



TC.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

**NAZOFARENKS KANSERLERİNDE EVRELEME F-18 FDG
PET/BT GÖRÜNTÜLEMEDE VOLÜMETRİK
PARAMETRELERİN PROGNOSTİK DEĞERİ**

Dr. Çağlagül EROL

UZMANLIK TEZİ

KONYA-2023

TC.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

**NAZOFARENKS KANSERLERİNDE EVRELEME F-18 FDG PET/BT
GÖRÜNTÜLEMEDE VOLÜMETRİK PARAMETRELERİN PROGNOSTİK
DEĞERİ**

Dr. Çağlagül EROL

UZMANLIK TEZİ

Danışman
Doç Dr. Özlem Şahin

KONYA-2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve bilimsel desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, manevi desteğiyle de her zaman yanımda olan tez danışmanı hocam Doç. Dr. Özlem Şahin'e teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince desteklerini esirgemeyen, her türlü sorunumuzla yakından ilgilenen anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Buğra Kaya'ya, eğitimimiz için çaba sarf eden Dr. Öğr. Üyesi Güngör Taştekin hocalarıma teşekkür ederim.

Tezin oluşmasında büyük emekleri olan Doç. Dr. Gül Kanyılmaz hocama, rotasyon eğitimlerim süresince destek veren, Radyoloji Anabilim Dalı, Kardiyoloji Anabilim Dalı ve Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalındaki hocalarıma ve birlikte çalıştığım tüm doktor arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Asistanlığım süresince birlikte çalıştığım Araştırma Görevlisi doktor arkadaşlarıma ve diğer çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Asistanlığım süresince birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, sıkıntılı zamanlarımda yanımda olan ve bana abla gibi yol gösteren, ablam Uzman Fizikçi Halime Girgin'e sonsuz teşekkür ederim.

Beni bugünlere getiren her türlü maddi, manevi desteğini sunan, saygıdeğer annem ve babama tecrübeleriyle yol gösteren ve her zaman yanımda olan hayat arkadaşım değerli eşim Dr. Öğr. Üyesi Seyit EROL'a ve biricik canım kızım Gülru'ya şükranlarımı sunarım.

Dr. Çağlagül EROL

2023

ÖZET
NAZOFARENKS KANSERLERİNDE EVRELEME F-18 FDG PET/BT
GÖRÜNTÜLEMEDE VOLÜMETRİK PARAMETRELERİN PROGNOSTİK
DEĞERİ

Dr. Çağlagül EROL

UZMANLIK TEZİ

KONYA- 2023

Amaç: Nazofarenks karsinomu (NFK) ülkemiz için non-endemik bölge olmasına rağmen, erken evrelerde bile tümörün persistan durumu, nüks ve metastaz yapma ihtimali yüksek olup, prognozu kötü olarak sonuçlanabilir. Kişiselleştirilmiş tedavi protokolü hastalık sağkalımını arttırmakla birlikte, hangi hastada daha agresif tedavi modaliteleri uygulanacağına dair henüz bir yöntem bulunmamaktadır. Bu çalışma ile, evreleme F-18 Florodeoksiglukoz (FDG) pozitron emisyon tomografi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT)'nin volümetrik paramaterelerinin hastalığın prognozunu öngörme başarısını saptamayı amaçladık.

Gereç ve yöntem: Bu retrospektif çalışmaya, histopatolojik olarak NFK tanısı alıp, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda Mayıs 2010-Temmuz 2021 tarihleri arasında tedavi öncesi evreleme amacıyla FDG PET/BT görüntülemesi, daha sonra Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı tarafından definitif tedavisi yapılan toplam 62 hasta dahil edilmiştir. Hasta dosyaları retrospektif olarak incelenerek cinsiyet, yaş, sigara-alkol kullanım durumu, tümör evresi, nodal evre, hastalığın genel evresi, histopatolojik alt tipi, lokorejyonel nüks, uzak metastaz ve sağkalıma ait bulgular kaydedildi. Evreleme FDG PET/BT görüntüleme primer lezyon ve lenf nodundan ölçülen Maksimum Standardize Uptake Value (SUVmax), Ortalama Standart Tutulum Değeri (SUVmean), Metabolik tümör volümü (MTV) ve Tümör Lezyon Glikolizis (TLG) değerleri, NTR (Nodal to tumor ratio) oranı kaydedildi. Bu parametrelerin, hastalığın nüks, metastaz durumu ve sağkalımı öngörmedeki değeri araştırıldı.

Bulgular: Araştırmaya 62 hasta dahil edilmiştir. Hastaların yaş ortalaması $49,6 \pm 14,1$ di. Hastaların 50'si (%80.6) erkek, 28'i (%45.2) sigara içiyordu. Alkol kullanan 1 (%1.6) hasta vardı. Tümör grade'ine göre 12 hasta (%19.4) keratinize, 9 hasta (%14.5) diferansiye non-keratinize, 41 hasta (%66.1) ise indiferansiye-non keratinize olarak raporlanmıştı. Hastaların 18'i (%29) T1 evresinde, 27'si (%43.5) T2 evresinde, 6'sı (%9.7) T3 evresinde ve 11'i (%17.7) ise T4 evresindeydi. N evrelemesine göre ise 9 (%14.5) hasta N0, 9 hasta (%14.5)

N1, 32 (%51.6) hasta N2, 10 (%16.1) hasta N3a ve 2 (%3.2) hasta ise N3b olarak sınıflanmıştı. Tümör büyüklüğü ve lenf nodu tutulumuna göre genel olarak bakıldığında ise hastaların 3'ü (%4.8) evre 1, 11'i (%17.7) evre 2, 28'i (%45.2) evre 3 ve 20'si (%32.3) evre 4A olarak sınıflanmıştı. Volümetrik FDG PET/BT parametreleri dikkate alındığında, lenf nodu (LN) SUVmax, LN SUVmean değerleri takiplerde uzak metastazı olan hastalarda anlamlı biçimde daha yüksek saptanmıştı (her biri için $p < 0.05$). NTR değerleri ise takiplerde uzak metastazı olmayan hastalarda olan hastalara göre anlamlı biçimde daha düşüktü ($p = 0.022$). Genel sağkalım, lokorejyonel nüksüz sağkalım ve uzak metastazsız sağkalım analizlerinde ise PET/BT volümetrik parametrelerle anlamlı ilişkisi saptanmamıştır.

Sonuç: Yeni tanı NFK hastalarında tedavi öncesi evreleme FDG PET/BT volümetrik parametrelerinin prognostik değeri olup olmadığını araştırmak için planlanan ve yürütülen tez çalışmamızda, ölçülen volümetrik parametrelerin sağkalımda anlamlı bir ilişkisi kurulamadı. Bununla birlikte uzak metastazı öngörmede metastatik lenf nodundan ölçülen SUVmax, SUVmean ve yeni NTR değerinin anlamlı ilişkide olduğu saptanmıştır. Bu parametrelerin, anatomik evreleme ile birlikte kullanılması, prognoz açısından entegre risk değerlendirmesi yapılması ve prognozu kötü hastaların tedavi klasifikasyonu açısından yol gösterici olacaktır.

Anahtar kelimeler: Nazofarenks karsinomu, F-18 FDG PET/BT, SUVmax, MTV, TLG, NTR

ABSTRACT

STAGING IN NASOPHARYNX CANCERS F-18 PROGNOSTIC VALUE OF VOLUMETRIC PARAMETERS IN FDG PET/CT IMAGING

Dr. Çağlagül EROL

THE MASTER THESIS

KONYA- 2023

Aim: Although nasopharyngeal carcinoma (NFC) is a non-endemic region for our country, the persistent state of the tumor, even in the early stages, has a high probability of recurrence and metastasis, and the prognosis may be poor. Although the personalized treatment protocol increases the disease survival, there is no method yet to determine which patient will be applied more aggressive treatment modalities. With this study, we aimed to determine the success of the volumetric parameters of staging F-18 Fluorodeoxyglucose (FDG) positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) in predicting the prognosis of the disease.

Material and Methods: In this retrospective study, histopathological diagnosis of nasopharyngeal carcinoma was performed at Necmettin Erbakan University Meram Faculty of Medicine, Department of Nuclear Medicine between May 2010 and July 2021 for pre-treatment staging with FDG PET/CT imaging, then by the Radiation Oncology Department. A total of 62 patients who underwent definitive treatment were included. The patient files were reviewed retrospectively and the findings of gender, age, smoking-alcohol use, tumor stage, nodal stage, general stage of the disease, histopathological subtype, locoregional recurrence, distant metastasis, and survival were recorded. SUVmax, SUVmean, MTV and TLG values measured from the primary lesion and lymph node in the staging FDG PET/CT imaging, and NTR ratio were recorded. The value of these parameters in predicting disease recurrence, metastasis status and survival was investigated.

Results: 62 patients were included in the study. The mean age of the patients was 49.6 ± 14.1 years. Fifty (80.6%) of the patients were male and 28 (45.2%) were smokers. There was 1 (1.6%) patient who used alcohol. According to tumor grade, 12 patients (19.4%) were reported as keratinized, 9 patients (14.5%) as differentiated non-keratinized, and 41 patients (66.1%) as undifferentiated non-keratinized. Eighteen (29%) of the patients were at T1 stage, 27 (43.5%) at T2 stage, 6 (9.7%) at T3 stage, and 11 (17.7%) at T4 stage. According to N staging, 9 (14.5%) patients were classified as N0, 9 (14.5%) patients as N1, 32 (51.6%) patients as N2, 10 (16.1%) patients as N3a and 2 (3.2%) patients as N3b. In general,

according to tumor size and lymph node involvement, 3 (4.8%) of the patients were stage 1, 11 (17.7%) stage 2, 28 (45.2%) stage 3 and 20 (32.3%) stage. It was classified as 4A. Considering the volumetric FDG PET/CT parameters, LN SUVmax, LN SUVmean values were found to be significantly higher in patients with distant metastases at follow-up ($p < 0.05$ for each). NTR values were significantly lower in patients without distant metastases during follow-up ($p = 0.022$). In the analysis of overall survival, locoregional recurrence-free and distant metastasis-free survival, no significant correlation was found with PET/CT volumetric parameters.

Conclusion: In our thesis study, which was planned and conducted to investigate whether pre-treatment staging FDG PET/CT volumetric parameters have prognostic value in newly diagnosed NFC patients, a significant relationship between measured volumetric parameters and survival could not be established. On the other hand, SUVmax, SUVmean and new NTR values measured from metastatic lymph node were found to be significantly correlated in predicting distant metastasis. The use of these parameters together with anatomical staging, integrated risk assessment in terms of prognosis, and treatment classification of patients with poor prognosis will be guiding.

Keywords: Nasopharyngeal carcinoma, F-18 FDG PET/CT, SUVmax, MTV, TLG, NTR

İÇİNDEKİLER

ÖZET	iii
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER.....	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	ix
TABLO ve ŞEKİL DİZİNİ.....	xxi
1.GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Nazofarenks Anatomik Yapısı	3
2.2. Nazofarenks Lenfatığı ve Boyun Lenf Nodu Bölgeleri	4
2.3 Nazofarenks Karsinomuna Tarihsel Bakış ve Epidemiyolojisi.....	5
2.4. Nazofarenks Kanseri Etiyolojisi	6
2.5. Nazofarenks Kanseri Tanısı	7
2.5.1 Klinik Değerlendirme	7
2.5.2 Görüntüleme Yöntemleri.....	8
2.5.2.1 Primer Lezyonun Değerlendirilmesi.....	8
2.5.2.2 Nodal Yayılımın Değerlendirilmesi.....	9
2.5.2.3 Uzak Metastaz Değerlendirilmesi.....	10
2.5.2.4 Radyoterapi Sonrası Değerlendirme.....	10
2.5.2.5 Tedaviye Yanıt.....	11
2.6. Gelecekte Nükleer Tıp Görüntü Modaliteleri.....	13
2.7. Nazofarenks Kanserinde Klinik Bulgular	14
2.8 Nazofarenks Kanserinde Histopatoloji.....	15
2.9 Nazofarenks Kanserinde Evreleme.....	16
2.10 Nazofarenks Karsinomunda Tedavi.....	17
2.11 Tedavi Öncesi Değerlendirme.....	18
2.12 Radyoterapi.....	18
2.13 Radyoterapide Tedavi Volümleri.....	19
2.14 Kemoterapi.....	20
2.15 Tedavi Sonrası Takip.....	21
2.16 Tedavinin Yan Etkileri.....	21
2.16.1 Erken Dönem Yan Etkiler.....	21
2.16.2 Geç Dönem Yan Etkiler.....	22
3 GEREÇ VE YÖNTEM.....	23

3.1 Hasta Seçimi.....	23
3.2 Hasta Hazırlığı.....	23
3.3 Görüntüleme Protokolü.....	24
3.4 Bulguların Değerlendirilmesi	24
3.4.1 18F FDG PET/BT’de Görsel Değerlendirme ve Semikantitatif Analiz.....	24
3.5 Histopatolojik Veriler	25
4.BULGULAR	26
5. TARTIŞMA	410
6. SONUÇ.....	45
7. KAYNAKLAR.....	46
8. EKLER.....	Error! Bookmark not defined.55
EK 1. ETİK KURUL ONAYI.....	55

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AJCC	: Amerika Ortak Kanser Komitesi (“American Joint Committee on Cancer”)
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CTV	: Hedeflenen Klinik Volüm (“Clinical Target Volume”)
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EBV	: Epstein Barr Virus
EORTC	: European Organisation for Research and Treatment of Cancer
FDG	: Florodeoksiglikoz
GTV	: Gros Tümör Volümü (“Gross Tumor Volume”)
Gy	: Gray
IMRT	: Yoğunluk Ayarlamalı Radyoterapi (“Intensity Modulated Radiation Therapy”)
KT	: Kemoterapi
KRT	: Kemoradyoterapi
LN	: Lenf nodu
mCi	: Milicurie
MRG	: Magnetik Rezonans Görüntüleme
MTV	: Metabolik tümör volümü
NCCN	: National Comprehensive Cancer Network
NEÜ	: Necmettin Erbakan Üniversitesi
NFK	: Nazofarenks Karsinomu
NTR	: Lenf nodu ile tümör SUVmax oranı (“Nodal to tumor ratio”)
PERCIST	: Positron Emission Tomography Response Criteria in Solid Tumors
PET/BT	: Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi
PTV	: Planlanan Hedef Volüm
RECIST	: Response Evaluation Criteria In Solid Tumours
ROI	: Region of interest
RT	: Radyoterapi
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences
SUV	: Standardized uptake volue (standart tutulum değeri)

- SUVmax** : Maksimum Standardize Uptake Value
- SUVmean** : Ortalama Standart Tutulum Değeri
- TLG** : Tümör Lezyon Glikolizis
- TNM** : Tümör, Lenf Nodu, Metastaz
- UICC** : Uluslararası Kanser Savaş Örgütü ("Union for International Cancer Control")
- VOI** : Volume of interest (volümetrik ilgi alanı)

TABLO DİZİNİ

Tablo 1: Nazofarenks Karsinomu olan hastalarda demografik, klinik ve görüntüleme parametrelerine dair tanımlayıcı istatistikler.....	26
Tablo 2: Nazofarenks Karsinomu olan hastalarda demografik, klinik ve görüntüleme parametrelerinin hayatta kalan ve ex olan hastalar arasında karşılaştırılması.....	28
Tablo 3: Nazofarenks Karsinomu olan hastalarda demografik, klinik ve görüntüleme parametrelerinin takipte uzak metastaz varlığına göre karşılaştırılması.....	29
Tablo 4: Nazofarenks Karsinomu olan hastalarda demografik, klinik ve görüntüleme parametrelerinin lokorejyonel nüks varlığına göre karşılaştırılması.....	31
Tablo 5: Primer lezyondan ve metastatik lenf nodundan elde edilen volümetrik görüntüleme değerlerine göre genel sağkalım için COX regresyon analizi.....	32
Tablo 6: Primer lezyondan elde edilen ve metastatik lenf nodundan elde edilen volümetrik görüntüleme değerlerine göre takipte uzak metastazsız sağkalım için COX regresyon analizi.....	33
Tablo 7: Primer lezyondan ve metastatik lenf nodundan elde edilen volümetrik görüntüleme değerlerine göre lokorejyonel nüksüz sağkalım için COX regresyon analizi.....	33

Şekil 1. Nazofarenks Anatomisi.....	4
Şekil 2. Nazofarenksin transvers kesit anatomisi	4
Şekil 3. Servikal bölge lenfatiklerinin tutulum oranları.....	5
Şekil 4. Nazofarenks karsinomu GLOBOCAN raporu.....	6
Şekil 5. 53 yaşında nazofarenks kanserli hastaya ait PET/BT görüntüleri	34
Şekil 6. 58 yaşında nazofarenks kanserli hastaya ait PET/BT görüntüleri.....	35
Şekil 7. 58 yaşında nazofarenks kanserli hastaya ait PET/BT görüntüleri	36
Şekil 8. 36 yaşında nazofarenks kanserli hastaya ait PET/BT görüntüleri	37
Şekil 9. 36 yaşında nazofarenks kanserli hastaya ait PET/BT görüntüleri	38
Şekil 10. 38 yaşında nazofarenks kanserli hastaya ait PET/BT görüntüleri	39

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Nazofarenks kanseri (NFK) etnik yapıya, coğrafi bölgelere ve yaşa göre farklı dağılım gösteren en yaygın baş-boyun kanser türüdür (Chang & Adami, 2006). Ancak tedaviye yanıt ve prognoz açısından diğer baş boyun kanserlerinden farklı olduğu bilinmektedir. Servikal lenf nodu metastazı ve uzak metastaz riski diğer türlere göre yüksektir. 2020 yılında NFK dünya genelinde yılda 133,354 yeni vaka ve tahmini 80.000 kansere bağlı ölümden sorumlu olmuştur (Sung et al., 2021).

Son on yıldaki epidemiyolojik veriler, insidansın ve mortalitenin önemli ölçüde azaldığını göstermektedir.

NFK'nın genellikle asemptomatik seyretmesi ve nazofarenks muayenesinin zor olması nedeniyle çoğu zaman tanı anında hastalığın evresi ileri olmaktadır. Bununla birlikte NFK'lı hastaların %20-30 arasında takipte uzak metastaz gelişebilmektedir (Zhang et al., 2016). Bu nedenle prognozu kötü olan hastaların tedavi protokollerini kişiselleştirmek için, tedavi öncesi klasifikasyon önemlidir.

2014 yılında yayımlanan bir makalede, tek başına IMRT veya kemoterapi ile birlikte tedavi verilen hastalarda, 5 yıllık sağkalım Evre 1'de %100, Evre 2'de %94.3, Evre 3'te %83.6 ve Evre 4 A-B'de %70.5 olarak bulunmuştur (Sun et al., 2014). NFK kemoradyosensitif bir tümör olmasına ve erken evrelerde tedavi yanıtlarının başarılı olmasına rağmen hastaların bir kısmında nüks, uzak metastaz ya da persistan hastalık görülebilmekte, prognoz kötü olabilmektedir (Teo et al., 2006). Bu durum kişiselleştirilmiş tedavi planını daha değerli hale getirmektedir. F-18 FDG (Florodeoksiglikoz) PET/BT (Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi)'nin nodal evrelemedeki duyarlılığı ve uzak metastaz saptamadaki etkinliği NFK evrelemesini ve tedavi yönetimini değiştirmektedir (Su et al., 2006). Son zamanlarda yapılan araştırmalar, tedavi öncesi FDG PET/BT metabolik verilerinin, kötü prognozu olan hastaların, hastalık yönetimini erken dönemde belirlemeye klavuzluk ettiğini savunmaktadır (Mohandas et al., 2014). Tümör tarafından FDG tutulumunun maksimal yoğunluğu (SUVmax), tümör hücrelerinin yoğunluğu ve glikoz metabolik hızı ile ilişkili önemli bir belirteçtir. Bunun yanında yazılım programlarının gelişmesiyle birlikte, lezyonda belirli bir kesme SUV değeri kullanılarak tümörde üç boyutlu olarak aktif volüm ölçen bir metabolik parametre olan metabolik tümör volümü (MTV) ve total tümör glikolizi (TLG) ölçülebilmektedir. MTV lenfoma başta olmak üzere birçok tümörde hastaların prognozunu gösteren bir parametredir. Ayrıca son zamanlarda çalışmalara konu olan NTR oranı, birkaç kanserde prognozu öngörmeye yeni bir potansiyel parametre

olarak kabul edilmiştir (NTR: Nodal metastaz-SUV max/Primer lezyon-SUV max). Akciğer, özefagus ve serviks kanserleri ile yapılan çalışmalarda NTR oranı ile sağkalım arasında güçlü ilişki olduğu gösterilmiştir (A. Kadri CIRAK, 2011; Chen et al., 2020; Chung et al., 2017).

Bu çalışmanın amacı yeni tanı alan ve henüz tedavi almamış NFK olgularında FDG PET/BT görüntüleme de primer lezyon ve metastatik lenf nodundan ölçülen SUVmax, SUVmean, MTV, TLG değerlerinin ve NTR oranının prognoza ve sağkalıma etkisi olup olmadığını araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Nazofarenks Anatomik Yapısı

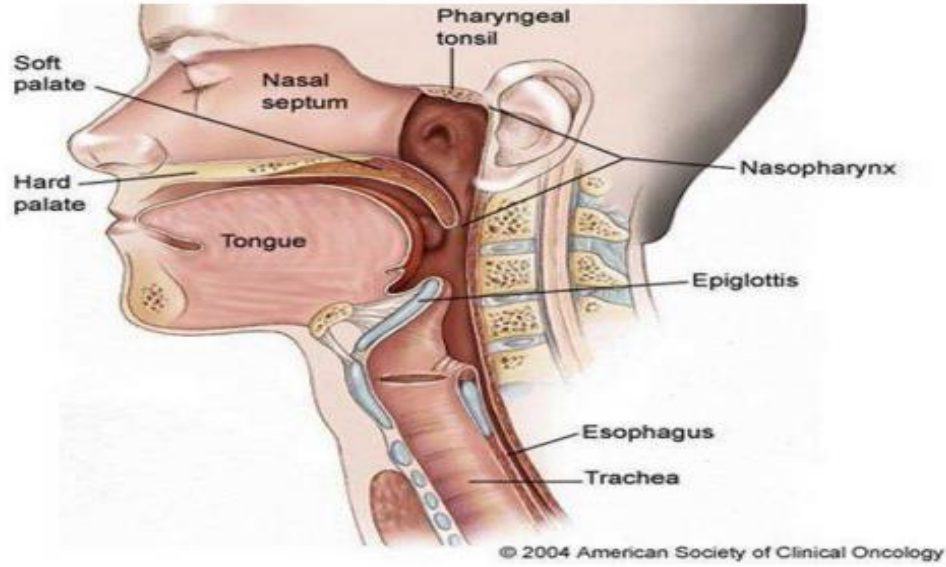
Nazofarenks, burnun arka kısmında, kafa tabanından krikoid kıkırdağın inferioruna kadar uzanan, burun boşluğu ile orofarenksi birleştiren küboidal bir boşluktur. Nazofarenksin yüksekliği ve genişliği 2,5-3 cm, derinliği üst kısımda 2,5-3 cm ve alt kısımda 4-4,5 cm civarında olup, hacmi yaklaşık 14- 15 cm³'tür.

