

T.C.  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

LOKAL İLERİ EVRE VE METASTATİK BAŞ  
BOYUN CA'LARIN FDG PET/CT İLE  
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr.Öznur DİLEK ÇİFTÇİ

Nükleer Tıp Anabilim Dalı  
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR  
2012



T.C.  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

LOKAL İLERİ EVRE VE METASTATİK BAŞ  
BOYUN CA'LARIN FDG PET/CT İLE  
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr.Öznur DİLEK ÇİFTÇİ

Nükleer Tıp Anabilim Dalı  
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŐMANI  
Doç.Dr.Emre ENTOK

ESKİŞEHİR

2012

TEZ KABUL VE ONAY

T. C.

ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Öznur DİLEK ÇİFTÇİ'ye ait "Lokal ileri evre ve metastatik baş boyun Ca'ların FDG PET/CT ile değerlendirilmesi" adlı çalışma jürimiz tarafından Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:

Jüri Başkanı Prof.Dr. İlknur AK SİVRİKOZ  
Nükleer Tıp Anabilim Dalı

Üye Doç.Dr. Emre ENTOK  
Nükleer Tıp Anabilim Dalı

Üye Yrd. Doç. Dr. Melek Kezban GÜRBÜZ  
Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun  
..... Tarih ve ..... Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Bekir YAŞAR

Dekan

## TEŞEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Nükleer Tıp Anabilim Dalında yapmış olduğum uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren sayın hocalarım Prof.Dr. İlknur AK SİVRİKOZ'a, Doç.Dr.Emre ENTOK'a, çalışma arkadaşlarım Uzm.Dr.Fikri Selçuk ŐİMŐEK'e, Uzm.Dr.Burak AKÇAY'a, Arő.Gör.Dr.Emine Özlem AKÇAY'a destekleri için teşekkür ederim.

## ÖZET

**DİLEK ÇİFTÇİ, Ö. Lokal İleri Evre Ve Metastatik Baş Boyun Ca'ların FDG PET/BT İle Değerlendirilmesi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2012.** Bu çalışmanın amacı lokal ileri ve metastatik baş boyun kanserli hastalarının F-18 FDG PET/BT ile evrenmesi ve kemoradyoterapi sonrası tedaviye yanıtın değerlendirilmesidir. Aralık 2008 ile Ekim 2011 tarihleri arasında hastanemize başvuran ve klinik olarak lokal ileri ve metastatik baş boyun kanseri olarak değerlendirilen 27 hasta prospektif olarak çalışmaya dahil edilmiştir. Tüm hastalar F-18 FDG PET/BT bulgularına göre AJCC TNM evreleme sistemi kullanılarak yeniden evrelendirildi. Tedavi sırasında hayatını kaybeden 2 hasta dışında tüm hastalara tedaviye yanıtın değerlendirilmesi amacıyla tedavi sonrasında F-18 FDG PET/BT görüntülemesi yapıldı. Tedavi sonrası görüntülemelerde elde edilen SUVmax değerleri incelenerek tedaviye yanıt değerlendirildi. Hastaların F-18 FDG PET /BT ile yeniden evrelemesi yapıldığında 7 hastada (%26) TNM evresi değişmiştir. Bu 7 hastanın 3'ünde (%43) evre yükselmesi izlenirken 4'ünde (%57) evre düşmesi gözlenmiştir. F-18 FDG PET/BT ile tedaviye yanıt değerlendirildiğinde 15(%60) hastada tam yanıt izlenirken, 7(%28) hastada kısmi yanıt, 3(%12) hastada ise progrese hastalık saptanmıştır. Hastaların 12 aylık klinik izlemde tam yanıt saptanan 15(%60) hasta hastaliksız olarak takip edilmiştir. Tedaviye kısmi yanıt alınan ve progrese hastalığı saptanan 10 hastanın 5'i(%20) takip sürecinde ex olmuştur, diğer 5(%20) hastada ise rezidüel hastalık nedeniyle tedavi protokolünde değişiklik yapılmıştır. BBK'inde ilk evrelemeye F-18 FDG PET/BT eklenmesinin hastaların evrelemesinde ve tedavi planlanmasında önemli bir role sahip olduğu ve tedavi sonrası F 18 FDG PET/BT bulgularının prognoz açısından belirleyici olabileceği saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: F-18 FDG PET/BT, Baş, boyun kanserleri

## ABSTRACT

**DİLEK ÇİFTÇİ, Ö.** Evaluation Of Locally Advanced Stage and Metastatic Head and neck cancer by FDG PET/CT. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Faculty of Medicine Department Of Nuclear Medicine, Eskişehir, 2012. The main objective of this study is evaluate the impact of F18 FDG PET / CT in management of locally advanced and metastatic head and neck cancer both staging and assessment of treatment response after chemoradiotherapy. 27 patients with locally advanced and metastatic head neck cancer clinically had been counted in this study prospectively who applied to our hospital in between December 2008 and October 2011. All patients had been staged by AJCC TNM staging system according their F-18 FDG PET/CT findings. After the treatment; with the purpose of considering reactions to treatment, monitoring F-18 FDG PET/CT had applied to all patients except the two who had passed (died). The reactions to treatment had considered by examining SUVmax levels which obtained after monitoring process. After restaging process with F-18 FDG PET/CT, variations on TNM stages are detected for 7 patients (26%). 3 of these 7 patients (%43) are observed the phase increasing while the 4 of these 7 patients (%57) are observed the phase decreasing. The evaluation of the response of treatment with F-18 FDG PET/CT shows that 15(% 60) of the patients have complete response, 7 (%28) of the patients have partial response and 3(%12) of the patients have progression of disease. During 12 months clinical observation, the 15(%60) of the patients who have complete response are followed without any disease. 5(%20) of the 10 patients who have partial response and progression of disease passed (died). Another 5(%20) of the patients' treatment protocol is altered because of the residual disease. In the first staging of Head and neck cancer, inclusion of F-18 FDG PET/CT has an important role for the treatment planning and patients staging, and it is determined that the F-18 FDG PET/CT diagnoses after treatment could be diagnostic according to prognosis.

Key Words: F-18 FDG PET/CT, Head and neck cancer

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ	x
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Baş Boyun Anatomisi	3
2.2. Baş Boyun Lenfatikleri	8
2.3. Epidemiyoloji	9
2.4. Etiyoloji ve Risk Faktörleri	10
2.5. Histopatoloji	14
2.6. Evreleme	15
2.7. Klinik Takip	18
2.8. Tanı Yöntemleri	20
2.9. Tedavi	29
2.10. Tedaviye Yanıtın Değerlendirilmesi	31
3. GEREÇ ve YÖNTEM	33
4. BULGULAR	35
5. TARTIŞMA	41
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	51
KAYNAKLAR	52



## SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
AJCC	American Joint Committee on Cancer
Ark.	Arkadaşlar
BT	Bilgisayarlı Tomografi
DNA	Deoksiribo Nükleik Asit
EBV	Ebstein Bar Virüsü
F-18 FDG	18-floro-2-deoksi-d-glikoz
GLUT	Glikoz Transporter (glikoz taşıyıcı)
HPV	Human Papilloma Virüs
İ.V.	İntravenöz
İİAB	İnce iğne Aspirasyon Biyopsisi
KeV	Kilo Elrtron Volt
KRT	Kemoterapi Radyoterapi
KT	Kemoterapi
LSO	Lutesyum Silikat Oksit
mCi	Milicurie
MR	Manyetik Rezonans
PERCİST	PET Response Criteria in Solid Tumors
PET	Pozitron Emisyon Tomografisi
PET/BT	Pozitron Emisyon Tomografisi/ Bilgisayarlı Tomografi
RECİST	Respons Evaluation Criteria in Solid Tumors
RT	Radyoterapi
UICC	İnternational Union Against Cancer
USG	Ultrasonografi

## ŞEKİLLER

	Sayfa
2.1. Nazofarinksin Anatomik Kesiti	3
2.2. Hipofarinksin Anatomik Lokalizasyonu	7
2.3. Baş Boyun Lenf Nodları Seviyeleri	9
4.1. Hastaların Primer Tümör Bölgesine Göre Tedaviye Yanıtı	38
4.2. PET Evresine Göre Tedaviye Yanıt	39
4.3. Hastaların Tedaviye Yanıtlarına Göre Tedavi Öncesi Ve Sonrası Ortalama SUV Değerleri (TÖ: Tedavi Öncesi, TS: Tedavi Sonrası)	40

## TABLÖLAR

	Sayfa
4.1. Hasta Özellikleri	35
4.2. Hastalarda Tümör Boyutu Ve Lenf Nodu Evrelemesi	36
4.3. Hastaların TNM Evrelemesi	37
4.4. PET-BT Öncesi Ve Sonrasında TNM Evresinde Değişme	37

## 1.GİRİŞ

Baş boyun kanseri (BBK) paranasal sinüsler, nazal ve oral kavite, farinks ve larinksten köken alan epitelyal malignensileri içeren geniş bir gruptur. Bu epitelyal malignensilerin neredeyse hepsi yassı hücreli karsinom olup en sık görülen altıncı kanserdir ve tüm kanser olgularının % 6 'sını oluşturur (1). BBK hastalarının yaklaşık 2/3'ü ileri evre hastalıkla gelir ve genelde tanı anında bölgesel lenf nodları tutulmuş durumdadır. BBK hastalarında lenf nodu metastazı prognozu önemli düzeyde etkilemektedir ve bu durum sağ kalımı % 50 oranında azaltmaktadır. İlk tanı anında uzak metastaz % 10 düzeyindedir ve primer tümör başarıyla tedavi edildiğinde dahi, ikinci primerlerin görülme olasılığı ise yıllık % 7'dir (2, 3)

Tedavide en uygun protokolün oluşturulması için evrelemenin doğru yapılması gerekir. Bu amaçla genelde klinik hikaye ve fizik muayene yanı sıra endoskopik değerlendirme ve ultrasonografi (USG) / Bilgisayarlı Tomografi (BT) / Magnetik Rezonans (MR) gibi radyolojik görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır. BT ve MR görüntülemesi lezyonların kontrast ajanı tutma ve lenf nodlarının büyüklüğü kriterlerine dayanır. Ancak küçük boyutlu metastatik lezyonların ve erken nüks hastalığın saptanmasında, normal boyutta metastaz içeren lenf nodlarının tespitinde yetersiz kalabilmektedir. Bu görüntüleme yöntemleri kanserin anatomik boyutunu tanımlamada yardımcı olsa da tümör davranışının patolojik veya biyolojik parametrelerini içermez.

Tümörlerin karmaşık bir yapıya sahip olması fonksiyonel görüntülemenin önemini daha da arttırmaktadır. Pozitron Emisyon Tomografisi (PET), tümör metabolizmasını ve metabolizmadaki değişiklikleri değerlendirmemizi sağlayan fonksiyonel görüntüleme tekniğidir. Tümör dokusunu normal dokudan ayıran en büyük özellik, artmış glukoz kullanımınıdır. 18-floro-2-deoksi-d-glikoz (F18 FDG) glikoliz metabolizmasına dâhil olur ve bu durum PET ile görüntülenerek tümör metabolizması değerlendirilebilir. PET hastalıkların erken evrelerinde ve konvansiyonel yöntemlere göre yapısal değişiklikler oluşmadan önce

tanınmasını sağlar. PET primer tümörün ve metastazlarının araştırılmasında, prognozun belirlenmesinde, tedavinin planlamasında ve takip görüntülemeleri ile rekürrenslerin erken saptanmasında başarıyla kullanılabilir fonksiyonel bir görüntüleme yöntemidir.

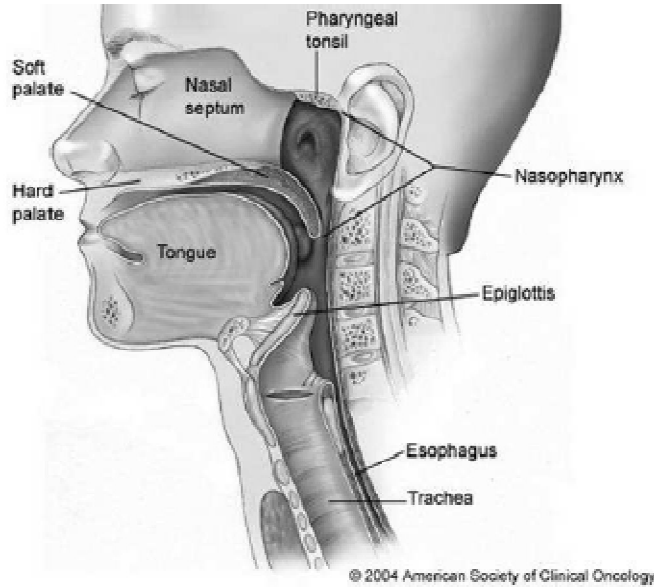
Bu çalışmada klinik olarak lokal ileri ve ileri evre (evre III, evre IV) BKK hastalarında ilk evrelemeye F-18 FDG PET/BT görüntüleme yönteminin eklenmesinin etkisi ve kemoradyoterapi (KRT) sonrası tedaviye yanıtın F-18 FDG PET/BT ile değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1. Baş Boyun Anatomisi

#### 2.1.1 Nazofarinks

Kafa tabanının hemen altında yerleşmiştir. Burun boşluğunun açıldığı kubbe kısmı arkaya doğru eğimli olup kubik biçimlidir ve üst solunum sistemine aittir. Yüksekliği 4 cm, ön-arka uzunluğu 2,5–3,5 cm ve eni 4–5 cm civarında olan bu bölgenin ön duvarı, burun boşlukları ve koana tarafından ve arka duvarı ise ilk iki servikal vertebra tarafından oluşturulur. Yan duvarlar süperior konstrüktör kas tarafından oluşturulur ve östaki ağızları ile Rosen müller fossa bu bölgede yer alır (4). Alt duvar, yumuşak damağın üst yüzü tarafından oluşturulur ve bu noktadan aşağıdaki kesim orofarenkstir. Nazofarinksin çatısı sfenoid kemik, oksipital kemiğin tabanı ve atlas kemiğinin ön yayı ile sınırlıdır. Arka duvar dört tabakadan oluşmaktadır ve içten dışa doğru farinks mukozası, farinjiyal aponevroz, süperior konstrüktör kas ve bukko-farinjiyal fasya biçiminde sıralanmıştır.



Şekil 2.1:Nazofarinksin anatomik kesiti

Kafatası tabanında bulunan bazı foramina ve fissürler nazofarengial kanserlerin intrakranial olarak ilerlemesi ve bazı kranial sinirlerin tutulması açısından önemli yollardır. En önemlileri, kavernoöz sinüs ve dolayısıyla da III-VI kranial sinirler ile yakın anatomik ilişkiye sahip foramen lacerum ve foramen ovale'dir.

Nazofarinksin çok zengin bir lenfatik ağı bulunur. Çift taraflı lenfatik drenaja sahip olması nedeniyle nazofarenks kanseri olgularında bilateral ya da kontralateral lenfatik metastazlara sıkça rastlanır. Lenf kanalları üç temel yolla bölgesel lenf bezlerine dökülür. Birinci yol, IX-XII kranial sinirler ile yakın komşulukta olan parafarengial boşlukta bulunan küçük bir grup lenf noduna drene olur. En üstteki lenf nodu, Rouviere olarak adlandırılan retrofarengial lenf nodudur. Diğer bir lenfatik yol, juguler zincire drene olur ve jugulodigastrik ve derin juguler lenf nodlarına katılır. Üçüncü yol ise direk posterior servikal üçgendeki spinal lenf nodlarına drene olur (5, 6)

### **2.1.2.Oral Kavite**

Oral kavitenin sınırları önde dudak vermilyon hattından başlar, arkada üstte yumuşak damakla sert damağın bileşim yerinde, altta ise circumvalat papillalarda biter. Bu anatomik bölgenin içinde yer alan oluşumlar dudaklar, bukkal mukoza, üst ve alt alveolar çukurluklar, retromolar trigon, dilin ön 2/3 kısmı, ağız tabanı ve sert damaktır.

Dudaklar; vermilyon sınırı bileşkesinde deriden başlar ve oral vestibülün ön yüzünü oluşturur; alt ve üst olarak ayrılmıştır. İçeride mukoza, dışarıda cilt ile kaplı orbikularis kası tarafından oluşturulur. Alt ve üst dudağın 1/3 dış bölümünün lenfatik drenajı aynı taraftaki submandibuler bölgeye olurken alt dudağın orta kısmı submental bölgeye drene olur. Üst dudağın ortası ise parotis içi ve preauriküler lenf nodlarına drene olur.

Hareketli ve fonksiyon açısından daha önemli olan ve kaslardan oluşan dil gövdesi, dilin 2/3 ön kısmını oluşturur ve oral kavitede bulunur. Hareketsiz olan ve daha çok lenfoid dokudan oluşan dil kökü, dilin 1/3 arka kısmını oluşturur ve orofarenkste yer alır.

Oral dil; anteriorda circumvallate papilla'dan ağız tabanı bileşkesinde dilin alt yüzeyine uzanır. Dil fibröz septum tarafından sağ ve sol olarak ikiye ayrılır. Dil gövdesinin sert damağa doğru bakan bir dorsal yüzü, ağız tabanına doğru bakan bir ventral yüzü, bir ucu ve 2 yan kenarı mevcuttur. Oral dili oluşturan 6 çift kas vardır. Ekstresek kaslar ; genioglossus, hyoglossus, styloglossus ve intrensek kaslar; lingual, vertikal ve transvers kaslardır. Ekstresek kaslar dilin gövdesini hareket ettirirken interensek kaslar konuşma ve yutma sırasında dilin şeklini ve yapısını değiştirir. Oral dilin duyu innervasyonu lingual sinir tarafından, motor innervasyonu hipoglossal sinir tarafından sağlanır. Dilin ucunun lenfatik drenajı submental lenf nodlarına olurken, lateral kenarları submandibuler ve jugulodigastrik lenf nodlarına, medial yüzü ise direkt olarak juguloomohyoid lenf noduna drene olur.

Ağız tabanı, mylohyoid ve hyoglossus kaslarının üzerinde, alt alveolar çıkıntıdan dilin alt yüzeyine uzanan yarımay şeklindeki bir boşluktur. Ağız tabanının arka sınırı anterior tonsillar pillika'nın tabanı tarafından meydana getirilir ve dil frenulumu tarafından sağ ve sol olarak ikiye ayrılır. Bu bölge submandibular ve sublingual tükruk bezlerinin ağızlarını içerir. Kanlanması lingual arter tarafından sağlanırken, duysal innervasyonu trigeminal sinirin 3. dalı tarafından sağlanır. Lenfatik drenajı ise submandibuler ve üst juguler lenf ganglionlarına olur.

Sert damak, anterior nazal kaviteyi oral kaviteden ayırır ve oral kavitenin çatısını yapar. Süperior alveolar çıkıntının iç yüzeyinden palatin kemik posterior kenarına uzanır. Süperior alveolar çıkıntı ve maksiller palatin kemiklerin palatin proçesini kaplayan mukoz membran arasındaki yarımay şeklindeki bir alandır. Damağın lenfatik drenajı ise submandibuler lenf nodlarına olur.

Alveolar çıkıntılar; maksilla ve mandibula alveolar proçeslerini ve üzerindeki mukozayı içerir. Üst ve alt alveolar çıkıntının bukkal yüzlerinin lenfatik drenajı submental ve submandibular lenf nodlarına olur.

Retromolar trigon, mandibula asendan ramus'u üzerindeki üçgen bölgedir. Üçgenin tabanını posteriorda son molar diş oluşturur ve yukarıda



maksiller çıkıntıya uzanır. Kanlanması fasiyal arterin tonsiller ve assending palatin dalları tarafından sağlanır. Lenfatik drenajı ise jugulodigastrik lenf nodlarına olur.

Bukkal mukoza; karşılıklı dudakların temas hattından arkada pterygomandibular raphe'e kadar dudaklar ve yanakların mukozal yüzeylerini içerir. Üstte ve alta: üst ve alt alveolar çıkıntının mukoza bağlantı hattına uzanır (7).

### **2.1.3.Orofarinks**

Nazofarinks ve oral kaviteyi hipofarinkse bağlayan farenksin orta kısmını oluşturur ve sert damak seviyesinden hyoid kemik seviyesine kadar uzanır. Anteriorda oral kaviteye açılır ve ön sınırını sirkumvallat papilla, anterior tonsil plikaları ve sert damak-yumuşak damak bileşkesi oluşturur.

