

T.C. KAMU HASTANELERİ KURUMU  
İZMİR İLİ KAMU HASTANELER BİRLİĞİ GÜNEY SEKRETERLİĞİ  
İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA  
HASTANESİ  
KBB KLİNİĞİ

**Primeri Bilinmeyen Servikal Lenf Nodu Metastazlı  
Hastalarda Panendoskopi ve PET-CT'nin Tanısal Önemi**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Ahmet Ata ECE**

**TEZ DANIŞMANI**

**Doç. Dr. Sedat ÖZTÜRKCAN**

**İZMİR**

**2014**



T.C. KAMU HASTANELERİ KURUMU  
İZMİR İLİ KAMU HASTANELER BİRLİĞİ GÜNEY SEKRETERLİĞİ  
İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA  
HASTANESİ  
KBB KLİNİĞİ

**Primeri Bilinmeyen Servikal Lenf Nodu Metastazlı  
Hastalarda Panendoskopi ve PET-CT'nin Tanısal Önemi**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Ahmet Ata ECE**

**TEZ DANIŞMANI**

**Doç. Dr. Sedat ÖZTÜRKCAN**

**İZMİR**

**2014**

## ÖNSÖZ

*Asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimini paylaşmakta oldukça cömert davranan Klinik eğitim sorumlumuz Doç. Dr. Ercan PINAR' a, asistanlığımın ilk bir yılında beraber çalışma fırsatı bulduğum III. KBB Klinik şefi Prof. Dr. İ.Semih ÖNCEL 'e, yaklaşık iki buçuk yıldır bilgi ve deneyimini bizimle paylaşan Doç. Dr. Sedat ÖZTÜRKCAN 'a, ilk üç yıлымda görevli olan ve emeklerini saygıyla andığım uzmanlarımız Doç. Dr. Çağlar ÇALLI ve Op. Dr. Özge Eryiğit ÇÖKMEZ' e, asistanlık yıllarım boyunca bilgi ve deneyimlerini bizimle paylaşan uzmanlarımız Op. Dr.Bekir TATAR' a, Op. Dr. Abdulkadir İMRE' ye, rotasyon eğitimleri sürecinde beraber çalışma fırsatı bulduğum saygı değer hocalarımız ve uzmanlarımız Prof. Dr.Hüseyin KATILMIŞ, Doç. Dr.H. Kazım ÖNAL, Op. Dr.Seçil ARSLANOĞLU, Doç. Dr.Murat SONGU, Doç. Dr.Hale ASLAN, Op. Dr.Yılmaz ÖZKUL, Op. Dr.Aylin KOPAR, Op. Dr.Ejder CİĞER, Op. Dr.Erdem EREN, Uzm. Dr.Yüksel OLGUN' na ve son bir yıldır bizimle birlikte olup klinik bilgi ve deneyimlerini paylaşan Doç. Dr.İbrahim ALADAĞ' a eğitim sürecimde harcadıkları emek için saygı ve teşekkürlerimi sunarım.*

*4,5 yıl boyunca beraber çalışma fırsatı bulduğum asistan arkadaşlarım Dr. Onur GÜNDOĞAN, Dr. Ali Cihan YİĞİTER, Dr. Rıdvan DURAN, Dr. Aynur NURİYEVA, Dr. Elif DİNÇER, Dr. Düzgün ATEŞ, Dr. Akif İŞLEK ve adını burada yazamadığım tüm asistan arkadaşlarıma paylaştığımız tüm güzel ve sıkıntılı anlar için teşekkür ederim.*

*Son olarak; bu dünyada uzman olduğumu göremeyen ama beni başka bir dünyadan izlediğine inandığım babam Halil İbrahim ECE' ye, her zaman bana destek olan annem Emine ECE ve ablam Işıl Olcay ÇAMKIRAN' a,bana olan desteğini hiç esirgemeyen eşim Ferda ECE' ye ve artık her daim neşe kaynağım olan oğlum Kaan' a var oldukları ve yanımda oldukları için minnetimi sunarım.*

Ahmet Ata ECE

İzmir,2014

## İÇİNDEKİLER

|  |      |
|--|------|
| <u>ÖNSÖZ</u> .....   | i    |
| <u>İÇİNDEKİLER</u> .....                                   | ii   |
| <u>TABLolar DİZİNİ</u> .....                               | iv   |
| <u>ŞEKİLLER DİZİNİ</u> .....                               | v    |
| <u>KISALTMA LİSTESİ</u> .....                              | vi   |
| <u>ÖZET</u> .....  | viii |
| <u>SUMMARY</u> .....                                       | x    |
| <u>1.GİRİŞ</u> .....                                       | 1    |
| <u>2. GENEL BİLGİLER</u> .....                             | 3    |
| 2.1.Boyun Anatomisi.....                                   | 3    |
| 2.2.Lenfatik Sistem.....                                   | 7    |
| 2.3.Baş Boyun Görüntüleme Yöntemleri.....                  | 16   |
| 2.3.1.Ultrasonografi.....                                  | 16   |
| 2.3.2.Bilgisayarlı Tomografi.....                          | 17   |
| 2.3.3.Manyetik Rezonans Görüntüleme.....                   | 17   |
| 2.3.4.Pozitron Emisyon Tomografisi.....                    | 18   |
| 2.3.4.1.Temel Fiziksel Prensipler.....                     | 21   |
| 2.3.4.2.Temel Görüntüleme Prensipleri.....                 | 22   |
| 2.3.4.3.Dedektör ve Kristal Yapıları.....                  | 22   |
| 2.3.4.4.PET Görüntüleme Ajanları ve Kullanım Alanları..... | 23   |
| 2.3.4.5.FDG Tutulumunda Temel Prensipler.....              | 24   |
| 2.3.4.6.PET Görüntülemenin Klinik Avantajları.....         | 27   |

|  |    |
|--|----|
| 2.3.4.7.PET-CT Uygulamaları.....                                     | 27 |
| 2.3.4.8.Kantifikasyon.....   | 28 |
| 2.3.4.9.Baş Boyun kanserli Hastalarda Normal PET Bulguları.....      | 28 |
| 2.3.4.10.FDG-PET/CT nin Baş Boyun Kanserli Hastalarda Kullanımı..... | 29 |
| 2.4.Primeri Bilinmeyen Baş Boyun Tümörleri.....                      | 32 |
| 2.4.1.Diagnostik Yaklaşım.....                                       | 35 |
| 2.4.1.1.Hastanın Yaşı.....   | 35 |
| 2.4.1.2.Anamnez.....   | 35 |
| 2.4.1.3.Kitlenin Lokalizasyonu.....                                  | 36 |
| 2.4.1.4.Fizik Muayene.....   | 37 |
| 2.4.1.5.Tanısal Testler.....   | 39 |
| 2.4.1.6.Panendoskopi, Eksizyonel Biyopsi, Boyun Diseksiyonu.....     | 45 |
| <u>3.MATERYAL ve METOD</u> .....                                     | 47 |
| <u>4.BULGULAR</u> .....  | 49 |
| <u>5.TARTIŞMA</u> .....  | 59 |
| <u>6.SONUÇ</u> .....   | 66 |
| <u>KAYNAKLAR</u> .....   | 67 |

## TABLolar DİZİNİ

|  | <u>Sayfa</u> |
|--|--------------|
| Tablo 1: Nümerik lenf bezi sınıflama sistemi   | 12           |
| Tablo 2: 2010 AJCC Servikal Lenf Nodu Sınıflandırma Sistemi  | 15           |
| Tablo 3: Farklı Kristal Materyallerinin Özellikleri  | 23           |
| Tablo 4: En Sık Kullanılan Pozitron Salıcısı Radyonüklidler  | 24           |
| Tablo 5: Olguların Yaş Gruplarına Göre Dağılımı  | 49           |
| Tablo 6: Cinsiyete Göre Hasta Dağılımı   | 49           |
| Tablo 7: İİAB Histopatolojik Tanısına Göre Dağılım   | 50           |
| Tablo 8: Son Histopatolojik Tanıya Göre Dağılım  | 51           |
| Tablo 9: Servikal Lenf Nodu Metastaz Bölgeleri Ve Primer Odaklar İle İlişkileri  | 52           |
| Tablo 10: PET-CT'nin Panendoskopi Öncesinde Ve Sonrasında Yapıldığı Hastalaradaki Primer Odak Bölgeleri  | 53           |
| Tablo 11: PET-CT'nin Panendoskopide Primer Odak Saptanan Bölgelerdeki Başarı Oranları  | 54           |
| Tablo 12: Çalışma Bazındaki Sonuçlar   | 55           |
| Tablo 13: Çalışma Bazında Primer Lezyon Lokalizasyonlarına Göre Sonuçlar   | 56           |
| Tablo 14: Panendoskopi Bölgelerindeki Primer Tanıya Göre PET- CT, Panendoskopi ve PET-CT+ Panendoskopi Yöntemlerinin Karşılaştırmalı Sonuçları | 57           |

## ŞEKİLLER DİZİNİ

|  | Sayfa |
|--|-------|
| <b>Şekil.1:</b> Boyun Üçgenleri  | 4     |
| <b>Şekil.2:</b> Boyun Anatomik Mesafeleri.                                 | 5     |
| <b>Şekil.3:</b> Lenf Nodu  | 8     |
| <b>Şekil.4:</b> Baş ve Boynun Sağ Yandan (A) ve Sol Yandan (B) Çizimi      | 11    |
| <b>Şekil.5:</b> Baş ve Boynun Sol Anterior Oblik Projeksiyondan Görünümü   | 13    |
| <b>Şekil.6:</b> Pozitron Etkileşimleri                                     | 21    |
| <b>Şekil.7:</b> Flor-18 ile İşaretli Fluoro-2-Deoksi-D-Glukoz (FDG).       | 25    |
| <b>Şekil.8:</b> FDG Uptake'inin Değişik Basamakları İçin Kompartman Modeli | 26    |
| <b>Şekil.9:</b> Metastatik Lenf Nodlarının Görüntülenmesi                  | 44    |



## KISALTMALAR

|                     |  |
|---------------------|--|
| AJCC                | : American Joint Commitee on Cancer                |
| Akc.                | : Akciğer  |
| (B <sup>+</sup> )   | : Pozitron   |
| (B <sup>-</sup> )   | : Negatron   |
| Böb.                | : Böbrek   |
| BGO                 | : Bizmut Germanyum Oksit                           |
| BaF <sub>2</sub>    | : Baryum Florid                                    |
| CCA                 | : Ana Karotis Arter                                |
| CT/BT               | : Computerized Tomography / Bilgisayarlı Tomografi |
| DK                  | : Dil Kökü   |
| ECA                 | : Eksternal Karotis Arter                          |
| EJV                 | : Eksternal Juguler Ven                            |
| <sup>18</sup> F-FDG | : 18-Floro-Florodeoksiglukoz                       |
| GSO                 | : Gadolinyum Silikat Oksit                         |
| GUT                 | : Glukoz Taşıyıcı Protein                          |
| İCA                 | : İnternal Karotis Arter                           |
| İİAB                | : İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi                   |
| İJV                 | : İnternal Juguler Ven                             |
| LAP                 | : Lenfadenopati                                    |
| LSO                 | : Lutesyum Silikat Oksit                           |
| LYSO                | : Lutesyum Yitrium Silikat Oksit                   |
| MMP                 | : Matriks Metalloproteinazlar                      |

|                 |  |
|-----------------|--|
| MR              | : Manyetik Rezonans Görüntüleme                    |
| NaI(Tl)         | : Talyum karışımı Sodyum İyot                      |
| Naz.            | : Nazofarenks                                      |
| NÖD             | : Negatif Öngörü(prediktif) Değeri                 |
| PBK             | : Primeri Bilinmeyen Karsinom                      |
| PET             | : Pozitron Emisyon Tomografisi                     |
| PNS             | : Paranasal Sinüs                                  |
| PO(-)           | : Primer Odak Saptanamayan                         |
| PÖD             | : Pozitif Öngörü(prediktif) Değeri                 |
| Pr.S            | : Priform Sinüs                                    |
| RHK             | : Renal Hücreli Karsinom                           |
| SCC             | : Skuamöz Hücreli Karsinom/ Yassı Hücreli Karsinom |
| SCM             | : Sternokleidomastoid Kas                          |
| SUR             | : Standardize Edilmiş Uptake Oranı                 |
| SUV             | : Standardize Edilmiş Uptake Değeri                |
| T               | : Tonsil   |
| TB              | : Tükürük Bezi                                     |
| $t_f \ddot{U}2$ | : Fiziksel Yarı ömür                               |
| US/USG          | : Ultrasonografi                                   |
| (v)             | : Nötrino  |
| YSO             | : Yttrium Okzosilikat                              |
| YD              | : Yumuşak Doku                                     |

## **Primeri Bilinmeyen Servikal Lenf Nodu Metastazlı Hastalarda Panendoskopi ve PET-CT'nin Tanısal Önemi**

### **ÖZET**

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı primeri bilinmeyen servikal lenf nodu metastazlı olan hastalarda primer odağı tespit etmek amacıyla yapılan panendoskopi ve PET-CT uygulamalarının primer odak tespitindeki başarı oranlarını karşılaştırmaktır.

**Yöntem:** Kliniğimizde 01.01.2006-01.10.2013 yılları arasında primeri bilinmeyen servikal lenf nodu metastazlı kesin tanısı alarak panendoskopi ve FDG PET-CT tetkiki yapılan hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. FDG PET-CT ile primer odak tespit edilen ve patolojik incelemeyle bu tanı doğrulanan hastalar, panendoskopi yapılan ve patolojik incelemeyle primer odak tespit edilen hastalar ile FDG PET-CT ve panendoskopinin beraber yapıldığı primer odak tespit edilen hastalar karşılaştırıldı. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalarda yüksek çözünürlüklü 3D-LSO PET tarayıcı ve 6 kesitli multislice CT'den oluşan Hi-Rez Biograph 6 (Siemens Medical Solutions, Biograph 6, IL, Chicago, USA) PET-CT sistemi kullanılarak görüntüleme yapıldı. Panendoskopi sırasında dil kökü, tonsil, nazofarenks ve piriform sinüs bölgelerinden kör ve yönlendirilmiş biyopsiler alındı. Verilerin analizinde IBM SPSS ver. 22 ve MedCalc ver. 12 programları kullanılmış, Pearson Chi-Square( $k^2$  testi), Fisher's Exact Test ve McNemar Testleri kullanılmıştır. Tüm testler için  $p < 0,05$  anlamlı,  $p > 0,05$  anlamsız olarak kabul edilmiştir.

**Bulgular:** Çalışmamızda yer alan 43 hastanın 11' i kadın (%25,6), 32'si erkekti (%74,4). Kadın hastaların yaş ortalaması 62,45, erkek hastaların 61'di. Olgularda en sık tutulum bulunan servikal bölge düzey II'ydi. En sık saptanan histopatolojik tip skuamöz hücreli karsinomdu. Panendoskopide en sık primer odak saptanan bölgeler dil kökü ve tonsildi. Çalışmamızdaki 7 hastada primer tümör odağı klavikula altında saptanmış ve PET-CT bunların tamamını primer odak lehine doğru olarak tespit etmiştir. Çalışmamızda elde edilen verilerle primer yerleşim yerini belirlemede PET-CT'nin duyarlılığı %62,5, özgüllüğü %81,8, PÖD %90,9 ve NÖD %42,8; Panendoskopinin duyarlılığı %68,75, özgüllüğü %100, PÖD %100 ve NÖD %52,4;

PET-CT+Panendoskopinin duyarlılığı %93,75, özgüllüğü %81,8, PÖD %93,75 ve NÖD %81,8 olarak bulunmuştur.

**Sonuç:** PET-CT'nin primeri bilinmeyen servikal lenf nodu metastazlı hastalarda tanısal yaklaşım algoritmasının ilk basamağında yer alması gerektiği düşüncesindeyiz. Buna göre İİAB'si sonucu malignite yönünde pozitif gelen, fizik muayenesinde primer olabilecek herhangi bir odak saptanamayan hastalarda PET-CT, tüm vücudu aynı anda tarayarak senkron ikicil tümörleri ve uzak primer odakları bulabilir aynı zamanda bir sonraki basamakta panendoskopi eşliğinde yönlendirilmiş biyopsiler alınmasına yardımcı olabilir. PET-CT ve panendoskopinin kombine edilmesi primer odak tespitinde en yüksek başarıyı sağlayan tanısal yaklaşım metodudur.

**Anahtar Kelimeler:** Primeri bilinmeyen servikal lenf nodu metastazları, PET-CT, Panendoskopi, Tanısal Değer

## **Diagnostic Importance Of Panendoscopy and PET-CT In Patients With Primary Unknown Cervical Lymph Node Metastases**

### **SUMMARY**

**Purpose:** Purpose of this study is to compare success rates in primary tumor detection of panendoscopy and PET-CT applications realized to detect primary tumor in patients with cervical lymph node metastases of unknown primary tumors.

**Materials and methods:** Patients who underwent panendoscopy and FDG PET-CT researches after being established a final diagnosis with cervical lymph node metastases of unknown primary tumors between 01.01.2006-01.10.2013 in our clinic are evaluated retrospectively. Patients with detected primary tumor through FDG PET-CT and whose diagnosis are confirmed during pathological examination, patients who underwent panendoscopy and with detected primary tumor through pathological examination, patients who underwent FDG PET-CT and panendoscopy together and with detected primary tumor are compared. Imaging is realized through Hi-Rez Biograph 6 PET-CT system which consists of high resolution 3D-LSO PET scanner and 6-slice multislice CT (Siemens Medical Solutions, Biograph 6, IL, Chicago, USA) for all patients included in the study. Blind and guided biopsies are conducted on tongue base, tonsil, nasopharynx and pyriform sinus regions during panendoscopy. In the analysis of data, IBM SPSS ver. 22 and MedCalc ver. 12 programs are used, Pearson Chi-Square( $k^2$  test), Fisher's Exact Test and McNemar Tests are used.  $p < 0,05$  is accepted as significant and  $p > 0,05$  is accepted as insignificant in all tests.

**Results:** Of 43 patients in our study, 11 of them (25,6%) are women and 32 of them (74,4%) are men. The average age of women is 62,45 and the average age of men is 61. Cervical region with most frequent uptake finding in the case is level II. Most frequently detected histopathologic type is squamous cell carcinoma. Most frequently primary tumor detected regions in panendoscopy is tongue base and tonsil. In our study, primary tumor center is detected under clavicle in 7 patients and PET-CT detected all of these positive with primary tumor. In our study, according to the data obtained, in the detection of location of primary tumor, sensitivity of PET-

CT is of 62,5%, specificity 81,8%, PPV 90.9% and NPV 42.8%; sensitivity of panendoscopy is of 68,75%, specificity 100%, PPV 100% and NPV 52.4%; sensitivity of PET-CT+panendoscopy is of %93,75, specificity 81,8%, PPV 93.75% and NPV 81,8%.

**Conclusion:** We think PET-CT should be at the first step of diagnostic approach algorithm for the patients with cervical lymph node metastases of unknown primary tumors. According to this, for patients with positive result for malignancy as a result of FNAB and no detection of any tumor that may turn into primary tumor in the physical examination, PET-CT may find synchronous secondary tumors and distant primary tumors while scanning the whole body simultaneously and may help at the next step with guided biopsies together with panendoscopy. Combining PET-CT and panendoscopy is the approach method with most success in the detection of primary tumor.

**Keywords:** Cervical lymph node metastases of unknown primary tumors, PET-CT, Panendoscopy, Diagnostic value

## 1.GİRİŞ ve AMAÇ

Primeri bilinmeyen tümörler primer yeri belirlenemeyen ancak histolojik olarak metastaz olduğu teşhis edilen tümörlerdir. Primeri bilinmeyen metastatik servikal lenf nodları tüm baş-boyun kanserlerinin %3-5'ni oluştururlar. Bu olgularda fizik muayeneyi takiben radyolojik incelemeler, baş-boyun bölgesinin bilgisayarlı tomografi (CT/BT) ve/veya magnetik rezonans incelemeleri, panendoskopi ile tümör olma olasılığı yüksek bölgelerden biyopsi ve tanısal amaçlı tonsillektomi yapılmalıdır. Öncelikle palpe edilebilen tüm sahalara, özellikle dil corpusu, dilkökü ve tonsiller palpe edilip submukozal bir kitle araştırılır. Daha sonra nazofaringoskopi, direkt laringoskopi, ösefagoskopi ve bronkoskopi uygulanır. Bu muayeneler sırasında şüpheli tüm sahalardan biopsi alınır. Eğer hiçbir mukozal anormallik saptanamazsa kitlenin boyundaki yerleşimi ve lenfatik drenaj gözönünde bulundurularak “yönlendirilmiş” biopsiler alınır. Bu biopsiler okült primerlerin en sık yerleştiği yerler olan Rosenmüller fossalar, dilkökü, piriform sinüsler ve tonsillerden alınmalıdır. Tonsil biyopsisi ipsilateral tonsillektomi yoluyla yapılır. Özellikle tonsil başta olmak üzere, orofarenks yerleşimli malignitelerin fizik muayenede, bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme (MR) gibi yöntemleri kullanılarak yapılan incelemelerde, tümör saptanamayacak boyutlarda iken bile boyuna metastaz yapabileceği bildirilmiştir. Bu olguların büyük çoğunluğunun histopatolojik tanısı skuamoz hücreli karsinomdur (1-3).

18-Floro-Florodeoksiglukoz (18F-FDG) kolay ulaşılabilir, hızlı ve duyarlı, yüksek rezolüsyonlu tomografik görüntüler sağlar. Bu nedenle, Pozitron emisyon tomografisinin (PET), çeşitli maligniteli hastaların değerlendirilmesinde güçlü bir görüntüleme yöntemi olarak etkinliği kanıtlanmıştır. Ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi, magnetik rezonans görüntüleme gibi radyolojik görüntüleme yöntemleri ile karşılaştırıldığında PET moleküler bir görüntüleme tekniği olarak hastalıkların erken evrelerinde ve konvansiyonel yöntemlere göre yapısal değişiklikler oluşmadan önce tanınmasını sağlar. PET, güvenli, tüm vücudun kısa bir sürede görüntülenmesini sağlayan, invazif olmayan bir metottur. Metalik implantlardan etkilenmez ve immun sistemi baskılanmış hastalar gibi düşükün hastalarda dahi yapılabilir (4).

Onkolojik hastaların değerlendirilmesinde şu ana kadar çıkan yayınların büyük bir çoğunluğunda PET radyofarmasötiği olarak 18-Floro-Florodeoksiglukoz (18F-FDG) kullanılmaktadır. FDG kolay bulunabilmesi, yarı ömrünün uygun olması, malign lezyonlarda yüksek konsantrasyonda tutulması nedeni ile dünyada en çok kullanılan PET ajanıdır(4).

18F-FDG PET-CT invazif olmayan, tüm vücut tarama özelliği olan, tüm işlemin tek günde tamamlanabildiği, görüntü kalitesi iyi bir fonksiyonel görüntüleme yöntemidir(5).

Kanser hücrelerinde metabolik aktivite ve glukoz kullanımı, diğer hücelere oranla belirgin olarak artmıştır. Bir glukoz analogu olan 18F Floro-Deoksi- Glukoz (18F-FDG), glukoz gibi hücre içine girerek metabolize olabilmekte ancak yapısal farklılığı nedeni ile metabolitleri hücre içinde birikmektedir.(4) Pozitron emisyon tomografi ise doku perfüzyonu ve metabolizmasını görüntüleme için kullanılabilen bir tanı yöntemidir.(5) Pozitron emisyon tomografi ile FDG'nin birlikte kullanılarak kanser hücrelerinin artan metabolik aktivitelerinin görüntülenebileceği ve primer kanser odağı bulunamayan metastatik lenf nodu hastalarında, bu tanı yöntemi ile %40-70 arasında değişen oranlarda primer kanserin saptanabileceği bildirilmiştir.(4,5)

Bu çalışmanın amacı, primeri bilinmeyen servikal lenf bezi metastazlarında primer odağın saptanması tedavi planlaması açısından oldukça önemli olduğundan kliniğimizde operasyon öncesi primer odak tayini amacıyla FDG PET-CT tetkiki istenen servikal lenf bezi metastazı olan hastalarda panendoskopi yapılmasının tanısal değerinin, FDG PET-CT tetkiki yapılması ile kıyaslanmasını sağlamaktır.



## 2.GENELBİLGİLER

### 2.1.BOYUN ANATOMİSİ

Boyun kafa ile vücut arasında bir köprü oluşturması, çok sayıda hayati yapı içermesi ve bu oluşumların sıkışık bir alanda yerleşmiş olması nedeniyle anatomik açıdan karmaşık bir bölgedir. Boyun, hava ile yemek pasajı, majör kan damarları, sinirler ve spinal kord gibi yapıları içerir ve bu yapıların kafa ile vücut arasında bağlantısını sağlar. Lenf nodu metastaz bölgelerinin iyi değerlendirilebilmesi için burada sadece boyun bölgelerinden bahsedeceğiz.

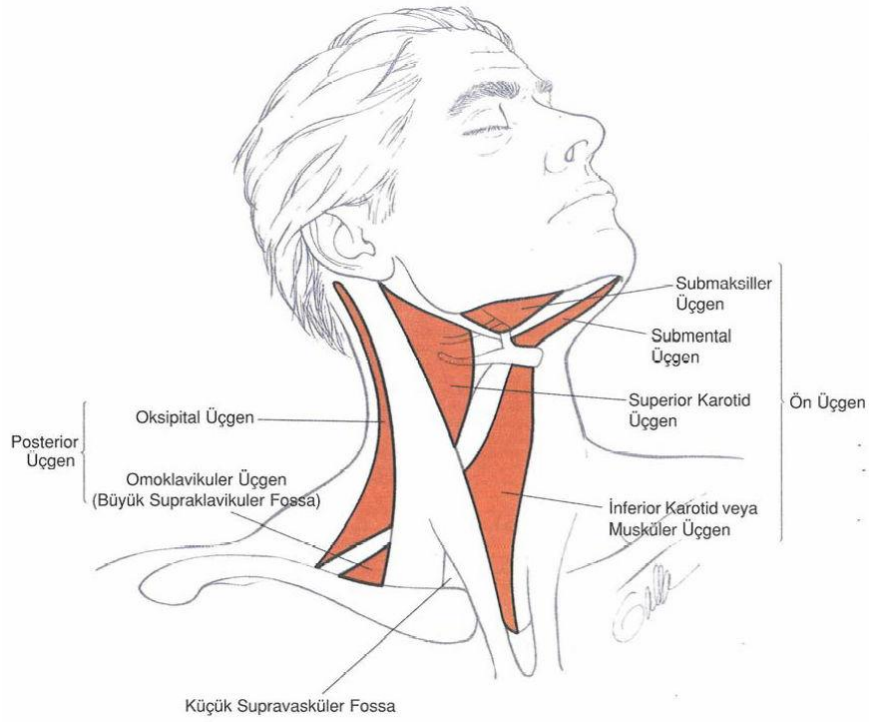
#### **Boyun Üçgenleri:**

Anatominin kolay anlaşılması ve lenfatik metastazların sistematik olarak değerlendirilmesi amacıyla boyun, bölgelere ayrılarak incelenir. Bu bölgeler boyun üçgenleri olarak adlandırılır. Boyun her biri omohyoid ve diğastrik kasları ile daha küçük üçgenlere bölünür, yukarıda mandibula aşağıda klavikula ile sınırlandırılır, SCM tarafından anterior ve posterior bölgelere ayrılmıştır (6,7) (Şekil.1).

