

**T.C.**  
**SELÇUK ÜNİVERSİTESİ**  
**MERAM TIP FAKÜLTESİ**  
**KULAK BURUN BOĞAZ BAŞ BOYUN CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**Anabilim Dalı Başkanı**  
**Prof.Dr. Bedri ÖZER**

**BAŞ BOYUN KANSERLERİNDE 18 FDG PET/BT'NİN**  
**İLK EVRELEME VE**  
**YENİDEN EVRELEMEDEKİ ROLÜ**

**Dr.Abdullah DEMİRKAN**  
**UZMANLIK TEZİ**

**Tez Danışmanı**  
**Doç.Dr. Kayhan ÖZTÜRK**

**KONYA**  
**2011**

## İÇİNDEKİLER:

İÇİNDEKİLER.....	I
1.KISALTMALAR.....	III
2.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
3. GENEL BİLGİLER.....	2
3.1 Nazofarenks Kanseri.....	4
3.1.1 Anatomik ve Histolojik Yapı.....	4
3.1.2 Tümör Etyolojisi ve Epidemiyolojisi.....	6
3.1.3 Tümörün Yayılımı ve Klinik Özellikleri.....	7
3.1.4 Evreleme.....	7
3.2 Larenks Kanseri.....	9
3.2.1.Anatomik ve Histolojik Yapı.....	9
3.2.2 Tümör Etyoloji ve Epidemiyolojisi.....	11
3.2.3 Tümörün Yayılımı ve Klinik Özellikleri.....	11
3.2.4.TNM Evrelemesi.....	12
3.3 Oral Kavite Kanseri.....	14
3.3.1 Klinik Evreleme.....	15
3.4 Orofarenks Kanseri.....	17
3.4.1 Klinik Değerlendirme ve Evreleme .....	18
3.5. Burun Kanseri.....	19
3.5.1 Klinik Değerlendirme.....	19
3.6 Paranasal Sinüs Kanseri.....	19
3.6.1 Klinik Değerlendirme.....	19
3.6.2 Evreleme.....	21
3.7 Primeri Bilinmeyen Boyun Kitleleri.....	24
3.8. Baş Boyun Kanselerinde Konvansiyonel Görüntüleme Yöntemleri.....	25
3.9 Pozitron Emisyon Tomografisi.....	26
3.9.1 Temel Fiziksel Prensipler.....	27
3.9.2 Temel Görüntüleme Prensipleri.....	28
3.9.3 Dedektör ve Kristal Yapıları.....	28
3.9.4 PET Görüntüleme Ajanları ve Kullanım Alanları.....	29
3.9.5 FDG Tutulumunda Genel Prensipler.....	30
3.9.6 PET Görüntülemenin Klinik Avantajları.....	32

<b>3.9.7 PET/BT Uygulamaları.....</b>	<b>32</b>
<b>3.9.8 Kantifikasyon.....</b>	<b>33</b>
<b>3.10 Baş boyun kanserli hastalarda normal PET bulguları.....</b>	<b>33</b>
<b>3.11 FDG-PET/BT nin Baş Boyun Kanserli hastalarda kullanımı.....</b>	<b>34</b>
<b>4. MATERYAL ve METODLAR.....</b>	<b>39</b>
<b>4.1 Hasta Seçimi .....</b>	<b>39</b>
<b>4. 2 Hasta hazırlığı.....</b>	<b>39</b>
<b>4.3 PET/BT GörüntülemeProtokolü.....</b>	<b>40</b>
<b>5.BULGULAR.....</b>	<b>42</b>
<b>6.TARTIŞMA.....</b>	<b>48</b>
<b>7.SONUÇ.....</b>	<b>54</b>
<b>8.ÖZET.....</b>	<b>55</b>
<b>9 SUMMARY .....</b>	<b>57</b>
<b>10.KAYNAKLAR.....</b>	<b>59</b>
<b>11.TEŞEKKÜR.....</b>	<b>65</b>

## 1.KISALTMALAR:

<b>AJCC</b>	: American Joint on Cancer Committee
<b>BaF<sub>2</sub></b>	: Baryum Florid
<b>BGO</b>	: Bizmut Germanyum Oksit
<b>BT</b>	: Bilgisayarlı Tomografi
<b>EBV</b>	: Epstein-Barr virüsü
<b>GSO</b>	: Gadolinyum Silikat Oksit
<b>KBB</b>	: Kulak Burun Boğaz
<b>LSO</b>	: Lutesyum Silikat Oksit
<b>LYSO</b>	: Lutesyum Yitrium Silikat Oksit
<b>mCi</b>	: Milicuri
<b>MRG</b>	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
<b>NF</b>	: Nazofarinks
<b>NFK</b>	: Nazofarinks kanseri
<b>NÖD</b>	: Negatif Öngörü Değeri
<b>PÖD</b>	: Pozitif öngörü Değeri
<b>ROC</b>	: Receiver Operating Characteristic
<b>SKM</b>	: Sternokleidomastoid
<b>β<sup>-</sup></b>	: Negatron
<b>β<sup>+</sup></b>	: Pozitron
<b>SUV</b>	: Standardize edilmiş uptake değeri
<b>t<sub>f</sub><sup>1/2</sup></b>	: Fiziksel yarı ömür
<b>TNM</b>	: Tumor Nod Metastaz
<b>YSO</b>	: Yitrium Silikat Oksit
<b>18F-FDG</b>	: 18 Floro-Florodeoksiglukoz
<b>PET/BT</b>	: Pozitron emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi

## 2.GİRİŞ ve AMAÇ:

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

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

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

Bu çalışmanın amacı, baş boyun kanserli hastalarda tedavi öncesi ilk evreleme ve yeniden evrelemede, 18F-FDG PET/CT görüntüleme tekniğinin, etkinliğinin belirlenmesi ve özellikle tedavi kararlarının verilmesinde klinik ve radyolojik yöntemlerle karşılaştırmaktır.

### **3.GENEL BİLGİLER:**

#### **BAŞ BOYUN KANSERLERİ**

Bu bölgede lokalize malign neoplazmlar, tüm vücut neoplazmlarının %5-7'si kadarını oluşturur ve hasta için büyük bir sıkıntı yaratırken, hekim için de büyük bir uğraşı gerektirir. Bu malign neoplazmlar içme, yeme, çiğneme, solunum ve konuşma gibi yaşamın temel fonksiyonlarını etkiler. Ciddi kozmetik ve fonksiyonel defektler oluşabilir. Onun için bu patolojilerin tanı, tedavi ve takiplerindeki temel amaç; tümörün küratif tedavisini takiben, fonksiyonları mümkün olduğunca korumak, bu mümkün değilse onarmak ve hastanın yaşam kalitesini arttırmaktır.

Baş-boyun kanserleri başlığı altına;

- Üst solunum ve sindirim yolu mukozasından,

- Oral kavite,
- Nazo, oro ve hipofarenks,
- Nazal kavite paranazal sinüsler
- Larenks ve trakea,
- Servikal özefagus,
- Tükürük bezlerinden;
- Parotis, submandibüler, sublingual, minör tükürük bezleri.
- Tiroidden,
- Temporal kemik ve kulaktan,
- Baş-boyun cildinden ve
- Kafa tabanından kaynaklanan maligniteler girmektedir. Ve bu patolojiler birçok ortak özellikleri ile diğer sistem malignitelerinden farklı özellikler gösterirler.

