyun kanserlerinin klasikleşmiş sınıflama şeklini izlerken (Tablo 6,7) (61), Asya'da sık olarak kullanılan Ho evreleme sisteminin ise kendisine özgü nodal sınıflaması sayesinde daha iyi prognostik belirleyici özelliği bulunmaktadır (1).

Ho klasifikasyonunu güçlü kılan durumlar da söz konusudur. Ho evrelemesine göre nazofarenkste primer tümörün sınırlarının saptanması zordur ve bu sebeble nazofarenks içindeki tüm tümörler T1 olarak kabul edilmektedir. Ho'nun T evrelemesi önemli bir prognostik faktör olarak parafarengeal lateral yayılımı da dikkate almaktadır. Ayrıca Ho'nun boyun evrelemesi üst-orta-alt şeklinde alt gruplara ayrılır, bu ayrım prognozla korelasyon göstermektedir ve alt boyun tutulumu kötü prognoza işaret eder. Ho klasifikasyonu zaman içinde kabul görmüştür ve prognostik açıdan geçerlilik kazanmıştır (22).

Tablo 6. Amerikan Birleşmiş Kanser Komitesi 2012'ye göre nazofarenks kanseri evrelemesi (61).

Evreler	
I:	T1 N0 M0
II:	T1-N1 M0, T2 N0-1 M0
III:	T1-2 N2 M0, T3 N0-1 M0, T3 N2 M0
IVA:	T4 N0-1-2 M0
IVB:	T1-2-3-4 N3 M0
IVC:	T1-2-3-4 N1-2-3- M1

Tablo 7. Amerikan Birleşmiş Kanser Komitesi 2012'ye göre nazofarenks kanseri evrelemesi (61).

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

Dünyadaki çeşitli merkezlerin deneyimleri göz önünde bulundurularak prognostik olduğu düşünülen kafa kaidesi erozyonu, paranazofarengeal boşluğa uzanım, kranial sinir tutulumları ve servikal lenf bezlerinin büyüklüğü ve yeri gibi bazı özellikler dikkate alınarak 1997 yılında değiştirilmiş AJCC/UICC evreleme sistemi basılmıştır. Bu sınıflamada daha önce tanımlanmış olan diğer önemli prognostik değişkenler de dikkate alınmış ve sistemin Asya ve batı ülkelerinde de geçerlilik kazanması sağlanmıştır. Bu yeni evreleme sistemi NK'nın yayılımını çok daha hassas olarak değerlendirerek tümörün daha iyi evrelenmesini sağlamakta ve sağkalımı etkilemektedir (62,63).

Tedavi

Radyoterapi: Nazofarenks karsinomunun tedavisi iki nedenle kendine özgüdür. Birincisi, tümör yerleşiminin nispeten ulaşımı zor bir bölgede olması ve özellikle tümörün nazofarenks sınırları dışına yayılmış olmasına bağlı cerrahinin zor ve morbid olmasıdır. İkincisi ise bu tümörlerin özellikle radyosensitif karakterde olmasıdır. Tüm bu sebeplerden dolayı yaklaşık yarım yüzyıldır RT kesin tedavide yerini almıştır (22).

Radyoterapi etkili olduğu kadar, NK'nın spinal kord, beyin sapı, hipofizer-hipotalamik aks, temporal loblar, orta kulak ve iç kulaklar, gözler ve parotis tükrük bezi ile çevrili olması istenmeyen yan etkilere neden olabilmektedir. Bu organlar tümöre verilecek radyasyon miktarını sınırlar. NK bu yapılara doğru uzanım özelliğinde olduğundan primer tümöre verilen dozu azaltmadan bu yapıları koruyabilmek mümkün olmamaktadır. Yüksek oranda gizli boyun lenf yayılımı da bulunduğu için boyun genellikle isteğe bağlı olarak RT alanı içerisine alınır (1).

Nazofarenks karsinomu için uygulanan RT genellikle geniş karşılıklı paralel iki servikofasyal yan alanlardan olacak şekilde primer tümör ve lenf bezi bölgelerini de içeren bir hacimsel alan şeklinde başlar. Bu alana ilaveten ön tek alandan da alt boyun lenfatikleri tedavi edilir. Medulla spinalisin tolerans dozu olan 40-45 Gy dozuna gelince, tedavinin ikinci kısmı için iki seçenek bulunur. Radyasyonun uygulanması ilk alanlardan primer tümörü de içerecek şekilde karşılıklı paralel yüz alanlarına ilave edilip ön yüz alanı ile ve bu alanlara yakın olan boyun lenflerini hedefleyen ön tek alandan tedavi edilir. Alternatif olarak RT, karşılıklı paralel yan alanlardan uygulamaya devam edilir ancak alan boyudan omuriliği alan dışına çıkaracak şekilde ve üst-arka lenfatikler elektron alanları ile tedavi edilir (1, 19).

Genel olarak primer tümöre uygulanan dozlar 65-70 Gy arasındadır. Boyunda tutulan bölgelerde ise 65-70 Gy arasında değişir. Boyunda metastazı olmayan seçici radyasyon uygulanan hastalar için 50-60 Gy yeterlidir. Bu tedavi ile T1 ve T2 tümörlü olguların %75-

90'ında tedavi sağlanırken, T3 ve T4 tümörlerde aynı oran %50-75 civarındadır. N0 ve N1 hastalarda lenfatik kontrol %90 oranındayken, aynı oran N2 ve N3 hastalıkta %70'e düşmektedir (1).

Nazofarenks karsinomunda iki boyutlu planlamanın en önemli sınırlamaları üç boyutlu konformal RT ve YART ile aşılabilmiştir. YART birçok merkezde NK tedavisi için standart hale gelmiştir. Tümör uzanımları doz sınırlayıcı yapılara yakınlaştıkça, YART belirgin olarak tümör ve doz sınırlayıcı yapılara arasındaki doz farkının artırması açısından tercih nedeni olmaktadır. YART boyun hedef lenfatikleri ve primer tümör arasındaki kesişim noktasındaki doz belirsizliğini, primer tümör ve lenfatikleri tek bir hacim içinde tedavi olanağı verdiğinden bu belirsizliği ortadan kaldırmaktadır (64,65).

Nazofarenks kanseri tedavisinde YART ile harika bölgesel kontrol oranları elde edilmektedir. Prospektif çalışmalar YART uygulandıktan sonraki iki yıl içerisinde tükrük fonksiyonlarının normale döndüğünü ortaya koymaktadır. Tekrarlayan NK tedavisinde YART ile çok iyi sonuçlar elde edilmiş, kısa dönem sonuçlar son derece güzeldir. YART'ın sınırlılığı ise tümörün sınırı ile komşu normal yapıların arasındaki sınıra karar verilmesindedir. Gözle görünen tümörle komşu yapılar arasındaki ideal güvenli sınıra karar verilene kadar, YART kullanımında klinik hedef hacmin planlamasında dikkatli olunmalıdır (66-68).

Radyoterapinin başarısının yüksek olasını sağlayan diğer girişimler arasında hızlandırılmış fraksinasyon da vardır ve bu tedavilerin bir ya da bir kaçının kemoterapi ile karışımıdır (69-71).

Genellikle RT bittiğinde tümöre endoskopik olarak bakılınca %90 oranında kaybolduğu görülür. Fakat, aynı dönemde radyolojik görüntüleme yapılırsa bu oran %50'leri geçmez. Bu sebeble, tedavinin hemen bitiminde ek tedavi için yönlendirici amaçla yapılmayacaksa radyolojik görüntüleme yapmak hastanın ve doktorun aklını karıştırmak dışında bir işe yaramaz. Dolayısıyla tümörün zamanla daha da küçüleceği düşünülerek 3 ay beklenmesi uygundur. Genellikle nazofarenksteki hastalık zamanla küçülür ve kaybolur veya rezidü yumuşak doku, bir asimetrik görünüm şeklinde kalabilir. Lokal kontrol sağlanmakla beraber uzun yıllar bir rezidü tümör radyolojik görüntülemelerle izlenebilir (19). Kalan dokunun ise tümör rezidüsü mü fibrotik doku mu olduğu ayrımı ile ilgili yapılan çalışmalar her zaman ilgi çekmiştir (72). Nazofarenksteki tümör hacminin 60 ml üzeri olduğu durumlarda bölgesel rekürrens daha sık görülmektedir (73).

Kemoterapi: Özellikle ilerlemiş lokal ve bölgesel NK'li hastaların tedavisinde KT, RT ile beraber uygulanmaktadır. Cisplatin içeren KT radyasyondan önce, sırasında ya da sonrasında, sırası ile neoadjuvan, adjuvan ve konkomitan olmak üzere verilebilir (1).

Kemoterapi sadece RT ile kıyas edildiğinde KT'nin RT ile birlikte verilmesinin genel yaşamı artırdığı gösterilmiştir. Neoadjuvan KT yinelemesiz yaşam oranlarında artış sağlarken genel yaşam oranına katkısı bulanamıştır. Adjuvan KT'nin etkinliğini araştıran prospektif randomize çalışmalar, hem relapssız yaşam hem de genel yaşam oranında bir artış gösterememiştir (74-76).

İlerlemiş olan hastalıkta genel olarak konkomitan kemoradyoterapi faydalı bulunmuşken, diğer iki yaklaşımın daha çok araştırılması gerektirmektedir. Konkomitan kemoradyoterapi ile elde edilen sonuçların daha da artırılması için bir çalışmada neoadjuvan KT sonrası konkomitan kemoradyoterapi uygulaması ile çok iyi bir genel yaşam oranı kabul edilebilir yan etki oranı ile bulunmuştur. Cisplatine bağlı ototoksisite nedeni ile diğer kemoterapotik ajanlar kullanılmıştır. Bir çalışmada cisplatin ve RT'nin birlikte kullanımını takiben adjuvan 5-fluorouracil, ifosfamide ve lökoverin evre IVB NK hastalarında kullanılmıştır. Bu olguların hastalık düzeyi daha ileri seviyelerde olsa da tedavi sonuçları diğer platin içeren KT içeren çalışmalarla kıyas edilebilir düzeydedir (77,78).

Tedavi sonrası NK hastalarında sağlığa bağlı hayat kalitesi genellikle bozulmuştur. Geç dönem yan etkiler uzun dönem yaşayan hastalarda meydana gelir ve bunlar genellikle nazofarenks ve boyun lenf nodlarına RT sonrası yanındaki doz sınırlayıcı yapıların aldığı radyasyona bağlıdır. Bu yan etkiler arasında işitme ve nöroendokrin bozukluklar ile ilgili yan etkiler, kötü oral hijyene neden olan ağız kuruluğu, karotis arter darlığı ve radyasyona bağlı yumuşak doku sertleşmesidir. Temporal lob nekrozu, kranyal sinir paralizileri ve diğer daha az belirgin idrak ve hafızaya ait yan etkiler, nöropsikolojik bozukluklar gibi nörolojik yan etkiler ortaya çıkabilir. Cisplatin içeren KT ajanları ise diğer otolojik yan etkilere katkıda bulunabilir (79-88).

Hastalar, medulla spinalisin gerilmesine sebeb olan durumlarda (başını eğmek, yürümek, bacak bacak üstüne atmak gibi) vücutta elektrik çarpması tarzında bir his olmasından yakınır. Buna Lhermit bulgusu denmektedir. RT sonrası 2-6 ay içinde oluşan ve medulla spinalisin geçici demiyelinizasyonu olan bu bulgu 3-12 ay sürdükten sonra kendiliğinden kaybolur ve herhangi bir tedavi gerektirmez (19).

Tedaviye tam cevap vermiş olan hastalar klinik muayene, biyopsisiz veya biyopsili endoskopik muayene ve radyolojik görüntüleme yöntemleri ile izlenebilir. Pozitron emisyon

tomografisi ve MRI veya BT'yi kıyas eden çalışmalarda Pozitron emisyon tomografisinin inatçı veya tekrarlayan hastalığın saptanmasında üstün olduğu gösterilmiştir. Lokal ve bölgesel tekrarlamaların erken tespiti önemlidir çünkü erken saptandığında bu olguların kurtarma tedavisi mümkündür (60,89).

Stereotaktik radyoterapi: Stereotaktik olarak işaretlenmiş olan hedef hacme tek veya az sayıda fraksiyonlar şeklinde yüksek doz radyasyon uygulanmasına stereotaktik radyoterapi denir. Özellikle 4 cm'den daha az hedef hacimlerde doz dağılımında diğer RT tekniklerine göre büyük avantajlar sağlamaktadır. Nazofarenksdeki tekrarlayan ya da inatçı hastalığın stereotaktik ışınlanması ile 2 yılda %72'lik ve 3 yılda %86'lık yerel tümör kontrol başarı oranı elde edilmiştir. Genel olarak bu yöntemle daha az sayıda hasta tedavi edilmiştir (90-92).

Her ne kadar stereotaktik radyocerrahi ek doz verilmesi için kullanılsa da, hiperfraksiyone tedaviler istenmeyen yan etkilere neden olabildiklerinden daha çok inatçı ve tekrarlayan hastalığın tedavisine kullanılmaktadır (93,94).

Brakiterapi: Nazofarenksde bulunan inatçı ya da tekrarlayan hastalık için brakiterapi ile tedavisi ile radyoaktif kaynak doğrudan tümörün içine yerleştirilmektedir. Kaynak çevresinde radyasyon dozu en yüksek seviyede olup, tümörden uzaklaştıkça azalmaktadır. Bu sayede normal dokulara çok daha düşük dozlar verilirken nazofarenksdeki inatçı ya da tekrarlayan hastalığa daha yüksek tedavi edici dozların verilmesini sağlanır. Brakiterapide radyasyon kaynağı radyasyonu sürekli bir hızda verdiğinden bölünmüş dozda verilen dıştan ışınlamalara göre bir radyobiyolojik avantaj sağlar. NK'de kullanılan brakiterapi hem primer hastalığın ek dozu hem de inatçı ya da tekrarlayan hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır. Radyasyon kaynağı ya bir tüp ya da bir mold içine konularak nazofarenkse yerleştirilir. Kavite içine yerleştirilen brakiterapi ile güzel sonuçlar elde edildiği bildirilmiştir. Nazofarenksteki primer tümörün düzgün olmayan şekli sebebiyle radyasyon kaynağının tüm tümöre, tümörü yok edicek bir dozu uygulayacak şekilde düzgün şekilde yerleştirilmesi oldukça güçtür. Bu sorunu halledebilmek için radyoaktif doku içi implantlar nazofarenksteki inatçı ya da tekrarlayan hastalığın tedavisi için kullanılır (1).

Radyoaktif altın tohumlan genellikle brakiterapi kaynağı olarak kullanılır. Nazal yolla ya da damağın ikiye ayrılması suretiyle altın implantları yerleştirilebilir. Damağın açılarak yerleştirilmesi cerraha tümörün direkt olarak görme imkanı verir ve istenilen sayıda altın implantının kalıcı olarak tümör içine yerleştirilmesine olanak verir. Kemik invazyonu yapmamış nazofarenksin sınırlı tümörlerinde çok az yan etki ile bu yöntemle uygun bir

kurtarma tedavisi mümkün olur. Altın tohum implantları RT'den sonra inatçı ya da tekrarlayan hastalığın tedavisinde uygulandığında 5 yıllık lokal kontrol oranlan %63 ve %87 olarak ve eşdeğer hastalıksız yaşam oranlan %60 ve %68 olarak bildirilmiştir. Ayrıca T1 ve T2 tümörlerde boşluk içine uygulanan brakiterapi sayesinde tümör kontrol oranı %16 artırılabilir (1).