**Posterior Üçgen:** Önde SCM, arkada trapezius kası ve aşağıda klavikula ile sınırlandırılır. Omohyoid kas ile oksipital üçgen ve supraklavikular üçgene ayrılır.

- Oksipital üçgen: Oksipital üçgenin yukarıdan aşağıya semispinalis kapitis, splenius kapitis, levator skapula ve skalenus medius kaslarının oluşturduğu mükümler bir döşemesi vardır.
- Supraklavikular üçgen: Klavikulanın üstünde bulunur (7).

**Anterior Üçgen:** Arkada SCM, önde boyun orta hattı ve yukarıda mandibula ile sınırlıdır. Submental, diğastrik, karotis ve mükümler üçgenlere ayrılır (7, 8).



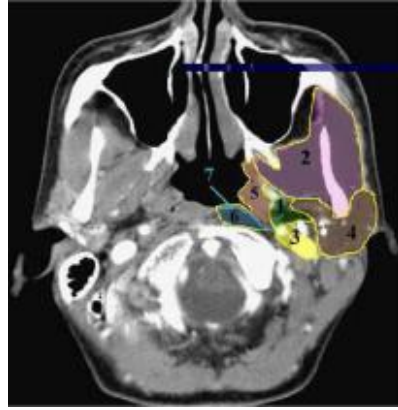
**Şekil.1:** Boyun Üçgenleri

- Submental üçgen: Digastrik kasın anterior karnı, boyun orta hattı ve hyoid kemik submental üçgenin sınırlarını belirler. Myohiyoid kas tarafından döşenir.
- Digastrik üçgen: Digastrik üçgenin sınırları yukarıda mandibula ve digastrik kasın her iki karnı tarafından belirlenir. Ayrıca, stilohyoid kas, digastrik kasın posterior karnı ile birlikte bulunur. Üçgenin döşemesini milohyoid ve hipoglossal kaslar oluşturur. Submandibular tükürük bezi submandibular üçgen olarak da tanımlanan bu alanın temel özelliğidir.
- Karotis üçgeni: Karotis üçgeninin sınırları arkasında SCM, yukarıda digastrik kasın posterior karnı ve aşağıda omohyoid kas tarafından belirlenir. Tabanı farinksin konstriktör kasları ile döşenir. Karotis kılıfının yapılarını, İCA, ECA, CCA, İJV ve dallarını, vagal sinir ve dallarını içerir.
- Musküler üçgen: Musküler üçgen yukarıdan omohyoid kas, aşağıdan SCM ve boyunun orta hattı ile sınırlıdır. Döşemesini infrahyoid kaslar yapar. Bu kasların derininde tiroid ve paratiroid bezler, trakea ve özefagus ile devam eden larinks bulunur. Hyoid kemik infrahyoid kasların üst bağlantısını oluşturur (7).

### **Anatomik Mesafeler:**

Boyun bölgesi mesafeler şeklinde tanımlanır. Boyunda yüzey servikal fasya ve derin servikal fasya bulunur (9-11). Bazı mesafeler suprahyoid bölgeye sınırlı iken çoğu mesafe hyoid üstü ve altı her iki bölgeyi de tutar. Boyun iki majör mesafe (ön ve arka üçgen) ve daha çok küçük mesafelere ayrılabilir (11). (Şekil.2)

**Şekil.2:** Boyun Anatomik Mesafeleri



- 1- Parafaringeal mesafe
- 2- Mastikatör mesafe
- 3- Karotid mesafe
- 4- Parotis mesafesi
- 5- Mukozal mesafe
- 6- Perivertebral mesafe (ön bölüm)
- 7- Retrofarengeal mesafe

**Visseral mesafe:** Derin servikal fasya orta katmanı tabakalarının sardığı visseral mesafede hyoid üstünde orofarinks ve nazofarinks bulunur. Hyoid altında visseral mesafe pretrakeal mesafe olarak da adlandırılır (10, 12). Hyoid altında önünde strep kaslar, yanlarda karotid mesafeleri, arkada derin servikal fasyanın orta katmanı ile komşudur. Bu orta katman kafa tabanından hyoide, hyoidden üst mediastene kadar visseral tabakayı sarar (9-11). Hyoid altında visseral mesafe içinde tiroid, paratiroid, larinks, trakea, özafagus, reküren sinir ve sempatik zincir yer alır (11).

**Faringeal mukozal mesafe:** Mukoza, minör tükürük bezleri, Waldeyer halkası, lenf dokusu, üst-

orta konstrüktör kas, levatör palatini kas ve kartilaj östaki tüpü yer alır (11).

**Retrofaringeal mesafe:** Kafa tabanından T3 seviyesine kadar uzanır. Faringeal mukozal alan ile prevertebral alan arasındadır. Yağ ve lenf nodları içerir (13).

**Parafaringeal mesafe:** Kafa tabanından hiyoid kemik düzeyine kadar uzanır. Yağ, konnektif doku, internal maksiller ve assendan faringeal arter, İJV, 9-12 kafa sinirleri, pterygoid venöz pleksus içerir (14).

**Parotis mesafesi:** Parotis bezi, fasiyal sinir, lenf nodları, retromandibuler ven, ECA dalını içerir (14).

**Karotid mesafesi:** Karotid arter, İJV, lenf nodları, sempatik pleksus, orofarinks, 9-12 kraniyal sinirler yer alır. Kafa tabanından arkus aortaya kadar uzanır. Derin servikal fasya tüm tabakaları sarar (14).

**Mastikatör mesafe:** Mediyal ve lateral pterygoid kası, masseter ve temporalis kaslar parotis duktus proksimali, inferiyor alveolar arter, trigeminus V3 dalını içerir. Kafa tabanındaki kısmına infratemporal fossa adı verilir (14).

**Bukkal mesafe:** Yanak yağ yastıkçığı, lenf bezleri, minör tükrük bezleri bulunur ve fasiyal arter ile ven, parotis kanalı buradan geçer (14).

**Submandibular ve sublingual mesafe:** Miyohyoid kas iki mesafeyi birbirinden ayırır. Submandibular mesafede, submandibular tükrük bezi ve lenf bezleri bulunur. Sublingual mesafede, sublingual tükrük bezleri, lingual-hipoglossal sinirler, lingular arter yer alır (14).

**Perivertebral mesafe:** Vertebra korpusunu, eklerini, spinal kanalı, vertebral arter ve venleri, frenik siniri, brakiyal pleksus köklerini, paravertebral kasları içerir (14).

**Ön servikal mesafe:** Sınırlarını SCM önü, boyun orta hattı ve mandibula belirler (14).

**Arka servikal mesafe:** SCM kasının arka kısmı, trapezius kası ve klavikula tarafından oluşturulur. Lenf bezleri, preaksiller brakial pleksus ve IX kafa siniri bulunur (14).

## 2.2.LENFATİK SİSTEM

Lenfatik sistem; lenf nodları, mukoza yerleşimli lenfoid doku (baş ve boyundaki Waldeyer halkası), dalak ve timustan oluşur. Lenf sıvısı interselüler aralıktan lenfatik kanallar ile toplanır ve oldukça geniş bir lenfatik ağ ile taşınır. Lenfatik kanallar sıvıyı lenf nodlarına taşıyan afferent lenfatik damarları oluşturur. Lenf sıvısını periferik lenf nodlarından diğer lenf nodlarına efferent lenfatik damarlar taşır. Lenf sıvısı solda torasik kanal, sağda lenfatik kanal ile boyundaki büyük damarlara ulaşır (14,15).

### **Embriyoloji:**

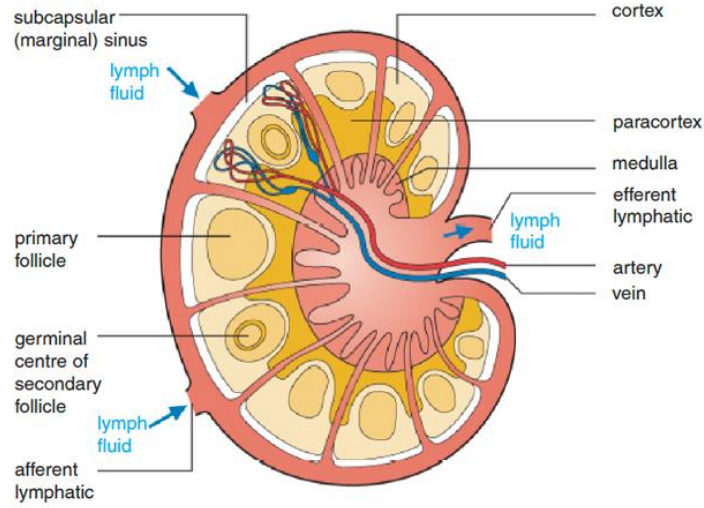
Lenfatik sistemin gelişimi tartışmalıdır. Embriyolojisi hakkında çok sayıda teori öne sürülmüştür. Florence Sabin 20.yy'ın başında, lenfatiklerin belli bazı lokalizasyonlardaki geniş santral damarların sürgünlerinden geliştiğini öne sürmüştür. Bu sürgünler kısa sürede kendi lenfatik karakterlerini gösterip primordiyal lenf keselerini oluşturmuşlardır. Sonradan keseler genişler birleşir ve embriyonun periferinde yeni sürgünler oluşturur (16). Huntington, McClure ve Kampmeier lenfatik sistemin mezenşimden geliştiğini ileri sürmüşlerdir. Lenfatiklerin embriyonun periferindeki mezenşimal boşlukların birbirine karışması ile oluştuğuna inanmaktaydılar. Bu lenfatik boşluklar sentripedal olarak diğer benzer boşluklarla birleşerek yayılırlar ve anastomozlar santraldeki venöz sistem yoluyla sağlanır (17,18).

Günümüzde en çok kabul bulan görüş Huntington, McClure ve Kampmeier'in görüşüne yakındır. Lenfatik sistemin venöz sistemden bağımsız olarak mezenşim içinde geliştiği ve iki sistem arasında daha sonra bağlantı olduğu ileri sürülmektedir (19). Lenf nodlarının lenfatik damar ağı ile çevrili mezenşimal hücrelerden geliştiği ileri sürülmüştür. Mezenşimal hücreler, lenfositlere, retiküler hücrelere ve fibroblastlara dönüşürler. Lenfositlerin çoğalması ile birlikte, çevre mezenşim bağ doku kapsülünü ve lenf nodu hilusunu oluşturur. Lenf nodu sinüsleri çevre lenfatik ağdan oluşur. Primer lenf nodları gestasyonun 3. ayında oluşurken, sekonder lenf nodları daha sonra, hatta doğumdan sonra oluşurlar (19).

### **Lenf nodu yapısı ve fonksiyonu:**

Lenf nodları gruplar veya zincirler halinde yerleşirler. Her bir lenf nodu grubuna gelen afferent lenfatik kanallar ayrı anatomik bölgeleri drene etmektedir. Lenf nodları lenf sıvısının mekanik filtrasyonuna ek olarak, antijenlerin tanınmasından ve lenfopoezden sorumludur. Efferent

kanallardan çıkan lenf sıvısı afferent kanallardaki lenf sıvısına göre lenfositlerden daha zengindir. Çoğu lenf nodu oval şekilli olup hilusunda hafif bir depresyon vardır. Hilus arteriyoller, venüller ve efferent lenfatik damarları içerir. Lenf nodu periferinden 6-25 afferent lenfatik damar girerken hilusta genellikle sadece 2 veya 3 efferent damar vardır (Şekil.3) (19).



**Şekil.3 : Lenf Nodu**

Lenf nodlarının antijenleri tanıyarak immün cevap oluşturan çeşitli spesifik hücrelerden oluşan kompleks bir yapısı vardır. Nodal yapı, anatomik bölge ve antijen yanıtına bağlı değişkenlik gösterir. Boyun ve mezenter gibi aktif antijen stimülasyonunun olduğu alanları drene eden lenf nodları daha geniş ve daha çok sayıda germinal merkez veya aktif lenfoid hücre üreten alan içerir (20,21).

Lenf sıvısı her bir lenf noduna afferent lenfatik damarlar yoluyla ulaşır. Lenf sıvısı lenf nodu içinde dolaşırken sırasıyla korteks, parakorteks ve medulla ile temas eder. Sonuçta, lenf sıvısı lenf nodunu hilustaki efferent lenf damarları yoluyla terk eder. Bu alanların herbirinin ayrı bir morfoloji ve fonksiyonu vardır. Lenf sıvısı noda antijenleri getirir ve antijen selüler immünitenin antikoları, T hücreleri, makrofajları ve humoral immünitenin aktive olmuş B hücreleri ile karşılaşır. Ek olarak, sinüslerin fagositik kısımları lenf sıvısını filtre ederek yabancı maddeleri temizler (20,21).

Lenfositlerin büyük kısmı lenf noduna afferent lenfatiklerden ziyade kan yolu ile gelir. Kan hilustan lenf noduna bir veya daha fazla arteriyol yoluyla gelir. Damarlar daha sonra medullada dallara ayrılır. Korteks ve parakortekste kapiller ağı oluşturur ve lenf nodunu venöz sistem yoluyla terk eder. Venöz sistem arteriyollere paralel seyrederek. Lenf nodu içindeki kan damarları

parakorteksteki postkapiller venüller dışında morfolojik olarak diğer organlara benzer. Postkapiller venüller yüksek endotelyal venül hücreleri ile döşenmiştir. Yüksek endotelyal venül hücrelerinin özelleşmiş lenfosit kabul edici reseptörleri vardır ve lenfositlerin dolaşımdaki kandan lenfoid dokuya migrasyonunu sağlar. Yüksek endotelyal venüller tonsiller doku, gastrointestinal yol gibi ekstranodal mukozal lenfoid dokuda da bulunur (20,21).

Lenf nodunun stroması, lenf nodu kapsülü, trabeküller, retiküler hücre ağı ve lenf nodunun ekstraselüler matriksini yapan fiberlerden oluşur. Bu fiberler kollajen fiberler tarafından desteklenmiştir ve birlikte lenfoid hücrelerin lenf nodu içinde kalması için destek görevi görürler. Kapsül ve trabeküllerin ana komponenti fibroblastlarken düz kas hücreleri, sinirler ve kan damarları da içerirler.

Korteks veya parakorteks B hücreli lenfositlerin aracılık ettiği humoral immünitinin yerleşim yeridir. Bu nedenle korteks büyük oranda B hücreleri içerir. Kortekste lenfoid folliküller (primer folliküller) bulunur. Primer folliküller stimüle edildiğinde reaktif germinal merkezleri (sekonder folliküller) oluştururlar. Sekonder folliküller küçük, matür, aktive olmamış B hücrelerinden oluşmuş bir periferel zon tarafından çevrelenmiştir (21). Bu lenfositler lenf noduna postkapiller venüller yoluyla girer ve aktive olmazsa birkaç saat içinde efferent lenfatikler ile dolaşıma katılır. Periferel manto zondaki B hücreli lenfositler antijenle stimüle olursa germinal zona göç ederler ve immünoblastlara dönüşürler. Kortekste ayrıca antijenlerin lenfositlere sunulmasında görevli dendritik retikülüm hücreleri ve az miktarda T hücreli lenfositler bulunur (20,21). Tecrübesiz B hücreleri antijen tarafından stimüle edildiğinde olgunlaşırlar ve aynı antijeni tanıyan birbirinin aynısı geniş bir hücre popülasyonu oluştururlar. Bu da histolojik olarak germinal merkezlerin ve periferel manto zonun sayı ve boyutunda artışa yol açar. Parakortikal alan veya derin korteks lenfoid folliküller arasında uzanan yoğun selüler bir subkortikal alandır. Postkapiller venüller ve lenfoid hücreler içerirler. Parakorteks selüler immünitinin ana yeridir (21).

T hücreler lenf nodlarına postkapiller yüksek endotelyal venüller yolu ile girerler. Aktive olmazlarsa birkaç saat içinde efferent lenfatiklerle lenf nodunu terk ederler. Aktive olurlarsa, T hücreler çoğalır, hücre kolonları oluştururlar ve perifere dağılırlar. T hücreleri 2 ana alt gruptan oluşur. T4 (yardımcı hücreler, CD4 hücreler) ve T8 (süpressör hücreler, CD8 hücreler).

Medulla lenfositlerden, plazmatoid lenfositlerden, matür plazma hücrelerinden oluşur ve plazma hücre proliferasyonunun ve antikor üretiminin ana yeridir. Plazma hücreleri ve prekürsörlerinden oluşan şeritler lenfosit, monosit, plazma hücreleri ve makrofajlar içeren geniş medüller sinüsler ile ayrılır (21). Antijen prezentasyonundan sorumlu monositik /histiyositik hücreler de periferel

dokulardan ve kemik iliğinden lenf noduna göç eder.

### **Lenf nodu metastazının yolları:**

Tümörün bazal membranı ve altında yatan bağ dokusunu invaze etme ve vasküler/lenfatik kanallara girebilme yeteneği matriks metalloproteinazlar (MMP) ve plazminojen aktivatörleri gibi ekstraselüler proteazların varlığına dayanır (22).

İnvaziv tümör hücreleri lenf nodlarına metastaz yaptığında lenfatiko-lenfatik yayılım ana yayılım yoludur. Tümör hücreleri lenf sıvısına geçtikten sonra afferent lenfatik damarlar yoluyla noda ulaşır. Hematojen ve venolenfatik yolla da tümör hücreleri lenf nodu hilusundan geçip postkapiller parakortikal venüllerin yüksek endotelial hücreleri aracılığı ile lenf nodlarının merkezine ulaşabilir (23). Bu mekanizma, izole tümör metastazlarının afferent lenfatiklerden uzak, parakortikal zonda izlenmesinden sorumludur.

Tümör hücrelerinin postkapiller venüllerin yüksek endotelial venül hücrelerinin üzerinde bulunan nodal yerleşim yerlerini tanıdığı tesbit edilmiştir. Ayrıca squamöz hücreli karsinomlardaki hücrelerin lenf nodlarına metastaz yapmalarını kolaylaştıran spesifik yüzey işaretleri taşıdıklarına yönelik bulgular vardır (24).

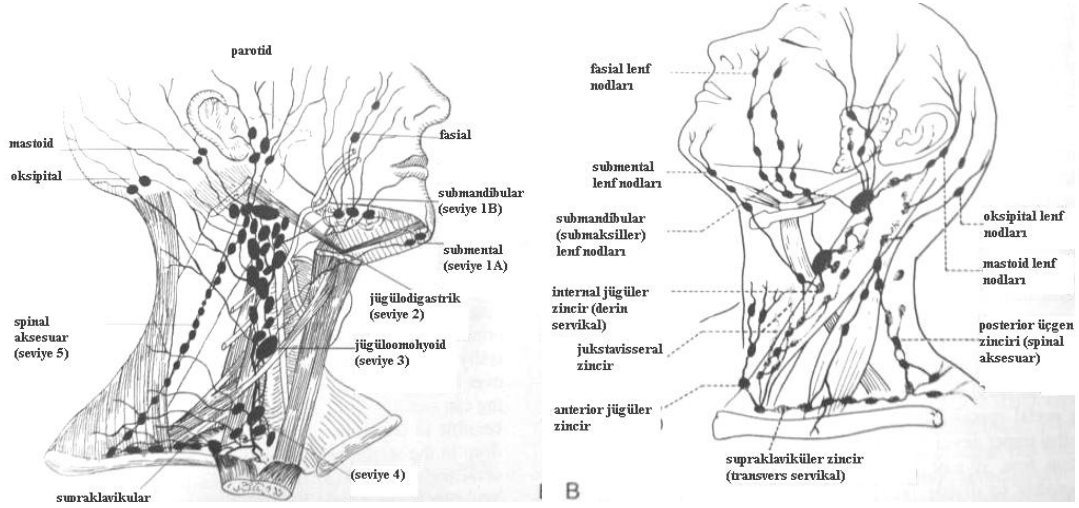
CD 44 hücre adezyonunda ve lenfosit aktivasyonunda rol oynayan bir membran proteindir. Çeşitli varyantları tanımlanmıştır. CD44v6 metastatik adenokarsinomada artmış olarak izlenmiştir (25). Ancak CD44v6 metastatik potansiyel ilişkisi ile ilgili elde olunan verilerde tam bir fikir birliği yoktur.

### **Servikal Lenf Nodlarının Sınıflandırılması:**

Vücutta toplam 800 lenf nodu mevcut olup 300'ü baş ve boyunda yerleşmiştir (26). Boyunda lenfatik damarlar boyunca yerleşmiş olup yumuşak dokular içinde gömülü ve kısmen ya da tamamen yağ dokusu ile çevrilidir.

Servikal lenf nodlarının geleneksel sınıflandırması Rouviere tarafından 1938 yılında klasik boyun üçgenlerine göre yapılmıştır (26). Bu sınıflandırma sisteminde kullanılan referans noktaları, palpasyonla rahatlıkla erişilebilen boynun süperfisiyal üçgenlerine dayanır ve lenf nodları anterior servikal, lateral servikal, submental, submandibular, parotis, retrofaringeal, oksipital, fasiyal, mastoid ve sublingual olmak üzere 10 temel gruba ayrılır (Şekil.4).



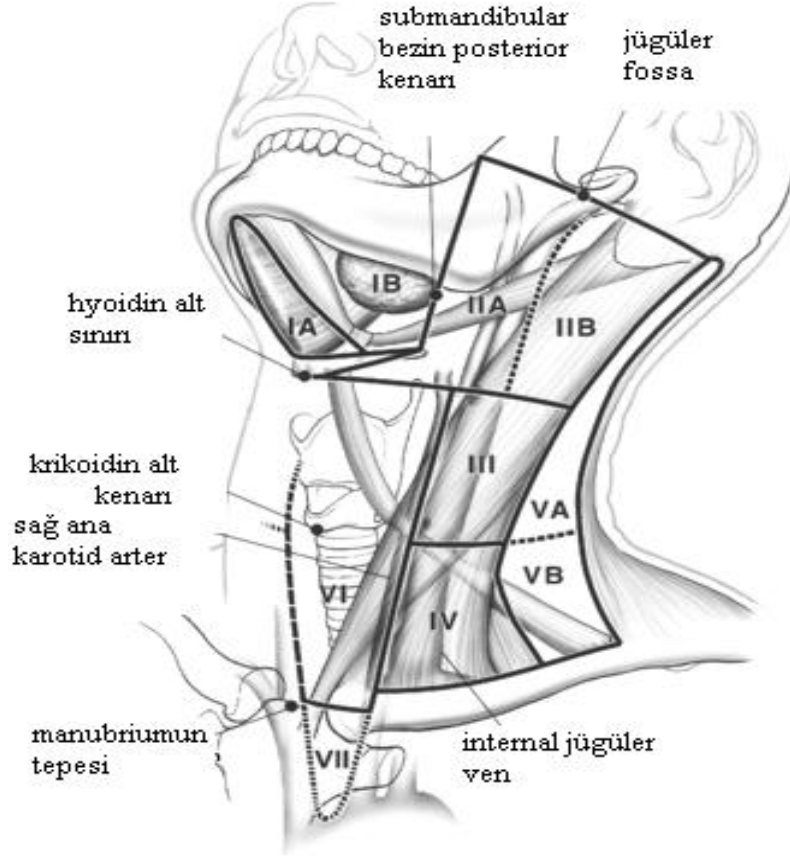


**Şekil 4.** Baş ve Boynun Sağ Yandan (A) ve Sol Yandan (B) Çizimi. Rouviere'in tanımladığı majör lenf nodu zincirleri ve bunlara karşılık gelen seviyeler gösteriliyor.

Ancak günümüzde daha basit ve kıyaslamaya uygun bir sistem olan numerik sistem kullanılmaktadır. Bu sistemde servikal lenf nodları yedi seviyeye ayrılmaktadır. Seviye I submental ve submandibüler bölgedeki, seviye II, III ve IV anterior servikal zincirdeki, seviye V arka servikal üçgen ya da spinal aksesuar zincirdeki, seviye VI boynun visseral kompartmanını, seviye VII ise üst mediyastinal lenf nodlarını tanımlar (Tablo.1 ve Şekil.5) (27).

**Tablo-1.** Nümerik lenf bezi sınıflama sistemi

| <b>Seviye</b>          | <b>Yerleşim</b>   |
|------------------------|---|
| <b>I</b>               | Submandibuler ve submental (hyoid kemik üzerinde, mylohyoid kasın altında ve submandibuler bezin arka kenarının anteriorunda)                           |
|                        | Ia Submental  |
|                        | Ib Submandibuler  |
|                        | Üst internal juguler (kafa tabanından hyoid kemiğin gövdesine kadar, submandibular bezin arka kenarının posteriorunda, SCM arka kenarının anteriorunda) |
| <b>II</b>              | IIa İJV anterior, mediyal, lateral ve posteriorundaki   |
|                        | IIb Yağ planı ile İJV'den ayrılmış  |
| <b>III</b>             | Midjuguler (hyoid kemik, krikoid kıkırdak ve SCM'nin arka kenarının anteriorunda)   |
| <b>IV</b>              | İJV hizasının altında (krikoid kıkırdaktan klavikula hizasına kadar olan bölgede, karotid arterlerinin lateralinde)                                     |
|                        | Posterior üçgen (SCM'nin arka kenarının posteriorunda, trapezius kasının anteriorunda)  |
| <b>V</b>               | Va Kafa tabanından krikoid kıkırdağa kadar  |
|                        | Vb Krikoid kıkırdak ile klavikula arasında  |
| <b>VI</b>              | Üst visseral (karotid arterler arasında-hyoid kemik ile manibrium arasında)   |
| <b>VII</b>             | Superior mediyastinal (manibriumdan innominat ven seviyesine kadar karotid arterlerinin arasında)   |
| <b>Supraklavikular</b> | Karotid arterlerin laterali ve klavikuların kaudali   |
| <b>Retrofaringeal</b>  | Kafa tabanının mediyali ile internal karotid arter arası 2cm'lik alan   |



**Şekil 5.** Baş ve Boynun Sol Anterior Oblik Projeksiyondan Görünümü. Lenf nodlarının numerik sınıflanmasında seviyelerin şematik görünümü.

Yakın zamanda kullanıma giren ve yaygın kabul gören sınıflandırmalardan birisi, American Joint Committee on Cancer' in (AJCC) 2010 versiyonudur.

#### **AJCC'nin Lenf Nodu Sınıflandırma Sistemi:**

**Seviyel 1:** Diğastrik kasın posterior karnı, inferiorda hyoid kemik, süperiorda mandibula korpusu tarafından sınırlanan submental ve submandibular üçgenleri içerir.