Nazofarenks boşluğunun anteriorunu, koana ile nazal septumun arka kenarı oluşturur ve koana aracılığıyla burun boşluğuna açılır. Süperior duvarı sfenoid kemiğin basisi, posterior duvarı birinci ve ikinci servikal vertebranın gövdesi oluşturur. Yumuşak damak kapandığında, nazofarenksin tabanını meydana getiren, orofarenksle bağlantısı olan inferior kısmı bulunur (Drake et al., 2015).

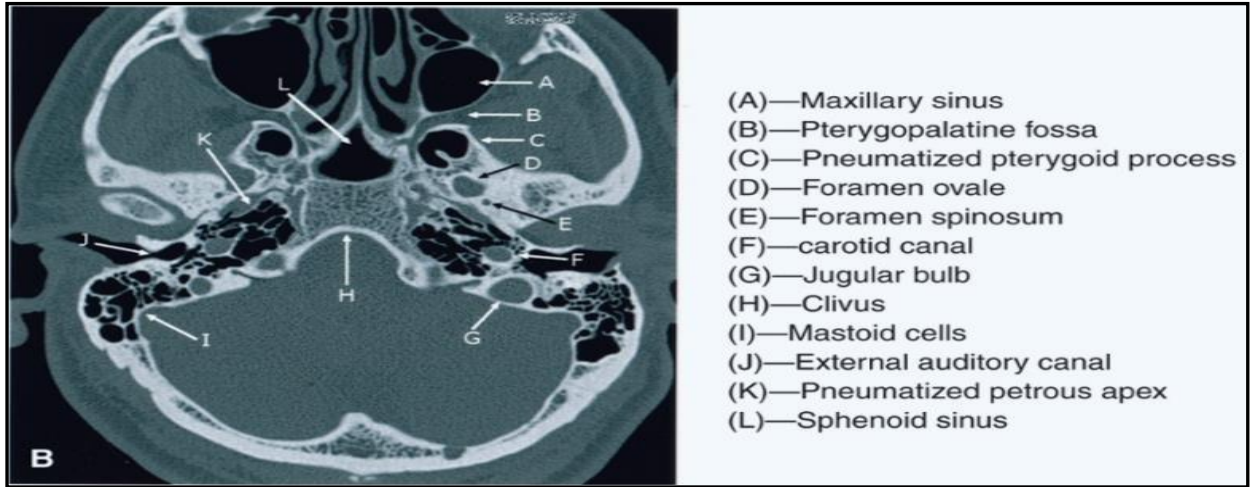
Nazofarenksin lateral duvarlarında farengotimpanik borunun (Östaki borusu) açıklığı yer alır. Östaki borusunun açıklığının arkasında 'J' şeklinde kıvrımlı bir yapı olan torus tubarius vardır. Torus tubarius'un posterior superior kısmında Rosenmüller fossa olarak isimlendirilen lateral farengeal reses bulunmaktadır. Bu fossanın yer aldığı lateral duvarlar, nazofarenks malignitelerinin en sık köken aldığı yerdir. Bu alanın süperior kesiminde derinde foramen laserum bulunur. Foramenin önemi, intrakraniyal yayılıma komşuluk yoluyla sebep olabilmesidir. Ayrıca hipoglossal kanal, juguler foramen, karotis kanalı, foramen ovale, foramen spinozum gibi diğer yapılarla da olan yakın komşuluk sebebiyle, tümörler bu alanlardan kafa içine yayılım gösterip, kraniyal sinir paralizisine neden olabilir (DÖNER et al.).

Nazofarenksin kanlanması; arteria fasialis'in dalı olan asendan palatin arter, eksternal karotis arterin dalı olan asendan farengeal arter, tiroid arterden ya da tiroservikal trunkustan gelen asendan servikal arter ve maksiller arterden köken alan sfenopalatin arter ve pterygoid kanal arteri ile olmaktadır. Venöz yapı, farengeal pleksus aracılığıyla internal juguler venlere drene olmaktadır (Kara, 2017).

Vücudun dışarı ile bağlantı gösteren iki sistemi olan nazal ve oral kavitenin posteriorunda bulunan farengeal yapı, vücuda giren tüm mikroorganizmalar, yabancı cisim ve alerjenlere karşı immünolojik yanıtın verildiği ilk oluşumdur. Bu sebeple bu bölge lenfatik doku ve de lenfatik akım yönünden zengindir. Lenfatik drenaj genellikle her iki servikal alana, retrofarengeal lenf nodlarına, jugulodigatrik lenf nodlarına ve derin servikal lenf nodlarına drene olur. Motor ve duysal innervasyonu farengeal pleksustan olmaktadır (Kara, 2017).



Şekil 1: Nazofarenks Anatomisi (2004 American Society of Clinical Oncology)



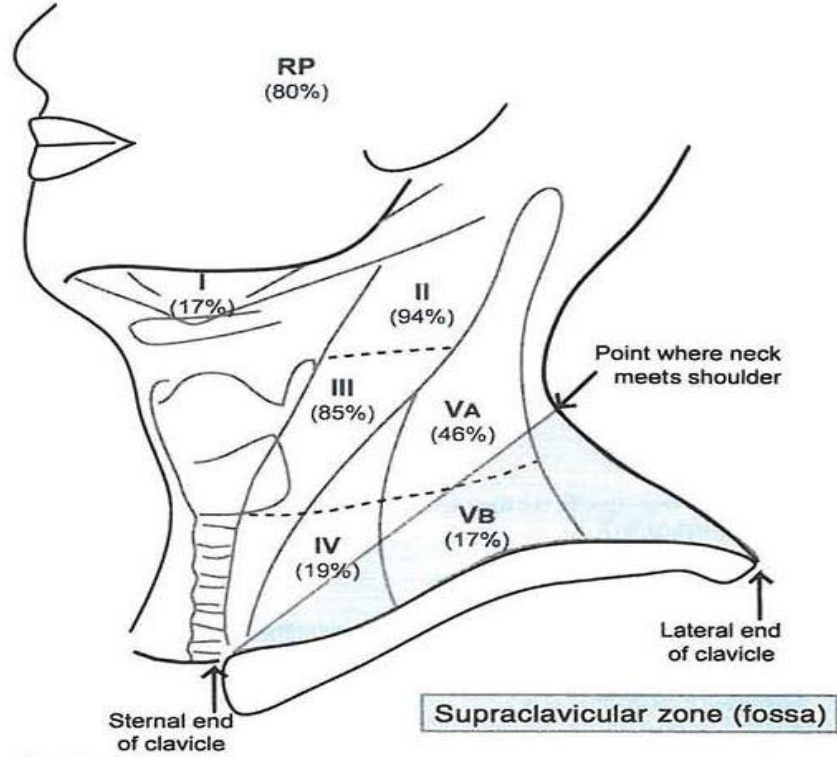
Şekil 2: Nazofarenksin transvers kesit anatomisi (Perez, 2015)

2.2. Nazofarenks Lenfatığı ve Boyun Lenf Nodu Bölgeleri

Nazofarenkste bulunan zengin submukozal lenfatik ağ yüksek oranda görülen boyun metastazlarının sebebidir ve NFK erken dönemde metastaz yapma eğilimindedir. Hastaların tanı anında %50'sinde bilateral ve %85-90'nında aynı taraflı boyun lenf nodu metastazı mevcuttur (Halperin, 2008; Sanguineti et al., 1997).

Retrofarengeal lenf nodları ve jugulodigastrik lenf nodları en sık tutulum görülen lenf nodlarıdır. Retrofarengeal lenf nodları kafa tabanına yakın yerleşim göstermektedir.

Parafarengeal alandan geçen kraniyal sinirler (IX., X., XI. ve XII.) bu bölgedeki lenf nodları ile yakın yerleşimlidir. Derin servikal lenf nodları, retromandibular alandan toraks girişine kadar olan bölgede bulunabilirler. Nazofarenksin lateral bölge lenfatikleri, angulus mandibula bölgesindeki jugulodigastrik lenf nodlarına drene olmaktadır.



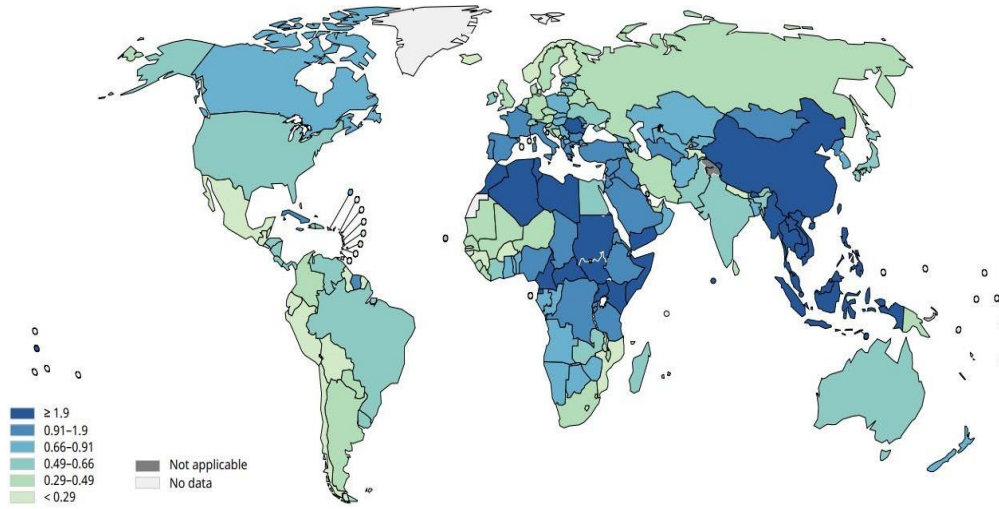
Şekil 3: Servikal bölge lenfatiklerinin tutulum oranları (Halperin, 2008).

2.3. Nazofarenks Karsinomuna Tarihsel Bakış ve Epidemiyolojisi

Sıklıkla boyunda ele gelen kitle/şişlik ile prezente olan tümör, tüberküloz veya inflamatuvar başka bir hadise olarak algılanıp, nazofarengeal kaynağın geç anlaşılmasına sebebiyet vermiştir. Literatür tarandığında, NFK'nun ilk tariflenmesi 1837 yılında Durand-Fardel'e atfedildiği görülmüştür (Van Hasselt & Gibb, 1999). Ancak nazofarengeal dokudan köken aldığı yirminci yüzyılın erken dönemine kadar bilinmemiştir.

Uzun yıllar tümörün hüresel orjini hakkında farklı görüş ve değerlendirmeler olup, literatürde "retiküloendotelyoma, karsinosarkoma ve endotelyoma" şeklinde tanımlandığı görülmüştür. Sonradan tümörün mikst hüresel yapısı ve malign hücrelerin hangi bölümden olduğu konusundaki belirsizlikten dolayı "lenfoepitelyoma" olarak tanımlanmıştır (Shanmugaratnam, 1979).

Epidemiyolojik özellikleri farklı olan hastalık zaman içinde daha popüler bir hal kazanmıştır. Yüksek riskli popülasyonda, sıklıkla erişkinde gözlenen bu hastalık, 45-60 yaş arasında hastalığın insidansında belirgin artışa sahiptir ve erkek bireylerde daha baskındır (3:1). Düşük riskli popülasyonlarda ise, hastalığın yaşa göre iki farklı dekatta pik yaptığı görülmektedir. İlk pik 15-25 yaşları arasında görülürken, ikinci pik 50-59 yaşları arasındadır (Balakrishnan, 1975; Ferlay et al., 2010; Singh, 1987). Bunlardan daha da önemlisi, farklı etnik gruplarda sıradışı bir değişkenlik göstermektedir. Güneydoğu Asyalı insanlarda daha fazla hastalık riski vardır.



Şekil 4: 2020 yılı The International Agency for Research on Cancer (IARC) verilerine göre, dünyadaki NFK GLOBOCAN raporu: Erkek cinsiyet ve tüm yaş grupları için insidans oranları

Globocan 2020 verilerine göre dünya çapında insidansı % 0,16, mortalite oranları ise %0,10'dur. NFK'da hastalığın en yüksek görülme oranları, Güney – Doğu Asya ve Kuzey Afrika'dadır (Jia et al., 2006).

2.4. Nazofarenks Kanseri Etiyolojisi

NFK insidansının etnik köken, coğrafi ve bölgesel dağılımlar göstermesi nedeniyle, hastalık oluşumunda multifaktöriyel etyolojilerin yer aldığı düşünülmektedir (Buell, 1973). Güney Çin'de doğup başka ülkede yaşayan bireylerde hastalığın yüksek oranda görülmesi, etyolojide genetiğin rol oynadığını göstermektedir. Ayrıca birinci derece akrabalarda NFK olması hastalığa yakalanma ihtimalini yedi kat arttırmaktadır (Ung et al., 1999). Genom

analizi yapılan bir çalışmaya göre 3 farklı şüpheli gen lokalizasyonu gösterilmiştir (Bei et al., 2010). Bununla beraber başka bir çalışmada, HLA lokusuna yakın bir genin hastalık oluşum riskini arttırdığı gösterilmiştir (Lu et al., 1990). Ayrıca HLA A2, B46, B17 gibi haplotipler de bu hastalığa yakalanma ihtimalini arttırmaktadır.

NFK oluşumunda etkili olduğu düşünülen diğer faktörler; toplumun diyet alışkanlığı, yiyeceklerin pişirilme, korunma ve tüketim şekilleri, sigara kullanıcılığı ve EBV enfeksiyonu olarak söylenebilir (Tao & Chan, 2007).

Diyette hedef gösterilen en önemli gıdalar tuzlanmış et ve balık tüketimi olarak gösterilmiştir (Guo et al., 2009). Yapılan bir çalışmada, tuzlanmış balıkta bulunan bir kanserojen olan dimetiltirozaminin, üst solunum yollarında kanser gelişimine sebep olduğu tavşanlarda gösterilmiştir (Ho, 1978).

NFK'lı hastaların serumlarında, diğer baş-boyun kanserli hastalardan farklı olarak Epstein-Barr virüsüne (EBV) karşı yüksek oranda antikorların bulunduğu gösterilmiştir. Epitelyal ve lenfoid hücreleri enfekte eden EBV'nin, NFK etyolojisinde öncül olarak rol oynadığı yapılan çalışmalarda çok kez gösterilmiştir (Pathmanathan et al., 1995).

Avrupa ve Amerika Birleşik Devletlerinde, hastalığın gelişiminde rol oynayan faktörler arasında tütün ve alkol kullanımı olduğu öne sürülmüştür (Vaughan et al., 1996). Sigara kullanımının EBV'nin yeniden aktivasyonuna sebep olarak NFK'da etkisi olabileceği gösterilmiştir (Xu et al., 2012).

2.5. Nazofarenks Kanseri Tanısı

2.5.1 Klinik Değerlendirme

NFK tanısında diğer tüm hastalıklarda olduğu gibi, öncelikle detaylı anamnez alınmalı ve baş-boyun bölgesini de içeren fizik muayene yapılmalıdır. Nazofarenks muayenesinde ise aynalar ve son zamanlarda sıklıkla kullanılan endoskopik cihazlar yer almaktadır. Nörolojik olarak tüm kraniyal sinirler değerlendirilmelidir. Hemogram, rutin biyokimya tetkikleri, Alkalin fosfataz, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri istenmelidir. Bazı yayınlarda tedavi öncesi tanısız ve prognoz önemi açısından, plazmada EBV DNA çalışılmasının önemi vurgulanmaktadır (Leung et al., 2006).

NFK'nın tanısı endoskop eşliğinde tümörden alınan biyopsi ile konulur. Bununla birlikte tanıdan sonra ilerleyen süreçte tedaviden sonra rezidü doku ve nüks tümör varlığı için yeniden biyopsi gerekebilir.

2.5.2 Görüntüleme Yöntemleri

2.5.2.1 Primer Lezyonun Değerlendirilmesi

NFK'larda radyolojik görüntüleme; primer lezyon ve nodal yayılımı değerlendirmede, ayrıca hastalığın esas tedavisi olan radyoterapi (RT) planlaması için, kafatası tabanı ve boyun bölgesini içine alan bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) güncel görüntüleme esastır. MRG'nin yumuşak doku rezolüsyonunda BT'ye üstünlüğü bilinmektedir. Primer lezyonun yayılımı, yumuşak dokulara uzanımı, intrakranial yayılımı, retrofarengeal ve derin servikal lenf nodlarının tutulumu, kemik iliği infiltrasyonunu göstermesi açısından daha detaylı bilgi edinilebilir. BT'de ise kafa tabanı kemiklerinin destrüksiyon ve korteks invazyonu daha net görülebilir (Mao et al., 2008; Sakata et al., 1999).

T1: Nazofarenkste 3 mm'yi aşan asimetrik kalınlaşma, daha önce tanısı veya tedavi öyküsü olmayan hastada NFK yönünden şüphelenilmelidir (Wakisaka et al., 2000). Tümörlü alan T1A sekansında hipointens, T2A sekansında hiperintens görüntülenir. Kontrast sonrası görüntülerde, tümör dokusunda kontrast tutulumu izlenir (Prabhu et al., 2014).

T2: Bu evredeki tümör parafarengeal alana ve/veya lateral, medial pterigoid kaslara ve prevertebral alana uzanım gösterebilmektedir. 2017 yılında 579 hastayla yapılan bir çalışmaya göre, prevertebral alan invazyonu ve nodal evrenin, uzak metastazsız sağkalım için prognostik bir faktör olduğu gösterilmiştir (Ai et al., 2018). Ayrıca parafarengeal alana uzanım yoğun submukozal lenfatik ağdan dolayı, lenf nodu yayılımı için yüksek riski ifade eder. Bu nedenle bu gruptaki tümörler için bu yayılımların söylenmesi tedavi ve prognoz açısından önemlidir. AJCC sınıflamasının 7. Edisyonuna göre, medial ve lateral pterigoid kas invazyonu T4 tümör olarak sınıflandırılmaktaydı. Ancak 8. Edisyonda bu invazyonlar artık T2 hastalık olarak kabul edilmektedir.

T3: Bu gruptaki lezyonlar kafa tabanı, sinüs tutulumu, servikal vertebra ve/veya pterigoid kemik tutulum gösterebilirler. MRG kafa tabanı, yumuşak doku tutulumunu ve T2 ağırlıklı sekansta kemik iliği tutulumunu saptamada önemli görüntü modalitesidir. İntrakranial yayılım foramenler aracılığıyla komşuluk yoluyla olmaktadır. Bu sebeple MRG'de bu alanların dikkatle değerlendirilmesi önem arz eder. Sfenoid ve maksiller sinüsler en sık tutulum olan sinüslerdir. Bu alanların da değerlendirilmesi önemlidir.

T4: Bu evrede intrakranial alana, kranial sinirlere, orbita, parotis bezi, hipofarenkse uzanım olabilmektedir. İntrakranial yayılımda genellikle meninksler tutulum gösterirler; bu alanda kalınlaşma ve boyanmaya dikkat edilmelidir.

FDG PET/ BT, primer lezyondaki metabolik tutulumdan dolayı tümörün ayırt edilmesini kolaylaştırmakla birlikte; komşu beyin parankiminin yüksek düzeyde fizyolojik FDG tutulumundan dolayı, intrakraniyal değerlendirilmede kısıtlılıkları mevcuttur (Yang et al., 2022). PET görüntülerinin bu kısıtlılığına rağmen, çok erken dönemdeki nazofarengeal lezyonlarda artmış metabolik aktiviteyi göstererek, erken dönemde tanıya katkı sağlayabilmektedir.

2.5.2.2 Nodal Yayılımın Değerlendirilmesi

Lenf nodu metastazları en sık servikal bölge seviye II, retrofarengeal alanda görülür. Lenf nodu tutulumu hastalığın evresini, buna bağlı olarak tedavi modalitesini değiştirir. Görüntüleme modalitelerinde lenf nodu morfolojik değerlendirme ölçütleri; yeri, boyutu, nekrotik alan varlığı, konglomere görünüm ve ekstrakapsüler yayılım olarak sayılabilir. Yapılan bir çalışmada, 55 hastanın, boyun diseksiyon örneğindeki 2.719 lenf nodunun yedi farklı özelliği değerlendirildi. Aksiyel düzlemdeki kısa aks çapının, lenf nodu metastazını değerlendirmede en doğru kriter olduğu bulundu. Lenf nodlarının subdigastrik alan için 11 mm, retrofarengeal alan için 5 mm, diğer alanlar için 10 mm'den büyük olması anlamlı idi. 3 mm ve üzerinde nekroz alanı bulunan lenf nodları (radyolojik olarak görülebilir) sadece tümörlü lenf nodlarında bulundu (Van den Brekel et al., 1990). Ancak nekrotik alan sadece malign lenf nodlarında olmayıp, benign karakterli lenf nodlarında da görülebilir. Bunun yanı sıra kistik görünümde olan lenf nodlarıyla da karışabilir.

BT ve MRG'de lenf nodunu değerlendirmede kullanılan boyut parametreleri metastatik lenf nodunu saptamak için her zaman yeterli olmayabilir. FDG PET/BT'de 1 cm'den küçük boyuttaki lenf nodlarında metastaz varlığı gösterilebilir. Baş-boyun yassı hücreli karsinomlu hastalarda, boyun diseksiyonu sonrası patolojik olarak malign olduğu gösterilen lenfadenopatileri, FDG PET/BT ile kontrastlı BT'nin tespit oranları kıyaslanmıştır. FDG PET/BT'nin nodal metastazı saptamada duyarlılığı %96, özgüllüğü %98.5 bulunmuştur (Schwartz et al., 2005). 2009 yılında yapılan bir çalışmada, MRG ile lenf nodu metastazı saptanmayan 37 hastanın 19'unda, PET/BT görüntülemesinde FDG tutulumu gözlenmiştir. Bu hastaların 16'sında patolojik veriler malign lehine yorumlanmıştır (Vellayappan et al., 2014). FDG PET/BT'nin duyarlılığının yüksek olmasına rağmen uzaysal çözünürlüğü düşüktür. Boyutu küçük lenf nodlarında (<7 mm), mikrometastazlarda yanlış negatif sonuçlar ortaya çıkabilmektedir. Parsiyel volüm etkisinin yanı sıra, nekrotik ve kistik lenf nodları da yanlış negatif sonuçlar verebilir. Waldeyer halkası (adenoid, palatin, lingual tonsiller), kas dokusu,

tükrük bezleri, kahverengi yağ dokusu gibi yapılarda fizyolojik olarak; ayrıca granülamatöz enfeksiyonlarda, bu alana yapılan cerrahi girişimlere bağlı olarak fizyolojik/enflamatuvar FDG tutulumu görülebilir. Yanlış pozitif bulgular açısından dikkatli olunmalıdır.