Orofarinks dil kökünü ,anterior ve posterior tonsiller plikaları,palatin ve lingual tonsilleri, yumuşak damak ve latereal farengeal duvarları içerir.

Palatin tonsil, tonsil fossasında yer alır ve varsa tonsilin derinine inen kör epitel tübüllerinden oluşan kriptlerle dolu düzensiz yüzeye sahiptir.

Yumuşak damak tensor veli palatini, levatör veli palatini, uvula kasları ve palatofarengeal kaslar tarafından oluşturulan arkaya ve aşağıya doğru orofarinkse uzanan fibromusküler yapıdır.

Dil kökü orofarinksin anteriorunda yer alır ve sirkumvallat papilladan farengoepiglottik ve glossoepiglottik kıvrımlara kadar uzanır.

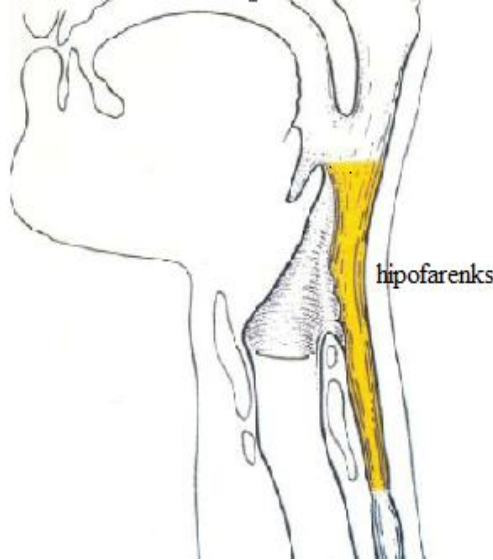
Lingual tonsiller her iki tarafın da lateralinde yüzeyel olarak uzanır ve mukoza yüzeyinin düzensiz olmasına neden olur.

Orofarinks üç taraftan potansiyel fasiyal boşluklarla çevrilmiştir. Retrofarengeal boşluk, farenksin bukkofarengeal fasyası ile prevertebral fasyanın alar tabakası arasında uzanan gevşek bağ dokusu bölgesidir. Kafa tabanından süperior mediastene kadar uzanır ve lateralde parafarengeal boşlukla ilişkilidir. Parafarengeal boşluk kafa tabanından hiyoid kemiğin büyük boynuzuna kadar uzanan fasiyal planlar tarafından oluşturulur ve farengeal duvarların lateralinde bulunur.

Kanlanması lingual arter aracılığıyla olur. İnnervasyonu ise hipoglossal sinir tarafından sağlanır.

#### 2.1.4.Hipofarinks

Hyoid kemik seviyesinden krikoid kıkırdağın alt sınırına kadar uzanır. Üstte orofarinks, altta özafagus ile devamlılık gösterir. Lateralde piriform sinüsler, posteriorda farengeal duvar, anteriorda postkrikoid bölge olmak üzere üç bölüme ayrılır. Piriform sinüs süperiorda faringoepiglotik kıvrımdan inferiorda gerçek vokal kord seviyesine uzanır. Lateral sınırlarını tiroid kıkırdak ve tirohiyoid membran oluşturur. Medial sınırlarını larenks oluşturur. Postkrikoid bölge aritenoidlerin posterior yüzünden krikoid kıkırdağın inferior kenarına doğru tümseklik yapar ve hipofarenksin anterior sınırını oluşturur. Hipofarenksin zengin bir lenfatik ağı vardır; jugulodigastrik lenf nodlarına drene olur, en yaygın olarak subdigastrik lenf nodları tutulur. Ayrıca tümör posterior faringeal duvarı tuttuysa retrofaringeal nodlara drene olabilir ve en üst seviyedeki rouvier'in retrofaringeal lenf nodlarını içerir.



Şekil2.2.Hipofarenksin anatomik lokalizasyonu

### 2.1.5.Larinks

Anatomik olarak supraglottik, glottik ve subglottik bölgeler olarak üçe ayrılmıştır. Supraglottik larinks epiglot, yalancı vokal kordlar, ventriküller, ariepiglottik katlantılar ve aritenoid kıkırdaklardan oluşur. Glottis, gerçek vokal kordları ve anterior ve posterior komissürleri içerir. Subglottis ise glottisin alt sınırından krikoid kartilajın alt ucuna kadar uzanır.

Larinksin dış kabuğu hyoid kemik, tiroid kıkırdak ve krikoid kıkırdak tarafından şekillendirilmiştir. Daha hareketli olan iç çatı ise epiglot, aritenoid, kornikulat ve kuneiform kıkırdaklardan oluşur.

Supraglottik bölge zengin lenfatik sahiptir. Başlıca subdigastrik lenf nodlarına; az bir kısımda orta internal juguler zincir lenf nodlarına drene olur. Gerçek vokal kordların lenfatikleri yoktur. Bu nedenle glottik kanserlerin lenfatik yayılımı ancak tümörün subglottik veya supraglottik bölgelere ulaşması sonucu olur. Subglottik bölge lenfatik ağı pretrakeal (delphian) lenf noduna, paratrakeal lenf nodlarına ve inferior juguler zincire drene olur (8).

### 2.2. Baş Boyun Lenfatikleri

BBK'nde boyun lenf nodu metastazı yaşam süresini ve bölgesel kontrolü belirgin olarak etkileyen prognostik faktörlerdendir. "Committee for Head and Neck Surgery and Oncology, American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery" grubu ilk kez 1991 yılında terminolojide standardizasyonu getirmek için toplanarak terimlerden ne anlaşıldığına açıklık getirmiştir. Bu çalışma daha sonra 2002 ve 2008 yılında revizyondan geçirilerek güncellenmiştir (9). Bu komitenin belirlediği boyun lenf nodu grupları şöyledir.

Seviye I :Submental lenfatikler (I A), submandibuler lenfatikler (I B)

Seviye II :Üst juguler lenf nodları

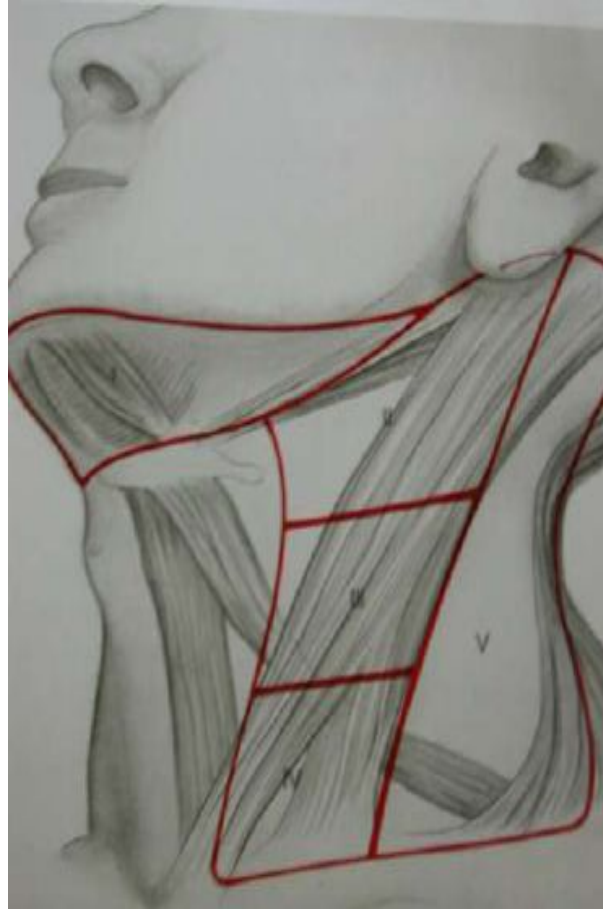
Seviye III : Orta juguler lenf nodları

Seviye IV :Alt juguler lenf nodları

Seviye V :Posterior boyun üçgeninde bulunan lenf nodları (spinoaksesuar zincir lenf nodları)

Seviye VI :Boynun anterior kompartmanındaki lenf nodları (prelarengal, pretrakeal, paratrakeal lenf nodları)

Seviye VII :Süperior mediastinal lenf nodu grubudur. (komitenin tanımlamasında boyun sınırları dışında olduğu kabul edilmekle birlikte birçok çalışmada adı geçtiğinden innominat arterin üst bölümünde bulunan ve aynı zamanda paratrakeal lenf nodlarını da kapsayan bölge olarak cerrahi nomenklatürde yerini almıştır.



Şekil2.3. Baş boyun lenf nodları seviyeleri

### 2.3. Epidemiyoloji

BBK'nin % 90'ı üst solunum yolu ve üst sindirim yolu mukozasındaki yassı epitelden kaynaklanır. Bu yüzden BBK teriminden genellikle baş boyun

yassı epitel hücreli kanserleri anlaşılır. Bu bölgedeki diğer organlardan; tiroid ve tükürük bezleri, kemik, kıkırdak, kas, sinir ve yumuşak dokulardan kaynaklanan tümörler % 5 – 15 oranında görülür (10, 11).

BBK’i tüm kanser olgularının % 6’sını oluşturur. Dünya çapında yılda 650000 yeni baş boyun kanseri olgusu ve baş boyun kanseri nedeniyle 350000 ölüm görülmektedir (1). Amerika Birleşik Devletleri’nde (ABD) BBK tüm kanserlerin % 4’ünü ve kanser ölümlerinin %2’sini oluşturmaktadır (2). Baş boyun tümörleri en sık olarak 50 - 70 yaşları arasında görülmekle birlikte daha düşük yaşlarda hatta çocukluk çağlarında bile görülebilmektedir. Erkeklerde kadınlara oranla daha yüksek bir insidans ile seyrederek (12) . Larinks kanserleri BBK’nin en sık görülenidir ve tüm kanserlerin % 2’sini oluşturur (13, 14). Larinks kanserinden sonra en sık görülen tür ise oral kavite kanserleridir (15).

BBK’nin görülme sıklığı ülkeler arasında değişmektedir. Her yıl 100.000 kişiden ABD’de 10, İskandinav ülkelerinde 1, İngiltere’de 4, Güney Amerika ve Batı Avrupa ülkelerinde 15-20 kişi baş boyun epidermoid kanseri tanısı almaktadır (10, 16).

Bu tümörlerin görülme yerleri de ülkeler arasında farklılık göstermektedir. Fransa’da hipofarinks kanseri daha sık gözlenirken İspanya ve İtalya’da supraglottik kanserler daha sık görülmektedir (16). Çin’de BBK tüm kanserlerin % 45’ini oluşturur. Bu olguların % 28’i nazofarinks kaynaklı iken, % 16’sını diğer baş boyun bölgesi kaynaklı tümörler oluşturmaktadır (17).

#### **2.4. Etiyoloji ve Risk Faktörleri**

BBK’nin oluşma mekanizması pek çok faktörün etkileşimi sonucu gelişen kompleks bir süreçtir. Olguların % 90’ında bilinen karsinojenlere maruziyet mevcuttur. Bu karsinojenlerin başında tütün bulunmaktadır. Alkol ise tütün kullanımının karsinojen etkisini arttıran en önemli faktördür. Diğer önemli etiyolojik faktörler ise virüsler, genetik yatkınlık, hava kirliliği, radyasyon maruziyeti ve diyetir (18, 19, 20).

### **2.4.1. Tütün**

Nitrozaminler, polisiklik aromatik hidrokarbonlar gibi iyi bilinen kanserojen maddeler içerir. Dudak, oral kavite, orofarinks, hipofarinks, larinks, özefagus kanserlerinin gelişiminde en önemli etkidir. Oral kanserlerin % 90'ında sigara içme öyküsü mevcuttur. Sigaranın günlük içme miktarı ve içme süresi kanser gelişiminde önemlidir. Katranın yanması ile açığa çıkan metilkolantren, benzopiren ve benzantrasen gibi maddeler Deoksiribonükleik Asite (DNA) bağlanarak hasara neden olurlar (21). Filtresiz sigara ve siyah tütün kullananlarda kanser gelişme riski iki katına çıkmaktadır (22).

### **2.4.2. Alkol**

Kanserojen etkisi özellikle dil, ağız tabanı, vallekula, piriform sinüs ve servikal özefagus kanserlerinde belirgindir. Oral kavite kanseri gelişen hastaların % 75 - 80'inin alkol kullanım öyküsü mevcuttur. Alkol kullananlarda oral kavite kanseri riski 6 kat artmıştır (23). Sigara kullanımı sonrası larinksin tüm bölgelerinde kanser gelişme riski artarken alkol kullanımı sonucu yalnızca supraglottik larinkste kanser gelişme riski artar. Alkol ve tütün kullanımının epitelde malign değişikliklere neden olan kuvvetli sinerjistik etkisi de mevcuttur (21).

Lieber (24), alkolün aşırı kullanımının ve alkolle ilişkili hastalıkların kanser oluşturmadaki muhtemel mekanizmaları şu şekilde belirtmiştir:

1. Direkt temas sonucu oluşan lokal etki
2. Alkollü içeceklerde düşük seviyelerde karsinojen bulunması  
(polisiklik hidrokarbonlar, asbest lifleri, nitrozaminler)
3. Sekonder karsinojenleri aktive eden mikrozomal enzimlerin indüksiyonu
4. Etanol ve metabolitlerinin sebep olduğu hücresel hasar
5. Aşırı alkol kullanımının sebep olduğu beslenme bozukluğu

### **2.4.3. Virüsler**

Human papilloma virus (HPV) tip 16 ve daha az oranda da HPV tip 18 yassı epitel hücreli BBK için yeni saptanan etyolojik faktörlerdir (25).

Yassı epitel hücreli BBK'nin % 25'i HPV genomik DNA içerir (26). HPV ve yassı epitel hücreli BBK arasındaki ilişki tonsil kanserlerinde en güçlü, orofarinksin diğer kanserlerinde orta derecede ve oral kavite ve larinks kanserlerinde ise en zayıftır (27). İn-situ hibridizasyonla, orofaringeal kanserlerin % 72'ye kadarında HPV16 genomik DNA tespit edilebilir. HPV-ilişkili BBK daha çok sigara, içki veya immunosupresyon almayanlarda gelişir ve genelde kötü differansiye ve bazaloid histolojidedir. HPV16'nın yassı epitel hücreli baş boyun kanserindeki rolü diğer karsinojenlerden bağımsız olabilir. HPV enfeksiyonu bulaşma riskinin fazla olması nedeniyle bazı seksüel tecrübeler de orofaringeal kanserlerde bir risk faktörü oluşturabilir (25) .

Ebstein Bar virüsünün (EBV) nazofaringeal kanserlerin gelişmesinde rol oynadığı bilinmektedir. Çocukluk yaşlarında geçirilen enfeksiyöz mononükleoz sırasında virüsün nükleer antijen ve latent membran proteinleri üreterek nazofarinks epitelinde büyümeyi uyardığı, yeni hücrelerde viral genomun replikasyonunu ve virüsün dağılımını etkilediği gösterilmiştir(14, 28).

#### **2.4.4 Diyet**

Alkol ve sigaradan bağımsız olarak BBK'inde risk faktörüdür. Epidemiyolojik çalışmalar beta karoten ve A vitaminin epitelial tümörlere karşı koruyucu olduğunu göstermektedir. Yaklaşık 500 karotenoidin koruyucu rolü yanında karotenden zengin besinlerdeki diğer maddelerin de koruyucu etkide rolü olabileceği düşünülmektedir. Sebzedden (özellikle karotenden zengin) ve meyveden zengin diyet epitelial tümör riskini azaltmaktadır. Retinolün metaboliti olan beta karoten, DNA'ya hasar veren hücre içi oksidatif reaksiyonlara karşı koruyucudur. Bu yüzden A vitamini ve başka bir antioksidan olan C vitaminin yetersiz alınmasının kanser oluşumuna neden olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur (18). Riboflavin ve demir eksikliği oral kavite kanserleri ile ilişkili olabilir. Riboflavin eksikliğinin mukozada displastik değişiklikler yaptığı düşünülmektedir. Kadınlarda sık görülen aklorhidrik demir eksikliği

anemisi, farinks ve ağız mukozasında displastik değişiklikler yapabilir. Bu değişiklikler sonrasında oral lökoplaki ve oral kavitedeki yassı epitel hücreli karsinom gelişme riski artmaktadır. Plummer-Winson sendromlu hastalarda kanser gelişme oranı ise %10 düzeyindedir.(23, 29).

#### **2.4.5.Genetik Faktörler**

BBK'nde baskın risk faktörleri tütün ve alkol kullanımı olmasına rağmen sigara ve alkol kullananların sadece bir bölümünde kanser gelişmektedir. Bu nedenle hastalığın etiyolojisinde genetik yatkınlık da başka bir önemli faktördür.

#### **Mutajen Duyarlılığı**

Baş boyun kanserli hastalarda belirli karsinojenlere karşı mutajen duyarlılığı tespit edilmiştir. Tütün ile ilişkili kanser mutajeni benzo[a]pirendiol epoksitin indüklediği mutajen duyarlılığı BBK için risk faktörüdür (30).

#### **DNA Tamir Kapasitesi**

DNA tamir kapasitesi kalıtım, çevresel faktörler ve fiziksel faktörler sonucu bireyler arasında değişkenlik göstermekte olup bazı bireylerde defektif DNA tamir mekanizması nedeniyle kansere yatkınlık artabilir. Tütün ve alkol maruziyeti olan hastalarda XRCC1 gen polimorfizmlerinin baş boyun yassı epitel hücreli kanser riskinin artmasıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (31). Bu hastalarda benzo[a]pirendiol epoksit karsinojenine maruziyet sonrası DNA tamir kapasitesinin zarar gördüğü tespit edilmiştir (32). DNA tamir kapasitesi aynı zamanda mutajen duyarlılığı ile koreledir (33) ve artmış mutajen duyarlılığı ile beraber aile hik yesi olan hastalarda en yüksek risk mevcuttur (34).

#### **Metabolik Enzim Polimorfizmleri**

Sigara dumanı 70'ten fazla karsinojen içerir. Bu karsinojenlerin en önemli grupları polisiklik aromatik hidrokarbonlar, aromatik aminler, nitroz bileşiklerdir. Üst hava sindirim yolu mukozasının maruz kaldığı karsinojen dozu bu karsinojenlerin aktivasyonu (faz 1) ve detoksifikasyonundan (faz 2)



sorumlu enzimlerce ayarlanır. Bu yollardaki genetik farklılıklar veya polimorfizmler bireyler arası yatkınlık farkının en önemli kaynağıdır. Moleküler epidemiyoloji çalışmalarında karsinojeni metabolize eden bazı enzim genlerinde polimorfizmler gösterilmiştir. Sigara karsinojenlerini aktive ve elimine eden genler arasından karsinojen metabolize eden (Glutasyon-S-transferaz ) genlerin boş genotipleri BBK'nde risk faktörü ve tütünün indüklediği karsinogeneze genetik yatkınlığın işaretçisidir(35, 36). Alkolü metabolize eden enzimlerdeki gen polimorfizmlerinin de baş boyun yassı hücreli kanseri için genetik yatkınlık oluşturduğu gösterilmiştir.

### **Kansere Yatkınlık Oluşturan Genler**

Bilinen kansere yatkınlık genlerinin çoğu tümör baskılayıcı genlerdir. Sıklıkla delesyona uğrayan kromozomal bölgelerin tanınması baş boyun yassı hücreli kanserlerinde rol alan tümör baskılayıcı genlerin muhtemel yerlerini gösterebilir. Baş boyun yassı hücreli kanserlerinde sıklıkla görülen kayıp bölgeleri 3, 9 ve 17. kromozomların üzerindedir. Alel kaybı görülen diğer kromozomlar 1, 5, 8, 13, 18. kromozomlardır (37).

### **2.4.6. Diğer Etyolojik Faktörler**

Kötü oral hijyen ve dental travmanın etkisini diğer etkenlerden ayırmak güç olmakla birlikte sigara ve alkol kullanıcılarının ağız bakımını ihmal ettikleri bilinmektedir. Keskin dişler oral mukozada kronik irritasyon yaparak kanser gelişimine zemin hazırlarlar.

Endüstriyel maddelere maruz kalmakta başka bir etiyolojik faktördür. Ağaç işlerinde çalışanlarda, nikel saflaştırma işiyle uğraşanlarda, deri ve tekstil işçilerinde, petrol rafinerisi çalışanlarında, hardal gazı üretiminde, izopropil alkol ve krom üreticilerinde sinonazal bölge yassı hücreli ve anaplastik kanser sıklığı artmıştır (38) (39) (40). Asbestozisin larinks kanseri yaptığı düşünülmektedir. Arsenik, cildin yassı hücreli kanserine sebep olmaktadır (40).