Cerrahi tedavi: Nazofarenksdeki inatçı ya da tekrarlayan hastalığın tedavisinin brakiterapi ile başarısız olabileceği düşünülüyorsa, tümörün paranazofarengeal boşluğa ilerlediği veya çok kitlesel olduğu durumlarda kurtarma tedavisi olarak diğer seçenek cerrahidir. Lokalize hastalığın ortadan kaldırılmasında seçilmiş hastalarda cerrahi çok etkindir (1).

Üst ve arka yaklaşımlar beyin ve omurilik nedeni ile pratik bulunmaz. Transantral ve yüzün ortasından eldiven gibi soyarak yapılan ön taraftan müdaheleler ile tüm nazofarenkse ulaşabilmeye yetecek yaklaşım sağlanamaz. Sert damağın aşağı kırılarak yapılan ön yaklaşımlar ise sadece nazofarenksin arka duvarını görme imkanı verirken yan duvarları ortaya koymaz. İnfratemporal boşluk yolu ile yandan yaklaşarak yapılan yaklaşım tekniği radikal mastoidektomi ile başlar ve beşinci kafa çifti, internal karotid arter ve orta kafatası boşluğu dahil olmak üzere bir çok önemli yapının yerinden oynatılması gereklidir ve tüm nazofarenksi ortaya koymadan ana olarak nazofarenksin yan duvarları görülebilir. Transpalatal, transservikal ve transmaksiller yollar ile aşağıdan nazofarenkse ulaşılabilir. Bu yaklaşım nazofarenksin arka ve orta duvarında yerleşmiş tümörlerde faydalıdır. Nazofarenkse ön-yan yaklaşım ya da maksiller salıncak yöntemi ise kurtarma nazofarenjektomilerinde kullanılmaktadır. Maksillektomiye benzeri cerrahi girişim internal karotis arterin gayet iyi bir şekilde kontrolünü sağlar (1).

Bu cerrahi kurtarma tedavilerinin ölümcül yan etkileri genellikle fazla değildir ve kabul edilebilirdir. Bu hastaların hemen hemen hepsi radikal RT aldıklarından dolayı yara iyileşmesi zaman alabilir ve bir çok hastada ise trismus gelişir. Genellikle, temiz sınırla inatçı ya da tekrarlayan hastalığın rezeksiyonu yapılabilirse uzun dönem sonuçları yeterli olabilir. Kurtarma nazofarenjektomisi sonrasında 5 yıllık tümör kontrol oranlan yaklaşık olarak %65 seviyesindedir ve 5 yıllık hastalıksız yaşam oranı da %54 olarak rapor edilmiştir (1).

EPSTEİN BARR VİRÜSÜ

Epstein Barr virüsü (Human Herpes Virüs-4), Herpesviridae ailesinin Gammaherpesvirinae alt ailesinde Lymphocryptoviras cinsi olarak sınıflandırılan dünyada yaygın olarak görülen, tükrük ve boğaz salgıları aracılığıyla yakın temas, kan ve kontamine

eşyalarla bulaşan bir DNA virüsüdür. Farklı coğrafi yerlerde EBV ile karşılaşma yaşı değişken bulunmuştur. Erişkin yaş grubunda seropozitiflik %80-100'dür. Türkiye'de ise erişkin yaş grubunda seropozitiflik %70-99,4'dür. Ege bölgesinde yapılan bir seroprevalans çalışmasında da erişkin grubunda seropozitiflik %84,4, 0-4 yaşta %67,9 olarak saptanmıştır ve seropozitifliğin yaşla anlamlı bir şekilde arttığı gösterilmiştir (95).

Ebstein Barr virüs enfeksiyonu hücrelerde 3 şekilde sonlanabilir:

1. B lenfositler ve epitel hücrelerinde replikasyon ve litik enfeksiyon
2. B lenfositlerde latent enfeksiyon (kompetan T lenfositler varlığında).
3. B lenfositlerin stimulasyonu ve immortalizasyonu

Epstein Barr virüs enfeksiyonu fatal seyreden bir Enfeksiyöz Mononükeoz tablosuna yol açar. EBV ile ilişkili olduğu bazı hastalıklar; hemofagositik sendrom, kronik aktif EBV enfeksiyonu ve oral hairy lökoplakidir. Bağışıklık sistemi baskılanmış konakta görülen EBV ile ilişkili maligniteler ise, transplantasyon sonrası dönemde görülen lenfomalar, konjenital bağışıklık yetmezliği olanlarda görülen lenfomalar HIV/AIDS'te görülen lenfomalar ve leiyomiyosarkomlardır. Bunun dışında EBV ile ilişkili olduğu düşünülen diğer maligniteler Hodgkin hastalığı, Burkitt lenfoması, diğer B hücre lenfomaları, bazı T hücre lenfomaları (hemofagositik sendrom T hücre lenfoması, nazal NK/T hücre lenfoması, diğer NK ve T hücre tümörleri), lenfoepiteliomalar, nazofaringeal karsinom ve gastrik karsinomadır. Latent enfeksiyonda EBV tarafından kodlanan RNA molekülleri bulunur. Bunlar küçük poliadenili olmayan RNA molekülleri ve komplementer sarmal transkriptleri olarak da tanımlanan ve fonksiyonları tam anlaşılamayan çeşitli proteinleri kodlayan moleküllerdir. Korunmada hijyen kurallarına özen göstermek virüsün yakın temasla bulaşması sebebi ile önemlidir. Son yıllarda korunma ile ilgili değişik immunoterapi yaklaşımları, multiepitop vektör aşıları ve DNA aşıları ile ilgili çalışmalar vardır (95,96).

HUMAN PAPİLLOMA VİRÜS

Human Papilloma virüs, papilloma virüs ailesine ait bir DNA virüsüdür. Sadece insan epiteliyel hücrelerini enfekte ettiği bilinmektedir. HPV'nin 200'den fazla tanımlanmış olan tipi mevcuttur. Klinik olarak kutenöz ve mukozal olmak üzere ayrılır. Kutenöz tipler daha çok siğillere sebeb olurlar. Mukozal tiplerin 6-11 gibi düşük risklileri benign mukozal ve anogenital papillomlara neden olurken 16-18 gibi yüksek riskli olanlar ise invaziv servikal, anogenital ve orofaringeal karsinomlara neden olur. Düşük ve yüksek riskli HPV'ler kendi E6 ve E7 genlerinin onkolojik potansiyellerine göre farklılaşırlar. Konak hücre nükleusunun işleyişini E6 ve E7 genleri bozduğu zaman HPV hücreye onkojenik potansiyel kazandırmış

olur. HPV ubikuituin bağlantılı proteoliz aracılığıyla p53 tümör süpresör proteinlerin bozulmasına yol açar. P53 genin fonksiyon kaybı nedeniyle intrinsik DNA tamiri, apoptotik mekanizmalarda bozulmalar ortaya çıkar. E6 cevabına karşı telemeraz aktivitesinin artmasıyla hücrelerin yaşam süreleri uzar. Bu E6 araclı benzersiz mekanizma geleneksel olarak alkol ve tütün alımıyla oluşan kanser mekanizmasından farklıdır (97,98).

Bazı çalışmalarda (7-9,14,15,99) NK'de HPV insidansı %9-80 arasında değişmektedir. Bu aralığın çok geniş olmasının nedeni; coğrafi farklılıkar, etyoloji, NK sıklığı, virüs tespit yönteminin standardize olmaması, sadece PCR ile HPV DNA'yı saptamanın yanlış pozitifliğe yol açabilmesidir (100,101).

IN SİTU HİBRİDİZASYON

In Situ Hibridizasyon, morfolojik olarak korunmuş kromozom, hücre ya da doku kesitlerinde spesifik nükleik asit sekanslarının saptanmasını sağlar. Genellikle viral enfeksiyonların tespitinde kullanılır. Biotin, florosein, digoksigenin ile işaretli problar kullanılmaktadır. İn situ hibridizasyonun avantajı enfekte hücrelerin içindeki viral genomu direkt olarak tanıyabilme kabiliyetidir. Ayrıca sadece prodüktif enfeksiyonları değil aynı zamanda latent enfeksiyonları da saptayabilir (102).

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Trakya Üniversitesi Sağlık Araştırma Uygulama Hastanesine 1999-2013 yılları arasında gelen NK teşhisi siteme girilmiş olan 176 hastanın kaydına ulaşıldı. Bilgilerine ulaşılabilen bu hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Biyopsisi sadece nazofarenksden punch biyopsi şeklinde alınan hastalar kabul edildi. Boyundan (servikal metastas) alınan biyopsi sonrası tanı konulmuş hastalar, alınan biyopsi öncesinde RT/KT/cerrahi tedavi almış hastalar, biyopsi materyelleri başka bir hastanede alınıp hastanemize gönderilmiş hastalar değerlendirme dışı tutuldu. Bu hastalar dışlandıktan sonra patoloji bölümünde 66 hastanın patoloji blokları mevcuttu. Bunlardan 6 tane blok kullanılabilir durumda değildi. 4 hastanın blok materyelleri ise işlemler esnasında kullanılamaz duruma geldi. Geriye kalan 56 hasta ile çalışmamızı gerçekleştirdik. Bu hastaların biyopsi alındığı tarihteki yaşı, cinsiyet, alkol ve sigara kullanımı, nazofarenks kanser teşhisinin histopatolojik tipi (WHO/DSÖ 2005'e göre) ile ilgili bilgileri kaydedildi.

Çalışmamız için Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan TUTF-GOKAEK 2013/110 numara ile onay alınmıştır (EK 1). Çalışmamız Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (TÜBAP) tarafından desteklenmiştir (EK 2). TÜBAP proje numarası 2013/97'dir.

Alanında uzman bir baş boyun patoloğu hemato eozinle boyalı kesitleri tanıyı doğrulamak primer tümör dokusunun bulunduğu uygun parafin blokları seçmek için yeniden değerlendirdi. Hem EBV hem de HPV için üretici firmanın tavsiyelelerine uygun pozitif kontrol grupları kullanıldı.

İn situ hibridizasyon yöntemi ile HBV ve EBV nükleik asitleri için formalin ile fiske edilmiş, parafine gömülü doku kesitleri otomatik Ventana Benchmark Medikal sistemi kullanılarak ve üreticinin tavsiye edilen protokollerine uyularak (Ventana, Tuscon, AZ) yapıldı. EBV'nin erken RNA transkriplerini saptamak için Ventana INFORM EBER (Epstein Barr virüs şifreli küçük RNA'sı) probu kullanıldı. HPV'nin yüksek riskli genotiplerinin (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45,51, 52, 56, 58 ve 66) nükleik asitlerinin hibridizasyonunun pozitifliğini saptamak için Ventana INFORM HPV III Family 16 probu ve detection kit ve diğer yardımcı reaktiflerin nötr tamponlu, sabit formalinli, parafine gömülü doku parçalarını BenchMark series otomatik slayt boyama aletleri üzerinde konjugasyonu yapılarak kullanıldı. Uygulanan işlem İnform EBER ve İnform HPV III Family 16 için üretici firmanın tavsiye edilen protokolleri kullanılarak Ventana Benchmark Medikal sistemi uygulama özelliklerine göre yapılan işlemler aşağıda sırasıyla anlatılmıştır.

Lamlar etüv (Nüve FN-400 Ankara, Türkiye) ile 200 C^0'ye kadar ısıtıldı ve 24 saat bekletildi.

EBER

4 mikron kalınlığında kesitler lam üzerine alındı. Lamlar 60 C^0'lik etüvde 1 saat bekletildi. EZ prep uygulandı. Zamanlanmış aşamalar başlatıldı. Mikserler kapatıldı. 75 C^0'ye kadar ısıtıldı ve 4 dakika süreyle inkübe edildi. EZPrep hacim ayarı uygulandı. Slayd çalkalandı. EZPrep hacim ayarı uygulandı. Slayd çalkalandı. EZPrep hacim ayarı uygulandı. Lamel uygulandı. 76 C^0'ye kadar ısıtıldı ve 4 dakika süreyle inkübe edildi. Slayd çalkalandı. Depar hacim ayarı uygulandı. Lamel uygulandı. Slayt ısıtıcısı devreden çıkartıldı. Mikserler açıldı. SSC yıkama seçildi. Slayd çalkalandı. 100ul EZ Prep uygulandı. Lamel uygulandı. 900ul rinse buffer uygulandı. 900ul rinse buffer tekrar uygulandı. Slayt 90 C^0'ye kadar ısıtıldı ve 4 dakika süreyle inkübe edildi. 300ul rinse buffer uygulandı. 4 dakika süreyle inkübe edildi. Slayt ısıtıcısı devreden çıkartıldı. 4 dakika süreyle inkübe edildi. Slayd çalkalandı. Slayt hacmi ayarlandı. Lamel uygulandı. Reaksiyon tamponlu slayt çalkalandı. Slayt hacmi reaksiyon buffer ile ayarlandı. Lamel uygulandı. Slayt 37 C^0'ye kadar ısıtıldı ve 4 dakika süreyle inkübe edildi. Reaksiyon tamponlu slayt çalkalandı. Slayt hacmi reaksiyon buffer ile ayarlandı. Bir damla ISH-PROTEASE 3 uygulandı, lamel uygulandı ve 8 dakika süreyle inkübe edildi. Reaksiyon tamponlu slayt çalkalandı. Slayt hacmi reaksiyon buffer ile ayarlandı. Lamel uygulandı. Slayd çalkalandı. Slayt hacmi ayarlandı. Lamel uygulandı. Slayd çalkalandı. Jet süzme yapıldı. Bir damla INFORM EBER uygulandı, lamel uygulandı ve 4 dakika süreyle inkübe edildi. Slayt 85 C^0'ye kadar ısıtıldı ve 12 dakika süreyle inkübe edildi.