Retrofarengeal lenf nodu pozitifliği olan hastalarda, primer lezyonun tutulumundan dolayı, lenf nodundaki tutulum gözden kaçabilir. Ancak inferior servikal bölgede PET/BT'nin tanısal doğruluğu superior servikal bölgelere göre daha yüksektir (Vellayappan et al., 2014).

Özetlemek gerekirse, MRG retrofarengeal bölge lenf nodlarını, PET/BT ise, inferior servikal alan daha belirgin olmak üzere servikal bölge metastatik lenf nodlarını saptamada daha üstündür. MRG ve PET/BT'nin birlikte değerlendirilmesi önerilmektedir.

2.5.2.3 Uzak Metastaz Değerlendirilmesi

Batın ultrasonografisi, akciğer grafisi ve kemik sintigrafisi geleneksel yöntemler arasındadır. Ancak FDG PET/BT'nin uzak metastaz riski olan hastalarda duyarlılığı ve özgüllüğü, sayılan bu yöntemlere göre daha yüksektir ve tek seferde tam metastaz taraması yapar. İleri nodal tutulumda (evre N3), uzak metastaz varlığını düşündürecek klinik, laboratuvar göstergeler var ise, EBV DNA yükü > 4000 kopya/ml ise, uzak metastaz açısından yüksek risk vardır (Chua et al., 2016; Leung et al., 2006).

2.5.2.4 Radyoterapi Sonrası Değerlendirme

Radyoterapi veya kemoradyoterapi uygulanan ileri evre hastaların, tedavisi sırasında ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde rezidü tümör/fibrosis ayrımı; çok değerlidir. Konvansiyonel görüntüleme modaliteleri, boyut ve kontrast tutulumu ile tedavi yanıtını değerlendirmede yetersiz kalabilmektedir. FDG PET/BT tümörün glukoz metabolizmasındaki azalmayı göstererek, morfolojik görüntülemelere kıyasla daha erken dönemde tedavi yanıtını değerlendirebilmektedir. Bu nedenle son zamanlarda FDG PET/BT'nin kullanımı görüntüleme modaliteleri arasında giderek popüler hale gelmektedir. Tedavi sonrası MRG ile değerlendirmede, nüks tümör ile fibrosis doku ayrımı, bazı durumlarda şüpheli olarak raporlanmaktadır. Bu gibi kuşkulu durumlarda FDG PET/BT'nin duyarlılığı, özgüllüğü ve doğruluğu sırasıyla %100, %92,9 ve %96,4 oranlarında gösterilmiştir (Liu et al., 2006).

Baş-boyun kanserleri, FDG PET/BT'nin en önemli endikasyonlarından biridir (Wong et al., 1996). Hastalığın yaygınlığı, tedaviye yanıt, nüks, uzak metastaz ve ikinci primer saptanmasında, PET/BT'nin tanısal ve prognostik değeri kanıtlanmıştır. FDG PET/BT tanısal ve prognostik katkılarının yanı sıra, bir seferde tüm vücudun görüntüleme alanına girmesi,

rezidüel lezyonlarda tümör aktivitesinin belirlenmesi, tedavi sonrası lezyonda ve çevre dokuda gelişen fibrotik doku değişimleri arasında canlı tümör dokusunu konvansiyonel görüntülemelere göre daha iyi saptayabilmesi nedeniyle tedaviye yanıtta daha değerli hale gelmiştir.

2.5.2.5 Tedaviye Yanıt

Klinisyen ve görüntülemeyi yapan hekimler arasında, değerlendirmenin benzer standartlar dahilinde yapılması amacıyla 1979'da DSÖ tarafından yanıt kriterleri geliştirilmiştir. Daha sonra solid tümörler için yanıt kriterleri (RECIST) yayınlanmıştır (Therasse et al., 2000).

Konvansiyonel görüntülemelerin rezidüel dokuda canlı tümör dokusunu göstermedeki yetersizliği nedeni ile, cerrahi, kemoterapi veya radyoterapi sonrası gibi lezyon ve çevre dokuların etkilendiği durumlarda metabolik verilerle desteklemek gerekliliği ortaya çıkmıştır. İlk olarak, Avrupa Kanseri Araştırma ve Tedavi Organizasyonu tarafından yanıt kriterleri ile (European Organization for Research and Treatment of Cancer - EORTC) ve 2009 yılında Solid Tümörlerde PET Yanıt Kriterleri (PET response Criteria in Solid Tumors -PERCIST) ile metabolik değerler değerlendirmeye eklenmiştir. 2016 yılında PERCIST yeniden revize edilmiştir.

EORTC kriterlerinde aynı lezyonların tedavi öncesi ve sonrası ortalama SUV değerleri ile karşılaştırılır. PERCIST kriterlerinde ise metabolik aktivitesi en yüksek lezyon veya lezyonların karşılaştırılması yapılır. Metabolik parametre olarak, en yüksek SUL (normalized by lean body mass) değeri kullanılır. SUV_{pik} değerinin yağsız vücut kitlesine göre düzeltilmesiyle SUL değeri elde edilir.

EORTC ve PERCIST kriterleri karşılaştırıldığında; tedaviye yanıt değerlendirmesinde iki kriterin benzer sonuçlar verdiği görülmüştür. Ancak PERCIST kriteri, aynı lezyon üzerinde karşılaştırma yapma zorunluluğunun olmaması ve SUL değerini kullanıyor olması nedeni ile, son zamanlarda EORTC kriterlerine göre daha popülerdir (Katsuura et al., 2018).

Ancak karşılaştırmanın sağlıklı yapılabilmesi için, çekim parametrelerinin ve PET/BT cihaz kalibrasyonu standardizasyonunun benzer olması gereklidir. Bununla birlikte hastaya ait değişkenlerin, kan glukoz düzeyi, enjekte edilen aktivite miktarı, enjeksiyondan görüntü zamanına kadar geçen sürenin standardizasyonunun sağlanamaması ihtimal dahilindedir. Bir diğer dezavantaj ise, FDG tutulumuna ait kantitatif parametrelerin yanlış sonuçlar verebilmesidir. En sık kullanılan SUV_{max} değeri başta olmak üzere, SUV değerine bağlı tüm

ölçümlerin belirli bir alan içerisindeki kantitatif değer olan metabolik aktivitenin kilogram başına enjekte edilen radyoaktiviteye oranı olduğunu göz önünde bulundurduğumuzda; progrese olan hastalıkta, tümör hücreleri FDG'yi hücre içine almak için yarışırken, diğer taraftan hastaya enjekte edilen aktivite miktarı kilogram başına aynı kalmaktadır. Bu durumda hücre özelinde FDG tutulumu oransal olarak azalma gösterecektir. Tedavi öncesi ve sonrası rapordaki SUV değerlerini karşılaştıran klinisyen için bu durum zorlayıcı olmaktadır.

Tedavi yanıtını değerlendirmede, farklı görüntülere ait verileri karşılaştırmak yerine daha objektif değerlendirme sunan, her çalışmanın kendi verileri içinde karşılaştırma yapılabilecek bir standardizasyon için çalışmalar artmıştır (Sjövall et al., 2016). Bu düşünceyle önce 2009 yılında Deauville skora sistemi geliştirilmiştir. Günümüzde lenfoma ile bağdaşmış olsa da baş-boyun kanserlerinde ve bazı solid kanserlerde skorlamanın kullanılması uygun bulunmuştur. Baş-boyun yassı hücreli karsinomlarında tedavi yanıtını değerlendirmek amacıyla önce 2011 yılında Porceddu 2011 ve 2014 yılında Johns Hopkins Üniversitesi Hopkins kriterleri yayınlanmıştır (Marcus et al., 2014; Porceddu et al., 2011). Hopkins kriterlerinin %92 spesifite, %91 negatif prediktif değeri ve %87 doğruluk değerlerine ulaştığını gösterilmiştir (Marcus et al., 2014).

Hopkins kriterleri değerlendirmesinde primer tümör ve lenf nodları için ayrı bir değerlendirme yaparak en yüksek skoru sonuç skoru olarak ele almayı önerir (Marcus 2014). Değerlendirmede primer lezyon ve metastatik lenf nodları, ayrı ayrı internal juguler ven ve karaciğer aktivitesi ile kıyaslanır. Referans alanlardan aktivitenin az ya da çok olması ve FDG tutulumunun fokal ya da diffüz olmasıyla gruplandırılır.

Hopkins Skorlama Sistemi

1	Minimal aktivite, internal juguler venden az	Tam metabolik yanıt
2	İnternal juguler venden fazla, karaciğerden az aktivite	Olası tam metabolik yanıt
3	Diffüz aktivite (lezyon aktivitesi > karaciğer)	Olası RT sonrası enflamasyon
4	Karaciğerden fazla, orta yoğunlukta fokal aktivite	Olası persistan tümör
5	Karaciğerden fazla yoğun fokal aktivite	Persistan tümör

Amerikan Radyoloji Derneği tedavi sonrası enflamasyon ile canlı tümörün ayrımını yapmak amacıyla, 2016 yılında boyun raporlama veri sistemini sunmuştur. Yayınlarda tanımlanan dört skorlama sistemiyle ilgili, hangisinin şüpheli olguları daha başarılı tanımladığı belirsizliğini korumaktadır. Ancak tedavi sonrası değerlendirmede en önemli parametre RT sonrası görüntüleme zamanıdır. Görüntüleme için RT'den sonra en az 8 hafta

geçmesi gereklidir. Ancak değerlendirmenin 12. haftadan itibaren yapılması daha net değerlendirme yapabilmemizi sağlar.

2.6. Gelecekte Nükleer Tıp Görüntü Modaliteleri

NFK'nın yayılımın göstermek ve evrelemek amacıyla kullanılan MRG ile ilgili çok sayıda çalışma mevcut olmasına rağmen, MRG'nin prognostik değeriyle ilgili heterojen sonuçlar vardır. Prevertebral alan tutulumunun, kemik invazyonunun ve intrakranial yayılımın hastalıkta uzak metastaz ve genel sağkalım başarısızlığı ile kuvvetli ilişkili olduğu gösterilmiştir (Feng et al., 2019; Mo et al., 2012; Zhang et al., 2015). Ancak parafarengeal boşluk tutulumuyla ilgili genel sağkalım ve metastaz durumu hakkındaki görüşler netlik kazanmamıştır (Hung et al., 2020; Ng et al., 2008; Tang et al., 2014). Hastaların tedavi yönetiminin belirlenmesinde; FDG PET/BT'nin volümetrik parametreleri ve MRG'nin tümör yayılımının prognostik önemini gösteren daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Hibrit PET/MRG'nin radyolojik görüntüleme ve volümetrik değerleri aynı tetkikte sunabiliyor olması nedeni ile, baş boyun kanserlerinde tanısal değer katabileceği yönünde görüşler vardır (Becker & Zaidi, 2014). Bunun yanında yeni bir radyofarmasötik ajan olan 68 Ga-DOTA-FAPI-04 PET/MR görüntülemenin, NFK'da primer lezyonu göstermede özellikle kafa tabanı kemik invazyonu ve intrakraniyal yayılımının değerlendirilmesinde performansı, FDG PET/MR görüntülemeden daha iyi bulunmuştur (Qin et al., 2021).

Büyük boyuttaki tümörler; artan sayıda klonojenik tümör hücresi, radyorezistans ve interselüler iletişim faktörleri ile ilişkilidir (Johnson et al., 1995; Lartigau et al., 1993). Ayrıca baş-boyun skuamöz hücreli kanserlerinde hipoksinin sıklıkla görüldüğü, büyük boyutlu kitlelere neden olduğu ve kemoterapiye yanıtın az olduğu bilinmektedir. Rutin kullanımda FDG radyofarmasötiği hipoksi için bir belirteç değildir. Baş boyun kanserlerinde, en sık kullanılan hipoksi belirteçleri F-FMISO ve F-FAZA iken, diğer ajanlar, F-FETNIM, F-EF3, F-EF5, F-HX4 ve Cu-ATSM olarak söylenebilir (Fleming et al., 2015). Bu bağlamda gelecekte hipoksiyi hedefleyen PET radyofarmasötikleri ile görüntüleme, hipoksik alt hacim özelliklerini değerlendirerek kemoradyoterapiye yanıtı sınıflandırma potansiyeline sahip olabilir (Chirla & Marcu, 2016).

2.7. Nazofareks Kanserinde Klinik Bulgular

NFK'da tümörün lokal olarak farklı yayılımlar göstermesi sebebiyle, klinikte çok farklı semptomlarla prezente olabilmektedir.

NFK, sıklıkla rosenmüller fossa ve nazofarenks tavanından köken almaktadır. Bu alanlarda yer alan lezyonlar, sıklıkla uzun süre asemptomatik seyir gösterip, lokal ve/veya ilerlemiş hastalık olarak karşımıza gelebilirler (Chua et al., 2016).

Erken semptomlar ve bulgular silik olabilir ve değişkenlik gösterir. Semptomlar silik karakterde olduğu için hasta ve hekim tarafından gözden kaçabilir. NFK'da zengin submukozal lenfatik ağ yapısı sebebiyle erken dönemde boyunda lenf nodu metastazı görülebilir (%50-90). Bu sebeple NFK'da en sık görülen semptom ve bulgu %60-80 oranında boyunda kitledir. %50 vakada bilateral lenf nodu tutulumu görülmektedir (King et al., 2000).

Rosenmüller fossadan köken alan tümör Östaki tüpü açıklığını oblitere ederek, erken dönemde tek taraflı otitis mediaya neden olur. Bunun sonucunda hasta iletim tipi işitme kaybıyla başvurabilir.

NFK'nın posterolateral yayılımı sonucu, retroparotidian alan invazyonu ve bunun sonucunda burada yer alan IX., X., XI., XII. kafa çiftleri ile sempatik zincir tutulumu gelişir. Bu tutulum sonucu hastada yutma güçlüğü, yumuşak damak ve dilde paralizi ile nazone konuşma, öğürme refleksi kaybı, ses kısıklığı görülebilir. Sempatik zincir invazyonu nedeniyle Horner sendromu da bu tabloya eşlik edebilir.

Nazofarenks posterior duvarda sfenoid sinüs komşuluğu nedeniyle, nazofarenkste yer alan tümör lokal yayılım sonucu kafa tabanında yer alan foramen yapılarıyla intrakraniyal invazyon ve nörolojik tutulumu neden olabilir. Kafa tabanında yayılım için en sık kullandığı yapı, foramen laserum ve ikinci sıklıkta foramen ovaledir. Bu sebeple en sık etkilenen kraniyal sinir, foramen laserum üzerinde bulunan 6. kafa çifti abduzens siniridir. Hasta dışa bakış kısıtlılığı veya çift görme şikayeti ile prezente olabilir (Engin Kayıhan, 2003). Kafa tabanı destrüksiyonu gelişen hastalar, baş ağrısı şikayeti ile başvurabilirler.

Uzak metastaz riski, ileri nodal tutulumlarında (N3) ve T4 tümörlerde yüksek olup, en sık kemik, akciğer ve karaciğer metastazları görülmektedir (Perez & Brady, 1999).

2.8. Nazofareks Kanserinde Histopatoloji

Nazofarenksin yüzey epiteli (büyük oranda çok katlı keratin üretmeyen yassı epitel ve yalancı çok katlı siliyer kolumnar epitel), lenfoid stroması ve bağ doku komponentlerinin çeşitli yapılarda olması sebebiyle, farklı türlerde benign ve malign tümör gelişmesine yol açar (Tutar et al., 2014). Nazofarenksin en sık benign karakterli tümörü primer juvenil anjiofibrom iken, tanı alan en sık primer malign tümörü NFK'dır (Brennan, 2006).

Nazofarenks malign tümörlerinin %90'ını epidermoid veya indiferansiye karsinomları oluşturur. %10'luk kısmı lenfomalar, melanomlar, kordomalar, plazmositomlar ve minör tükrük bezlerinden kaynaklanan tümörler oluşturmaktadır (Shanmugaratnam, 1978).

NFK için 20. yüzyıl başından beri çok sayıda sınıflama yapılmıştır. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) yaptığı bu sınıflamalar sayesinde dünya genelinde standardizasyon sağlanmıştır. DSÖ sınıflaması genel olarak tümörü keratin üreten ve üretmeyen olarak ayırmaktadır. İlk uluslararası sınıflama DSÖ tarafından 1978 yılında yapılmıştır ve NFK üç grupta kategorize edilmiştir: Keratinize skuamöz hücreli, nonkeratinize ve indiferansiye (Shanmugaratnam, 1978). Ancak günümüzde çok sayıda merkez tarafından DSÖ sınıflamasının 1991'de yaptığı sınıflama kullanılmaktadır (Thompson, 2007).

NFK, DSÖ sınıflaması, 1991'de revize edilmiş olup, iki grupta kategorize edilmiştir, nonkeratinize karsinom diferansiye ve indiferansiye olarak ikiye ayrılmıştır (Thompson, 2007).

1. Keratinize skuamöz hücreli karsinom (Yassı hücreli karsinom) (DSÖ tip 1)
2. Nonkeratinize skuamöz hücreli karsinom
a. Diferansiye nonkeratinize karsinom (DSÖ tip 2)
b. İndiferansiye nonkeratinize karsinom (DSÖ tip 3)

Çocukluk çağında görülen NFK'nın çoğunu indiferansiye tip oluşturur ve EBV ile ilişkilidir. Uzak metastaz riski yüksek olmasına rağmen, radyoterapiye diğer alt tiplere göre daha iyi yanıt verir. 5 yıllık sağ kalım oranları daha iyidir. Keratinize skuamöz hücreli karsinomun, diğer tiplere oranla RT'ye duyarlılığı düşük, lokal rekürrens oranları yüksek, kür oranları görece daha düşüktür (Marks et al., 1998).

2005 yılında DSÖ sınıflaması tekrar revize edilmiştir. Bazaloid skuamöz hücreli karsinom sınıflamaya girmiştir. Bazaloid yassı hücreli karsinom, skuamöz hücreli karsinomdan daha agresif seyirlidir. Ortalama yaşam süresi kısadır (Müller & Beleites, 2000).

Non-keratinize karsinomlar endemik bölgeler için vakaların %98'ini oluşturur ve EBV ile yakın ilişkili olan alt tiptir. Non-keratinize karsinomlar bilinen üzere iki alt başlığa ayrılır. Ancak bu alt sınıflamaların tedavi yanıtı için prognostik değeri yeterli görünmemektedir.

NFK Dünya Sağlık Örgütü sınıflaması, 2005

Nazofarenks kanseri alt tipleri
1- Keratinize yassı hücreli karsinom
2- Non-keratinize yassı hücreli karsinom - diferansiye non-keratinize karsinom - indiferansiye non-keratinize karsinom
3- Bazaloid yassı hücreli karsinom

2.9 Nazofarenks Kanserinde Evreleme

Avrupa ve ABD'de UICC ile AJCC evreleme sistemi yaygın olarak kullanılırken, Hong Kong'da Ho, Çin'de Shangai ve Changsha evrelemeleri kullanılmaktadır. AJCC ve UICC evrelemesi klinik ve radyolojik verilere göre yapılmıştır.

Amerikan Birleşmiş Kanser Komitesi 8. Edisyonuna göre Nazofarenks karsinomu TNM sınıflaması ve Evre Grupları

PRİMER TÜMÖR (T)	
Tx	Primer tümör saptanamayan
T0	Primer tümör bulgusu yok ama EBV+ servikal lenf nod(lar) tutulumu
Tis	Karsinoma insitu
T1	Nazofarenks ile sınırlı TM veya Parafarengeal tutulum olmadan orofarenks ve nazal kaviteye uzanım
T2	Parafarengeal alana uzanan tümör ve/veya komşu yumuşak doku tutulumu (medial pterygoid, lateral pterygoid, prevertebral kaslar)
T3	Kafa tabanı, servikal vertebra, pterygoid kemik ve/veya paranasal sinüs tutulumu
T4	İntrakraniyal uzanım ve/veya kranial sinir, infratemporal fossa, hipofarenks, orbita, parotis bezi, lateral pterygoid kasın lateral yüzeyinin ötesinde yumuşak doku infiltrasyonu+
BÖLGESEL LENF NODLARI (N)	
NX	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemez
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	Servikal lenf nodlarında tek taraflı metastaz ve/veya retrofarengeal lenf nodlarında tek veya iki taraflı metastaz; <6 cm ve krikoid kıkırdağın kaudal sınırının üstünde
N2	Servikal lenf nodlarında bilateral metastaz; <6 cm ve krikoid kıkırdağın kaudal sınırının üstünde
N3	Servikal lenf nodlarında tek veya iki taraflı metastaz; >6 cm ve/veya krikoid kıkırdağın kaudal sınırının altına uzama
UZAK METASTAZ (M)	
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var

PROGNOSTİK EVRE GRUPLARI			
T	N	M	Evre
Tis	N0	M0	0
T1	N0	M0	I
T1, T0	N1	M0	2
T2	N0	M0	2
T2	N1	M0	2
T1, T0	N2	M0	3
T2	N2	M0	3
T3	N0	M0	3
T3	N1	M0	3
T3	N2	M0	3
T4	N0	M0	4A
T4	N1	M0	4A
T4	N2	M0	4A
Herhangi bir T	N3	M0	4A
Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1	4B

2.10 Nazofarenks Karsinomunda Tedavi

Nazofarenksin anatomik lokalizasyonu, bölgeye cerrahi ulaşım zorluğu nedeniyle primer tümör ve boyun bölgesi için radyoterapi (RT) ve/veya KRT NFK'da primer tedavi şeklidir. Tümörler çoğunlukla radyosensitifdir ancak küratif tedavi için yüksek dozlar gereklidir. Kritik yapılara komşuluğundan dolayı tedavi planlaması hassasiyet gerektirir. 1950'li yıllardan itibaren, cerrahi tedavi primer tedavi olarak değil, biyopsi amaçlı ve rekürren tümörlerde kurtarma cerrahisi olarak uygulanmaktadır.