Baş boyun bölgesindeki 6 alanda; beyin, tiroid bezi, tükürük bezleri, hipofarinks, larinks ve özefagusta RT sonrası artmış kanser riski vardır.

RT sonrası kanser gelişme süresi 6 – 40 yıl arasında değişmektedir. RT dozunun indüksiyon süresine bir etkisi olmadığı düşünülmektedir (18).

İmmün sistem, tümöre spesifik antijenleri tanıyarak kanserli hücreleri vücuda yabancı doku olarak algılar ve vücuttan uzaklaştırılmasını sağlar. İmmüsupresyon bu işlevi ortadan kaldırdığı için immüsuprese kişilerde kanser gelişme riski yükselir. Baş boyun kanserleri arasında da dudak ve ağız kanserinin etyolojisinde immün faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir(23, 29).

## **2.5. Histopatoloji**

Dudaklardan hipofarinkse kadar olan sindirim yolları ve larenksin glottik kısmı çok katlı yassı epitel ile döşelidir. Burun ve paranasal sinüsler, larenksin diğer kısımları silindirik silyalı epitel ile örtülüdür. Bunun dışında nazofarinks her iki epitelyum ile karışık olarak döşelidir (41). Silindirik silyalı epitelden sürekli irritasyonlar sonucu oluşan yassı epitel metaplazisine bağlı olarak yassı epitel hücreli karsinom gelişmektedir. Baş boyun kanserlerinin % 85 - 95'ini yassı epitel hücreli kanserler oluşturmaktadır.

Nazofaringeal karsinomların % 75'i epitelden kaynaklanır. Epitelden kaynaklanan tümörler yassı hücreli veya andiferansiye karsinomlardır. Diğer taraftan bu tümörlerde mikst yapı dikkati çekmektedir. Andiferansiye karsinom; histolojik olarak geniş tabakalar halinde olan çekirdekli, büyük hücreler şeklinde görülür (18). Nazal kavite ve paranasal sinüslerde baş boyunun diğer bölgelerine daha az oranda yassı epitel hücreli kanser izlenir. Epitelyal kaynaklı tümörler % 67 oranındadır. Non-epitelyal kaynaklı tümörler; adenokarsinom, lenfoma, sarkoma ve inverted papillomdur (42).

Oral kavite, orofarinks ve hipofarinks kanserlerinin % 90'ı epitelyal kaynaklıdır. Hipofarinks ve tonsil yassı epitel hücreli kanserleri daha az diferansiyasyon gösterirler. Tükürük bezi tümörlerinde adenokarsinom, tonsil tümörlerinde ise lenfoma yaygın rastlanan patolojilerdir (48).

Larinks tümörlerinin tamamına yakın bir kısmı yüzeysel epitelden gelişmektedir. Bu nedenle % 95'i epitelyal hücreli kanser veya onun varyantlarından biridir. Buna karşılık larinkste bulunan tüm hücre tiplerinden malignite gelişebilir. Bunlar epitelyal, nöroendokrin hücre, mukus bezi, melanosit, mezenkimal lenforetiküler doku kaynaklı tümörler olabilir.

Larinks kanserleri çoğunlukla iyi ya da orta derecede diferansiyedir. (43). Vokal kordlar ve larinksin iç bölümlerinden kaynaklanan tümörler iyi diferansiye iken, hipofarinks kanserleri daha az diferansiyedirler. Genelde iyi diferansiye tümörler ekzofitik olup, iyi sınırlı iken kötü diferansiye tümörler genellikle ülseratif olup submukozal yayılıma meyil gösterir. Karsinoma in situ, karakteristik olarak vokal kord epitelinden kaynaklanır ve çevresinde displastik değişiklikler gösteren hiperkeratotik bölgelerle çevrilmiştir (44).

## **2.6. Evreleme**

BBK'nde birçok evreleme sistemi kullanılmaktadır. Avrupa ve Amerika da UICC (International Union Against Cancer) /AJCC ( American Joint Committee on Cancer) evreleme sistemi yaygın olarak kullanılırken, Çin' de Shangai ve Changsha evreleme sistemi, Hong Kong' da ise Ho evrelemesi kullanılmaktadır. 1977'den beri kullanılan UICC/AJCC TNM evreleme sistemi 1983, 1988, 1992, 1997, 2002 ve 2006 yıllarında yeniden düzenlenmiştir (45) .

### **T ( Tümör Boyutu) evrelemesi**

Lokalizasyona göre değişir.

#### **Nazofarinks kanserinde;**

**T1** : Tümör nazofarinkste sınırlı

**T2a** : Tümör orofarinks ve/ veya oral kavite içinde, parafaringeal tutulum yok

**T2b** : Tümör orofarinks ve/ veya oral kavite içinde, parafaringeal tutulum var

- T3** : Tümör kemik yapılara ve/ veya paranasal sinüslere uzanmış  
**T4** : Tümör intrakranial yayılımı var ve/ veya kranial sinir, infratemporal fossa, hipofarinks, orbita tutulumu mevcut.

**Orofarinks kanserinde;**

- T1** :Tümör orofarinksin alt bölümlerinden sadece birinde ve 2 cm'den küçük  
**T2** :Tümör orofarinksin alt bölümlerinden en az ikisinde veya 2-4 cm arası  
**T3** :Tümör 4 cm'den büyük  
**T4a** :Tümör larinks, dil kasları, medial pterigoid, sert damak ya da mandibulaya yayılmış  
**T4b** :Tümör pterigoid fossaya submukozal uzanım göstermiş.

**Hipofarinks kanserinde;**

- T1** :Tümör hipofarinksin alt bölümlerinden sadece birinde ve 2 cm'den küçük  
**T2** :Tümör hipofarinksin alt bölümlerinden en az ikisinde veya 2- 4 cm arası  
**T3** :Tümör 4 cm'den büyük  
**T4a** :Tümör tiroid/ krikoid kıkırdak, hyoid kemik, tiroid, özofagus, prelaringeal kaslar ya da subkutan yağ dokusuna yayılmış  
**T4b:** Tümör prevertebral fasya, karotid arter kılıfı ya da mediastinal yapılara uzanmış.

**Larinks kanserinde;**

**Supraglottik larinks;**

- T1** :Tümör supraglottisde sınırlı ve vokal kord hareketleri normal  
**T2** :Tümör supraglottisin birden fazla yerinde ya da glottis veya supraglottis dışı bir bölgeye uzanmış  
**T3** :Tümör larinks içinde ancak vokal kord fikse, ya da postkrikoid bölge,

periepiglottik dokulara, paraglottik alana invaze, ve / veya tiroid kıkırdak iç korteksine uzanmış

**T4a** :Tiroid kıkırdak tamamen tutulu ve / veya tümör larinks dışı dokulara uzanmış

**T4b** :Tümör prevertebral alana, karotis kılıfına veya mediastinal yapılara uzanmış.

### **Glottik larinks;**

**T1a** :Tümör tek bir vokal kordda

**T1b** :Tümör her iki vokal kordda

**T2** :Tümör supraglottik ya da subglottik yapılara uzanmış ya da vokal kord hareketleri sınırlı

**T3** :Tümör larinks içinde ancak vokal kord fikse, ya da postkrikoid bölge, periepiglottik dokulara, paraglottik alana invaze ve / veya tiroid kıkırdak iç korteksine uzanmış

**T4a** :Tiroid kıkırdak tamamen tutulu ve / veya tümör larinks dışı dokulara uzanmış

**T4b** :Tümör prevertebral alana, karotis kılıfına veya mediastinal yapılara uzanmış

### **Subglottik larinks;**

**T1** :Tümör subglottisde sınırlı

**T2** :Tümör vokal kordlara uzanmış (vokal kord hareketleri normal ya da sınırlı)

**T3** :Tümör larinks içinde ancak vokal kord fikse

**T4a:** Tiroid kıkırdak tamamen tutulu ve / veya tümör larinks dışı dokulara uzanmış

**T4b** :Tümör prevertebral alana, karotis kılıfına veya mediastinal yapılara uzanmış

### **Oral kavite kanserlerinde;**

**T1** :Tümör 2 cm'den küçük

**T2** :Tümör 2- 4 cm arası

**T3** :Tümör 4 cm'den büyük

**T4 (Dudak):** Tümör kortikal kemiğe, inferior alveolar sinire, ağız tabanı, çene veya burun derisine uzanmış

**T4a (Oral kavite):** Tümör kortikal kemiğe, dil kaslarına, maksiller sinüse, yüz derisine uzanmış

**T4b (Oral kavite):** Tümör pterigoid plak, kafa tabanı ya da karotid arter kılıfını tutmuş.

### **N (Lenf nodu tutulumu) evrelemesi**

Nazofarinks ve tiroid kanser dışındaki tüm BBKnde aynıdır ve aşağıdaki gibidir;

**N1** :Tek taraflı, tek ve 3 cm'den küçük lenf nodu tutulumu

**N2a** :Tek taraflı, tek, 3- 6 cm arası lenf nodu tutulumu

**N2b** :Tek taraflı, birden fazla ve 6 cm'den küçük lenf nodu tutulumu

**N2c** :İki taraflı ancak 6 cm'den küçük lenf nodu tutulumu

**N3** :6 cm'den büyük lenf nodu tutulumu

### **Nazofarinks kanserinde N evrelemesi**

**N1** :Tek taraflı ve 6 cm'den küçük lenf nodu tutulumu

**N2** :İki taraflı ve 6 cm'den küçük lenf nodu tutulumu

**N3a** :6 cm'den büyük lenf nodu tutulumu

**N3b** :Supraklavikular fossada lenf nodu tutulumu

### **M (Uzak metastaz) evrelemesi**

Tüm BBK için aynıdır.

**M0** :Uzak organ metastazı yok

**M1** :Uzak organ metastazı var

### **TNM sistemine göre baş-boyun kanserlerinde evreleme**

**Evre 1** :T1 N0 M0

**Evre 2** :T2 N0 M0

**Evre 3** :T3 N0 M0 T1-3 N1 M0

**Evre 4A** :T4a N0-1 M0 T1-4a N2 M0

**Evre 4B** :T4b N1-3 M0 T1-4 N3 M0  
**Evre 4C** :T1-4 N1-3 M1

## 2.7. Klinik Takip

BBK'nde semptomlar çok çeşitlidir ve bulgular tümörün yerleşim yeri ve tuttuğu organa göre değişiklik gösterir. Nazofarinks tümörlerinin burun boşluğuna doğru ilerlemesiyle burun tıkanıklığı ve burun kanaması, östaki tüpü girişini doldurmasına bağlı seröz otit, kulak ağrısı, kulak akıntısı, duyma güçlüğü, uğultu gibi otolojik semptomlar, boyun lenfatiklerinin tutulmasına bağlı boyunda şişlik ve ağrı, kranial sinir tutulumuna bağlı nörolojik semptomlar ortaya çıkabilir (46) .

Nazofarinks kanserinde olguların % 40'ında ilk bulgu boyunda lenf nodu metastazı varlığıdır ve % 50'sinde iki taraflı, %90'ında ise tek taraflı boyun metastazı mevcuttur. Uzak metastaz oranı düşüktür ve en sık akciğer, kemik ve karaciğere metastaz yapar (46, 47).

En önemli prognostik faktör lenf nodu metastazı varlığıdır. N0 olgularda uzak metastaz oranı %17 iken, N3 olgularda bu oran % 78'e çıkmaktadır (47).

Orofarinks kanserlerinde olgular genellikle tek taraflı ve ilerleyen boğaz ağrısı, yutma güçlüğü ve boğazda rahatsızlık hissi ile başvururlar. İlk geliş şikayeti genellikle lenf nodu metastazıdır.. Özellikle dil kökünde yerleşmiş tümörlerde iki taraflı boyun lenf nodu metastazı daha sıktır. Bu bölgede kitlesi olan hastanın üst solunum ve sindirim sisteminde ikinci bir karsinom varlığı ya da gelişmesi olasılığı yüksektir (48) .

Hipofarinks kanserlerinde başlıca semptomlar kulak ağrısı, ses kısıklığı, yutma güçlüğü, kilo kaybı ve lenf nodu tutulumuna bağlı boyunda şişliktir (49). Hipofarinks kanserlerinde boyun lenf nodu metastazı çok sıktır. Arka faringeal duvar yerleşimli tümörler boyunda I, II ve III numaralı lenf nodu bölgelerine ve retrofaringeal lenf nodlarına drene olurlar.

Larinks kanserinde en sık semptom ses kısıklığıdır. Ses kısıklığının derecesi, vokal kord fonksiyonunun etkilenmesiyle ilişkilidir ve özellikle glottik lezyonların ilk belirtisidir. Dispne ve stridor, glottik ve infraglottik

tümörlerin geç belirtileridir. Ağrı, hipofarinks ve supraglottik kanserlerde daha karakteristiktir ve ülseratif büyüme paterni ile ilişkilidir. Başka bir tümörle en sık birlikte görülen baş boyun kanseri larinks kanseridir. Larinks kanseri olan bir hastada aynı anda (senkron) birden fazla karsinom görülme oranı % 1 iken, farklı zamanlarda (metakron) primer tümör görülme olasılığı % 5-10 arasındadır (50) .

Oral kavite kanserlerinin yaklaşık % 50'si alt dudak ve dil korpusunda, % 10'u ağız tabanında, % 10'u yanak mukozasında, % 10'u da mandibula ya da maksillada yerleşmiştir (51). Dudak kanserlerinde 5 yıllık yaşam oranı T1 tümörlerde yaklaşık %90 iken ileri evrelerde bu oran %40'lara düşer. Dil kanserlerinde de Evre I tümörlerde 5 yıllık yaşam % 90 düzeyindeyken, Evre 4 tümörlerde bu oran % 10'a kadar düşer(51, 52).

BBK'nde kötü prognostik faktörler major ve minör risk faktörleri olarak iki gruba ayrılabilir ve bunlar aynı zamanda cerrahi sonrası KRT endikasyonlarıdır. Major risk faktörleri cerrahi sınır pozitifliği ve ekstrakapsüler nodal yayılım iken minör risk faktörleri ise ileri evre tümör (T3, T4), N2 ve N3 pozitifliği, IV. V. lenf nodu istasyonlarının tutulumu ve vasküler embolizm olarak sayılabilir (53).

## **2.8. Tanı Yöntemleri**

BBK hastaların değerlendirilmesinde ilk olarak iyi bir anamnez alınıp, etraflı bir baş boyun muayenesi yapılmalıdır. Fizik muayene, hastanın genel durumu, tümörün yeri, boyutları, çevre dokularla ilişkisi, boyun lenfatiklerine yayılımı ile ilgili bilgiler verir. Bunun dışında endoskopik muayeneler, laboratuvar tetkikleri, görüntüleme teknikleri gerekirse insizyonel ince iğne aspirasyon biyopsileri (İİAB) tanı için yardımcı olurlar.

Tümör uzanımları ve ilişkili patolojiler açısından nazofarinks, hipofarinks ve larinks her zaman ayna veya fiberoptik endoskopi ile muayene edilmelidir. Çoğu merkezde, üst solunum yollarında ikinci primerler riski nedeniyle panendoskopi rutin olarak uygulanmaktadır.



### **2.8.1. İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi**

İlk tanıyı koymak için şüpheli palpabl boyun nodlarına ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılabilir. Baş ve boyun kitlelerinin tanısında, İİAB'nin duyarlılık, özgüllük, doğruluk oranlarının yüksek olması, komplikasyonların sık rastlanmaması, kolay uygulanabilir olması sebebiyle tercih edilebilecek bir tanı yöntemidir (54) .

Yassı epitel hücreli karsinom BBK'nin çoğunluğunu oluştursa da, tedavi planı belirlenmeden önce biyopsi ile onaylanmış patolojik tanı gerekir.

İnvaziv karsinom varlığını onaylamak için biyopsi viable tümör ve stroma veya kasa ulaşacak kadar derin olmalıdır. Eğer lezyon küçük ise veya komplikasyon olmadan rezeke edilebilecek durumda ise faydalı bir örnek elde etmek için tamamen eksizye edilmelidir (55).

### **2.8.2. Radyolojik Yöntemler**

**Ultrasonografi (USG):** Yüksek uzaysal rezolüsyonlu, iyonizan radyasyon içermeyen ve oldukça düşük maliyetli bir teknik olup, boyunda rastlanan kitlelerin solid ya da kistik yapıda olup olmadığını ve lenf nodlarının durumunu değerlendirmede faydalıdır. Büyümüş lenf nodlarını tesbit etmekte doğruluk oranı BT kadar yüksektir, fakat reaktif büyümüş lenf nodlarını metastatik lenf nodlarından ayıramaz (56). USG ve USG kılavuzluğundaki İİAB birlikte kullanıldığında BBK'ndeki boyun evrelemesi için en doğru sonuç veren yöntemlerden biri olarak bildirilmiştir (54).

**Bilgisayarlı Tomografi (BT):** BBK'nin değerlendirilmesinde en sık kullanılan yöntem BT'dir. İyotlu kontrast madde kullanımı ve iyonizan radyasyon içermesi dezavantajlarıdır. Ancak hızlı olması, iyi uzaysal çözünürlüğü ve yüksek kalitede görüntü elde edilebilmesi, yaygın olarak ulaşılabilirliği ve nispeten ucuz olması en önemli avantajlarıdır.

Gerektiğinde toraks veya intrakraniyal yapılar kolaylıkla tetkike dahil edilebilir ve özellikle multidedektör cihazlar ile multiplanar ve üç

boyutlu görüntü elde edilebilmektedir. BT lenf nodlarının ve kemik yapıların değerlendirilmesinde oldukça iyidir. Ancak BT tümörün yaptığı doku kalınlaşması ve doku yıkımının ödemden ayrımında, kıkırdak invazyonlarının tespitinde bazen yetersiz kalabilmektedir (57).

Özellikle larinks ve hipofarinks lezyonlarının değerlendirilmesinde, ayrıca oral kavite ve orofarinks kanserlerinin incelenmesinde de tercih edilen görüntüleme yöntemidir (58).

**Magnetik Rezonans (MR):** MR'ın en önemli avantajı ise daha iyi yumuşak doku rezolüsyonu sağlamasıdır ve MR ile yumuşak doku anormallikleri BT'ye göre daha iyi görüntülenebilir (67). Uzun tarama zamanı nedeniyle oluşan solunum ve hareket artefaktları baş boyun bölgesinde MR'nin kullanımını sınırlar. Görüntüleme yapılacak hastalarda pacemaker, metalik implant, klostrfobi gibi durumların mevcudiyetinde MR görüntülemenin uygulanamaması dezavantajlarından. MR özellikle yüzeysel ve derin nazofarengial dokuların gösterilmesinde, tümörün çevredeki normal dokulardan ayrımında ve retrofarengeal ve derin servikal lenf nodlarının daha detaylı değerlendirilmesinde BT'den üstün olduğu için nazofarinks kanserinin evrelemesinde ön plana çıkmaktadır (59).

BT /MR görüntülemesi lezyonların kontrast tutma paterni ile lenf nodlarının büyüklüğü kriterlerine dayanır. Küçük veya submukozal yerleşimli tümörler anatomik görüntüleme yöntemleriyle komşu dokulardan ayrılamayabilir. 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'nin başarısı %78-90 olarak izlenmiştir (60). 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/BT 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 (61) .

### **2.8.3. Pozitron Emisyon Tomografisi/ Bigisayarlı Tomografi (PET/BT)**

Dokuların perfüzyonunu, metabolik aktivitesini ve canlılığını yansıtan tomografik görüntüler ve kantitatif parametrelerin kullanıldığı noninvaziv görüntüleme yöntemidir. Bu görüntüleme yöntemi ile metabolik ve fonksiyonel bilgi elde edilir. PET görüntülerinde anatomik lokalizasyon ve uzaysal çözünürlükte yetersizlik olduğundan sıklıkla lezyonların anatomik lokalizasyonunun yapılabilmesi amacı ile tomografi ile beraber kullanılarak kesitler birleştirilmektedir ve bu PET/BT olarak adlandırılmaktadır.

PET radyoizotopları vücutta bulunan temel elementler ile benzer biyokimyasal özellikler taşırlar. Bu radyoizotoplar düşük atom numaralı ve kısa yarı ömürlüdürler. Bunlar sıklıkla Oksijen - 15O; Azot-13N, Karbon - 11C ve Flor-18F'dir.