#### **Epidemiyolojik Özellikler:**

Bu maligniteler genellikle ileri yaş (5–7. dekat) ve erkek cinsten görülür. Belirgin olarak dünyanın bazı yerlerine özgü olmak üzere coğrafik dağılım gösterirler. Örneğin nazofarenks kanserleri Uzakdoğu'da, cilt kanserleri Avustralya'da, hipofarenks ve özefagus kanserleri Fransa'da, oral kavite kanserleri ise Hindistan'da çok daha sık görülmektedir.

### **Etyolojik Faktörler:**

Klasik olarak bilindiği gibi karsinogenezis çok faktörlü bir süreç olup, sadece tek bir nedenin suçlanması imkânsızdır. Bu açıdan baş-boyun kanserlerinde suçlanan etyolojik ajanlar şunlardır:

1. Tütün (Sigara, pipo, puro)
2. Alkol
3. Virusler
4. Radyasyon / Ultraviyole
5. Kronik irritasyonlar
6. Baskılanmış immün sistem
7. Genetik faktörler

Tütün ve alkol epitelde malign değişikliklere neden olan kuvvetli sinerjistik etki yapan iki ajandır. Özellikle sigara bu konuda daha ciddi olarak suçlanan etkidir.

Radyasyona maruz kalma, yıllar sonra özellikle tiroid ve tükrük bezlerinde malignitelere ve sarkomlara neden olabilir. Daha önceden benign tiroid patolojileri için kullanılan radyoaktif iyodun tiroid kanserine neden olduğu iyi bilinmektedir. Ayrıca güneş ışınlarında bulunan ultraviyole de cilt kanserlerinde belirgin etyolojik bir nedendir ve güneş ışınlarının yoğun olduğu ülkelerde (Avustralya gibi) ve güneş ışığı altında mesleklerini yapmakta olan kişilerde (çiftçi gibi) cilt kanserleri daha sıktır.

Virusler (Ebstein-Barr Virusu) özellikle nazofarenks karsinomlarında ve Burkitt lenfomasında suçlanmaktadır. Ayrıca Human Papilloma Virus'un da bu tür kanserlerde rol oynayabileceği gösterilmiştir.

Özellikle oral kavitede kötü oral ve dental hijyen, kırık diş ve kronik enfeksiyonlar gibi kronik irritasyonlarda etyolojik neden olabilir.

### **Klinik:**

Bu hastalarda en belirgin yakınma iyileşmeyen yara ve şişlik veya kitle'dir. Şişlik-kitle primer olarak tümörün olduğu yerde olabileceği gibi, bu malignitelerin genellikle servikal lenf nodlarına metastaz yapma eğilimlerinden dolayı boyunda kitle şeklinde de olabilir. Bunun dışında diğer semptomlar da; ağrı (çiğnemekle, yutkunmakla, boğaz ağrısı, kulak ağrısı, odinofaji vs gibi), kanama, konuşma bozuklukları, yutma bozuklukları, nefes darlığı gibi yakınmalar da görülebilir.

**Tanı:**

Kesin tanı her zaman patolojik inceleme ile konur. Bu lezyonlar genellikle ülsero-vejetan patolojiler olduğundan kolayca topikal anestezi ile poliklinik koşullarında alınan punch biyopsisi tanı için yeterlidir. Ancak üzerindeki mukozası veya cildi sağlam lezyonlarda ilk tanı yöntemi ince iğne aspirasyon biyopsisi olmalıdır. Ayrıca lezyonların ayrıntılı görülmesi için sıklıkla endoskopik inceleme yapıldığı gibi bazen biyopsi de endoskopik kontrol altında alınabilir.

**Patoloji:****Makroskopi:**

Bunlar genellikle ülsero-vejetan görünümlü (ekzofitik) kanserlerdir. Ama sıklıkla infiltratif komponentleri de olan veya ender olarak sadece infiltratif görünümde (endofitik) olabilirler.

Bu nedenle muayenede inspeksiyon kadar palpasyon da bu patolojilerin değerlendirilmesinde çok önemlidir.

**Mikroskopi:** Teorik olarak tüm dokulardan köken alan epiteliyal ve bağ dokusu kökenli malign tümörler görülebilmese rağmen, bu bölge malignitelerinin çoğu yassı hücreli karsinomdur (Squamous cell carcinoma).

**Tedavi:**

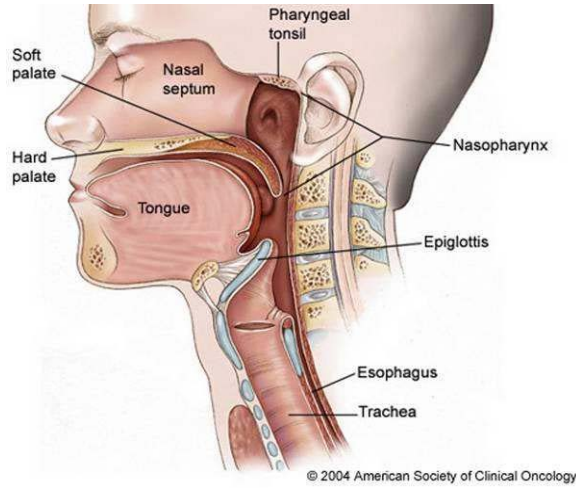
Bu bölgenin malign tümörlerinin tedavisindeki seçenekler;

- Cerrahi,
- Radyoterapi ve
- Kemoterapidir.

**3.1 Nazofarenks Kanserleri****3.1.1 Anatomi ve Histolojik Yapı:**

Nazofarinks (NF) yerleşim yeri olarak kafa tabanının hemen altında bulunur. Burun boşluğunun açıldığı kubbe kısmı arkaya doğru hafif eğimli olup kabaca kübik biçimlidir ve üst solunum sistemine aittir. Yüksekliği 4 cm, ön-arka uzunluğu 2,5–3,5 cm ve eni 4–5

cm civarında olan bu bölgenin ön duvarı, burun boşlukları ve koana tarafından ve arka duvarı ise ilk iki servikal vertebra tarafından oluşturulur. Yan duvarlar süperior konstrüktör kas tarafından yapılmıştır ve üstaki orifisleri ile Rosenmüller fossayı içerir (1). Resim 1 'de Nazofarenksin anatomik kesiti sunulmuştur.



**Resim 1.**Nazofarenksin anatomik kesiti.

Rosenmüller fossa, nazofarinks karsinomlarının en sık geliştiği yer olması sebebiyle önemlidir. Nazofarenksin yan komşuluğunda olan retroparotidian alan; önde parotis bezinin derin lobu, stiloid proçes ve kaslar, arkada birinci servikal vertebranın transvers çıkıntısı ve yanda sternokleidomastoid (SKM) kası ile sınırlıdır. Nazofarinksin çok zengin bir lenfatik ağı bulunmaktadır ve bu yapı iki taraflı drenaja sahiptir. Bu sebeple, Nazofarenks kanseri (NFK) olgularında iki taraf ya da karşı taraf lenfatik metastazlara sıkça rastlanır. Lenf kanalları üç temel yolla bölgesel lenf bezlerine dökülür.