Slayt 57 C^0'ye kadar ısıtıldı ve 4 dakika süreyle inkübe edildi. 1 saat süreyle inkübe edildi. Slayd çalkalandı. Slayt hacmi ayarlandı. Lamel uygulandı. Slayd çalkalandı. 2x SCC ile çalkalandı. Lamel uygulandı. Slayd çalkalandı. 2x SCC ile çalkalandı. Lamel uygulandı. Slayd çalkalandı. 2x SCC ile çalkalandı. Lamel uygulandı. Reaksiyon tamponlu slayt çalkalandı. Slayt hacmi reaksiyon buffer ile ayarlandı. Lamel uygulandı. Slayt ısıtıcısı devreden çıkartıldı. Reaksiyon tamponlu slayt çalkalandı. Slayt hacmi reaksiyon buffer ile ayarlandı. Lamel uygulandı. Prosedür senkronizasyonu yapıldı. Slayt 37 C^0'ye kadar ısıtıldı ve 4 dakika süreyle inkübe edildi. Reaksiyon tamponlu slayt çalkalandı. Slayt hacmi reaksiyon buffer ile ayarlandı. Bir damla IVIEW ANTI-FLOUR uygulandı, lamel uygulandı ve 20 dakika süre ile inkübe edildi. Reaksiyon tamponlu slayt çalkalandı. Slayt hacmi reaksiyon buffer ile ayarlandı. Lamel uygulandı. Reaksiyon tamponlu slayt çalkalandı. Slayt hacmi reaksiyon buffer ile ayarlandı. Bir damla IVIEW BLUE BIOT uygulandı, lamel uygulandı ve 8 dakika süre ile inkübe edildi. Reaksiyon tamponlu slayt çalkalandı. Slayt hacmi reaksiyon buffer ile ayarlandı. Lamel uygulandı. Reaksiyon tamponlu slayt çalkalandı. Slayt hacmi reaksiyon buffer ile ayarlandı. Bir damla IVIEW BLUE SA-AP uygulandı, lamel uygulandı ve 16 dakika süre ile inkübe edildi. Reaksiyon tamponlu slayt çalkalandı. 300ul Reaksiyon buffer uygulandı. Lamel uygulandı. Reaksiyon tamponlu slayt çalkalandı. Slayt hacmi reaksiyon buffer ile ayarlandı. Bir damla IVIEW BLUE ENHAN uygulandı, lamel uygulandı ve 4 dakika süre ile inkübe edildi. Bir damla IVIEW BLUE NBTve bir damla IVIEW BLUE BCIP uygulandı ve 32 dakika süre ile inkübe edildi. Reaksiyon tamponlu slayt çalkalandı. Slayt hacmi reaksiyon buffer ile ayarlandı. Lamel uygulandı. Reaksiyon tamponlu slayt çalkalandı. Slayt hacmi reaksiyon buffer ile ayarlandı. Bir damla Red Stain 2 (arka plan boyama) uygulandı, lamel uygulandı ve 8 dakika süre ile inkübe edildi. Reaksiyon tamponlu slayt çalkalandı. Lamel uygulandı. Slayt ısıtıcısı devreden çıkartıldı. Opsiyonel yıkama seçildi. SSC yıkama seçildi. Zamanlanmış aşamalar başlatıldı. Reaksiyon tamponlu slayt çalkalandı. Slayt hacmi reaksiyon buffer ile ayarlandı. Lamel uygulandı.

INFORM HPV 3

4 mikron kalınlığında kesitler lam üzerine alındı. Lamlar 60 C^0'lik etüvde 1 saat bekletildi. EZ prep uygulandı. Zamanlanmış aşamalar başlatıldı. Mikserler kapatıldı. Slayt 75 C^0'ye kadar ısıtıldı ve 4 dakika süreyle inkübe edildi. EZPrep hacim ayarı uygulandı. 4 dakika süreyle inkübe edildi. Slayd çalkalandı. EZPrep hacim ayarı uygulandı. 4 dakika süreyle inkübe edildi. Slayd çalkalandı. EZPrep hacim ayarı uygulandı. Lamel uygulandı. 76 C^0'ye kadar ısıtıldı ve 4 dakika süreyle inkübe edildi. Slayt ısıtıcısı devreden çıkartıldı. 4 dakika

süreyle inkübe edildi. Slayd çalkalandı. 900ul rinse buffer uygulandı. Lamel uygulandı. Mikserler açık. SSC yıkama seçildi. Hücre iyileştirici #2 uygulandı. Slayt 90 C^0'ye kadar ısıtıldı ve 8 dakika süreyle inkübe edildi. Hücre iyileştirici #2 uygulandı. Slayt 90 C^0'ye kadar ısıtıldı ve 12 dakika süreyle inkübe edildi. Slayt ısıtıcısı devreden çıkartıldı. 4 dakika süreyle inkübe edildi. Reaksiyon tamponlu slayt çalkalandı. 900ul reaction buffer uygulandı. Lamel uygulandı. Reaksiyon tamponlu slayt çalkalandı. Slayt hacmi reaksiyon buffer ile ayarlandı. Lamel uygulandı. Slayt 37 C^0'ye kadar ısıtıldı ve 4 dakika süreyle inkübe edildi. Reaksiyon tamponlu slayt çalkalandı. Slayt hacmi reaksiyon buffer ile ayarlandı. Bir damla ISH-PROTEASE 3 uygulandı, lamel uygulandı ve 12 dakika süreyle inkübe edildi. Slayt ısıtıcısı devreden çıkartıldı. Reaksiyon tamponlu slayt çalkalandı. 300ul reaction buffer uygulandı. Lamel uygulandı. Reaksiyon tamponlu slayt çalkalandı. 300ul reaction buffer uygulandı. Lamel uygulandı. Slayd çalkalandı. Slayt hacmi ayarlandı. Lamel uygulandı. Slayt 37 C^0'ye kadar ısıtıldı ve 4 dakika süreyle inkübe edildi. Slayd çalkalandı. Slayt hacmi ayarlandı. Bir damla IVIEW + HybReady uygulandı, lamel uygulandı ve 4 dakika süreyle inkübe edildi. İki damla HPV 3 Fam16(B) uygulandı ve 4 dakika süreyle inkübe edildi. Slayt 95 C^0'ye kadar ısıtıldı ve 12 dakika süreyle inkübe edildi. Slayt 52 C^0'ye kadar ısıtıldı ve 4 dakika süreyle inkübe edildi. Kısa lamel uygulandı. 2 saat süreyle inkübe edildi. Slayd çalkalandı. Slayt hacmi ayarlandı. Lamel uygulandı. Slayd çalkalandı. 900ul rinse buffer uygulandı. Lamel uygulandı. Slayt 72 C^0'ye kadar ısıtıldı ve 8 dakika süreyle inkübe edildi. Slayd çalkalandı. 900ul rinse buffer uygulandı. Lamel uygulandı. Slayt 72 C^0'ye kadar ısıtıldı ve 8 dakika süreyle inkübe edildi. Slayd çalkalandı. 900ul rinse buffer uygulandı. Lamel uygulandı. Slayt 72 C^0'ye kadar ısıtıldı ve 8 dakika süreyle inkübe edildi. Slayd çalkalandı. Slayt hacmi ayarlandı. Lamel uygulandı. Slayt ısıtıcısı devreden çıkartıldı. Reaksiyon tamponlu slayt çalkalandı. Slayt hacmi reaksiyon buffer ile ayarlandı. Lamel uygulandı. Prosedür senkronizasyonu uygulandı. Slayt 37 C^0'ye kadar ısıtıldı ve 4 dakika süreyle inkübe edildi. Reaksiyon tamponlu slayt çalkalandı. Slayt hacmi reaksiyon buffer ile ayarlandı. Bir damla IVIEW + Anti-DNP uygulandı, lamel uygulandı ve 20 dakika süreyle inkübe edildi. Reaksiyon tamponlu slayt çalkalandı. Slayt hacmi reaksiyon buffer ile ayarlandı. Lamel uygulandı. Reaksiyon tamponlu slayt çalkalandı. Slayt hacmi reaksiyon buffer ile ayarlandı. Bir damla IVIEW + Amp uygulandı, lamel uygulandı ve 8 dakika süreyle inkübe edildi. Reaksiyon tamponlu slayt çalkalandı. Slayt hacmi reaksiyon buffer ile ayarlandı. Lamel uygulandı. Reaksiyon tamponlu slayt çalkalandı. Slayt hacmi reaksiyon buffer ile ayarlandı. Bir damla IVIEW + Biotin-Ig uygulandı, lamel uygulandı ve 12 dakika süreyle inkübe edildi.

Reaksiyon tamponlu slayt çalkalandı. Slayt hacmi reaksiyon buffer ile ayarlandı. Lamel uygulandı. Reaksiyon tamponlu slayt çalkalandı. Slayt hacmi reaksiyon buffer ile ayarlandı. Bir damla IVIEW + SA-AP uygulandı, lamel uygulandı ve 8 dakika süreyle inkübe edildi. Reaksiyon tamponlu slayt çalkalandı. 900ul reaction buffer uygulandı. Lamel uygulandı. Reaksiyon tamponlu slayt çalkalandı. Slayt hacmi reaksiyon buffer ile ayarlandı. Lamel uygulandı. Slayd çalkalandı. Slayt hacmi ayarlandı. Lamel uygulandı. Slayd çalkalandı. Slayt hacmi ayarlandı. Bir damla IVIEW + Enhancer uygulandı, lamel uygulandı ve 4 dakika süreyle inkübe edildi. Bir damla IVIEW + NBT ve bir damla IVIEW + BCIP uygulandı ve 24 dakika süreyle inkübe edildi. Slayd çalkalandı. Slayt hacmi ayarlandı. Lamel uygulandı. Reaksiyon tamponlu slayt çalkalandı. Slayt hacmi reaksiyon buffer ile ayarlandı. Lamel uygulandı. Reaksiyon tamponlu slayt çalkalandı. Slayt hacmi reaksiyon buffer ile ayarlandı. Bir damla Red Stain 2 (arka plan boyama) uygulandı, lamel uygulandı ve 8 dakika süre ile inkübe edildi. Reaksiyon tamponlu slayt çalkalandı. Slayt hacmi reaksiyon buffer ile ayarlandı. Lamel uygulandı. Slayt ısıtıcısı devreden çıkartıldı. Opsiyonel yıkama seçildi. SSC yıkama seçildi. Zamanlanmış aşamalar başlatıldı. Reaksiyon tamponlu slayt çalkalandı. Slayt hacmi reaksiyon buffer ile ayarlandı. Lamel uygulandı.

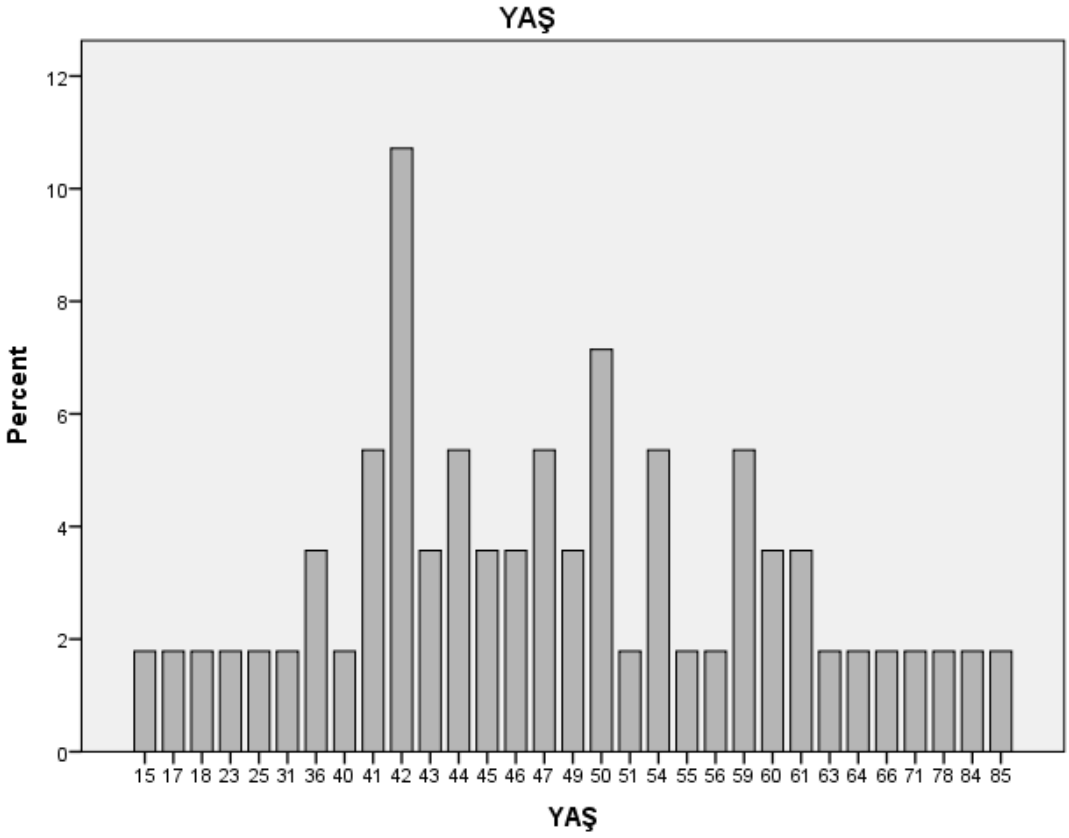
İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Sonuçlar ortalama±Standart Sapma ya da sayı (%) ile gösterildi. Niceliksel verilerin normal dağılıma uygunluğu tek örneklem Kolmogorov Smirnov test ile incelendi ve gruplar arası karşılaştırmalar Student t testi kullanılarak yapıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Fisher ya da Pearson ki-kare testlerinden uygun olanı kullanıldı. $P<0.05$ değeri istatistiksel anlamlılık sınırı olarak kabul edildi. İstatistiksel analizler Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalında SPSS 20.0 (Lisans No: 10240642) paket programı kullanılarak yapıldı.

BULGULAR

1999-2013 yılları arasında biyopsileri nazofarenksten alınan, nazofarenks kanseri tanısı almış 56 olgu değerlendirildi. Olguların 19'u (%33,9) kadın, 37'si (%66,1) erkek, erkek/kadın oranı 1,9/1 olarak bulundu. Çalışma grubundaki yaş ortalaması 48,3 ± 14,4 (ortanca 47 yaş) iken en genç hasta 15, en yaşlı hasta ise 85 yaşındaydı. Erkek hastaların 15-84 yaş, kadın hastaların yaşları 17-85 yaş arasında yer almıştır. Yaş ortalaması erkeklerde 49,6 ± 14.04 kadınlarda 46 ± 15 olarak belirlendi (Şekil 5). Yaş dağılımı 30-60 yaş arasında yoğunlaşmaktadır.

Bu 56 NK'lı olgunun ışık mikroskobunda incelenmesi sonucu histopatolojik özelliklerine göre 8 olgu (%14,3) DSÖ Tip1, 48 olgu (%85,7) DSÖ Tip2 olarak sınıflandırıldı ve cinsiyet dağılımı saptandı. DSÖ Tip1'de yaş ortalaması 58,13 ± 12,9, DSÖ Tip2'de yaş ortalaması 46,7 ± 14 olarak bulundu ve histopatolojik tiplerin yaşa göre dağılımı istatistiksel olarak göre anlamlıydı ($p<0,05$). Ayrıca 8 DSÖ Tip1 olguların hepsi erkek (%100) olarak bulundu ve yaşa göre istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$), 48 DSÖ Tip2 olgunun 29'u (%60,4) erkek, 19'u (%39,6) kadın olarak bulundu (Tablo 8).



Şekil 5. Yaşa göre nazofarenks karsinomunun görülme sıklığı

Tablo 8. Histopatolojik tiplerin oranı ve cinsiyet dağılımı

	Histopatolojik Tip		p*
	Tip1 n=8 (%)	Tip2 n=48 (%)	
Cinsiyet			
Kadın	0(0)	19(39,6)	0,041
Erkek	8(100)	29(60,4)	

*Fisher's Exact Test

Toplam 56 olgu içinde 41 (%73,2) olguda EBV(+), 3 (%5,4) olguda HPV(+) bulundu. 1 (%1,8) olguda hem EBV(+) hem de HPV(+), 13 olguda ise virüs tespit edilmedi.