PET radyoizotopları siklotronda ya da lineer hızlandırıcılarda yapay olarak üretilirler (62, 63). Çekirdeklerinde proton yönünden fazlalığı olan radyonüklidler; proton fazlalığından kurtularak kararlı hale geçme eğilimindedirler. Bu çekirdeklerin proton fazlalığından kurtulmalarının yollarından biri elektron yakalama olayı, diğeri çekirdeğin pozitron emisyonu ile bozunmasıdır. Pozitron emisyonunda bir proton nötrona

dönüşürken, ortama pozitif yüklü bir elektron ( $\beta^+$ ; pozitron) ve bir adet nötrino ( $\nu$ ) salınır. Pozitron emisyonunda ortaya çıkan pozitronun ömrü çok kısadır ve enerjisine bağlı olarak ortamda 2 – 7 mm ilerledikten sonra ortamdaki bir elektronla birleşerek yok olur (64). Yok olma olayından sonra elektron ve pozitron sahip oldukları kütlelerin enerji eşdeğeri olan 511 KeV enerjili iki fotona dönüşürler. Bu fotonlar birbirlerine  $180^\circ \pm 0.25^\circ$  açı ile zıt yönde yayınlanırlar. Bu olaya anihilasyon olayı (yok olma), oluşan fotonlara da yok olma fotonları denir. Bu fotonların eşzamanlı deteksiyonu PET’de görüntülemenin temel prensibini oluşturmaktadır. Pozitronun salındıktan sonra anihilasyon oluşuncaya kadar geçen sürede kat ettiği mesafe PET tarayıcının çözünürlüğünü belirleyen önemli bir faktördür. Bu mesafenin artması çözünürlüğü olumsuz yönde etkilediği gibi kantitasyon (sayısallaştırma) hatalarına da neden olur (65, 66, 67). PET tarama sistemlerinde, aralarında 180 derece açı bulunan 511 keV’lik gama fotonu çiftlerini tespit etmek üzere farklı sayı ve konfigürasyonlarda dedektör halkaları mevcuttur. Birbiri ile 180 derece açı yapacak şekilde yerleşmiş dedektör çiftleri, belirlenen zaman limiti içerisinde tespit edilecek her bir gama foton çiftini sistem bilgisayarında x, y ve z eksen koordinatları ile birlikte tek bir nokta olarak kaydederler. Bu zaman limiti dışında dedektörlere ulaşan fotonlar ise sayıma dahil edilmezler. Bu ham veriler sistem bilgisayarını tarafından işlenerek tomografik PET görüntüleri oluşturulur (68, 69, 70).

PET görüntülemeye kullanılan radyonüklidlerin fiziksel yarı ömürleri 1,3 ile 110 dakika arasında değişmektedir. Fizik yarı ömrü bir radyonüklidin başlangıç aktivitesinin yarıya düşmesi için geçen süredir. PET çalışmalarında % 90 oranında Flor-18 (F-18) işaretli bileşikler kullanılmaktadır. F-18’in fizik yarı ömrünün yaklaşık 2 saat civarında olması görüntüleme ajanının üretim yapan merkezlerden satın alınıp kullanılmasına olanak sağlamaktadır (67).

## **F - 18 FDG Görüntüleme**

Malign hücrelerin glukoz kullanımının artması ve F-18 FDG'nin hücre içinde birikmesi, PET çalışmasının temelini oluşturur. F-18 FDG, bir glukoz analogu olup glukoz benzer mekanizmalarla hücreye alındıktan sonra glikolizin ilk enzimi olan Hekzokinaz ile bir fosfat molekülünün eklenmesi sonucu F-18 FDG-6-fosfat'a fosforile olur. Ancak F-18 FDG-fosfat bundan sonraki aşamalara katılmaz ve glikoliz hızıyla orantılı olarak hücre içinde birikir (71).

Glukozun ve F-18 FDG'nin hücrelere alınması, hücre membranında bulunan glukoz taşıyıcı moleküller (GLUT) aracılığı ile kolaylaştırılmış diffüzyon yoluyla gerçekleşir. GLUT'lar glikoprotein yapısına sahiptir ve 12 farklı formu bulunmaktadır. Malign hücrelerin artmış glukoz alımından GLUT- 1 ve GLUT- 3'ün ekspresyonu sorumlu tutulmaktadır.

Malign hücrelerin belirgin biyokimyasal karakteristik özellikleri arasında hücre yüzeyindeki glukoz taşıyıcı proteinlerin (özellikle GLUT 1 ve GLUT 3) ve glikolizi sağlayan hücre içi enzimlerin (hekzokinaz ve fosfofruktokinaz) artışı; buna karşın glukoz-6-fosfataz enzim aktivitesindeki azalmaya bağlı düşük defosforilasyon hızı sayılabilir (72, 73, 74).

Normal hücrelerle karşılaştırıldığında; malign hücrelerde yüksek metabolik aktivite ve GLUT-1 membran glukoz taşıyıcı protein düzeyinin yüksek olması, kanser dokusunda defosforilasyon için gerekli enzimlerin az ya da hiç olmaması, canlı tümör hücresi varlığı ve tümör dokusunda kan akımı nedeniyle F-18 FDG tutulumu olmaktadır (75). Ancak F-18 FDG kansere spesifik bir ajan olmayıp; sarkoidoz, tüberküloz, fungal enfeksiyon ve serebral abse gibi pek çok enfeksiyöz ve inflamatuvar hastalıkta da artmış tutulum izlenmektedir. Bununla birlikte malign lezyonlarda, benign patolojilerin aksine geç döneme kadar izlenen F18 FDG retansiyonu ayırıcı tanıda kısmen de olsa fayda sağlamaktadır (76) .

F-18 FDG'nin biyodağılımı yüksek kan glukoz seviyelerinden etkilenir. Hiperglisemi durumlarında F-18 FDG, glukoz ile yarışır ve neoplastik hücrelerde F-18 FDG tutulumu azalır. İnsülinin neden olduğu

hipoglisemi, tümörün F-18 FDG alımını azaltıp, zemin kas aktivitesini artırır ve tümörün saptanmasını zorlaştırır. F-18 FDG uptake düzeyinin glikoz tarafından inhibe edilmemesi için en az 4 saat açlık ve 150 - 200 mg/dL altında kan şeker düzeyi gereklidir. Myokard aktivitesinin minimum olması ve mediastinal metastazların yüksek duyarlılıkla tespiti için ise 12 saat açlık önerilmektedir. F-18 FDG ile yapılan onkolojik çalışmalarda 10 – 20 mCi F-18 FDG'nin İ.V. enjeksiyonundan sonra kas tutulumunu azaltmak için hasta sakin ve rahat bir ortamda, hareketsiz bir şekilde F-18 FDG dağılımının dengeye ulaşması ve ideal tümör tutulumunun oluşması için yaklaşık 60 dakika bekletilir. Sonra mesane boşalttırılır ve PET görüntüleme yapılır. Tüm vücut görüntüleme süresi (onkolojik değerlendirme için kafa tabanından uyluk bölgesine kadar) ortalama 45 - 60 dakikadır (77) .

Serebral korteks glukoz kullanımını nedeniyle genellikle çok yoğun F-18 FDG uptake'ine sahiptir (74). F-18 FDG'nin serebral korteks, bazal ganglionlar ve talamustaki tutulumu fizyolojik olarak fazladır.

Waldeyer halkasındaki lenfatik doku, tonsiller ve dil kökünde düşükten orta düzeye kadar F-18 FDG tutulumu gösterirken, glukoz sekresyonu nedeni ile de tükürük bezlerinde düşük düzeyde F-18 FDG tutulumu izlenebilir. Ayrıca F-18 FDG enjeksiyonu sonrası sakız çiğneyen veya konuşan olgularda sırası ile masseter kas grubu ve larinksde de F-18 FDG uptake'i gözlenebilir (78).

Myokardial F-18 FDG uptake'i kişinin açlık durumuna ve glisemi düzeyine göre oldukça belirgin değişiklik göstermektedir. Toklukta belirgin, açlık durumunda ise genellikle hafif düzeyde F-18 FDG'ye ait myokard aktivitesi izlenir (79).

F-18 FDG'nin fizyolojik renal sekresyonu nedeniyle böbrek ve mesane aktivitesi belirgin olarak izlenir. Düz kaslardaki peristaltizme bağlı olarak gastrointestinal sistemde ve özellikle kolonda fokal, segmental veya diffüz olmak üzere değişik düzeyde ve paternde F-18 FDG uptake'i izlenebilir. Erkek gonadal organlarında ve menstrüasyon sırasında uterusda da değişik düzeyde aktivite tutulumu saptanabilir. Premenopozal olgular ile

hormon replasman tedavisi alanlar veya emziren bayanlarda meme dokusunda değişik düzeyde F-18 FDG tutulumu gözlenebilmektedir (74).

F-18 FDG'in en önemli özelliklerinden birisi sayısallaştırılabilmesidir. Normal ve patolojik dokulardaki F-18 FDG tutulumunun saptanması için görsel değerlendirme, standardize edilmiş tutulum değeri (SUV) kullanılmaktadır. SUV değerinin belirlenmesinde ilgi alanı (ROI) içerisindeki F-18 FDG akümülyasyonu, hastaya enjekte edilen doz ve hasta ağırlığı ile normalize edilir (77).

**SUV= ROI'deki ortalama aktivite/enjekte edilen doz/vücut ağırlığı**

Genel olarak 2,5 – 4,5 üzeri olan SUV değerleri malign olarak kabul edilmektedir; ancak RT ve KT sonrası inflamatuvar değişikliklere bağlı olarak (2 hafta- 2 ay), iyileşmekte olan cerrahi yaralarda ,granüloamatöz dokularda ,enfeksiyon ve inflamasyon gibi durumlarda da yüksek F18 FDG tutulumu izlenebilmektedir.

### **Baş Boyun Kanserlerinde PET- PET/BT**

Yassı hücreli BBK'inde hastalığın hem metabolik, hem de morfolojik karakterlerinin değerlendirilebildiği bilgisayarlı tomografi ile entegre edilmiş F-18 FDG PET/BT ile lezyonlar daha doğru bir şekilde tespit edilebilir, rezidüel hastalık-tedaviye bağlı değişiklik ayırımı daha doğru yapılabilir ve tümörün yayılımı daha iyi saptanabilir (80).

### **Endikasyonları**

- Primer tümör evrelemesi ve nodal evreleme
- İkinci primerler ve uzak metastazların değerlendirilmesi
- Tedaviye yanıtın değerlendirilmesi
- Nüks hastalığın değerlendirilmesi
- Primeri bilinmeyen tümörlerden kaynaklanan boyun metastazları
- RT planlaması

Kullanımında BT ve MR'a göre daha pahalı olması, yalnızca pozitiflikleri olması ve bazı kanser türlerinin daha az FDG tutulumu olması dezavantajlarını oluşturur.

Baş boyun bölgesinde PET görüntülerinin değerlendirilmesi anatomik yapılardaki F-18 FDG dağılımındaki fizyolojik varyasyonlar nedeni ile oldukça karmaşıktır. Waldeyer halkasındaki lenfatik doku, tonsiller ve dil kökünde düşükten orta düzeye kadar F-18 FDG tutulumu gösterirken, glukoz sekresyonu nedeni ile de tükürük bezlerinde düşük düzeyde F-18 FDG tutulumu izlenebilir. Tükürük bezlerinde fokal artmış F-18 FDG tutulumu sialoadenit, infeksiyon veya inflamasyonu gösterebilir. Normal nazofarinks ve orofarinkste simetrik tutulum paterni izlenir. Bu bölgede daha belirgin simetrik tutulum infeksiyon ve inflamasyonu gösterir.

F-18 FDG/PET uygulamasının, primer tümör tespit oranları % 88 ile % 98 arasında değişmektedir (81). Oral kavite tümörü bulunan kırk hasta ile yapılan bir çalışmada F-18 FDG/PET 'in BT/MR'a göre primer tümörü tespitinde daha yüksek duyarlılığa sahip olduğunu ve özellikle derin yerleşimli tümörlerde daha yararlı klinik bilgi sağladığı belirtilmiştir. Oral kavite kanserlerinde primer tümör tespiti için tanısal başarısını PET/BT için % 96,3, BT için % 77,8 ve MR için % 85,2 olarak bildirmişlerdir (82). F-18 FDG /PET ile anatomik görüntüleme yöntemleri (MR ya da BT) arasındaki bu fark, küçük ya da submukozal malignitelerin anatomik yöntemler ile normal dokudan ayrılmasının zor oluşundan kaynaklanmaktadır. Ancak küçük T1 tümörler, perinöral yayılım, yüzeysel yayılım ve tükürük bezi adeno kanserlerinde F-18 FDG/ PET'in T evrelemede sınırlılıkları vardır.

Yassı hücreli BBK hastalarında en önemli prognostik faktörlerden biri nodül metastazının varlığıdır. Birçok çalışmada lenf nodu metastazı saptanmasında F-18 FDG PET/BT'nin anatomik görüntüleme yöntemlerinden daha üstün olduğu gösterilmiştir (83, 84, 85, 86). Schoder ve Yeung; lenf nodu metastazının tespitinde F18 FDG PET/BT'nin duyarlılığının % 87 - %90 ve özgüllüğünün ise % 80 - % 93 olduğunu



bildirmiştir (87). F18 FDG PET/BT üst mediastinal ve axilla gibi beklenmeyen lokalizasyonlardaki lenf nodu metastazlarını ve şüphelenilmeyen lokalizasyonlardaki uzak metastazları saptamada da önemli bir role sahiptir. Ancak 0,6 cm'den küçük ,kistik ve nekrotik lenf nodlarının değerlendirilmesinde yetersiz kalabilmektedir. Bir çok çalışmada F-18 FDG PET ile lokal ileri baş boyun kanseri olan hastaların %10'unda okült metastaz saptanmıştır (83, 85, 88).

Primer BBK'nin %10-15'inde en sık akciğer, karaciğer ve iskelet sistemine uzak metastaz saptanır (89). Uzak metastaz riski lokal ileri hastalıkta (T3-T4),N2 ve N3 hastalıkta, lenf nodunun extrakapsüler yayılımı ve perinöral invazyonda artar (90, 91). Baş boyun kanseri hastalarının çok büyük bir kısmında (%85'ten fazlası) tütün kullanımı olduğundan, bu kişilerde tütün tüketiminin neden olduğu malignitelerin görülme olasılığı, diğer kanser türlerinden daha fazladır. Yapılan geniş bir prospektif çalışmada, baş ve boyun kanserlerine eşlik eden ikinci primer oranının % 8 olduğu belirtilmiştir (92). Uzak metastaz riski bulunan baş ve boyun kanseri hastalarında, F-18 FDG-PET ile kafa tabanından pelvise kadar tarama yapılabilme imkânı sağladığından, uzak metastazlar ve ikinci primerler kolaylıkla tespit edilebilmektedir.

F-18 FDG-PET/BT malign prosesleri temsil eden metabolik aktivite artışı nedeniyle tedaviye yanıtın izlenmesinde oldukça kullanışlı bir görüntüleme tekniğidir. Cerrahi ve RT sonrası oluşan fibrozis, ödem ve anatomik bozukluklar fizik muayene ve BT/MR ile rezidüel-nüks hastalık tanısını zorlaştırır. Nekroz-skar gibi reaksiyonların zemininde anatomik görüntüleme ile tümör kalıntılarının ayırt edilmesi mümkün olmamaktadır. MR'da hem rezidüel-nüks tümörlerde hem de tedaviye sekonder oluşan lezyonlarda kontrast tutulumu izlenebilir F-18 FDG PET/BT rezidüel-nüks hastalık ayırıcı tanısında en duyarlı görüntüleme yöntemi olup BT/MR'dan daha üstündür (93).

Rezidüel malign hastalık araştırmasında RT'ye sekonder non-spesifik enflamasyona bağlı oluşabilecek yalancı pozitiflikler ve KRT sonrası ilk 8 haftada izlenebilecek yalancı negatifliklerden sakınmak için

tedaviden 3–4 ay sonra yapılacak F-18 FDG/ PET çalışmasının duyarlılık ve özgüllüğü daha yüksektir. Tedavi sonrasında yapılan PET çalışmasının negatif öngörü değeri çok yüksek (%97) olup çok iyi prognozu gösterir (94).

Tedaviden en az sekiz hafta sonra yapılacak F–18 FDG/PET taramasında negatif sonuç alınması, rezidüel hastalık kalmadığını düşündürür. Bu sürede yapılan taramada pozitif sonuç alınması, klinikte inflamasyon ya da enfeksiyon bulgusu yok ise, rezidüel hastalık olduğunun düşündürür. Tedavi sonrası F-18 FDG pozitifliğinin klinik korelasyonu yapılmalı, non spesifik tutulumun ekarte edilebilmesi için biyopsi yapılmalıdır(94, 95).

F-18 FDG PET ve PET/BT nüks hastalığı saptamada hem primer bölgede hem de nodal bölgede yüksek duyarlılık ve orta derecede özgüllüğe sahiptir.Yapılan bir meta analizde F-18 FDG PET baş boyun kanserli hastalarda rekürrensleri saptamada duyarlılığının 84 – 100% ve özgüllüğünün 61 –9 3% olduğu bildirilmiştir (96).

PET bulguları RT planlamasında dikkate alındığında RT'nin hedef volümü önemli ölçüde değişebilir. F-18 FDG PET/BT normal boyutlu lenf nodlarında metabolik olarak aktif metastazı gösterebileceğinden gross hedef volümü arttırabilir. Boyutları büyümüş lenf nodları metabolik olarak inaktif olabileceğinden veya primer tümör kısmen nekrotik olabileceğinden F-18 FDG PET/BT gros tümör volümü azaltabilir. BBK RT'sinde gross hedef volüm belirlenmesinde fonksiyonel görüntülemenin kullanılması daha yüksek doz alması gereken alanların tanımlanmasına ve peritümöral sağlıklı dokuların hasarının önlemesine olanak sağlar.

F-18 FDG/PET'de beklenmeyen uzak metastaz saptanması durumunda ise RT planı önemli ölçüde değişecektir (97).

## **2.9. Tedavi**

BBK lokal ve bölgesel olarak yayılmaya eğilimlidir. Bu yüzden tedavide en önemli amaç primer odağın ve bölgesel yayılımın kontrolüdür. Tedavide kür sağlamak için radikal yaklaşımlar uygulandığında bu bölgedeki organ ve dokulara daha fazla zarar verilir. Bu durum fonksiyonel

ve kozmetik kayıpları arttırır. Konservatif yaklaşımda da aşırıya gidilirse tedavinin küratif olma ihtimali azalmaktadır. Bu yüzden baş boyun kanserlerinde hastanın iyi değerlendirilip en az zararla en uygun tedavinin uygulanması zorunluluğu vardır.

BBK'nde standart tedavi cerrahidir. Ancak tümörün anatomik boyutu ve organ koruma isteği cerrahi yaklaşımı kısıtlar. Cerrahi defektlerin rekonstrüksiyonu için mikrocerrahi serbest doku transferinde yaşanan ilerlemeler major rekonstrüktif cerrahileri sık yapılır hale getirmiş ve lokal ileri tümörlerin rezeksiyonunu kolaylaştırmıştır. Tümörün total olarak çıkarılabilmesi cerrah ve rehabilitasyon ekibinin tecrübesine bağlıdır. Cerrah tüm tümörün ıkarılamayacağına veya cerrahi sonrası adjuvan tedaviyle bile lokal ve uzak kontrol sağlanamayacağına inanıyorsa, tümör genel anlamda inoperabl olarak değerlendirilir ve çoğu cerrah karotid arter, kafa tabanı veya prevertebral kas invazyonunu unrezektabl kabul eder. Cerrahi tedavi; primer tümör ve bölgesel lenf nodların patolojik olarak evrenmesini sağlar ve adjuvan tedavi kararına yönlendirecek mikrometastazların histolojik olarak saptanması ile klinik olarak tutulmamış boynun (yani NO) evresini yükseltir (98). Oral kavite, farinks ve larinksin küçük, transoral ulaşılabilir kanserlerinde cerrahi eksizyon ile tutulan organın büyük bir kısmı fonksiyonel olarak korunabilir ve iyi sonuçlar elde edilebilir (99, 100).