**Seviye 2:** Üst juguler lenf nodlarını içerir. Süperiorıda kafa tabanından inferiorıda hyoid kemiğe kadar uzanır.

**Seviye 3:** Orta juguler lenf nodlarını içerir. Süperiorıda hyoid kemikten inferiorıda krikotiroid membrana kadar uzanır.

**Seviye 4:** Alt juguler lenf nodlarını içerir. Süperiorıda krikotiroid membrandan inferiorıda klavikulaya kadar uzanır.

**Seviye 5:** Anteriorıda SCM'nin anterior kenarı, inferiorıda klavikula ile sınırlanan posterior üçgendeiki lenf nodlarını içerir. Seviye 5 seviye 2, 3, 4'ün süperior ve inferior sınırlarına uyacak şekilde üst, orta ve alt seviyelere de ayrılabilir.

**Seviye 6:** Süperiorıda hyoid kemik, inferiorıda suprasternal çentiğe kadar anterior kompartmanın lenf nodlarını içerir. Karotid kılıflarının mediyal kenarları arasında uzanır.

**Seviye 7:** Suprasternal çentiğin altında, üst mediastendeki lenf nodlarını içerir.

American Academy of Otolaryngology- Head and Neck Surgery (AAO- HNS) AJCC'nin oluşturduğu sınıflandırma sisteminini modifiye etmiştir: Seviye 2 lenf nodları internal juguler zincir (2A) ve spinal aksesuar zincir (2B) olarak ikiye ayrılmıştır. Seviye 4 lenf nodları SCM'nin sternal başının derininde kalanlar (4A), klavikular başının derininde kalanlar (4B) olarak ikiye ayrılmıştır. Seviye 5'i AJCC sınıflandırma sisteminin önerdiği 3 kısım yerine üst ve alt olmak üzere 2 kısma ayırmışlardır (28).

### **Nodal Evreleme:**

1997 yılında AJCC ve Uluslararası Kanseri Birliği (IUCC) tarafından ortak bir evreleme sistemi geliştirmiştir. 2010 yılında bu evreleme sistemi yeniden düzenlenmiştir (Tablo.2).

**Tablo-2.** 2010 AJCC Servikal Lenf Nodu Sınıflandırma Sistemi

|     |   |
|-----|---|
| NX  | Klinik olarak tesbit edilemeyen bölgesel lenf nodları                       |
| N0  | Bölgesel metastatik lenf nodu yok   |
| N1  | En büyük çapı 3 cm veya daha küçük olan tek ipsilateral lenf nodu           |
| N2  | En büyük çapı 3-6 cm arasında olan lenf nodu metastazları                   |
| N2a | En büyük çapı 3-6 cm olan tek ipsilateral lenf nodu metastazı               |
| N2b | En büyük çapı 6 cm'den küçük olan multipl ipsilateral lenf nodları          |
| N2c | En büyük çapı 6 cm'den küçük olan bilateral veya kontrilateral lenf nodları |
| N3  | En büyük çapı 6 cm'den fazla olan lenf nodu metastazları                    |

**Klinik Evreleme:**

Klinik evreleme için kullanılan TNM sistemi tedavi planının belirlenmesi, prognozun saptanması ve sonuçların karşılaştırılması amacıyla kullanılmaktadır. T-Tümör büyüklüğünü, N-boyundaki lenf nodlarının durumunu, M-ise uzak metastaz olup olmadığını tanımlar. Bu evrelendirme, muayene bulguları ve tanı amacıyla yapılan radyolojik incelemelerin (BT, MR USG) sonucunda değerlendirilir. Bütün dünyada yaygın kabul bulmasına rağmen bu evreleme sistemi primer tümör bölgesi ile ilişkili lenf nodu lokalizasyonu, spesifik olarak tutulmuş nodal zincir, tümör histolojisi, ve primer tümör bölgesinin prognoz üzerine etkisi hakkında bilgi vermez.

TNM evreleme sistemi kliniğe dayalı oluşturulmuşsa cTNM, patolojiye dayalı oluşturulmuşsa pTNM, tedavi sonrası rekürrens gösteren tümör evrelendiriliyorsa rTNM, otopsiye dayalı evreleme yapılıyorsa aTNM olarak isimlendirilir (29,30).

## 2.3 BAŞ BOYUN GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

Boyun kitlesi ile doktora başvuran bir hastanın değerlendirilmesinde modern görüntüleme yöntemlerinin önemli rolü vardır. Standart görüntüleme yöntemleri US, spiral BT ve MR'dır. Tiroid ve paratiroid anomalilerinde sintigrafi US kadar önemlidir. Boyun kitlelerinde pozitron emisyon tomografi (PET) yardımıyla anormal artmış metabolizma saptanabilir. BT veya MR ile kombine edilerek yapılan PET incelemeleri, onkoloji hastalarında duyarlılığı en yüksek yöntemdir. Radyolojik tetkiklerin amacı tümör sınırlarını net olarak çizmek ve bu sayede tümörü lokalize edip sınıflandırmaktır (31, 32).

Tümör matriksi solid, kistik, proteinöz, yağlı, hemorajik, kalsifiye veya nekrotik olabilir. Yağ veya yumuşak doku içeriği benign işaretlerdir. Komşu doku infiltrasyonu, laringeal iskelet harabiyeti ve komşu damar trombozu ise malign işaretlerdir. Büyümüş, yapısı bozulmuş, atipik lenf nodları malignansinin indirek işaretleri olabilirken bu tip lenf nodları çocuk hastalarda erişkinlerdeki kadar güvenilir değildir (31). Patolojik lenf nodlarını görüntülemek için kullanılan iki ana görüntüleme kriteri morfolojik bozukluklar (santral nekroz, periferik düzensizlik, anormal iç yapı) ve boyuttur (32).

### 2.3.1 Ultrasonografi

Boyun kitlesi ile başvuran hastaların değerlendirilmesinde ultrasonografinin önemli bir yeri vardır. Ultrasonografi (US) ile lenf nodu boyutu, damarlanma paterni ve Doppler analizi kullanılarak kistik lezyonlar, tükrük bezi tümörleri, reaktif ve metastatik nodüller ayırt edilebilir. Fakat US ile üst solunum yolu değerlendirilemez. Ultrasonografik görüntüleme, yapana bağlı bir yöntem olup diğer bir doktor tarafından kolayca tekrardan gözden geçirmeye izin vermemektedir. Bu nedenle boyun kitlesi ile başvuran ve malignite şüphesinin yüksek olduğu hastaların (40 yaş üzeri, klinik değerlendirme, sigara öyküsü) değerlendirilmesinde ilk görüntüleme yöntemi olarak önerilmemektedir (32). US özellikle yumuşak, fluktuasyon veren kitlelerde kullanışlıdır; çünkü bu tip lezyonların ultrasonografik görüntüleri birbirinden tamamen farklı olabilir. US'nin esas avantajı taşınabilir olmasıdır. Yatak başı görüntüleme mümkündür. İki boyutlu gri skala US ile Doppler birleştirilerek elde edilen Dupleks sonografi ile kan akımı değerlendirilebilir. Renkli Doppler US ile damar içi akım değerlendirilebilirken daha hassas olan power Doppler ile parankimal akım değerlendirilebilir (31). Derinde olan veya ele gelmeyen kitlelerde ince iğne aspirasyonuna kılavuzluk etmesi için de US kullanılabilir (32).

### **2.3.2 Bilgisayarlı Tomografi**

Baş-boyun kitlesi bulunan veya şüphelenilen hastalarda bilgisayarlı tomografi (BT) sıklıkla ilk tanısal görüntüleme yöntemidir. Eğer kontraendikasyonu yoksa (iyot alerjisi gibi) intravenöz (i.v.) iyotlu kontrast madde ile BT taraması önerilmektedir. İntravenöz kontrast maddeler lezyonun, sınırlarının ve yapısının değerlendirilmesine yardımcı olur. Aksiyel planda yapılan görüntüleme sonrasında iki boyutlu rekonstrüksiyon yapılar ve aksiyel, sagittal ve koronal planlar elde edilir (33). Bu rekonstrüksiyon ile radyasyon dozu azaltılır ve zamandan kazanç sağlanır. Tümörler ile kist ve epidermoid dışındaki tümör benzeri lezyonlar sıklıkla i.v. kontrast sonrası kontrast madde tutar. Nadir de olsa bazen tümörlerde kas ile izodens görüntü saptanabilir. Lezyon çevresindeki inflamasyon nedeniyle yanlışlıkla lezyon yüksek evrelendirilebilir. Peritümöral inflamasyon, ödem ve reaktif değişiklikler BT’de evreleme açısından sorun yaratabilir (31). BT taraması ile kistik lezyonlar dış duvar kalınlığı, iç nodülerite ve septasyon varlığı değerlendirilerek benign ve malign olarak ayrılabilir, fakat uluslararası kriterler net değildir (32).

### **2.3.3 Manyetik Rezonans Görüntüleme**

Manyetik rezonans görüntüleme (MR), BT gibi bir kesitsel görüntüleme yöntemidir. MR’ın kullandığı enerji radyo dalgalarıdır. Radyofrekans (RF) olarak isimlendirilen bu enerji, elektromanyetik radyasyon yelpazesi içinde yer alır. Veri kaynağı hücre sıvısı ve lipidler içerisinde yoğun olarak bulunan moleküllerdeki hidrojen çekirdeğidir (protonlar) (34). MRG, yumuşak doku kontrast çözümü gücü en yüksek olan radyolojik görüntüleme yöntemidir. Yüksek kontrast çözünürlüğü, iyonizan radyasyon içermemesi ve istenilen yönde kesitlerin elde edilebilmesi, yeni görüntüleme yöntemleri ile insan vücudunda anatomik yapıların yanı sıra fizyolojik, fizyopatolojik ve biyokimyasal değişikliklerin de gösterilebilmesi bugün MR’ı en önemli görüntüleme yöntemi yapmaktadır (35). MR’ın en önemli avantajı daha iyi yumuşak doku rezolüsyonu sağlamasıdır ve MR ile yumuşak doku anormallikleri BT’ye göre daha iyi görüntülenebilir (36). Uzun tarama zamanı nedeniyle oluşan solunum ve hareket artefaktları baş boyun bölgesinde MR’ın kullanımını sınırlar. Görüntüleme yapılacak hastalarda pacemaker, metalik implant, kloströfobi gibi durumların mevcudiyetinde MR görüntülemenin uygulanamaması dezavantajlarından biridir. MR özellikle yüzeysel ve derin nazofarengeal dokuların gösterilmesinde, tümörün çevredeki normal dokulardan ayırımında ve retrofarengeal ve derin servikal lenf nodlarının daha detaylı değerlendirilmesinde BT’den üstün olduğu için nazofarinks kanserinin evrelemesinde ön plana çıkmaktadır (37).

BT /MR görüntülemesi lezyonların kontrast tutma paterni ile lenf nodlarının büyüklüğü kriterlerine dayanır. Küçük veya submukozal yerleşimli tümörler anatomik görüntüleme yöntemleriyle komşu dokulardan ayıramayabilir. Lenf nodlarının boyutunun değerlendirilmesinde ölçümün hangi ekseninde (uzun veya kısa ) yapılacağı, boyut olarak hangi eşik değerinin (5mm veya 15 mm) metastaz için anlamlı kabul edileceği konusunda kesin görüş birliği bulunmamakla birlikte kısa aksı 10 mm üzerindeki lenf nodları patolojik kabul edilmektedir . Lenf nodlarında santral nekroz varlığı, erken kontrast tutulumu, ekstrakapsüler yayılımı işaret eden düzensiz sınır ve yuvarlak şekil metastazı düşündürürken santral hilusu seçilebilen küçük boyutlu ovoid lenf nodları sıklıkla benign kabul edilmektedir. Ancak bu kriterlerden hiçbirisi tek başına metastaz için yeterli özgüllükte değildir. Boyun lenf nodlarının santral nekrozunun ve ekstrakapsüler yayılımının değerlendirilmesi için BT ve MR'ın karşılaştırıldığı bir çalışmada BT'nin başarısı %91 - 96, MRI'nın başarısı %78-90 olarak izlenmiştir (38). Ayrıca metastatik nodal hastalıkta, anatomik görüntüleme yöntemleriyle özellikle küçük boyutlu primer tümör odağını normal dokulardan ayırt etmek her zaman mümkün olmamaktadır. Bu nedenle nodal metastazların ve primer tümör odaklarının değerlendirilmesinde, anatomik bilgiye ek olarak metabolik bilgi de sunabilen PET-CT gibi hibrid sistemlere ihtiyaç duyulmaktadır. FDG-PET ve BT/MR ile yapılan karşılaştırmalarda; FDG -PET'in ortalama duyarlılık ve özgüllüğü sırası ile % 87 - 90 ve % 80 - 93 bulunurken bu değerler BT/MR için %61 - 97 ve %21 - 100 olarak belirlenmiştir (39) .

#### **2.3.4 Pozitron Emisyon Tomografisi:**

Pozitron salıcısı radyonüklidlere olan ilgi 1940 yılında Kamen ve Ruben'in karbon-14 ( $^{14}\text{C}$ )'ü keşfi ile başlamıştır. 1950 li yılların sonlarına doğru Ter-Pogossian C, O<sub>2</sub>, N<sub>2</sub> gibi vücudun temel yapı taşlarını oluşturan kısa yarı ömürlü pozitron salıcısı radyonüklidlerle bölgesel metabolik çalışmaların yapılabileceği fikrini ortaya atmış ancak bu fikir 1970'li yılların ortalarına kadar pek ilgi görmemiştir.

Pozitron görüntüleme ile ilgili ilk çalışmalar 1950 ve 60 lı yıllarda başlamış, bu amaçla Anger kamera ve iki detektörlü sistemler kullanılmıştır. Bu sistemlerde NaI(Tl) kristalleri kullanılmış ve ancak iki boyutlu görüntülemeler yapılabilmüş, çok yüksek maliyetler nedeniyle sınırlı sayıdaki laboratuarda uygulama imkanı bulunmuştur.



1970'li yılların başında Hounsfield ve Ambrose'nin x-ışınli bilgisayarlı tomografıyı keşfi ile tıbbi görüntüleme alanında yeni bir dönem başlamış aynı yıllarda bazı önemli tıp merkezlerinin (Massachusetts General Hospital, Sloan Kettering Institute, California University ve Ohio State University gibi) siklotron kullanarak pozitron salıcısı radyonüklidlerin üretimine başlaması ve üretilen radyonüklidlerin biyomedikal araştırmalarda kullanılması pozitron görüntülemeye de bir ivme kazandırmıştır.

Günümüzde yüksek rezolüsyonlu PET görüntülemenin mümkün olması tıptaki gelişmelerin yanı sıra diğer alanlardaki teknolojik ve bilimsel gelişmelerin (çekirdek fiziği, radyofarmasi, elektronik, matematik, biyomedikal ve bilgisayar teknolojisi gibi) de ortak bir sonucudur. İlk yıllarda sadece bilimsel araştırmalar amacıyla kullanılan PET daha sonraki yıllarda yüksek tanısali potansiyeli ile rutin klinik uygulamalar arasına girmiştir. PET tarayıcıları başlangıçta tek kesitlik görüntüler alan ve ortalama 32 NaI(Tl) detektöründen oluşan sistemler iken (çözünürlük ~ 2 cm) takip eden yıllar içerisinde, farklı kristal (LSO, BGO gibi) yapısında ve daha çok sayıda detektörden oluşan, aynı anda birkaç kesit görüntü alabilen sistemler haline dönüşmüştür. Bu gelişmeler sonrasında çözünürlük 2 cm den 1 cm nin altına inmiştir. PET görüntüleme cihazlarının ticari anlamda piyasaya sürülmesi 1970'li yılların sonuna doğru gerçekleşmiş olup gelişim süreci içerisinde sisteme daha çok sayıda detektör, ring ve foton çoğaltıcı tüp (PMT) eklenmesi sistem duyarlılığı ve rezolüsyonu arttırmış, görüntüleme süresini ise kısaltmıştır.

PET cihazı 1973'de ilk kez ABD'de kullanılmıştır. F-18 fluorodeoksiglukoz (FDG) ile yapılan PET- CT 1998 yılında kullanıma girmiş olup ülkemizde ilk kez 2000 yılının son çeyreğinde kullanılmaya başlanmıştır. Tıbbi Görüntüleme Teşhis ve Tedavi Teknolojileri Derneğinin 18 Nisan 2014 tarihinde yaptığı açıklamaya göre 2013 yılı sonu itibariyle ülkemizdeki PET-CT merkezi sayısının 96 adet olduğu açıklanmıştır.

BT ve MR gibi konvansiyonel yöntemler ile nodal metastazların değerlendirilmesinde karşılaşılan en önemli sorun, değerlendirmede spesifik tanı kriterlerinin bulunmayışıdır. Lenf nodlarının değerlendirilmesinde tüm konvansiyonel yöntemler için başlıca kriterler olarak lenf nodu boyutu dikkate alınmak ile birlikte ölçümün hangi ekseninde (uzun veya kısa ) yapılacağı, boyut olarak hangi eşik değerinin (5mm veya 15 mm) metastaz için anlamlı kabul edileceği konusunda kesin görüş birliği bulunmamaktadır. Lenf nodlarında santral nekroz varlığı, erken kontrast tutulumu, ekstrakapsüler yayılımı işaret eden düzensiz sınır ve yuvarlak şekil metastazı düşündürürken santral hilusu seçilebilen küçük boyutlu ovoid lenf nodları sıklıkla benign kabul

edilmektedir. Ancak bu kriterlerden hiçbirisi tek başına metastaz için yeterli özgüllükte değildir. Öte yandan metastatik nodal hastalıkta, konvansiyonel yöntemlerle özellikle küçük boyutlu primer tümör odağını normal dokulardan ayırt etmek her zaman mümkün olmamaktadır. Bu nedenle; gerek nodal metastazların gerekse primer tümör odaklarının değerlendirilmesinde, anatomik bilgiye ek olarak metabolik bilgi de sunabilen PET-CT gibi hibrid sistemlere ihtiyaç duyulmaktadır.

PET, insan vücuduna verilen pozitron yayıcı radyonüklidler aracılığıyla organizmadaki çeşitli biyokimyasal ve metabolik olayların in vivo olarak ölçüldüğü ve tomografik olarak görüntülediği bir görüntüleme yöntemidir. PET görüntülemeye vücut içerisine verilen radyoaktif maddelerin dağılımlarının belirlenmesi (emisyon görüntüleme) amaçlanır .(40)

PET’de, diğer Nükleer Tıp uygulamalarında olduğu gibi, görüntüleme ajanı olarak radyoaktif işaretli bileşikler (radyofarmasötik) veya direkt olarak bir radyoaktif maddenin kendisi (radyonüklid) görüntülenecek sisteme uygun bir yoldan tatbik edilerek görüntüleme yapılmaktadır (41). PET’de kullanılan radyonüklidler pozitron yayıcı nitelikte olup genellikle düşük atom numaralı, çok kısa yarı ömürlü, doğada bulunmayan ve siklotron adı verilen cihazlarda yapay olarak elde edilen elementlerdir (40). PET tarayıcıları ise hasta çevresine yerleştirilmiş, emisyonları algılayan bir dizi özel dedektörden oluşmuştur (42).

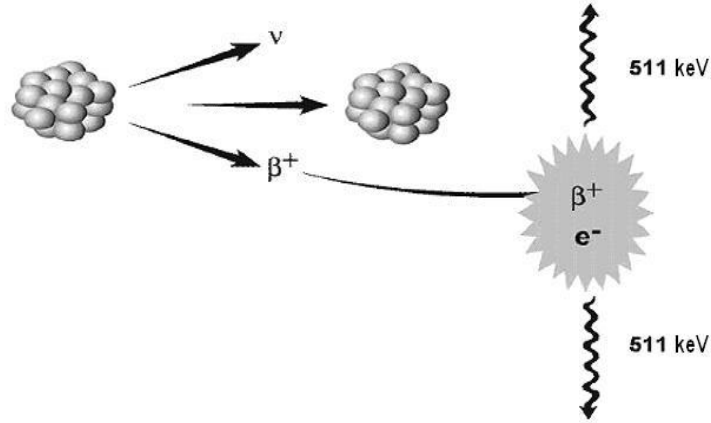
PET görüntülemeye kullanılan radyofarmasötik ve radyonüklidlerin en önemli özelliği vücudun temel altyapı taşları olan karbon, oksijen, flor, azot gibi elementleri içermeleri ve vücutta biyolojik olarak bu moleküller gibi davranmalarıdır (41). Flor biyolojik sistemlerde bulunan normal bir element değildir, fakat çoğunlukla hidrojen atomu veya hidroksil iyonu ile yer değiştirebilir (43).

Radyoaktif olmayan karbon, azot, oksijen ve flor molekülleri ile aynı fizyolojik ve metabolik yolları izleyen bu moleküller saldıkları uygun enerjideki ışınlar sayesinde vücut içerisinde takip edilebilmekte ve dâhil oldukları fizyolojik ve metabolik yolların moleküler düzeyde görüntülenmesine olanak sağlamaktadır. Bu amaçla pozitron salıcısı radyonüklidlerle yapılan PET görüntüleme çalışmalarında işaretlenmiş glukoz, amino asit, hormon molekülleri veya metabolik prekürsörler kullanılmaktadır. PET’in çeşitli hastalıklar hakkında anatomik bilgi sağlayan radyolojik görüntüleme yöntemlerinden en önemli farkı fonksiyonel bir görüntüleme yöntemi olmasıdır. Fonksiyonel görüntülemeye, uygun yöntem ve görüntüleme ajanları kullanılarak doku perfüzyonunun, glukoz metabolizmasının, reseptör aktivitelerinin görüntülenmesi mümkün olmaktadır (41).

### 2.3.4.1 Temel Fiziksel Prensipler:

Pozitron ( $B^+$ ), negatron ( $B^-$ ) olarak da adlandırılan elektron ile aynı kütleye sahip ancak elektrondan farklı olarak pozitif yüklü, partiküller bir radyasyondur. Siklotronda, yüklü partiküller değişken elektromanyetik alanlar yardımıyla dairesel bir eksen üzerinde hızlandırılır ve hedefe yerleştirilmiş kararlı izotoplara doğru yönlendirilirler. Bu işlem sonunda hedefte bulunan kararlı izotoplar çekirdeklerinde artan proton sayısı nedeniyle kararsız hale geçerler ve tekrar kararlı hale dönmek üzere pozitron salmaya başlarlar (41). Pozitron emisyonunda bir proton nötrona dönüşürken, ortama pozitif yüklü bir elektron ( $B^+$ ; pozitron) ve bir adet nötrino ( $\nu$ ) salınır. Reaksiyonda ortaya çıkan nötrino hemen hemen kütsüz olarak kabul edilen ve diğer parçacıklarla çok zayıf etkileşime giren yüksüz bir parçacıktır.

Pozitron emisyonunda ortaya çıkan pozitronun ömrü çok kısadır ve enerjisine bağlı olarak ortamda 2-7 mm ilerledikten sonra ortamdaki bir elektronla birleşerek yok olur (44). Yok olma olayından sonra elektron ve pozitron,  $E=mc^2$  formülüne göre sahip oldukları kütlelerin enerji eşdeğeri olan 511 keV enerjili iki fotona dönüşürler. Bu fotonlar momentum korunumu ilkesi gereğince birbirlerine  $180^\circ \pm 0,25^\circ$  açı ile zıt yönde yayılırlar. Bu olaya anihilasyon (yok-olma) olayı, oluşan fotonlara da yok-olma fotonları denir (44). Anihilasyon süreci, çekirdekten pozitron salınmasını takiben son derece hızlı (2 nanosaniyede) gerçekleşir (Şekil.6) (42).



Şekil 6. Pozitron Etkileşimleri

#### *2.3.4.2 Temel Görüntüleme Prensipleri:*

PET görüntülemenin dayanak noktası her bir bozunma olayı tarafından oluşturulan zıt yöndeki gama fotonlarıdır. PET tarama sistemlerinde, hastaya uygulanarak vücut içerisindeki biyodağılımını tamamlayan görüntüleme ajanından kaynaklanan, aralarında  $180^\circ$  açı bulunan 511 keV'lik gama fotonu çiftlerini tespit etmek üzere farklı sayı ve konfigürasyonlarda dedektör halkaları mevcuttur. Birbiri ile  $180^\circ$  açı yapacak şekilde konuşlanmış dedektör çiftleri, belirlenen zaman limiti içerisinde (nanosaniye mertebesinde) tespit edilecek her bir gama foton çiftini sistem bilgisayarında x, y ve z eksen koordinatları ile birlikte tek bir nokta olarak kaydeder. Bu zaman limiti dışında dedektörlere ulaşan fotonlar ise sayıma dâhil edilmezler. Bu noktalar radyoaktivitenin yoğun olduğu bölgelerden daha çok, az olduğu bölgelerden ise daha az sayıda kaydedilir. Bu ham veriler sistem bilgisayarı tarafından işlenilerek tomografik PET görüntüleri oluşturulur (41).

#### *2.3.4.3 Dedektör ve Kristal Yapıları:*

PET kameralarının gantri ünitesinde diğer Nükleer Tıp görüntüleme cihazlarında olduğu gibi, hastadan gelen gama ışınları dedeksiyon kristalleri ile etkileşerek elektronik sinyallere dönüştürülür. PET detektörleri, pozitron yok olması sonucu ortaya çıkan yüksek enerjili (511 keV) gama ışınlarıyla etkileşimlere uygun olan Bizmut Germanyum Oksit (BGO), Gadolinyum Silikat Oksit (GSO), Lutesyum Silikat Oksit (LSO), Lutesyum Yitrium Silikat Oksit (LYSO), Yitrium Okzosilikat (YSO), Talyum karışımı Sodyum İyot-NaI(Tl) ve Baryum Florid ( $BaF_2$ ) gibi yüksek yoğunluklu kristaller içerir (40). Farklı kimyasal yapılardaki sintilasyon kristallerinin özelliği, radyasyon ile etkileştikleri zaman bir ışıltı oluşturmalarıdır. Bu ışık parıltısı sintilasyon kristalinin arkasında bulunan ve pozisyon belirleme özelliği olan foton çoğaltıcı tüpler tarafından algılanır ve amplifiye edilerek sistem bilgisayarına gönderilir (41). PET tarayıcısının karakterini ve performansını etkileyen faktörler algılayıcı kristalin kimyasal yapısı ile dedektörlerin dizaynıdır. PET sistemlerinde kullanılan kristallerin fiziksel özellikleri Tablo-3'de özetlenmiştir (45).

| Özellik                       | Nal(Tl) | BGO  | LYO/LYSO | YSO  | GSO  | BaF2 |
|-------------------------------|---------|------|----------|------|------|------|
| Yoğunluk(gr/cm <sup>3</sup> ) | 3,67    | 7,13 | 7,4      | 4,53 | 6,71 | 4,89 |
| Etkin Z                       | 50,6    | 74,2 | 65,5     | 34,2 | 58,6 | 52,2 |
| Azalımlı Uzunluğu(cm)         | 2,88    | 1,05 | 1,16     | 2,58 | 1,43 | 2,2  |
| Azalımlı Sabiti(nSn)          | 230     | 300  | 40       | 70   | 60   | 0,8  |
| Işık verimi(Foton/keV)        | 38      | 6    | 29       | 46   | 10   | 2    |
| Işık Verimi (%)               | 100     | 15   | 75       | 118  | 25   | 5    |
| Dalga Boyu(nm)                | 410     | 480  | 420      | 420  | 440  | 220  |
| AE/E(%)                       | 5,8     | 3,1  | 9,1      | 7,5  | 4,6  | 4,3  |

**Tablo-3.** Farklı Kristal Materyallerinin Özellikleri

Günümüzde PET tarayıcısı ile birlikte aynı sistem içerisinde BT veya MR içeren, eş zamanlı olarak ve aynı pozisyonda hastanın görüntülenmesine olanak sağlayan sistemler de mevcut olup bu sistemler “Hibrid Sistemler” olarak adlandırılmaktadır (41). Birleşik PET-CT cihazları tek bir incelemede hem FDG-PET ile metabolik bilgi hem de CT ile anatomik bilgi sağlar (46).