Olgular içinde 3 olgu (%5,4) HPV pozitif bulundu. HPV pozitif 3 olgunun 2'si (%66,7) EBV pozitif, biri (%33,3) EBV negatif olarak bulundu. 41 olgu EBV(%73,2) pozitif olarak bulundu ve bunların biri (%2,4) HPV pozitif, 40 (%97,6) olgu HPV negatif olarak bulundu. HPV ve EBV'nin birlikte görülme sıklığı anlamlı olarak bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 9).

Tablo 9. Ebstein Barr virüs ve Human Papilloma virüs birlikteliği

	EBV		p*
	Var n=41 (%)	Yok n=15 (%)	
Hpv			
Var	1 (2,4)	2 (13,3)	0,172
Yok	40 (97,6)	13 (86,7)	

*Fisher's Exact Test

Olgulardan 33 (%58,9) olgunun sigara kullanım verilerine ulaşıldı. 33 olgudan 27 (%81,8) olguda sigara kullanımı mevcut, 6 (%18,2) olguda ise mevcut değildi. 33 olgudan 25 (%75,8) olgu EBV pozitif, 8 (24,2) olgu EBV negatifdi. 25 EBV pozitif olgunun 19'unda (%76) sigara kullanımı mevcut, 8 olguda (%24) mevcut değildi. 8 EBV negatif olgunun 8'inde de (%100) sigara kullanımı mevcuttu. İstatistiksel olarak sigara kullanımı ile EBV birlikteliği anlamlı bulunmadı (p>0,05) (Tablo 10).

Tablo 10. Ebstein Barr virüs ve sigara ilişkisi

	EBV		p*
	Var n=25 (%)	Yok n=8 (%)	
Sigara			
Var	19(76)	8 (100)	0,296
Yok	6 (24)	0(0)	

*Fisher's Exact Test

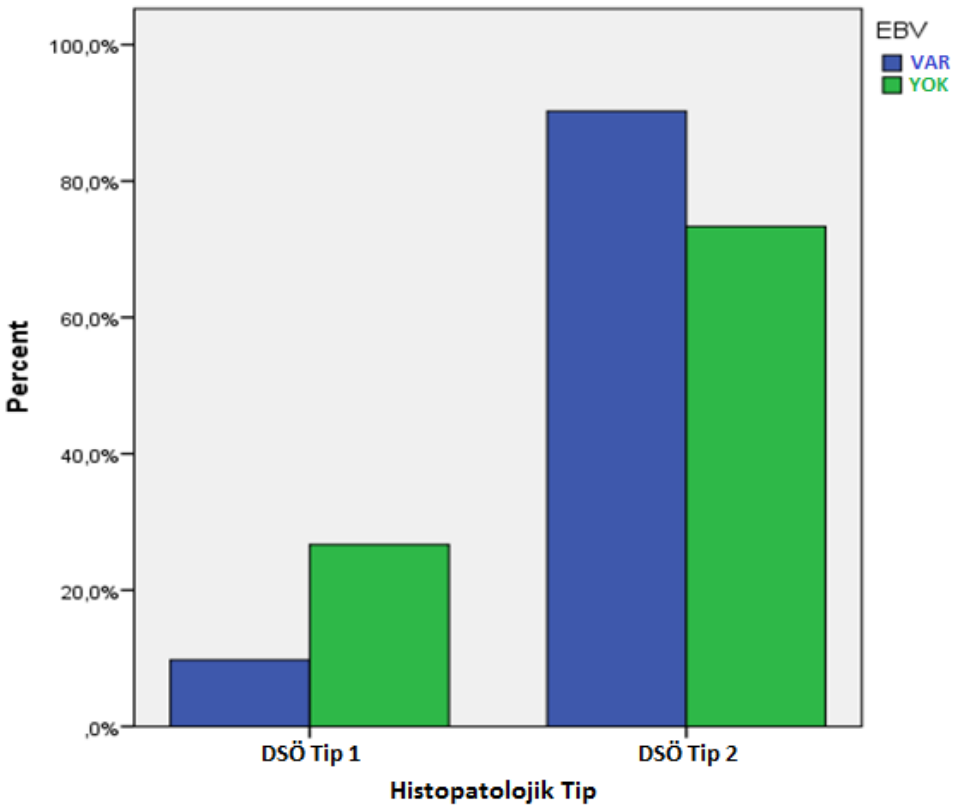
Alkol kullanım verileri mevcut olan 33 olgunun alkol kullanım verilerine ulaşıldı. EBV pozitif 25 olgunun ve EBV negatif 8 olgunun alkol kullanım verileri mevcuttu. 33 olgudan 11 (%33,3) olguda alkol kullanımı mevcut, 22 (%66,7) olguda ise mevcut değildi. Alkol kullanımı olan 11 olgudan 8 olgu (%72,7) EBV pozitif, 3 olgu (%27,3) EBV negatifti. Akol kullanımı olmayan 17 (%77,3) olgu EBV pozitif, 5 (%27,3) olgu ise EBV negatifti. İstatistiksel olarak EBV varlığı ve alkol kullanımı arasındaki ilişki anlamlı değildi (p>0,05) (Tablo 11).

Tablo 11. Ebstein Barr virüs ve alkol kullanım ilişkisi

	EBV		p*
	Var n=25 (%)	Yok n=8 (%)	
Alkol			
Var	8(32)	3 (37,5)	1,000
Yok	17 (68)	5(62,5)	

* Fisher's Exact Test

Ebstein Barr virüs pozitif 41 olgudan 37 olgu (%90,2) DSÖ Tip2, 4 olgu (%9,8) ise DSÖ Tip1 olarak bulundu. EBV negatif 15 olgunun 11'i (%73,3) DSÖ Tip2, 4'ü (%26,7) ise DSÖ Tip1 olarak bulundu. İstatistiksel olarak EBV görülme sıklığı ile nazofarenks kanseri histopatolojik tipi arasında anlam bulunmadı (p>0,05) (Şekil 6) .



Şekil 6. Histolojik tipe göre Ebstein Barr virüs görülme oranı

Epstein Barr virüs pozitif 41 olgudan 26 olgu (%63,4) erkek, 15 olgu (%36,6) kadın olarak bulundu. EBV negatif 15 olgudan 11 olgu (73,3) erkek, 4 olgu (%26,7) kadın olarak bulundu. EBV görülme sıklığı ve cinsiyet arasında anlamlı bir fark bulunmadı (p>0,05) (Tablo 12).

Tablo 12. Ebstein Barr virüs ve cinsiyet ilişkisi

	EBV		p*
	Var n=41 (%)	Yok n=15 (%)	
Cinsiyet			
Kadın	15 (36,6)	4 (26,7)	0,488
Erkek	26 (63,4)	11(73,3)	

*Pearson Ki-kare test

Human Papilloma virüs pozitif 3 (%100) olgunun hepsi erkekdi. HPV negatif olanların 34'ü (%64,2) erkek, 19'u (%33,9) kadın olarak bulundu. Ki-kare testine göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (p>0,05) (Tablo 13).

Tablo 13. Human Papilloma virüs ve cinsiyet ilişkisi

	HPV		p*
	Var n=3 (%)	Yok n=53 (%)	
Cinsiyet			
Kadın	0 (0)	19 (33.9)	0.544
Erkek	3 (100)	34 (64.2)	

* Fisher's Exact Test

Human Papilloma virüs pozitif 2 (%66,7) olguda sigara kullanımı mevcuttu, 1 olguda (%33,3) mevcut değildi. HPV negatif 25 olguda (%83,3) sigara kullanımı mevcut, 5 olguda (%16,7) mevcut değildi. İstatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (p>0,05) (Tablo 14).

Tablo 14. Human Papilloma virüs ve sigara ilişkisi

	HPV		p*
	Var (n=3)%	Yok (n=30)%	
Sigara			
Var	2 (66,7)	25 (83,3)	0,464
Yok	1 (33,3)	5 (16,7)	

*Fisher's Exact Test

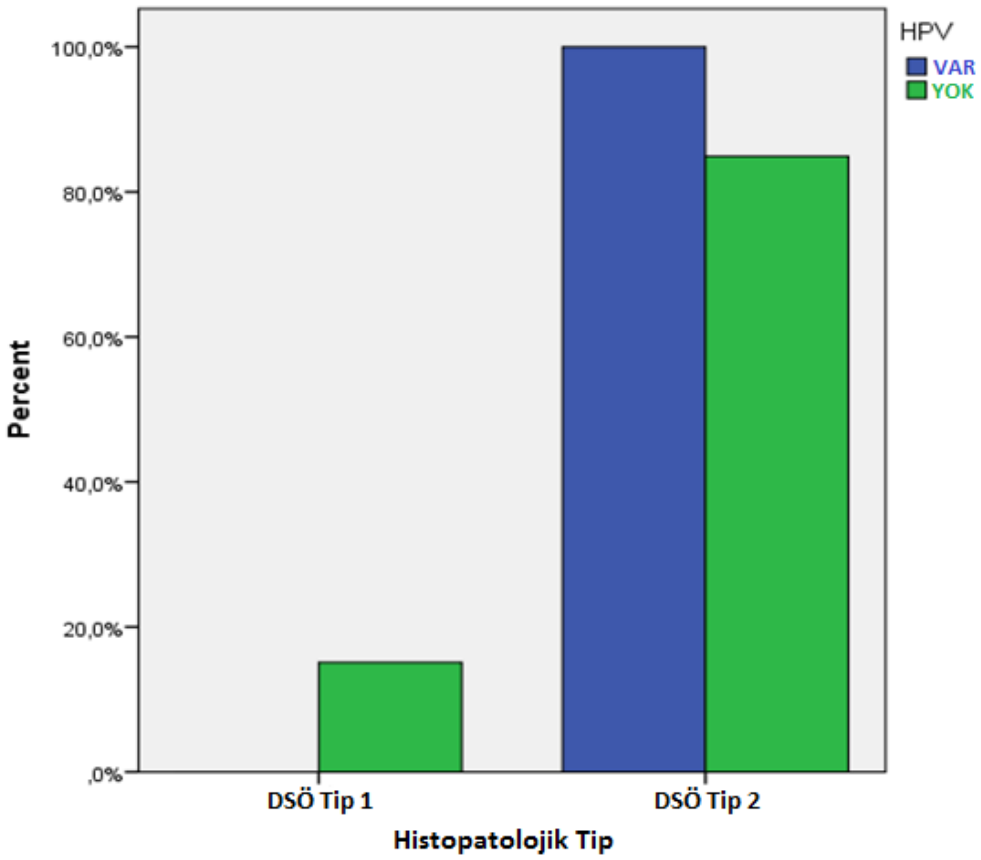
Human Papilloma virüs pozitif hiçbir olguda alkol kullanımı mevcut değildi. HPV negatif 11 olguda (%36,7) alkol kullanımı mevcut, 29 olguda (%63,3) mevcut değildi. İstatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (p>0,05) (Tablo 15).

Tablo. 15 Human Papilloma virüs ve alkol alımı ilişkisi

	HPV		p*
	Var n=3 (%)	Yok n=30 (%)	
Alkol			
Var	0 (0)	11 (36,7)	0,534
Yok	3 (100)	19 (63,3)	

* Fisher's Exact Test

Human Papilloma virüs pozitif bütün olgular DSÖ Tip2 (%100) olarak bulundu. HPV negatif 8 olgu (%14,3) DSÖ Tip1, 45 olguda (%84,9) DSÖ Tip2 olarak bulundu. İstatistiksel olarak HPV görülme sıklığı ile nazofarenks kanseri histopatolojik tipi arasında anlam bulunmadı (p>0,05) (Şekil 7).



Şekil 7. Histopatolojik tipe göre Human Papilloma virüs görülme oranları

Sigara kullananlardan 2 olgunun (%7,4) histopatolojik tipi DSÖ Tip1, 25 olgu (%92,6) ise DSÖ Tip2 olarak bulundu. Sigara içmeyenlerden 1 olgu (%16,7) DSÖ Tip1, 5

olgu (%83,3) ise DSÖ Tip2 olarak bulundu. İstatistiksel olarak sigara içimi ile histopatolojik tip arasında bir anlam bulunamadı (p>0,05) (Tablo 16).

Tablo 16. Histopatoloji ve sigara kullanımı ilişkisi

	Sigara Kullanımı		p*
	Var n=27 (%)	Yok n=6 (%)	
Histopatoloji			
Tip1	2 (7,4)	1 (16,7)	0,464
Tip2	25 (92,6)	5 (83,3)	

* Fisher's Exact Test

Alkol kullananlardan 1 olgunun (%9,1) histopatolojik tipi DSÖ Tip1, 10 olgu (%90,9) ise DSÖ Tip2 olarak bulundu. Alkol kullanmayanlardan 2 olgu (%9,1) DSÖ Tip1, 20 olgu (%90,9) ise DSÖ Tip2 olarak bulundu. İstatistiksel olarak alkol kullanımı ile histopatolojik tip arasında anlamlı fark bulunamadı (p>0,05) (Tablo 17).

Tablo 17. Histopatoloji ve alkol kullanımı ilişkisi

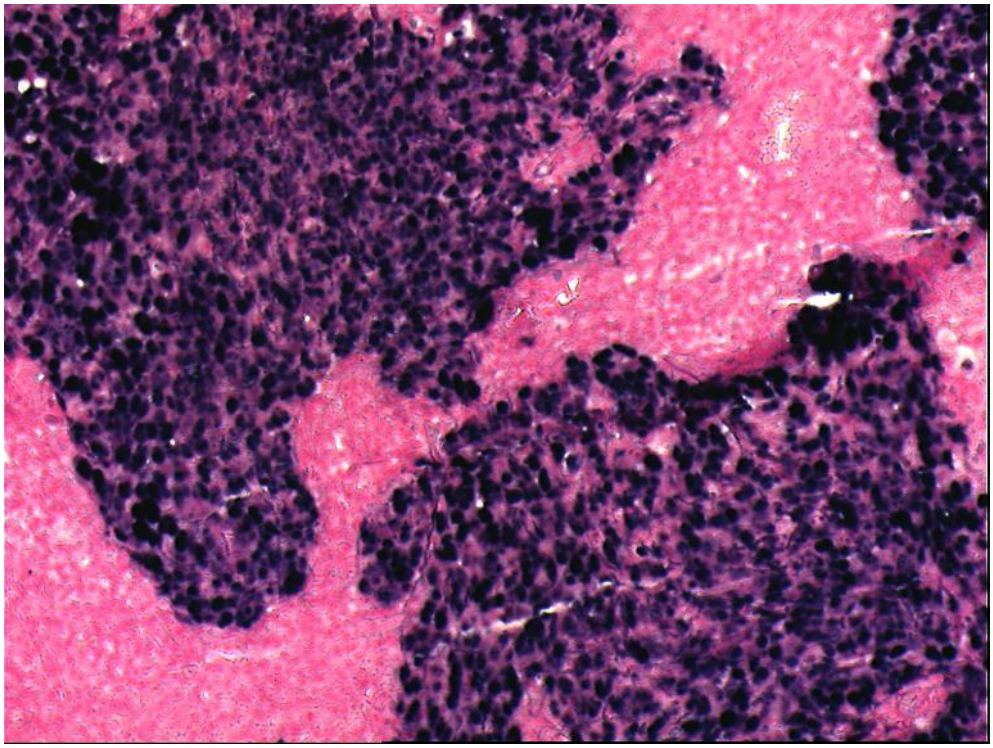
	Alkol Kullanımı		p*
	Var (n=11)%	Yok (n=22)%	
Histopatoloji			
Tip1	1 (9,1)	2 (9,1)	1,000
Tip2	10 (90,9)	20 (90,9)	