Elektif boyun diseksiyonları, cerrahi sırasında boyun lenf nodları klinik olarak negatif hastalarda, pozitif lenf nodu riski en az % 30 olduğunda yapılır. Terapotik boyun diseksiyonları klinik olarak görülen kitleler için yapılır. Servikal boyun diseksiyonları radikal, modifiye radikal veya selektif olarak sınıflandırılmaktadır. Radikal diseksiyon, internal juguler ven, spinal aksesuar sinir ve sternokleidomastoid kas dahil olmak üzere boyundaki seviye I'den V'e kadar tüm lenf nodlarının çıkarılmasını içermektedir. Bu operasyon aşırı morbidite nedeniyle şu anda nadir olarak uygulanmaktadır. Modifiye radikal diseksiyon non lenfatik yapıların bir veya daha fazlasını korumaktadır. Selektif boyun diseksiyonunda spesifik

lenfatik drenaj esas alınarak primer bölgeden yalnızca belirli lenf nodu seviyeleri çıkarılmaktadır (101).

RT, BBK'nin hemen hemen tüm evrelerinde tedavi yönteminde önemli rol oynamaktadır. Erken evre kanserlerde tek başına yüksek tümör kontrolü ve kür oranları sağlar. İleri evre kanserlerde cerrahi, KT gibi diğer tedavilerle birlikte kullanılmaktadır. Tedavi şansını kaybeden çok ilerlemiş vakalarda ise palyatif olarak kitleyi küçültmek, ağrıyı azaltmak, diğer yapılara olan basıyı azaltmak için de RT uygulanmaktadır (102). Normal dokuların korunması ve hedef tümörün toplam dozunun artırılarak tedavi olanağı sağlayan Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi (IMRT) BBK'nin tedavisinde tedavi algoritmasına girmeye başlamıştır (103).

Lokal ileri evre hastalıkta yalnızca cerrahi ve/veya RT tedavisi yetersiz kalmaktadır. Bu durumda tekli veya kombine tedavilerde sisplatin, fluorourasil, metotreksat, bleomisin, mitomisin ve hidroksiüre en sık kullanılan ajanlardır. Son yıllarda ise taksan içeren şemalarla yapılan çalışmalar literatürdeki yerlerini almıştır (104). Günümüzde lokal ileri evre baş-boyun kanserlerinde 70 yaş altında, performans durumu uygun, yassı epitel hücreli kanserli hastalara eş zamanlı KT tedavide sıklıkla uygulanmaktadır (105).

Cerrahi uygulanan hastalarda cerrahi sınır pozitifliği ve lenf nodunda ekstrakapsüler uzanım varlığında adjuvan eş zamanlı KRT standart tedavi olarak önerilmektedir. İleri yaş ve performans durumu KT'ye uygun olmayan hastalarda epidermal büyüme faktör reseptörü (EGFR) antagonistleri kullanılabilir (104). Cerrahiye uygun olmayan vakalarda ise genellikle KRT sonrasında rekürrens/rezidüel hastalık saptanır ise cerrahi yaklaşım izlenmesi uygun olacaktır (106).

## **2.10. Tedaviye Yanıtın Değerlendirilmesi**

Erken evre (evre I ve II) baş boyun kanseri olan hastalarda tedavi yaklaşımı cerrahi veya RT'dir. Tedavi seçimi primer tümör bölgesine göre yapılır. İleri evre hastalıkta ise eşzamanlı KRT ya da cerrahi ve cerrahi sonrası adjuvan eş zamanlı KRT'den oluşmaktadır. Uygulanan tedavinin

etkinliğinin erken dönemde değerlendirmesi kritik bir öneme sahiptir. Bu hastalarda karşılaşılan en büyük problem, tedaviye bağlı ödem ve inflamasyondur. Buna bağlı olarak normal dokuda oluşan değişiklikler, intravenöz uygulanan kontrast maddenin biodağılımında değişikliklere neden olmaktadır. Dolayısıyla; anatomik görüntüleme yöntemleri rezidüel hastalıkların tespitinde her zaman yeterli olamamakta ve yorumlamaları zorlaşmaktadır. Baş boyun RT'si sonrası görülen ödem küçük tümör nükslerini maskeleyebilmektedir. Tedaviden sonra oluşan yapısal bozukluklar, nekroz-skar gibi reaksiyonların zemininde anatomik görüntüleme ile tümör kalıntılarının ayırt edilmesi mümkün olmamaktadır. Bunların yanısıra tümör boyutunun ölçülmesine dayalı tedavi yanıtının değerlendirilmesinde duyarlılık ve özgüllüğü etkileyen en önemli faktörler, canlılığını yitirmekte olan tümörün küçülmesindeki gecikme ile başarısız tedaviye rağmen tümörün yavaş büyümesinin getirdiği yanlış değerlendirme ile tümördeki fibrotik ve nekrotik dokunun kalıcılığıdır. (107). Ayrıca tedavi sonrası tümöral dokuda metabolik değişim anatomik değişimden çok daha önce meydana gelmektedir. Boyut küçülse de birçok hastada rezidüel hastalık devam ederken tedavi öncesine göre boyutu değişmemiş bir lezyonda aktif hastalık bulunmayabilir.

Klasik olarak RT veya KT sonrasında anatomik görüntüleme yöntemlerinde kitlenin küçülmesi ile tedaviye yanıtın oluştuğu kabul edilir.

WHO (Dünya Sağlık Örgütü) tedaviye yanıt kriteri tümörün aksiyal planda birbirine dik en uzun iki çapını(bidimensional) ölçerek tümör boyut değişiklikleri değerlendirilmesine dayanır.

**Tam yanıt** :Tümör varlığının tamamen ortadan kalkması

**Parsiyel yanıt** :Başlangıçtaki tümör boyutunda % 50 ve ya daha fazla azalma.

**Progresif hastalık** : Bir veya daha fazla lezyonda tümör boyutunda % 25 ve daha fazla artma ve ya yeni lezyonların ortaya çıkması

**Stabil hastalık** : parsiyel yanıt ve progresif hastalık kriterlerinin bulunmaması

Tedavi sonrası yanıtın değerlendirilmesi amacıyla RECİST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) kriterlerine göre aksiyel planda en uzun çapını ölçerek tümör boyutu değişiklikleri değerlendirilir.

**Tam yanıt** : Tüm lezyonların yok olması ve tüm lenf nodlarının normal boyuta gerilemesi(< 10 mm)

**Parsiyel yanıt** :En uzun lezyon çapında ( lezyonların çaplarının ortalamalarında) %30 azalma.

**Progresif hastalık** :Lezyon çapının (lezyonların çaplarının ortalamalarında) en az 5mm artma ile birlikte % 20 oranında artması ya da yeni lezyonların ortaya çıkması

**Stabil hastalık** :Tümör çapında değişiklik olmaması ve progresif hastalık kriterlerinin bulunmaması

Tedavi sonrası F-18 FDG PET/BT ile metabolik yanıtın değerlendirilme kriterleri (PERCİST; PET Response Criteria in Solid Tumors);

**Tam metabolik yanıt** ;Metabolik olarak aktif tüm tümöral lezyonların vizüel olarak izlenmemesi

**Parsiyel metabolik yanıt** ;Tedavi öncesi PET çalışmasındaki yoğun” lezyon SUV değerinde tedavi sonrası PET çalışmasındaki yoğun lezyon (aynı lezyon olması şart değil) SUV değerinde %30’un ve 0.8 ünitenin üzerinde azalma

**Progresif metabolik hastalık** ;Tedavi öncesi ve sonrası PET çalışmaları arasında tümör SUV değerinde %30’un ve 0.8 ünitenin üzerinde artış veya yeni lezyonların gelişmesi

**Stabil metabolik hastalık** :Tam yanıt,kısmi yanıt ve progresif hastalık koşullarının hiç birinin sağlanamaması (108)

## GEREÇ VE YÖNTEM

1 Aralık 2008 ile 1Ekim 2011 tarihleri arasında hastanemize başvuran ve tümör konseyinde lokal ileri ve metastastatik baş boyun kanseri (Evre III ve Evre IV) olarak evrelenen, RT ve KRT tedavisi planlanan 27 hasta çalışmaya dahil edildi.

Çalışma, 03 Eylül 2010 tarih ve 2010-2184 sayı ile Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı aldı. Hastalara Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda tedavi öncesi yeniden evreleme yapılması amacıyla F-18 FDG PET/BT tetkiki uygulandı. RT ve KRTden yaklaşık 3-4 ay sonra tedaviye yanıtın değerlendirilmesi amacıyla F-18 FDG PET/BT görüntülemesi tekrar edildi. Tüm hastalara PET/BT yöntemi hakkında bilgi verildi ve onam alındı.

Tüm hastalarda tedavi öncesi PET/BT bulgularına göre yeniden evreleme için UICC/AJCC TNM evreleme sistemi kullanıldı. Hastalara Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı ve Medikal Onkoloji Bilim Dalı tarafınca RT ve RT eş zamanlı KT protokolleri uygulandı. Tedavi sırasında hayatını kaybeden 2 hasta dışında tüm hastalara tedaviye yanıtın değerlendirilmesi amacıyla tedavi sonrasında PET/BT görüntülemesi yapıldı.

Hastalar intravenöz F-18 FDG uygulamasından önce en az 4 saat olmak üzere aç bırakıldı. Tüm hastaların kan glukoz düzeyleri F-18 FDG enjeksiyonu öncesi ölçüldü ve enjeksiyon dozu hastanın vücut ağırlığına bağlı olarak 320-430 MBq arasında (ortalama 360 MBq) belirlendi. Hastalar yaklaşık bir saatlik F-18 FDG uptake fazı boyunca dinlendirildi. F-18 FDG enjeksiyonunu takiben üriner sistemde aktivite birikimini engellemek amacıyla tüm hastalara diüretik (furosemid, 20 mg iv.) ve sıvı (500-1000 ml oral) verildi.

Tüm hastalara, yüksek çözünürlüklü 3D-LSO PET tarayıcı ve 6 kesitli multislice BT'den oluşan Hi-Rez Biograph 6 (Siemens Medical Solutions, Biograph 6, IL, Chicago, USA) PET/BT sistemi kullanılarak görüntüleme yapıldı. Emisyon verileri, kafa tabanından uyluk üst kesime

kadar 6-8 yatak pozisyonunda oluşturuldu. PET veri toplama zamanı her yatak pozisyonu için 3 dakika, vücut kitle indeksi (VKİ) 25 üzerinde olan hastalar için ise 4 dakika olarak ayarlandı. BT, 120 kV pik voltajda ve 50 mAs tüp akımı ile uygulandı. 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/BT 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/BT imajları görsel ve semikantitatif olarak iki deneyimli nükleer tıp uzmanı tarafından değerlendirildi.

Fizyolojik dağılım alanları dışında, çevre dokudan görsel olarak ayırt edilebilen aktivite tutulumları ve nodal alanlarda mediastinel kan havuzu aktivitesinden daha yoğun aktivite tutulumları pozitif olarak değerlendirildi.

Semikantitatif değerlendirmede ise SUV Max değerleri kullanıldı. SUV Max değeri ilgi alanı (ROI) tekniğine göre ölçüldü ve standart formüllere göre şu şekilde hesaplandı.

**SUV= ROI'deki ortalama aktivite/enjekte edilen doz/vücut ağırlığı**

Hastalara tedavi sonrası görüntülerde tedavi yanıtı primer tümör alanında veya başka bir alanda hesaplanmış olup, PERCİST kriterlerine göre F-18 FDG tutulumunun olmaması tam yanıt; primer lezyonun F-18 FDG uptake 'inde %30 ve daha fazla azalma izlenmesi kısmi yanıt; F-18 FDG tutulumunda artış veya başka bir bölgede tutulum olması ise progresif hastalık olarak kabul edilmiştir. Bunların dışında kalan durumlar ise stabil hastalık olarak değerlendirilmiştir (108).

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 15,0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sayısal ölçümlerse ortalama ve standart hata (gerekli yerlerde ortanca ve ortalama ve standart)



olarak özetlendi. Kategorik ölçümlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Ki Kare test istatistiği kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen sayısal ölçümlerin iki grup arasında karşılaştırmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen sayısal ölçümleri ikiden fazla grup arasında genel karşılaştırmada Kruskal Wallis testi kullanıldı.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesine başvuran lokal ileri ve ileri evre yassı hücreli baş boyun kanserli 27 hasta dahil edildi. Olguların yaş ortalaması  $56\pm 11,85$ ; olup (20-84 ),20'si erkek (%74,1 ) 7'si kadın(%25,9) idi.

Çalışmaya alınan 27 hasta primer tümör bölgesine göre değerlendirildiğinde; 10 hasta (% 37) nazofarenks, 5 hasta (% 18,5) orofarenks, 5 hasta (% 18,5) hipofarenks ve 7 hasta (% 26) larenks kanseri idi.

Tablo 4.1. Hasta özellikleri

	Sayı (%)
Yaş ortalaması	$56\pm 11,85$ (20-84)
Cinsiyet	
Kadın	7 (%25,9)
Erkek	20 (%74,1)
Evre	
III	8 (%30)
IV	19 (%70)
Tümör lokalizasyonu	
Nazofarenks	10 (%37)
Orofarenks	5 (%18,5)
Hipofarenks	5 (%18,5)
Larenks	7 (%26)
Tedavi şekli	
Radyoterapi	11(%41)

Radyoterapi + Kemoterapi	14 (%52)
--------------------------	----------

Hastalar F-18 FDG-PET/BT ile TNM sınıflamasına göre değerlendirildiğinde 4 hasta (% 15) T2, 14 hasta (% 52) T3 ve 9 hasta (% 33) T4 olarak değerlendirildi.

Klinik ve radyolojik evrelemede ise 6 hasta (% 22) T2, 12 hasta (% 44) T3 ve 9 hasta (% 33) T4 olarak değerlendirilmişti. Klinik olarak T2 olarak evrelendirilen 2 hasta nazofarenks kanseri idi ve tümörün paranasal sinüse uzanımı nedeniyle PET/BT ile T3 tümör olarak değerlendirildi.

Lenf nodu tutulumu değerlendirilmesinde 9 hasta N0 (% 33), 3 hasta N1 (% 11), 9 hasta N2 (% 33) ve 6 hasta N3 (% 22) olarak değerlendirildi.

Klinik ve radyolojik evrelemede ise 8 hasta N0 (% 30), 1 hasta N1 (% 4), 13 hasta N2 (% 48 ) ve 5 hasta da N3 (% 19)olarak değerlendirilmiştir.

Tablo 4.2.Hastalarda tümör boyutu ve lenf nodu evrelemesi

	T1	T2	T3	T4
Klinik ve Radyolojik Evreleme	0	6 (%22)	12 (%44)	9 (%33)
F-18FDG PET/BT Evreleme	0	4 (%15)	14 (%52)	9 (%33)
	N0	N1	N2	N3
Klinik ve Radyolojik Evreleme	8 (%30)	1 (%4)	13 (%48)	5 (%19)
F-18FDG PET/BT Evreleme	9 (%33)	3 (%11)	9 (%33)	6 (%22)

Uzak metastaz değerlendirilmesinde hastaların 3'ünde (% 11) F18 FDG-PET/BT ile baş-boyun bölgesi dışında artmış metabolik aktivite izlendi.1 hastada akciğer metastazı, 1 hastada kemik metastazı, 1 hastada ise

sol böbrek üst polde hipermetabolik lezyon saptandı. Histopatolojik inceleme ile sol böbrekteki hipermetabolik lezyon renal hücreli karsinom tanısı aldı. Klinik ve radyolojik olarak şüpheli akciğer ve karaciğer metastazı düşünülen 2 hastada PET/BT’de patolojik FDG tutulumu izlenmemesi nedeniyle uzak metastaz dışlandı.

Klinik ve radyolojik evrelemede 8 hasta evre III (% 30),14 hasta (% 52) evre IVa, 2hasta (% 7) evre IVb ve 2 hasta (% 7) evre IVc olarak değerlendirilmiştir.

Hastalar F-18 FDG PET/BT ile değerlendirildiğinde 10 hasta evre III (% 37), 9 hasta evre IVa (% 33), 6 hasta evre IVb (% 22) ve 2 hasta evre IVc (% 7) olarak evrelendirildi.

Tablo 4.3. Hastaların TNM evrelemesi

	Evre III	Evre IVa	Evre IVb	Evre IVc
Klinik ve radyolojik evreleme	8(% 30)	14 (% 52)	2 (% 7)	2 (% 7)
F-18 FDG-PET/BT evreleme	10 (% 37)	9 (% 33)	6 (% 22)	2 (% 7)

Hastaların F-18 FDG PET/BT ile reevrelemesi yapıldığında 7 hastada (% 26) TNM evresi değişmiştir. Bu 7 hastanın 3’ünde (% 43) evre yükselmesi izlenirken 4’ünde (% 57) evre düşmesi gözlenmiştir.

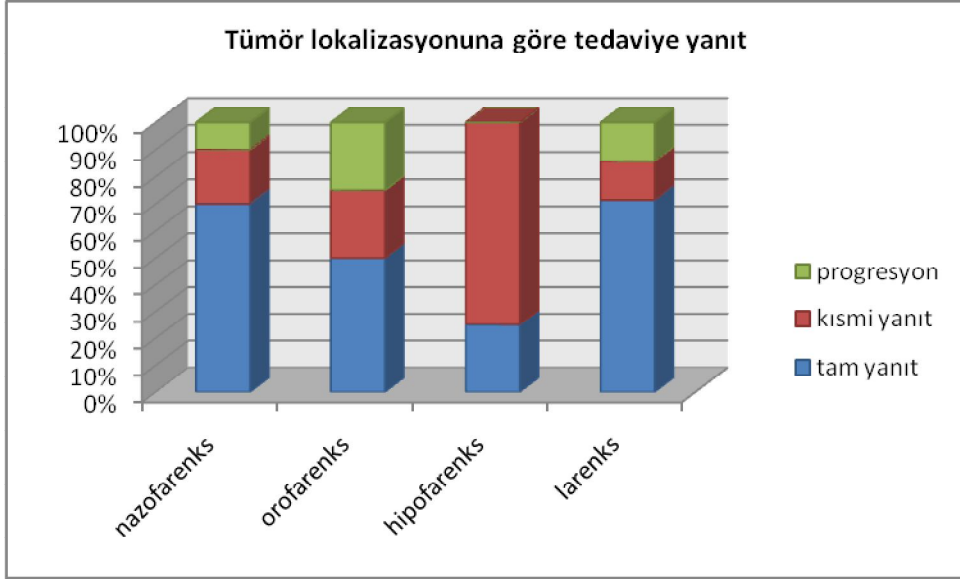
Tablo 4.4. PET-BT öncesi ve sonrasında TNM evresinde değişme

Hasta	Primer tümör lokalizasyonu	TNM evresi		Değişim
		PET-BT öncesi	PET-BT sonrası	
1	Nazofarenks	<i>T3N2M0</i> (Evre IVa)	<i>T3N3bM0</i> (Evre IVb)	Evre yükselmesi
2	Nazofarenks	<i>T2N3M0</i> (Evre IVa)	<i>T3N3M1</i> (Evre IVc)	Evre yükselmesi
3	Nazofarenks	<i>T2N2M0</i> (Evre IVa)	<i>T3N1M0</i> (Evre III)	Evre düşmesi

4	Nazofarenks	<b>T4bN2Mx</b> (Evre IVc)	<b>T4bN2M0</b> (Evre IVb)	Evre düşmesi
5	Orofarenks	<b>T3N2M0</b> (Evre IVa)	<b>T3N1M0</b> (Evre III)	Evre düşmesi
6	Hipofarenks	<b>T4bN3Mx</b> (Evre IVc)	<b>T4bN3M0</b> (Evre IVb)	Evre düşmesi
7	Larenks	<b>T4N2M0</b> (Evre IVa)	<b>T4N2M1</b> (Evre IVc)	Evre yükselmesi

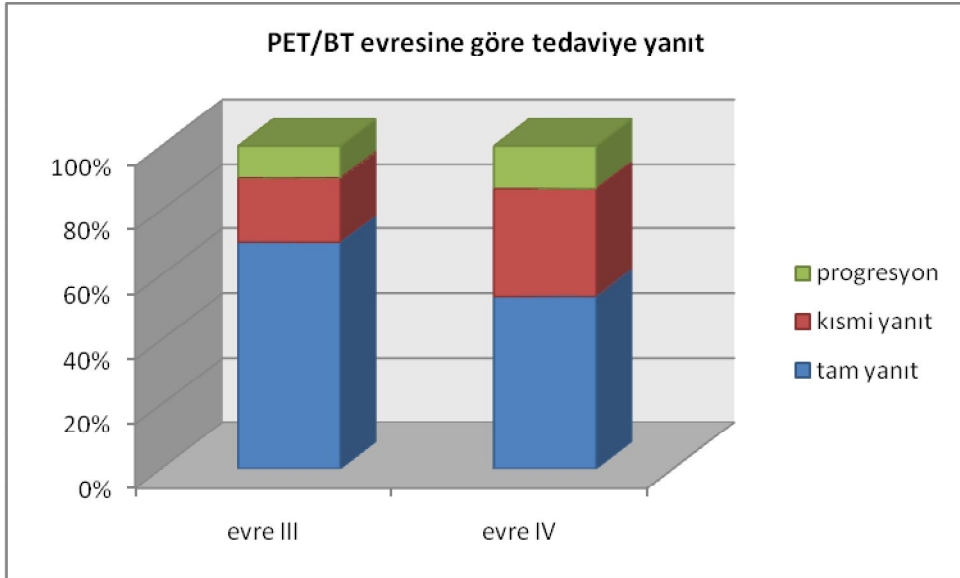
Çalışmaya dahil edilen toplam 27 hastanın 25'ine tedavi bitiminden ortalama 3.5 ay sonra ((3-4 ay ) tedaviye yanıtın değerlendirilmesi amacıyla F-18 FDG PET/BT çalışması yapıldı. Tedavi sırasında 2 (% 7) hasta hayatını kaybetti (hastalardan biri rektal kanama, diğeri KT toksisitesine bağlı olarak yaşamını yitirdi). Tedavi sonrasında hayatta kalan ve F-18 FDG PET/BT çalışması yapılan 25 hastanın 15'inde (% 60) tam yanıt,7'sinde (% 28) kısmi yanıt ve 3'ünde (% 12) progrese hastalık izlendi. Progrese hastalık saptanan hastaların birinde kemik metastazı, birinde servikal, supraklavikuler ve highest mediastinal lenf nodu metastazı, diğesinde de trakeostomi distalinde trakea lümenini daraltan yumuşak doku lezyonu tespit edildi.