#### 2.3.4.4 PET Görüntüleme Ajanları ve Kullanım Alanları:

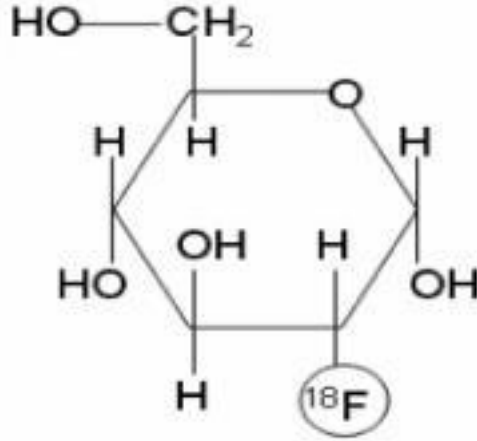
PET görüntülemesinde kullanılan radyonüklidlerin fiziksel yarı ömürleri 1,3 ile 110 dakika arasında değişmektedir. Fiziksel yarı ömür ( $t_{1/2}$ ) bir radyonüklidin başlangıç aktivitesinin yarıya düşmesi için gereken süre olup her bir radyonüklid için karakteristiktir. PET çalışmalarında % 90 oranında Flor-18 (<sup>18</sup>F) işaretli bileşikler kullanılmaktadır. Flor-18’in fiziksel yarı ömrünün 110 dakika olması görüntüleme ajanının üretim yapan merkezlerden satın alınıp kullanılmasına olanak vermektedir. PET görüntülemesinde en sık kullanılan radyonüklidlerin fiziksel yarı ömürleri ve elde edilme yöntemleri Tablo-4’de özetlenmiştir(47).

**Tablo-4.** En Sık Kullanılan Pozitron Salıcısı Radyonüklidler

| <b>Radyonüklid</b> | <b>Fiziksel Yarı Ömür(dk)</b> | <b>Üretim Yöntemi</b> |
|--------------------|-------------------------------|-----------------------|
| Oksijen-15         | 2,07                          | Siklotron             |
| Azot-13            | 9,96                          | Siklotron             |
| Karbon-11          | 20,4                          | Siklotron             |
| Galyum-68          | 68,3                          | Jeneratör             |
| Flor-18            | 109,7                         | Siklotron             |
| Rubidyum-82        | 1,25                          | Jeneratör             |

#### 2.3.4.5 FDG Tutulumunda Genel Prensipler:

Birçok kanser yüksek glukoz metabolizmasına sahiptir. Bu yüzden genel olarak malign hücreler glukozu yüksek miktarda kullanır (43). Malign hücrelerin normal hücrelerden farklılaşmaları sırasında metabolizmalarında önemli farklılıklar meydana gelir. DNA sentezi, amino asit kullanımı ve glikolizisteki artış bunlar arasında sayılabilir (41). Kullanılan radyofarmasötüğün özelliğine göre PET ile birçok fonksiyonel, biyokimyasal ve metabolik parametre in vivo olarak görüntülenebilmektedir. Kan akımı, oksijen kullanımı, glukoz metabolizması, protein metabolizması, nükleik asit metabolizması ve östrojen reseptör dağılımı PET ile ölçülebilen ve en yaygın kullanılan parametrelerdir. Ancak, rutin klinik uygulamalarda da en çok kabul gören ve kullanılan PET parametresi glukoz metabolizmasının izlenmesidir. Bu amaçla Flor-18 ile işaretli FDG (Şekil.7) bileşiği kullanılmaktadır (40).

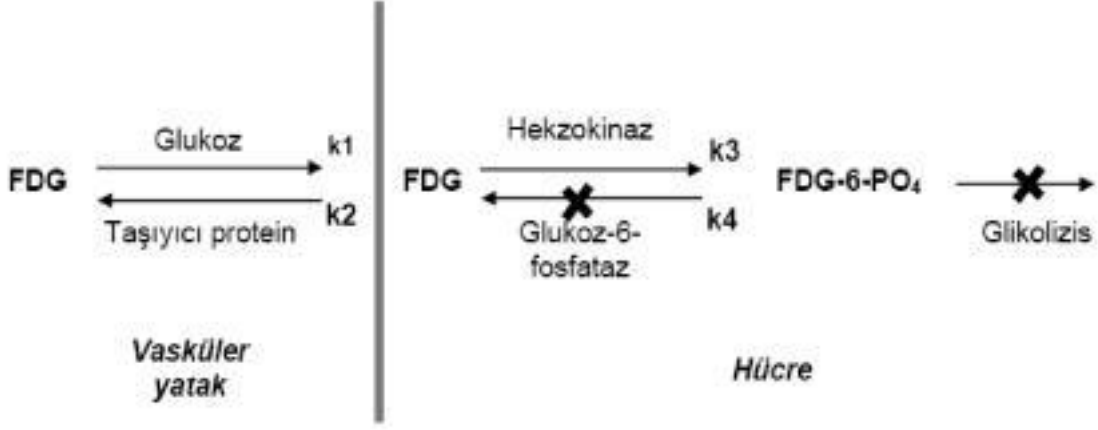


**Şekil 7.** Flor-18 ile İşaretli Fluoro-2-Deoksi-D-Glukoz (FDG). Glukoz molekülündeki hidroksil grubunun (OH) çeşitli kimyasal işlemler sonucunda  $^{18}\text{F}$  radyoizotopu ile yer değiştirmesi sonucu elde edilir.

Monosakkaritlerden enerji eldesi, glukozun laktik asite dönüşümü sırasındaki glikolizis yoluyla gerçekleşir. Tümör dokusunda dominant olan beş adet glukoz taşıyıcı protein (glut 1-5) tanımlanmıştır. Malign hücrelerin belirgin biyokimyasal karakteristik özellikleri arasında hücre yüzeyindeki glukoz taşıyıcı proteinlerin (özellikle glut 1 ve glut 3) ve glikolizisi sağlayan hücre içi enzimlerin (heksokinaz ve fosfofuruktokinaz) artışı; buna karşın glukoz-6-fosfataz enzim aktivitesindeki azalmaya bağlı düşük defosforilasyon hızı sayılabilir.

Tümör hücrelerindeki bu artmış glikolitik hız ve azalmış defosforilasyon hızı, florodeoksiglukoz (FDG) kullanılarak yapılan PET görüntülemenin temelini oluşturur.

FDG metabolizması, glukoz metabolizmasının ilk basamaklarıyla benzerdir. Glukoz ve FDG hücre içerisine glukoz taşıyıcıları tarafından alınır (43). Hücre içerisine giren FDG, heksokinaz enzimi ile FDG-6-P'a fosforile edilmesine karşın daha ileri metabolizma yollarına giremeyerek hücre içerisinde akümüle olur (Şekil.8) (41).



Şekil 8. FDG Uptake'inin Değişik Basamakları İçin Kompartman Modeli

Glukoz-6 fosfatı metabolize eden enzimler FDG-6-P'ı substrat olarak kullanamazlar. Bu yüzden FDG-6-P glikojen sentezinde kullanılmaz, heksozmonofosfat ve glikolitik yolda kullanılmaz. Bunun yerine hücre içinde birikir (43). Normal hücreler ile karşılaştırıldığında tümör hücrelerindeki azalmış glukoz-6-fosfataz enzim düzeyleri, buna karşın artmış hücre proliferasyonu ve hücresel enerji ihtiyacı FDG-6-P'ın hücre içinde daha uzun süre lokalize olmasını sağlar (41).

FDG, kanser spesifik bir ajan olmayıp; sarkoidoz, tüberküloz, fungal enfeksiyon ve serebral abse gibi pekçok enfeksiyöz ve enflamatuvar hastalıkta da artmış tutulum göstermektedir. Bununla birlikte malign lezyonlarda, benign patolojilerin aksine geç döneme kadar izlenen FDG retansiyonu ayırıcı tanıda kısmen de olsa fayda sağlamaktadır (41).

FDG tutulumu plazma glukoz düzeyinden etkilenmekte olup yüksek glisemi düzeylerinde tümör dokusundaki FDG tutulumunun azaldığı gösterilmiştir. FDG uptake'inin glukoz tarafından inhibe edilmemesi için en az 4 saat açlık ve 150-200 mg/dL altında glisemi düzeyi gereklidir. Miyokardiyal aktivitenin minimum olması ve mediastinal metastazların yüksek duyarlılıkla tespiti için ise 12 saat açlık önerilmektedir. FDG ile yapılan onkolojik çalışmalarda 10-20 mCi FDG'nin i.v. enjeksiyonundan yaklaşık 60 dk sonra PET görüntüleme yapılır (41).



#### 2.3.4.6 PET Görüntülemenin Klinik Avantajları:

Hastalıkların oluşumu sürecinde fizyolojik ve biyokimyasal değişiklikler yapısal değişikliklerden daha önce ortaya çıkar. Bu nedenle PET ile erken tanı, dolayısıyla etkin tedavi ve uzun sağkalım süreleri sağlanır. Kısaca özetlemek gerekirse;

1. Hastanın uygulanan tedaviye yanıtı erken dönemde değerlendirilerek daha etkin tedavi alternatifleri araştırılır, gereksiz yatak işgali önlenirken hastalar ilaçların komplikasyon ve yan etkilerinden korunur.
2. Onkolojik olguların evrelendirilmesinde birden fazla test ile sağlanabilecek veriler tek bir görüntüleme sağlanarak hasta mağduriyeti önlenir, ekonomik kazanç sağlanır, hastanın alacağı iyonizan radyasyon dozu minimuma indirgenir.
3. Cerrahi tedaviden yarar görmeyecek hastalar elimine edilerek gereksiz masraf, iş gücü ve zaman kaybı önlenir; hastalar gereksiz cerrahinin getireceği mortalite ve morbiditeden korunur.
4. Kantitatif değerlendirmeler yapmak suretiyle (örneğin; serebral kan akımının ml/dk/gr doku, glukoz metabolizmasının mg/dk/gr doku, kan hacminin ml gibi değerlendirilmesi) daha gerçekçi klinik değerlendirmeler yapılır.
5. Yaygın hastalıkta en uygun biyopsi yeri tespit edilebilir.
6. Tümör rekürrensi ve radyasyon nekrozunun ayırıcı tanısı kolaylıkla yapılarak uygun tedavi yöntemi seçilir (41).

#### 2.3.4.7 PET-CT Uygulamaları:

PET görüntüleme günümüzde en çok onkoloji, kardiyoloji ve nöroloji alanlarında kullanılmaktadır (41).

<sup>18</sup>F-FDG-PET/BT endikasyonları aşağıdakileri içermektedir; ancak bunlarla sınırlı değildir.

1. Malign/benign lezyon ayrımı yapmak,
2. Metastatik lezyon tespit edildiğinde veya paraneoplastik sendromda primer tümörün yerini belirlemek,
3. Bilinen malignitenin evrelemesi,

4. Malignite tedavisinin etkilerini izlemek,
5. Tedavi uygulamasından sonra fizik muayenede veya diğer görüntüleme yöntemleri ile tespit edilen lezyonun tümör mü yoksa fibrozis veya nekroz mu olduğunu belirlemek,
6. Özellikle tümör belirteç düzeyinin arttığı durumlarda tümör rekürrensini tespit etmek,
7. Biyopside en iyi bilgi verecek tümör bölgesini seçmek,
8. Radyoterapi planlamasına kılavuzluk yapmak,
9. Enfeksiyon ve ateroskleroz değerlendirmesi gibi onkoloji dışı uygulamalar.

#### *2.3.4.8 Kantifikasyon:*

PET görüntülerinde vizüel değerlendirmenin yanı sıra kantitatif değerlendirmelerde mümkündür (41). Bu amaçla klinik çalışmalarda yarı sayısal bir değer kullanılır. Birçok değişik şekilde adlandırılmasına karşın kullanılan en popüler terim standardize edilmiş uptake oranı (SUR) ya da bilinen diğer bir adı ile standardize edilmiş uptake değeri (SUV)'dir. Bir lezyonun artmış <sup>18</sup>F-FDG aktivitesine sahip olup olmadığını gösteren ve malign/benign dokuların ayırımını değerlendirmede kullanılan kantitatif bir kriterdir (41).

Kullanılabilecek olan bir diğer yöntem de dinamik PET çalışması ile hesaplanabilen metabolik glukoz hızı ölçümüdür. Ancak metabolik glukoz hızı ölçümü daha karmaşık olması ve yapılan çalışmalarda SUV ile yüksek korelasyon göstermesi nedeniyle günlük pratikte kullanılmamaktadır.

Eğer FDG tüm vücutta aynı konsantrasyonu gösterirse SUV değeri olarak "1" elde edilecektir. SUV'nin 1'den büyük olması artmış aktivite tutulumunu, 1'den küçük olması ise azalmış aktivite tutulumunu yansıtır. Kan havuzundan daha yüksek uptake oranına sahip lezyonlar genellikle maligniteyi düşündürmektedir (41).

#### *2.3.4.9 Baş Boyun Kanserli Hastalarda Normal PET Bulguları:*

Baş boyun bölgesinde PET görüntülerinin değerlendirilmesi anatomik yapılarıdaki FDG dağılımındaki fizyolojik varyasyonlar nedeni ile oldukça karmaşıktır. Kas yapısı, lenfoid doku ve tükrük bezleri metabolik olarak aktif olmaları nedeni ile artmış fizyolojik FDG akümülyasyonuna neden olabilirler. Dolayısıyla PET çalışmasının baş boyun kısmının değerlendirilmesinde fizyolojik

tutulmuş ve malignite ayrımının yapılması ayrı bir önem arz eder. PET ile birlikte yapılan CT anatomik bilgi sağlar.

Lenfoid doku, tükürük bezleri ve kas yapılarında da normal veya artmış FDG tutulumu olabilir. Lingual, faringeal (adenoidler) ve palatin tonsiller yapılar (Waldeyer halkası) gibi lenfoid dokular genç hastalarda daha belirgin olmak üzere belli bir metabolik aktivite gösterir. Ancak doğal nazofarinks ve orofarinkste beklenen patern simetriktir. Bu bölgede daha belirgin simetrik tutulum enfeksiyon ve inflamasyonu gösterir. Tonsil ve tonsiller fossada asimetrik tutulum çoğunlukla malignensi lehine bir bulgudur. Tükürük bezleri görüntülenemeyebilir veya minimal diffüz aktivite gösterir. Fokal artmış FDG tutulumu sialoadenit, enfeksiyon veya inflamasyonu gösterebilir. Fizyolojik/patolojik ayrımında yine simetri önemlidir.

Çiğneme kasları, masseter ve lateral pterygoid kaslar simetrik artmış tutulum gösterebilir. Bilateral olması fizyolojik process lehinedir. Çiğnemenin önlenmesi ile bu kasların kullanımı minimize edilir. Mylohyoid, vokal kaslar gibi larengeal kas yapıları dil kökü ve ağız tabanı da bazal bir artmış aktivite gösterir. Boyunda sternokleidomastoid ve skalen kaslar izlenebilir. Nadiren temporal kaslar FDG tutulumu gösterebilir. Metabolik aktif kahverengi yağ dokusu da çoğunlukla simetrik olmasına rağmen FDG tutulumu gösteren lenf nodları ile karışabilecek fokal aktivite gösterebilir. Bu durumda CT ile korele edilmesi önemlidir.

#### *2.3.4.10 FDG- PET/CT nin Baş Boyun Kanserli Hastalarda Kullanımı:*

FDG-PET/CT görüntülemenin baş ve boyun kanserinde potansiyel pek çok endikasyonu vardır. Bunlar temel olarak 3 klinik durumdan oluşmaktadır; başlangıç veya erken prezentasyon, tümör tedavisi sonrası ve takip esnasında genellikle hem klinik hem de görüntülemedeki yapısal anormallikle ilişkili olan tümör rekürrensini değerlendirilmesi. Bu endikasyonlar içerisinde kitle lezyonunun tanısı, tümörün yeri, tümör grade'i, evreleme ve bilinmeyen orijinli metastazların değerlendirilmesi, tedav etkinliğinin değerlendirilmesi, tümör rekürrensi veya nekrozun ayrımı, tekrar evreleme ve prognozun belirlenmesi vardır.

Bu endikasyonların altında yatan prensipler baş ve boyun kanserlerinin tümünde benzerdir. FDG-PET görüntülemenin baş ve boyun kanserlerinin değerlendirilmesinde oldukça duyarlı ve değerli bir yöntem olduğunu gösteren birçok çalışma mevcuttur.

Hastalığın hem metabolik hem de morfolojik özelliklerinin değerlendirilebildiği PET-CT görüntüleme ise baş boyun kanserlerinin evrelemesi, primeri bilinmeyen tümörün belirlenmesi, tedavinin izlenmesi ve rezidüel-nüks tümörün belirlenmesinde önemli üstünlüklere sahiptir. Bununla birlikte PET-CT kullanılmasında birtakım sınırlamalar vardır. Bunlar CT ve MR'a göre daha pahalı olması, yalancı pozitiflikleri olması ve bazı kanser türlerinin daha az FDG tutuyor olmasıdır.

PET'in başlangıç TNM evrelemesinde dikkat çekici bir özelliği tek bir çalışmada vücudun büyük bir kısmını/tamamını kapsamasıdır. TNM evrelemede PET primer tümörün belirlenmesinde en az BT ve MR kadar duyarlıdır. Küçük veya submukozal yerleşimli tümörler morfolojik görüntüleme yöntemleriyle komşu dokulardan ayıramayabilir. Özellikle oral kavite tümörlerinde PET'in duyarlılığı BT, MR'dan yüksektir. Oral kavite tümörlerinde PET-CT'nin tanısal performansı %96,3, BT'nin %77,8, MR'ın %85,2'dir (48).

PET-CT'nin primer tümörün başlangıç T evrelemesinde CT-MR'a üstünlüğü gösterilememiştir. PET-CT baş boyun kanserlerinin primer T evrelemesinde kullanılmaz. Lenf nodu metastazı ve hematojen metastaz riski olan hastaların (T3-T4) evrelemesinde kullanılır. PET-CT ile hastaların %19-21'inde CT-MR'da izlenmeyen lenf nodu metastazı saptanarak N evresi değişmiştir (49). Fizik muayene ve radyolojik değerlendirilmelere göre metastatik lenf nodu bulgusu saptanmayan hastaların büyük çoğunluğunda gerçekten metastatik lenf nodu yoktur. Bununla birlikte bu hastaların yaklaşık %20'inde gizli metastaz saptanmıştır.

Klinik olarak N0 hastalarda metastatik lenf nodu saptanmasında en son verilere göre PET-CT negatifliği yeterince yol gösterici değildir. (PET-CT duyarlılığı %67-%79, özgüllüğü %82-%95) (50). Lokal ileri evre baş boyun kanserinde PET-CT negatifliği boyun disseksiyonu gerekliliğini ekarte ettirmez. Baş boyun kanserli hastalarda lenf nodu açısından elektif boyun disseksiyonu uygulaması gerekliliği görüntüleme verilerine dayandırılmamalıdır (51).

Primer baş-boyun kanserlerinin %10-15'inde uzak metastaz (en sık olarak akciğer, karaciğer, iskelet sistemi) mevcuttur. Uzak metastaz varlığı ile ek tedavi yaklaşımları gerektireceğinden gözden kaçan metastazlar gereksiz yere agresif tedavi yapılmasına neden olacaktır (52).

PET-CT uzak metastaz araştırmasında oldukça yüksek duyarlılığı nedeniyle lokal ileri baş boyun kanserlerinin evrelemesinde seçilmesi gereken yöntemdir. Yeni tanı almış oral kavite kanserlerinde PET-CT ile %24'ünde ilave (klinik muayene, akciğer grafisi ve toraks CT ile saptanamamış) uzak metastaz ve 2. primer tümör saptanmıştır (53). T1 hastalıkta uzak metastaz olası değildir ve radyolojik evreleme gereksizdir. T2 hastada radyolojik evreleme gerekliliği tartışmalıdır. Lokal ileri (T3-T4) hastada PET-CT seçilecek görüntüleme yöntemidir (53).

Primeri bilinmeyen lenf nodu metastazı baş boyun kanserlerinin %2-3'ünü oluşturur (54). Hasta seçimine göre değişmekle birlikte olguların %5-8'inde fizik muayene panendoskopi ve konvansiyonel görüntüleme (CT ve/veya MR) ile primer tümör saptanamaz (55).

Primeri bilinmeyen tümörlerin %25-30'u PET-CT ile saptanabilir. Primer tümörün diğer tanı yöntemleri ile saptandığı ancak PET-CT sonucunun negatif olduğu durumlar mevcuttur. Bu nedenle PET-CT primer tümör tanısında tamamlayıcı bir yöntem olup endoskopi veya biyopsi yerine uygulanabilecek bir yöntem değildir (56).

PET'deki FDG tutulumu malign prosesleri temsil eden metabolik aktivite artışını göstermesi nedeniyle tedavi yanıtının izlenmesinde yararlıdır. Cerrahi ve radyoterapi sonrası oluşan fibrozis, ödem ve anatomik distorsiyonlar fizik muayene, CT-MR ile rezidüel-nüks hastalık tanısını güçleştirir. MR'da hem rezidüel-nüks tümörlerde hem de tedaviye sekonder oluşan lezyonlarda kontrast tutulumu izlenebilir (57). PET tedavi sonrası değişikliklerden rezidüel-nüks hastalık ayırıcı tanısında en duyarlı tanı yöntemi olup CT-MR'dan üstündür (58). Rezidüel malign hastalık araştırmasında radyoterapiden 3-4 ay sonra yapılan PET çalışmasının duyarlılık ve özgüllüğü daha yüksektir. Non spesifik enflamasyona bağlı yalancı pozitiflik, kemoradyoterapi sonrası ilk 8 haftada oluşabilecek yalancı negatiflik söz konusudur. Tedavi sonrası PET'in negatif öngörü değeri çok yüksektir (%97) ve çok iyi prognozu gösterir. Tedavi sonrası PET pozitifliğinin klinik korelasyonu yapılmalı, non spesifik tutulumun ekarte edilebilmesi için biyopsi yapılmalıdır (59,60).

Kemoradyoterapi sonrasında lokorejyonel hastalığın ekarte edilmesinde PET-CT' nin negatif prediktif değeri (%97) ve özgüllüğü (%89) yüksektir. Bu hastalarda rezidüel lenfadenopati yokluğunda boyun disseksiyonu rahatlıkla ekarte edilebilir. Rezidüel lenfadenopati varlığında bile FDG tutulumunun olmaması canlı tümör varlığını yüksek ihtimalle ekarte ettirmekle birlikte ileri değerlendirmeye gerek vardır (61).

PET-CT primer tümör nüksünün araştırılmasında, bölgesel lenf nodu metastazının belirlenmesinde ve uzak metastaz saptanmasında yüksek duyarlılık ve orta derecede özgüllüğe sahiptir. PET'in baş boyun tümörlerinde nüks saptanmasındaki değerinin araştırıldığı 1992-2002 yıllarındaki çalışmaların dâhil edildiği meta analizde kısmen yüksek duyarlılık (%84-100) orta derecede özgüllük saptanmıştır (62).

Tedavi sonrası ilk PET/CT çalışması tedavinin kesilmesinden en az 2 ay sonra yapılmalıdır (58). Baş boyun kanserlerinin tedavi sonrası takibinde PET/CT görüntüleme sıklığı: Pittsburgh protokolüne göre, tedaviden sonra 2.ay, 4.ay, 8. ay ve 14. aydır. Nüks düşündürücü bulgu varlığında

biyopsi yapılmalıdır. Nüks şüpheli bulgu varlığında 3 ay sonra yeni bir PET/CT incelemesi yapılmalıdır. Baş boyun kanseri nükslerinin büyük çoğunluğu tedavi sonrası ilk 1 yıl içinde çıktığından dolayı ilk yıl hastalar klinik ve radyolojik olarak yakın takip edilmelidir (63). Tedaviye tam yanıt alınmış hastaların radyolojik olarak ne kadar süreyle takip edilmeleri gerekliliği tartışmalıdır. Pittsburgh protokolüne göre negatif PET/CT çalışmasıyla 14 ay süreyle radyolojik takip, nüks şüphesinde ise yeni bir PET/CT çekimi önerilmektedir. PET/CT' nin tedavi yanıtının belirlenmesindeki yerinin araştırıldığı bir prospektif çalışmada, lokal ileri evreli baş-boyun kanseri tanılı 107 hasta radyokemoterapi öncesi ve sonrası tedaviden ortalama 8 hafta sonra yapılan PET/CT görüntüleme ile 92 hafta takip edilmişlerdir. Tedaviye yanıt veren hastalar ile vermeyen hastalar arasında primer tümörün ve lenf nodlarının başlangıç SUVmax değerleri açısından önemli bir farklılık izlenmemiştir. Tedavi sonrası yapılan PET/CT çalışmasında ROC (Receiver Operating Characteristic) eğrisi kullanılarak eşik SUVmax belirlenmiş; tedaviye cevap vermeyen hastalarda tedavi sonrası primer tümörün SUVmax değeri 6,5, lenf nodunun SUV max 2,8 eşik değeri en yüksek doğruluğu vermiştir (63).

SUV max tümördeki radyoaktivite tutulumunun (FDG) semikantitatif bir göstergesidir. Primer tümördeki FDG tutulumu fazla ise (SUVmax >6) nodal tutulumdan bağımsız olarak prognoz kötüdür (64). Tedaviye yanıt veren hastalar ile yanıt vermeyen hastalar arasında primer tümörün ve lenf nodlarının başlangıç (SUV max )' ları arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (65). SUVmax değerinin kullanımı hakkında bir takım sınırlamalar mevcuttur. SUV max hesaplanması henüz standart bir metod değildir, cihazdan ve hastadan kaynaklanan bir takım varyasyonlar olabilir. Lezyonları benign ya da malign olarak tanımlamak için SUVmax eşik değerleri yeterince verifiye edilmemiş olup SUV max dikkate alınmalı ancak mutlak yol gösterici olmamalıdır.