1. Retroparotidian alanda bulunan parafarengeal lenf bezlerine drene olur. Üst-lateral yerleşimli olanlara Rouvier lenf bezleri denir. Tümörün yayılımı açısından çok önemlidir (%80 olguda tutulur).
2. Jugulodigastrik (subdigastrik) lenf bezlerine drene olur.
3. Direkt olarak posterior servikal üçgendeki spinal lenf nodlarına drene olur (2, 3).

Bu üç bölgedeki istasyonların tutulumundan sonra orta ve alt juguler, spinal aksesuar ve supraklaviküler lenf bezleri de olaya katılır. Rouvier lenf bezlerinin tutulumu ile aynı taraf subdigastrik lenf bezi metastazları oluşabilir. Bazen de Rouvier lenf bezleri tutulmadan direkt olarak jugulodigastrik lenf bezleri tutulabilir. Ancak klinik metastaz

sıklıkla jugulo-digastrik ya da (SKM) arkasındaki bezlerin büyümesi ile kendisini gösterir (4,5).

Erişkin insanda nazofarinksin üst ve yan duvarlarına ait mukoza silialı yalancı çok katlı epitel ile kaplıdır ancak; arka duvarda ve orofarinkse girildiğinde bu doku yassı epitele dönüşür. Çocukluk döneminde ise silialı yalancı çok katlı epitel miktarı çok daha fazladır.

### **3.1.2 Tümör Etyolojisi ve Epidemiyolojisi:**

Endemik dağılım gösteren NFK, batı ülkelerinde tüm kanserlerin % 0,002'sini teşkil eden nadir bir tümördür. Ancak; bu sıklık Türkiye'ye göre doğudaki ülkelerde ve özellikle Çin'de yılda 20/100.000'e kadar çıkmaktadır. Güneydoğu Asya ülkelerini, Grönland, Kuzey Afrika ve ülkemizin de dâhil olduğu Akdeniz ülkeleri izlemekte olup bu bölgelerde ise yıllık insidans 8–12/100.000 olarak bildirilmektedir (6).

NFK etyolojisinde viral, çevresel ve genetik olmak üzere önemli üç temel faktör bulunmaktadır. Yapılan bir çalışmada, Epstein-Barr virüsü ile geçirilen enfeksiyondan yıllar sonra nazofarenks kanseri gelişme olasılığı vardır ve NFK olgularının çoğunda, EBV'ne karşı gelişen yüksek antikor titreleri tespit edilmiştir (7) .

Amerika'da doğmuş Çinlilerin çocuklarında NFK sıklığının belirgin biçimde az oluşu, etyolojide çevresel faktörlerin de rol aldığını düşündürmekte olup bunun için çeşitli faktörler suçlanmaktadır. Odun dumanı, sigara dumanı maruziyeti, kroton içeren ve özellikle karsinojen etkisi bilinen dimetil nitrozamin'den zengin olan tütülenmiş balıkların yenmesi bunlara örnek olarak verilmektedir (8).

Bölge olarak NF'de birçok farklı doku tipinde tümör gözlenebilir. Lenfoma ve kanserler erişkinlerde daha sık izlenirken çocuklarda ise rabdomiyosarkomlar ilk sırayı almaktadır (9–12).

Ancak; (NFK), %80–90 oranında yassı hücreli ya da varyantlarından olduğu için WHO tarafından temelde üç hücre tipi ile sınıflandırılmıştır (13).

Buna göre;

WHO Tip 1 NFK, Yassı Hücreli Karsinoma olup keratin açısından zengindir.

WHO Tip 2 Non-Keratinize Yassı Hücreli tipin ilkinden farkı, adından da anlaşıldığı üzere keratin üretiminin çok az ya da hiç olmamasıdır. Yaklaşık %12 ile görülme sıklığı açısından ikinci sıradadır.

WHO Tip 3 yani farklılaşmamış hücre tipi ise %63–80 oranı ile en sık görülen NFK histopatolojik tip olup içerdiği lenfoid yapıdan ötürü eskiden lenfoepitelyoma olarak adlandırılmıştır.

EBV serolojik profilleri WHO Tip 2 ve 3 (NFK) olgularında çok tipik olmasına karşın Tip 1’de bu bağlantı çok zayıftır (14).

### **3.1.3. Tümörün Yayılımı ve Klinik Özellikleri**

Dünya genelinde bakıldığında NFK, %35 olasılıkla daha tanı anında uzak metastaz yapmış olarak tespit edilir.

Kalan %65 hasta, primer tümörün direkt olarak yayıldığı ve bası yaptığı yerlere göre çok değişik bulgu ve belirtilerle ortaya çıkabilir. En sık başvuru sebebi (%60–80) boyunda kitledir ve %40–50 olasılıkla bu kitle iki taraflıdır (15).

Yaklaşık %20 hastada başvuru nedeni, kranyal sinir tutulumlarına ait bulgu ve şikâyetler olduğu için bu hastaların ilk muayeneleri daha çok göz, nöroşirürji ve nöroloji bölümlerince yapılmaktadır (16).

Tanı için anamnez, fizik muayene, KBB ve nörolojik muayeneler ve indirekt nazofarinks muayenesi yapılmalıdır. Nazal ve oral kavite, orofarinks, hipofarinks ve larinks değerlendirilerek boyundaki lenf nodülerinde şişlik varsa, seviyesi, boyutu ve sayısı kaydedilmeli ve kafa çiftleri sinirleri ayrıntılı biçimde muayene edilmelidir. Direkt bakışı güç bir bölge olduğu için NF muayenesi indirekt veya fiberoptik endoskopi ile yapılır (17,18)

Görüntüleme, hem tanı ve evreleme hem de tedavi planlaması için gereklidir. Kafa tabanı ile klavikula arası tüm bölge, kontrastlı BT ve MR ile değerlendirilmelidir. BT ya da MR görüntülemenin tek başına istenilmesi hatalı evrelendirmelere yol açabilir. BT ve MR nazofarenks kanserinde birbirini tamamlayıcı niteliktedir. MR ile primer bölgenin, intrakranial uzanım ve Rouvier lenf nodlarının incelenmesi mümkündür ve kontrast madde kullanımı ile perinöral invazyon, yumuşak dokular, parafarengeal alan ve orofarenks uzanımları görülebilir. BT ise kafa kaidesi, kemik erozyonu ve boyundaki lenf nodlarının değerlendirilmesinde önemlidir (19).

İnceleme koronal ve aksiyel kesitleri içermelidir. WHO Tip 2–3 ve N2–3 olgularda uzak metastaz taraması mutlaka yapılmalı ve karaciğer, toraks ile kemik dokular dikkatlice değerlendirilmelidir.

### **3.1.4 Evreleme**

Tümör büyüklüğü ile lenf nodu metastazı varlığı arasında bir korelasyon göstermeyen bir tümör olan NFK’de, T1 tümör bile N3 olarak karşımıza çıkabilir. Hastalığın bu özelliği radyoterapi alanlarının belirlenmesinde büyük önem taşımaktadır. 1997 yılına

kadar hastalık sıklığının çok yüksek olarak izlendiği Asya ve Uzak Doğu ülkelerinde Ho Sistemi, Avrupa ve diğer dünya ülkelerinde ise AJCC (American Joint on Cancer Committee) evreleme sistemi kullanılmaktaydı. Ho Sistemi çok önemli prognostik ve klinik özellikleri içermesine rağmen son derece karmaşık olması sebebiyle uluslararası bir toplantı ile NFK evreleme sistemi bugün kullanılan şeklini almıştır. Ayrıca; 1988 yılı AJCC sistemine göre T4 olarak değerlendirilen paranasal sinüs ya da kafa tabanı dışındaki diğer kemiklerin invazyonu, prognostik farkın gösterilmesi sonucu T3'e kaydırılmıştır. Buna göre NFK evrelemesinin günümüz itibariyle son durumu Tablo 1'de gösterilmiştir.