Hastaların primer tümör bölgesine göre tedaviye yanıtı değerlendirildiğinde; primeri nazofarenks olan 10 hastanın 7'si tam yanıt (% 70), 2'si kısmi yanıt (% 20),1'i progrese hastalık (% 10) olarak değerlendirildi. Orafarenks yerleşimli tümörü olan 4 hastanın 2'sinde tam yanıt(%50),1'inde kısmi yanıt (% 25),1'inde progrese hastalık (% 25); hipofarenks tümörü olan 4 hastanın 1'inde tam yanıt (% 25), 3'ünde kısmi yanıt (% 75); larengeal tümörü olan 7 hastanın 5'inde tam yanıt (% 71), 1'inde kısmi yanıt (% 14), 1'inde progresif hastalık (% 14) saptandı. Bulgular istatistiksel olarak değerlendirildiğinde primer tümör bölgesi ile tedaviye yanıt arasında anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,285).



Şekil 4.1. Hastaların primer tümör bölgesine göre tedaviye yanıtı

PET/BT evresine göre tedaviye yanıt değerlendirildiğinde evre III olarak değerlendirilen 10 hastanın 7 'sinde tam yanıt (% 70), 2 'sinde kısmi yanıt (% 20 ), 1'inde progresif hastalık (% 10) izlenirken, evre IV olarak değerlendirilen 15 hastanın 8'inde tam yanıt (% 53),5'inde kısmi yanıt (% 33), 2'sinde progresif hastalık (% 13) tespit edildi.İstatistiksel olarak değerlendirildiğinde evre III ve evre IV hastaların arasında tedaviye yanıt açısından anlamlı fark bulunmamıştır( $p > 0,05$  ).

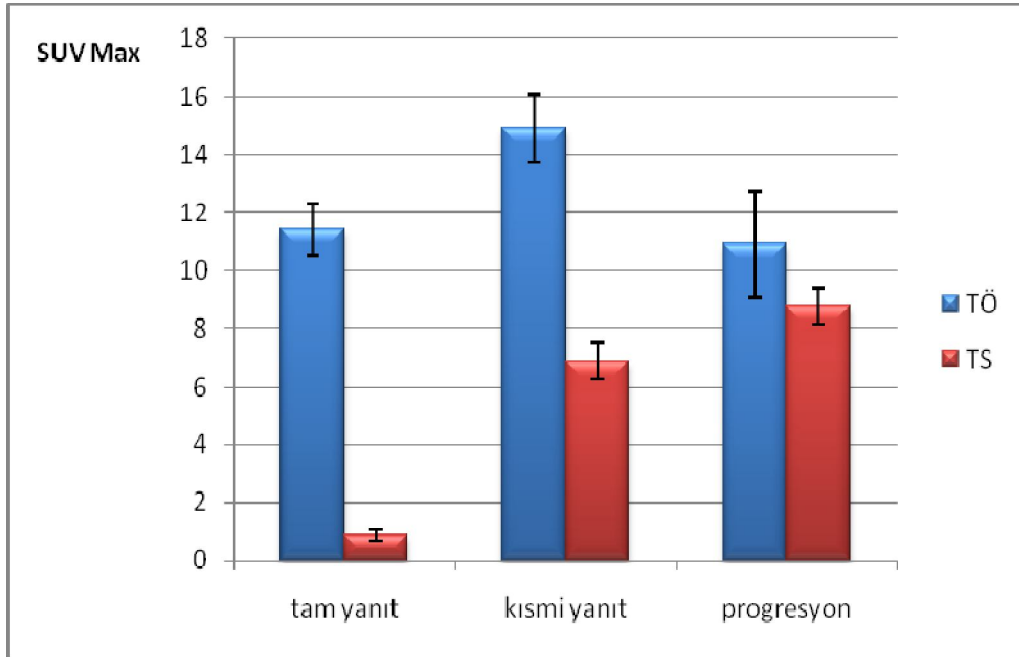


Şekil 4.2. PET evresine göre tedaviye yanıt

Hastaların tedavi öncesi SUV max değeri  $12,50 \pm 0,8$  ( 5,04 -20,24) olarak hesaplandı. Hastaların tedavi sonrası SUV max değeri  $3,5 \pm 0,77$  ( 0 - 14,03) olarak hesaplandı.

Hastalar tedaviye verdikleri yanıtı göre 2 gruba ayrıldı. Tedaviye tam yanıt verenler grup I ,kısmi yanıt verenler ve progrese hastalığı olanlar grup II olarak sınıflandırıldı. Tedaviye tam yanıt verenlerin tedavi öncesi ortalama SUV max değeri  $11,42 \pm 0,9$  (5,04-18); kısmi yanıt veren ve progrese hastalığı olanların ortalama SUV max değeri  $13,72 \pm 0,7$  (8,12-20,24) olarak hesaplandı. Hastaların tedavi öncesi SUV max değerleri ile tedaviye yanıt değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır ( $p > 0,05$ ).

Hastaların tedavi sonrası SUV max değerlerine göre tedaviye yanıt değerlendirildiğinde tedaviye tam yanıt verenlerin  $0,87 \pm 0,19$ ; kısmi yanıt verenlerin  $6,89 \pm 0,64$ ; progrese hastaların  $8,76 \pm 0,62$  olarak hesaplanmıştır. İstatistiksel olarak önemli düzeyde anlamlıdır. ( $p = 0,00$ ).



Şekil 4. Hastaların tedaviye yanıtlarına göre tedavi öncesi ve sonrası ortalama SUV değerleri (TÖ: tedavi öncesi, TS: tedavi sonrası)

Tedaviye yanıtı değerlendirmek için tedavi sonrası yapılan görüntülemelerde 25 hastanın 15'inde (% 60) PET negatif, 10'nunda (% 40) ise pozitif olarak saptandı. Tedavi sonrası PET pozitif olan 10 hastanın 4'ünde histopatolojik olarak rezidü hastalık doğrulanırken. 6 hasta klinik ve radyolojik takipte rezidü hastalık kabul edildi ve ek tedavi rejimleri başlandı.

Hastalar tedavi bitiminden sonra ortalama 12 ay(4-24 ay ) takip edilmiştir.Tedavi sonrası PET negatif olan 15 (% 60) hastanın tamamı hastaliksız olarak takip edilirken, tedavi sonrası PET pozitif olan 10 hastanın 5'i (% 20) hastalık nedeniyle kaybedilmiştir.



## 5.TARTIŞMA

Baş ve boyun kanserleri tüm malignitelerin yaklaşık % 6'sını oluşturmakta olup en sık görülen altıncı kanser türüdür (1). Büyük kısmı lokal ve bölgesel olarak yayılma eğilimindedirler. Hastalarının yaklaşık 2/3'ünde başvuru esnasında ileri evre hastalık mevcut olup bölgesel lenf nodları tutulmuştur. İlk tanı anında uzak metastaz görülme olasılığı % 10 düzeyindedir (2).

Hastalara uygun tedavilerin planlanması için evrelemenin doğru bir şekilde yapılması önemlidir. Bu amaçla görüntüleme yöntemleri bölgesel yayılım ve uzak metastazları saptamada önemli rol oynar. Anatomik görüntüleme yöntemleriyle (CT, MR, USG ) morfolojik değişiklikler saptanırken PET ile tümör metabolizmasındaki değişiklikler değerlendirilir ve henüz yapısal değişikliklerin oluşmadığı erken dönemlerdeki fonksiyonel/metabolik değişiklikleri saptayarak erken tanı potansiyeli taşır.

Anatomik görüntüleme yöntemlerinde lezyonların kontrast tutma paterni ile lenf nodlarının büyüklüğü benign malign lezyonların ayırımında kullanılır. Ancak küçük boyutlu metastatik lezyonların ve erken nüks hastalığın saptanmasında, normal boyutta metastaz içeren lenf nodlarının tespitinde yetersiz kalabilmektedir. BT görüntülemeye genel olarak kısa aksı 10 mm üzerindeki lenf nodları patolojik kabul edilmektedir. Ancak lenf nodu metastazlarının %40 'ı 1cm 'den küçük lenf nodlarında izlenir. F-18 FDG PET ile 0,6 cm kadar küçük lenf nodlarında metastaz saptanabilir (109). Ayrıca F-18 FDG PET/BT üst mediastinal ve axilla gibi beklenmeyen lokalizasyonlardaki lenf nodu metastazlarını saptamada önemli bir role sahiptir. F-18 FDG PET/BT tüm vücut görüntüleme özelliği ile uzak metastazların ve ikinci primerlerin saptanmasına olanak sağlar. Uzak metastaz varlığı ek tedavi yaklaşımları gerektireceğinden gözden kaçan metastazlar gereksiz yere agresif tedavi yapılmasına neden olacaktır.

Baş boyun kanserli hastaların ilk evrelemesine F-18 FDG PET/BT eklenmesi tedavi seçimini önemli düzeyde etkilemektedir. C. Scarfone ve ark. F-18 FDG PET/BT'in BBK'nin evrelemesinde BT'ye göre daha

yüksek duyarlılık (% 87'ye karşı % 62 ) ve özgüllüğe ( % 89'a karşı % 73 ) sahip olduğunu bildirmişlerdir (110).

Patrick K ve ark; 36 baş boyun kanserli hastada yaptıkları çalışmada tedavi yaklaşımında PET/BT ile meydana gelen değişimi incelemişlerdir. 25 hastada (% 69) tedavi yaklaşımı değişmezken 11 hastada (% 31) tedavi yaklaşımı değişmiştir. Bu 11 hastanın 6'sında hastalık evresi yükselirken, 5'inde yalnızca F18 FDG PET/BT ile saptanan servikal lenf nodu tespit edilmiştir. 3 hastada da şüpheli akciğer lezyonu belirlenmiştir (111).

Adam m. Zanation ve ark. 97 baş boyun kanserli hastada yaptıkları çalışmada BBK'ni değerlendirmede F-18 FDG PET/BT' nin primer tümör tespitinde doğruluğu % 82,5 olarak saptarken bölgesel lenf nodu ve uzak metastaz değerlendirilmesinde doğruluğunu sırasıyla % 89,7 ve % 95,9 olarak saptamışlardır ve 21 hastada (% 21,6) F-18 FDG PET/BT bulgularına göre tedavi yönetimi değişmiştir (112).

Letisia ve ark yaptığı bir çalışmada 22 hastanın % 22'sinde TNM ve klinik evrelemede değişiklik saptamışlardır (113). Benzer sonuçlar Koshy ve Paulino tarafından rapor edilmiştir. Çalışmalarında 36 hastanın % 38 'inde TNM evresi ve % 14'ün de klinik evre değişmiştir (110).

Çalışmamızda 27 hastanın % 26' sında literatürlere benzer olarak klinik evre değişmiştir. 27 hastanın 7 'sinde (% 26) TNM evresi değişmiştir. Bu 7 hastanın 3'ünde (% 43) üst evreye geçiş izlenirken 4'ünde (% 57) alt evreye geçiş gözlenmiştir. Evresi yükselen 3 hastanın 1'inde anatomik görüntüleme yöntemleri ile saptanamayan supraklavikular lenf nodu metastazı saptanırken, 1'inde akciğer metastazı ve diğerinde kemik metastazı saptanmıştır. Anatomik görüntüleme yöntemleri ile iki taraflı patolojik lenf nodu saptanan ve N2 hastalık olarak değerlendirilen nazofaringeal karsinomu olan 1 hastada F-18 FDG PET/BT ile tek taraflı ve 6 cm'den küçük patolojik FDG tulumu gösteren lenf nodu saptandı ve hasta N1 hastalık olarak değerlendirildi. Orofaringeal karsinomu olan ve retrofaringeal multiple patolojik lenf nodu saptanan diğer hastada F-18 FDG PET/BT ile retrofaringeal alanda lenf nodu tutulumu saptanmazken lezyonla aynı tarafta 1 adet patolojik FDG tulumu izlenen lenf nodu

saptandı ve hasta N1 olarak kabul edildi. Konvansiyonel yöntemlerle şüpheli akciğer ve karaciğer lezyonları saptanan 2 hastada akciğer ve karaciğerde patolojik F-18 FDG tutulumu izlenen lezyon saptanmadı ve uzak metastaz dışlandı.

Erken evre (Evre I ve II) BBK olan hastalarda tedavi yaklaşımı cerrahi veya RT'dir. Tedavi seçimi primer tümör bölgesine göre yapılır. İleri evre hastalıkta ise eşzamanlı KRT ya da cerrahi ve cerrahi sonrası adjuvan/ eş zamanlı KRT'den oluşmaktadır.

Tedavinin etkinliğinin erken dönemde değerlendirmesi kritik bir öneme sahiptir. Anatomik görüntüleme yöntemleri ile tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde kitlelerin boyutundaki azalma esas alınır. RECIST kriterlerine göre lezyonların tamamen yok olması tam yanıt olarak değerlendirilirken, en uzun lezyon çapında (lezyonların çaplarının ortalamalarında) %30 azalma kısmi yanıt, lezyon çapının (lezyonların çaplarının ortalamalarında) en az 5mm artma ile birlikte % 20 oranında artması ya da yeni lezyonların ortaya çıkması progresif hastalık olarak değerlendirilir. Ancak lezyonların boyutu küçülse de birçok hastada rezidüel hastalık devam eder. Tedavi öncesine göre boyutu değişmemiş bir lezyonda aktif hastalık bulunmayabilir.

Anatomik görüntüleme yöntemleri rezidü hastalıkların tespitinde her zaman yeterli olmamakta ve yorumlamaları zorlaşmaktadır. Baş boyun radyoterapisi sonrası görülen ödem küçük tümör nükslerini maskeleyebilir ya da tedaviden sonra oluşan nekroz-skar gibi reaksiyonların zemininde tümör kalıntılarının ayırt edilmesi mümkün olmayabilir.

Tedavi sonrası tümöral dokuda metabolik değişim anatomik değişimden çok daha önce meydana gelmektedir. F-18 FDG-PET/BT malign prosesleri temsil eden metabolik aktivite artışını göstermesi nedeniyle tedaviye yanıtın izlenmesinde ve tedavi sonrası canlı tümör dokusu varlığının belirlenmesini test etmek için oldukça uygun bir yöntemdir. PET/BT' ile tedavi sonrası yanıtın doğruluğunun değerlendirildiği çalışmada klinik muayene ( $p<0,002$ ) ve anatomik görüntüleme yöntemlerine ( $p<0,001$ ) göre daha yüksek olarak belirtilmiştir.

Tedavi sonrası PET/BT de metabolik olarak tam regresyonun izlendiği hastalarda sağkalım belirgin olarak daha yüksek bulunmuştur (114).

Passero ve ark; 53 hastada tedavi sonrası 8 haftada yapılan F-18 FDG PET/BT çalışmasının yüksek duyarlılığa (% 88,2) ve negatif öngörü değerine (% 92,6) ama orta derecede özgüllük(% 69,4) ve pozitif öngörü değerine (% 57,6) sahip olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada F-18 FDG PET/BT'nin tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde daha iyi olduğu gösterilmiştir. Klinik muayene ile 12/42 'inde (% 29), anatomik görüntüleme ile 4/15'inde (% 27) tedaviye tam yanıt alan hastalarda progresyon saptanırken, F-18 FDG PET/BT ile tam yanıt alınan hastaların 2/27'sinde (% 7) progresyon izlenmiştir (115).

Evre III ve IV baş ve boyun kanseri olan 26 hastaya KRT'den altı hafta sonra tedaviye yanıtı değerlendirmek amacıyla F-18 FDG PET uygulanmıştır. F-18 FDG PET 26 hastanın 10'unda (% 38) rezidüel hastalığı doğru bir şekilde tespit edebilmiştir ve 14 kişide rezidüel hastalık kalmadığı bu yöntemle ispatlanmıştır. Bu çalışmada F-18 FDG PET'in rezidüel hastalık tespiti için duyarlılığını % 90,9 ve özgüllüğünü % 93.3 olarak bildirmişlerdir. (116). Çalışmamızda tedaviye yanıtı değerlendirmek için tedavi sonrası yapılan F-18 FDG PET/BT görüntülemelerde 25 hastanın 15'inde (% 60) tam metabolik yanıt izlenirken 7'sinde (% 28) kısmi yanıt, 3'ünde ise (% 12) progresif hastalık tespit edildi.

F-18 FDG PET/BT malign prosesleri temsil eden metabolik aktivite artışını göstermesi nedeniyle tedaviye yanıtın izlenmesinde ve tedavi sonrası canlı tümör dokusu varlığının belirlenmesini değerlendirmek için oldukça uygun bir yöntemdir. Bir çok çalışmada tedavi öncesi ve sonrası arasındaki F-18 FDG tutulumu azalmasının tümörün histopatolojik cevabıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Sakamoto ve ark. RT ve RT ile eş zamanlı carboplatin tedavisi alan 22 hastada tedaviye yanıtın değerlendirilmesi amacıyla F-18 FDG/PET ile görüntüleme yapmışlardır. Tedavi öncesi ortalama SUV değeri 7,0 olarak hesaplanmış olup tedavi sonrası ortalama SUV değeri 3,8'e gerilemiştir. RT sonrası cerrahiye yönlendirilen hastalarda canlı tümör hücresi varsa tedavi sonrası SUV

değerlerinin 8,3 ile 2,9 arasında değiştiği ancak tedavi sonrası canlı tümör hücreleri saptanmayan olguların ise SUV değerlerinin 3,3 ile 1,9 arasında olduğu gösterilmiştir. F-18 FDG'in patolojik yanıtı ön görmede doğruluğunu % 73 olarak saptamışlardır (117). Loewe ve ark. 28 hastada KT bitiminden 1-2 hafta sonra F-18 FDG PET ile görüntüleme yapmışlar ve FDG tutulumundaki değişiklikleri tedaviye patolojik yanıt ile korele bulmuşlardır. Rezidü hastalığı olanlarda tedavi öncesine göre SUV ortalama değerlerinde %34 azalma izlenirken, patolojik olarak tam yanıt gösterenlerde % 82 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada F-18 FDG/PET'in patolojik kalıcı hastalığı olanları tahmin etmedeki duyarlılığı % 90, doğruluğu ise % 89 olarak bulunmuştur (118).

Baş boyun kanserli hastalarda tedavi sonrasında F-18 FDG/PET'in prognostik önemi ve doğruluğunun değerlendirildiği Yao M ve ark. yaptığı çalışmada; 151 hastada primer tümör bölgesinde tedavi sonrası F-18 FDG uptake'ini negatif saptamışlardır ve bunlardan sadece 2 tanesi yanlış negatif gelmiştir. F-18 FDG/PET'in pozitif geldiği 37 hastanın ise 12'si gerçek pozitif saptanmıştır. Primer tümör bölgesi için tedavi cevabı değerlendirmede F-18 FDG/PET'in duyarlılığı % 86, özgüllüğü % 86, negatif öngörü değeri % 98,7, pozitif öngörü değeri % 32,4 bulunmuştur.