#### **2.4. PRİMERİ BİLİNMEYEN BAŞ BOYUN TÜMÖRLERİ**

Primeri Bilinmeyen Karsinom (PBK) terimi, primer odağın tüm araştırmalara rağmen bulunamadığı, ancak lenf nodu metastazı veya uzak metastaz şeklinde klinik bulgu veren maligniteleri tanımlamak için kullanılır.(66). “Primeri Bilinmeyen Baş-Boyun Tümörleri” dendiğinde, aslında akla “Primeri Bilinmeyen Boyun Metastazları” gelmektedir. Primeri bilinmeyen boyun metastazları, tanı basamakları ve tedavi ilkeleri tam olarak kesinleşmemiş bir konu olmakla birlikte, farklı yaklaşımlar ve algoritmeler mevcuttur.

Primeri bilinmeyen boyun metastazı olan hastanın hekime geliş yaklaşımı hemen daima

“boyunda kitle” olduğundan boyun kitlelerine öncelikle kısaca değinmek gerekir. Boyun kitlesi bazı istisnalar hariç üç temel hastalık grubundan köken alabilir: (67)

1. Doğumsal-gelişimsel hastalıklar,
2. Enfeksiyöz-enflamatuvar hastalıklar,
3. Neoplastik hastalıklar.

Bunlar içinde neoplastik olanları;

- a) Benign,
- b) Malign

olmak üzere 2 ana bölüme ayırabiliriz.

#### **Malign neoplastik bir boyun kitlesi ise;**

-Ya boyundaki yapılardan köken alan primer bir malignitedir,

-Ya da başka bir malign odağın boyun lenf nodlarına metastazıdır.

#### **Boyuna olan metastazlarda primer odak;**

- i. Büyük bir olasılıkla baş-boyun bölgesindedir.
- ii. Daha ufak bir olasılıkla baş-boyun dışındaki (klavikula altındaki) diğer bölgelerdedir.
- iii. Veya az bir olasılıkla da primeri bilinmeyen boyun metastazıdır (67).

Boyunda metastatik bir kitleyle gelen hastanın baş-boyun bölgesine kapsamlı olarak yapılan ilk muayenesinde %90-95 oranında primer odak bulunur (68). Geri kalan %5-10'unun ise;

- a. Yaklaşık 1/3'ünde ek detaylı incelemelerle primer odak bulunabilir (69).
- b. Yaklaşık 1/3'ünde başvuru anında ve tanı ile tedavi aşamasında primer odak bulunamaz ve sonraki izlemlerde primer odak saptanır. Sonraki dönemde primer bulunması durumunda ortalama geçen süre 21 aydır ve primer sıklıkla, oral kavite, nazofarenks, orofarenks, supraglottik larenks veya akciğerde saptanır (66).

c. Yaklaşık 1/3'ünde ise primer odak hiçbir zaman bulunamaz (69).

Tiroid nodülleri hariç tutulacak olursa, 40 yaş üstü erişkin bir hastada boyun kitlesinin değerlendirilmesinde “%80'ler kuralı” vardır: (70)

İ-) Kırk yaş üstü erişkin bir hastada tiroid nodülü dışındaki iki haftadan daha uzun süren boyun kitlesi %80 oranında maligndir,

İİ-) Malign olan bu boyun kitlesi %80 oranında metastatiktir,

İİİ-) Metastatik olan boyun kitlesinde %80 oranında primer odak baş-boyun bölgesindedir,

İV-) Primeri baş-boyunda olan boyun metastazında %80 oranında histopatoloji yassı hücreli karsinomdur.

#### **Primeri bilinmeyen boyun metastazları incelendiğinde ;**

- I. Vücuttaki tüm primeri bilinmeyen metastazların %5-10'u boyundadır (69).
- II. Tüm baş-boyun kanserlerinin yaklaşık %2-9'unu oluşturur (66).
- III. Bunların yaklaşık %90'ı “yassı hücreli karsinom”dur (71). Bunun dışında daha düşük oranda adenokarsinom, melanom ve diğer histopatolojik tipte malignitelerin de metastazları görülebilir. Adenokarsinom metastazı ise primer odak genellikle akciğer, özofagus, mide, pankreas veya overdedir, yani hemen daima baş-boyun bölgesinin dışındadır (71).
- IV. Primeri bilinmeyen boyun metastazlarında en sık tutulan boyun bölgesi seviye-II olup, bunu seviye-III izlemektedir (68). Seviye-I, IV ve V'in tutulumu enderdir ve sadece seviye-IV tutulumunda primer odak genellikle baş-boyun dışındadır (72).
- V. Boyun metastazı %90-95 oranında tek taraflı olup, %5-10 oranında iki taraflıdır (69).
- VI. Baş-boyunun diğer yassı hücre karsinomlarında da olduğu gibi genellikle 55-65 yaş arası erkeklerde görülür (66,73).
- VII. Birçok parametreye bağlı olarak değişmek üzere genelde bu patolojilerde sağkalım oranı %40-50 civarındadır. Bu oran N1 hastalıkta %62-86, N2 hastalıkta %40- 50, N3 hastalıkta



ise %19-38 arasındadır (74). Sonradan primer odağı bulunanlarda hiç bulunamayanlara göre sağkalım daha düşüktür. Guntinas-Lichius ve ark.nın çalışmasında bu oran %22'ye karşı %52 olarak bulunmuş ve bu farkın primeri hiç bulunamayanlarda primer odağın gizli ve daha erken evre olmasına bağlanmıştır (68). Sağ kalımda etkili en önemli faktörler; boyun evresi (metastatik lenf nodu sayısı ve boyutu), tümörün derecesi ve ekstrakapsüler yayılımdır (66,75).

#### 2.4.1. DİAGNOSTİK YAKLAŞIM

Diagnostik yöntemler, nodal metastazların histolojisini açığa kavuşturmayı ve primer odağı belirlemeyi hedef almalıdır (76,77).

Primeri bilinmeyen boyun kitlelerine yaklaşım aşağıda özetlenerek açıklanmıştır:

1. Hastanın Yaşı
2. Anamnez
3. Kitlenin Lokalizasyonu
4. Fizik Muayene
  - a) Kitlenin muayenesi
  - b) Baş-Boyun Muayenesi
5. Tanısal Testler
  - a) Rutin testler (Tam kan sayımı, sedimantasyon, PA akciğer grafisi)
  - b) Radyolojik değerlendirme (CT, MR, US ve İİAB)
6. Panendoskopi, Eksizyonel Biyopsi, Boyun Diseksiyonu

##### 2.4.1.1 HASTANIN YAŞI:

Boyun kitlesi ile başvuran hastanın yaşı, kitlenin muhtemel nedeni konusunda bir tahmin yapılmasına yardımcı olabilecek ilk önemli kriterdir.

40 yaşın üzerindeki geç erişkin grubunda kitlenin etiyojisi sıklıkla neoplastik ve maligndir (70).

##### 2.4.1.2 ANAMNEZ:

Hastadan iyi ve dikkatli bir anamnez alınmalı. Bunun için; Kitlenin ortaya çıkış zamanı, büyüme hızı, ağrılı olup olmadığı; geçirilmiş fasiyal veya servikal deri lezyonları; bir süre önce baş boyun bölgesinden herhangi bir cilt lezyonu eksizyonu uygulanıp uygulanmadığı mutlaka sorulmalıdır.

Üst aerodijestif sisteme ait eşlik eden lokal semptomlar (boğaz ağrısı, otalji, ses kısıklığı, yutma güçlüğü , duyma kaybı ya da epistaksis) olup olmadığı ve geçirilmiş ameliyatlar (meme, karın, göğüs, vb.) öğrenilmelidir. Sigara ve alkol kullanımı, kitlenin boyutlarında kısa sürede progresif büyüme olup olmadığı sorgulanmalıdır.

#### 2.4.1.3 KİTLENİN LOKALİZASYONU:

Boyun kitlelerinin yerleşimi etiyolojik nedene göre belirli bir dağılım gösterir. Lenf nodunun lokalizasyonu primerin bulunması açısından yol gösterebilir (77,78).

Primeri bulunamayan metastatik lenf nodları, sıklıkla boyun üst bölümlerinde görülür (77,78).

Bunlar sıklıklarına göre şöyle sıralanırlar:

- a) Üst juguler (jugulodigastrik) LAP %71
- b) Orta juguler ( supraomohiyoid) LAP %22
- c) Supraklaviküler bölge % 18
- d) Submandibuler bölge %12
- e) Aksesorius bölge %12
- f) Submental bölge %8

Sıklıkla boyun üst bölümünde görünen Metastatik Boyun Lenf Nodlarının muhtemel kaynakları, rastlanış sıklığına göre şöyledir:

- g) Nazofarinks %21
- h) Tonsil %26
- i) Dil ve Dil kökü %18
- j) Tiroid bezi %16
- k) Hipofarinks %8
- l) Ağız boşluğu %8
- m) Supraglottik larinks %6
- n) Farinks %5
- o) Tükrük bezleri %2
- p) Damak ve Priform sinüs %1

#### 2.4.1.4 FİZİK MUAYENE:

Boyun kitlelerinin değerlendirilmesinde en önemli basamak fizik muayenedir.

##### 1-Kitlenin muayenesi:

Kitlenin yüksek malignite şüphesi uyandırması için şu kriterleri bulundurması gerekir.

- a) Kitlenin asimetrik, tek taraflı olması.
- b) Kitlenin yavaşta olsa progresif olarak büyümesi.
- c) Kitlenin immobil (fikse) olması.
- d) Yüzeyinin düzensiz olması.
- a) Çok sert kıvamlı olması.
- b) Nöral ağrı ve/veya semptomlar oluşturması.

*Boyundaki kitlenin kapsamlı muayenesi:* Bu muayenede kitle inspeksiyon ve palpasyonla, gerekli durumlarda ise oskültasyonla değerlendirilmeli ve kitlenin aşağıda belirtilen özellikleri;

- ✓ Yerleşimi (boynun hangi seviyesinde?),
- ✓ Boyutu,
- ✓ Hareketliliği (hareketli, hareketsiz, yarı hareketli),
- ✓ Kıvamı (kistik, fluktuan, yumuşak, sert, elastik),
- ✓ Şekli ve sınırları,
- ✓ Lobullü olup olmadığı,
- ✓ Palpasyonla duyarlılığın, ağrının olup olmadığı,
- ✓ Pulsasyon olup olmadığı (direkt veya yansıyan),
- ✓ Yerel enfeksiyon bulgularının (kızarıklık, fistül, akıntı, ağrı, ısı artışı) eşlik edip etmediği saptanmalıdır.

##### 2-Baş-Boyun Muayenesi:

Ayrıntılı bir baş-boyun muayenesi tanısal yaklaşımın en önemli basamağıdır. Yalnızca kitlenin

muayenesine yoğunlaşmamak, tam bir Kulak Burun Boğaz (KBB) muayenesini hiçbir koşulda ihmal etmemek gereklidir. Ayrıntılı KBB muayenesinden kastedilen kulakların, nazal kaviteletin, oral kavitenin, orofarinks, nazofarinks, hipofarinks ve larinksin, skalp ve yüz cildinin ve tiroidin, boyun palpasyonu ile birlikte değerlendirilmesidir. Tüm mukozal yüzeyler aynalar kullanılarak ayrıntılı olarak değerlendirilmeli, özellikle nazofarinksin endoskopik incelemesi rutin olarak uygulanmalıdır.

Kapsamlı baş-boyun muayenesinde; inspeksiyon, palpasyon ile rijid ve/veya fiberoptik endoskoplarla muayene yapılmalı ve aşağıdaki özelliklere mutlaka bakılmalıdır.

Tüm üst solunum ve sindirim yolu mukozasının;

- Burun boşluğu
- Ağız boşluğu
- Nazofarenks, orofarenks ve hipofarenks
- Larenks

inspeksiyonu, endoskopisi ve ulaşılabilen yerlerin;

- i. Ağız tabanı
- ii. Dil gövdesi
- iii. Dil kökü
- iv. Tonsil
- v. Yanak mukozası

palpasyonu (gerekirse bimanuel) yapılmalıdır.

Baş-boyun cildi ve saçlı derinin muayenesi ile ana kitle dışında boyun muayenesinde; tükürük bezleri, tiroid ve eşlik eden diğer lenfadenopatiler dikkatlice değerlendirilmelidir.

### 3-Sistemik lenfadenopati araştırılması:

Anamnez ve fizik muayene bulguları sistemik lenfadenopatiye neden olabilecek klinik ve radyolojik bulgular var ise mutlaka sistemik muayene de yapılmalıdır. Baş-boyun dışındaki

primer odak araştırılması önemlidir. Bu amaçla koltuk altı ve kasıktaki diğer lenfadenopatiler ile meme, testis ve abdomendeki palpabl kitleler açısından değerlendirilmelidir.

#### 2.4.1.5 TANISAL TESTLER:

Tanısall testler invazif veya noninvazif olup eğer mümkün olursa primer lezyonun tespiti ve tümörün histopatolojisini tespit etmekte yardımcı olan testlerdir.

#### I-)Tam kan sayımı ve Sedimantasyon

Tüm hastalardan istenmelidir. (Biyokimya, tam kan, tam idrar, sedimantasyon, ayrıca ASO, sifiliz serolojik testleri ) yapılmalı. Tutulan lenf nodu occipital ve boyun arka üçgeninde ise toxoplasma serolojisi ve Paul Bunnell testi yapılmalı, LAP supraklaviküler bölgede ise karaciğer fonksiyon testleri, fosfataz, amilaz, şüpheli vakalarda PPD yapılmalı, immunoglobulinler, tiroid hormonları araştırılmalıdır.

#### II-)Direkt grafiler:

Boyundaki kitlenin direkt grafiler ile görüntülenmesinin hiçbir tanısal değeri yoktur. Ancak PA Akciğer grafisi tüm hastalara rutin olarak uygulanmalıdır.

#### III-)Baryumlu ösefagus grafileri:

Genellikle okült primerlerin saptanmasında faydalı değildir, bu filmlerde ancak ileri evre tümörlerde ortaya çıkar. O yüzden kontrastlı ösefagus grafilerinin tanısal yaklaşımın bu aşamasında yeri yoktur. Bu tetkik yerine panendoskopi sırasında ösefagusun ayrıntılı muayenesi ve şüpheli sahalardan biopsi tanıya çok daha fazla yardımcıdır.

#### IV-)Ultrasonografi(US) ve İnce İğne aspirasyon Biyopsisi(İİAB):

Derin juguler zincirin üst 1/3'ü hariç, boyundaki diğer lenf nodu gruplarındaki lenfadenopatilerin saptanmasında US iyi sonuç verir ancak benign / malign ayırımı güvenli olarak yapılamaz. Kistik ve solid kitlelerin ayırımında ultrasonografi %95'e varan doğrulukta sonuç verir. Vasküler tümör, karotis veya internal juguler ven invazyonu şüphesinde US (Doppler) non-invazif bir teknik olarak

faydalıdır. Kitlenin tükürük bezi ile olan ilişkisi de US ile gösterilebilir. Tiroid kitlelerinin değerlendirilmesinde ve bu kitlelerin ayırıcı tanısında US ilk basamakta kullanılır.

US rehberliğinde biopsinin kullanılması ile doğruluk oranı; klinik palpasyon ile BT, MR ve sintigrafi gibi diğer görüntüleme modalitelerine oranla yüksektir. İİAB basit, ucuz, kolay ulaşılabilir ve güvenilir bir yöntemdir. Komplikasyon oranı düşük olup poliklinik şartlarında kolayca gerçekleştirilebilen bir tekniktir. Lenfadenopatinin ayırıcı tanısı ve tedavi planlaması aşamasında görüntüleme yöntemleri eşliğinde yapılan İİAB'si giderek artan oranda uygulanmaktadır. Lenfadenopatilere uygulanan İİAB için sınırlamalar mevcuttur. En önemli problem, alınan materyalin sitolojik değerlendirme açısından yetersiz olabilmesidir. Yetersiz örnek; biopsiyi yapan hekimin tecrübesine, aspirasyon sayısına, nodülün karakterine (kistik ya da solid), sitopatoloğun deneyimine ve yetersiz örnek için kullanılan kriterlere bağlıdır. Literatürde yetersiz materyal gelme oranı %10-28 değerleri arasında bildirilmektedir (79). USG eşliğinde yapılan biopsilerde yetersiz materyal gelme oranının azaldığı belirtilmektedir (79,80).

US ve İİAB primeri bilinmeyen boyun metastazlarında tanıda en önemli basamaktır. Boyundaki kitlenin inspeksiyon ve palpasyon dışında mutlaka ultrasonda saptanabilen diğer ek özellikleri de bilinmelidir. Bu hastalarda ilk patolojik inceleme mutlaka boyundaki kitleye yönelik ince iğne aspirasyon sitolojisi olmalı, boyuna açık eksizyonel veya ensizyonel biyopsi en son çözüm olarak düşünülmelidir. İnce iğne aspirasyon sitolojisi tanının ilk basamakları olan öykü, fizik ve endoskopik muayenede primer odak bulunamamış ise uygulanmalıdır. Primer odak belirgin olarak var veya şüphe varsa öncelikli patolojik inceleme mutlaka primer odağa yönelik olmalıdır. İİAB ultrason eşliğinde veya uygun olgularda ultrason olmaksızın yapılabilir. İİAB tanısız değeri oldukça yüksektir (81). Yassı hücreli karsinom için %92, Tiroid kanserleri için %96, Parotis kanserleri için %96 kadardır.

Servikal lenf noduna yapılan İİAB'nin sonucu tanısız yaklaşımın bundan sonra nasıl devam edeceğini belirler

- ✓ Sonuç lenfoma olarak rapor edilirse eksizyonel biyopsi uygulanır (mümkün olan en derin ve en büyük lenf nodu çıkartılır.)
- ✓ Sonuç metastatik Adenokarsinom olarak rapor edilirse diafram altı ve diafram üstü muhtemel primerler için araştırmaya geçilir.

- ✓ Sonuç metastatik yassı hücreli karsinom olarak rapor edilirse genel anestezi altında panendoskopi, kör biopsiler, tonsillektomi, kitlenin eksizyonel biopsisi ve frozen, sonuca göre de gerekirse boyun disseksiyonu uygulanır.

İlk aşamada boyundan açık biyopsi yapılmasının;

- i. Boyuna metastaz yapmış bir primer odağın açık biyopsi ile lenf nodu dışına taşmasına (ekstrakapsüler yayılım, ki hastanın prognozunu olumsuz etkileyen en önemli parametrelerden biridir) neden olması,
- ii. Açık biyopsi ensizyonunda oluşabilecek enfeksiyon veya açık yara sorunlarının esas cerrahi tedaviyi olumsuz etkilemesi,
- iii. Açık biyopsi ensizyonununun esas cerrahi ensizyonuna uygun olmaması

gibi sakıncaları ince iğne aspirasyon sitolojisinde yoktur.

Metastatik boyun kitlelerine erken dönemde yapılacak olan açık biyopsinin prognoza olumsuz etkisi McGuiert ve McCabe'nin çalışmasında net olarak gösterilmiştir (82).

Ancak ince iğne aspirasyon sitolojisi hiçbir zaman kesin tanı değildir. Sadece yönlendirici özelliği vardır ve istisnalar dışında sitoloji sonucuna göre radikal bir tedavi (cerrahi veya cerrahi dışı) planlanmamalıdır.

#### V-)Sintigrafi:

Özellikle anterior kompartman lezyonlarında, kitlenin tiroid glandıyla ilişkisini ve tiroid nodüllerinin aktivite derecesinin saptanmasında son derece yararlıdır. Sintigrafi tükürük bezlerinin primer tümörleri şüphesi durumunda veya kitlenin tükürük bezinin içinde veya dışında olduğunun ayırımında da kullanılabilir.

#### VI-)Sialografi:

Tükürük bezlerinin primer tümörleri şüphesinde, ayrıca kitlenin tükürük bezinin içinde olup olmadığının belirlenmesinde faydalıdır.

## VII-)CT ve MR:

CT ve MR, bütün boynu kaplayan ve nodların kontur ve iç yapılarını görüntüleyen anatomik “dilimlerin” elde edildiği standart kesit görüntüleme modaliteleridir. CT ve MR tanısal testler arasında en yararlı olanlarıdır.

MR baş boyundaki primeri bulma açısından daha faydalı bir yöntemdir, yumuşak dokuların dansitelerinde daha hassastır ve güvenilir sonuçlar verir. CT’ye göre, T<sub>2</sub> ağırlıklı kesitlerde özellikle nazofarinks ve dilkökündeki submukozal lezyonları tespit edebilmesi nedeniyle biraz daha üstündür (83).

CT özellikle kemik tutulumu gösterebilir, nonpalpabl adenopatileri saptar. Kistlerin ayırımı ve kemik destruksiyonu için CT idealdir. Ancak CT ve MR yüksek maliyetleri nedeniyle endikasyonları iyi belirlenerek kullanılmalıdır.

Torasik (trakea, özofagus ve akciğer) ve abdominal (karaciğer, over, testis ve prostat) primerlerin göğüs ve karın CT taramaları ve endoskopik incelemelerle(trakeo-bronkoskopi, özofago-gastroskopi, kolonoskopi) ekarte edilmesi gerekir. Bu, özellikle sol alt servikal (supraklaviküler) lenf nodlarına metastaz bulunan hastalarda önem taşır.

Bu tetkikler sonucu primer bölge saptanamazsa daha ileri tetkiklere, geniş radyolojik araştırma ve panendoskopiye başvurmak gerekir. Bunlar arasında;

- i. Kemik sintigrafisi : Supraklavikuler LAP mevcutsa Prostat karsinomu olasılığı dolayısıyla istenmeli.
- ii. Rektoskopi: GIS malignensiden şüpheleniliyorsa istenmeli.
- iii. Radionükleer scan: Boyun ön kompartmanındaki lezyonlarda faydalıdır. Özellikle tiroid ve tükürük bezi lezyonlarında ayırıcı tanıda faydalıdır.
- iv. Radyoizotop sintigrafisi yer alır.

Baş boyun yassı hücreli kanserlerinde tümöre spesifik antijenler yoktur, fakat serum karsinoembriojenik antijen düzeyleri sıklıkla yüksektir. Bu antijen tümör yüzeyinde de saptanmıştır. Radyoaktif madde ile işaretlenmiş antikor yardımıyla yapılan taramalarda gerek primer bölge gerekse tutulan lenf nodları tespit edilebilir. Bunun için kitlenin 2 cm’den büyük olması gereklidir. Bu yöntemle lenf nodlarının metastatik mi, yoksa reaktif mi olduğu da anlaşılabilir (83).



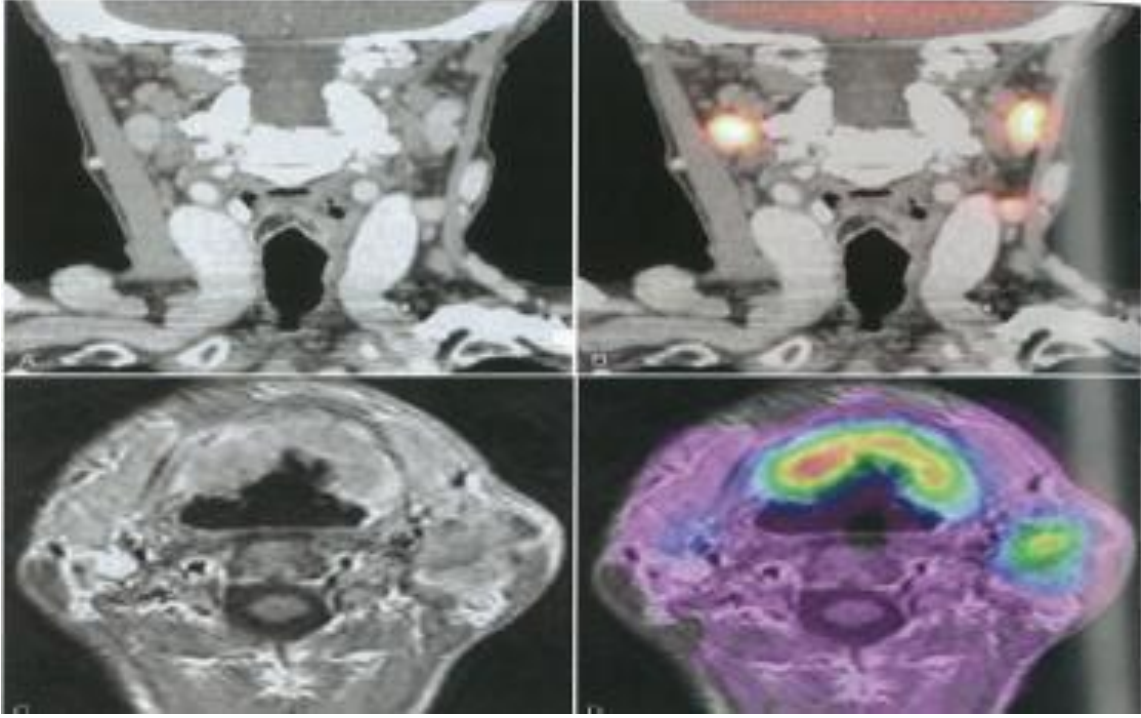
Boyundaki okkült mikrometastazları tespit etme konusunda gelecek vaat eden bir yöntem de Sentinel Lenf Nodu Biyopsi (SLNB) ile ilişkili lenfosintigrafidir. Konsept, lenfatik drenajın primer eşelonun tanımlanmasının ardından eğer SLNB'ler negatifse kapsamlı bir boyun diseksiyonuna gerek olmadığı varsayımıyla yalnız bu havza ve havzalar içindeki Sentinel Nodların toplanmasını temel almaktadır.

#### VIII-)PET-CT:

PET, tracer olarak Floro-2-Dezoksi-D-Glukoz (FDG) kullanarak artan glukoz alımıyla “metabolik görüntüleme” yapmaktadır. Tümör ve nodal inceleme için faydalıdır. Anatomik ayrıntı eksiktir. Pahalı olması kullanımını kısıtlar. Rutin klinik muayene, CT ve MR'ın negatif olduğu durumlarda, PET taraması hastaların %5-43'ünde primer tümörlerin tanınmasını sağlar. Yine Waltonen ve ark.nın çalışmasında sadece PET ile primer odak bulunma oranı %14.6, PET-CT ile %44.2 olarak saptanmış, PET-CT ayrıca %23 olguda tedavi planını değiştirmiştir(73). PET- CT'nin evrelemedeki genel doğruluk oranı ise %69-78 arasında değişmektedir(66).

İdeal olarak, biyopsiler PET taramasından sonra yapılmalıdır, böylece biyopsi bölgesindeki yalancı pozitif PET taramalarından kaçınılabılır. Primer tümörün tanınmasının yanı sıra, PET taramasının diğer olası avantajları arasında başka metastazların ekarte edilmesi, radyoterapi sonrası boyun değerlendirmesi (rezidüel hastalığı olan hastaların ayrılması) ve daha sonraki izlem yer alır.