**Tablo1.** AJCC 1997 'ye göre nazofarenks kanseri evrelemesi.

TEvresi	
T1:	Tümör nazofarenkse sınırlı.
T2:	Tümör diğeryumuşak dokulara uzanmakta.
T2a:	Parafaringeal uzanım olmaksızın orofarenks ve/veya nazal kaviteye uzanmakta.
T2b:	Ek olarak parafaringeal uzanım var.
T3:	Tümör paranasal sinüs ve/veya kemik yapılara invaze.
T4:	Tümör intrakranyal uzanım ve/veya kranyal sinir tutulumu,hipofarenks, infratemporal boşluk, mastikatör boşlukveya orbitaya uzanım var.
NEvresi	
N0:	Palpable lenf nodu yok.
N1:	Tektarafli lenf nodu veya lenf nodları, 6 cm veya küçük, supraklavikular bölge üstünde.
N2:	Bilateral bir ya da daha fazla lenf nodu, 6cm veya küçük, supraklavikular bölge üstünde.
N3:	6cm'denbüyüklenf nodu ve/veya supraklaviküler bölge tutulumu.
N3a:	6cm'denbüyüklenf nodu.
N3b:	Supraklavikular bölge tutulumu.
Evreler	
I:	T1N0M0
IIA:	T2aN0M0
IIB:	T1-2a-2bN1M0,T2bN0M0
III:	T1-2a-2bN2M0,T3N0-2M0
IVA:	T4N0-2M0
IVB:	T1-2-3-4N3M0
IVC:	M1

## **3.2.Larenks Kanserleri:**

### **3.2.1 Anatamik ve Histolojik Yapı:**

Erişkin insanda larenksin üst sınırı tiroid kıkırdak üst kenarı veya 3. servikal vertebranın korpusunun alt kenarından geçen yatay bir plan ile alt sınırı krikoid kıkırdak alt kenarı veya 6. servikal vertebra korpusunun alt kenarından geçen yatay plan arasında, hyoid kemik ile trakea arasında yerleşmiştir. Yeni doğmuş çocukta ise üst sınırını atlas'ın alt kenarı, alt sınırını ise 4. servikal vertebranın korpusunun alt kenarı oluşturmaktadır. Yaş ilerledikçe yavaş yavaş aşağıya iner ve buluş çağında yetişkindeki yerini alır. Vokal kordların seviyesine göre larenks üç kompartmana ayrılır:

#### **Larenks kompartmanları:**

##### **Supraglottik bölge:**

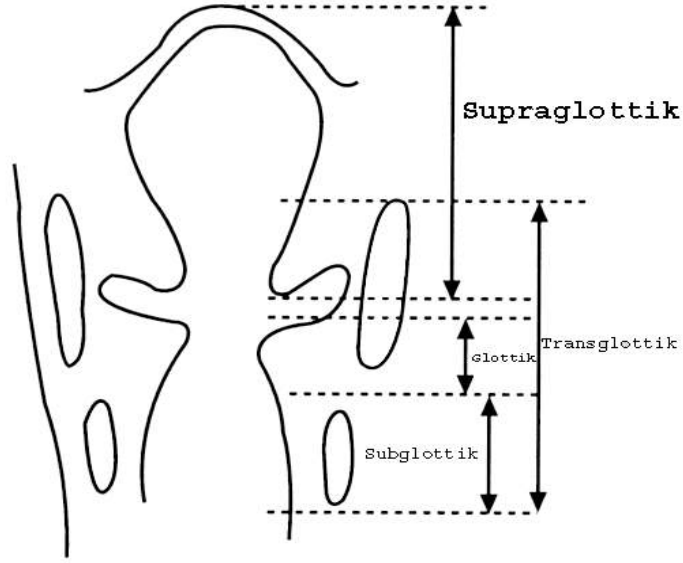
Vokal kordların üstünde kalan kısımdır. Supraglottik bölgede epiglot, ariepiglottik plikalar, aritenoidler, bant ventriküller (yalancı vokal kordlar) ve larengeal ventriküllerin tavanı bulunur.

##### **Glottik bölge:**

Vokal kordların bulunduğu kısımdır. Her iki vokal kord, ön ve arka komissür, Rima Glottis ve ventrikül tabanından oluşur. Vokal kord yapısında vokal ligament, m.vocalis ve mukoza katları bulunur. Vokal kordun uzunluğu yeni doğanda 1,7 cm, kadınlarda 1,6–2 cm ve erkeklerde 2–2,4 cm kadardır.

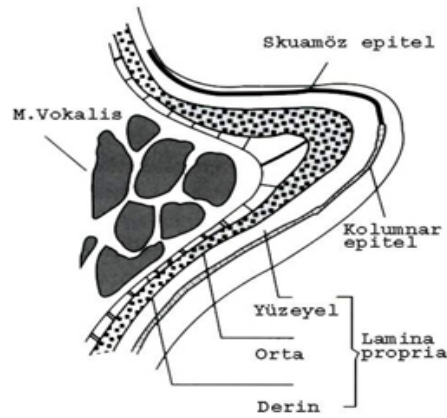
##### **Subglottik bölge:**

Vokal kordların altında kalan ve 1. trakea halkasına kadar olan kısımdır. Şekil 1'de larenks kompartmanları sunulmuştur.



**Şekil 1.**Larenksin kompartmanları

Vokal kordların serbest kenarları çok katlı yassı epitel ile bunun dışındaki tüm endolarenks çok katlı siliyalı epitel ile döşelidir. Şekil 2’de vokal kord tabakaları sunulmuştur.



**Şekil 2.** Vokal kord tabakaları

Larenksin malign tümörlerinin büyük bölümü skuamöz hücreli (yassı hücreli) karsinomdur. Buna karşılık larenkste bulunan tüm hücre tiplerinden malignite gelişebilir. Bunlar epitelyal, nöroendokrin hücre, mukus bezi, melanosit, mezenkimal lenforetiküler doku kaynaklı tümörler olabilir.

Yassı hücreli kanser, larenksi döşeyen yassı epitelden gelişen ve en sık görülen kanserdir. Dünya Sağlık Örgütü tarafından patolojik değerlendirme dâhilinde üç derecede incelenir. Derece 1, iyi farklılaşmış; Derece 2, orta derecede farklılaşmış; Derece 3, kötü farklılaşmış ya da farklılaşmamış. Yassı hücreli kanser, ortalama % 95 oranında görülür ve çoğunluğu iyi veya orta derecede farklılaşmıştır. Genelde iyi farklılaşmış tümörler ekzofitik ve iyi sınırlı iken, kötü farklılaşmış tümörler ülseratif olup submukozal yayılım yapmaya meyillidir. Farklılaşmamış ve verrüköz kanserler daha azdır (20).

Larenks kanserinde tümörün diferansiyasyon derecesi önem taşımaktadır. Kötü diferansiye tümörler, iyi diferansiye olanlara göre daha sık ve genellikle lenfatikler yoluyla metastaz yapar (21).