*Fisher's Exact Test

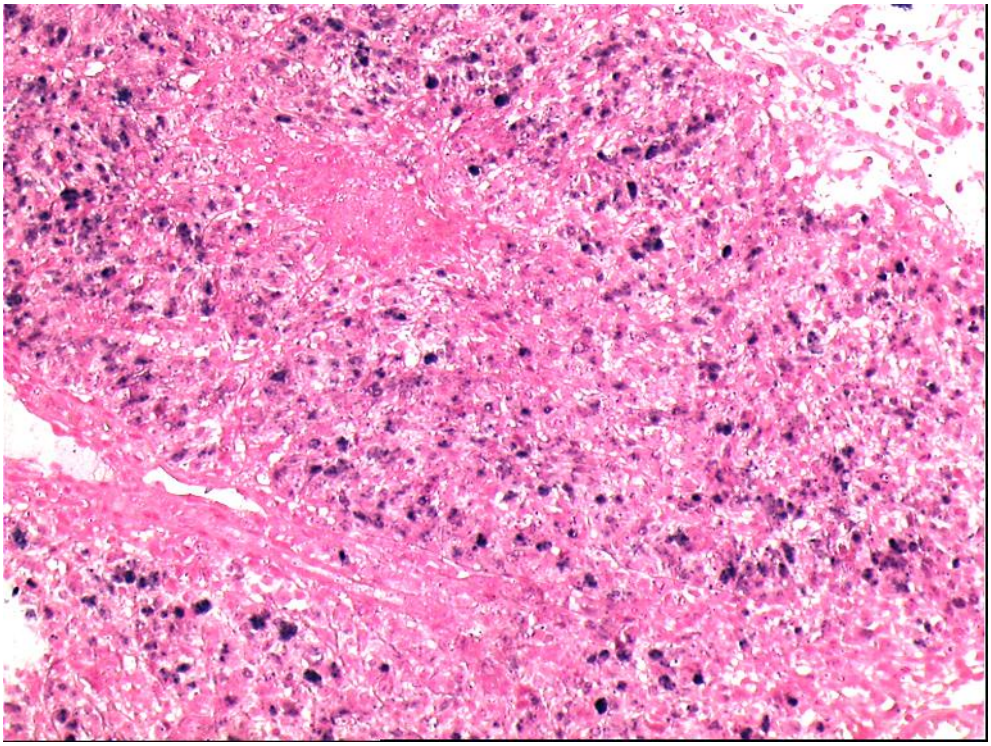
Olguların DSÖ Tip1 olan 8'inin yaş ortalaması 58,13±12,94, DSÖ Tip2 48 olgunun yaş ortalaması 46,75±14,06 olarak bulundu. İstatistiksel olarak bu fark anlamlı bulundu (p<0,05). DSÖ Tip1 olan olgular daha yaşlı olarak bulundu.

Işık mikroskobu boyama reaksiyonunu belirlemek için kullanıldı. Değerlendirme alanında uzman bir patolog tarafından yapıldı (Şekil 8,9).

Çalışması yapılan olguların dökümü Tablo 18'de gösterilmiştir.



Şekil 8. Tümöral hücrelerde Ebstein Barr virüs varlığını destekleyen, diffüz nükleer EBER in situ hibridizasyon pozitifliği izlenmektedir. ISH, X100



Şekil 9. Tümöral hücrelerde Human Papilloma virüs varlığını destekleyen, heterojen nükleer in situ hibridizasyon pozitifliği izlenmektedir. ISH, X100

Tablo 18. Çalışması yapılan olgular

	Protokol Numarası	Adı Soyadı	Yaş	Cinsiyet	Patoloji Numarası	EBV	HPV
1.	41774	GK	31	K*	1633.12	(+)	(-)
2.	578322	FK	56	K	6051.13	(-)	(-)
3.	239302	SK	54	E*	2277.06	(+)	(-)
4.	372815	SD	61	E	2682.09	(+)	(-)
5.	358991	ARK	55	E	3937.09	(+)	(-)
6.	15113	AM	61	E	4163.99	(+)	(-)
7.	401090	İS	60	E	3668.13	(-)	(-)
8.	368144	EÖ	59	E	139.09	(+)	(-)
9.	27875	ED	18	E	3583.00	(+)	(-)
10.	202685	SÇ	51	K	4213.05	(+)	(-)
11.	375465	EK	59	E	1421.09	(-)	(-)
12.	42038	PK	17	K	8042.01	(+)	(-)
13.	183581	MS	50	E	38.05	(+)	(-)
14.	154036	SY	23	K	1958.04	(+)	(-)
15.	208143	MY	42	E	5370.05	(+)	(-)
16.	3603	MA	15	E	5103.99	(+)	(-)
17.	13442	ZG	47	E	5191.01	(-)	(-)
18.	**	İT	63	E	4992.99	(+)	(-)
19.	118337	BÇ	42	E	4059.05	(-)	(-)
20.	208423	SÇ	66	E	6924.09	(+)	(-)
21.	40881	GÜ	45	K	4397.02	(+)	(-)
22.	145180	AS	42	E	5993.04	(+)	(-)
23.	294124	HK	25	E	5169.07	(+)	(-)
24.	475727	TO	44	E	3296.11	(+)	(-)
25.	117760	HE	41	E	725.07	(-)	(-)
26.	314854	NS	42	E	9135.13	(+)	(-)
27.	179585	DK	47	E	25.07	(+)	(-)
28.	289710	ŞÇ	40	E	3546.07	(+)	(-)
29.	8680	ŞC	45	E	5076.01	(+)	(+)
30.	411938	NK	71	E	9088.09	(+)	(-)
31.	108396	SÖ	84	E	7509.05	(-)	(-)
32.	141383	ÜU	41	K	2959.11	(-)	(-)
33.	82456	NY	50	E	5994.02	(+)	(-)
34.	487773	AG	49	K	5388.11	(+)	(-)
35.	533450	RD	36	E	6119.12	(-)	(-)
36.	186277	HA	49	E	2995.05	(+)	(-)
37.	543542	HS	50	E	7605.12	(+)	(-)
38.	358031	GS	46	K	7233.08	(-)	(-)
39.	236422	AH	43	E	1149.06	(+)	(-)

Tablo 18 (devamı). Çalışması yapılan olgular

40.	288372	RT	64	K	3185.07	(+)	(-)
41.	240528	MB	60	E	7466.00	(-)	(-)
42.	469284	EB	44	E	1487.11	(+)	(-)
43.	60048	NK	41	K	2016.02	(+)	(-)
44.	436721	ZT	50	K	8654.10	(+)	(-)
45.	135213	GK	54	K	6776.03	(-)	(-)
46.	443417	NE	36	K	5869.10	(+)	(-)
47.	324985	HR	44	E	961.09	(+)	(-)
48.	432236	RK	85	K	3822.10	(+)	(-)
49.	303702	İT	59	E	5348.07	(-)	(-)
50.	131490	HY	42	E	6426.03	(+)	(-)
51.	363027	CK	47	E	9050.08	(+)	(-)
52.	277208	İK	43	E	1147.07	(+)	(-)
53.	543401	FE	54	E	7862.12	(-)	(+)
54.	417777	HZK	46	E	3607.10	(-)	(+)
55.	408191	ŞE	78	E	8263.09	(+)	(-)
56.	12067	EK	42	K	1859.01	(+)	(-)

*K: Kadın, E: Erkek
**Bu olgunun protokol numarasına ulaşılamamıştır.

TARTIŞMA

Nazofarenks kanseri nazofarenksi döşeyen epitelyal hücreler tarafından meydana getirilir ve en sık olarak östaki tüpünün ağzının iç tarafında bulunan Rosenmüller fossadan başlar(1). Etyopatogenezinde genetik ve çevresel faktörlerle birlikte özellikle EBV enfeksiyonu etkisi üzerinde durulmaktadır (14). HPV ise daha ziyade servikal, anogenital ve orofaringeal kanserlerle ilişkili bulunmuştur (4).

Lo ve ark. (7) NK'lı olgularda, retrospektif olarak yaptığı çalışmada, 28 olgunun İSH ile incelenmesinde 14 olguyu (%50) EBV pozitif bulmuştur. Bu çalışmadaki DSÖ Tip1 olan 8 olgunun, 2'si (%25) EBV pozitif, DSÖ Tip2 olan 20 olgunun 12'si (%60) EBV pozitif bulunmuştur. Ayrıca 5 olgu HPV pozitif bulunmuştur ve bu olguların 4'ü (%50) DSÖ Tip1, 1'i (%5) DSÖ Tip2 bulunmuştur. Laantri ve ark. (14) tarafından taze dondurulup -80 C^0 'de saklanmış NK'lı dokularla PCR ile yapılan çalışmada 70 olgunun hepsi EBV pozitif, 24 (%34,2) olgu HPV pozitif bulunmuştur. Mirzamani ve ark. (15) tarafından NK'lı 20 olguda retrospektif olarak yapılan çalışmada İSH yöntemi ile EBV 19 (%95) hastada pozitif, HPV 6/11 ve HPV 16/18, ikişer hastada pozitif, HPV ve EBV koenfeksiyonu ise 3 hastada pozitif olarak bulunmuştur. Mirzamani ve ark. (15), Laantri ve ark. (14) ve Lo ve ark. (7) çalışmaları EBV oranları yönünden bizim çalışmamızı destekler niteliktedir.

Giannoudis ve ark. (10) tarafından NK'lı 63 Yunan hastada PCR ile yapılan çalışmada 20 (%32) hastada EBV pozitif, 12 (%19) HPV pozitif, sadece 3 hastada ise koenfeksiyon mevcuttu. Bu çalışmada, NK örneklerinde EBV enfeksiyonun yüksek riskli bölgölerden daha az görülmesinin nedeni olarak coğrafi farklılık öne sürülmüştür. Tyan ve ark. (16) tarafından Çin'de yapılan, 30 olguluk NK'lı, 44 tane baş boyun tümörlü ve 11tane

normal baş boyun ve nazofarenks biyopsilerinin -70C^0'de saklanıp doku örneklerinin PCR ile çalışılması ile yapılan araştırmada; 30 NK'lı olgunun hepsinde (%100) EBV pozitif, 14 (%46,6) tanesinde HPV bulunmuştur. Bu çalışmada EBV'nin NK gelişiminde etkili olabileceği, öne sürülmüştür. Tyan ve ark. (16) çalışması EBV oranları yönünden bizim çalışmamıza benzer niteliktedir.

Punwaney ve ark. (9) tarafından PCR ile 30 NK'lı hastanın parafine gömülü doku örneklerinde yapılan çalışmada; 6 Kafkas Amerikalının 3'ünde (%50), 14 Koreli hastanın 3'ünde (%21), 9 çinli hastanın 1'ine (%11) HPV pozitif bulunmuş fakat 1 Uzak Doğu Amerikalıda negatif bulunmuştur. Toplamda 30 olgunun 7'sinde (%23) HPV pozitif bulunmuştur. DSÖ Tip1'li 4 olgunun 2'sinde ve DSÖ Tip2-3'lü 26 olgunun 5'inde HPV pozitif bulunmuştur. Olguların 13'ünde EBV, PCR ile çalışılabilmiş ve 6 Amerikalı olgunun 5'inde (%83), 7 Uzak Doğulu olgunun 5'inde (%71) EBV pozitif bulunmuş ve bu 10 EBV pozitif olgunun 1'i DSÖ Tip1, 9'u DSÖ Tip2-3 bulunmuştur. Sadece 2 Kafkas kökenli DSÖ Tip2-3'lü Amerikalı olguda EBV-HPV koenfeksiyonu mevcuttu. Çalışmaya göre Kafkas kökenli Amerikalılarda, uzak doğululara göre HPV görülme sıklığı daha fazladır.

Robinson ve ark. (13) tarafından yapılan çalışmada 67 NK'lı olgunun parafine gömülü doku örneklerinde, PCR, İSH ve immünohistokimya ile yapılan çalışmada, 47 (%70,2) hastada EBVpozitif, 11(%16,4) hastada HPV pozitif, 9 (%13,4) hastada virüs tespit edilmedi ve koenfeksiyon ise saptanmadı. Maxwell ve ark. (8) NK'lı Amerikalı hastalarla yaptığı çalışmada; 5'i NK'lı 89 orofaringeal karsinomlu olgunun 75'inde (%84,3) HPV pozitifti. 5 NK'lı olgunun 4'ü (%80) HPV pozitif, geri kalan HPV negatif 1 olgu ise nonkeratinize ve EBV pozitifti. HPV pozitif 4 NK'lı olgu beyaz ve Amerikalıyken HPV negatif ve EBV pozitif diğer 1 olgu ise Asyalıydı. HPV pozitifliği beyaz Amerikalılarda daha sık bulundu. Doğan ve ark. (12) tarafından NK'lı Amerikalı hastalardan alınmış parafine gömülü bloklardan elde edilen materyelllerle ve İSH yapılan çalışmada, 63 olgunun 38'i (%60,3) EBV pozitif, 6'sı HPV (%9,5), 19'u (%30,1) HPV ve EBV negatif olarak bulundu. Koenfeksiyon saptanmadı. Robinson ve ark. (13) ile Doğan ve ark. (12) çalışmaları EBV tespiti yönünden bizim çalışmamızı destekler niteliktedir. Stenmark ve ark. (103) tarafından NK'lı Amerikalı hastalardan alınmış parafine gömülü bloklardan elde edilen materyalllerle, İSH, İHK ve PCR kullanılarak yapılan çalışmada 61 olgunun İSH ile 26'sında (%42,6) EBV pozitif, İHK ile 21 olguda (%34,4) HPV pozitif, PCR ile 18(%29,5) olguda HPV pozitif bulunmuştur. Koenfeksiyon ise tespit edilmemiştir. DSÖ Tip1 (DSÖ 1978 sınıflaması) olan bütün olgularda EBV negatif, 6 olguda (%33,3) HPV pozitif, DSÖ Tip2 7 (%26,9) olguda EBV pozitif, 11

(%61,1) olguda EBV pozitif, DSÖ Tip3 19 (%73,1) olguda EBV pozitif, 1 (%3,8) olguda HPV pozitif bulunmuştur. Yani 44 DSÖ Tip2-3 (DSÖ 2005 sınıflamasına göre Tip2) olguda 26 (%59) olgu EBV pozitif, 12 (%27) olgu HPV pozitif bulunmuştur. Bu çalışma bizim çalışmamızı EBV enfeksiyonu sıklığı açısından destekler niteliktedir.