2.11 Tedavi Öncesi Değerlendirme

Endoskopik muayene ve bu alandan alınan biyopsi sonucu ile elde edilen tanıdan sonra hastalığın yayılım durumu değerlendirilmelidir. Temel görüntüleme modaliteleri; tüm hastalar için kontrastlı MRG ve/veya kafa tabanını ile klavikula arasını içeren BT ile değerlendirmedir. Hastalık evresi Evre 3 ve 4A (özellikle N2-N3) olan, uzak metastaz

açısından klinik ve biyokimyasal profil açısından metastaz şüphesi yüksek olan hastalar için öncelikle tercih edilen, FDG PET/BT ile metastaz taramasıdır.

Evre 1 olan hastalar için metastaz taraması önerilmemektedir. Evre 2 olan hasta grubu için öneriler değişkenlik göstermektedir.

NCNN (National Comprehensive Cancer Network)'ye göre plazma EBV DNA testi önerilmektedir. Non-keratinize karsinom alt tipi gösteren olgularda EBV DNA düzeyinin prognoz, tedavi yanıtı değerlendirmesi ve relaps ekartasyonu için fayda sağladığı gösterilmiştir. Tedaviden önce, tedavi sırasında ve tedaviden sonra ölçülen plazma EBV DNA kopyalarının artmış olmasının; kötü prognoz, uzak metastaz ve hastalık kontrolünde başarısızlıkla ilişkisi saptanmıştır (Liu et al., 2015). Metastaz taraması şaibeli olan ve yüksek EBV DNA düzeyi olan evre 2 hastalarda hastalığın ileri evrede gibi sınıflandırılabileceğini gösteren yayınlar vardır. Bu durumdaki hastalara tam metastaz taraması yapılması ve tedavi protokolü için kemoterapi önerilmektedir (Leung et al., 2003). EBV DNA'yı prognoz ve relaps açısından kullanılabilir bir parametre olarak öngören farklı çalışmalar son yıllarda devam etmektedir.

Aynı şekilde PET/BT volümetrik parametlerinin prognoza katkısı son zamanların gözde konularından biridir. 2022 yılında Gihbid ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada, tedavi öncesi PET/BT görüntüleme de primer lezyondan ölçülen SUVmax, MTV ve NTR (Lezyon SUVmax/Nod SUVmax) parametrelerinin genel sağkalım, uzak metastazsız sağkalım ve progresyonsuz sağ kalım için prediktif değer olduğu görülmüştür (Gihbid et al., 2022).

2.12 Radyoterapi

Nazofarenksin anatomik lokalizasyonu ve bölgeye cerrahi ulaşım zorluğu nedeniyle primer tümör ve boyun bölgesi için radyoterapi (RT) ve/veya KRT NFK'da primer tedavi şeklidir.

Servikal lenf nodu metastazının erken evrelerde bile sık olması sebebiyle, birçok çalışmada klinik ve radyolojik olarak lenf nodu tutulumu olmayan hastalarda tüm servikal lenfatiklerin elektif olarak ışınlanması önerilmiştir.

2.13 Radyoterapide Tedavi Volümleri

GTV (Gros tümör volümü): Primer nazofarenks lezyonunu, retrofarengeal lenfadenopatiyi veya nodal tutulumu da içerecek sekildedir. Lenf nodunun boyutunun 1 cm'den büyük olması ya da santral nekroz varlığı metastaz olarak değerlendirilmelidir.

CTV (Hedeflenen klinik volüm): Gösterilebilir bir GTV içeren ve/veya şüpheli mikroskobik alanlar içerdiği düşünülen doku hacmidir.

PTV (Planlanan hedef volüm): Primer lezyon ile tutulum gösteren lenfatik yapıyı, subklinik şüpheli mikroskobik yapıyı içine alan, hasta hareketi, setup ve ışın işlemlerinden kaynaklanabilecek sapmaları içine alacak kontrol sınırlarını içermelidir.

Tedavi volümleri; spinal kord, optik sinir, hipofiz bezi, beyin parankimi, göz, beyin sapı gibi kritik organları koruyarak, temporomandibuler eklem, larenks, oral ve orafarengeal mukoza, tükürük bezleri gibi organlarla ilişkili kısa ve uzun dönemde ortaya çıkabilecek yan etkileri azaltacak şekilde hassasiyetle çözümlenmelidir.

Planlanan tedavi her gün aynı pozisyonda uygulanmalıdır. Bunun için immobilizasyonu sağlamada en çok kullanılan termoplastik malzemelerdir. Tercih edilen pozisyon supin pozisyonudur.

Radyoterapi yöntemi sıklıkla IMRT (Yoğunluk Ayarlamalı Radyoterapi)'dir. Diğer baş-boyun tümörlerinde olduğu gibi Co-60 veya 4-6 MV foton kullanılır. NFK radyosensitif olmasına rağmen, T1 tümörlerde bile 70 Gy'in üzerinde dozun gerektiği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (Teo et al., 2000). Yine Vikram ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, 67—77 Gy arası dozlar ile daha düşük dozlarla yapılan iki farklı grup karşılaştırıldığında, yüksek doz ile daha iyi sonuç elde edildiği görülmüştür (Vikram et al., 1985).

Evre 1 için tedavi: Hedeflenen klinik volüm 70 Gy olup tedavi sonuçları harikadır. Bir çalışmada uzak metastazsız sağkalım, genel sağkalım, lokorejyonel nüksüz sağ kalım içeren parametrelerde 5 yıllık %98 başarı yakalandığı gösterilmiştir (Pan et al., 2016). Bu hasta grubunda RT ilişkili geç toksisiteyi en aza indirmek, primer tedavi dışındaki diğer amaçtır.

Evre 2 için tedavi: Bu hasta grubunda kemoterapi için farklı görüşler mevcuttur. Parafarengeal uzanımı olan evre 2 hastalarda kemoterapinin kullanımı önerilmektedir. Tümörü parafarengeal uzanım gösteren hastalarda, lezyonun pterygoid ve prevertebral plexus arasındaki ilişkiden dolayı uzak metastaz riskinin yüksek olması beklenmektedir. Chen ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, evre 2 hastalarda eş zamanlı KT tedavisi eklenen hastalarda 5 yıllık genel sağ kalım, progresyonsuz sağ kalım ve uzak metastaz olmadan sağ kalımda KRT grubunda anlamlı farklılık görülürken, lokorejyonel nüksüz sağ kalımda anlamlı farklılık gözlenmemiştir (Chen et al., 2012)

Evre 3 ve 4A için tedavi: Bu iki grupta tedavi seçenekleri aynı grup gibi değerlendirilir. Ancak iki grup arasında sağ kalım oranlarında belirgin farklılıklar gözlenmektedir. Evre 3 hastalarda 5 yıllık lokorejyonel nüksüz sağkalım %90, uzak metastazsız sağkalım %86, genel sağkalım %83 iken evre 4A'da bu oranların sırasıyla %82, %76 ve %71'e gerilediği görülmektedir (Guo et al., 2019).

2.14 Kemoterapi

Radyosensitif bir tümör olarak bilinen NFK'nın aynı zamanda kemosenitif olduğu da yapılan çalışmalarda görülmüştür (Chan et al., 1998). Erken evre NFK'da radyoterapi ile başarı oranları yüksek iken, aynı durum ileri evre hastalıkta söz konusu değildir (Group & Trial, 1996). Primer tümörün ileri T evresinin lokal kontrolü ve boyun bölgesinde yaygın lenf nodu metastazının olması durumunda uzak metastaz riskinin yüksek olduğu bilinmektedir. Bu sebeple tedavi protokollerinde radyoterapiyle birlikte eşzamanlı kemoterapi de bulunmaktadır. Eş zamanlı kemoterapi protokolü sisplatin ve 5-florourasilden oluşmaktadır (Chen et al., 2012). Kemoradyoterapi tedavi seçeneği hastalığın kontrolü açısından başarılı sonuçlar verse de, akut ve ileri dönem toksisite riski fazladır. Sisplatinin en önemli yan etkileri idiyosenkrazi tipinde işitme kaybı ve periferik nöropatidir. 5-florourasil için ise ensefalopati ve akut koroner sendromdur.

NFK tedavisinde KT'nin etkinliğini değerlendiren, 1753 hastayla yapılan sekiz çalışmayı inceleyen bir metaanalizde, tedaviye indüksiyon ya da adjuvan olarak kemoterapi eklendiğinde progresyonsuz ve genel sağkalımda fark olmadığı gözlenmiştir. Ancak eş zamanlı kemoradyoterapi ile hem genel hem progresyonsuz sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edilmiştir (Baujat et al., 2006).

1999 yılında 803 hasta ile yapılan bir çalışmada, radyoterapinin tamamlanmasından sonraki 12 hafta içinde %76,8 hastada negatif sitoloji, 12. Haftada %6,9 hastada persistan hastalık olduğu görüldü. Hasta grubunun %16,3'ünde ilk pozitiflik sonrası tekrarlayan biyopsilerde, histolojide spontan gerileme izlendi. Radyoterapiden sonra geçen süre uzadıkça, pozitif sitoloji varlığı azaldı (Kwong et al., 1999). Son zamanlarda uygulama tedavi sonrası izlemde 8. haftada fiziksel muayene ve endoskopik muayene ile biyopsi alınması, 12-16. haftalar arasında ise MRG ve PET/BT ile persistan hastalık değerlendirilmesi şeklindedir. Baş ve boyun kanserlerinde persistan hastalık durumunda prognozun daha kötü ve kurtarma tedavilerinin başarısı daha düşük iken, NFK'da küratif tedavi için daha yüksek olasılık söz

konusudur. Nazofarenjektomi, radyocerrahi, stereotaktik RT, IMRT, brakiterapi veya cerrahi ve radyoterapi kombinasyonu tedavi seçenekleri arasındadır.

Hastalığın rezektabl olduğu durumlarda cerrahi yaklaşım tercih edilebilir. 11 hastaya salvaj nazofarenjektomi uygulanan bir çalışmada, 6 hastanın en az 4 yıllık takip süresinde hastaliksız ve hayatta olduğu gösterilmiştir (Bridger et al., 2005). Ancak persistan gösteren geniş hacimli lezyonlar özellikle sfenoid tutulum, kavernoöz sinüs invazyonu ve eş zamanlı servikal metastatik lenf nodu varlığı yapılan cerrahinin başarısızlıkla sonuçlanmasına sebep olabilir.

2.15 Tedavi Sonrası Takip

Lokal, bölgesel ve uzak metastaz takibinin yanı sıra izlemin bir başka amacı da tedavi komplikasyonlarının yakın takibidir. Güncel pratikte uygulama, en az 5 yıllık süre içerisinde hastaların her 6- 12 ayda bir klinik ve endoskopik muayene yapılmasıdır. Bununla birlikte kontrollerde MRG planlanmalıdır. Tiroid fonksiyon testleri 1, 2 ve 5. yılda çalışılmalıdır. NFK'da nüks olgularının bir kısmı (%8-10) tedaviden 5 yıl sonraki dönemde görüldüğü için, takip hayat boyu olmalıdır. Plazmada artmış EBV DNA düzeyi nüksün erken teşhisinde fayda sağladığından, muayene ve görüntülemelere EBV DNA izlemi de eklenmesi önerilmektedir.

MRG ile takip her zaman net sonuçlar vermeyebilir. Özellikle radyoterapi sonrası fibroz/nekroz ayrımında yetersiz kalabilmektedir. Lokal nüksü saptamada FDG PET/BT'nin MRG'ye daha üstün olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur ve aynı zamanda uzak metastaz arama konusunda katkı sağlamaktadır. Ancak tedavi sonrası ilk 12 haftada inflamasyon nedeniyle yalancı pozitiflikler olabilmektedir.

2.16 Tedavinin Yan Etkileri

2.16.1 Erken Dönem Yan Etkiler

RT sonrası akut yan etkiler değerlendirildiğinde ilk sırada mukozit yer almaktadır. Mukozit ile birlikte hastanın oral alımında bozulmalar ve beraberinde gelişen kilo kaybı tedavi başarısını olumsuz etkileyebilir. Ayrıca mukozit tablosuna enfeksiyon da eklenebilir. Doz sınırlayıcı bir faktör olarak değerlendirilip tedaviye ara verilmesi sekonder olarak tedavi başarısızlığına yol açabilir. Mukozit tedavisinde sukralfat, antioksidanlar, prostaglandinler ve antimikrobiyal ilaçlar kullanılmaktadır. Mukozit dışında, kserostomi, halsizlik, bulantı-kusma, cilt reaksiyonları gibi akut döneme ait yan etkiler de sık görülmektedir. Ancak bu semptom ve bulgular destek tedavilerle gerilemektedirler.

2.16.2 Geç Dönem Yan Etkiler

Kserostomi, işitme bozukluğu, yumuşak doku veya temporal lob nekrozları, kanial sinir felçleri, yumuşak doku fibrozisi, spinal kord miyelopatisi, endokrin bozukluklar, disfaji, dental hasar ve sekonder maligniteler geç dönem toksisiteler grubunda yer alırlar. Geç dönem yan etkiler, yaşam kalitesini bozmakla birlikte, yaşamı tehdit eden reaksiyonlara sebebiyet verebilir (Sumitsawan et al., 2009). Geç dönem yan etkilerin görülme oranları; hedeflenen klinik volüm tayini, RT tekniği, dozu ve fraksiyonuna bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Yapılan çalışmalarda geç dönem toksisiteler için IMRT tekniğinin görece daha güvenli olduğunu gösterilmektedir (Lastrucci et al., 2017). Kserostomi en sık görülen akut ve geç dönem yan etkidir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 2023/4168 sayılı kararı ile yapıldı.

3.1. Hasta Seçimi

Bu retrospektif çalışmaya, histopatolojik olarak NFK tanısı alıp, radyasyon onkolojisi tarafından definitif tedavisi yapılan, Mayıs 2010-Temmuz 2021 tarihleri arasında, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda tedavi öncesi evreleme amacıyla FDG PET/BT görüntülemesi yapılan toplam 62 hasta dahil edilmiştir.

Düzenli takibe gelen hastaların bilgileri, PET/BT kliniğinde görüntüleme öncesi hastadan ve/veya hasta yakınlarından alınan anamnez formundan, NEÜ Meram Tıp Fakültesi hastane bilgi sistemi ve görüntüleme sisteminden (ENLİL), radyasyon onkoloji kliniğinin arşivinden elde edildi. Takip sürecinde sağkalım için gerektiğinde hastalar telefonla aranarak bilgi alındı. Hastaların demografik özellikleri, sigara-alkol kullanım durumu, klinik prezentasyonu not edildi. Hastaların histopatolojik özellikleri kaydedildi. Hastaların nihai evresine FDG PET/BT sonrasında, AJCC'nin 8. Edisyonuna göre TNM sınıflamasıyla karar verildi.

18 yaşın altındaki hastalar, düzenli takiplere gelmeyen veya takip süresi 6 ayın altında kalan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastanemiz arşivinden elde edilen bilgiler doğrultusunda, NFK tanısı öncesi malignite hikayesi olan veya survi sırasında ikinci primer hastalık saptanan hastalar ile uzak metastaz saptanan hastalar çalışmaya alınmadı. Ayrıca FDG PET/BT görüntülemesine ulaşılamayan veya volümetrik parametrelerin ölçümü beyin komşuluğu nedeniyle yapılamayan hastalar çalışmaya alınmadı.

3.2 Hasta Hazırlığı

NEÜ Meram Tıp Fakültesi'nde yapılan FDG PET/BT çekimleri, Siemens Biograph 6 True Point PET/BT cihazı kullanılarak yapıldı.

Hastalar aydınlatılmış onam formu ile bilgilendirilip, onamları alındı. Radyasyon güvenliği hakkında bilgi verildi. Görüntüleme protokolü anlatıldı. Görüntüleme için en az 6 saat açlık süresi olması, 24 saat öncesinden ağır egzersizlerden kaçınması gerekliliği anlatıldı. Diyabet tanılı hastaların glukoz düzeyinin regüle olması istendi. Enjeksiyon öncesi plazma glukoz düzeyi 200 mg/dL'nin altında ise enjeksiyon yapıldı. Enjeksiyondan görüntüleme zamanına kadar konuşmaması, mümkün olduğunca hareketsiz kalması istendi. Hastaların görüntüleme öncesinde buldukları bekleme odasının sıcaklığı optimal düzeyde tutuldu. FDG dozu 7-12 mCi şeklinde intravenöz olarak enjekte edildi. Hastaların üriner

aktivitesini azaltmak için çekim öncesinde miksiyon yapmaları istendi. Standart tüm vücut görüntüleme protokolü, verteks ve uyluk proksimali arasında kalan kesimleri içerecek şekilde görüntüleme yapıldı.

3.3 Görüntüleme Protokolü

Hastaların görüntülemesi enjeksiyon sonrası yaklaşık 60. dakikada PET/BT cihazıyla yapıldı. Standart tüm vücut görüntüleme protokolü olan verteks ve uyluk proksimali arasında kalan kesimleri içerecek şekilde, supin pozisyonda görüntüleme yapıldı. Görüntüleme, her yatak pozisyonu 3 dakika olacak şekilde toplam 6-7 yatak pozisyonunda ve 128x128 matriste yapıldı. BT komponenti hem anatomik lokalizasyon amaçlı hem de atenüasyon düzeltme için kullanılmıştır. Görüntüler Siemens PET/BT iş istasyonunda rekonstrükte edilerek, koronal, sagittal ve transaksiyel düzlemlerde kaydedilmiştir.

3.4 Bulguların Değerlendirilmesi

3.4.1 FDG PET/BT’de Görsel Değerlendirme ve Semikantitatif Analiz

Görüntüler bir öğretim üyesi ve bir araştırma görevlisi birlikte ortak karar alınarak değerlendirildi. Görüntülerde atenüasyon düzeltmesi yapılmıştır. Çevre ve fizyolojik tutulumdan ayırt edilen rölatif veya yoğun artmış aktivite tutulumu olanlar, anatomik lokalizasyon amacıyla düşük dozlu BT incelemeyle birlikte değerlendirilmiştir. Pozitif tutulum gösteren lezyonlara ilgi alanı çizildi. Tümoral lezyon ve/veya lenf nodu sınırları, fizyolojik tutulum gösteren çevre dokular ilgi alanına girmeyecek şekilde, koronal, sagittal ve aksiyel kesitlerden kontrolü yapılarak manuel olarak volümetrik ilgi alanları (VOI) çizilerek belirlenmiştir. İlgi alanı lezyonun ve/veya lenf nodunun sınırlarını tamamen kaplayacak şekilde çizildi. VOI sınırları içinde kalan alanın SUVmax, SUVmean değerleri ölçüldü. MTV, seçilen ilgi alanındaki SUV max değerinin belli bir oranından itibaren uptake gösteren hacmi işaret eder. Bu oran için SUV değerinin 2,5’ten daha yoğun olan alanlar otomatik olarak çizildi ve MTV’yi tanımlamak için kullanıldı. MTV, Siemens firmasına ait yazılım programı kullanılarak primer tümörde ve birden çok lenf nodu varlığında SUVmax değeri en yüksek olan lenf nodunda, , tüm pikseller dahil olacak şekilde konturlama ile hesaplanmıştır. MTV birimi olarak ‘cm³’ kullanılmıştır. VOI içinde kalan alanın ortalama SUV değeri olan SUVmean ile MTV değerinin çarpımı ile, lezyonun glikolitik aktivitesi olan TLG hesaplanmıştır. TLG birimi olarak “gr” kullanılmıştır.

3.5 Histopatolojik Veriler

Hastanemizin hasta bilgi sistemi (ENLİL) üzerinden, hastaların histopatolojik tanıları değerlendirildi. İncelenen raporlarda patolojik tanı ve alt tipi analiz edildi. Çalışmaya alınan hiçbir hastada ikinci malignite tanısı olmadığı netleştirildi.

4.BULGULAR

Çalışmadan elde edilen verilerin özetlenmesinde tanımlayıcı istatistikler sürekli (sayısal) değişkenler için dağılıma bağlı olarak *ortalama ± standart sapma* veya *medyan, minimum ve maksimum* olarak tablo halinde verildi. Kategorik değişkenler *sayı ve yüzde* olarak özetlendi. Sayısal değişkenlerin normallik durumları; *Shapiro-Wilk, Kolmogorov-Smirnov* ve *Anderson-Darling* testleri ile kontrol edildi.

Gruplara göre kategorik değişkenler arasındaki farklılık karşılaştırmalarında beklenen gözelerin 5 ve üzerinde olan 2x2 tablolarda *Pearson Ki-Kare*, beklenen gözelerin 5'in altında olduğu tablolarda ise *Fisher's Exact Test* kullanılırken, beklenen gözelerin 5'in altında olduğu RxC tablolarda ise *Fisher Freeman Halton test* kullanıldı.

Bağımsız iki grup karşılaştırmalarında; sayısal değişkenlerin normal dağılım gösterdiği durumlarda *Independent Samples T-Test*, sayısal değişkenlerin normal dağılım göstermediği durumlarda ise *Mann Whitney U test* kullanıldı.

Genel sağkalım, takipte uzak metastazsız sağkalım ve Lokorejyonel nüksüz sağkalım gelişimini etkileyen faktörler, tek değişkenli ve çok değişkenli Cox oransal Hazard regresyon modeli ile değerlendirildi.

ROC (Receiver operating characteristic) eğrisi analizi ile Genel sağkalım, takipte uzak metastazsız sağkalım ve Lokorejyonel nüksüz sağkalım ayrımı için Primer lezyon SUV max, Primer lezyon MTV, Lenf nodu SUV max ve Lenf nodu MTV değişkenleri ile ilişkisi incelendi. DeLong yöntemi kullanılarak Youden's indeksi ile optimal kesim değeri, %95 güven aralığı ve eğri altında kalan alan (AUC) hesaplandı.

İstatistiksel analizler *Jamovi (Version 2.3.24.0)* ve *JASP (Version 0.17.1)* programları ile yapılmış olup ve istatistik analizlerde anlamlılık düzeyi 0.05 (p-value) olarak dikkate alındı.