### **3.2.2 Tümör Etiyoloji ve Epidemiyolojisi:**

Larenks kanseri, tüm malign tümörlerin % 2-5'ini, baş boyun bölgesi malignitelerinin ise % 25'ini oluşturmaktadır (22).

Larenks kanserleri tüm kanserlerin, erkeklerde % 2,2'sini, kadınlarda % 0,4'ünü oluşturur. Çoğunlukla erkeklerde sık olup, 7. dekatta insidansı yükselir (23).

Ülkemizde larenks kanserlerinin % 59'u glottik, % 40'ı supraglottik, % 1'i ise subglottik bölgede görülür (24).

Larenks kanserinin başlangıç yaşı 60–65 arasında değişmektedir. Ayrıca kadınlarda sigara alışkanlığının artması da erkek/kadın oranının akciğer kanserine benzer şekilde azalmasına neden olmuştur (25).

Larenks kanseri oluşumunda pek çok faktör rol oynar. Bu faktörler kanser oluşumunda tek başına etkili olabileceği gibi, başka faktörlerle sinerjistik etki de gösterebilirler. Larenks kanserleri diğer üst solunum sistemi kanserlerinde olduğu gibi sigara ve alkol içimi ile kesin ilişkilidir (25,26).

### **3.2.3 Tümörün Yayılımı ve Klinik Özellikleri**

Larenks kanserlerinde semptomlar esas olarak tümörün yerleşimine göre değişmektedir. Glottik bölge tümörlerinde en erken belirti ses değişikliği ya da ses kısıklığıdır.

Supraglottik kanserlerde yabancı cisim hissi veya ağrı, mekanik etkiyle sesin boğuk çıkması, yutma alışkanlıklarında değişim, larengeal sekresyonların aspirasyonuna bağlı olarak öksürük, odinofaji ve tek taraflı otalji, ağız kokusu, boğazda gıcıklanma, dolgunluk ve hemoptizi geniş ülser tümörlerde görülür.

Larenks kanserini düşündüren bulguları olan her hastadan detaylı bir anamnez alınması ve baş boyun muayenesinin yapılması kuraldır. Hastanın ses kalitesi ve sesindeki değişim iyi değerlendirilmelidir. Larenksin normalde horizontal düzlemde hareketiyle larengeal krepitasyon oluşur. Bu krepitasyonun kaybolması, krikoid kıkırdağa yakın bir tümörü ya da retrofaringeal lenf nodlarının metastatik tutulumu hakkında bilgi verir (25).

Bilgisayarlı tomografi (BT) veya magnetik rezonans görüntülemesi lezyonun sınırlarını, değerlendirmede tümörün larenks dışı yayılımının tespitinde ve evrelemede önemli yer tutar. Uzak metastazların tespiti için tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri, alkalen fosfataz değerleri, akciğer grafileri elde edilmelidir. Bu tetkikler ışığında gerekli olgularda tüm batın ultrasonografisi, kemik sintigrafisi ve toraks BT istenebilir.

#### 3.2.4.TNM Evrelemesi:

Larenks kanserlerinin sınıflandırılmasında TNM (tümör büyüklüğü, nodüler metastaz ve uzak metastaz) sistemi kullanılmaktadır. Tümör veya T evrelemesi, larenksin horizontal alanlarına göre; nodal metastaz veya N evrelemesi lenf nodu boyutuna ve sayısına göre yapılır. Uzak metastaz veya M evrelemesi boyun ve larenksin ötesindeki lezyonu göstermektedir. Larenks kanserli hastalarda American Joint Committee on Cancer (AJCC)'in 2002 yılında yayınladığı kriterlerine göre evre gruplaması Tablo 2'de verilmiştir (27)

**Tablo2.** Larenks Kanserinde TNM evrelendirilmesi.

Evre 0	Tis	N0	M0
Evre I	T1	N0	M0
Evre II	T2	N0	M0
Evre III	T3	N0	M0
	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
Evre IVA	T4a	N0	M0
	T4a	N1	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N2	M0
	T4a	N2	M0
Evre IVB	T4b	HerhangiN	M0
Evre IVC	HerhangiT	HerhangiN	M1

### **Supraglottik Tümörlerde T Evrelemesi**

**T1:** Tümör supraglottik bölgenin bir alt bölümündedir ve kord hareketleri normaldir.

**T2:** Tümör supraglottik bölgenin birden fazla alt bölümünü tutmuş veya glottise uzanmış, kord hareketleri azalmıştır.

**T3:** Tümör kord fiksasyonu yaparak larenks içinde sınırlıdır veya postkrikoid bölge, sinüs piriformis medial duvarını ya da preepiglottik boşluğu tutmuştur.

**T4:** Tümör tiroid kartilajı tutmuş ve/veya larenks dışı dokulara yayılmıştır.

### **Glottik Tümörlerde T Evrelemesi**

**T1:** Tümör vokal kord veya kordlarda sınırlı ve kord hareketleri doğal

**T1a:** Tümör tek bir vokal kordda

**T1b:** Tümör her iki kordda sınırlı

**T2:** Tümör supraglottik veya subglottik uzanmış kord hareketleri azalmış

**T3:** Tümör larenks içinde sınırlı ve kord fiksasyonu yapmış

**T4:** Tümör tiroid kartilajı tutmuş ve/veya larenks dışı dokulara yayılmış

### **Subglottik Tümörlerde T Evrelemesi**

**T1:** Tümör subglottik bölgede sınırlı

**T2:** Glottik uzanımıyla beraber kord hareketleri normal veya azalmış

**T3:** Tümör larenkste sınırlı kord fiksasyonu mevcut

**T4:** Tümör tiroid/krikoid kartilajı tutmuş ve/veya larenks dışı dokulara yayılmış

### **Bölgesel lenf nodları (N)**

**N0:** Nod negatif.

**N1:** Tek taraflı 3 cm den küçük lenf nodu.

**N2a:** Tek taraflı 3 cm den büyük 6 cm den küçük lenf nodu

**N2b:** Tek taraflı 6 cm den küçük lenf nodları.

**N2c:** Bilateral veya kontralateral birden fazla 6 cm'den küçük lenf nodları

**N3:** Tek ya da birden fazla 6 cm den büyük lenf nodu

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

**M0:** Uzak metastaz yok.

**M1:** Uzak metastaz var.

### 3.3 Oral Kavite Kanserleri:

Oral kavite kanserlerinin %90'dan fazlası skuamöz hücreli karsinomdur. Skuamöz hücreli kanser iyi, orta veya az farklılaşmış olabilir. Skuamöz hücreli karsinomun daha agresif bir formu bazoloid hücreli kanserdir. Bunlarda rekürrens oranı yüksek ve prognoz daha kötüdür. Verrüköz kanser ise skuamöz hücreli kanserin iyi diferansiye ve az rastlanılan bir tipidir. Metastaz yapma olasılığı çok düşük olduğu için tedavisi cerrahi eksizyondur, boyun dissesiyonu gerekli değildir. İyi farklılaşmış olmasından dolayı radyoterapiye pek yanıt vermez ve radyoterapiye bağlı anaplastik dönüşüm bildirilmiştir (28).