Boyunda 171 hastanın F18 FDG/ PET bulguları negatif gelmiştir ve bunların 2 tanesi yanlış negatif saptanmıştır. 17 hastada ise pozitif FDG uptake'i izlenmiştir ve bunların 12 tanesi gerçek pozitif saptanmıştır. Lenf nodları için tedavi cevabı değerlendirmede F-18 FDG/PET'in duyarlılığı % 86 özgüllüğü % 97, negatif öngörü değeri % 99, pozitif öngörü değeri % 71 bulunmuştur.

Tedavi sonrası F-18 FDG/PET ile patolojik aktivite tutulumu tespit edilen olguların 3 yıllık genel sağ kalım ve hastalıksız sağ kalım oranları F-18 FDG/PET ile patolojik aktivite tutulumu saptanmayanlara göre daha düşük bulunmuştur. 3 yıllık hastalıksız sağ kalım oranı F-18 FDG bulguları pozitif olanlarda % 42,5, negatif olanlarda ise % 70,5; 3 yıllık genel sağkalım oranları F-18 FDG bulguları pozitif olanlarda % 57, negatif olanlarda % 73,6 olarak saptamışlardır. Bu çalışmada tedavi sonrası PET

bulgularının yüksek negatif öngörü değerinin olduğu ve anlamlı prognostik faktör olduğu saptanmıştır. Sonuçta FDG/PET görüntülemenin BBK tedavi yönetiminde rehberlik sağlayabilirliğini vurgulamışlardır (119).

Kitagawa ve ark. baş boyun kanserli 15 hastada F-18 FDG/PET ile eşzamanlı KRTnin etkinliğini değerlendirmişlerdir. Tedavi öncesi lezyonların ortalama SUV değerleri 7,77 mg/ml olarak saptamışlar ve tedavi sonrasında belirgin azalma görülmüştür. Tedavi öncesi yüksek SUV değeri ( $>7$  mg/ml ) olan hastaların tedavi sonrası 3/8'inde rezidüel tümör hücreleri görülmüş; oysa düşük SUV değeri ( $<7$  mg/ml) olan hastalar başarıyla tedavi edilmişlerdir. Tedavi etkinliğini değerlendirmede güçlü bir yöntem olduğu ve baş boyun kanserli hastaların yaşam kalitesinin iyileştirilmesine katkıda bulunabileceği sonucuna varılmıştır.

Tedavi öncesi F-18 FDG/PET'in tedavi cevabını öngörmeye yararlı olduğunu ve tedavi sonrası F-18 FDG/PET'in ise rezidüel tümör varlığını ya da yokluğunu belirlemede önemli bir tanısal görüntüleme metodu olduğunu saptamışlardır ve Baş boyun kanserinde tedavi planlaması üzerinde önemli bir etkisi olduğu sonucuna varmışlardır (120). Bizim çalışmamızda tedavi öncesi SUV max ortalaması  $12,50 \pm 0,8$  olarak hesaplandı. Hastaların tedavi sonrası SUV max ortalaması  $3,5 \pm 0,77$  olarak hesaplandı. Tedavi sonrası tam yanıt, kısmi yanıt ve progresif hastalık saptanan hastaların tedavi öncesi SUV max değerleri arasında istatistiksel olarak fark saptanmamıştır. Ancak tedaviye tam yanıt veren hastaların tedavi öncesi SUV max ortalamaları ( $11,42 \pm 0,9$ ); kısmi yanıt veren ve progresif hastalığı olanlara ( $13,72 \pm 0,7$ ) göre daha düşük bulunmuştur.

Torizuka ve ark. baş boyun kanserli 50 hastayı içeren çalışmalarında hastaların tedavi öncesi SUV max değerlerinin ortalaması 10,53 iken, T evresiyle korele edildiğinde ise SUV max ortalaması T1-T2 hastalarda ortalama 4,77'ye karşılık; T3 - T4 hastalarda 12,54 bulunmuştur (121). Çalışmamızda tedavi öncesi SUV max değerleri ile tedaviye yanıt arasında anlamlı ilişki saptanmaması çalışma grubumuzdaki hastaların ileri evre olması ve hasta sayımızın sınırlı olmasından kaynaklanabilir.

Çalışmamızda hastaların tedavi sonrası SUV max değerleri hesaplanarak tedaviye yanıt değerlendirilmiştir. Analiz sonuçlarına göre SUV max ortalaması tedaviye tam yanıt verenlerin  $0,87\pm 0,19$ ; kısmi yanıt verenlerin  $6,89\pm 0,64$ ; progrese hastaların  $8,76\pm 0,62$  olarak hesaplanmıştır. İstatiksel olarak önemli düzeyde anlamlıdır. ( $p=0,00$ ).

Çalışmamızda tedavi sonrası tam yanıt alınan 15 hastanın (% 60) ortalama 12 ay takip sonrasında tamamı hastaliksız olarak izlenirken kısmi yanıt ve progrese hastalık saptanan 10 hastanın 5'i (% 20) hastalığa bağlı olarak kaybedilmiştir. Diğer 5 hastanın rezidü hastalık nedeniyle tedavileri devam etmektedir.

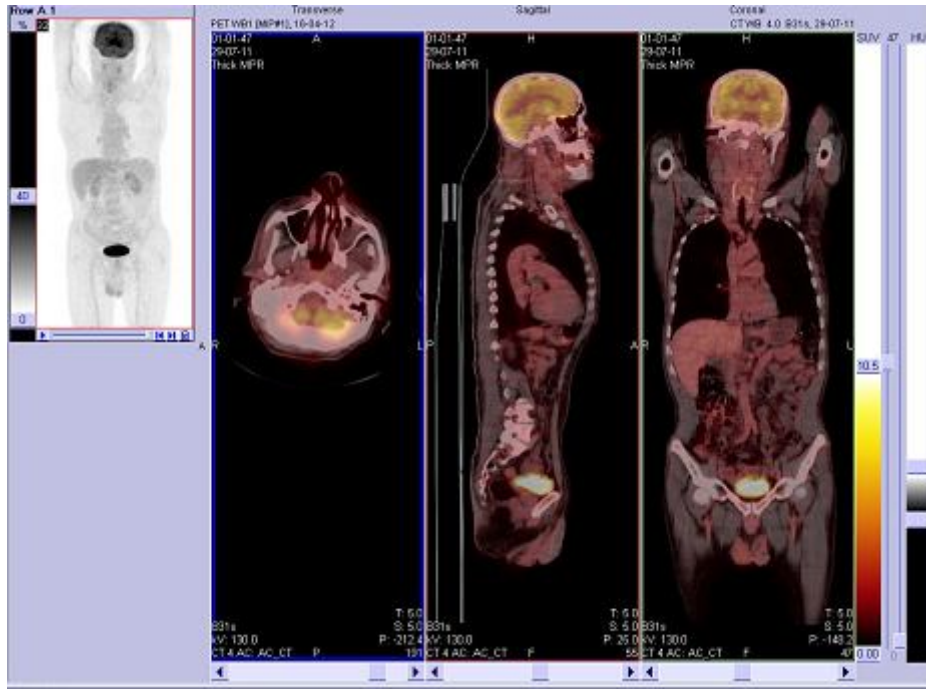
Porceddu ve ark tedaviden en az 2–3 ay sonra yapılacak negatif F-18 FDG PET/BT tetkinin son derece güvenilir olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmaya baş boyun bölgesinde rezidüel kitlesi bulunan tedavi sonrası ortalama 12 haftada tetkiki uygulanan 39 hasta dahil edilmiş. F-18 FDG PET/BT 'de metabolik aktivite izlenmeyen 39 hastanın 5 'ine boyun disseksiyonu yapılmış ve patoloji sonucu negatif saptanmış. Geriye kalan 27 hasta ortalama 34 ay takip edilmiş ve sadece birinde lokal ve bölgesel nüks saptanmış. F-18 FDG PET/BT'nin rezidüel hastalık takibinde negatif öngörü değerini%97 olarak değerlendirmişlerdir (122).

KRT sonrası rekürrensi ya da rezidüel tümörü belirlemede F–18 FDG-PET/BT'nin rolünün araştırıldığı baş boyun kanserli 51 hasta içeren bir çalışmada; tedavi öncesi ve sonrası SUV ve SUV'daki yüzde değişiklik kullanılarak terapotik etkiler değerlendirilmiştir. Tedavi sonunda 37 hastada rekürrens gözlenmezken 14 hastada rezidüel tümör ya da rekürrens saptanmıştır. Tüm vakalar: tedavi sonrası değerlendirilen SUV 3'ten büyük ve yüzde değişim 60'ın altında olanlar; SUV 3'ten küçük ve yüzde değişim 60'ın üstünde olanlar olarak 2 gruba ayrılmıştır. Tedavi sonrası SUV ve SUV'daki yüzde değişiklik ile ilgili olarak; rekürrens olan vakalarla olmayan vakalar arasında anlamlı farklılık bulunmuştur. ( $p = 0,0001$ ,  $p = 0,0009$  sırasıyla). Bu çalışmanın sonucunda tedavi sonrası değerlendirmede SUV kullanılarak kantitatif analiz ile morfolojik görüntülerden daha kullanışlı bir araç olduğu açıkça görülmüştür. Ancak rekürrens saptanan ve

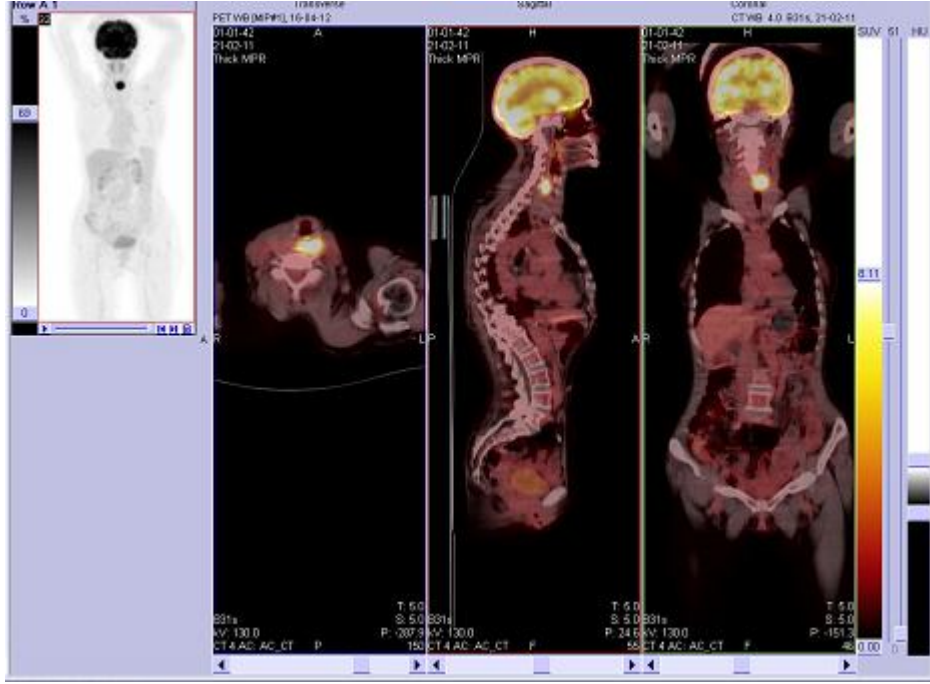
saptanmayan hastaların tedavi öncesi SUVmax değerleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır (123).



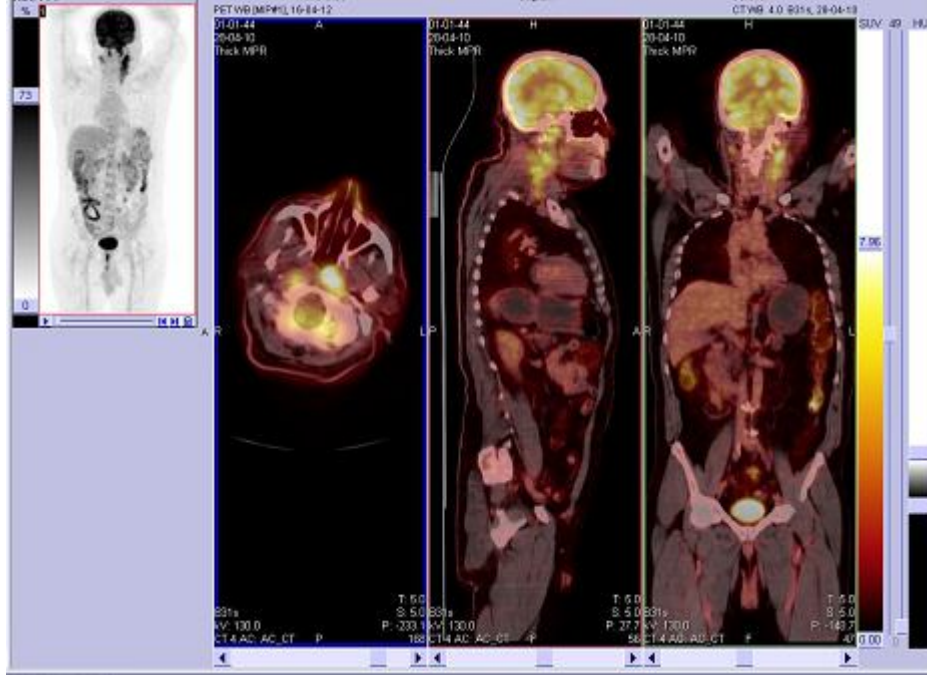
## OLGU ÖRNEKLERİ



Olgu 1. Nazofarenks kanser tanılı tedavi sonrası tam yanıt alınan hastanın tedavi öncesi ve sonrası F-18 FDG PET/BT görüntüleri



Olgu 2. Hipofarenks tanılı tedavi sonrası kısmi yanıt alınan hastada tedavi öncesi ve sonrası F-18 FDG PET/BT görüntüleri



Olgu 3. Nazofarenks kanseri tanılı tedavi sonrası progrese hastalık saptanan hastada tedavi öncesi ve sonrası F-18 FDG PET/BT görüntüleri

## 6.SONUÇ VE ÖNERİLER

BBK'lerinde tedavi planlaması için evrelemenin doğru bir şekilde yapılması önemlidir.BBK evrelemesinde F18 FDG PET/BT nodal hastalığın yaygınlığının değerlendirilmesinde ve okült metastazların saptanmasında oldukça önemli bir görüntüleme tekniğidir.Çalışmamızda klinik olarak evrelenen hastaların %26 sında F18 FDG PET/BT ile TNM evresi değişmiştir

Tedavi yanıtının değerlendirilmesinde tam yanıt alınan hastaların 12 aylık klinik takip sonucunda hastalısız olarak izlenirken tam yanıt alınamayan hastaların yarısı hayatını kaybetmiştir ve diğer yarısında ise ek tedavi protokolleri ile takipleri devam etmektedir .

BBK 'inde ilk evrelemeye F18 FDG PET/BT eklenmesinin hastaların evrelemesinde ve tedavi planlanmasında önemli bir role sahip olduğunu ve tedavi sonrası F18 FDGPET/BT ile düşük metabolik aktivite saptanması BBK hastalarda iyi bir prognostik faktör olarak değerlendirilebileceğini düşünmekteyiz.

## KAYNAKLAR

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin.* 2005;55:74-108.
2. Ries LAG, Melbert D, Krapcho M. SEER Cancer Statistics Review 1975-2004. Bethesda, MD: National Cancer Institute, 2006.
3. Lindberg R. Distribution of cervical lymph node metastases from squamous cell carcinoma of the upper respiratory and digestive tracts. *Cancer.* 1972; 29:1446-1449.
4. Gray H. *Grays anatomy: The anatomical basis of medicine and surgery*, 38th ed. New York: Churchill Livingstone, 1995.
5. Fletcher G, Healey TJ, McGraw J. Nasopharynx. In: MacComb W, Fletcher G, editors. *Cancer of the head and neck*. Baltimore: Williams & Wilkins 1967:p. 152–78.
6. Ang K, Peters L, Weber R, Maor MH, Morrison WH, Wendt CD, Brown BW. Concomitant boost radiotherapy schedules in treatment of carcinoma of the oropharynx and nasopharynx. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 19: 1339–45.
7. Manon RR, Myers JN, Khuntia D, Harari PM. Oral Cavity Cancer. In: Halperin CE, Perez CA, Brady LW editors. *Principles and Practice of Radiation Oncology*. 5th ed, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2008:p.891–892.
8. Clemente, CD. *Anatomy: A Regional Atlas of the Human Body*. Philadelphia: Lea and Febiger, 1975.
9. Robbins KT, Shaha AR, Medina JE, Califano JA, Wolf GT, Ferlito A, Som PM, Day TA. Consensus statement on the classification and terminology of neck dissection. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2008; 134:536–8.

10. Hussey DH, Latourette HB, Panje WR. Head and neck cancer: an analysis of the incidence, patterns of treatment, and survival at the University of Iowa. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl.* 1991;152:2-16.
11. Jones AS, Morar P, Phillips DE, Field JK, Husband D, Helliwell TR. Second primary tumors in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer.* 1995;75:1343-53.
12. M. Wannemacher, J. Debus and F. Wenz. *Strahlentherapie.* Berlin Heidelberg: Springer, 2006.
13. Spitz MR. Epidemiology and risk factors for head and neck cancer. *Semin Oncol.* 1994;21:281-8.
14. Blitzer PH. Epidemiology of head and neck cancer. *Semin Oncol.* 1988;15:2-9.
15. Million RR, Cassisi NJ. Management of head and neck cancer: a multidisciplinary approach, 2nd ed. Philadelphia, PA: JB Lippincott Williams & Wilkins, 2007; p.360-361.
16. Lehmann W, Raymond FF, Sancho-Garnier H, Blanchet F, Del Moral A, Zubiri L, Terracini B, Berrino F, Pequignot G. Cancer of the endolarynx, epilarynx and hypopharynx in South western Europa: Assessment of tumoral origin and risk factors. *Adv. Otorhinolar.* 1991; 46: 145-156.
17. Wang AY. Analysis of 26,826 patients with tumors in head and neck. *Chung Hua Chung Lia Tsai Chih,* 1992;14(4) : 308-310.
18. Cann CI, Fried MP, Rothman KJ. Epidemiology of squamous cell cancer of the head and neck. *Otolaryngol Clin North Am.* 1985;18:367-88.
19. Chen JK, Katz RV, Krutchkoff DJ. Intraoral squamous cell carcinoma. Epidemiologic patterns in Connecticut from 1935 to 1985. *Cancer.* 1990;66:1288-96.

20. Decker J, Goldstein JC. Risk factors in head and neck cancer. *N Engl J Med.*1982;306:1151-5.
21. Maran AG, Wilson JA, Gaze MN. The nature of the head and neck cancer. *Eur ArcOtorhinolaryngol.* 1993;250:127-32.
22. Tuyns AJ. Aetiology of head and neck cancer: tobacco, alcohol and diet.*Adv Otorhinolaryngol.* 1991;46:98-106.
23. Gluckman JL, Savoury WL. Carcinoma of the oral cavity. *Otolaryngology*, 3rd edition, volume III. 1991.WB Saunders Company.p:2041-67.
24. Lieber CS, Seitz HK, Garro AJ, Worner TM. Alcohol-related diseases and carcinogenesis. *Cancer Res.* 1979;39:2863-86.
25. D'Souza G, Kreimer AR, Viscidi R, Pawlita M, Fakhry C, Koch WM, Westra WH, Gillison ML. Case–Control Study of Human Papillomavirus and Oropharyngeal Cancer. *N Engl J Med* 2007; 356:1944-1956.
26. Kreimer AR, Clifford GM, Boyle P, Franceschi S. Human Papillomavirus Types in Head and Neck Squamous Cell Carcinomas Worldwide: A Systematic Review. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*2005;14:467-75.
27. Hobbs CG, Sterne JA, Bailey M, Heyderman RS, Birchall MA, Thomas SJ. Human papillomavirus and head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clin Otolaryngol.* 2006;31(4):259-66
28. Fandi A, Altun M, Azli N, Armand JP, Cvitkovic E. Nasopharyngeal cancer: epidemiology, staging, and treatment. *Semin Oncol.* 1994;21:382-97.
29. Sharma KP. Malignant neoplasms of the oral cavity. In Cummings CV editor. *Otolaryngology head & neck surgery*, third edition, volume II. Mosby-year Book Inc. St. Luis. P:1418-1462.