Nükslerin tespiti tatmin edici düzeyde değildir. PET'de ise çok ümit verici veriler bildirilmiştir. Nodal metastazlar, ve moleküler ve metabolik görüntüleme yöntemlerinin nodal nüks tespiti için de bir standart haline geleceği spekülasyonu yapılabilir. PET-CT ve PET-MR füzyonu, artık klinik rutinde kendisini göstermeye başlamış ileri tanı metodlarıdır. (Şekil.9).



**Şekil 9.** Metastatik Lenf Nodlarının Görüntülenmesi:

**A.**CT görüntüsü, karotid-juguler zincirde bilateral, hafifçe büyümüş metastatik nodları göstermektedir.**B.** (FDG-PET) verilerinin bir CT imajı üzerine yerleştirilmesi nodlar içinde artan glukoz alımını göstermektedir. **C.** Üç boyutlu MR görüntüsü, seviye II'de bilateral, anterior, at nalı-boyutlu orofarengal tümör ve metastatik, sol taraflı nodları göstermektedir. **D.** FDG-PET verilerinin bir MR imgesi üzerine yerleştirilmesi primer tümör ve metastatik nodlarda artan glukoz alımını göstermektedir.

#### IX-) Moleküler Analizler:

Metastatik lenf nodlarında in situ hibridizasyon yoluyla Epstein-Barr virüsünün (EBV) saptanması, nazofaringeal tümörü düşündürülebilir. Polimeraz zincir reaksiyonu ile saptanan İnsan Papilloma virüsü (HPV), orofaringeal kanser düşündürülebilir. Normal faringeal mukoza örnekleri ve metastatik nod dokusunda mikrosatellit mutasyon analizi de önerilmiştir. Bu yüreklandırıcı sonuçlara rağmen, primeri bilinmeyen servikal lenf nodu metastazlarının biyolojisi hakkında çok az şey bilinmektedir.

#### 2.4.1.6 PANENDOSKOPİ, EKSİZYONEL BİYOPSİ, BOYUN DİSEKSİYONU:

##### 1-Genel Anestezi Altında Değerlendirme ve Panendoskopi:

Ön incelemeler ve İİAB sonucunda metastatik karsinom tanısı konulan ve bu aşamaya kadar primer tümör bulunamayan hastalara genel anestezi altında tekrar ikinci bir detaylı muayene ve üst aerodigestif sistem panendoskopisi uygulanır. Bu sahalarda genellikle klinik ve görüntüleme değerlendirmelerinde şüpheli görünen tüm bölgelerden ve ayrıca lezyonun olduğu tarafta okült primerlerin en sık yerleştiği yerler olan rosenmüller fossalar, dil kökü, tonsil ve tonsiller fossa, piriform sinüs ve nazofarenks de dahil olmak üzere olası primer kaynaklardan, körlemesine biyopsiler alınır (84). Panendoskopide alınan biyopsi ile hastaların %65'inde primer saptanabilir. Tümör submukozal olabileceğinden endoskopik muayenede tespit edilemeyebilir o zaman kitlenin boyundaki yerleşimi ve lenfatik drenaj gözönünde bulundurularak “yönlendirilmiş” biopsiler alınır. Yönlendirilmiş (*guided*) biyopsiler;

- Nazofarenksten,
- Dil kökünden,
- Piriform sinüslerden ısırma şeklinde (*punch* biyopsisi) ve
- Tonsillektomi şeklinde yapılır.

Tonsil biopsisi ipsilateral tonsillektomi yoluyla yapılır (85,86). Bazı serilerde tonsillerde primer odak bulunma oranı %25'lere kadar çıkmaktadır (71). Gizli tonsil primer odağından karşı boyuna metastaz riski %10 kadar olduğundan bilateral tonsillektomi öneren çalışmalar da mevcuttur (66).

Tüm bu örneklerden donuk kesit çalışılır. Sonuç primer odak lehine pozitif gelirse işlem sonlandırılır. Aksi durumda son aşamaya geçilir. Panendoskopi ve biyopsilerle primer odağın saptanma oranı %65 kadardır ve en sık görülen primer odak yerleşimi ise yaklaşık %70-80 oranında dil kökü veya tonsildir (66,73).

##### 2-Genel Anestezi Altında Eksizyonel Biyopsi ve Boyun Disseksiyonu:

Genellikle panendoskopi ile aynı seansta uygulanır. Panendoskopi ve kör biopsiler ile primer tümör bulunamazsa eksizyonel biyopsi uygulanır. Gerekirse boyun disseksiyonu da uygulanacağı gözönünde bulundurularak insizyon boyun disseksiyonu için uygun bir şekilde yapılmalıdır. Eksizyonel biyopsi ile çıkarılan lenf nodundan frozen section çalışılır. Biyopsi sonucu ;

- Adenokarsinom veya adenokistik karsinom gelirse ve kitle supraklaviküler yerleşimli ise işlem burada sonlandırılır (67).
- Sonuç yassı epitel hücreli karsinom veya melanoma olarak rapor edilirse klasik boyun disseksiyonu uygulanır (67).
- Eğer patolog kitlenin histopatolojisi konusunda karar veremezse insizyon kapatılarak boyun disseksiyonu kalıcı rapor çıkana kadar ertelenir (67).

Burada bahsedilen algoritma uygulandığında, boyun kitlesi ile başvuran hastaların %95'inde neden bulunabilir, yalnızca %5'inde eksizyonel biopsi sonrasında da primer bulunamaz. Bu araştırmalarla hala primer odak saptanamıyorsa bu durumda nodülün cerrahi olarak çıkarılması ve “frozen section”da alınan yanıtı bağlı olarak radikal boyun disseksiyonu ile devam etmek gerekebilir (67).

Özetle; primeri bilinmeyen boyun metastazlarının tanısında aşağıdaki prensipler unutulmamalıdır:

- i. Bulunabilirse biyopsi mutlaka primer tümör odağından yapılmalıdır.
- ii. Boyuna yapılacak olan ilk patolojik inceleme ince iğne aspirasyon sitolojisi olmalıdır.
- iii. Zorunlu kalmadıkça boyundaki kitleye açık biyopsi yapılmamalıdır.
- iv. Boyuna açık biyopsi zorunlu ise;
  - ✓ Ameliyathane koşullarında ve genel anestezi altında,
  - ✓ Palpasyon, panendoskopi ve kör biyopsiler sonrasında,
  - ✓ Mümkünse eksizyonel olarak,
  - ✓ Donuk kesit çalışılarak ve
  - ✓ Klasik boyun disseksiyonuna hazırlıklı olarak ve gerektiğinde gerçekleştirmek üzere yapılmalıdır.

### 3.MATERYAL ve METOD

**Çalışma dizaynı:** : Kliniğimizde 01.01.2006-01.10.2013 yılları arasında primeri bilinmeyen servikal lenf nodu metastazı kesin tanısı alarak panendoskopi ve FDG PET-CT tetkiki yapılan hastaların eski dosyaları retrospektif olarak taranarak değerlendirildi. Hasta dosyaları taranarak FDG PET-CT ile primer odak tespit edilen ve patolojik incelemeyle bu tanı doğrulanan hastalar, panendoskopi yapılan ve patolojik incelemeyle primer odak tespit edilen hastalar ile FDG PET-CT ve panendoskopinin beraber yapıldığı primer odak tespit edilen hastalar karşılaştırıldı. Sonuçların karşılaştırılması, her iki yöntemin etkinliği, güvenilirliği ve bu yöntemlerin birbirlerine karşı üstünlükleri ve eksik yönleri ortaya konulmaya çalışıldı.

Çalışma, 11.11.2013 tarih ve 211 karar numarası ile İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı aldı.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalarda panendoskopik inceleme yapılmış olup panendoskopi sırasında dil kökü, tonsil, nazofarenks ve priform sinüs bölgelerinden kör ve yönlendirilmiş biyopsiler alındı.

Çalışmaya dahil edilen 43 hastada Şifa Hastanesi Nükleer Tıp Kliniğinde bulunan yüksek çözünürlüklü 3D-LSO PET tarayıcı ve 6 kesitli multislice CT'den oluşan Hi-Rez Biograph 6 (Siemens Medical Solutions, Biograph 6, IL, Chicago, USA) PET-CT sistemi kullanılarak görüntüleme yapıldı. Emisyon verileri, kafa tabanından uyluk üst kesime kadar 6-8 yatak pozisyonunda oluşturuldu. Hastalar sırtüstü pozisyonda yatarken enjeksiyon alanına bağlı artefakt oluşumunu engellemek amacıyla kollar yukarı kaldırıldı.

PET görüntüleri iteratif algoritma (OSEM, 2 iterasyon, 8 subset) ile rekonstrükte edildi. Rekonstrükte PET-CT ve füzyon imajları kullanılarak bir software yardımı ile (e-soft/VSIM, Siemens Medical Solutions) aksiyel, koronal ve sagittal planlarda kesitler elde edildi. MİP (maksimum intensite projeksiyon) ve füzyon PET-CT imajları görsel ve semikantitatif olarak iki deneyimli nükleer tıp uzmanı tarafından değerlendirildi.

**Çalışmaya alınma kriterleri:** Retrospektif dosya incelemelerinde hastaların servikal kitle yakınması ile başvurmuş olması, boyun US eşliğinde yapılan İİAB'sinin patolojik incelenmesinde

servikal kitlede malignite saptanmış olması, ileri incelemelerde herhangi bir primer odağın saptanamamış olması, primerin araştırılmasına yönelik PET-CT incelemesi ve panendoskopi yapılmış olması, daha önce herhangi bir malignensi tanısı konulmamış ve bu nedenle herhangi bir tedavi almamış olması olarak belirlendi. Bu kriterleri karşılamayan olgular çalışma dışı bırakıldı.

**İstatistik Yöntemi:** Primeri bilinmeyen metastatik lenf nodu metastazı olan hastalarda primer tümör odağının saptanmasında panendoskopi ve PET-CT yönteminin tanısal değerinin araştırılmasında, değişkenlerin nominal ölçüm düzeyine sahip olmaları nedeniyle çapraz tablolar ve bunlara dayanan istatistikler kullanılmıştır. McNemar testleri kullanılarak, iki tanı testi arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak incelenmiştir. Ayrıca, standard testin pozitif ve negatif kategorileri nezdinde referans testinin doğru pozitif-yanlış pozitif (ve doğru negatif-yanlış negatif) oranları arasında Z testleri uygulanmış ve istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar, oranların dayandığı hücre frekans değerlerine farklı alt-indisler (a, b gibi) koyularak belirtilmiştir; Bütün ikili oran karşılaştırmalarında Bonferroni düzeltmesi uygulanmıştır. Standard testle karşılaştırılan referans testlerine ait duyarlılık (sensitivite), seçicilik (spesificite), pozitif ve negatif prediktif değer oranları bulunmuştur. Analizde, IBM SPSS ver. 22 ve MedCalc ver. 12 programları kullanılmıştır

#### 4.BULGULAR

Sağlık Bakanlığı İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi KBB Kliniğine, 01.01.2006- 01.10.2013 tarihleri arasında primeri bilinmeyen, servikal lenf nodu metastazı tanısıyla başvuran ve tedavi edilen 43 hasta retrospektif olarak incelendi.

Olgularımızın en genci 31 yaşında, en yaşlısı ise 83 yaşındaydı. Ortanca yaş 61,37' idi. Olguların, 5. ve 6. on yılda pik yaptıkları gözlemlendi. Tablo-5'te olgularımızın yaş gruplarına göre dağılımı görülmektedir.

| Yaş (yıl)   | Sayı | Yüzde (%) |
|-------------|------|-----------|
| 30-39       | 1    | 2,3       |
| 40-49       | 4    | 9,3       |
| 50-59       | 16   | 37,2      |
| 60-69       | 12   | 27,9      |
| 70 yaş üstü | 10   | 23,3      |
| Toplam      | 43   | 100,0     |

**Tablo-5.** Olguların Yaş Gruplarına Göre Dağılımı

Cinsiyete göre değerlendirdiğimizde vakalarımızın 32(%74,4)' si erkek, 11(%25,6)' i ise kadın hastadır. Olgularımızdaki erkek/kadın oranı 3/1'dir. Tablo-6'da olgularımızda cinsiyetin hasta sayısına göre dağılımı görülmektedir.

| Cinsiyet | Sayı | Yüzde (%) |
|----------|------|-----------|
| Erkek    | 32   | 74,4      |
| Kadın    | 11   | 25,6      |
| Toplam   | 43   | 100,0     |

**Tablo-6.** Cinsiyete Göre Hasta Dağılımı

Çalışma grubundaki 43 olgunun servikal metastazlarının İİAB sonucuna göre histopatolojik tanıları mevcuttu. Bu tanılara göre grubun büyük çoğunluğunu skuamöz hücreli karsinom 42 (%97,7) oluşturmuştu. Sadece 1(%2,3) hastada histopatolojik tanı nöroendokrin karsinomdu. Olguların İİAB' sindeki histopatolojik tanılarına göre dağılımı Tablo-7'de verilmiştir.

| İİAB Histopatolojik Tanısı | Sayı | Yüzde |
|----------------------------|------|-------|
| Skuamöz hücreli karsinom   | 42   | 97,7  |
| Nöroendokrin karsinom      | 1    | 2,3   |
| Toplam                     | 27   | 100,0 |

**Tablo-7.** İİAB Histopatolojik Tanısına Göre Dağılım

Olgularımızın tüm tetkik ve tedavileri sonrasında primer odak bulunsun ya da bulunmasın nihai olarak konulan histopatolojik tanıları Tablo-8' de verilmiştir. Bu dağılıma göre en sık karşılaşılan histopatolojik tip 32(%74,7) olguyla SCC olarak karşımıza çıkmıştır. SCC olgularının 9(%20,9)' unda primer odak bulunamamışken, 23(%53,4) olguda primer odak tespit edilebilmiştir. SCC olgularını sıklık sırasıyla 3(%6,9) adenokarsinom(Akciğer), 3(%6,9) renal hücreli karsinom(böbrek), birer olguyla nöroendokrin karsinom, yumuşak doku sarkomu, warthin tümörü ve primeri saptanamayan malign epitelyal tümör metastazı tanısı almış olan bir olgu takip etmiştir.



| Histopatolojik tip                   | Sayı | Yüzde |
|--------------------------------------|------|-------|
| Skuamöz hücreli karsinom (SCC)       | 32   | 74,7  |
| Adenokarsinom                        | 3    | 6,9   |
| Nöroendokrin karsinom                | 1    | 2,3   |
| Malign mezenkimal tümör (Sarkom)     | 1    | 2,3   |
| Renal hücreli karsinom               | 3    | 6,9   |
| Warthin tümörü                       | 1    | 2,3   |
| Malign epitelyal tümör metastazı     | 1    | 2,3   |
| Mukoepidermoid karsinom (High grade) | 1    | 2,3   |
| Toplam                               | 43   | 100   |

**Tablo-8.** Son Histopatolojik Tanıya Göre Dağılım

Çalışmamızda servikal lenf nodu metastaz bölgelerinin dağılımına bakıldığında en sık olarak düzey II'de tutulum olduğu görülmüştür. Servikal lenf nodu metastazlarının dağılımı ve saptanabilen primer odaklar ile olan ilişkileri Tablo-9'da gösterilmiştir.

| Tutulan Servikal Bölge | Primer Odak Saptanan Bölge |   |      |      |     |      |      |    |    | PO(-) | Toplam n:43 (%) |
|------------------------|----------------------------|---|------|------|-----|------|------|----|----|-------|-----------------|
|                        | DK                         | T | Pr.S | Naz. | PNS | Akc. | Böb. | TB | YD |       |                 |
| Düzey -I               |                            |   |      |      |     |      |      | 1  |    | 1     | 2 (%4,6)        |
| Düzey -II              | 6                          | 7 | 2    | 3    | 1   |      | 1    |    |    | 7     | 27 (%62,6)      |
| Düzey -II,III          | 1                          | 1 | 1    |      |     |      |      |    |    | 2     | 5 (%12,1)       |
| Düzey -III             | 1                          |   |      |      |     |      |      |    |    |       | 1 (%2,3)        |
| Düzey -III,IV          |                            |   |      |      |     | 2    |      |    |    |       | 2(%4,6)         |
| Düzey -IV              |                            |   |      |      |     | 1    | 2    |    |    |       | 3 (%6,9)        |
| Düzey -V               |                            |   |      |      |     |      |      |    |    | 1     | 1(%2,3)         |
| Supraklavikuler Bölge  |                            |   |      |      |     | 1    |      |    | 1  |       | 2(%4,6)         |
| Toplam                 | 8                          | 8 | 3    | 3    | 1   | 4    | 3    | 2  | 1  | 10    | 43 (%100)       |

**Tablo-9.** Servikal Lenf Nodu Metastaz Bölgeleri Ve Primer Odaklar İle İlişkileri

Kısaltmalar: DK: Dil kökü, T:Tonsil, Pr. S: Priform sinüs, Naz. : Nazofarenks, PNS: Paranasal Sinüs, Akc: Akciğer, Böb: Böbrek, TB: Tükürük Bezi, YD: Yumuşak Doku, PO(-): Primer Odak Saptanamayan Hastalar, n: Hasta Sayısı

Çalışmamıza dahil edilen tüm hastalara hem PET-CT hem de panendoskopi yapılmıştır. Toplam 43 hastanın 37(%86)'sinde PET-CT panendoskopi öncesinde, 6(%14) hastada ise panendoskopi sonrasında yapılmıştır. PET-CT'nin panendoskopi öncesi yapıldığı grupta primer odak tanısı konulan 16 hastanın 1(%2,3)'inde PET-CT'de akciğerde şüpheli primer odak, 1(%2,3)'inde böbrekte şüpheli primer odak, 3(%6,9)'ünde dil kökünde şüpheli primer odak, 6(%13,9)'sında tonsilde şüpheli primer odak, 1(%2,3)'inde priform sinüste şüpheli primer odak ve 2(%4,6)'sinde nazofarenkste şüpheli primer odak tespit edilmiştir. Tüm bu bölgelerdeki primer odak tanıları ileri incelemeler ve doku biyopsileri ile doğrulanmıştır. PET-CT'de şüpheli primer odak saptanan 2(%4,6) hastadan birinde PET-CT tonsil dokusunu primer odak olarak göstermiş ancak panendoskopik inceleme negatif gelmiştir (yanlış pozitif). Hastaya yapılan boyun diseksiyonu

sonrasındaki postoperatif patoloji sonucu warthin tümör ile uyumlu olarak raporlanmıştır. Diğer hastada PET-CT akciğerde şüpheli primer odak tutulumu saptamış ancak yapılan panendoskopik tetkikler ve akciğerdeki lezyona yönelik araştırmalarda primer odak tanısı konulamamış ve hastaya boyun diseksiyonu uygulanmıştır. Sonuç primeri belirlenemeyen SCC metastazı olarak raporlanmıştır. PET-CT'nin panendoskopi öncesinde ve sonrasında yapıldığı hastalaradaki primer odak bölgeleri Tablo-10' da gösterilmiştir.

| Primer odak<br>(+)                 | Primer Odak Bölgeleri |      |     |    |   |      |   |    |    | PO(-) | Toplam<br>(n:22) |
|------------------------------------|-----------------------|------|-----|----|---|------|---|----|----|-------|------------------|
|                                    | Akc.                  | Böb. | PNS | DK | T | Pr.S | N | TB | YD |       |                  |
| PET-CT<br>Panendoskopiden<br>Önce  | 1                     | 1    | 0   | 3  | 6 | 1    | 2 | 0  | 0  | 2     | 16               |
| PET-CT<br>Panendoskopiden<br>Sonra | 3                     | 2    | 1   | 0  | 0 | 0    | 0 | 0  | 0  | 0     | 6                |

**Tablo-10.** PET-CT'nin Panendoskopi Öncesinde Ve Sonrasında Yapıldığı Hastalaradaki Primer Odak Bölgeleri

Kısaltmalar: DK: Dil kökü, T:Tonsil, Pr. S: Priform sinüs, Naz. : Nazofarenks, PNS: Paranasal Sinüs, Akc: Akciğer, Böb: Böbrek, TB: Tükürük Bezi, YD: Yumuşak Doku, PO(-): Primer Odak Saptanamayan Hastalar, n: Hasta Sayısı

Çalışmamızda PET-CT'nin panendoskopide pozitif odak saptanan olgularda doğru tanı koyma başarısı incelendiğinde en başarılı sonuçların 8 hastanın 6(%75)'sında doğru primer odak bulunmasıyla tonsil bölgesinde olduğu görülmektedir. Bunu sırasıyla nazofarenks, dil kökü ve priform sinüs bölgeleri takip etmektedir. PET-CT' nin en çok yanlış negatif sonuç verdiği bölge yüzdesel olarak priform sinüs olsa da hasta sayısı baz alındığında en çok dil kökü lezyonlarını tanıyamadığı görülmüştür. PET-CT'nin panendoskopide primer odak saptanan bölgelerdeki başarısı Tablo-11' de özetlenmiştir.

| Panendoskopide Primer Odak Saptanan Hastaların Bölgeleri |          |         |               |             |
|--|----------|---------|---------------|-------------|
| PET – CT<br>Primer Odak                                  | Dil Kökü | Tonsil  | Priform Sinüs | Nazofarenks |
| Var  | 3(%37,5) | 6(%75)  | 1(%33,3)      | 2(%66,7)    |
| Yok  | 5(62,5)  | 2(%25)  | 2(%66,7)      | 1(33,3)     |
| Toplam (n:22)  | 8(%100)  | 8(%100) | 3(%100)       | 3(%100)     |

**Tablo-11.** PET-CT'nin Panendoskopide Primer Odak Saptanan Bölgelerdeki Başarı Oranları

Çalışmamızda primeri bilinmeyen servikal lenf nodu metastazı tanısı alan 43 hastanın PET-CT, Panendoskopi ve her ikisinin birlikte yapıldığı PET-CT+ Panendoskopi tanısal yaklaşımlarının primer odak tespitindeki başarıları karşılaştırıldı. Bu üç grup halindeki tanısal yaklaşım metodlarının kıyaslanmasında hasta grupları iç içe geçmiş olduğu için aralarında istatistiksel anlamda belirgin hesaplamalar yapılamadı. Tek tek metodlar incelendiğinde PET-CT ile doğru primer odak tespit edilme başarısının Pearson Chi-Square testi ( $\chi^2=6.44$  df=1, p=0,011) ve McNemar testinde (p=0,013) anlamlı olduğu ortaya çıktı. Panendoskopide Pearson Chi-Square testi (df=1, p=0,000), Fisher's Exact Testi (p=0,00) ve McNemar testinde (p=0,002) primer odak saptama başarısı açısından anlamlı sonuçlar elde edildi. PET-CT+Panendoskopi grubunda ise Pearson Chi-Square testi (df=1, p=0,000), Fisher's Exact Testinde (p=0,00) aynı şekilde anlamlı istatistiksel sonuçlar elde edildi.[ Tüm testler için p<0,05 anlamlı, p>0,05 anlamsız olarak kabul edilmiştir.] Sonuç olarak elimizdeki veriler doğrultusunda primer odak tespitinde grupların tek tek sensitivite,

spesifisite, pozitif öngörü değeri(PÖD), negatif öngörü değeri(NÖD) ve accuracy oranları hesaplanarak tanısal değerleri karşılaştırıldı.

PET-CT, Panendoskopi ve PET-CT+Panendoskopi tanısal yaklaşım metodlarının duyarlılık ve özgüllükleri toplam çalışma bazında ve tümör lokalizasyonlarına göre ayrı ayrı olmak üzere hesaplandı. Bu çalışmaların 20'sinde PET-CT doğru pozitif, 9'unda doğru negatif, 2'sinde yanlış pozitif ve 12'sinde yanlış negatif bulundu. Panendoskopide 22 doğru pozitif, 11 doğru negatif, 0 yanlış pozitif ve 10 yanlış negatif değer saptandı. PET-CT+Panendoskopi metodunda ise 30 doğru pozitif, 9 doğru negatif, 2 yanlış pozitif ve 2 yanlış negatif tespit edildi. Tablo-12'de çalışma bazındaki sonuçlar sunulmuştur.

|                       | DP | YN | DN | YP | Sensitivite (%) | Spesifisite (%) | PÖD   | NÖD  | Accuracy (Doğruluk) % |
|-----------------------|----|----|----|----|-----------------|-----------------|-------|------|-----------------------|
| PET-CT                | 20 | 12 | 9  | 2  | 62,5            | 81,8            | 90,9  | 42,8 | 67,4                  |
| PANENDOSKOPI          | 22 | 10 | 11 | 0  | 68,75           | 100             | 100   | 52,4 | 76,7                  |
| PET-CT + PANENDOSKOPI | 30 | 2  | 9  | 2  | 93,75           | 81,8            | 93,75 | 81,8 | 90,6                  |

**Tablo-12.** Çalışma Bazındaki Sonuçlar

DP: Doğru Pozitif, YN: Yanlış Negatif, DN: Doğru Negatif, YP: Yanlış Pozitif, PÖD: Pozitif öngörü(prediktif) değeri, NÖD: Negatif öngörü(prediktif) değeri

Buna göre 43 olguluk çalışmamız göz önünde bulundurulduğunda primer odağın tespit edilmesi açısından uygulanacak olan PET-CT+Panendoskopi tanısal yaklaşım metodunun sensitivite, PÖD, NÖD ve doğruluk değerleri yalnızca PET-CT ve yalnızca Panendoskopi tanısal yaklaşım metodu değerlerinden yüksek bulunmuştur. Çalışma bazında primer lezyon lokalizasyonlarına göre sonuçlar Tablo-13'te gösterilmiştir.

Duyarlılık(sensitivite): (Doğru Pozitif/Doğru Pozitif+Yanlış Negatif). Hastalık varken testin pozitif çıkma olasılığıdır.

Özgüllük (spesivite): (Doğru Negatif/Doğru Negatif +Yanlış Pozitif.) Hastalık yokken testin negatif çıkma olasılığıdır.

Pozitif Öngörü Değeri (PÖD): (Doğru Pozitif/Doğru Pozitif +Yanlış Pozitif.) Test pozitif iken hastalığın bulunma olasılığı.