Singhi ve ark. (99) tarafından NK'lı olgularla yapılan retrospektif çalışmada, İSH ile 45 olgunun, 34'ünde (%76) EBV pozitif, 4'ünde HPV pozitif bulunmuş, 7'sinde ise virüs bulunmamıştır. İKH ile sadece 4 olgu HPV pozitif saptanmıştır. HPV pozitif 4 olgunun 3'ünde nazofarenkste bulunan tümör aynı zamanda oraferenkse kadar uzamaktaydı. Nazofarenks ve orofarinks mukozasındaki morfolojik ve fonksiyonel olarak benzerlik bulunması, her ikisinin de transepiteliyel antijen işleyen lenfoid dokusu barındıran mukoza içermesi gibi benzerlikler ve yakın anotomik yapı nedeniyle nazofarenksin HPV bağlantılı karsinomlarının orofarenksten uzama şeklinde ikincil karsinom olabileceğini düşündürmektedir(13).

Lin ve ark. (11) retrospektif olarak, İSH, p16 İHK ve PCR kullanarak NK'lı olgularla yaptıkları çalışmada, ABD'den 108, Çin'den 86 olgu bulunmaktadır. 108 Amerikalı olgudan kullanılabilir durumda dokuları olan 104 olgunun EBV-İSH ve PCR ile 93'ünde (%89,4) EBV pozitif bulunmuştur. PCR ve p16 İHK ile 95 olgudan 8'i (%8,4) HPV pozitif iken, İSH ve PCR ile bu sayı 5'tir (%5,3). Çinli 86 olgudan PCR ve İSH ve p16 İKH ile 83'ünde (%96,5) EBVpozitif, 2 (%2,3) olguda HPV pozitiftir ve bu 2 olgu aynı zamanda EBV pozitifdi. 86 vakadan 84'ü (%97,6) nonkeratinize, 1 tanesi bazaloid karsinom, 1 tanesi de keratinize karsinomdu. HPV Tip16 5 vakada bulundu ve bu nonendemik grubun %6'sına, subgrup olan beyaz ırkın %20'sine denk gelmektedir. ABD grubunda bütün EBV negatif vakalar beyaz ırktandı ve HPV pozitifliği ile sigara kullanımı arasında bağlantı vardı. Bu çalışma EBVve HPV oranları yönünden bizim çalışmamızla uyumludur.

Bizim araştırmamızda 1999-2013 yılları arasında hastanemize başvuran NK'lı hastalarla yaptık ve mevcut olan 56 olgudan 8'i (%14,3) DSÖ Tip1, 48'i (%85,7) DSÖ Tip2 bulunurken Lo ve ark. (7) 1999-2008 yıllarında tanı almış 30 Amerikalı olgu üzerinde çalıştılar ve bunlardan 8 (%26,6) olgu DSÖ Tip1, 22 (%73,3) olgu DSÖ Tip2-3 (2005 DSÖ sınıflamasına göre Tip2) olarak bulmuştur. Laantri ve ark. (14) tarafından Fas'lı hastalarla yapılan çalışmada 70 olgunun 2'si (%2,9) (1978 DSÖ sınıflamasına göre) DSÖ Tip1, 6'sı (%8,6) DSÖ Tip2, 62'si (%88,9) DSÖ Tip3 olarak sınıflandırılmıştır. Punwaney ve ark. (9) tarafından NK'lı olgularlayapılan çalışmada 30 olgunun 4'ü (%13,3) DSÖ Tip1, 26'sı (%86,6) ise DSÖ Tip2-3 olarak bulundu. Mirzamani ve ark. (15) 1994-2003 yılları arasında

İran'da NK tanısı alan 20 olguda yapılan çalışmada, 4 (%20) DSÖ Tip2 (1978 DSÖ sınıflamasına göre), 16 (%80) DSÖ Tip3 olarak sınıflandırılmıştır. Robinson ve ark. (13) tarafından, 2000-2012 yılları arasında NK tanısı alan, İngiliz çalışmasında 67 olgudan 6 (%8,9) olgu skuamoz hücreli karsinom, 20 (%29,9) olgu diferansiye karsinom, 40 (%59,9) olgu nonkeratinize-undiferansiye karsinom, 1 (%1,5) olgu basoloid skuamoz hücreli karsinom olarak bulundu. Olgulardan 17'si (%25,4) uzak doğu Asyalıydı ve nonkeratinize-undiferansiye tip ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu. Stenmark ve ark. (103) tarafından 1985-2011 yılları arasında NK'lı olgularla yapılan bir Amerikan çalışmasında; 61 hastanın 17'si (%27,9) DSÖ Tip1, 22'si (%36,1) DSÖ Tip2, 22'si (%36,1) DSÖ Tip3 (1978 DSÖ sınıflamasına göre) olarak bulundu. Bu çalışmalar NK'nın DSÖ tipi yönünden çalışmamızla uyumludur.

Singhi ve ark. (99) 1985-2010 yılları arasında, NK'lı Amerikalı olgularla yaptığı çalışmada, 45 olgu mevcuttu ve bunların hepsi nonkeratinize NK'lı hastalardan oluşmaktaydı. Lin ve ark. (11) NK'lı olgularla çalışmasında, 1993-2010 arasındaki 108 olguluk ABD grubunda 4 (%3,7) keratinize (DSÖ Tip1), 100 (%92,6) nonkeratinize (DSÖ Tip2), 4 (%3,7) bazoloid tip olgu mevcut olarak bulmuştur. Olguların 77'si (%71,3) Asya kökenli, 25'i (%23,1) beyaz ırktandı. Çin grubundaki 86 olgunun 84'ü (%97,6) nonkeratinize (DSÖ Tip2), 1'i (%1,2) keratinize, 1'i (%1,2) basoloid tipte bulunmuştur. Bu çalışmalar NK'nın DSÖ tipi yönünden çalışmamızla uyumlu değildir.

Biz çalışmamızdaki 56 hastanın 33 tanesinin sigara ve alkol kullanım bilgilerine ulaştık ve 33 kişiden 27'sinde (%81,8) sigara kullanımı, 11'inde (%33,3) alkol kullanımı mevcuttu ve DSÖ tiplerine göre istatistiksel olarak fark yoktu. Lo ve ark. (10) çalışmasında DSÖ Tip1 NK'lı hastalarda daha fazla sigara ve alkol kullanımı olduğunu bildirdi. Mirzamani ve ark. (15) tarafından NK'lı olgularla yapılan çalışmada 20 hastanın 7'sinde (%35) sigara kullanımı mevcuttu. Stenmark ve ark. (103) tarafından NK'lı olgularla yapılan çalışmada 61 hastanın 24'ünde (%39,3) sigara kullanımı mevcut, 36'sında (%59) mevcut değil ve 1 (%1,6) kişinin ise sigara kullanım verisi bulunamamıştır. Lin ve ark. (11) çalışmasında, ABD grubunda verilerine ulaşılabilen 95 olgudan sigara kullanımı 28 olguda(%29,5) mevcut iken 67 (%70,5) mevcut olarak bulunmuştur.

Bizim çalışmamızdaki 56 kişinin 37'si (%66,1) erkek, 19'u (%33,1) kadındı. Kadın erkek oranları 1,94/1'di. Ortalama yaş ise 48,38 ±14,37 idi ve hasta yaşları daha ziyade 30-60 yaş bandı arasındaydı. 8 DSÖ Tip1 hastamızın ortalama yaşı 58,13±12,94, 48 Tip2 hastamızın ise 46,75±14,06 olarak bulduk ve DSÖ Tip1 hastalar daha yaşlıydı ve istatistiksel olarak

anlamlı bulundu. Lo ve ark. (7) çalışmasında da hasta yaşları bizim çalışmamıza benzer şekilde 30-60 arasındaydı. 30 vakanın 22'si (%73,3) erkek, 8'i (%26,7) kadın olarak bulunmuştur. Erkek/kadın oranı 2,75/1'di. Laantri ve ark. (14) arkadaşları tarafından NK'lı olgularla yapılan çalışmada, 70 hastanın ortalama yaşı 39,65 bulundu ve hastaların yaşları birinci pik 11-20, ikinci pik 51-60 yaşları arasında olmak üzere bimodal dağılım göstermekte ve erkek, kadın oranı 2,33/1 olarak bulunmuştur. Mirzamani ve ark. (15) tarafından NK'lı olgularla yapılan çalışmada 20 hastanın 16'sı erkek, 4'ü kadındı. Erkek/kadın oranı 4/1'tü. Hastaların 14 tanesi 31-59 yaşları arasındaydı. Robinson ve ark. (13) tarafından NK'lı olgularla yapılan çalışmada 67 hastanın 49'u (%73,1) erkek, 18'i (%26,9) kadın, ortala yaş 48 ve erkek/kadın oranı ise 2,72 olarak bildirildi. Bu oranlardan ortalama hasta yaşı bizim çalışmamızda da 48'dir ve diğer oranlar da bizim bulduğumuz oranlara yakındır. Stenmark ve ark. (103) tarafından NK'lı olgularla yapılan çalışmada 61 hastanın 40'ı (%65,6) erkek, 21'i (%34,4) kadın, erkek kadın oranı bizim çalışmamıza yakın şekilde 1,90 olarak bulunmuştur.

Sonuç olarak NK'lı olgularda yüksek sıklıkta EBV birlikteliği saptanırken daha az sıklıkta HPV varlığı tespit ettik.

SONUÇLAR

Trakya Üniversitesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalında nazofarenks kanserli olgularda Epstein Barr virüs ve Human Papilloma virüs birlikteliğini tespit etmek amacıyla yaptığımız bu çalışmada aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir:

1- NK'lı 56 olgudan 41 olgu (%73,2) EBV pozitiftir.

2- NK'lı 56 olgudan 3 olgu (%5,4) HPV pozitiftir.

3- Epstein Barr virüs ve HPV koenfeksiyonu bir olguda saptandı fakat bu birliktelik istatistiksel olarak anlamlı değildir.

4- Nazofarenks kanserli olguların 8'i (%14,3) histopatolojik olarak Tip1, 48'i (%85,7) histopatolojik Tip2 olarak sınıflandırıldı.

5- Ortalama hasta yaşı 48 olarak bulunmuştur. Olguların 30-60 yaş arasında daha sık olduğu gözlendi.

6- Epstein Barr virüs pozitif olan 41 olgudan 37 olgu (%90,2) DSÖ Tip2, 4 olgu (%9,8) DSÖ Tip1 olarak bulunmuştur.

7- Human Papilloma virüs pozitif 3 olgunun hepsi (%100) DSÖ Tip2 olarak bulunmuştur.

8- Sigara kullanım verilerine ulaşılan 33 olgudan 25 olguda (%81,8) sigara kullanımı mevcutken 8 olguda (%18,2) değildir. Sigara kullanımı ile HPV, EBV ve histolojik tip arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

9- Alkol kullanım verilerine ulaşılan 33 olgudan 11 olguda (%33,3) alkol kullanımı mevcutken, 22 olguda (%66) değildir. Alkol kullanımı ile HPV, EBV ve histolojik tip arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

ÖZET

Nazofarenks kanseri nazofarenksi döşeyen epitelyal hücreler tarafından meydana getirilen bir kanserdir. Dünyada en fazla Güney Çin'de görüldüğü bilinmektedir. Etyopatogenezinde genetik ve çevresel faktörlerle birlikte özellikle Epstein Barr virüs enfeksiyonu etkisi üzerinde durulmaktadır. Human Papilloma virüs ise daha ziyade servikal, anogenital ve orofaringeal kanserlerle ilişkili bulunmuştur. Bu çalışmanın amacı nazofarenks kanserli olgularda Epstein Barr virüs ve Human Papilloma virüs varlığının ve sıklığının gösterilmesidir.

1999-2013 yılları arasında nazofarenks kanseri tanısı alan 19'u kadın, 37'si erkek 56 hastada in situ hibridizasyon yöntemi kullanarak yaptığımız çalışmada; erkek hastalarda nazofarenks kanseri, istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla bulunmuştur. 56 hastanın 8 tanesi Dünya Sağlık Örgütü Tip1, 48 tanesi Dünya Sağlık Örgütü Tip2 olup Dünya Sağlık Örgütü Tip1 hastaların yaş ortalaması 58 iken Tip2 hastalarda 46 idi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. 56 olgunun 41'inde (%73,2) Epstein Barr virüs pozitif, 3 (%5,4) kişide Human Papilloma virüs pozitif, 1 (%2,4) kişide koenfeksiyon mevcuttu. 41 Epstein Barr virüs pozitif hastanın 37'si (%90,2) Dünya Sağlık Örgütü Tip2, 4'ü (%9,8) Dünya Sağlık Örgütü Tip1 olarak bulunmuştur. Human Papilloma virüs pozitif 3 hastanın hepsi (%100) Dünya Sağlık Örgütü Tip2 olarak bulunmuştur.

Bu çalışma nazofarenks kanserinin Epstein Barr virüs ile yakın ilişkili olduğunu, Human Papilloma virüs ile ise ilişkili olmadığını göstermiştir.

Anahtar kelimeler: Nazofarenks kanseri, Epstein Barr virüs enfeksiyonu, Human Papilloma virüs Tip16, Human Papilloma virüs Tip18

THE EVALUATION OF THE ASSOCIATION BETWEEN THE PRESENCE OF HUMAN PAPILLOMA VIRUS AND EPSTEIN BARR VIRUS AND THE PRESENCE OF TUMOR IN PATİENTS WITH NASOPHARYNGEAL CARCINOMA

SUMMARY

Nasopharyngeal cancer is originated from epithelial cells lining the inner face of the nasopharynx. In the world they are known to occur most frequently in South China. Along with genetic and environmental factors in the etiopathogenesis, the effect of Epstein Barr virus infection is especially emphasized. The Human Papillomavirus has been rather associated with cervical, anogenital and oropharyngeal cancers. The aim of this study is to evaluate Epstein Barr virus and Human Papillomavirus presence and frequency in patients with nasopharyngeal cancer.

In our study using in-situ method of hybridization, between the years 1999-2013, in 56 patients diagnosed for nasopharyngeal carcinoma and consisting of 19 female and 37 male, nasopharyngeal carcinoma in male patients, was found to be statistically significantly more frequent. Out of 56 patients 8 were world health organization type 1, 48 were world health organization type 2 and the world health organization type 1 group had mean age of 58 years while that of world health organization type 2 was 46 years. This was statistically significant. In 41 of 56 cases (73,2%) Epstein Barr virus was positive, in 3 (5.4%) cases Human Papillomavirus was positive and in 1 case (2,4%) coinfection was present. Amongst 41 Epstein Barr virus -positive patients, 37 (90,2%) were found to be world health organization Type 2, and 4 (9,8%) were found to be world health organization Type 1. All 3 (100%) cases of the Human Papillomavirus -positive patients, were found to be world health organization Type 2.

This study is has shown that nasopharyngeal cancer is closely related to Epstein Barr virus and that it is not associated with Human Papillomavirus.

Key words: Nasopharyngeal carcinoma, in situ hybridisation, Epstein Barr virus infection, Human Papillomavirus type 16, Human Papillomavirus type 18

KAYNAKLAR

1. Wei IW. Nazofarenks kanseri (çeviri: E. Özyar, A. Aydın). Korkut N (Editör). Byron J. Bailey and Jonas T. Johnson Baş boyun cerrahisi-Otolarengoloji'de. Ankara, Güneş Tıp Kitap Evi; 2011:1657-71.

2. Jia WH, Huang QH, Liao J, Ye W, Shugart YY, Liu Q, et al. Trends in incidence and mortality of nasopharyngeal carcinoma over a 20-25 year period (1978/1983-2002) in Sihui and Cangwu counties in southern China. BMC Cancer 2006;6:178.