Tablo 1. Nazofarenks Karsinomu olan hastalarda demografik, klinik ve görüntüleme parametrelerine dair tanımlayıcı istatistikler

	Overall (n=62)
Yaş	49,6 ± 14,1
Cinsiyet	
Kadın	12 (19,4)
Erkek	50 (80,6)
Sigara kullanımı, evet	28 (45,2)
Alkol kullanımı, evet	1 (1,6)
Grade	
Keratinize	12 (19,4)
Diferansiye, Non-Keratinize	9 (14,5)
İndiferansiye, Non-Keratinize	41 (66,1)
T	
T1	18 (29,0)
T2	27 (43,5)
T3	6 (9,7)
T4	11 (17,7)
N	
N0	9 (14,5)
N1	9 (14,5)
N2	32 (51,6)
N3a	10 (16,1)
N3b	2 (3,2)
Evre	
Evre 1	3 (4,8)
Evre 2	11 (17,7)
Evre 3	28 (45,2)
Evre 4A	20 (32,3)
Primer lez SUVmax	13,7 ± 6,0
Primer lez SUVmean	5,5 ± 1,4
Primer lez TLG	131,7 [4,0 – 737,9]
Primer lez MTV	23,7 [1,2 – 125,1]
LN SUVmax	12,7 ± 6,9
LN SUVmean	5,8 ± 2,1
LN TLG	78,5 [0,8 – 1361,9]
LN MTV	14,2 [0,3 – 125,8]
NTR	0,9 [0,1 – 5,4]
Genel Sağkalım Süresi (ay)	48,5 [6,4 – 143,2]
Progresyonsuz Sağkalım Süresi (ay)	38,7 [6,4 – 143,2]
Lokorejyonel Nüksüz Sağkalım Süresi (ay)	45,1 [6,4 – 143,2]
Uzak Metastazsız Sağkalım Süresi (ay)	43,3 [6,4 – 143,2]
Sağkalım	
Yaşıyor	44 (71,0)
Ex	18 (29,0)
Lokorejyonel nüks, var	6 (9,7)
Takipte uzak metastaz, var	9 (14,5)

Tanımlayıcı istatistikler kategorik değişkenler için sayı (yüzde); sayısal değişkenler için ortalama±standart sapma ve medyan[min-maks] şeklinde verildi.

Araştırmaya 62 hasta dahil edilmiştir. Hastaların yaş ortalaması $49,6 \pm 14,1$ di. Hastaların 50'si (%80.6) erkek, 28'i (%45.2) sigara içiyordu. Alkol kullanan 1 (%1.6) hasta vardı. Tümör grade'ine göre 12 hasta (%19.4) keratinize, 9 (%14.5) hasta diferansiye-non-keratinize, 41 (%66.1) hasta ise indifransiye-non keratinize olarak raporlanmıştı. Hastaların 18'i (%29) T1 evresinde, 27'si (%43.5) T2 evresinde, 6'sı (%9.7) T3 evresinde ve 11'i (%17.7) ise T4 evresindeydi. N evrelemesine göre ise 9 (%14.5) hasta N0, 9 hasta (%14.5), 32 (%51.6) hasta N2, 10 (%16.1) hasta N3a ve 2 (%3.2) hasta ise N3b olarak sınıflanmıştı. Tümör büyüklüğü ve lenf nodu tutulumuna göre genel olarak bakıldığında ise hastaların 3'ü (%4.8) evre 1, 11'i (%17.7) evre 2, 28'i (%45.2) evre 3 ve 20'si (%32.3) evre 4A olarak sınıflanmıştı (Tablo 1).

Volümetrik FDG PET/BT parametreleri dikkate alındığında primer lezyon SUVmax $13,7 \pm 6,0$, primer lezyon SUVmean $5,5 \pm 1,4$ olarak saptandı. Primer lezyon TLG ve MTV için ortanca değerler sırasıyla 131.7 ve 23.7'idi. LN SUV max değeri $12,7 \pm 6,9$, LN SUV mean değeri ise $5,8 \pm 2,1$ olarak gözlemlendi. LN TNG ve LN MTV için ortanca değerler sırasıyla 78.5 ve 14.2 idi. NTR değeri ise 0.9 saptandı (Tablo 1).

Ortanca değerler genel sağkalım süresi için 48.5 ay, progresyonsuz sağkalım süresi için 38.7 ay, lokorejyonel nüksüz sağkalım süresi için 45.1 ay ve uzak metastazsız sağkalım süresi için ise 43.3 ay idi. Takip süresi içinde hastaların 44'ü (%71) sağken, 18 (%29) hasta ex olmuştu. 6 (%9.7) hastada lokorejyonel nüks ve 9 (%14.5) hastada ise takiplerde uzak metastaz gözlenmişti. Genel sağkalım süresi için ortanca değer 1437 gün, nükse kadar geçen süre için ortanca değer 1348 gün, metastaz süresi için ortanca değer 1299.5 gündü (Tablo 1).

Tablo 2: Nazofarenks Karsinomu olan hastalarda demografik, klinik ve görüntüleme parametrelerinin hayatta kalan ve ex olan hastalar arasında karşılaştırılması

	Genel Sağkalm		P
	Sağ (n=44)	Ex (n=18)	
Yaş	48,0 [19,0 – 81,0]	53,5 [18,0 – 85,0]	0,281*
Cinsiyet			
Kadın	9 (20,5)	3 (16,7)	0,999**
Erkek	35 (79,5)	15 (83,3)	
Sigara kullanımı, evet	19 (43,2)	9 (50,0)	0,835**
Alkol kullanımı, evet	1 (2,3)	0 (0,0)	0,999**
Grade			
Keratinize	7 (15,9)	5 (27,8)	0,468**
Diferansiye, Non-Keratinize	6 (13,6)	3 (16,7)	
İndiferansiye, Non-Keratinize	31 (70,5)	10 (55,6)	
T			
T1	15 (34,1)	3 (16,7)	0,413**
T2	18 (40,9)	9 (50,0)	
T3	3 (6,8)	3 (16,7)	
T4	8 (18,2)	3 (16,7)	
N			
N0	7 (15,9)	2 (11,1)	0,731**
N1	7 (15,9)	2 (11,1)	
N2	20 (45,5)	12 (66,7)	
N3a	8 (18,2)	2 (11,1)	
N3b	2 (4,5)	0 (0,0)	
Evre			
Evre 1	3 (6,8)	0 (0,0)	0,132**
Evre 2	10 (22,7)	1 (5,6)	
Evre 3	16 (36,4)	12 (66,7)	
Evre 4A	15 (34,1)	5 (27,8)	
Evre			
Evre 1, 2	13 (29,5)	1 (5,6)	0,057**
Evre 3	16 (36,4)	12 (66,7)	
Evre 4A	15 (34,1)	5 (27,8)	
Primer lez SUVmax	11,9 [4,2 – 27,2]	15,1 [4,4 – 27,7]	0,438*
Primer lez SUVmean	5,2 [3,0 – 7,9]	5,6 [3,0 – 8,9]	0,631*
Primer lez TLG	127,4 [4,0 – 456,0]	156,2 [11,8 – 737,9]	0,232*
Primer lez MTV	22,7 [1,2 – 63,1]	29,6 [3,9 – 125,1]	0,167*
LN SUVmax	10,2 [3,1 – 32,0]	14,9 [3,1 – 28,1]	0,066*
LN SUVmean	5,3 [2,8 – 10,8]	6,6 [2,8 – 10,3]	0,139*
LN TLG	75,0 [0,8 – 1361,9]	108,8 [0,8 – 876,2]	0,432*
LN MTV	12,7 [0,3 – 125,8]	15,0 [0,3 – 110,9]	0,664*
NTR	0,8 [0,1 – 1,9]	1,0 [0,3 – 5,4]	0,301*
Genel Sağkalm Süresi (ay)	62,1 [13,5 – 143,2]	33,5 [6,4 – 95,6]	0,015*
Progresyonsuz Sağkalm Süresi (ay)	57,0 [12,0 – 143,2]	20,3 [6,4 – 85,6]	<0,001*
Lokorejyonel Nüksüz Sağkalm Süresi (ay)	57,0 [12,0 – 143,2]	31,3 [6,4 – 85,6]	0,007*
Uzak Metastazsız Sağkalm Süresi (ay)	62,1 [13,5 – 143,2]	26,1 [6,4 – 95,6]	0,001*
Lokorejyonel nüks durumu, var	2 (4,5)	4 (22,2)	0,054**
Takipte uzak metastaz, var	0 (0,0)	9 (50,0)	<0,001**

Tanımlayıcı istatistikler kategorik değişkenler için sayı (yüzde); sayısal değişkenler için medyan[*min*-maks] şeklinde verildi.

*. Mann-Whitney U test.

**. Pearson Chi-Square, Fisher's Exact veya Fisher Freeman Halton test.

Genel sağkalım açısından dikkate alındığında takip süresinde hayatta olan ex olan hastalar arasında yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, alkol kullanımı, tümör grade, T evresi, N evresi, Evreleme, primer lezyon SUVmax, primer lezyon SUVmean, primer lezyon TLG, primer lezyon MTV, LN SUVmax, LN SUVmean, LN TLG, LN MTV ve NTR değerleri bakımından anlamlı fark gözlenmedi (her biri için $p>0.05$). Genel sağkalım, progresyonsuz sağkalım, lokorejyonel nüksüz sağkalım ve uzak metastazsız sağkalım süreleri hayatta kalan hastalarda ex olan hastalara göre anlamlı biçimde daha yüksekti (her biri için $p<0.05$). Takiplerde uzak metastaz oranları ex olan hastalarda anlamlı biçimde daha yüksekti ($p<0.001$) (Tablo 2).

Tablo 3: Nazofarenks Karsinomu olan hastalarda demografik, klinik ve görüntüleme parametrelerinin takipte uzak metastaz varlığına göre karşılaştırılması

	Takipte uzak metastaz		P
	Yok (n=53)	Var (n=9)	
Yaş	49,0 [19,0 – 81,0]	47,0 [18,0 – 85,0]	0,631*
Cinsiyet			
Kadın	11 (20,8)	1 (11,1)	0,675**
Erkek	42 (79,2)	8 (88,9)	
Sigara kullanımı, evet	24 (45,3)	4 (44,4)	0,999**
Alkol kullanımı, evet	1 (1,9)	0 (0,0)	0,999**
Grade			
Keratinize	9 (17,0)	3 (33,3)	0,213**
Diferansiye, Non-Keratinize	7 (13,2)	2 (22,2)	
İndiferansiye, Non-Keratinize	37 (69,8)	4 (44,4)	
T			
T1	16 (30,2)	2 (22,2)	0,331**
T2	21 (39,6)	6 (66,7)	
T3	5 (9,4)	1 (11,1)	
T4	11 (20,8)	0 (0,0)	
N			
N0	9 (17,0)	0 (0,0)	0,208**
N1	9 (17,0)	0 (0,0)	
N2	24 (45,3)	8 (88,9)	
N3a	9 (17,0)	1 (11,1)	
N3b	2 (3,8)	0 (0,0)	
Evre			
Evre 1	3 (5,7)	0 (0,0)	0,065**
Evre 2	11 (20,8)	0 (0,0)	
Evre 3	20 (37,7)	8 (88,9)	
Evre 4A	19 (35,8)	1 (11,1)	
Evre			

Evre 1, 2	14 (26,4)	0 (0,0)	0,013**
Evre 3	20 (37,7)	8 (88,9)	
Evre 4A	19 (35,8)	1 (11,1)	
Primer lez SUVmax	12,0 [4,2 – 27,2]	16,6 [4,4 – 27,7]	0,542*
Primer lez SUVmean	5,2 [3,0 – 8,3]	6,0 [3,0 – 8,9]	0,719*
Primer lez TLG	141,9 [4,0 – 737,9]	108,8 [11,8 – 572,8]	0,834*
Primer lez MTV	23,8 [1,2 – 125,1]	23,3 [3,9 – 76,9]	0,873*
LN SUVmax	10,9 [3,1 – 32,0]	18,9 [7,3 – 28,1]	0,008*
LN SUVmean	5,4 [2,8 – 10,8]	7,5 [4,1 – 10,3]	0,036*
LN TLG	71,8 [0,8 – 1361,9]	112,5 [24,3 – 876,2]	0,051*
LN MTV	12,0 [0,3 – 125,8]	18,0 [5,7 – 110,9]	0,088*
NTR	0,8 [0,1 – 1,9]	1,2 [0,8 – 5,4]	0,022*
Genel Sağkalım Süresi (ay)	56,3 [6,4 – 143,2]	33,5 [16,5 – 53,0]	0,045*
Progresyonsuz Sağkalım Süresi (ay)	48,3 [6,4 – 143,2]	14,7 [7,5 – 43,4]	0,002*
Lokorejyonel Nüksüz Sağkalım Süresi (ay)	48,3 [6,4 – 143,2]	32,0 [16,5 – 53,0]	0,074*
Uzak Metastazsız Sağkalım Süresi (ay)	56,3 [6,4 – 143,2]	14,7 [7,5 – 43,4]	0,001*
Sağkalım durumu			
Sağ	44 (83,0)	0 (0,0)	<0,001**
Ex	9 (17,0)	9 (100,0)	
Lokorejyonel nüks, var	5 (9,4)	1 (11,1)	0,999**

Tanımlayıcı istatistikler kategorik değişkenler için sayı (yüzde); sayısal değişkenler için medyan[*min-maks*] şeklinde verildi.

*. Mann-Whitney U test.

** . Pearson Chi-Square, Fisher's Exact veya Fisher Freeman Halton test.

Takip süresince metastaz varlığı dikkate alındığında metastazı olan ve olmayan hastalar arasında yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, alkol kullanımı, tümör grade, T evresi, N evresi, genel evrelemesi, primer lezyon SUV max, primer lezyon SUVmean, primer lezyon TLG, primer lezyon MTV, LN MTV, lokorejyonel nüksüz sağkalım süresi, lokorejyonel nüks varlığı bakımından anlamlı fark saptanmamıştır (her biri için $p>0.05$) (Tablo 3).

Takiplerde uzak metastazı olan hastalarda evre 3 daha sık gözlenirken, evre 1, 2 ve 4A ise daha nadir gözlenmiştir ($p=0.013$). LN SUVmax, LN SUVmean değerleri takiplerde uzak metastazı olan hastalarda anlamlı biçimde daha yüksek saptanmıştır (her biri için $p<0.05$).

Genel sağkalım, progresyonsuz sağkalım, uzak metastazsız sağkalım süreleri takiplerde uzak metastazı olmayan hastalarda anlamlı biçimde daha yüksek saptanmıştır (her biri için $p<0.05$).

NTR değerleri ise takiplerde uzak metastazı olmayan hastalarda olan hastalara göre anlamlı biçimde daha düşüktü ($p=0.022$). Takiplerde uzak metastazı olmayan hastalarda sağkalım oranları uzak metastazı olan hastalara göre anlamlı biçimde daha yüksekti ($p<0.001$) (Tablo 3).

Tablo 4: Nazofarenks Karsinomu olan hastalarda demografik, klinik ve görüntüleme parametrelerinin lokorejyonel nüks varlığına göre karşılaştırılması

	Lokorejyonel nüks		p
	Yok (n=56)	Var (n=6)	
Yaş	48,5 [18,0 – 85,0]	45,0 [31,0 – 57,0]	0,384*
Cinsiyet			
Kadın	11 (19,6)	1 (16,7)	0,999**
Erkek	45 (80,4)	5 (83,3)	
Sigara kullanımı, evet	24 (42,9)	4 (66,7)	0,396**
Alkol kullanımı, evet	1 (1,8)	0 (0,0)	0,999**
Grade			
Keratinize	11 (19,6)	1 (16,7)	0,350**
Diferansiye, Non-Keratinize	7 (12,5)	2 (33,3)	
İndiferansiye, Non-Keratinize	38 (67,9)	3 (50,0)	
T			
T1	17 (30,4)	1 (16,7)	0,868**
T2	24 (42,9)	3 (50,0)	
T3	5 (8,9)	1 (16,7)	
T4	10 (17,9)	1 (16,7)	
N			
N0	8 (14,3)	1 (16,7)	0,832**
N1	8 (14,3)	1 (16,7)	
N2	28 (50,0)	4 (66,7)	
N3a	10 (17,9)	0 (0,0)	
N3b	2 (3,6)	0 (0,0)	
Evre			
Evre 1	3 (5,4)	0 (0,0)	0,795**
Evre 2	10 (17,9)	1 (16,7)	
Evre 3	24 (42,9)	4 (66,7)	
Evre 4A	19 (33,9)	1 (16,7)	
Evre			
Evre 1, 2	13 (23,2)	1 (16,7)	0,566**
Evre 3	24 (42,9)	4 (66,7)	
Evre 4A	19 (33,9)	1 (16,7)	
Primer lez SUVmax	12,4 [4,2 – 27,7]	15,2 [7,7 – 23,4]	0,446*
Primer lez SUVmean	5,2 [3,0 – 8,9]	6,5 [4,2 – 8,3]	0,216*
Primer lez TLG	123,5 [4,0 – 492,2]	335,7 [60,6 – 737,9]	0,116*
Primer lez MTV	23,5 [1,2 – 65,1]	43,5 [12,8 – 125,1]	0,146*
LN SUVmax	11,8 [3,1 – 32,0]	13,7 [5,2 – 18,9]	0,680*
LN SUVmean	5,6 [2,8 – 10,8]	5,9 [3,3 – 6,6]	0,987*
LN TLG	85,1 [0,8 – 1361,9]	68,7 [4,1 – 224,8]	0,635*
LN MTV	14,3 [0,3 – 125,8]	11,7 [1,2 – 34,1]	0,635*
NTR	0,9 [0,1 – 5,4]	1,0 [0,6 – 1,1]	0,825*
Genel Sağkalım Süresi (ay)	48,5 [6,4 – 143,2]	48,2 [33,4 – 95,6]	0,905*
Progresyonsuz Sağkalım Süresi (ay)	43,3 [6,4 – 143,2]	34,6 [12,0 – 47,0]	0,225*
Lokorejyonel Nükssüz Sağkalım Süresi (ay)	48,5 [6,4 – 143,2]	34,6 [12,0 – 47,0]	0,111*
Uzak Metastazsız Sağkalım Süresi (ay)	43,3 [6,4 – 143,2]	46,2 [32,0 – 95,6]	0,868*
Sağkalım durumu			
Sağ	42 (75,0)	2 (33,3)	0,054**
Ex	14 (25,0)	4 (66,7)	

Takipte uzak metastaz, var	8 (14,3)	1 (16,7)	0,999**
-----------------------------------	----------	----------	---------

Tanımlayıcı istatistikler kategorik değişkenler için sayı (yüzde); sayısal değişkenler için medyan[min-maks] şeklinde verildi.

*. Mann-Whitney U test.

** . Pearson Chi-Square, Fisher's Exact veya Fisher Freeman Halton test.

NFK olan hastalarda demografik, klinik ve görüntüleme parametrelerinin hiçbirisinde lokorejyonel nüksü olan ve olmayan hastalar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (her biri için $p>0.05$) (Tablo 4).

Tablo 5. Primer lezyondan ve metastatik lenf nodundan elde edilen volümetrik görüntüleme değerlerine göre genel sağkalım için COX regresyon analizi

	Hazard Oranı (%95GA)	P değeri	Düzeltilmiş Hazard Oranı (%95GA)	Düzeltilmiş P değeri
Primer lezyon SUVmax	1,02 (0,95 – 1,11)	0,544	0,99 (0,75 – 1,31)	0,946
Primer lezyon SUVmean	1,11 (0,79 – 1,57)	0,542	1,68 (0,26 – 11)	0,589
Primer lezyon TLG	1 (1 – 1)	0,293	0,99 (0,96 – 1,02)	0,567
Primer lezyon MTV	1,01 (0,99 – 1,03)	0,298	1,06 (0,89 – 1,26)	0,531
NTR	1,4 (0,86 – 2,25)	0,173	1,91 (0,45 – 8,14)	0,383
Lenf nodu SUVmax	1,07 (0,99 – 1,15)	0,071	1,26 (0,92 – 1,73)	0,151
Lenf nodu SUVmean	1,13 (0,88 – 1,44)	0,341	0,54 (0,19 – 1,49)	0,230
Lenf nodu TLG	1 (1 – 1)	0,907	1 (0,97 – 1,02)	0,718
Lenf nodu MTV	1 (0,98 – 1,02)	0,940	1,02 (0,85 – 1,22)	0,832

Genel sağkalım üzerinde yordayıcı etkileri incelendiğinde hiçbir volümetrik görüntüleme parametresinin sağkalımı yordama bakımından anlamlı etkisi olmadığı saptanmıştır (her biri için $p>0.05$) (tablo 5).

Tablo 6. Primer lezyondan elde edilen ve metastatik lenf nodundan elde edilen volümetrik görüntüleme değerlerine göre takipte uzak metastazsız sağkalım için COX regresyon analizi

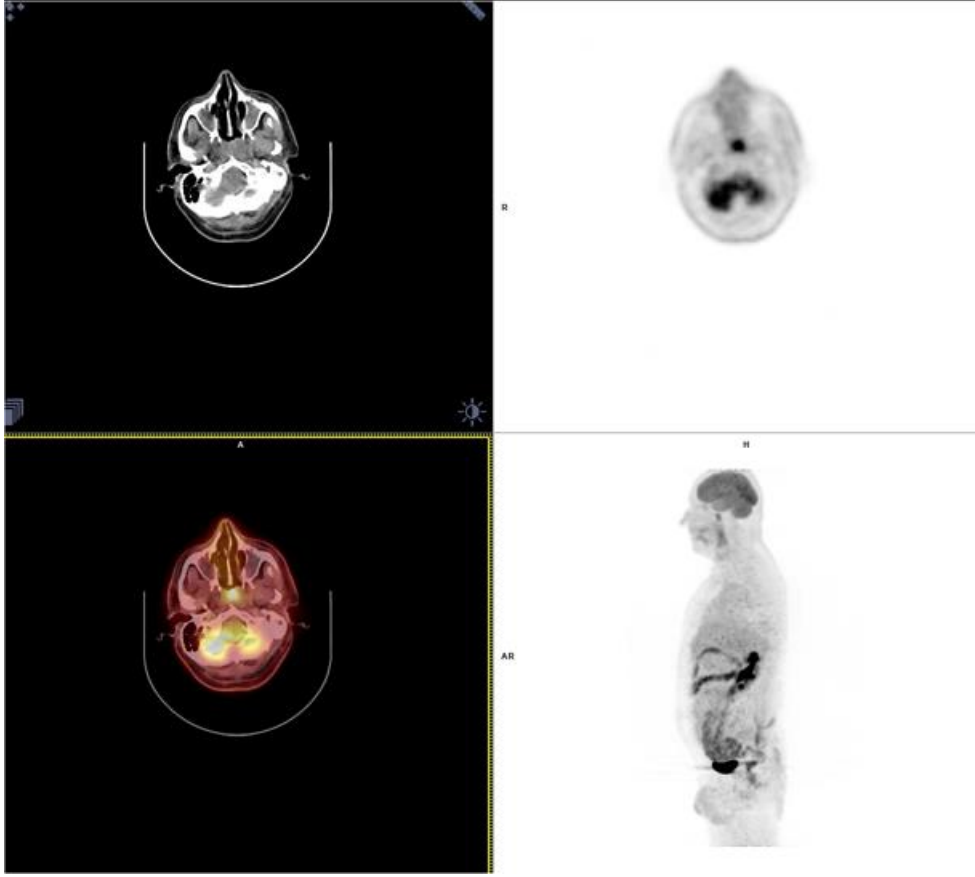
	Hazard Oranı (%95GA)	P değeri	Düzeltilmiş Hazard Oranı (%95GA)	Düzeltilmiş P değeri
Primer lezyon SUVmax	1,02 (0,92 – 1,13)	0,751	0,94 (0,58 – 1,5)	0,781
Primer lezyon SUVmean	1,05 (0,66 – 1,67)	0,839	0,76 (0,04 – 13,02)	0,853
Primer lezyon TLG	1 (1 – 1)	0,846	1,01 (0,97 – 1,05)	0,744
Primer lezyon MTV	1 (0,97 – 1,03)	0,885	0,96 (0,74 – 1,23)	0,726
NTR	4,06 (1,33 – 12,41)	0,014	1,73 (0,11 – 27,8)	0,699
Lenf nodu SUVmax	1,14 (1,04 – 1,24)	0,003	1,61 (0,93 – 2,77)	0,089
Lenf nodu SUVmean	1,33 (1 – 1,77)	0,050	0,36 (0,07 – 1,78)	0,208
Lenf nodu TLG	1 (1 – 1)	0,324	0,99 (0,96 – 1,02)	0,651
Lenf nodu MTV	1,01 (0,99 – 1,03)	0,195	1,06 (0,83 – 1,36)	0,651

Takiplerde uzak metastaz üzerinde yordayıcı etkileri incelendiğinde hiçbir volümetrik görüntüleme parametresinin takipte uzak metastazı yordama bakımından anlamlı etkisi olmadığı saptanmıştır (her biri için $p>0.05$) (tablo 6).