Oral kavitede görülen malign tümörlerin % 10'undan daha az kısmını minör tükrük bezi tümörleri, lenfoma, malign melanom ve sarkomlar oluşturur. Minör tükrük bezi tümörlerinin çoğunluğu maligndir ve en sık sert damakta yerleşir. Bunlardan adenoid kistik karsinom en fazla görülür; ender olmakla birlikte adenokanser ve mukoepidermoid karsinom da gelişir. Mukozal malign melanom oral kavitede nadirdir ve yine en sık sert damakta görülür. Prognoz oldukça kötüdür. Tavsiye edilen tedavi geniş cerrahi eksizyondur (29). Oral kaviteye başka bir organdan metastaz gelişmesi son derece nadir olmakla birlikte böbrek, meme ve akciğerlerden yayılım olabilir. Metastatik lezyonlar en sık mandibulayı tutar.

Yayılım: oral kavite kanserlerinde en önemli prognostik faktör, boyunda lenfatik metastazın varlığıdır. İlk başvuruda hastaların %30'unda boyunda metastaz vardır (dudak ve sert damak hariç) (28). Lenf nodu metastaz oranı primer tümörün büyüklüğüne ve yerleşim yerine göre farklılık gösterir. Dil 2/3 ön kısım kanserleri, yani oral dil olarak adlandırılan bölge lenfatiklerden çok zengindir. Oral kavite içinde diğer bölgelere göre metastaz riski en fazla olan organdır, zira %66'ya varan oranlarda lenf nodu tutulumu bildirilmesine rağmen, ortalama %30 gizli metastaz görülmektedir (28,30). Dil metastazları en fazla submandibuler bölge ile üst ve orta juguler zincire olmaktadır (Level 1–2–3) . Orta hatta gelen tümörlerde karşı taraf boyuna metastaz görülür, bu nedenle bu lezyonlarda bilateral boyun dissesiyonu endikasyonu vardır. Ağız tabanı kanserlerinde de gizli metastaz oranı daha düşük olmakla beraber %10 ile %30 arasında değişmektedir. Ağız tabanı lezyonları submandibuler, subdigastrik ve daha az oranda submental lenf nodlarına metastaz yapar (Level 1–2–3) (31). Anterior tümörlerde yine bilateral yayılım söz konusudur. Yanak mukozası kanserleri de agresif seyredebilir. Ancak literatürde yanak tümörlerinde hiç boyun metastazı saptanmayan seriler de bildirilmiştir (32).

Periparotid, submental ve submandibuler lenf nodları en sık tutulan lenf nodlarıdır. Retromolar bölgedeki malign tümörlerde metastaz görülme sıklığı da yanak mukozasına benzer. Retromolar üçgendeki malign tümörler temel olarak üst derin juguler lenfatiklere yayılmakla beraber, submandibuler bölge ve orta juguler zincirde de metastaz yapar (31,32). Gingiva malign tümörleri submental ve submandibuler lenfatiklere yayılabildiği gibi, özellikle alt gingivada medial lezyonlar (lingual kısım ) üst derin juguler zincire ve retrofarengeal lenfatik sisteme de drene olur (32). Sert damak kanserleri diğer oral kavite tümörlerine göre daha az lenfatik yayılım gösterir. Boyunda %10 ile %25 oranlarında metastaz yapar, sıklıkla retrofarengeal ve juguler sisteme drene olur. Klinik N0 olgularda boyun disseksiyonu endikasyonu yoktur. Uzak metastaz oranları oral kavite kanserlerinde düşüktür. Ancak ilerlemiş olgularda, ileri evre boyunlarda (N2-N3 ve alt kısım lokalizasyonlarda) ve lokal ya da bölgesel rekürrens olduğunda uzak metastaz oranı yükselmektedir. En sık akciğer metastazı, daha az olarak karaciğer ve kemik metastazı görülür.

### **3.3.1 Klinik Evreleme:**

Klinik evreleme için kullanılan TNM sistemi tedavi planının belirlenmesi, prognozun saptanması ve sonuçların karşılaştırılması amacıyla kullanılmaktadır. T-Tümör büyüklüğünü, N-boyundaki lenf nodlarının durumunu, M-ise uzak metastaz olup olmadığını tanımlar. Bu evrelendirme, muayene bulguları ve tanı amacıyla yapılan radyolojik incelemelerin (BT, MR, USG) sonucunda değerlendirilir. Tablo 3'de Oral kavite kanserlerinin evrelemesi, nazofarenks, orofarenks, hipofarenks ve tükürük bezlerinin evrelemeleri ile birlikte verilmiştir.

	T1	T2	T3	T4	
Dudak ve oral kavite	En büyük boyutu 2 cm ve daha az olan tümör	En büyük boyutu 2 cm'den büyük, 4 cm'den küçük olan tümör	En büyük boyutu 4 cm'den büyük olan tümör	Kemik korteksi, dil, boyun cildi, dilin ekstrinsek kasları, maksiller sinüs gibi komşu yapıları invaze eden tümör	
Orofarenks	En büyük boyutu 2 cm ve daha az olan tümör	En büyük boyutu 2 cm'den büyük, 4 cm'den küçük olan tümör	En büyük boyutu 4 cm'den büyük olan tümör	Kemik korteksi, boyun yumuşak dokuları, dilin ekstrinsek kasları, gibi komşu yapıları invaze eden tümör	
Hipofarenks	Hipofarenksin bir alt bölgesine sınırlı tümör	Hemilarenksin (kordun) fiksasyonu olmaksızın hipofarenksin birden fazla alt bölgesini veya bir komşu bölgeyi invaze eden tümör	Hemilarenksin (kordun) fiksasyonu ile birlikte hipofarenksin birden fazla alt bölgesini veya bir komşu bölgeyi invaze eden tümör	Kıkırdak veya boyun yumuşak dokuları gibi komşu yapıları invaze eden tümör	
Nazofarenks	Nazofarenksin bir alt bölgesine sınırlı tümör	Nazofarenksin birden fazla alt bölgesini invaze eden tümör	Nazal kaviteyi ve/veya orofarenksi in-vaze eden tümör	Kafa tabanı ve/veya kraniyal sinir(ler)i invaze eden tümör	
Tükrük bezleri	En büyük boyutu 2 cm'den küçük olan tümör	En büyük boyutu 2 cm'den büyük, 4 cm'den küçük olan tümör	En büyük boyutu 4 cm'den büyük olan, 6 cm'den küçük olan tümör	En büyük boyutu 6 cm'den büyük olan tümör	
Ta: Lokal yayılım (cilt, yumuşak dokular, kemik veya sinire) bulguları yok Tb: Lokal yayılım (cilt, yumuşak dokular, kemik veya sinire) bulguları var					
Tüm anatomik bölgeler için N sınıflandırılması 2 ayrı şekilde yapılabilir					
N <sub>0</sub>	N <sub>1</sub>	N <sub>2a</sub>	N <sub>2b</sub>	N <sub>2c</sub>	N <sub>3</sub>
Palpabl lenf nodu yok	En büyük boyutu 3 cm' den küçük tek, ipsilateral lenf nodu	En büyük boyutu 3 cm'den büyük, 6 cm'den küçük olan, tek ipsilateral lenf nodu	Hiçbirinin en büyük boyutu 6 cm'yi geçmeyen, multipl ipsilateral lenf nodları	Hiçbirinin büyük boyutu 6 cm'yi geçmeyen, bilateral veya kontrateral lenf nodları	En büyük boyutu 6 cm'yi geçen lenf nodu veya nodları
Yine tüm anatomik bölgeler için M sınıflandırılması şu şekilde yapılabilir:					
M0			M1		
Uzak metastaz yok			Uzak metastaz var		