3. Chang ET, Adami HO. The enigmatic epidemiology of nasopharyngeal carcinoma. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2006;15(10):1765-77.

4. Woods RSR, O'Regan EM, Kennedy S, Martin C, O'Leary JJ, Timon C. Role of human papillomavirus in oropharyngeal squamous cell carcinoma: A review. World J Clin Cases 2014;2(6):172-93.

5. Gillison ML, Koch WM, Capone RB, Spafford M, Westra WH, Wu L, et al. Evidence for a causal association between human papillomavirus and a subset of head and neck cancers. J Natl Cancer Inst 2000;92(9):709-20.

6. Ang KK, Harris J, Wheeler R, Weber R, Rosenthal DI, Nguyen-Tan PF, et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. N Engl J Med 2010;363(1):24-35.

7. Lo EJ, Bell D, Woo J, Li G, Hanna EY, El-Naggar AK, et al. Human papillomavirus & WHO type I nasopharyngeal carcinoma. Laryngoscope 2010;120(4):1990-7.

8. Maxwell JH, Kumar B, Feng FY, McHugh JB, Cordell KG, Eisbruch A, et al. HPV-positive/p16-positive/EBV-negative nasopharyngeal carcinoma in white North Americans. Head Neck 2010;32(5):562-7.

9. Punwaney R, Brandwein MS, Zhang DY, Urken ML, Cheng R, Park CS, et al. Human papillomavirus may be common within nasopharyngeal carcinoma of Caucasian Americans: investigation of Epstein-Barr virus and human papillomavirus in eastern and western nasopharyngeal carcinoma using ligation-dependent polymerase chain reaction. Head Neck 1999;21(1):21-9.

10. Giannoudis A, Ergazaki M, Segas J, Giotakis J, Adamopoulos G, Gorgoulis V, et al. Detection of Epstein-Barr virus and human papillomavirus in nasopharyngeal carcinoma by the polymerase chain reaction technique. Cancer Lett 1995;89(2):177-81.

11. Lin Z, Khong B, Kwok S, Cao H, West RB, Le QT, et al. Human papillomavirus etected in nasopharyngeal carcinomas in white Americans but not in endemic Southern Chinese patients. Head Neck 2014;36(5):709-14.

12. Dogan S, Hedberg ML, Ferris RL, Rath TJ, Assaad AM, Chiosea SI. Human papillomavirus and Epstein-Barr virus in nasopharyngeal carcinoma in a low-incidence population. Head Neck 2014;36(4):511-6.

13. Robinson M, Suh YE, Paleri V, Devlin D, Ayaz B, Pertl L, et al. Oncogenic human papillomavirus-associated nasopharyngeal carcinoma: an observational study of correlation with ethnicity, histological subtype and outcome in a UK population. Infect Agent Cancer 2013;8(1):30.

14. Laantri N, Attaleb M, Kandil M, Naji F, Mouttaki T, Dardari R, et al. Human papillomavirus detection in moroccan patients with nasopharyngeal carcinoma. Infect Agent Cancer 2011;6(1):3.

15. Mirzamani N, Salehian P, Farhadi M, Tehran EA. Detection of EBV and HPV in nasopharyngeal carcinoma by in situ hybridization. Exp Mol Pathol 2006;81(3):231-4.

16. Tyan YS, Liu ST, Ong WR, Chen ML, Shu CH, Chang YS. Detection of Epstein-Barr virus and human papillomavirus in head and neck tumors. J Clin Microbiol 1993;31(1):53-6.

17. Richard L. Drake, A. Wayne Vogl, Adam W. M. Mitchell, Gray's Anatomy for Students 2nd ed. Elsevier; 2009:1398-409.

18. Fehmi D, Harun D, Orhan G, Gülsen A, Abdurrahman A, Endoskopik nazofarengoskopi ile nazofarenks kanseri araştırılması. K.B.B. ve Baş Boyun Cerrahisi Dergisi 1997;5:30-3.

19. Özyar E, Hoşal AŞ. Nazofarenks Neoplazmları. Çelik O (Editör). Kulak burun boğaz hastalıkları ve baş boyun cerrahisi'nde. İzmir: Asya Tıp Kitabevi; 2007:657-74.

20. Collins SL. Oral kavite, orafarinks, farinks duvarı ve farinksin yassı hücreli karsinomları (çeviri: E. Üstündağ). Ballenger JJ, Snow JB (çeviri editörü: Şenocak D). Otorinolaringoloji, baş ve boyun cerahisi'nde. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 1996:249-368.

21. Vlantis AC, Van Hasselt A. Anatomy of the nasopharynx. In: Gleason M, Browning GG, Burton MJ, Hibbert J, Jones NS, Lund VJ, Luxon LM, Watkinson JC (Eds). Scott-brown's otorhinolaryngelogy, head and neck surgery. 7th ed. Vol. 2, London: Hodder education; 2008:2107-15.

22. Sivanandan R, Fee EW. Nazofarinksin benign ve malign tümörleri (çeviri: Çaylan R). Koç C(Çeviri Editörü). Cummings otolaringolojide baş ve boyun cerrahisi'nde. Ankara: Güneş Kitabevi; 2007:1669-84.

23. Chan AT. Nasopharyngeal carcinoma. Ann Oncol 2010;21(7):308-12.

24. Wang Y, Zhang Y, Ma S. Racial differences in nasopharyngeal carcinoma in the United States. Cancer Epidemiol 2013;37(6):793-802.

25. Woo JKS, Van Hasselt A. Nasopharyngeal carcinoma. In: Gleason M, Browning GG, Burton MJ, Hibbert J, Jones NS, Lund VJ, Luxon LM, Watkinson JC (Eds). Scott-brown's otorhinolaryngelogy, head and neck surgery. 7th ed. Vol. 2, London: Hodder education; 2008:2445-74.

26. Lee AW, Foo W, Mang O, Sze WM, Chappell R, Lau WH, et al. Changing epidemiology of nasopharyngeal carcinoma in Hong Kong over a 20-year period (1980-99): an encouraging reduction in both incidence and mortality. Int J Cancer 2003;103(5):680-5.

27. Hsu C, Shen YC, Cheng CC, Hong RL, Chang CJ, Cheng AL. Difference in the incidence trend of nasopharyngeal and oropharyngeal carcinomas in Taiwan: implication from age-period-cohort analysis. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2006;15(5):856-61.

28. Tse LA, Yu IT, Mang OW, Wong SL. Incidence rate trends of histological subtypes of nasopharyngeal carcinoma in Hong Kong. Br J Cancer 2006;95(9):1269-73.

29. Akyol G. Nazofarenks Kanserlerinin Histopatolojik Özellikleri, KBB ve BBC Dergisi 2003;11(1): 33–7.

30. Huang DP, Lo KW, van Hasselt CA, Woo JK, Choi PH, Leung SF, et al. A region of homozygous deletion on chromosome 9p21-22 in primary nasopharyngeal carcinoma. Cancer Res 1994;54(15):4003-6.

31. Lo KW, Teo PM, Hui AB, To KF, Tsang YS, Chan SY, et al. High resolution allelotype of microdissected primary nasopharyngeal carcinoma. Cancer Res 2000;60(13):3348-53.

32. Lo KW, To KF, Huang DP. Focus on nasopharyngeal carcinoma. Cancer Cell 2004;5(5):423-8.

33. Hui AB, Lo KW, Leung SF, Teo P, Fung MK, To KF,et al. Detection of recurrent chromosomal gains and losses in primary nasopharyngeal carcinoma by comparative genomic hybridisation. Int J Cancer 1999;82(4):498-503.

34. Hildesheim A, Apple RJ, Chen CJ, Wang SS, Cheng YJ, Klitz W, et al. Association of HLA class I and II alleles and extended haplotypes with nasopharyngeal carcinoma in Taiwan. J Natl Cancer Inst 2002;94(23):1780-9.

35. Lu CC, Chen JC, Jin YT, Yang HB, Chan SH, Tsai ST. Genetic susceptibility to nasopharyngeal carcinoma within the HLA-A locus in Taiwanese. Int J Cancer 2003;103(6):745-51.

36. Feng BJ, Huang W, Shugart YY, Lee MK, Zhang F, Xia JC, et al. Genome-wide scan for familial nasopharyngeal carcinoma reveals evidence of linkage to chromosome 4. Nat Genet 2002;31(4):395-9.

37. Hu SP, Day NE, Li DR, Luben RN, Cai KL, Ou-Yang T, et al. Further evidence for an HLA-related recessive mutation in nasopharyngeal carcinoma among the Chinese. Br J Cancer 2005;92(5):967-70.

38. Tiwawech D, Srivatanakul P, Karalak A, Ishida T. Cytochrome P450 2A6 polymorphism in nasopharyngeal carcinoma. Cancer Lett 2006;241(1):135-41.

39. Cao Y, Miao XP, Huang MY, Deng L, Hu LF, Ernberg I, et al. Polymorphisms of XRCC1 genes and risk of nasopharyngeal carcinoma in the Cantonese population. BMC Cancer 2006;6:167.

40. Yuan JM, Wang XL, Xiang YB, Gao YT, Ross RK, Yu MC. Preserved foods in relation to risk of nasopharyngeal carcinoma in Shanghai, China. Int J Cancer 2000;85(3):358-63.

41. Thompson LD. Update on nasopharyngeal carcinoma. Head Neck Pathol 2007;1(1):81-6.

42. Wei KR, Xu Y, Liu J, Zhang WJ, Liang ZH. Histopathological classification of nasopharyngeal carcinoma. Asian Pac J Cancer Prev 2011;12(5):1141-7.

43. Müller E, Beleites E. The basaloid squamous cell carcinoma of the nasopharynx. Rhinology 2000;38(4):208-11.

44. World Health Organization Classification of Tumours, Pathology & Genetics Head and Neck Tumours, Lyon, 2005.

45. Karasalihoğlu AR. Kulak burun boğaz hastalıkları ve baş-boyun cerrahisi, 3. Baskı, Ankara: Güneş Kitbevi, 2003:221-2.

46. Malone JP, Robbins KT. Oral kavite, farenks ve özofagus karsinomları (çeviri: Özlügedik S). Önerci M, Korkmaz H (Editörler) K. J. LEE, Essential Otolaryngology Baş ve Boyun Cerrahisi'nde. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2012:708-39.

47. Lee AW, Foo W, Law SC, Poon YF, Sze WM, O SK, et al. Nasopharyngeal carcinoma: presenting symptoms and duration before diagnosis. Hong Kong Med J 1997;3(4):355-61.

48. Ho HC, Ng MH, Kwan HC, Chau JC. Epstein-Barr-virus-specific IgA and IgG serum antibodies in nasopharyngeal carcinoma. Br J Cancer 1976;34(6):655-60.

49. Chien YC, Chen JY, Liu MY, Yang HI, Hsu MM, Chen CJ et al. Serologic markers of Epstein- Barr virus infection and nasopharyngeal carcinoma in Taiwanese men. N Engl J Med 2001;345:1877-82.

50. Cheng WM, Chan KH, Chen HL, Luo RX, Ng SP, Luk W, et al. Assessing the risk of nasopharyngeal carcinoma on the basis of EBV antibody spectrum. Int J Cancer 2002;97:489-92

51. Lo YM, Chan LY, Chan AT, Leung SF, Lo KW, Zhang J, et al. Quantitative and temporal correlation between circulating cell-free Epstein-Barr virus DNA and tumor recurrence in nasopharyngeal carcinoma. Cancer Res 1999;59(21):5452-5.

52. Lo YM, Chan AT, Chan LY, Leung SF, Lam CW, Huang DP, et al. Molecular prognostication of nasopharyngeal carcinoma by quantitative analysis of circulating Epstein-Barr virus DNA. Cancer Res 2000;60(24):6878-81.

53. Lin JC, Chen KY, Wang WY, Jan JS, Liang WM, Tsai CS, et al. Detection of Epstein-Barr virus DNA in the peripheral-blood cells of patients with nasopharyngeal carcinoma: relationship to distant metastasis and survival. J Clin Oncol 2001;19(10):2607-15.

54. Cheng SH, Jian JJ, Tsai SY, Chan KY, Yen LK, Chu NM, et al. Prognostic features and treatment outcome in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma following concurrent chemotherapy and radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998;41(4):755-62.

55. Wei WI, Yuen AP, Ng RW, Ho WK, Kwong DL, Sham JS. Quantitative analysis of plasma cell-free Epstein-Barr virus DNA in nasopharyngeal carcinoma after salvage nasopharyngectomy: a prospective study. Head Neck 2004;26(10):878-83.

56. Chong VF, Mukherji SK, Ng SH, Ginsberg LE, Wee JT, Sham JS, O'Sullivan B. Nasopharyngeal carcinoma: review of how imaging affects staging. J Comput Assist Tomogr 1999;23(6):984-93.

57. Chong VF, Fan YF, Khoo JB. Nasopharyngeal carcinoma with intracranial spread: CT and MR characteristics. J Comput Assist Tomogr 1996;20(4):563-9.

58. Fang FM, Leung SW, Wang CJ, Su CY, Lui CC, Chen HC, et al. Computed tomography findings of bony regeneration after radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma with skull base destruction: implications for local control. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999;44(2):305-9.

59. Emami B, Sethi A, Petruzzelli GJ. Influence of MRI on target volume delineation and IMRT planning in nasopharyngeal carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003;57(2):481-8.

60. Yen RF, Hung RL, Pan MH, Wang YH, Huang KM, Lui LT, et al. 18-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography in detecting residual/recurrent nasopharyngeal carcinomas and comparison with magnetic resonance imaging. Cancer 2003;98(2):283-7.

61. A companion to the seventh editions of the AJCC cancer staging manuel and handbook second edition. American joint committie on cancer 2012.

62. Lee AW, Foo W, Law SC, Poon YF, O SK, Tung SY, et al. Staging of nasopharyngeal carcinoma: from Ho's to the new UICC system. Int J Cancer 1999;84(2):179-87.

63. Ozyar E, Yildiz F, Akyol FH, Atahan IL. Comparison of AJCC 1988 and 1997 classifications for nasopharyngeal carcinoma. American Joint Committee on Cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999;44(5):1079-87.

64. Cheng JC, Chao KS, Low D. Comparison of intensity modulated radiation therapy (IMRT) treatment techniques for nasopharyngeal carcinoma. Int J Cancer 2001;96(2):126-31.

65. Ang KK. Adevances in the treatment of head and neck cancer. In: Cox JD, Ang KK (Eds). Radiation Oncology. 9th ed. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2010:161-349.

66. Lee N, Xia P, Quivey JM, Sultanem K, Poon I, Akazawa C, et al. Intensity-modulated radiotherapy in the treatment of nasopharyngeal carcinoma: an update of the UCSF experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002;53(1):12-22.

67. Kwong DL, Pow EH, Sham JS, McMillan AS, Leung LH, Leung WK, et al. Intensity-modulated radiotherapy for early-stage nasopharyngeal carcinoma: a prospective study on disease control and preservation of salivary function. Cancer 2004;101(7):1584-93.

68. Lu TX, Mai WY, Teh BS, Zhao C, Han F, Huang Y, et al. Initial experience using intensity-modulated radiotherapy for recurrent nasopharyngeal carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004;58(3):682-7.