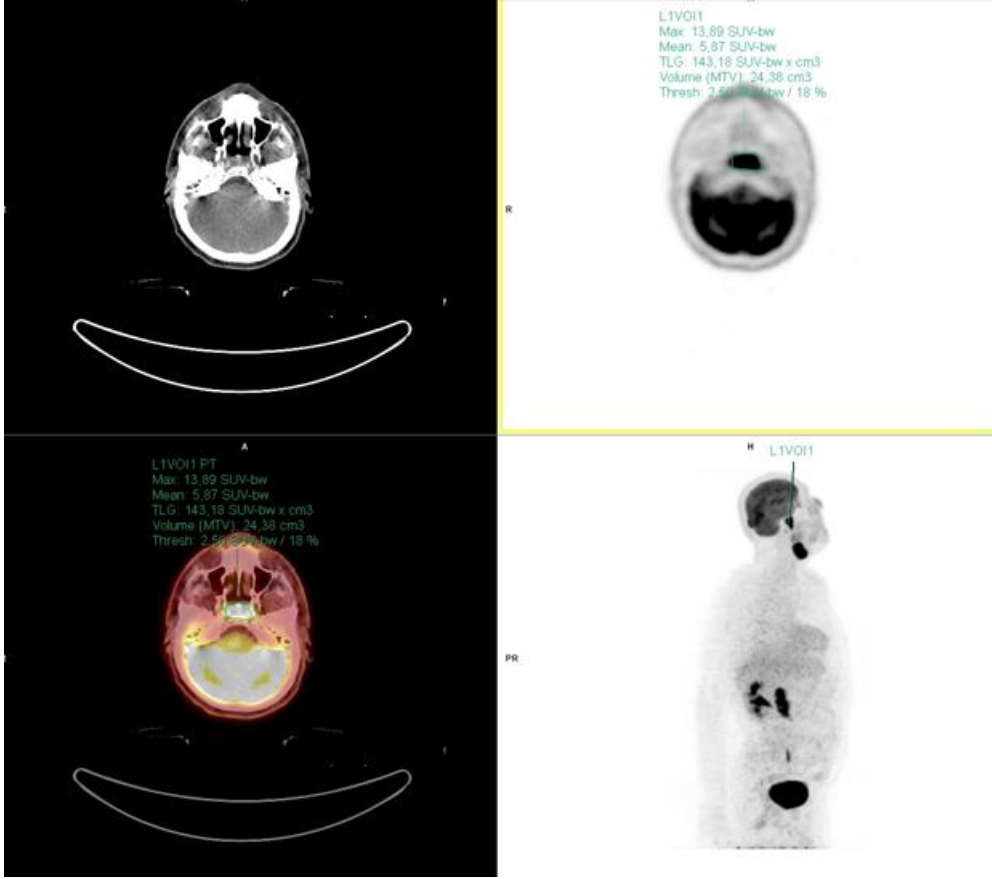
Tablo 7. Primer lezyondan ve metastatik lenf nodundan elde edilen volümetrik görüntüleme değerlerine göre lokorejyonel nüksüz sağkalım için COX regresyon analizi

	Hazard Oranı (%95GA)	P değeri	Düzeltilmiş Hazard Oranı (%95GA)	Düzeltilmiş P değeri
Primer lezyon SUVmax	1,03 (0,89 – 1,18)	0,719	0,74 (0,39 – 1,4)	0,352
Primer lezyon SUVmean	1,35 (0,73 – 2,51)	0,338	0,23 (0 – 10,97)	0,459
Primer lezyon TLG	1 (1 – 1,01)	0,035	1,04 (0,97 – 1,12)	0,282
Primer lezyon MTV	1,03 (1 – 1,05)	0,030	0,8 (0,52 – 1,24)	0,322
NTR	0,54 (0,07 – 4,11)	0,554	0,01 (0 – 104,18)	0,340
Lenf nodu SUVmax	1 (0,87 – 1,15)	0,971	1,36 (0,71 – 2,6)	0,352
Lenf nodu SUVmean	0,9 (0,57 – 1,44)	0,671	1,19 (0,09 – 15,33)	0,894
Lenf nodu TLG	1 (0,99 – 1,01)	0,521	0,99 (0,91 – 1,07)	0,792
Lenf nodu MTV	0,98 (0,91 – 1,05)	0,482	1,03 (0,62 – 1,7)	0,911

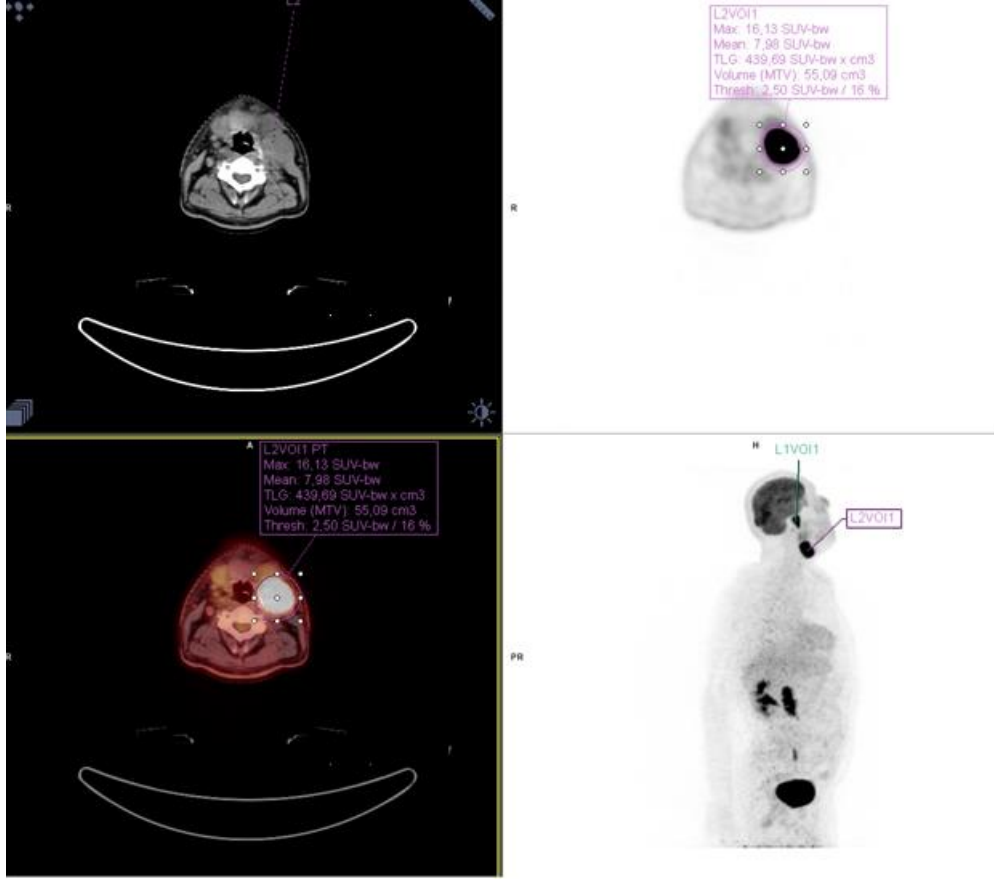
Lokorejyonel nüksüz sağkalım üzerinde yordayıcı etkileri incelendiğinde hiçbir volümetrik görüntüleme parametresinin lokorejyonel nüksü yordama bakımından anlamlı etkisi olmadığı saptanmıştır (her biri için $p>0.05$) (tablo 7).



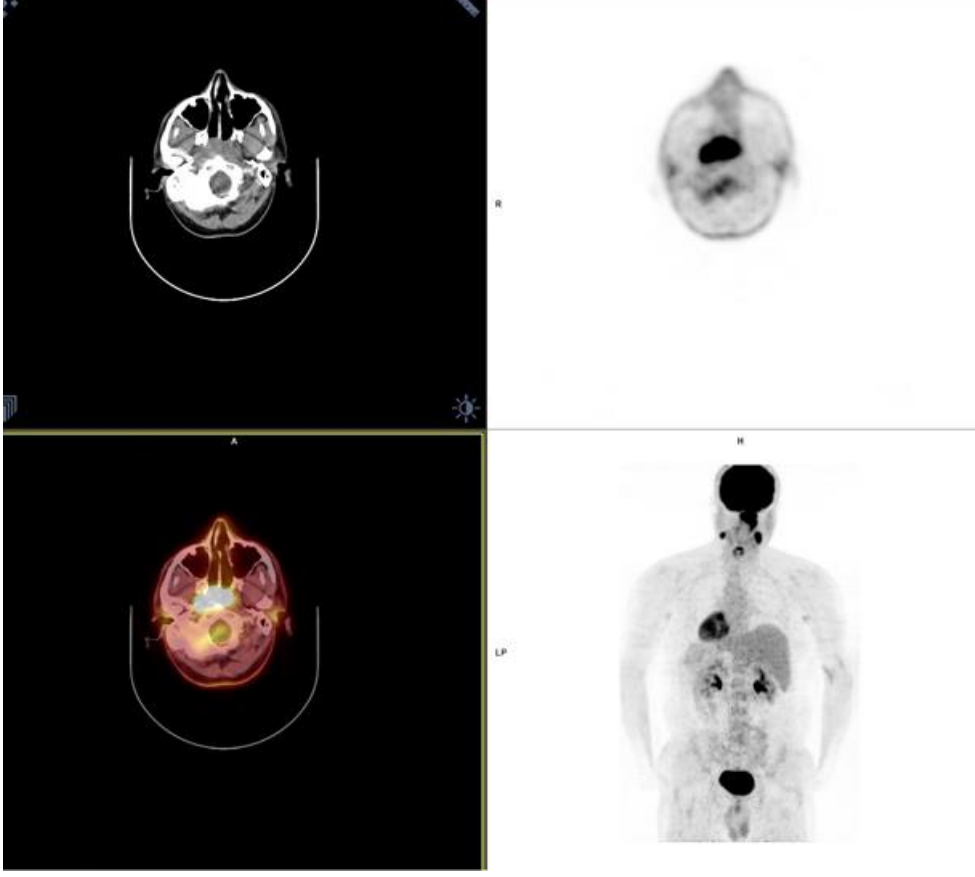
Şekil 5: 53 yaşında, Evre 1 NFK tanılı, nodal metastaz izlenmeyen hastaya ait FDG PET/BT görüntüleri.



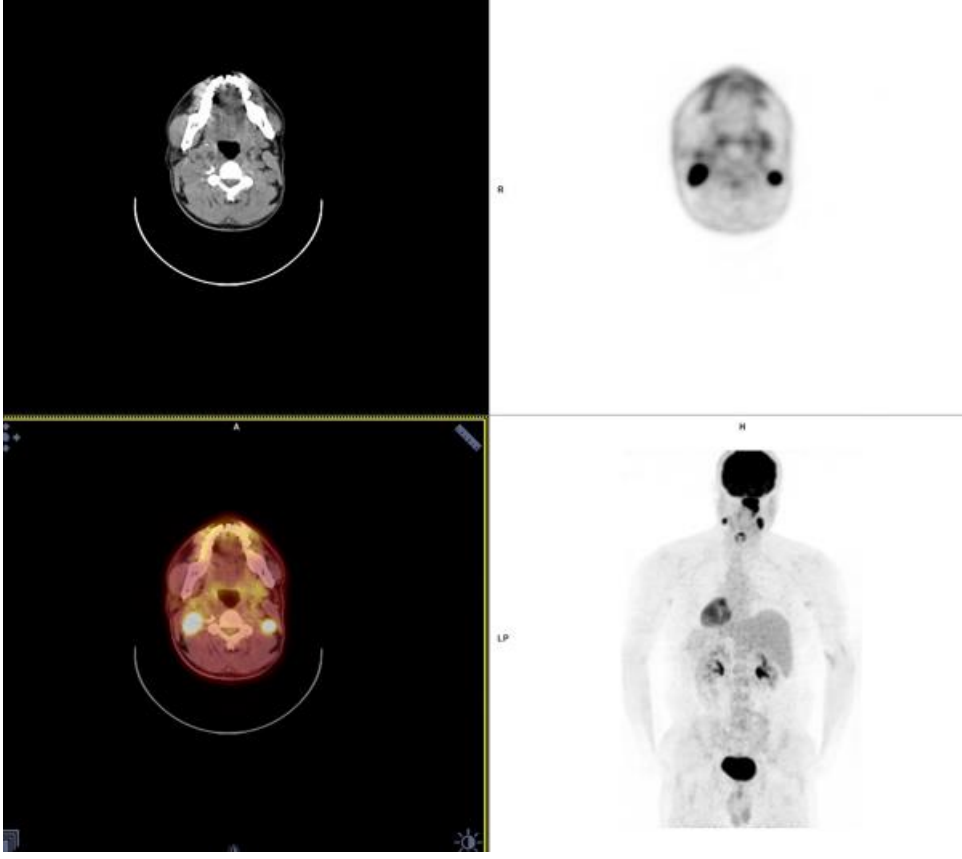
Şekil 6: 58 yaşında, Evre 2 NFK tanılı erkek hastaya ait PET/BT görüntüleri ve primer lezyondan ölçülen MTV ve TLG değerleri



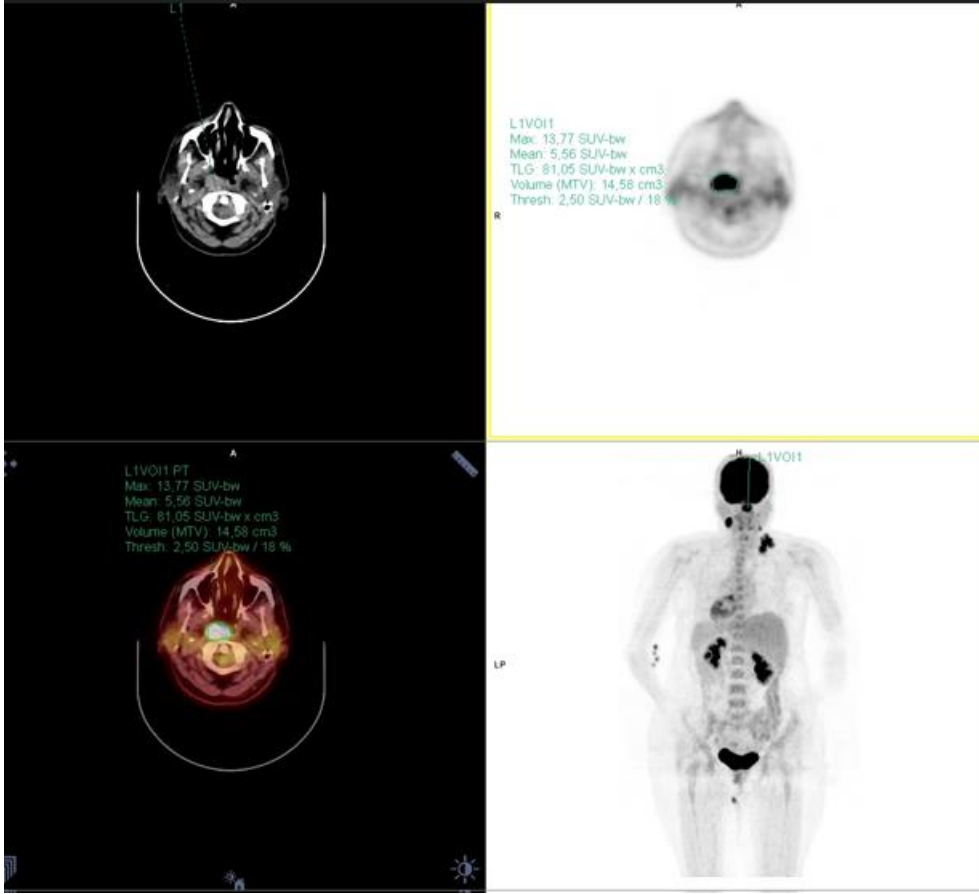
Şekil 7: Aynı hastaya ait ipsilateral metastatik lenf nodu ve lenf nodundan ölçülen MTV, TLG değerleri



Şekil 8: 36 yaşında Evre 3 NFK tanılı erkeğe ait nazofarinks bölgesinde yoğun FDG tutulumunu gösteren kitlenin PET/BT görüntüleri



Şekil 9: Aynı hastaya ait bilateral servikal bölgede metastatik lenf nodlarında FDG tutulumunu gösteren PET/BT görüntüleri



Şekil 10: 38 yaşında Evre 4 NFK tanılı kadın hastaya ait primer lezyon ve supraklavikuler bölgede izlenen konglomere metastatik lenf nodlarının PET/BT görüntüsü

5. TARTIŞMA

NFK etnik yapıya, coğrafi bölgelere ve yaşa göre farklı dağılım gösteren en yaygın baş-boyun kanser türüdür (Chang & Adami, 2006). Ancak tedaviye yanıt ve prognoz açısından diğer baş boyun kanserlerinden farklı olduğu bilinmektedir. Servikal lenf nodu metastazı ve uzak metastaz riski diğer türlere göre yüksektir. Son on yıldaki epidemiyolojik veriler, insidansın ve mortalitenin önemli ölçüde azaldığını göstermektedir. Bu sonuçlara sebep olan gelişmeler, NFK'nın etiyolojik risk faktörlerin detaylandırılması, görüntüleme modalitelerinin gelişmesi ve kemoradyoterapi tedavi seçeneklerinin artması olarak söylenebilir. 2020 yılında NFK dünya genelinde yılda 133.354 yeni vaka ve tahmini 80.000 kansere bağlı ölümden sorumludur (Sung et al., 2021).

NFK için endemik bölge olan Güneydoğu Asya'da hastalık 5.dekatta pik yapar. Ancak endemik olmayan bölgelerde ilki 2.dekatta, ikincisi ise 5-6.dekatta olmak üzere iki pik görülür. Bizim çalışmamızda hastaların yaş ortalaması 49,6 idi.

NFK hem endemik hem de non-endemik bölgelerde erkeklerde kadınlara göre daha sık görülmektedir. Hastalığın endemik olarak görüldüğü Güney Çin'de erkek-kadın oranı 2/1 iken (Jia et al., 2006), Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Kanser Daire Başkanlığı'nın 2017 yılı verilerine göre ülkemizde NFK görülme sıklığı erkeklerde 1,2/100.000 olup, kadın popülasyonunun 3 katıdır (Türkiye Kanser İstatistikleri 2017). Çalışmamızda hastaların %80,1'i erkek popülasyonunda olup, tanımlanan istatistiklere benzer şekilde erkek hasta kadın hasta oranı 4,1/1 bulunmuştur.

NFK gelişimine neden olan faktörler arasında alkol, tütün, nitrozamin içerikli diyet, genetik faktörler ve EBV enfeksiyonu yer almaktadır. Ayrıca alkol ile birlikte tütün kullanımı bu hastalığın gelişiminde sinerjistik etkiye sahiptir (Niaz et al., 2017). Çalışmamıza dahil olan 1 hasta alkol kullanması rağmen sigara kullanan hasta sayımız daha yüksekti. Hastaların %45,2'si sigara kullanıyordu.

NFK'nın klinik prezentasyonu tümörün evresine ve yayılımına göre değişmektedir. Hastaların yaklaşık %80'i nazal belirti ve semptomlar ile prezente olurlar (Nagalli., 2022). Nazal düzeyde, tek taraflı burun tıkanıklığı, burun kanaması, koku alma keskinliğinde azalma, şiddeti kakosmi kadar olabilen koku alma düzeyinde değişiklikler, tıkanıklığa bağlı burundan gelen ses olarak sayılabilir. Bunun yanı sıra ototubal disfonksiyonlu hastalarda orta kulak enfeksiyonu, kulakta dolgunluk hissi, otore, orta kulak efüzyonu, işitme kaybı gibi otik düzeyde semptomlar ve tümörün yayılım derecesine bağlı olarak tutulum gösterdiği sinir yapısına göre değişen nörolojik düzeyde semptomlar görülür (Nagalli., 2022). Lenf nodu

tutuluma bağı ele gelen kitle varlığı ve genel semptomlar baş ağrısı, kilo kaybı, ateş olarak söylenebilir (Nagalli., 2022). Çalışmamızda hastaların %38,7'si boyunda şişlik, %30,6'sı ise işitme kaybı, kulak ağrısı, kulak çınlaması gibi otik düzeyde semptomlar ile prezente oldu. Hastaların %20,9'u nazal semptomlar ile %9,8'i de nörolojik semptomlar ile kliniğe başvurdu. Çalışmaya dahil edilen hasta grubunun %77'sinin ileri evre (evre3+4A) olması sebebiyle boyunda şişlik şikayetinin ön planda olduğunu düşünüyoruz.