**Tablo 3.** Oral kavite kanserlerinin TNM ye göre sınıflandırılması.

Bu TNM sınıflandırılması paralelinde evrelendirme ise şu şekilde yapılabilir:

**EVRE-I:** T1 N0 M0

**EVRE-II:** T2 N0 M0

**EVRE-III:** T3 N0 M0

T1 N1 M0

T2 N1 M0

T3 N1 M0

**EVRE-IV:** T4 N0 M0

T4 N1 M0

N2 M0 tüm T'ler

N3 M0 tüm T'ler

M1 tüm T ve N'ler

### **3.4 Orofarenks Kanseri:**

Orofarenks oral kavite arka kısmında yer alır. Üstte yumuşak-sert damak birleşim yerinden başlar ve sert damak hizasından çizilen hayali bir çizgiyle arkaya uzanır. Dil kökü, tonsiller fossa, tonsil plikaları, posterior ve lateral farengeal duvarlar ve yumuşak damağı içerir. Bölgeler arası lenfatik ve diğer bariyerler olmadığından kanserler rahatlıkla bir bölgeden diğer bölgeye yayılır. Ayrıca önde oral kaviteye, retromolar bölgeye, aşağıda epiglot ve hipofarenkse uzanabilir.

Orofarenks neoplasmları ülkemizde çok sık görülmemekle birlikte, oluştuğunda hasta ve hekim açısından önemli klinik sorunlar yaratan kanserlerdir. Hastalar hekime genelde geç başvurmaktadır. Bunun en büyük nedeni hastaların korkularının yanı sıra, KBB uzmanları dışındaki hekimlerin rutin olarak yaptıkları boğaz muayenesi sırasında lezyonların gözden kaçmasıdır.

Orofarenks kanserlerinin tedavi yaklaşımı tartışmalı bir konudur. Zira bu bölgeden gelişen tümörler, larenks ve oral kavite kanserlerine göre lenfatikten daha zengin ve daha az farklılaşmış tümörlerdir. Erken metastaz yapma özelliğine karşın radyoterapi ve kemoterapiye daha duyarlı kanserlerdir. Tedavi yaklaşımı ne olursa olsun multidisipliner olmalıdır. Tedavi seçiminde birtakım faktörler rol oynamaktadır. Bunlar arasında, primer tümörün hayati oluşumlara zarar vermeden çıkarılabilirliği, radyosensitivitesi, mandibulayı tutup tutmadığı ve tedavinin yapacağı morbidite sayılabilir.

En sık görülen tümör skuamöz hücreli karsinomdur. Skuamöz hücreli kanserler iyi, orta ve kötü farklılaşmış olabildikleri gibi, varyasyonları olan lenfoepitelyoma veya verrüköz karsinom da görülebilir. Verrüköz karsinom bölgesel veya uzak metastaz yapmayan, yavaş gelişen iyi farklılaşmış karsinomdur. Bu nedenle tedavi cerrahi rezeksiyondur. Lenfoepitelyoma ise erken lenf nodu yayılımı ve uzak metastaz ile az farklılaşmış bir tümördür ve radyoterapiye duyarlıdır.

Orofarenkste daha az sıklıkla minör tükrük bezi kaynaklı adenoid kistik karsinom veya mukoepidermoid karsinom görülebilir. Bunların dışında nadir olarak rabdomyosarkom ve fibrosarkom gibi malign mezenkimal tümörler gelişebilir.

Lenfatik metastaz orofarenks kanserlerinde sıklıkla görülen bir yayılımdır. Bu bölgenin lenfatikten zengin olması, tümörün derinliği ve büyüklüğü lenfatik invazyonda rol oynar. Genellikle servikal lenf nodu tutulumu üst derin juguler zincirden başlayıp, orta ve alt juguler lenfatiklere doğru ilerlemekle birlikte, orofarenkste önceden geçirilmiş enfeksiyon veya fibrozis varsa üst lenfatikleri atlayıp doğrudan alt servikal lenf nodlarında da metastaz yapabilir. Boyunda lenfatik metastaz oranı dil kökü tümörlerinde % 75 ve yumuşak damakta % 40'lara varmaktadır (30).

#### **3.4.1 Klinik Değerlendirme ve Evreleme:**

Tedavi öncesi hastanın evrelendirilmesi gerekir. Evrelendirme esas olarak inspeksiyon, palpasyon, indirekt ve direk endoskopi ile yapılır. Kranial sinir tutulumu için nörolojik muayene gerekir. Lezyonun büyüklüğünü tam olarak belirlemek zor olduğu gibi, sadece çapını belirlemek de tek başına yanıltıcı olabilir. Çünkü yüzeysel gibi görünen tümör, derin ve infiltratif olabilir. Bu nedenle lezyonun üçüncü boyutunun bilgisayarlı tomografi ya da manyetik rezonans görüntüleme ile incelenmesi gerekir.

Orofarenkstekteki tedavi seçenekleri şunlardır:

- 1-Cerrahi
- 2-Radyoterapi
- 3-Kombine cerrahi ve radyoterapi
- 4-İndüksiyon kemoterapisi +radyoterapi
- 5-Cerrahi ve radyoterapiye adjuvan kemoterapi

### **3.5 Burun Kanserleri**

#### **3.5.1 Klinik Değerlendirme:**

Burnun dış yüzünde deri, kıkırdak, bezler ve damarlar gibi çeşitli yapılardan kaynaklanan benign ya da malign neoplasmlar ender de olsa görülebilir. Burun dış yüzünde malign neoplasmların görülmesi nadirdir. Bunlar da, bazal hücreli karsinom (ulcus rodens), keratinize skuamöz hücreli karsinom (Spinoseler karsinom) ve malign melanomdur. Bazoseler karsinom %26 oranında, en çok burada görülür ve burun dış yüzeyinin en sık görülen malign tümörleridir. Küçük, büyüteçle bakıldığında ortası çökük, yavaş gelişen bir nodül olarak başlar, sonra lserleşir. Metastaz yapmaz. Tanı için küçük bir biopsi uygulanacağına total ve lezyonun sınırlarını aşan bir insizyonla, geniş olarak eksizyon yapılmalıdır. Küçük olanlarda kriyo veya lazer cerrahi ya da ışın tedavisi uygulanır. Spinoseler karsinomda büyüme hızlı olur, kısa zamanda krater biçiminde lserleşir. evre lenf bezlerinde metastaz yapar. Başlangıç döneminde ise geniş ve derin bir Şekilde kıkırdak hatta gerektiğinde kemik zeminiyle birlikte cerrahi olarak çıkarılır. Işın tedavisi de uygulanabilir (33). Burnun n bölgesinin yani vestibülün kanserleri gerçek deri kanserleridir. Parotis çevresine ve submandibuler lenflere metastaz yapar. Tedavilerinde ilk seçenek cerrahidir. Işın tedavisi de uygulanabilir (34). Malign melanom sık görülen bir deri tmrdr. Nadiren normal deriden de ıkırsa sıklıkla pigmente deriden gelişir. Derideki pigmente alanın genişlemesi, kabarması ve renginin koyulaşması, malignite kriterleridir.