Negatif Öngörü Değeri (NÖD): (Doğru Negatif/Doğru Negatif +Yanlış Negatif.) Test negatif iken hastalığın bulunmama olasılığıdır.

| LOKALİZASYON         | DP | YN | DN | YP |
|----------------------|----|----|----|----|
| <b>DİL KÖKÜ</b>      |    |    |    |    |
| PET-CT               | 3  | 5  | 16 | 19 |
| PANENDOSKOPI         | 8  | 0  | 21 | 14 |
| PET-CT+PANENDOSKOPI  | 3  | 0  | 11 | 9  |
| <b>TONSİL</b>        |    |    |    |    |
| PET-CT               | 7  | 2  | 19 | 15 |
| PANENDOSKOPI         | 8  | 0  | 21 | 13 |
| PET-CT+PANENDOSKOPI  | 7  | 0  | 11 | 5  |
| <b>PRİFORM SİNÜS</b> |    |    |    |    |
| PET-CT               | 1  | 2  | 19 | 21 |
| PANENDOSKOPI         | 3  | 0  | 21 | 19 |
| PET-CT+PANENDOSKOPI  | 1  | 0  | 11 | 11 |
| <b>NAZOFARENKS</b>   |    |    |    |    |
| PET-CT               | 2  | 1  | 20 | 20 |
| PANENDOSKOPI         | 3  | 0  | 21 | 19 |
| PET-CT+PANENDOSKOPI  | 2  | 0  | 11 | 10 |

**Tablo-13.** Çalışma Bazında Primer Lezyon Lokalizasyonlarına Göre Sonuçlar

Panendoskopi bölgelerindeki primer tanıya göre PET-CT, Panendoskopi ve PET-CT+Panendoskopi yöntemlerinin karşılaştırmalı olarak sensitivite, spesifisite, pozitif ve negatif öngörü değerleri Tablo-14'te sunulmuştur.

|               |               | PET-CT | Panendoskopi | PET-CT + Panendoskopi |
|---------------|---------------|--------|--------------|-----------------------|
| Dil Kökü      | Sensitivite % | 37,5   | 100          | 100                   |
|               | Spesivite%    | 45,7   | 60           | 55                    |
|               | PÖD %         | 13,6   | 36,3         | 25                    |
|               | NÖD %         | 76,2   | 100          | 100                   |
| Tonsil        | Sensitivite % | 77,7   | 100          | 100                   |
|               | Spesivite%    | 55,8   | 61,7         | 68,75                 |
|               | PÖD %         | 31,8   | 38           | 58,3                  |
|               | NÖD %         | 90,4   | 100          | 100                   |
| Priform Sinüs | Sensitivite % | 33,3   | 100          | 100                   |
|               | Spesivite%    | 47,5   | 52,5         | 50                    |
|               | PÖD %         | 4,5    | 13,6         | 8,3                   |
|               | NÖD %         | 90,4   | 100          | 100                   |
| Nazofarenks   | Sensitivite % | 66,6   | 100          | 100                   |
|               | Spesivite%    | 50     | 52,5         | 52,3                  |
|               | PÖD %         | 9,1    | 13,6         | 16,6                  |
|               | NÖD %         | 95,2   | 100          | 100                   |

**Tablo-14.** Panendoskopi Bölgelerindeki Primer Tanıya Göre PET- CT, Panendoskopi Ve PET-CT+ Panendoskopi Yöntemlerinin Karşılaştırmalı Sonuçları

Panendoskopi bölgelerinde her üç yöntem kıyaslandığında duyarlılık bazında panendoskopi ve PET-CT+ Panendoskopinin tüm bölgelerde %100 duyarlı olduğu, PET-CT'nin duyarlılığının en fazla tonsil bölgesinde (%77,7) en az priform sinüste (%33,3) olduğu görülmüştür. PET-CT için en

düşük özgüllük(%45,7) ve negatif öngörü değerinin(NÖD)(%76,2) dil kökünde, en düşük pozitif öngörü değerinin(PÖD) priform sinüste(%4,5) olduğu saptanmıştır. Panendoskopi yaklaşımı incelendiğinde en düşük özgüllüğün(%52,5) ve PÖD'nin priform sinüs ve nazofarenkste(%13,6) olduğu görülmüştür. PET-CT+Panendoskopi metodu incelendiğinde en düşük özgüllüğün hasta sayısının daha az olması nedeniyle öncelikle priform sinüste(%50) sonra dil kökünde(%55), en düşük pozitif öngörü değerinin(PÖD) priform sinüste(%8,3) olduğu tespit edilmiştir.



## 5.TARTIŞMA

Primeri bilinmeyen kanserler tüm kanserlerin yaklaşık %3-15'ini oluşturur ve kansere bağlı ölümler açısından ele alındığında en sık görülen dördüncü nedendir (87,88).

Primeri bilinmeyen baş boyun tümörleri ise tüm kanser olgularının ancak %2.3-4.2'sini (89) ve tüm baş boyun tümörlerinin de %3-7'sini oluşturur (87). Boyun kitlesi ile başvuran hastanın yaşı, kitlenin muhtemel nedeni konusunda bir tahmin yapılmasına yardımcı olabilecek ilk önemli kriterdir. 40 yaşın üzerindeki genç erişkin grubunda kitlenin etiyojisi sıklıkla neoplastik ve maligndir. 50 yaşından sonra boyun kitlelerinin %96'sı metastatiktir (90). Benzer şekilde, çalışmamıza dahil edilen 43 olgudan 38(%88,3)'nin yaşı 50 ve üzerindedir. Primeri bilinmeyen baş boyun tümörleri ile ilgili çalışmalarda ise ortanca yaş 55-64 arasında değişmektedir (91). Bizim çalışmamızda tüm hastaların yaş ortalaması 61,37 idi. Yaş dağılımı kadınlarda 53-83 arasında olup ortalaması 62,45 iken, erkeklerde 31-83 arasında olup ortalaması 61,0 olarak bulundu ve literatür ile uyumluydu.

Primeri bilinmeyen baş ve boyun tümörlerinde de, diğer baş ve boyun karsinomu popülasyonlarında olduğu gibi, hastaların çoğunluğu erkektir. Issing ve arkadaşlarının çalışmasına dahil edilen hastalardaki erkek/kadın oranı 4/1 olarak bildirilmiştir (92). Çalışmamıza dahil edilen olgulardaki erkek/kadın oranı 3/1 olarak bulunmuştur.

Primeri bilinmeyen baş boyun kanserli hastalarda tanıya gidilirken boyundaki lenf drenajı yolunun bilinmesi, potansiyel primer bölgesinin tespit edilmesine imkan sağlayacaktır (93). Örneğin; boynun üst ve orta bölgesindeki nodül metastazı (I-III), primerin üst hava-solunum yollarında ya da baş boyun bölgesinde olma ihtimalini akıllara getirmelidir (94). Düzey V lenfadenopatisi bulunan hastalar nazofaringeal primer açısından değerlendirilmelidir (95). Eğer sadece alt servikal bölgelerde nodül metastazı mevcutsa (IV, supraklavikuler) primer tümörün sıklıkla klavikula altı bölgelerden kaynaklandığı akılda tutulmalıdır. SCC dışı olan ve diğer solid tümör metastazlarının herhangi bir servikal bölgede metastaz yapabileceği ve bunların primer odaklarının baş boyun bölgesi dışında bir bölgeden kaynaklanabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır (96). Yine de ayrıntılı çalışmalar yapılmasına rağmen, primeri bilinmeyen servikal lenf nodu metastazı olan hastaların %5 ile %40'ında kesin primer odak tespit edilememektedir (97).

Bizim çalışmamızda da 43 hastanın 11(%25,5)'inde kesin primer odak bulunamamıştır. Nihai primer odak akciğer adenokarsinomu olan 3 olgunun 2'sinde servikal düzey III ve IV tutulumu saptanırken, akciğer nöroendokrin karsinomu ve malign mezenkimal tümör(sarkom) saptanan 2 olguda supraklavikuler bölge tutulumu olduğu görülmüştür. Renal hücreli karsinom metastazı saptanan 3 olgunun 2'sinde düzey IV'te metastaz bulunurken, 1'inde düzey II' de metastaz görülmüştür ve bu bulgular literatürü destekler niteliktedir.

Primeri bilinmeyen baş boyun kanserli hastalarda skuamöz hücreli karsinom en sık karşılaşılan histopatolojik tip olup hemen ardından sıklık sırasına göre adenokarsinom, indiferansiye karsinom ve diğer maligniteler (örneğin lenfoma, melenoma gibi...) tespit edilmektedir.

En sık servikal lenf nodu metastazı saptanan bölge düzey II'dir. Bunu düzey III ve daha az sıklıkla düzey I,IV ve düzey V izler (98-101). En sık tek taraflı tutulum tespit edilirken, bilateral tutulum hastaların ancak %10'luk bir kısmında karşımıza çıkmaktadır (100,102).

Bizim çalışmamızda boyun USG eşliğinde yapılan İİAB'sinde servikal bölgede metastatik lenf nodu tespit edilen 43 hastanın 42'sinde (% 97,7) histopatolojik tanı malign epitelyal tümör yada skuamöz hücreli karsinom, 1'inde (%2,3) nöroendokrin karsinom olarak saptanmıştır (Bkz.Syf-50, Tablo-7). Çalışmamızdaki tüm hastalarda tek taraflı servikal tutulum olduğu görülmüştür. Servikal lenf nodu metastaz bölgelerinin dağılımına bakıldığında yine en sık olarak düzey II'de 27(%62,6) hastada servikal lenf nodu metastazı olduğu saptanmıştır.

Bizim çalışmamızda düzey I' de lenf nodu metastazı bulunan 2 (%4,6) hastadan birinde histopatolojik kesin tanı SCC olup primer odak saptanamamış ve doku tanısı boyun diseksiyonu ile konulmuştur. Diğerinde boyun diseksiyonu sonrası patoloji raporunda primer odak submandibuler bez mukoepidermoid karsinomu olarak tespit edilmiştir. Sadece düzey II de metastatik lenf nodu saptanan 27 hastanın 5(%12,6)'inde primer odak dil kökünde (SCC), 1(%2,3)'inde dil kökü ve tonsilde [ancak biz bunu dil kökü olarak istatistik verilerine dahil ettik] (SCC), 7(%16,3)'sinde tonsilde (SCC), 2(%4,6)'sinde priform sinüste (SCC), 3(%6,9)'ünde nazofarenkste (SCC), 1(%2,3)'inde maksiler sinüste (SCC), 1(%2,3)'inde böbrekte (RHK) tespit edilmiştir. Yedi hastada (%16,2) primer odak bulunamamış ve boyun diseksiyonu sonrası kitlenin patolojik tanısı 6(%13,9)'sında SCC, 1(%2,3)'inde tükrük bezi warthin tümörü olarak raporlanmıştır. Düzey II ve III' ün birlikte etkilendiği 5 hastanın 1(%2,3)'inde primer odak dil kökünde (SCC), 1(%2,3)'inde tonsilde (SCC), 1(%2,3)'inde priform sinüste (SCC) tespit edilmiştir. Bir hasta (%2,3) primeri bilinmeyen SCC, diğer bir hasta da primeri bilinmeyen malign epitelyal tümör metastazı (SCC)

olarak kabul edilmiştir. Sadece düzey III' te metastaz yaptığı saptanan 1(%2,3) hastanın primer odağı dil kökü (SCC) olarak bulunmuştur. Düzey III, IV' te metastaz yapan 2(%4,6) hastada primer odak akciğerdir (Adenokarsinom). Sadece düzey IV'te metastaz yapan 3 olgudan 2(%4,6)'sinin primer odağı böbrek (RHK),1(%2,3)'inin akciğerdir(Adenokarsinom). Düzey V'te metastaz yapan tek olgunun (%2,3) primer odağı tespit edilememiş olup postop patolojik sonucu SCC olarak raporlanmıştır. Supraklavikuler bölgede metastatik lenf nodu saptanan 2(%4,6) olgunun birinde mezenkimal iyi diferansiye yumuşak doku sarkomu primer odak olarak saptanırken diğerinde primer odak akciğerde bulunmuştur (Nöroendokrin karsinom). Servikal lenf nodu metastaz bölgeleri ve primer odaklar ile ilişkilerini gösteren şema Tablo-9'da gösterilmiştir (Bkz.Syf-52, Tablo-9).

PET-CT'nin baş-boyunda kullanımıyla uzak metastazlar belirlenebilmekte, senkron sekonder primer tümör varlığı ortaya konabilmekte, reküren ya da rezidüel hastalık varlığı kanıtlanabilmekte, tedaviye yanıt izlenebilmekte, radyoterapi doz ayarlaması için tümör hacmi belirlenebilmekte ve prognoz hakkında yorum yapılabilmektedir (58). Negatif fizik muayene, BT ve MR sonucunda PET-CT ile yaklaşık %5- 43 oranında primer tümör yerleşim yeri belirlenebilmektedir (103). Skuamöz hücreli karsinom (SCC) dışı tümörler de bu gruba dahil edildiğinde primer tümörün yerleşim yerinin belirlenebilme olasılığı daha da artmaktadır. Sadece SCC' un dahil edilmesi durumunda ise primer tümörün yerleşim yerinin belirlenebilme olasılığı %25'i geçmemektedir (103).

FDG PET-CT primeri klavikula altında yerleşen, uzak metastaz yapan tümörleri saptamak ve tek basamakta tam bir evreleme yapmak için önemli fırsatlar sunar. İyi bilindiği üzere bu hasta gruplarında senkron ikincil tümörler ya da uzak metastazları sık görülmektedir. Metastatik lezyonların saptanması ağır cerrahi girişimleri önlemesi açısından çok önemlidir. Bizim çalışmamızda toplam 7 (%16,2) hastada( 4 Akciğer adenokarsinomu, 3 böbrek RHK) FDG PET-CT ile uzak primer tümörler doğru olarak tespit edilmiş ve tedavi yönetimi değişmiş ancak bunun yanında hiç bir hastamızda senkron ikincil tümör saptanmamıştır.

Bizim çalışmamızda Boyun MR ve fizik muayenede primer odak tespit edilemeyen 8 hastanın 3(%37,5)'ünde PET-CT' de primer odak tespit edilmiştir. Bunlar içinden sadece SCC tanısı olanlar dahil edildiğinde toplam 2(%25) hastada (tonsil SCC) PET-CT ile primer odak belirlenebilmiştir. Negatif Boyun BT ve fizik muayene ile yapılan kıyaslamada Boyun BT ve fizik muayenede primer odak tespit edilemeyen 22 hastanın 9(%40,8)'unda PET-CT' de primer odak tespit edilmiştir. Bu

grupta da çalışmaya sadece SCC tanısı olanlar dahil edildiğinde toplam 3(%13,6) hastada PET-CT ile primer odak belirlenebilmiştir. Sonuç olarak bu bulgular ışığında elde edilen verilerin analizinde, çalışmamızdaki negatif fizik muayene, BT ve MR bulguları olan hastaların PET-CT ile olan değerlendirilmelerinde primer odak tespit oranlarının literatürdeki benzer çalışmalarla uyumlu olduğu sonucuna varılmıştır.

PET-CT incelemesinin ortalama çözünürlük değeri yaklaşık 5 mm'dir (103,104). Supraglottik alan ve Waldeyer halkası PET-CT ile tanı konması en güç olan sahalardır. Bunun nedeni süperfisiyal mukozal tümörlerin varlığı, zengin lenfatik akım ve FDG molekülünün salivada yoğunlaşarak vallekula ve piriform sinüste göllenmesi ve sonuçta yalancı pozitif görünümünün ortaya çıkması olabilir (105,106). Yalancı pozitif görünümeler daha çok tonsil, nazofarenks, tükürük bezleri, oral kavite ve paranasal sinüsler gibi primer sahaların varlığında görülür (107,108).

Tonsiller %39,3 gibi bir oranla en sık yalancı pozitif FDG tutulumu olan bölgelerdir. Diğer tüm bölgelerle kıyaslandığında bu oran %28,3' tür. FDG-PET-CT'nin tonsil tümörlerini göstermedeki bu yüksek yalancı pozitiflik oranı ve düşük spesifitesi, tonsillerde sıklıkla görülen inflamatuvar süreçler ve buna bağlı artmış hücre içi metabolizmaya bağlı olarak FDG tutulumunun artmasıyla açıklanabilir. Lie ve ark.'nın yaptığı çalışmada inflamatuvar lezyonlardaki ortalama FDG SUV değeri 2,58(standart sapma 0,77) olarak bulunmuştur (109). Benzer şekilde Adams ve ark.'nın çalışmasında inflamatuvar lenfoid dokulardaki SUV değerleri 2,0 ve 15,8 arasında değişmektedir (110). Benign tonsil lezyonlarındaki bu geniş dağılım gösteren FDG tutulum değerleri ile malign lezyonlarda saptanan yüksek FDG tutulum değerleri arasındaki benzerliklere bağlı olarak tanıda karışıklıklara neden olan yanlış pozitif sonuçlar ortaya çıkmaktadır.

Bizim çalışmamızda panendoskopide primer odak saptanmayan 10 olgunun sadece 1(%10)'inde yalancı pozitif görünüm olarak PET-CT'de tonsilde tutulum saptanmıştır ve literatür ile uyumludur.

Bizim çalışmamızda primer odak tespit edilen 32 hastanın 12(%37,5)'sinde PET-CT'de yanlış negatif sonuçlar elde edilmiş, PET-CT ile primer odak saptanamamıştır. Fakat daha sonra yapılan panendoskopik inceleme, eksizyonel biyopsi ve boyun diseksiyonu incelemelerinde primer odak bulunmuştur. Panendoskopide primer odak bu 12 hastanın 5'inde dil kökünde,2'sinde tonsilde,2'sinde piriform sinüste 1'inde nazofarenkste bulunmuştur. Eksizyonel biyopsi ile 1 hastada iyi diferansiye malign mezankimal tümör(sarkom), boyun diseksiyonu ile 1 hastada high grade mukoepidermoid karsinom tanısı konulmuştur. Bu yanlış negatif sonuçların bulunmasında FDG PET-CT'nin alt çözünürlük değeri olan 5mm' den küçük primer tümör odaklarının

görüntülenememiş olması, imajlamada düşük sinyal-gürültü oranına sebep olan artmış arka plan tutulumu ya da iyi diferansiye tümörlerin nispeten düşük FDG tutulumu yapması neden olarak düşünülebilir (111).

Literatürde primer yerleşim yerinin belirlenmesinde PET-CT'nin özgüllüğü %90- 94; duyarlılığı %63- 100; pozitif öngörü değeri(PÖD) %56- 83 ve negatif öngörü değeri(NÖD) ise %75- 86 arasında değişmektedir (112,113).

Primeri bilinmeyen baş boyun kanserlerinin tanısında literatürden farklı olarak bizim çalışmamızda PET-CT'nin tek başına duyarlılık, özgüllük, PÖD ve NÖD değerleri biraz daha düşük bulundu. Bunun nedeni çalışma grubumuzda bulunan hastalardan dil kökünde primer odak olanların, PET-CT'nin alt rezolusyon değeri olan 5 mm den küçük lezyonlara sahip olmaları olabilir. Bu tip durumlarda PET-CT' de yüksek yalancı negatif değerler ortaya çıkmaktadır.

Bununla birlikte 43 kişilik hasta grubunda 20 hastada (%46,5) net bir biçimde primer yerleşim yerinin saptanması ve 7 adet uzak primeri bulunan hastanın tamamında uzak primeri ortaya koyması göz önüne alındığında PET-CT uzak primer odakları tespit etmede değerli bir inceleme olarak karşımıza çıkmaktadır.

Panendoskopide en sık primer tümör tespit edilen bölgeler (%82) tonsil ve dil köküdür (114). Bizim çalışmamızda panendoskopide primer odak saptanan 22 hastanın 8(%36,4)'inde primer odak dil kökünde, 8(%36,4)'inde tonsilde tespit edilmiş olup toplamda tonsil ve dil kökünde primer odak tespit edilen hastaların sayısı 16(%72,8)'dir. Çalışmamızda literatürle aynı doğrultuda, panendoskopi eşliğinde biyopsi sonucunda dil kökü ve tonsilde primer odak bulunma olasılığı en yüksek oranda bulunmuştur.

Primer odak tespit edilemeyen hastalarda genel anestezi altında değerlendirme yapmak gereklidir. Klinik ve radyolojik şüphe duyulan tüm bölgelerden ve primer odak saptanma ihtimali yüksek olan servikal tutulumla aynı tarafta olan dil kökü, tonsil, tonsiller fossa, priform sinüs ve nazofarenksten kör biyopsiler alınması önerilmektedir (96). Panendoskopi ve kör biopsiler ile primer tümör bulunamazsa bir başka seçenek metastatik servikal lenf noduna insizyonel ya da tercihen eksizyonel biyopsi yapılmasıdır (115,116). Ancak bu işlemin uzak metastaz riskini arttırdığı yönünde bulgular ortaya atılmaktadır (117). Burada önemli olan gerekirse boyun disseksiyonu da uygulanacağı gözönünde bulundurularak biyopsi insizyonun boyun disseksiyonu için uygun bir şekilde yapılmasının gerekliliğidir. Eksizyonel biyopsi örneği frozen kesitle incelenerek sonucu adenokarsinom veya adenokistik karsinom gelirse ve kitle supraklaviküler

yerleşimli ise işlem burada sonlandırılır; skuamöz hücreli karsinom veya melanom gelirse klasik boyun diseksiyonu yapılır.

Bizim çalışmamızda 43 hastanın 11'inde (%25) hastada primer odak bulunamamış ve hastalara eksizyonel biyopsi yapılarak frozen kesit çalışılmıştır. Tüm hastalarda frozen sonucu skuamöz hücreli karsinom olarak gelmiş ve hastalara fonksiyonel boyun diseksiyonu uygulanmıştır. On hastanın postop patoloji sonucunda boyunda primeri bilinmeyen SCC metastazı bulurken sadece 1(%2,3) hastada eksizyonel biyopsi sonucu SCC gelmesine rağmen boyun diseksiyonu sonrası warthin tümör tespit edilmiştir.

Boyun BT ile primer odak tespit edilme oranı yaklaşık %15-20 arasındadır (97,118). Bizim çalışmamızda 33 boyun BT yapılan hastada doğru primer tespit edilen hasta sayısı 6 (%18) olarak bulunmuştur ve literatür ile uyumludur. Çalışma grubundaki çoğu hastaya Boyun BT tetkiki yapılmış olup toplam 13 hastaya Boyun MR yapılmıştır. Boyun MR'da şüpheli primer odak görülen 4(%30,7) hastada doğru sonuç elde edilmiştir ancak hasta grubu küçük olduğu için bu sonuç pek anlamlı değildir.

Panendoskopi eşliğinde biyopsi yapılmasıyla primer odak tespit oranı yaklaşık %65' tir (114). Bizim çalışmamızda primer odak saptanan 32 hastanın 22'sinde panendoskopi ile primer odak tespit edilmiş olup bu oran % 68,75 olarak bulunmuştur ve literatürden biraz daha yüksektir. Bu durum panendoskopi eşliğinde biyopsi yapılırken PET-CT'de primer odak tespit edilen alanlardan uygun biyopsiler alınması ile açıklanabilir.

Bizim çalışmamızda PET-CT'nin dil kökü, tonsil, priform sinüs ya da nazofarenkste primer odak tespit ettiği toplam 13 hastanın 12(%92,3)'sinde panendoskopide primer odak doğru olarak tespit edilmiştir. Yalnızca 1(%7,7) hastada PET-CT primer odak olarak tonsil bölgesini göstermiş ancak panendoskopi negatif olarak sonuçlanmıştır. Sonuç olarak PET-CT öncülüğünde panendoskopi ile yönlendirilmiş biyopsi alınması Panendoskopinin tanısal değerini arttırmaktadır. Bu iki yöntemin bir arada kullanılması primer odak tespit etme başarısını yükseltmektedir.

Primer tümör tespit edildiğinde doku koruyucu tedavi yöntemleri uygulanabilirken primer tümörün saptanamadığı durumlarda tüm faringeal mukoza, larinks ve bilateral boyun ışınlanması yapılır. Bu geniş alan radyoterapi uygulaması tümör nüksü olasılığını düşürmekle birlikte başta kserostomi olmak üzere morbidite riskini artırır. Bu nedenle primer tümör odağının saptanması ve bu odağa yönelik tedavi uygulaması tedaviye sekonder morbidite olasılığını düşüreceği gibi tedavi etkinliğini de yükseltir. Primeri bilinmeyen servikal lenf nodu metastazlı 67 hastayı içeren

prospektif bir çalışmada PET sonuçlarına göre olguların %25'inde tedavi yaklaşımının değiştiği bildirilmiştir (119). Servikal lenf nodu metastazı saptanan ve primer odak araştırılan 44 olguyu içeren diğer bir çalışmada ise PET-CT ve BT'nin etkinliği karşılaştırılmış ve PET-CT'nin duyarlılığı (%94) BT'ye göre (%71.6) belirgin olarak daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca olguların 6'sında PET-CT ile beklenmedik uzak metastaz saptanmıştır (120). Servikal lenf nodu metastazı bilinen ve standart yöntemlerle primer odağın saptanamadığı olgularda PET veya PET-CT'nin etkinliğinin araştırıldığı 2000- 2009 yılları içerisindeki çalışmaların değerlendirildiği metaanalizde toplam 180 olgunun 51 (%28)'inde PET veya PET-CT ile primer tümörün saptanabildiği grlmştir (102). Bununla birlikte primer tümörün diğer tanı yöntemleri ile saptandığı ancak PET-CT sonucunun negatif olduğu durumlar da mevcuttur (56). Bizim alışmamızda da 21(%48,8) hastada PET-CT'de primer odak bulunamamış, bu hastaların 10(%83,3) tanesinde Panendoskopi ile 2(% 16,7) tanesinde boyun diseksiyonu ile servikal bölgede primer odak saptanmıştır. Bu durum göz önünde bulundurulduğunda PET-CT' nin primer tümör araştırmasında tek başına endoskopi veya biyopsi yerine uygulanabilecek bir teknik olmadığı kanaatindeyiz.

## SONUÇ

Primeri bilinmeyen baş boyun kanserli hastalarda primerin ortaya çıkarılması hem küratif bölgesel tedavi hemde hastaların prognozu açısından büyük önem taşımaktadır. Bu nedenle her ne kadar pahalı ve zaman kaybettiren bir işlem gibi görülse de primer odağı saptamak için maksimum oranda efor sarf etmek gereklidir

Sonuç olarak primeri bilinmeyen servikal lenf nodu metastazlarının tanısında PET-CT diğer konvansiyonel görüntüleme yöntemlerine göre primer odak bulmakta daha başarılıdır. Çalışmamızda PET-CT'nin Panendoskopik inceleme ile yapılan karşılaştırılmasında panendoskopinin duyarlılık, özgüllük, PÖD, NÖD ve doğruluk değerlerinin daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Bu durum yanıltıcı olabilir çünkü panendoskopi öncesi PET-CT yapılan ve panendoskopi bölgelerinde primer odak tespit edilen hastalardan yönlendirilmiş biyopsiler alınmış olması bu metodun göreceli olarak tanısal değerini arttırmıştır. Yalnız şu durumda unutulmamalıdır ki PET-CT primer odağı baş boyun bölgesinde olmayan uzak primer odakların tespitinde oldukça başarılı sonuçlar ortaya koymakta ve hastanın nihai tedavi protokollerinin değişmesine neden olmaktadır. Tüm hasta grubumuz içinde en yüksek oranda primer odak tanısı koyduran duyarlılık, özgüllük, PÖD, NÖD ve doğruluk oranları en yüksek olan yöntem PET-CT + Panendoskopinin beraber uygulandığı tanısal yaklaşım metodudur. Bu yöntem ile PET-CT'nin uzak primer odakları tespit etme yeteneği ve panendoskopide doğru yönlendirilmiş bölgelerden biyopsiler alınmasına olanak sağlayan özelliklerinden faydalanılmakta, panendoskopi bölgelerindeki olası yalancı negatif sonuçlarından kaçınılmaktadır. Tüm bunlar göz önünde bulundurulduğunda PET-CT'nin primeri bilinmeyen servikal lenf nodu metastazlı hastalarda tanısal yaklaşım algoritmasının ilk basamağında; panendoskopi ve biyopsi girişimlerinin öncesinde rutin olarak yer alması gerektiği düşüncesindeyiz. Buna göre İİAB'si sonucu malignite yönünde pozitif gelen, fizik muayenesinde primer olabilecek herhangi bir odak saptanamayan hastalarda PET-CT, tüm vücudu aynı anda tarayarak senkron ikincil tümörleri ve uzak primer odakları bulabilir aynı zamanda bir sonraki basamakta panendoskopi eşliğinde yönlendirilmiş biyopsiler alınmasına yardımcı olabilir. Tek başına endoskopi veya biyopsi yerine uygulanabilecek bir teknik olmayan PET-CT'nin , primer tümör araştırılmasında tamamlayıcı bir yöntem olarak panendoskopi ile kombine edilmesi primer odak tespitinde en yüksek başarıyı sağlayan tanısal yaklaşım metodudur.