30. Wang LE, Sturgis EM, Eicher SA, Spitz MR, Hong WK, Wei Q. Mutagensensitivity to benzo(a)pyrene diol epoxide and the risk of squamous cellcarcinoma of the head and neck. *Clin Cancer Res.* 1998;4:1773-8.
31. Sturgis EM, Castillo EJ, Li L, Zheng R, Eicher SA, Clayman GL, Strom SS, Spitz MR, Wei Q. Polymorphisms of DNA repair gene XRCC1 in squamous cell carcinoma ofthe head and neck. *Carcinogenesis.* 1999;20:2125-9.
32. Cheng L, Eicher SA, Guo Z, Hong WK, Spitz MR, Wei Q. Reduced DNA repair capacity in head and neck cancer patients. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1998;7:465-8.
33. Wei Q, Spitz MR, Gu J, Cheng L, Xu X, Strom SS, Kripke ML, Hsu TC. DNA repair capacity correlates with mutagen sensitivity in lymphoblastoid cell lines.*Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1996;5:199-204.
34. Yu GP, Zhang ZF, Hsu TC, Spitz MR, Schantz SP. Family history of cancer,mutagen sensitivity, and increased risk of head and neck cancer. *Cancer Lett.* 1999;146:93-101.
35. Cheng L, Sturgis EM, Eicher SA, Char D, Spitz MR, Wei Q. Glutathione-S-transferase polymorphisms and risk of squamous-cell carcinoma of the head and neck. *Int J Cancer.* 1999;84:220-4.
36. Jourenkova-Mironova N, Voho A, Bouchardy C, Wikman H, Dayer P,Benhamou S, Hirvonen A. Glutathione S-transferase GSTM1, GSTM3, GSTP1 and GSTT1 genotypes and the risk of smoking-related oral and pharyngeal cancers. *Int J Cancer.* 1999;81:44-8.
37. Jefferies S, Foulkes WD. Genetic mechanisms in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Oral Oncol.* 2001;37(2):115-26.
38. Boyle P, Macfarlane GJ, Zheng T, Maisonneuve P, Evstifeeva T, Scully C. Recent advances in epidemiology of head and neck cancer. *Curr Opin Oncol.* 1992;4:471-7.



39. Maier H, Dietz A, Gewelke U, Heller WD. Occupational exposure to hazardous substances and risk of cancer in the area of the mouth cavity, oropharynx, hypopharynx and larynx. A case-control study. *Laryngorhinootologie*. 1991;70:93-8.
40. Stucker FJ, Shockley WW. Skin cancer of head and neck. In: Cummings CW, Fredrickson JM, Harker LA, Krause CJ, Richardson MA, Schuller DE editors. *Otolaryngology*, third edition, volume III. 1991. WB Saunders Company. p:2599-2616.
41. Cachin Y. Perspectives on cancer of the Head and Neck. In *Cancer of the Head and Neck*, second edition p. 1. Churchill Livingstone Inc. New York 1989.
42. Schantz SP, Harisson LB, Hong WK. Tumors of the nasal cavity and paranasal sinuses, nasopharynx, oral cavity and oropharynx. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA editors. *Cancer, Principles and Practice of Oncology*. J.B. Lippincott Company; Philadelphia, IV edition. 1993; P:574-630.
43. Sesseions RB, Harisson LB, Hong WK. Tumors of the larynx and hypopharynx. *Cancer*, In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA editors. *Principles and Practice of Oncology*. J.B. Lippincott Company; Philadelphia, IV edition. 1993; P:631-655.
44. Blackwell KE, Fu YS, Calcaterra TC. Laryngeal dysplasia. A clinicopathologic study. *Cancer* 1995; 75: 457-463.
45. American Joint Committee on Cancer. In: Edge SB, Byrd DR, Compton CA editors. *AJCC cancer staging manual*, 7th ed. New York: Springer, 2006.
46. Bailey, Byron J, Johnson Jonas T, Newsland Shawan D. *Head and Neck Surgery- otolaryngology*, 4th Edition, Lippincott Williams & Wilkins, 2006.
47. Wei WI, Ho WK, Cheng AC, Wu X, Li GK, Nicholls J, Yuen PW, Sham JS. Management of extensive cervical nodal metastasis in

- nasopharyngeal carcinoma after radiotherapy: a clinicopathological study. *Arch Otolaryngol Head and Neck Surg*, 2001; 127: 1457-1462.
48. Strome SE, Sava A, Brisset AE, et al. Squamous cell carcinoma of the tonsils: a molecular analysis of HPV associations. *Clin Cancer Res* 2002; 8: 1093-1100.
  49. Clayman GL, Weber RS. Cancer of hypopharynx and cervical esophagus: In Myers EN, Suen JY editors. *Cancer of the Head and Neck*. Philadelphia :WB Saunders Company 1996:423-38
  50. Erkal HS, Mendenhall WM, Amdur RJ, Villaret DB, Stringer SP. Synchronous and metachronous squamous cell carcinomas of the head and neck mucosal sites. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1358.
  51. Sessions DG, Spector GJ, Lenox J, Parriott S, Haughey B, Chao C, Marks J, Perez C. Analysis of treatment results for floor of mouth cancer. *Laryngoscope* 2000;110:1764-72.
  52. Sessions DG, Spector GJ, Lenox J, Haughey B, Chao C, Marks J. Analysis of treatment results for oral tongue cancer. *Laryngoscope*. 2002; 112: 616-625.
  53. Beyzadeoğlu MM, Ebruli CC. Temel Rdayasyon Onkolojisi, Gülhane Tıp Akademisi Basımevi, 2008; 235-269.
  54. Karaman M, Tek A, Tuncel A, Habeşoğlu T, Demir K, Habeşoğlu M. Baş ve Boyun Kitlelerinde İnce İğne Aspirasyon Biopsisinin Tanısal Değeri. *KBB ve BBC Dergisi* 2010; 18:95–103.
  55. Eugene A. Chu, Young J. Kim. Laryngeal Cancer: Diagnosis and Preoperative Work-up. *Otolaryngol Clin N Am*. 2008; 41:673-695.
  56. Hajek PC, Salomonowitz E, Turk R, Tscholakoff D, Kumpan W, Czemberek H. Lymph nodes of the neck: evaluation with US. *Radiology*. 1986;158:739-42.

57. Archer CR, Yeager, Herbold DR. Computed tomography vs histology of laryngeal cancer: their value in predicting laryngeal cartilage invasion. *Laryngoscope* 1983;93(2):140-7.
58. Özgen Mocan. Baş boyun kanserlerinde evreleme. *Türkiye Klinikleri J Med Oncol-Special Topics* 2010; 1:15–22.
59. 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.
60. 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.
61. 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.
62. Saha GB, MacIntyre WJ, Go RT. Cyclotrons and positron emission tomography radiopharmaceuticals for clinical imaging. *Semin Nucl Med* 1992;22(3):150-61.
63. Volkovitsky P, Gilliam DM. Possible PET isotopes production using linear deuteron accelerators.*Nuclear Instruments and Methods in Physics Research A* 2005;548:571-3.
64. Levin SC, Hoffman E. Calculation of positron range and its effect on the fundamental limit of positron emission tomography system spatial resolution.*Physics in Medicine and Biology* 1999;44:781-99.
65. Sorenso JA, Phelps ME. *Physics in Nuclear Medicine*, 2nd Ed., Orlando, FL, Grune & Stratton Inc,1987.

66. Brushberg JT, Seibert JA, Leidholdt EM JR, Bone JM. The Essential Physics of Medical Imaging. Baltimore, MD, Williams & Wilkins, 1994.
67. JAMA Council on scientific Affairs. PET Panel. Cyclotrons and Radiopharmaceuticals in PET. JAMA.1988; 259: 1854-1860.
68. Fahey FH. Data Acquisition in PET Imaging. Nucl Med Technol 2002; 30: 39-49.
69. Fahey FH. PET Instrumentation. Radiol Clin N Am. 2001; 39: 919-929.
70. Knesaurek K. New Developments in PET Instrumentation: quo vadis PET?. J Nucl Med 2001; 42:1831-1842.
71. Oheir P. Metabolism and transport of glucose and FDG. In: Ruhlman J, Oheir P, Biersack H, editors. Pet in Oncology: Basic and Clinical applications. Berlin Heidelberg: Springer; 1999; 3: 43-57.
72. Delbeke D. Oncological applications of FDG PET imaging: Brain tumors, colorectal cancer, lymphoma and melanoma. J Nucl Med 1999; 40: 591-603.
73. Avril N, Menzel M, Dose J, Schelling M, Weber W, Jänicke F, Nathrath W, Schwaiger M. Glucose metabolism of breast cancer assessed by 18F-FDG PET. Histologic and immunohistochemical tissue analysis. J Nucl Med. 2001; 42: 9-16.
74. AK I, Stokkel MP, Pauwels EK. Positron emission tomography with 2-18f fluoro-2-deoxy-D-glucose in oncology: Part II: The clinical value in detecting and staging primary tumours. J Cancer Res Clin Oncol 2000; 126: 560-574.
75. Küçük Ö. Tiroid Kanseri Takibinde PET CT. Endocinojide Diyalog 2007; 4: 244-246.
76. Higashi T, Saga T, Nakamoto Y, Ishimori T, Mamede MH, Wada M, Doi R, Hosotani R, Imamura M, Konishi J. Relationship between

retention index in dual-phase 18F-FDG PET, and hexokinase-II and glucose transporter-1 expression in pancreatic cancer. *J Nucl Med.* 2002;43:173-180,.

77. Lowe VJ, Naunheim KS. Current role of positron emission tomography in thoracic oncology. *Thorax.* 1998; 53:703-712.
78. Goerres GW, Von Schulthess GK, Hany TF. Positron emission tomography and PET CT of the head and neck: FDG uptake in normal anatomy, in benign lesions, and in changes resulting from treatment. *AJR.* 2002; 179: 1337-1343.
79. Dilsizian V, Bacharach SL, Khin MM, Smith MF. Fluorine-18-deoxyglucose SPECT and coincidence imaging for myocardial viability: Clinical and technologic issues. *J Nucl Cardiol.* 2001; 8: 75-88.
80. Branstetter BF, Blodgett TM, Zimmer LA, Snyderman CH, Johnson JT, Raman S, Meltzer CC. Head and neck malignancy: is PET/BT more accurate than PET or CT alone? *Radiology.* 2005; 235: 580-6.
81. Kau RJ, Alexiou C, Laubenbacher C. Lymph node detection of head and neck squamous cell carcinomas by positron emission tomography with fluorodeoxyglucose F 18 in a routine clinical setting. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1999; 125:1322-1328.
82. Baek CH, Chung MK, Son YI, Choi JY, Kim HJ, Yim YJ, Ko YH, Choi J, Cho JK, Jeong HS. Tumor volume assessment by 18F-FDG PET/BT in patients with oral cavity cancer with dental artifacts on CT or MR images. *Journal of Nuclear Medicine.* 2008; 49(9): 1422-1428.
83. Schmid DT, Stoeckli SJ, Bandhauer F, Huguenin P, Schmid S, von Schulthess GK, Goerres GW. Impact of positron emission tomography on the initial staging and therapy in locoregional advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Laryngoscope.* 2003;113:888-891.

84. Di Martino E, Nowak B, Hassan HA, Hausmann R, Adam G, Buell U, Westhofen M. Diagnosis and staging of head and neck cancer: a comparison of modern imaging modalities with panendoscopic and histopathologic findings. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2000; 126:1457 – 1461.
85. Schwartz DL, Rajendran J, Yueh B, Coltrera M, Anzai Y, Krohn K, Eary J. Staging of head and neck squamous cell cancer with extended-field FDG-PET. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003;129:1173–1178.
86. Adams S, Baum RP, Stuckensen T, Bitter K, Hor G. Prospective comparison of 18F-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.
87. Schoder H, Yeung HW. Positron emission imaging of head and neck cancer including thyroid carcinoma. *Semin Nucl Med.* 2004;34:180–197.
88. Goerres GW, Schmid DT, Gratz KW, von Schulthess GK, Eyrich GK. Impact of whole body positron emission tomography on initial staging and therapy in patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Oral Oncol.* 2003;39:547–551.
89. Brouwer J, de Bree R, Hoekstra OS, Golding RP, Langendijk JA, Castelijns JA, Leemans CR. Screening for distant metastases in patients with head and neck cancer: is chest computed tomography sufficient? *Laryngoscope.* 2005; 115(10):1813-7.
90. B. Rahima, S. Shingaki, M. Nagata, and C. Saito, Prognostic significance of perineural invasion in oral and oropharyngeal carcinoma. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics.* 2004; 97(4): 423–431 .
91. S. Wenzel, C. Sagowski, W. Kehrl, and F. U. Metternich. The prognostic impact of metastatic pattern of lymph nodes in patients

with oral and oropharyngeal squamous cell carcinomas. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2004; 261(5):270–275.

92. Schwartz LH, Ozsahin M, Zhang GN, Touboul E, De Vataire F, Andolenko P, Lacau-Saint-Guily J, Laugier A, Schlienger M. Synchronous and metachronous head and neck carcinomas. *Cancer* 1994; 74:1933-1938.
93. Al-Ibraheem A, Buck A, Krause BJ, Scheidhauer K, Schwaiger M. Clinical Applications of FDG PET and PET/BT in Head and Neck Cancer. *J Oncol* .2009; 2009: 208-725.
94. 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; 63:991–9.
95. 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;113(8): 628–35.
96. R. J. Wong, “Current status of FDG-PET for head and neck cancer,” *Journal of Surgical Oncology*. 2008; 97(8): 649–652.
97. Ciernik IF, Dizendorf E, Baumert BG, Reiner B, Burger C, Davis JB, Lütolf UM, Steinert HC, Von Schulthess GK. Radiation treatment planning with an integrated positron emission and computer tomography (PET/BT): a feasibility study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003; 57:853–63.
98. Greenberg JS, El Nagggar AK, Mo V, Roberts D, Myers JN. Disparity in pathologic and clinical lymph node staging in oral tongue carcinoma. Implication for therapeutic decision making. *Cancer*. 2003; 98: 508–15.

99. Ambrosch P. The role of laser microsurgery in the treatment of laryngeal cancer. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;15: 82–88.
100. Lefebvre JL. Laryngeal preservation in head and neck cancer:multidisciplinary approach. *Lancet Oncol.* 2006; 7: 747–55.
101. Mayadağlı A, Parlak C.Baş Boyun. In Abraham J, Gulley JL, Allegra CJ editors Bethesda Handbook of Clinical Oncology. Lippincott Williams and Wilkins, 2005.p.3-35.
102. Myers EN, Suen JY. Cancer of Head and neck. Churchill Livingstone Inc.Broadway, Newyork, Edinburg, London, Melbourne, 2. Edition, 1989; 159-178.
103. Ozyar E. Baş boyun kanseri radyoterapisinde yenilikler. *Türkiye Klinikleri Tıbbi Onkoloji Özel Dergisi* 2010; 3(1):85–9.
104. Argiris A. Induction chemotherapy for head and neck cancer: will history repeat itself? *J Natl Compr Canc Netw.* 2005; 3: 393–403.
105. Adelstein DJ, Li Y, Adams GL, Wagner H Jr, Kish JA, Ensley JF, Schuller DE, Forastiere AA. An intergroup phase III comparison of standart radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer. *J Clin Oncol.* 2003; 21:92–8.
106. Jones AS, Tandon S, Helliwell TR, Husband DJ, Jones TM. Survival of patients with neck recurrence following radical neck dissection: utility of second neck dissection? *Head Neck.* 2003; 25:953–9.
107. Anthony F.Shields. Monitoring treatment response.In:Richard L.Wahl. editor.Principles and Practise of PET and PET/BT. second edition. Philadelphia: Lipincott Williams &Willkins, Wolters Kluwer;2009.p.169.
108. Richard L. Wahl, Heather Jacene, Yvette Kasamon, and Martin A. Lodge.From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET



- Response Criteria in Solid Tumors. *J Nucl Med.* 2009 ; 50 (1): 122–150.
109. Van den Brekel MW, Castelijns JA, Snow GB. Imaging of cervical lymphadenopathy. *Neuroimaging Clin N Am.* 1996;6(2):417-34.
110. C. Scarfone, W. C. Lavelly, Cmelak AJ, Delbeke D, Martin WH, Billheimer D, Hallahan DEA. Prospective feasibility trial of radiotherapy target definition for head and neck cancer using 3-dimensional PET and CT imaging. *Journal of Nuclear Medicine.* 2004;45 (4): 543–552.
111. Ha PK, Hdeib A, Goldenberg D, Jacene H, Patel P, Koch W, Califano J, Cummings CW, Flint PW, Wahl R, Tufano RP. The Role of Positron Emission Tomography and Computed Tomography Fusion in the Management of Early-Stage and Advanced-Stage Primary Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006;132(1):12-6.
112. Adam M. Zanation, David K. Sutton BS, Marion E. Couch , Mark C. Weissler , William W. Shockley , Carol G. Shores Use, accuracy, and implications for patient management of [18F]-2-fluorodeoxyglucose-positron emission/computerized tomography for head and neck tumors. *Laryngoscope.* 2005;115(7):1186-90.
113. Deantonio L, Beldi D, Gambaro G, Loi G, Brambilla M, Inglese E, Krengli M. FDG-PET/BT imaging for staging and radiotherapy treatment planning of head and neck carcinoma. *Radiat Oncol.* 2008;18;3:29.
114. 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 ; 31(2):44–50.

115. Passero VA, Branstetter BF, Shuai Y, Heron DE, Gibson MK, Lai SY, Kim SW, Grandis JR, Ferris RL, Johnson JT, Argiris A. Response assessment by combined PET-CT scan versus CT scan alone using RECIST in patients with locally advanced head and neck cancer treated with chemoradiotherapy. *Ann Oncol.* 2010;21(11):2278-83
116. Goerres GW, Schmid DT, Bandhauer F, Huguenin PU, von Schulthess GK, Schmid S, Stoeckli SJ. Positron emission tomography in the early follow-up of advanced head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.*2004; 130:105-109.
117. H.Sakamoto, Y.Nakai, Y. Ohashi, M. Matsuda, T. Sakashita, Y. Nasako, H. Kitayama, J. Kawabe, T. Okamura, H. Ochi. Monitoring of Response to Radiotherapy with Fluorine-18 Deoxyglucose PET of Head and Neck Squamous Cell Carcinomas .*Acta Otolaryngologica.*1998;118(538): 254-260 .
118. Lowe VJ, Dunphy FR, Varvares M, Kim H, Wittry M, Dunphy CH, Dunleavy T, McDonough E, Minster J, Fletcher JW, Boyd JH. Evaluation of chemotherapy response in patients with advanced head and neck cancer using [F-18]fluorodeoxyglucose positron emission tomography.*Head Neck.*1997 ;19(8):666-74.
119. Yao M, Smith RB, Hoffman HT, Funk GB, Lu M, Menda Y, Graham MM, Buatti JM. Clinic significance of postradiotherapy F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging in management of head and neck cancer- a long term outcomereport. *Int J. Radiation Oncology Biol Phys.* 2009; 74(1):9-14.
120. Kitagawa Y, Sanoi K, Nishizawaz S, Nakamura M, Ogasawara T. FDG-PET for prediction of tumor aggressiveness and response to intraarterial chemotherapy and radiotherapy in head and neck cancer. *The Journal of Nuclear Medicine.* 1999; 40(7):1132–1137.
121. Torizuka T, Tanizaki Y, Kano T, Futatsubashi M, Naitou K, Ueda Y, Ouchi Y. Prognostic value of F-FDG PET in head and neck squamous cell cancer. *American Journal of Roentgenology* 2009; 192:156–160.

122. Porceddu S, Jarmolowski E, Hicks RJ, Ware R, Weih L, Rischin D, Corry J, Peters LJ. Utility of positron emission tomography for the detection of disease in residual neck nodes after (chemo)radiotherapy in head and neck cancer. *Head Neck*. 2005;27:175–81 .
123. Hoshikawa H, Mitani T, Nishiyama Y, Yamamoto Y, Ohkawa M, Mori N. Evaluation of the therapeutic effects and recurrence for head and neck cancer after chemoradiotherapy by FDG -PET. *Auris Nasus Larynx* 2009; 36:192–198.