69. Franchin G, Vaccher E, Talamini R, Gobitti C, Minatel E, Politi D, et al. Nasopharyngeal cancer WHO type II-III: monoinstitutional retrospective analysis with standard and accelerated hyperfractionated radiation therapy. Oral Oncol 2002;38(2):137-44.

70. Wolden SL, Zelefsky MJ, Kraus DH, Rosenzweig KE, Chong LM, Shaha AR, et al. Accelerated concomitant boost radiotherapy and chemotherapy for advanced nasopharyngeal carcinoma. J Clin Oncol 2001;19(4):1105-10.

71. Jian JJ, Cheng SH, Tsai SY, Yen KC, Chu NM, Chan KY, et al. Improvement of local control of T3 and T4 nasopharyngeal carcinoma by hyperfractionated radiotherapy and concomitant chemotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002;53(2):344-52.

72. Kostakoglu L, Uysal U, Ozyar E, Hayran M, Uzal D, Demirkazïk FB, Kars A, Atahan L, Bekdik CF. Monitoring response to therapy with thallium-201 and technetium-99m-sestamibi SPECT in nasopharyngeal carcinoma. J Nucl Med 1997;38(7):1009-14.

73. Sarisahin M, Cila A, Ozyar E, Yıldız F, Turen S. Prognostic significance of tumor volume in nasopharyngeal carcinoma. Auris Nasus Larynx 2011;38(2):250-4.

74. Lin JC, Jan JS, Hsu CY, Liang WM, Jiang RS, Wang WY. Phase III study of concurrent chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for advanced nasopharyngeal carcinoma: positive effect on overall and progression-free survival. J Clin Oncol 2003;21(4):631-7.

75. Ma J, Mai HQ, Hong MH, Min HQ, Mao ZD, Cui NJ, et al. Results of a prospective randomized trial comparing neoadjuvant chemotherapy plus radiotherapy with radiotherapy alone in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. J Clin Oncol 2001;19(5):1350-7.

76. Chi KH, Chang YC, Guo WY, Leung MJ, Shiau CY, Chen SY, et al. A phase III study of adjuvant chemotherapy in advanced nasopharyngeal carcinoma patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002;52(5):1238-44.

77. Oh JL, Vokes EE, Kies MS, Mittal BB, Witt ME, Weichselbaum RR, et al. Induction chemotherapy followed by concomitant chemoradiotherapy in the treatment of locoregionally advanced nasopharyngeal cancer. Ann Oncol 2003;14(4):564-9.

78. Chua DT, Sham JS, Au GK. A concurrent chemoirradiation with cisplatin followed by adjuvant chemotherapy with ifosfamide, 5-fluorouracil, and leucovorin for stage IV nasopharyngeal carcinoma. Head Neck 2004;26(2):118-26.

79. McMillan AS, Pow EH, Leung WK, Wong MC, Kwong DL. Oral health-related quality of life in southern Chinese following radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. J Oral Rehabil 2004;31(6):600-8.

80. Ho WK, Wei WI, Kwong DL, Sham JS, Tai PT, Yuen AP, et al. Long-term sensorineural hearing deficit following radiotherapy in patients suffering from nasopharyngeal carcinoma: A prospective study. Head Neck 1999;21(6):547-53.

81. Pow EH, McMillan AS, Leung WK, Kwong DL, Wong MC. Oral health condition in southern Chinese after radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma: extent and nature of the problem. Oral Dis 2003;9(4):196-202.

82. Leung SF, Zheng Y, Choi CY, Mak SS, Chiu SK, Zee B, et al. Quantitative measurement of post-irradiation neck fibrosis based on the young modulus:description of a new method and clinical results. Cancer 2002;95(3):656-62.

83. Cheng SW, Ting AC, Lam LK, Wei WI. Carotid stenosis after radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2000;126(4):517-21.

84. Lee AW, Kwong DL, Leung SF, Tung SY, Sze WM, Sham JS, et al. Factors affecting risk of symptomatic temporal lobe necrosis: significance of fractional dose and treatment time. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002;53(1):75-85.

85. Lin YS, Jen YM, Lin JC. Radiation-related cranial nerve palsy in patients with nasopharyngeal carcinoma. Cance 2002;95(2):404-9.

86. Cheung M, Chan AS, Law SC, Chan JH, Tse VK. Cognitive function of patients with nasopharyngeal carcinoma with and without temporal lobe radionecrosis. Arch Neurol 2000;57(9):1347-52.

87. Lee PW, Hung BK, Woo EK, Tai PT, Choi DT. Effects of radiation therapy on neuropsychological functioning in patients with nasopharyngeal carcinoma. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1989;52(4):488-92.

88. Kwong DL, Sham JS, Au GK, Chua DT, Kwong PW, Cheng AC, et al. Concurrent and adjuvant chemotherapy for nasopharyngeal carcinoma: a factorial study. J Clin Oncol 2004;22(13):2643-53.

89. Chua DT, Sham JS, Kwong DL, Wei WI, Au GK, Choy D. Locally recurrent nasopharyngeal carcinoma: treatment results for patients with computed tomography assessment. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998;41(2):379-86.

90. Gözde Y, Mustafa C, Ferah Y, Stereotaktik vücut radyoterapisi, Hacettepe Tıp Dergisi 2011;42:74-81.

91. Yau TK, Sze WM, Lee WM, Yeung MW, Leung KC, Hung WM, et al. Effectiveness of brachytherapy and fractionated stereotactic radiotherapy boost for persistent nasopharyngeal carcinoma. Head Neck 2004;26(12):1024-30.

92. Xiao J, Xu G, Miao Y. Fractionated stereotactic radiosurgery for 50 patients with recurrent or residual nasopharyngeal carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001;51(1):164-70.

93. Le QT, Tate D, Koong A, Gibbs IC, Chang SD, Adler JR, 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.

94. Chua DT, Sham JS, Kwong PW, Hung KN, Leung LH. 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.

95. Erensoy S, Zeytinoğlu A. Epstein-barr virus. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (Editörler). Enfeksiyon hastalıkları ve mikrobiyolojisi'nde. İstanbul: Nobel tıp Kitabevi; 2008:1672-9.

96. Johannsen EC, Kaye KM. Epstein barr virus. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R (Eds). Mandell, Douglas and Bennett's principles and practise of infectious diseases. Philadelphia: Elsevier; 2010:1989-2010.

97. Bonnez W, Reichman RC. Papillomaviruses. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R (Eds). Mandell, Douglas and Bennett's principles and practise of infectious diseases. Philadelphia: Elsevier; 2010:2035-49.

98. Genden EM, Sambur IM, de Almeida JR, Posner M, Rinaldo A, Rodrigo JP, et al. Human papillomavirus and oropharyngeal squamous cell carcinoma: what the clinician should know. Eur Arch Otorhinolaryngol 2013;270(2):405-16.

99. Singhi AD, Califano J, Westra WH. High-risk human papillomavirus in nasopharyngeal carcinoma. Head Neck 2012;34(2):213-8.

100. Smeets SJ, Hesselink AT, Speel EJ, Haesevoets A, Snijders PJ, Pawlita M, et al. A novel algorithm for reliable detection of human papillomavirus in paraffin embedded head and neck cancer specimen. Int J Cancer 2007;121(11):2465-72.

101. Thavaraj S, Stokes A, Guerra E, Bible J, Halligan E, Long A, et al. Evaluation of human papillomavirus testing for squamous cell carcinoma of the tonsil in clinical practice. J Clin Pathol 2011;64(4):308-12.

102. Rosai J. Rosai and Akerman's surgical pathology. 9th ed. Philadelphia: Mosby, 2004:37-72.

103. Stenmark MH, McHugh JB, Schipper M, Walline HM, Komarck C, Feng FY, et al. Nonendemic HPV-positive nasopharyngeal carcinoma: association with poor prognosis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2014;88(3):580-8.

EKLER

EK 1

T.C. TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU Edirne, Türkiye

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYIBAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	TÜTF-GOKAEK 2013/110	
	PROTOKOL ADI	Nazofarenks Kanserli Olgularda Human Papilloma Virüs ve Eppstein Barr Virüsünün Varlığının Tümörle Birlikteliğine Göre Değerlendirilmesi	
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI / ADI	Prof. Dr. Abdullah TAŞ	
	ARAŞTIRMA MERKEZİ		
	DESTEKLEYİCİ		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	Tek Merkez Ulusal	Çok Merkez Uluslararası
KARAR BİLGİLERİ	**Karar No: 11/ 04**	**Tarih:22.05.2013**	
	Üniversitemiz Tıp Fakültesi Kulak, Burun ve Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Abdullah TAŞ'ın sorumluluğunda yapılması planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Araş. Gör. Dr. İlhan ALTEKİN'in tez çalışmasının araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, araştırmaya ilişkin giderlerin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödetilmediği koşullarda gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel standartlar açısından sakınca bulunmadığına mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.	
ETİK KURUL BİLGİLERİ			
ÇALIŞMA ESASI	Helsinki Bildirgesi, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TÜTF-GOKAEK Yönergesi		

ÜYELER

Ünvan/Ad/ Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki(*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Ülfet VATANSEVER ÖZBEK Başkan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D	K	E☐ H☒	E☒ H☐	
Yrd. Doç. Dr. Esin KARLIKAYA Başkan Yardımcısı	Tıp Tarihi ve Etik	T.Ü.T.F. Tıp Tarihi ve Etik A.D.	K	E☐ H☒	E☒ H☐	
Prof. Dr. Ç. Hakan KARADAĞ Üye	Tıbbi Farmakoloji.	T.Ü.T.F Tıbbi Farmakoloji A.D	E	E☐ H☒	E☒ H☐	
Yrd. Doç. Dr. F. Nesrin TURAN Üye	Biyoistatistik	T.Ü.T.F. BiyoistatistikA.D.	K	E☐ H☒	E☒ H☐	
Yrd. Doç. Dr. Hilmi TOZKIR Üye	Tıbbi Genetik	T.Ü.T.F. Tıbbi Genetik A.D.	E	E☐ H☐	E☐ H☐	İzinli
Doç. Dr. Hasan ÜMİT Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E☐ H☐	E☐ H☐	
Doç. Dr. Selma Arzu VARDAR Üye	Fizyoloji	T.Ü.T.F. Fizyoloji A.D.	K	E☐ H☒	E☒ H☐	
Doç. Dr. Sedat ÜSTÜNDAĞ Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E☐ H☐	E☐ H☐	İzinli
Doç. Dr. Burcu TOKUÇ Üye	Halk Sağlığı	T.Ü.T.F. Halk Sağlığı A.D.	K	E☐ H☒	E☒ H☐	
Prof. Dr. Koray ELTER Üye	Kadın Hastalıkları ve Doğum	T.Ü.T.F. Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.	E	E☐ H☒	E☒ H☐	
Yrd. Doç. Dr. Rugül KÖSE ÇINAR Üye	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F. Ruh Sağ. ve Has. A.D.	K	E☐ H☐	E☐ H☐	İzinli
Prof. Dr. Recep YAĞIZ Üye	Kulak, Burun ve Boğaz Hastalıkları	T.Ü.T.F. K.B.B. Hast. A.D.	E	E☐ H☐	E☐ H☐	
Doç. Dr. Atakan SEZER Üye	Genel Cerrahi	T.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.D.	E	E☐ H☒	E☒ H☐	
Doç. Dr. Berkan DEMİRAL Üye		T.Ü. İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi	E	E☐ H☒	E☒ H☐	
Avukat Baki KURNAZ Üye		T.Ü. Rektörlüğü	E	E☐ H☐	E☐ H☐	İzinli

*Araştırma ile ilişki
**Toplantıda Bulunma

Prof. Dr. Recep YAĞIZ
Dekan a.
Dekan Yardımcısı

EK 2

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ SÖZLEŞMESİ

PROJE NO :	**2013-97**
PRJ NİTELİĞİ :	**Tıpta Uzmanlık**

1- PROJE BAŞLIĞI

Nazofarenks Kanserli Olgularda Human Papilloma Virus ve Ebstain Barr Virüsünün Varlığının Tümörle Birlikteliğine Göre Değerlendirilmesi

2- PROJE PERSONELİ

	Adı ve Soyadı	Unvanı	Telefon (İş)
Proje Yöneticisi :	Abdullah TAŞ	Prof. Dr.	Tel:
Araştırmacılar :	İlhan ALTEKİN	Dr.	Cep: 533 560 00 96
	Ömer YALÇIN	Doç. Dr.	Fax:

3-

PROJE BÜTÇESİ

Teçhizatın Tanımı : Detay listesi ektedir. — **Fiyatı (TL)**

Ekonomik Kod		
	03.2 Tüketime Yönelik Mal ve Malzeme Alımları	23.640,00 TL
	03.3 Yolluklar	
	03.5 Hizmet Alımları	1.000,00 TL
	03.7 Menkul Mal, Gayrimaddi Hak Alım,Bakım ve Onarım Giderleri	
	06.1 Mamul Mal Alımları	
TOPLAM ÖDENEK		**24.640,00 TL**

4- PROJENİN GELİŞİMİ :

1.Projenin Kabul Tarihi:25.06.2013	4. I. Rapor Tarihi :03.01.2014	Sonuç : ..... (+ / -)
2. Projenin Başlama Tarihi :03.07.2013	5. II. Rapor Tarihi :	Sonuç : ..... (+ / -)
3.Projenin Bitiş Tarihi:	6. III. Rapor Tarihi :	Sonuç : ..... (+ / -)
4.Projenin Süresi:12 Ay	7. IV. Rapor Tarihi :	Sonuç : ..... (+ / -)
	8.V. Rapor Tarihi :	Sonuç : ..... (+ / -)
	9.Sonuç Raporu Tarihi:03.07.2014	Sonuç : ..... (+ / -)

5- İLGİLİ BÖLÜM VE FAKÜLTE : Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı

6- PROJENİN UYGULANMASI :

1. Bu proje 2547 sayılı YÖK Kanununun 4684 sayılı Kanunla değişik 58.maddesi gereğince, Yükseköğretim Kurumları Bilimsel Araştırma Projeleri Hakkında Yönetmelik ve Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Uygulama Yönergesi çerçevesinde yürütülür.
2. Proje süresinde ve harcama fasıllarında Rektörlük onayı alınmadan değişiklik yapılamaz.
3. Proje Yöneticisi her 6 ayın sonunda gelişme raporunu, Bölüm Başkanlığı ve ilgili Dekanlık veya Enstitü Müdürlüğü aracılığı ile Rektörlüğe iletmekle yükümlüdür.
4. Projelerden alınan teçhizat tüm öğretim üyelerinin kullanımına açıktır.
5. Bir ay geçtiği halde gelişme raporu verilmemiş veya süresi bitmiş olup süre uzatımı talebinde bulunulmamış projeler iptal edilir. Bakiye ödenek, BAP Komisyonu tarafından kabul edilecek yeni projelere tahsis edilir veya diğer projelere aktarılır.

Adı ve Soyadı	İmza	Tarih
Proje Yöneticisi : Prof. Dr. Abdullah TAŞ		4.7.2013

Komisyon Başkanı

Prof. Dr. Süleyman PİŞKİN
Rektör Yardımcısı