NFK'nın histopatolojik alt tip sıklığı, Kuzey Amerika'da keratinize skuamoz hücreli (%25), diferansiye non-keratinize (%15) ve indiferansiye non-keratinize (%65) oranlarındadır. Güney Çin'de ise non-keratinize indifferansiye tip % 95, non-keratinize diferansiye tip %3 ve keratinize tip %2 oranında izlenmektedir (Nagalli., 2022). Çalışma grubumuzdaki hastaların %19,4' keratinize tip, %14.5'i non-keratinize diferansiye tip, %66.1'i ise non-keratinize indiferansiye tip NFK idi. Hasta grubunun histopatolojik alt tipleri non-endemik bölgelere benzemektedir.

Evreleme için geliştirilen farklı sistemler bulunmaktadır. Avrupa ve Amerika'da, Amerikan Birleşmiş Kanser Komitesi (AJCC)'nin baş-boyun kanserleri için evreleme sistemi kullanılmaktadır. Bu çalışmada da hastalar AJCC'nin 8. Edisyonuna göre evrelendi. NFK'nın genellikle asemptomatik seyretmesi ve nazofarenks muayenesinin zor olması nedeniyle çoğu zaman tanı anında hastalığın evresi ileri olmaktadır. Bizim alışmamızda hastaların %29'u T1 evresinde, %43.5'i T2 evresinde, %9.7'si T3 evresinde ve %17.7'si ise T4 evresindeydi. Hastaların genel evresine bakıldığında, hastaların %4,8'i evre 1, %17.7'si evre 2, %45.2'si evre 3 ve %32.3' evre 4A olarak sınıflanmıştı. Bu durumda literatürle uyumlu olarak, hasta popülasyonumuzun %77,5'i ileri evrede tanı almıştır. Çalışmamıza uzak metastazı olan, 4B olarak evrelendirilen hastaları dahil etmedik.

NFK baş-boyun kanserleri arasında metastaz potansiyeli en yüksek olandır (Khanfir et al., 2007). Tanı anında, metastatik hastaların oranı %5-11 arasındadır ve en sık uzak metastaz alanları kemik, akciğer, karaciğer ve uzak lenf nodlarıdır (Li et al., 2017). Bununla birlikte NFK'lı hastaların %20-30 arasında takipte uzak metastaz gelişebilmektedir (Zhang et al., 2016). Bu nedenle prognozu kötü olan hastaların tedavi protokollerini kişiselleştirmek için, tedavi öncesi klasifikasyon önemlidir. Çalışma grubumuzda takip süresi içinde 9 (%14,5) hastada uzak metastaz geliştiği gözlendi. Hastalarımızın uzak metastaz bölgeleri sırasıyla kemik, akciğer, karaciğer ve beyindir.

Sun ve arkadaşlarının retrospektif olarak yaptığı bir çalışmada, tek başına IMRT veya kemoterapi ile birlikte tedavi verilen hastalarda, 5 yıllık sağkalım Evre 1'de %100, Evre 2'de

%94.3, Evre 3'te %83.6 ve Evre 4 A-B'de %70.5 olarak bulunmuştur (Tang et al., 2014). NFK kemoradyosensitif bir tümör olmasına ve erken evrelerde tedavi yanıtlarının başarılı olmasına rağmen hastaların bir kısmında nüks, uzak metastaz ya da persistan hastalık görülebilmekte, prognoz kötü olabilmektedir (Teo et al., 2006). Bu durum kişiselleştirilmiş tedavi planını daha değerli hale getirmektedir. Zira uzak metastaz durumunda, kemoterapi dışında efektif tedavi bulunmamaktadır.

Literatürde birçok çalışma, primer lezyonun evresi ile sağkalım arasında pozitif bir ilişki olduğunu göstermiştir. 759 hasta ile tüm evre grubundan NKF'lı hastalar ile yapılan çalışmada, Evre I, II, III ve IV hastalık için 5 ve 10 yıllık sağkalım oranları sırasıyla, %80,8, %71,5, %40,7, %17,7 ve %33,4, %48,4, %30,0, %9,5 idi (Sham & Choy, 1990). 694 hasta ile yapılan başka çalışmada, primer lezyon hacminin, radyoterapi tedavi yanıtı için, bağımsız belirteç olduğu gösterilmiştir (Guo et al., 2012). Ancak evrelemenin, tümörün anatomik boyutuna göre analiz edildiğinden, sağkalımda her zaman net sonuçlar vermediği bilinmektedir. AJCC ve UICC, prognoz değerlendirmede sadece evrelemenin (anatomik verilerin) yetersiz olduğunu kabul etse de, klinisyenlere anatomik olmayan prognostik verileri içeren bir yöntem de sunmamıştır.

Klinik, moleküler ve görüntüleme düzeyinde farklı belirteçlerin daha doğru sonuçlar verip vermeyeceğini değerlendirmek için çok sayıda çalışma yapılmış ve araştırılmaya devam etmektedir. Biz de yeni tanı alan ve henüz tedavi almamış NFK olgularında FDG PET/BT görüntüleme yöntemlerindeki çeşitli volümetrik değerlere bakmayı ve bunların prognoza ve sağkalıma etkisi olup olmadığını belirlemeyi planladık.

Son zamanlarda yapılan araştırmalar, FDG PET/BT ile tedavi öncesinde elde edilen metabolik verilerin, kötü prognozu olan hastalarda, hastalık yönetimini erken dönemde belirlemeye klavuzluk ettiğini savunmaktadır (Mohandas et al., 2014). Tümör tarafından FDG tutulumunun maksimal yoğunluğu (SUVmax), tümör hücrelerinin yoğunluğu ve glikoz metabolizma hızı ile ilişkili önemli bir belirteçtir. Ayrıca ilgi alanının çiziminde, hekime bağlı ölçüm değişimlerinden daha az etkilenir. Bununla birlikte SUVmax tümördeki tutulumun heterojenitesini yansıtmamaktadır. Ancak PET/BT'de hacimsel parametreler olan MTV ve TLG, tümöral lezyonda, tümör yükünü değerlendiren parametrelerdir. TLG ise bir tümörün hem hacimsel hem de metabolik bileşenini ifade eder. Bu volümetrik parametreler metabolik özelliklerinden dolayı son zamanlarda çalışmalarda popülerlik kazanmış olup, özellikle prognoz öngörmede sonuçların SUV değerinden daha iyi olduğunu gösteren yayınlar vardır.

FDG PET/BT' de primer lezyondan ölçülen SUVmax, MTV ve TLG değerlerinin hastalığın genel sağkalımını, progresyonsuz sağkalımını öngörmeye prognostik değişkenler olduğunu gösteren yayınlar vardır (Fei et al., 2019; Li et al., 2017; Xie, Yue, Zhao, et al., 2010). Ancak primer lezyonun SUVmax değeri ile hastaların sağkalımı arasında anlamlı bir ilişki olmadığını gösteren yayınlar da mevcuttur (Ghibid et al., 2022). Xie ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yüksek MTV değerlerinin NFK'lı hastalarda daha düşük genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım ile ilişkili olduğu gösterildi (Xie, Yue, Fu, et al., 2010).

2015 yılında Moon ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada KRT öncesi görüntülenen PET/BT'de primer lezyondaki TLG'nin hastalıksız sağkalımda önemli bağımsız prognostik faktör olduğu gözlemlendi (Moon et al., 2015). TLG'nin sağkalımla benzer ilişkisini gösteren başka bir yayında, NFK'lı hastalarda tümör yükü ve prognostik değeri olan EBV DNA'nın plazma konsantrasyonuyla çalışılmıştır. Primer lezyondan ölçülen TLG'nin genel, lokorejyonel nüksüz, progresyonsuz, uzak metastazsız sağkalımın anlamlı şekilde en iyi parametresi olduğunu, total TLG (Tümör TLG ve nodal TLG toplamı) değerinin tümör yükü ve klinik evreyle ilişkili olduğunu göstermiştir (Chang et al., 2012).

Nodal evreleme, lenf nodunun boyutuna dayanan bir evreleme sistemi olup, metastaz riskini öngörmek amacıyla en sık kullanılan parametredir (Chen et al., 2012). Ancak bu durum her zaman güvenli sonuçlar vermeyebilir. Bunun nedeni sadece boyuta yönelik olan bu parametre tümör biyolojisi gibi diğer değişkenleri içermemesidir.

2016 yılında Zhang ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif çalışmada, metabolik veriler ile klinik evreleme birleştirilmiş, primer lezyonun SUVmax değerleri ve nodal evreleme ile üç farklı risk grubu tanımlanmıştır. Bu gruplandırma uzak metastazı tahmin etmede istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Zhang et al., 2016). Metastatik lenf nodunun SUVmax değeri progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalımı öngörmeye bağımsız bir faktör olarak bildirilmiştir (Chan et al., 2011; Zhang et al., 2016). 2022 yılında Ghibid ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada nodal metastazdaki SUVmax değeri ile genel sağkalım, lokorejyonel nüksüz sağkalım, uzak metastazsız sağkalım ve progresyonsuz sağkalım arasında anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Uzak metastazsız sağkalımda lenf nodu metastazının SUVmax'ının, primer lezyonun SUVmax değerinden daha değerli olduğunu gösteren başka çalışmalar da vardır (Jeong et al., 2017; John et al., 2021; Türkölmez et al., 2017).

Son zamanlarda çalışmalara konu olan NTR oranı, birkaç kanserde prognozu öngörmeye yeni bir potansiyel parametre olarak kabul edilmiştir (NTR: Nodal metastaz-SUV max/Primer lezyon-SUV max). Akciğer, özefagus ve serviks kanserleri ile yapılan çalışmalarda NTR

oranı ile sağkalım arasında güçlü bir ilişki olduğu gösterilmiştir (A. Kadri CIRAK, 2011; Chen et al., 2020; Chung et al., 2017). NFK'da NTR uygulamasına ilişkin, Hung ve arkadaşlarının 437 NFK tanılı hasta ile yaptığı çalışmada, yüksek NTR'ye sahip hastaların daha kötü uzak metastazsız sağkalıma sahip oldukları gösterilmiştir (Hung et al., 2020). NTR değeriyle sadece uzak metastaz çalışılan bu çalışmadan sonra, NTR değerinin, genel sağkalım, uzak metastazsız sağkalım ve progresyonsuz sağkalım ile anlamlı ilişkisi de gösterilmiştir (Gihbid et al., 2022; Lou et al., 2023).

2023 yılında Lou ve arkadaşlarının, lenf nodu metastazı olan ve uzak metastazı olmayan hasta grubuyla yapılan çalışmada, literatürün aksine primer lezyonun SUVmax, MTV ve TLG'sinin ve nodal metastazın MTV değerinin hiçbirinin prognostik faktör olmadığını gösterdi. Ancak lenf nodu metastazının SUVmax ve TLG'sinin genel sağkalım, lokorejyonel nüksüz sağkalım ve uzak metastazsız sağkalım için prognostik faktörler olduğu gösterildi (Lou et al., 2023).

Bizim çalışmamızda, genel sağkalımda hayatta ve ex olan hastalar arasında ve lokorejyonel nüks varlığı açısından klinik, demografik ve görüntüleme parametreleri ayrı ayrı incelendiğinde anlamlı fark gözlenmedi. Ancak uzak metastaz açısından ele alındığında, uzak metastaz varlığında lenf nodundan ölçülen SUVmax ve SUVmean değerlerinin anlamlı şekilde daha yüksek olduğu görüldü ($p<0,05$). Ayrıca NTR değerlerinin takiplerde uzak metastazı olmayan hastalarda olan hastalara göre anlamlı biçimde daha düşük olduğu görüldü ($p=0.022$). Bu, lenf nodu SUVmax, SUV mean ve NTR değerleri ile uzak metastaz arasındaki yakın ilişkiyi gösterir. Uzak metastaz durumu, sağkalım olarak ele alındığında ise tek değişkenli analizde lenf nodundan ölçülen SUVmax, SUVmean ve NTR değeri anlamlı çıksa da, çok değişkenli analizde bağımsız bir faktör olmadığı gösterilmiştir. Çalışmamızda sağkalım analizlerinde, volümetrik parametrelerin anlamlı ilişkisi bulunmasa da, uzak metastazı öngörmede metastatik lenf nodu SUVmax'ın primer tümöre göre metabolik aktivitesinin nazofaringeal karsinomlu hastalar için prognostik gösterge olabileceğini düşünüyoruz.

Çalışmamızın sonuçları literatürdeki verilerin çoğunun aksine, sağkalım ile evreleme PET/BT volümetrik parametreleri arasında anlamlı bir ilişki göstermedi. Gözlemlerimiz ile önceki çalışmalar arasındaki uyumsuzluk hasta popülasyonuna, homojenitesine, hasta sayısına ve takip süresindeki değişikliklere bağlı olabileceğini düşünüyoruz. Ayrıca tedavi yanıtını (kür-stabil) sağkalım ve progresyonda değerlendirmeye almadık. Bununla birlikte FDG PET/BT'nin yorumlanması ve ölçüm düzeyindeki değişiklikler, özellikle tümörün ve lenf

nodunun tanımlanması, VOI tanımı ve kesme değeri gibi değişkenler TLG ve MTV ölçümünü etkileyebilir.

6. SONUÇ

Bu çalışmada NFK tanılı hastaların evreleme FDG PET/BT görüntülemesinde primer lezyondan ve metastatik lenf nodundan elde edilen volümetrik parametrelerin (SUVmax, SUVmean, MTV, TLG) ve NTR değerinin, hastanın sağkalım verileriyle karşılaştırılması sonucu istatistiksel olarak anlamlı ilişki elde edilememiştir. Literatürde primer lezyondan ve metastatik lenf nodundan ölçülen SUVmax, MTV, TLG değerleriyle sağkalım verileri arasındaki ilişki heterojen olmasına rağmen, güncel NTR değeriyle yapılan çalışmalarda mevcut durumda sağkalım üzerinde önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Mevcut çalışmamızda evreleme PET/BT'de lenf nodundan ölçülen SUVmax ve SUVmean değerleri ve NTR oranı uzak metastazı öngörme açısından anlamlı bulunmuştur. NFK hastalarında prognoz ve sağkalımı açısından, tedavi klasifikasyonu ve hastalık yönetiminde etkili olacak bilgilerin standardizasyonu için daha homojenize gruplarla yapılacak çalışmaların sayısının arttırılması ve metaanalizlerin oluşturulması gerekmektedir.

7. KAYNAKLAR

- A. Kadri CIRAK, K. C. C., Deniz AKPINAR, Seyda O KAYA, Hakan KOPARAL. (2011). Are Ratio of Lymph Node to Primary Focus SUVmax and PET/CT 18FDG Standard Uptake Value of Lymph Nodes Meaningful in Staging Non-Small Cell Lung Cancer? *International Journal of Hematology and Oncology*, 21, 218-222. <https://doi.org/doi:10.4999/uhod.10107>
- Ai, Q.-Y., Hu, C.-W., Bhatia, K. S., Poon, D. M., Hui, E. P., Mo, F. K., Law, B. K. H., Tong, M., Ma, B. B., & Chan, A. T. (2018). Nasopharyngeal carcinoma: relationship between invasion of the prevertebral space and distant metastases. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 275, 497-505.
- Balakrishnan, V. (1975). An additional younger-age peak for cancer of the nasopharynx. *International journal of cancer*, 15(4), 651-657.
- Baujat, B., Audry, H., Bourhis, J., Chan, A. T., Onat, H., Chua, D. T., Kwong, D. L., Al-Sarraf, M., Chi, K.-H., & Hareyama, M. (2006). Chemotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma: an individual patient data meta-analysis of eight randomized trials and 1753 patients. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 64(1), 47-56.
- Becker, M., & Zaidi, H. (2014). Imaging in head and neck squamous cell carcinoma: the potential role of PET/MRI. *Br J Radiol*, 87(1036), 20130677. <https://doi.org/10.1259/bjr.20130677>
- Bei, J.-X., Li, Y., Jia, W.-H., Feng, B.-J., Zhou, G., Chen, L.-Z., Feng, Q.-S., Low, H.-Q., Zhang, H., & He, F. (2010). A genome-wide association study of nasopharyngeal carcinoma identifies three new susceptibility loci. *Nature genetics*, 42(7), 599-603.
- Brennan, B. (2006). Nasopharyngeal carcinoma. *Orphanet journal of rare Diseases*, 1(1), 1-5.
- Bridger, G. P., Smee, R., Baldwin, M. A., & Bridger, A. G. (2005). Salvage nasopharyngectomy for radiation recurrences. *ANZ journal of surgery*, 75(12), 1065-1069.
- Buell, P. (1973). Race and place in the etiology of nasopharyngeal cancer: a study based on California death certificates. *International journal of cancer*, 11(2), 268-272.
- Chan, A. T., Teo, P. M., Leung, T. W., & Johnson, P. J. (1998). The role of chemotherapy in the management of nasopharyngeal carcinoma. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, 82(6), 1003-1012.
- Chan, W. K., Kwong, D. L., Yeung, D. W., Huang, B., & Khong, P. L. (2011). Prognostic impact of standardized uptake value of F-18 FDG PET/CT in nasopharyngeal carcinoma. *Clin Nucl Med*, 36(11), 1007-1011. <https://doi.org/10.1097/RLU.0b013e31821a29a4>
- Chang, E. T., & Adami, H.-O. (2006). The enigmatic epidemiology of nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 15(10), 1765-1777.
- Chang, K. P., Tsang, N. M., Liao, C. T., Hsu, C. L., Chung, M. J., Lo, C. W., Chan, S. C., Ng, S. H., Wang, H. M., & Yen, T. C. (2012). Prognostic significance of 18F-FDG PET parameters and plasma Epstein-Barr virus DNA load in patients with nasopharyngeal carcinoma. *J Nucl Med*, 53(1), 21-28. <https://doi.org/10.2967/jnumed.111.090696>
- Chen, L., Hu, C.-S., Chen, X.-Z., Hu, G.-Q., Cheng, Z.-B., Sun, Y., Li, W.-X., Chen, Y.-Y., Xie, F.-Y., & Liang, S.-B. (2012). Concurrent chemoradiotherapy plus adjuvant chemotherapy versus concurrent chemoradiotherapy alone in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: a phase 3 multicentre randomised controlled trial. *The lancet oncology*, 13(2), 163-171.

- Chen, P. J., Yap, W. K., Chang, Y. C., Tseng, C. K., Chao, Y. K., Hsieh, J. C., Pai, P. C., Lee, C. H., Yang, C. K., Ho, A. T., & Hung, T. M. (2020). Prognostic value of lymph node to primary tumor standardized uptake value ratio in unresectable esophageal cancer. *BMC cancer*, 20(1), 545. <https://doi.org/10.1186/s12885-020-07044-4>
- Chirla, R., & Marcu, L. G. (2016). PET-based quantification of statistical properties of hypoxic tumor subvolumes in head and neck cancer. *Phys Med*, 32(1), 23-35. <https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2015.12.006>
- Chua, M. L., Wee, J. T., Hui, E. P., & Chan, A. T. (2016). Nasopharyngeal carcinoma. *The Lancet*, 387(10022), 1012-1024.
- Chung, H. H., Cheon, G. J., Kim, J. W., Park, N. H., & Song, Y. S. (2017). Prognostic importance of lymph node-to-primary tumor standardized uptake value ratio in invasive squamous cell carcinoma of uterine cervix. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 44(11), 1862-1869. <https://doi.org/10.1007/s00259-017-3729-x>
- DÖNER, F., DOĞRU, H., GEDİKLİ, O., AYDIN, G., ASLAN, A., KBB, S. D. Ü. T. F., ISPARTA, A. D., & Patoloji, S. D. Ü. T. F. ENDOSKOPIK NAZOFARENGOSKOPI İLE NAZOFARENKS KANSERİ ARAŞTIRILMASI.
- Drake, R. L., Vogl, A. W., & Mitchell, A. (2015). Gray's anatomy for students. ed. *Churchill Livingstone Elsevier, Philadelphia, Pa.[ua]*.
- Engin Kayıhan, L. E. (2003). *Baş-boyun kanserleri*. Nobel.
- Fei, Z., Chen, C., Huang, Y., Qiu, X., Li, Y., Li, L., & Chen, T. (2019). Metabolic tumor volume and conformal radiotherapy based on prognostic PET/CT for treatment of nasopharyngeal carcinoma. *Medicine (Baltimore)*, 98(28), e16327. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000016327>
- Feng, Y., Cao, C., Hu, Q., & Chen, X. (2019). Grading of MRI-detected skull-base invasion in nasopharyngeal carcinoma with skull-base invasion after intensity-modulated radiotherapy. *Radiat Oncol*, 14(1), 10. <https://doi.org/10.1186/s13014-019-1214-3>
- Ferlay, J., Shin, H. R., Bray, F., Forman, D., Mathers, C., & Parkin, D. M. (2010). Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *International journal of cancer*, 127(12), 2893-2917.
- Fleming, I. N., Manavaki, R., Blower, P. J., West, C., Williams, K. J., Harris, A. L., Domarkas, J., Lord, S., Baldry, C., & Gilbert, F. J. (2015). Imaging tumour hypoxia with positron emission tomography. *Br J Cancer*, 112(2), 238-250. <https://doi.org/10.1038/bjc.2014.610>
- Ghibid, A., Cherkaoui Salhi, G., El Alami, I., Belgadir, H., Tawfiq, N., Bendahou, K., El Mzibri, M., Cadi, R., El Benna, N., & Guensi, A. (2022). Pretreatment [18F] FDG PET/CT and MRI in the prognosis of nasopharyngeal carcinoma. *Annals of nuclear medicine*, 36(10), 876-886.
- Group, I. N. C. S., & Trial, V. I. (1996). Preliminary results of a randomized trial comparing neoadjuvant chemotherapy (cisplatin, epirubicin, bleomycin) plus radiotherapy vs. radiotherapy alone in stage IV (\geq N2, M0) undifferentiated nasopharyngeal carcinoma: a positive effect on progression-free survival. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 35(3), 463-469.
- Guo, R., Mao, Y.-P., Tang, L.-L., Chen, L., Sun, Y., & Ma, J. (2019). The evolution of nasopharyngeal carcinoma staging. *The British journal of radiology*, 92(1102), 20190244.
- Guo, R., Sun, Y., Yu, X. L., Yin, W. J., Li, W. F., Chen, Y. Y., Mao, Y. P., Liu, L. Z., Li, L., Lin, A. H., & Ma, J. (2012). Is primary tumor volume still a prognostic factor in intensity modulated radiation therapy for nasopharyngeal carcinoma? *Radiother Oncol*, 104(3), 294-299. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2012.09.001>