## KAYNAKLAR

1. Muir C. Cancer of unknown primary site. *Cancer* 1995;75(1 Suppl):353-6.
2. McGuirt WF. The neck mass. *Med Clin North Am* 1999;83:219-34.
3. Grau C, Johansen LV, Jakobsen J, Geertsen P, Andersen E, Jensen BB. Cervical lymph node metastases from unknown primary tumours. Results from a national survey by the Danish Society for Head and Neck Oncology. *Radiother Oncol* 2000;55:121-9.
4. Johansen J, Eigtved A, Buchwald C, Theilgaard SA, Hansen HS. Implication of 18F- fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography on management of carcinoma of unknown primary in the head and neck: a Danish cohort study. *Laryngoscope* 2002;112:2009-14.
5. Stokkel MP, Bongers V, Hordijk GJ, van Rijk PP. FDG positron emission tomography in head and neck cancer: pitfall or pathology? *Clin Nucl Med* 1999;24:950-4.
6. Warwick R, Williams PL. eds. *Gray's Anatomy*. 1 st ed. Philadelphia: WB Saunders; 1973.25-39
7. Harnsberger HR. *Head and neck imaging*. 2 nd ed. St Louis, Mosby; 1996: 112-133.
8. Çuhalı BD. Boyun Kitlelerinin Ayırıcı Tanısında İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi İle Doppler Ultrasonografinin Tanısal Değerlerinin Karşılaştırılması (Tez). İstanbul: Dr. Sadi Konuk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi; 2006: 5-7 syf
9. Som PM, Curtin HD. Fascia and spaces of the neck. *Head and Neck Imaging*. 3 rd ed. St Louis, Mosby; 2002: 1805-1828.
10. Graney DO, Petruzelli G.J, Myers EN. *Anatomy of Pharynx in: Otolaryngology- Head Neck Surgery*. 2 nd ed: Columbus, Ohio, Mosby; 1993: 1101-1112.
11. Becker M. infrahyoid neck. *Valvassori's imaging of head and neck*. 2 nd ed. Thieme, New york; 2005: 780-842.
12. Nour SG, Lewis JS. Parapharyngeal and masticator space. *Valvassori's imaging of head and neck*. 2 nd ed. Stutgard: Georg Thieme Verlag; 2005: 580-820.
13. Odar İV. *Anatomi ders kitabı*. 11. Baskı. Elif, Ankara; 1979: 170-186.

14. Hall FG. The functional anatomy of lymph nodes. 2 nd ed. Lymph node biopsy interpretation, London: Churchill Livingstone; 1992: 3-28.
15. Van der Putte SCJ. The development of the lymphatic system in man. *Adv Anat Embryol Cell Biol* 1975; 51: 3-60.
16. Sabin F. The lymphatic system in human embryos with a consideration of the morphology of the system as a whole. *Am J Anat* 1909; 9: 43-91.
17. Huntington G, McClure C. The anatomy and development of the jugular lymph sac in the domestic cat (*Felis domestica*). *Anat Rec* 1908; 2: 1-9.
18. Kampmeier O. *Evolution and Comparative Morphology of the Lymphatic System*. 3 rd ed. Springfield, Thomas: 1969.
19. Battezzati M, Donini I. Embryology of the lymphatic system. *The lymphatic system*. 2 nd revised edition. Padua: Piccin Medical Books and Halsted Press Book, Wiley; 1972: 27-34.
20. Weller G. Development of the thyroid, parathyroid, and thymus glands in man. *Contrib Embryol Carnegie Inst Wash* 1933; 24: 93-142.
21. Smuts M, Hyer S, Soarls R. Patterns of cellular proliferation during thyroid organogenesis. *J Embryol Exp Morphol* 1978; 48: 269-286.
22. Johansson N, Vaalamo M, Grenman S, et al. M collagenase-3 (MMP-13) is expressed by tumor cells in invasive vulvar SCCs. *Am J Pathol* 1999; 154: 469-480.
23. Ivanov K, Som P, Zhang D, et al. The Back Door: venous metastasis into cervical lymph nodes as an alternative metastatic pathway for squamous carcinoma. *Mod Pathol* 1999; 12: 683-688.
24. Dall P, Heider K, Hekele A, et al. Surface protein expression and Messenger RNA-splicing analysis of CD44 in uterine cervical cancer and normal cervical epithelium. *Cancer Res* 1994; 54: 3337-3341.
25. Fox S, Fawcett J, Jackson D, et al. Normal human tissues, in addition to some tumors express multiple different CD44 isoforms. *Cancer Res* 1994; 54: 45-39.
26. Rouviere H. *Lymphatic System of the Head and Neck*. Anatomy of the human lymphatic system. 1 st ed. Ann Arbor, Mich: Edwards Brothers; 1938: 5-28.
27. Som PM. Lymph nodes of the neck. *Radiology* 1987; 165: 593-600.

28. Robbins K. Classification of neck dissection: current concepts and future considerations. *Otolaryngol Clin North Am* 1998; 31: 639-655.
29. Khafif A, Fliss DM, Gil Z, Medina J. Routine inclusion of level IV in neck dissection for squamous cell carcinoma of the larynx: Is it justified? *Head Neck* 2004; 26: 309-312.
30. Chao C, Wippold FJ, Özyiğit G, Tran BN, Dempsey JF. Determination and delineation of nodal target volumes for head and neck cancer based on patterns of failure in patients receiving definitive and postoperative IMRT. *Int J. Radiation Oncology Biol Phys* 2002; 53(5): 1174-1184.
31. Imhof H, Czerny C, Hörmann M, Krestan C. Tumors and tumor-like lesions of neck: from childhood to adult. *Eur Radiol.* 2004 Mar; 14 Suppl 4: L155-65.
32. Goffart Y, Hamoir M, Deron P, Claes J, Remacle M. Management of neck masses in adults. *BENT.* 2005; Suppl 1:133-40; quiz 141-2.
33. Razek AA, Huang BY. Soft tissue tumors of the head and neck: imaging- based review of the WHO classification. *Radiographics.* 2011 Nov- Dec;31(7):1923-54.
34. Tuncel E. *Klinik Radyoloji.* 2.Baskı. Bursa: Nobel & Güneş Tıp Kitabevi, 2008:106-142.
35. Balcı P, Pabuşçu Y. *Temel radyoloji fiziği.* Genişletilmiş 2. baskı. İzmir: Türk Radyoloji Derneği İzmir Şubesi, 2008: 135-185.
36. JAMA Council on scientific Affairs. PET Panel. Cyclotrons and Radiopharmaceuticals in PET. *JAMA.*1988; 259: 1854-1860.
37. Dillon WP, Mills CM, Kjos B, DeGroot J, Brant-Zawadzki M. WP, Mills CM, Kjos B. Magnetic resonance imaging of the nasopharynx. *Radiology.*1984; 152:731-38.
38. Yousem DM, Som PM, Hackney DB, Schwaibold F, Hendrix RA. Central nodal necrosis and extracapsular neoplastic spread in cervical lymph nodes: MR imaging versus CT. *Radiology.* 1992;182:753-9.
39. Blodgett TM, Ryan A, Brantetter B. Use of PET and PET/BT in the evaluation of patients with Head and Neck Cancer. In: Richard L.Wahl. editor.Principles and Practise of PET and PET/BT. second edition. Philadelphia: Lipincott Williams &Willkins, Wolters Kluwer;2009.p.221-240.
40. Maulard C,Housset M,Brunel P,et al. Postoperatif radiation therapy for cervical lymph node metastasis from an occult squamous cell carcinoma.*Laryngoscope* 1992;102:884-90.

41. Çınaral F. FDG PET/BT Görüntülemeye insidental fokal tiroid uptake'nin değerlendirilmesi (Uzmanlık Tezi). İstanbul: İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, 2009
42. Özgüven MA, Öztürk E, Arslan N, Ilgan S, Günalp B, Karaçalıoğlu AÖ. Pozitron Emisyon Tomografisi Temel prensipler ve Klinik Uygulamalar, [http://www.gata.edu.tr/dahilibilimler/nukleertip/dosya/pet el kitabi.pdf](http://www.gata.edu.tr/dahilibilimler/nukleertip/dosya/pet_el_kitabi.pdf)
43. Lynch TB. PET/CT in Clinical Practice. London: Springer, 2007:157-214.
44. Levin CS, Hoffman EJ. Calculation of positron range and its effect on the fundamental limit of positron emission tomography system spatial resolution. Phys Med Biol 1999;44: 781-799.
45. Demir B, Okutan M, Demir M. Pozitron Emisyon Tomografi ve radyoterapi tedavi planlama. Türk Onkoloji Derg. 2009;24(2): 88-97.
46. Bor D. Nükleer Tıp Sayısal Görüntüleme Yöntemleri. Ankara: Bilim Yayınları, 2009: 43-49
47. JAMA Council on scientific Affairs. PET Panel. Cyclotrons and Radiopharmaceuticals in PET. JAMA.1988; 259: 1854-1860.
48. Delbeke D, Coleman RE, Guiberteau MJ, Brown ML, Royal HD, Siegel AB, et al. Guideline for Tumor Imaging with 18F-FDG PET/CT 1,0 <http://www.snm.org/guidelines>
49. Baek C.H.,Chunk MK son YI,Choi JY,Kim HJ,Yim YJ,Ko YH,Choi J,Cho JK,Jeong HS Tumor volume assessment by 18F-FDG PET/CT in patients with oral cavity cancer with dental artifacts on CT or MR images. Journal of Nuclear Medicine 2008 sep 49(9)1422-8.
50. Koshy M, Paulino AC, Howell R, Schuster D, Halkar R, Davis LW. F-18 FDG PET-CT fusion in radiotherapy treatment planning for head and neck cancer Head Neck. 2005 Jun;27(6):49-63
51. Nahmias C, Carlson ER, Duncan LD, Blodgett TM, Kennedy J, Long MJ, Carr C, Hubner KF, Townsend DW. Positron emission tomography/computerized tomography (PET/CT) scanning for preoperative staging of patients with oral/head and neck cancer. Oral Maxillofac Surg. 2007 Dec;65(12):2524- 35)
52. Schroeder U, Dietlein M, Wittekindt C, Ortmann M, Stuetzer H, Vent J, Jungehuelsing M, Krug B. Is there a need for positron emission tomography imaging to stage the N0 neck in T1- T2 squamous cell carcinoma of the oral cavity or oropharynx. Ann Otol Rhinol Laryngol. 2008 Nov;117(11):854-63.

53. Brouwer J, Senft A, de Bree R, Comans EF, Golding RP, Castelijns JA, Hoekstra OS, Leemans CR. Screening for distant metastases in patients with head and neck cancer: is there a role for (18)FDG-PET Oral Oncol. 2006 Mar;42(3): 275-80. Epub 2005 Nov 2.
54. Agarwal V, Branstetter BF 4th, Johnson JT. Indications for PET/CT in the head and neck. Otolaryngol Clin North Am. 2008 Feb;41(1):23-49, v. Review.
55. Grau C, Johansen LV, Jakobsen J, Geertsen P, Andersen E, Jensen BB. Cervical lymph node metastases from unknown primary tumours. Results from a national survey by the Danish Society for Head and Neck Oncology. Radiother Oncol. 2000 May;55(2):121 -9.
56. Keller F, Psychogios G, Linke R, Lell M, Kuwert T, Iro H, *et al.* Carcinoma of unknown primary in the head and neck: Comparison between positron emission tomography (PET) and PET/CT. Head Neck 2011;33:1569-75
57. Martin RC, Fulham M, Shannon KF, Hughes C, Gao K, Milross C, Tin MM, Jackson M, Clifford A, Boyer MJ, O'Brien CJ. Accuracy of positron emission tomography in the evaluation of patients treated with chemoradiotherapy for mucosal head and neck cancer. Head Neck. 2009 Feb;31(2): 244-50.
58. Al Ibraheem A, Buck A, Krause BJ, Scheidhauer K, Schwaiger M. Clinical Applications of FDG PET and PET/CT in Head and Neck Cancer. J Oncol 2009; 2009: 208725.
59. Gourin CG, Williams HT, Seabolt WN, Herdman AV, Howington JW, Terris DJ. Utility of positron emission tomography-computed tomography in identification of residual nodal disease after chemoradiation for advanced head and neck cancer. Laryngoscope. 2006 May; 116(5): 705-10.
60. Conessa C, Herve S, Foeranbach H, Poncet JL. FDG-PET scan in local follow-up of irradiated head and neck squamous cell carcinomas Ann Otol Rhinol Laryngol. 2004 Aug;113(8): 628-35.
61. Yao M, Smith RB, Graham MM, Hoffman HT, Tan H, Funk GF, Graham SM, Chang K, Dornfeld KJ, Menda Y, Buatti JM. The role of FDG PET in management of neck metastasis from head-and-neck cancer after definitive radiation treatment. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005 Nov 15;63(4): 991-9. Epub 2005 Aug 15.
62. Yao M, Smith RB, Hoffman HT, Funk GF, Lu M, Menda Y, Graham MM, Buatti JM. Clinical significance of postradiotherapy [18F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging

in management of head-and-neck cancer-a long-term outcome report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009 May 1;74(1): 9-14. Epub 2008 Oct 17.

63. Ryan WR, Fee We JR, Le QT, Pinto HA Positron-emission tomography for surveillance of head and neck cancer *Laryngoscope* 2005 Apr, 115(4):645-50

64. Moeller BJ, Rana V, Cannon BA, Williams MD, Sturgis EM, Ginsberg LE, et al. Prospective risk-adjusted [18F] Fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computed tomography assessment of radiation response in head and neck cancer. *J Clin Oncol*. 2009 May 20;27(15): 2509-15. Epub 2009 Mar 30.

65. Allal AS, Slosman DO, Kebdani T, Allaoua M, Lehmann W, Dulguerov P. Prediction of outcome in head-and-neck cancer patients using the standardized uptake value of 2- [18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004 Aug 1;59(5): 1295-300.

66. Briasoulis E, Tolis C, Bergh J, Pavlidis N; ESMO Guidelines Task Force. ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of cancers of unknown primary site (CUP). *Ann Oncol* 2005;16 Suppl 1:i75-6

67. Erisen L, *Türkiye Klinikleri J Med Oncol-Special Topics* 2010;3(1):78-84

68. Guntinas-Lichius O, Peter Klussmann J, Dinh S, Dinh M, Schmidt M, Semrau R, et al. Diagnostic work-up and outcome of cervical metastases from an unknown primary. *Acta Oto Laryngol* 2006;126(5):536-44.

69. Hainsworth JD, Spigel DR, Thompson DS, Murphy PB, Lane CM, Waterhouse DM, et al. Paclitaxel/carboplatin plus bevacizumab/erlotinib in the first-line treatment of patients with carcinoma of unknown primary site. *Oncologist*. 2009 Dec;14(12):1189-97

70. Dereköy FS. Bir yakınma olarak boyun kitlesi: Boyun kitlesi olan bir hastanın öyküsünde dikkat edilmesi gerekli noktalar. Erisen L, ed. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Boyun Kitleleri Özel Sayısı* 2006;2(36):1-5

71. Calabrese L, Jereczek-Fossa BA, Jassem J, Rocca A, Bruschini R, Orecchia R, et al. Diagnosis and management of neck metastases from an unknown primary. *Acta Otorhino laryngol Ital* 2005; 25(1):2-12.

72. Lu X, Hu C, Ji Q, Shen C, Feng Y. Squamous cell carcinoma metastatic to cervical lymph nodes from an unknown primary site: the impact of radiotherapy. *Tumori* 2009;95(2):185-90.

73. Waltonen JD, Ozer E, Hall NC, Schul I er DE, Agrawal A. Metastatic carcinoma of the neck of unknown primary origin: evol ution and efficacy of the modern workup. Arch Oto laryngol Head Neck Surg 2009;135(10):1024- 9.
74. Jones AS, Cook JA, Phill ips DE, Rol and NR. Squamous carcinoma presenting as an en larged cervical lymph node. Cancer 1993;72(5): 1756-61.
75. Huang CC, Tseng FY, Yeh TH, Wen YH, Hsu CJ, Ko JY, et al. Prognostic factors of unknown primary head and neck squamous cell carcinoma. OtoIaryngol Head Neck Surg 2008; 139(3):429-35.
76. Mendenhall WM, Mancuso AA, Parsons JT, Stringer SP, Cassisi NJ.Diagnostic evaluation of squamous cell carcinoma metastatic to cervical lymph nodes from an unknown head and neck primary site. Head Neck 1998; 20:739-744.
77. Mendenhall WM, Parsons JT, Mancuso AA, Stringer SP, Cassisi NJ.Head and neck: Management of the neck.Perez CA, Brady LW (editörler).Principles and Practice of Radiation Oncology Lippincott, Philadelphia.1997; pp. 1135-1156.
78. Barkley HT, Fletcher GH, Jesse RH, Lindberg RD. Management of cervical lymph node metastases in squamous cell carcinoma of the tonsillar fossa, base of tongue, supraglottic larynx, and hypopharynx. Am J Surg 1972; 124:462-467.
79. Mandreker SRS, Nadkarni NS, Pinto RGW, Menesez S.The role of fine needle aspiration cytology as the initial modality in the investigation of thyroid lesions.Acta Cytol 1995; 39: 898-904.
80. Gharib H, Goellner JR. Fine needle aspiration biopsy of the thyroid: an appraisal. Ann Intern Med 1993; 118: 282-289.
81. Davidson B. Cervical lymph node metastasis from squamous cell carcinoma with unknown primary site. In: Harrison L, Sessions R, Hong WK, eds. Head and Neck Cancer. Philadelphia: Lippincott Raven; 1999. p.391 -400.
82. McGuirt WF, McCabe BF. Significance of node biopsy before definitive treatment of cervical metastatic carcinoma. Laryngoscope 1978;88(4):594-7.
83. Calabrese L, Jereczek-Fossa BA, Jassem J, Rocca A, Bruschini R, Orecchia R, Chiesa F. Acta Otorhinolaryngol Ital. 2005 Feb;25(1):2-12. Review.
84. Righi PD, Sofferman RA: Screening unilateral tonsillectomy in the unknown primary. Laryngoscope 1995; 105; 548-50.

85. Mack Y, Parsons JT, Mendenhall WM, Stringer SP, Cassisi NJ, Million RR. Squamous cell carcinoma of the head and neck: Management after excisional biopsy of a solitary metastatic neck node. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 25:619-622.
86. McQuirt WF, Mc Cabe BF. The significance of node biopsy before definitive treatment of cervical metastatic carcinoma. *Laryngoscope* 1978;88:594-7.
87. Pavlidis N. Forty years experience of treating cancer of unknown primary. *Acta Oncol* 2007;46:592-601.
88. Pavlidis N, Briasoulis E, Hainsworth J, Greco FA. Diagnostic and therapeutic management of cancer of an unknown primary. *Eur J Cancer* 2003;39:1990-2005.
89. Pavlidis N. Cancer of unknown primary: biological and clinical characteristics. *Ann Oncol* 2003;14 Suppl 3:11-8
90. Alvi A, Myers EN, Carrau R. Malignant tumors of the salivary glands. IN Myers EN, Suen JY: *Cancer of the Head and Neck*. Philadelphia: WB Saunders; 1996; 16(6): 598-602
91. Oen AL, de Boer MF, Hop WC, Knegt P. Cervical metastasis from the unknown primary tumor. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1995;252:222-8.
92. Issing WJ, Taleban B, Tauber S. Diagnosis and management of carcinoma of unknown primary in the head and neck. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2003; 260(8):436-443.
93. Jones AS, Roland NJ, Field JK, Phillips DE. The level of cervical lymph node metastases: their prognostic relevance and relationship with head and neck squamous carcinoma primary sites. *Clin Otolaryngol* 1994; 19:63-69.
94. Shah JP. Patterns of cervical lymph node metastasis from squamous carcinomas of the upper aerodigestive tract. *Am J Surg* 1990; 160:405-409.
95. Davidson BJ, Kulkarny V, Delacure MD, Shah JP. Posterior triangle metastases of squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract. *Am J Surg* 1993; 166:395-398
96. Regelink G, Brouwer J, de Bree R, Pruijm J, van der Laan BF, Vaalburg W, Hoekstra OS, Comans EF, Vissink A, Leemans CR, Roodenburg JL. Detection of unknown primary tumours and distant metastases in patients with cervical metastases: value of FDG-PET versus conventional modalities. *Eur J Nucl Med* 2002;29: 1024-1030



97. Natoli C et al. *Biochim Biophys Acta*. 2011; 1816: 13-24 Pentheroudakis P et al. *Eur J Cancer* 2007; 43: 2026-36 Hillen HFP. *Postgrad Med J*. 2000; 76:690-3)
98. Strojan P, Anicin A. Combined surgery and postoperative radiotherapy for cervical lymph node metastases from an unknown primary tumor. *Radiother Oncol* 1998;49:33-40.
99. Grau C, Johansen LV, Jakobsen J, Geertsen P, Andersen E, Jensen BB. Cervical lymph node metastases from unknown primary tumours. Results from a national survey by the Danish Society for Head and Neck Oncology. *Radiother Oncol* 2000;55:121-9.
100. Erkal HS, Mendenhall WM, Amdur RJ, Villaret DB, Stringer SP. Squamous cell carcinomas metastatic to cervical lymph nodes from an unknown head-and-neck mucosal site treated with radiation therapy alone or in combination with neck dissection. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:55-63
101. Klop WM, Balm AJ, Keus RB, Hilgers FJ, Tan IB. Diagnosis and treatment of 39 patients with cervical lymph node metastases of squamous cell carcinoma of unknown origin referred to Netherlands Cancer Institute/Antoni van Leeuwenhoek Hospital, 1979-1998. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000;144:1355-60.
102. Sinnathamby K, Peters FJ, Faidlaw C, Hughes PG. The occult head and neck primary: to treat or not to treat? *Clin Oncol* 1997;9:322-9.
103. Calabrese L, Jereczek-Fossa BA, Jassem J, Rocca A, Bruschini R, Orecchia R, et al. Diagnosis and management of neck metastases from an unknown primary. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2005;25:2-12.
104. Nieder C, Gregoire V, Ang KK. Cervical lymph node metastases from occult squamous cell carcinoma: cut down a tree to get an apple? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:727-33.
105. Schechter NR, Gillenwater AM, Byers RM, Garden AS, Morrison WH, Nguyen LN, et al. Can positron emission tomography improve the quality of care for head-and-neck cancer patients? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:4-9.
106. Paulus P, Sambon A, Vivegnis D, Hustinx R, Moreau P, Collignon J, et al. 18FDG-PET for the assessment of primary head and neck tumors: clinical, computed tomography, and histopathological correlation in 38 patients. *Laryngoscope* 1998;108:1578-83.

107. Regelink G, Brouwer J, de Bree R, Pruijm J, van der Laan BF, Vaalburg W, et al. Detection of unknown primary tumours and distant metastases in patients with cervical metastases: value of FDG-PET versus conventional modalities. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002;29:1024-30.
108. Johansen J, Buus S, Loft A, Keiding S, Overgaard M, Hansen HS, et al. Prospective study of 18FDG-PET in the detection and management of patients with lymph node metastases to the neck from an unknown primary tumor. Results from the DAHANCA-13 study. *Head Neck* 2008;30:471-8.
109. Li P, Zhuang H, Mozley DT. Evaluation of recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck with FDG positron emission tomography. *Clin Nucl Med* 2001;26:131-135.
110. Adams S, Baum RP, Stuckensen T, Bitter K, Hör G. Prospective comparison of F-18 FDG PET with conventional imaging modalities (CT, MRI, US) in lymph node staging of head and neck cancer. *Eur J Nucl Med* 1998;25:1255-1260.
111. Kole AC, Nieweg OE, Pruijm J, et al. Detection of unknown occult primary tumors using positron emission tomography. *Cancer* 1998;82:1160-1166.
112. Fogarty GB, Peters LJ, Stewart J, Scott C, Rischin D, Hicks RJ. The usefulness of fluorine 18-labelled deoxyglucose positron emission tomography in the investigation of patients with cervical lymphadenopathy from an unknown primary tumor. *Head Neck* 2003;25:138-45.
113. Han A, Xue J, Hu M, Zheng J, Wang X. Clinical value of (18)F-FDG PET-CT in detecting primary tumor for patients with carcinoma of unknown primary. *Cancer Epidemiol* 2012;36:470-5.
114. Mendenhall WM, Mancuso AA, Parsons JT, Stringer SP, Cassisi NJ. Diagnostic evaluation of squamous cell carcinoma metastatic to cervical lymph nodes from an unknown head and neck primary site. *Head Neck* 1998; 20(8): 739-44.
115. Fapeyre M, Malissard F, Peiffert D, Hoffstetter S, Toussaint B, Renier S, et al. Cervical lymph node metastasis from an unknown primary: is a tonsillectomy necessary? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;39:291-6.
116. Jungehulsing M, Scedhauer K, Damm M, Pietrzyk U, Eckel H, Schicha H, et al. 2[F]-Fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography is a sensitive tool for the detection of occult primary cancer (carcinoma of unknown primary syndrome) with head and neck lymph node manifestation. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;123:294-301.

117. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, Jacobs J, Campbell BH, Saxman SB, et al. Radiation Therapy Oncology Group 9501/Intergroup. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2004;350:1937-44.
118. Abbruzzese JF, Abbruzzese MC, Hess KR, Raber MN, Fenzi R, Frost R Unknown primary carcinoma: natural history' and prognostic factors in 657 consecutive patients. *J Clin Oncol* 1994;6:1272-80.
119. Johansen J, Buus S, Loft A, Ke I ding S, Over- gaard M, Hansen HS, et al. Prospective study of 18FDG-PET in the detection and management of patients with lymph node metastases to the neck from an unknown primary tumor. Results from the DAHANCA-13 study. *Head Neck* 2008;30: 471-8.
120. Roh JL, Kim JS, Lee JH, Cho KJ, Choi SH, Nam SY, et al. Utility of combined (18)F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography and computed tomography in patients with cervical metastases from unknown primary tumors. *Oral Oncol* 2009;45:218- 24.