- Guo, X., Johnson, R. C., Deng, H., Liao, J., Guan, L., Nelson, G. W., Tang, M., Zheng, Y., de The, G., O'Brien, S. J., Winkler, C. A., & Zeng, Y. (2009). Evaluation of nonviral risk factors for nasopharyngeal carcinoma in a high-risk population of Southern China. *Int J Cancer*, *124*(12), 2942-2947. <https://doi.org/10.1002/ijc.24293>
- Halperin, E. C. (2008). Perez and Brady's principles and practice of radiation oncology. (*No Title*).
- Ho, J. H. (1978). An epidemiologic and clinical study of nasopharyngeal carcinoma. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, *4*(3-4), 183-198.
- Hung, T. M., Fan, K. H., Kang, C. J., Huang, S. F., Lin, C. Y., Ho, A. T., Wang, H. M., Hsieh, J. C., Cheng, A. J., Ng, S. H., & Chang, J. T. (2020). Lymph node-to-primary tumor standardized uptake value ratio on PET predicts distant metastasis in nasopharyngeal carcinoma. *Oral Oncol*, *110*, 104756. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2020.104756>
- Jeong, Y., Baek, S., Park, J. W., Joo, J. H., Kim, J. S., & Lee, S. W. (2017). Lymph node standardized uptake values at pre-treatment (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography as a valuable prognostic factor for distant metastasis in nasopharyngeal carcinoma. *Br J Radiol*, *90*(1071), 20160239. <https://doi.org/10.1259/bjr.20160239>
- Jia, W.-H., Huang, Q.-H., Liao, J., Ye, W., Shugart, Y. Y., Liu, Q., Chen, L.-Z., Li, Y.-H., Lin, X., & Wen, F.-L. (2006). Trends in incidence and mortality of nasopharyngeal carcinoma over a 20–25 year period (1978/1983–2002) in Sihui and Cangwu counties in southern China. *BMC cancer*, *6*, 1-8.
- John, C., Venkatasai, J., Kondaveeti, S. S., Murali, A., Periakaruppan, G., E, V., Meenakshisundaram, M., Ambalathandi, R. C., & Masilamani, H. (2021). Prognostic significance of metabolic tumour volume and maximum standard uptake value of fluor-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography with computed tomography in nasopharyngeal carcinoma. *Contemp Oncol (Pozn)*, *25*(3), 153-159. <https://doi.org/10.5114/wo.2021.109620>
- Johnson, C. R., Thames, H. D., Huang, D. T., & Schmidt-Ullrich, R. K. (1995). The tumor volume and clonogen number relationship: tumor control predictions based upon tumor volume estimates derived from computed tomography. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, *33*(2), 281-287. [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(95\)00119-j](https://doi.org/10.1016/0360-3016(95)00119-j)
- Kara, İ. (2017). FOXP3ün nazofarenks kanserli hastalarda tümör evresi, tedavi yanıtı, nüks ve sağkalım üzerine olan etkisinin araştırılması.
- Katsuura, T., Kitajima, K., Fujiwara, M., Terada, T., Uwa, N., Noguchi, K., Doi, H., Tamaki, Y., Yoshida, R., & Tsuchitani, T. (2018). Assessment of tumor response to chemoradiotherapy and predicting prognosis in patients with head and neck squamous cell carcinoma by PERCIST. *Annals of nuclear medicine*, *32*, 453-462.
- Khanfir, A., Frikha, M., Ghorbel, A., Drira, M., & Daoud, J. (2007). Prognostic factors in metastatic nasopharyngeal carcinoma. *Cancer/Radiothérapie*, *11*(8), 461-464.
- King, A. D., Ahuja, A. T., Leung, S. f., Lam, W. W., Teo, P., Chan, Y. l., & Metreweli, C. (2000). Neck node metastases from nasopharyngeal carcinoma: MR imaging of patterns of disease. *Head & Neck: Journal for the Sciences and Specialties of the Head and Neck*, *22*(3), 275-281.
- Kwong, D. L., Nicholls, J., Wei, W. I., Chua, D. T., Sham, J. S., Yuen, P., Cheng, A. C., Wan, K., Kwong, P. W., & Choy, D. T. (1999). The time course of histologic remission after treatment of patients with nasopharyngeal carcinoma. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, *85*(7), 1446-1453.
- Lartigau, E., Le Ridant, A. M., Lambin, P., Weeger, P., Martin, L., Sigal, R., Lusinchi, A., Luboinski, B., Eschwege, F., & Guichard, M. (1993). Oxygenation of head and neck

- tumors. *Cancer*, 71(7), 2319-2325. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19930401\)71:7<2319::aid-cncr2820710724>3.0.co;2-c](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19930401)71:7<2319::aid-cncr2820710724>3.0.co;2-c)
- Lastrucci, L., Bertocci, S., Bini, V., Borghesi, S., De Majo, R., Rampini, A., Pernici, P., & Gennari, P. G. (2017). Late toxicity, evolving radiotherapy techniques, and quality of life in nasopharyngeal carcinoma. *La radiologia medica*, 122, 303-308.
- Leung, S.-f., Lo, Y. D., Chan, A. T., To, K.-f., To, E., Chan, L. Y., Zee, B., Huang, D. P., & Johnson, P. J. (2003). Disparity of sensitivities in detection of radiation-naive and postirradiation recurrent nasopharyngeal carcinoma of the undifferentiated type by quantitative analysis of circulating Epstein-Barr virus DNA. *Clinical cancer research*, 9(9), 3431-3434.
- Leung, S.-f., Zee, B., Ma, B. B., Hui, E. P., Mo, F., Lai, M., Chan, K. A., Chan, L. Y., Kwan, W.-h., & Lo, Y. D. (2006). Plasma Epstein-Barr viral deoxyribonucleic acid quantitation complements tumor-node-metastasis staging prognostication in nasopharyngeal carcinoma. *Journal of clinical oncology*, 24(34), 5414-5418.
- Li, Q., Zhang, J., Cheng, W., Zhu, C., Chen, L., Xia, F., Wang, M., Yang, F., & Ma, X. (2017). Prognostic value of maximum standard uptake value, metabolic tumor volume, and total lesion glycolysis of positron emission tomography/computed tomography in patients with nasopharyngeal carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 96(37), e8084. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000008084>
- Liu, F.-Y., Chang, J. T., Wang, H.-M., Liao, C.-T., Kang, C.-J., Ng, S.-K., Chan, S.-C., & Yen, T.-C. (2006). [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography is more sensitive than skeletal scintigraphy for detecting bone metastasis in endemic nasopharyngeal carcinoma at initial staging. *Journal of clinical oncology*, 24(4), 599-604.
- Liu, L.-T., Tang, L.-Q., Chen, Q.-Y., Zhang, L., Guo, S.-S., Guo, L., Mo, H.-Y., Zhao, C., Guo, X., & Cao, K.-J. (2015). The prognostic value of plasma Epstein-Barr viral DNA and tumor response to neoadjuvant chemotherapy in advanced-stage nasopharyngeal carcinoma. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 93(4), 862-869.
- Lou, Y., Chen, D., Lin, Z., Sun, J., Song, L., Chen, W., Zhang, M., & Chen, Y. (2023). The prognostic value of the ratio of standard uptake value of lymph node to primary tumor before treatment of locally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 280(1), 347-356. <https://doi.org/10.1007/s00405-022-07562-w>
- Lu, S.-j., Day, N. E., Degos, L., Lepage, V., Wang, P.-C., Chan, S.-H., Simons, M., McKnight, B., Easton, D., Zeng, Y., & de-Thé, G. (1990). Linkage of a nasopharyngeal carcinoma susceptibility locus to the HLA regions. *Nature*, 346(6283), 470-471. <https://doi.org/10.1038/346470a0>
- Mao, Y.-P., Liang, S.-B., Liu, L.-Z., Chen, Y., Sun, Y., Tang, L.-L., Tian, L., Lin, A.-H., Liu, M.-Z., & Li, L. (2008). The N staging system in nasopharyngeal carcinoma with radiation therapy oncology group guidelines for lymph node levels based on magnetic resonance imaging. *Clinical cancer research*, 14(22), 7497-7503.
- Marcus, C., Ciarallo, A., Tahari, A. K., Mena, E., Koch, W., Wahl, R. L., Kiess, A. P., Kang, H., & Subramaniam, R. M. (2014). Head and neck PET/CT: therapy response interpretation criteria (Hopkins criteria)—interreader reliability, accuracy, and survival outcomes. *Journal of nuclear medicine*, 55(9), 1411-1416.
- Marks, J. E., Phillips, J. L., & Menck, H. R. (1998). The National Cancer Data Base report on the relationship of race and national origin to the histology of nasopharyngeal carcinoma. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, 83(3), 582-588.

- Mo, H. Y., Sun, R., Sun, J., Zhang, Q., Huang, W. J., Li, Y. X., Yang, J., & Mai, H. Q. (2012). Prognostic value of pretreatment and recovery duration of cranial nerve palsy in nasopharyngeal carcinoma. *Radiat Oncol*, 7, 149. <https://doi.org/10.1186/1748-717x-7-149>
- Mohandas, A., Marcus, C., Kang, H., Truong, M. T., & Subramaniam, R. M. (2014). FDG PET/CT in the management of nasopharyngeal carcinoma. *AJR Am J Roentgenol*, 203(2), W146-157. <https://doi.org/10.2214/ajr.13.12420>
- Moon, S. H., Choi, J. Y., Lee, H. J., Son, Y. I., Baek, C. H., Ahn, Y. C., Ahn, M. J., Park, K., & Kim, B. T. (2015). Prognostic value of volume-based positron emission tomography/computed tomography in patients with nasopharyngeal carcinoma treated with concurrent chemoradiotherapy. *Clin Exp Otorhinolaryngol*, 8(2), 142-148. <https://doi.org/10.3342/ceo.2015.8.2.142>
- Müller, E., & Beleites, E. (2000). The basaloid squamous cell carcinoma of the nasopharynx. *Rhinology*, 38(4), 208-211.
- Nagalli, A. B. S. S. (2022). *Nasopharyngeal Carcinoma*. StatPearls Publishing.
- Ng, W. T., Chan, S. H., Lee, A. W., Lau, K. Y., Yau, T. K., Hung, W. M., Lee, M. C., & Choi, C. W. (2008). Parapharyngeal extension of nasopharyngeal carcinoma: still a significant factor in era of modern radiotherapy? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 72(4), 1082-1089. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2008.02.006>
- Niaz, K., Maqbool, F., Khan, F., Bahadar, H., Hassan, F. I., & Abdollahi, M. (2017). Smokeless tobacco (paan and gutkha) consumption, prevalence, and contribution to oral cancer. *Epidemiology and health*, 39.
- Pan, J. J., Ng, W. T., Zong, J. F., Lee, S. W., Choi, H. C., Chan, L. L., Lin, S. J., Guo, Q. J., Sze, H. C., & Chen, Y. B. (2016). Prognostic nomogram for refining the prognostication of the proposed 8th edition of the AJCC/UICC staging system for nasopharyngeal cancer in the era of intensity-modulated radiotherapy. *Cancer*, 122(21), 3307-3315.
- Pathmanathan, R., Prasad, U., Sadler, R., Flynn, K., & Raab-Traub, N. (1995). Clonal proliferations of cells infected with Epstein–Barr virus in preinvasive lesions related to nasopharyngeal carcinoma. *New England Journal of Medicine*, 333(11), 693-698.
- Perez, C., & Brady, L. (1999). Principles and practice of radiation oncology. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, 21(6), 560.
- Porceddu, S. V., Pryor, D. I., Burmeister, E., Burmeister, B. H., Poulsen, M. G., Foote, M. C., Panizza, B., Coman, S., McFarlane, D., & Coman, W. (2011). Results of a prospective study of positron emission tomography–directed management of residual nodal abnormalities in node-positive head and neck cancer after definitive radiotherapy with or without systemic therapy. *Head & neck*, 33(12), 1675-1682.
- Prabhu, R. S., Magliocca, K. R., Hanasoge, S., Aiken, A. H., Hudgins, P. A., Hall, W. A., Chen, S. A., Eaton, B. R., Higgins, K. A., & Saba, N. F. (2014). Accuracy of computed tomography for predicting pathologic nodal extracapsular extension in patients with head-and-neck cancer undergoing initial surgical resection. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 88(1), 122-129.
- Qin, C., Liu, F., Huang, J., Ruan, W., Liu, Q., Gai, Y., Hu, F., Jiang, D., Hu, Y., Yang, K., & Lan, X. (2021). A head-to-head comparison of (68)Ga-DOTA-FAPI-04 and (18)F-FDG PET/MR in patients with nasopharyngeal carcinoma: a prospective study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 48(10), 3228-3237. <https://doi.org/10.1007/s00259-021-05255-w>
- Sakata, K.-i., Hareyama, M., Tamakawa, M., Oouchi, A., Sido, M., Nagakura, H., Akiba, H., Koito, K., Himi, T., & Asakura, K. (1999). Prognostic factors of nasopharynx tumors investigated by MR imaging and the value of MR imaging in the newly published

- TNM staging. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 43(2), 273-278.
- Sanguineti, G., Geara, F. B., Garden, A. S., Tucker, S. L., Ang, K. K., Morrison, W. H., & Peters, L. J. (1997). Carcinoma of the nasopharynx treated by radiotherapy alone: determinants of local and regional control. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 37(5), 985-996.
- Schwartz, D. L., Ford, E., Rajendran, J., Yueh, B., Coltrera, M. D., Virgin, J., Anzai, Y., Haynor, D., Lewellyn, B., & Mattes, D. (2005). FDG-PET/CT imaging for preradiotherapy staging of head-and-neck squamous cell carcinoma. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 61(1), 129-136.
- Sham, J. S., & Choy, D. (1990). Prognostic factors of nasopharyngeal carcinoma: a review of 759 patients. *Br J Radiol*, 63(745), 51-58. <https://doi.org/10.1259/0007-1285-63-745-51>
- Shanmugaratnam, K. (1978). Histological typing of nasopharyngeal carcinoma. *IARC scientific publications*(20), 3-12.
- Shanmugaratnam, K. (1979). Histological typing of upper respiratory tract tumours. *IntematQnal Histological Classification of Tumours*, 19, 1-56. <https://cir.nii.ac.jp/crid/1573668924497203840>
- Singh, W. (1987). Nasopharyngeal carcinoma in Caucasian children. *The Journal of Laryngology & Otology*, 101(12), 1248-1253.
- Sjövall, J., Bitzén, U., Kjellén, E., Nilsson, P., Wahlberg, P., & Brun, E. (2016). Qualitative interpretation of PET scans using a Likert scale to assess neck node response to radiotherapy in head and neck cancer. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 43, 609-616.
- Su, Y., Zhao, C., Xie, C. M., Lu, L. X., Sun, Y., Han, F., Wu, H. B., Cui, N. J., Zeng, Z. Y., & Lu, T. X. (2006). [Evaluation of CT, MRI and PET-CT in detecting retropharyngeal lymph node metastasis in nasopharyngeal carcinoma]. *Ai Zheng*, 25(5), 521-525.
- Sumitsawan, Y., Chaiyasate, S., Chitapanarux, I., Anansuthiwara, M., Roongrotwattanasiri, K., Vaseenon, V., & Tooncam, H. (2009). Late complications of radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. *Auris Nasus Larynx*, 36(2), 205-209.
- Sun, X., Su, S., Chen, C., Han, F., Zhao, C., Xiao, W., Deng, X., Huang, S., Lin, C., & Lu, T. (2014). Long-term outcomes of intensity-modulated radiotherapy for 868 patients with nasopharyngeal carcinoma: an analysis of survival and treatment toxicities. *Radiotherapy and oncology*, 110(3), 398-403.
- Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 71(3), 209-249. <https://doi.org/https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- Tang, L. L., Sun, Y., Mao, Y. P., Chen, Y., Li, W. F., Chen, L., Liu, L. Z., Lin, A. H., Li, L., & Ma, J. (2014). Prognostic value of parapharyngeal extension in nasopharyngeal carcinoma treated with intensity modulated radiotherapy. *Radiother Oncol*, 110(3), 404-408. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2013.10.007>
- Tao, Q., & Chan, A. T. (2007). Nasopharyngeal carcinoma: molecular pathogenesis and therapeutic developments. *Expert reviews in molecular medicine*, 9(12), 1-24.
- Teo, P. M., Leung, S. F., Tung, S. Y., Zee, B., Sham, J. S., Lee, A. W., Lau, W. H., Kwan, W. H., Leung, T. W., & Chua, D. (2006). Dose-response relationship of nasopharyngeal carcinoma above conventional tumoricidal level: a study by the Hong Kong nasopharyngeal carcinoma study group (HKNPCSG). *Radiotherapy and oncology*, 79(1), 27-33.

- Teo, P. M. L., Leung, S. F., Lee, W. Y., & Zee, B. (2000). Intracavitary brachytherapy significantly enhances local control of early T-stage nasopharyngeal carcinoma: the existence of a dose–tumor-control relationship above conventional tumoricidal dose. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 46(2), 445-458.
- Therasse, P., Arbuck, S. G., Eisenhauer, E. A., Wanders, J., Kaplan, R. S., Rubinstein, L., Verweij, J., Van Glabbeke, M., van Oosterom, A. T., & Christian, M. C. (2000). New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. *Journal of the National Cancer Institute*, 92(3), 205-216.
- Thompson, L. D. (2007). Update on nasopharyngeal carcinoma. *Head and neck pathology*, 1(1), 81-86.
- Tutar, B., Berkiten, G., Kumral, T. L., Yıldırım, G., Uyar, Y., & Kamalı, G. H. (2014). Nazofarenks patolojilerinde punch biyopsi sonuçları: Üç yıllık retrospektif analiz. *Okmeydanı Tıp Dergisi*, 30(1), 30-33.
- Türkölmez, Ş., Aksoy, S. Y., Özdemir, E., Kandemir, Z., Yıldırım, N., Özsavran, A. Y., Çetindağ, M. F., & Köse, K. (2017). Prognostic Significance of Standardized Uptake Value on (18)Fluorine-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography in Patients with Nasopharyngeal Carcinoma. *World J Nucl Med*, 16(1), 33-38. <https://doi.org/10.4103/1450-1147.181151>
- Ung, A., Chen, C., Levine, P., Cheng, Y., Brinton, L., Chen, I., Goldstein, A., Hsu, M., Chhabra, S., & Chen, J. (1999). Familial and sporadic cases of nasopharyngeal carcinoma in Taiwan. *Anticancer research*, 19(1B), 661-665.
- Van den Brekel, M., Stel, H., Castelijns, J., Nauta, J., Van der Waal, I., Valk, J., Meyer, C., & Snow, G. (1990). Cervical lymph node metastasis: assessment of radiologic criteria. *Radiology*, 177(2), 379-384.
- Van Hasselt, A., & Gibb, A. G. (1999). *Nasopharyngeal carcinoma*. Chinese University Press.
- Vaughan, T. L., Shapiro, J. A., Burt, R. D., Swanson, G. M., Berwick, M., Lynch, C. F., & Lyon, J. L. (1996). Nasopharyngeal cancer in a low-risk population: defining risk factors by histological type. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, 5(8), 587-593.
- Vellayappan, B. A., Soon, Y. Y., Earnest, A., Zhang, Q., Koh, W. Y., Tham, I. W. K., & Lee, K. M. (2014). Accuracy of 18F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography in the staging of newly diagnosed nasopharyngeal carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Radiology and Oncology*, 48(4), 331.
- Vikram, B., Mishra, U. B., Strong, E. W., & Manolatos, S. (1985). Patterns of failure in carcinoma of the nasopharynx: I. Failure at the primary site. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 11(8), 1455-1459.
- Wakisaka, M., Mori, H., Fuwa, N., & Matsumoto, A. (2000). MR analysis of nasopharyngeal carcinoma: correlation of the pattern of tumor extent at the primary site with the distribution of metastasized cervical lymph nodes. Preliminary results. *European radiology*, 10, 970-977.
- Wong, W.-L., Hussain, K., Chevretton, E., Hawkes, D. J., Baddeley, H., Maisey, M., & McGurk, M. (1996). Validation and clinical application of computer-combined computed tomography and positron emission tomography with 2-[18F] fluoro-2-deoxy-D-glucose head and neck images. *The American journal of surgery*, 172(6), 628-632.

- Xie, P., Yue, J. B., Fu, Z., Feng, R., & Yu, J. M. (2010). Prognostic value of 18F-FDG PET/CT before and after radiotherapy for locally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Ann Oncol*, 21(5), 1078-1082. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdp430>
- Xie, P., Yue, J. B., Zhao, H. X., Sun, X. D., Kong, L., Fu, Z., & Yu, J. M. (2010). Prognostic value of 18F-FDG PET-CT metabolic index for nasopharyngeal carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol*, 136(6), 883-889. <https://doi.org/10.1007/s00432-009-0729-7>
- Xu, F.-H., Xiong, D., Xu, Y.-F., Cao, S.-M., Xue, W.-Q., Qin, H.-D., Liu, W.-S., Cao, J.-Y., Zhang, Y., & Feng, Q.-S. (2012). An epidemiological and molecular study of the relationship between smoking, risk of nasopharyngeal carcinoma, and Epstein–Barr virus activation. *Journal of the National Cancer Institute*, 104(18), 1396-1410.
- Yang, S.-S., Wu, Y.-S., Chen, W.-C., Zhang, J., Xiao, S.-M., Zhang, B.-Y., Liu, Z.-Q., Chen, E.-N., Zhang, X., & OuYang, P.-Y. (2022). Benefit of [18F]-FDG PET/CT for treatment-naïve nasopharyngeal carcinoma. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 49(3), 980-991.
- Zhang, G. Y., Huang, Y., Hu, X. F., Chen, X. P., Xu, T., Liu, L. Z., Wei, W. H., Huang, G. S., Zhou, M. M., Huang, Z. L., & Wang, Y. J. (2015). Prognostic value of classifying parapharyngeal extension in nasopharyngeal carcinoma based on magnetic resonance imaging. *Biomed Res Int*, 2015, 749515. <https://doi.org/10.1155/2015/749515>
- Zhang, Y., Li, W. F., Mao, Y. P., Zhou, G. Q., Peng, H., Sun, Y., Liu, Q., Chen, L., & Ma, J. (2016). Establishment of an integrated model incorporating standardised uptake value and N-classification for predicting metastasis in nasopharyngeal carcinoma. *Oncotarget*, 7(12), 13612-13620. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.7253>