Bu lokalizasyondaki neoplasmları sinusden kaynaklanarlardan ayırt etmek güçtür. Çünkü burnun lateral duvarı maksiller sinusun medial duvarını ve etmoid kompleksin bir kısmını oluşturmaktadır. Bu bölgenin skuamöz hücreli kanserleri en sık rastlanan malign tümörleridir ve ne yazık ki tek başına radyoterapi genelde başarısızdır. Sağ kalımı uzatmanın en iyi yolu erken tanıdır ve tümöre erken evrede müdahale etmektir (35). Burun boşluğu mukozasından kaynaklanan diğer malign tümörler sinüslerden de kaynaklanabilir.

### **3.6 Paranasal Sinus Kanserleri**

#### **3.6.1 Klinik Değerlendirme**

Diğer bölgelere göre sinüslerin malign neoplasmları oldukça nadir görülmekte ve tanı genellikle tümörün ilerlemiş olduğu bir dönemde konulmaktadır. Tüm kanserlerin sadece %0,3' ve baş boyun kanserlerinin ise %3' burun ve paranasal sinslerdedir (36,37). Bu kadar nadir görüldükleri için de bir pratisyen hekimin erken dönemde görüp erken tanı koyma olasılığı çok zayıftır. Ayrıca burun tıkanıklığı, dış ağrısı, epistaksis gibi belirtilerin öncelikle daha basit hastalıkları akla getirmesi ve tümörün oluşmaya başlamasından sonra

bir süre bir kavitenin içinde büyümesi nedeniyle tanı ancak tümörün yayılması, kemiğe ulaştığında konabilmektedir. İlk belirtilerin başlaması ile tanı arasındaki süre, ortalama 6–8 ay olarak saptanmış ve maksiller sinus malign tümörlerinde ancak olguların ¼'ünde tümör sinüste sınırlı iken saptandığı bildirilmiştir (38).

Sinonazal kaynaklı malign neoplasmlar nadirdir. Ancak Norveç ve Kanada'da nikeli rafine eden işçilerde normal topluluğa göre 250 kat daha fazla rastlanmıştır. Ayrıca bu kanserler için kereste ve mobilya işçilerinde, ayakkabı ve döşeme sanayinde çalışanlarda risk bulunduğu dikkat çekilmiştir (39). Bu malign tümörlerin tedavi sonuçlarının tatmin edici olmamasının başlıca nedenleri şöyle özetlenebilir: Öncelikle tanı konulduğunda hastalık genellikle ilerlemiştir, bu bölgenin anatomisi karmaşıktır. Özellikle göze, ön-orta kafa tabanına ve ağız veya boğaza, çeneye yakındır, komşudur.

### **1-Epitelyal malign:**

Skuamöz hücreli karsinom, transizyonel karsinom, adenoid kistik karsinom, malign melanom, olfaktör nöroblastom, indiferansiye karsinom.

### **2-Epitelyal olmayan malign:**

a) Yumuşak Doku Sarkomları:

Rabdomiyosarkom, Leiomyosarkom, Fibrosarkom, Liposarkom, Mikrosarkom, Hemanjioperisitom

b) Bağ doku sarkomları: Kondrosarkom, Osteosarkom

c) Lenforetiküler Tümörler: Lenfoma, plasmositom, dev hücreli tümör.

### **3-Metastatik kanserler:**

Sinüslere metastaz yapan tümörler içinde en sık olarak hipernefrom ile göğüs ve akciğer kanserleri görülmektedir.

Tam bir klinik muayene ve incelemelerle tümörün klinik sınıflandırılmasının yapılabilmesi tümörün tedavisi için hem yararlı hem de gerekli bir işlemdir. Böylece tedaviyi yapacak hekim değişik tedavi yöntemleri içinde kişisel deneyim ve bilgisiyle en uygun olanına karar verebilecektir. Bölgede karışık bir anatomik yapının olması ve çoğu zaman tanının geç konması yüzünden tümörün birden çok bölgeyi istila etmiş olması çeşitli sınıflamalar yapılmasını gerekli kılmış ve bunlardan bir kısmı geniş bir kabul görmüştür. Yine de sınıflandırmada henüz tam bir görüş birliğine varılmamıştır (40). İlk sınıflamayı 1906'da Sebileau yapmış ve maksillayı, suprastrüktür, mezostrüktür ve infrastrüktür olarak üç bölgeye ayırmıştır. 1963'te Sisson, 1969'da Leroux-Robert ve 1970'de Lederman bu bölge tümörleri için, geçerli ve tutulan sınıflandırmalar yapmışlardır (41).

Sisson ve Amerikan Birleşik Kanser Komitesi maksillayı üçe değil de, ilk defa 1973’de Ohngren’in tasarladığı gibi, gözün medial kantusu ile angulus mandibuladan geçen bir düzlemlle suprastrüktür ve infrastrüktür olarak ikiye ayırmayı benimsemiştir. Bu son topografik sınıflama geniş kabul görmüştür (40). Maksilla kanserleri için son zamanlarda çoğunlukla kabul edilen TNM sınıflandırması Tablo 4’de sunulmuştur. (35).

### 3.6.2 Evreleme ve Tanı:

<b>T1</b>	Kemik duvarlarda erozyon olmadan sinüs mukozasında sınırlı tümör
<b>T2</b>	Alt yapılarda (sert damak, orta meatus) kemik erozyonu veya destrüksiyonu ile birlikte olan tümör
<b>T3</b>	Yanak cildi, maksiller sinüs arka duvarı, orbita tabanı veya medial duvarı, ön etmoid hücrelerden her hangi birini tutan tümör
<b>T4</b>	Orbital içeriği ve/veya kribriiform plate, arka etmoid hücreler veya sfenoid sinüs, nazofarinks, yumuşak damak, pterigomaksiller veya infratemporal fossa veya kafa kaidesi oluşumlarından birini tutmuş tümör
<b>No</b>	Nodül yok
<b>N1</b>	Aynı tarafta 3 cm veya daha küçük çapta tek nodül.
<b>N2a</b>	Aynı tarafta 3-6 cm çapında tek nodül.
<b>N2b</b>	Aynı tarafta 6cm’den daha küçük çaplı birden çok nodül.
<b>N3a</b>	Aynı tarafta biri 6cm’den büyük çaplı birden çok nodül
<b>N3b</b>	İki taraflı nodüller bu durumda, boynun iki tarafı da ayrı ayrı sınıflandırılmalı)
<b>N3c</b>	Sadece kontralateral nodüller.
<b>M0</b>	Uzak metastaz yok.
<b>M1</b>	Uzak metastaz var.

**Tablo4.** Paranasal sinüs malign neopalsmlarının TNM evrelemesi.

İnspeksiyonla yüzde asimetri, deformasyon, yanakta-zigomada şişlik, nazolabial sulkusda silinme, burun çatısında os nazallerde bir açılma aranır. İlerlemiş olgularda ülserasyon veya fistül olup olmadığı araştırılır.

Palpasyonla deriye infiltrasyonun varlığı derinin derin planlara göre hareketli olup olmadığı araştırılır. İlerlemiş olgularda, tümörde krepitasyon veya fluktuasyon alınabilir,

orbita kenarında kemik destrüksiyonu da saptanabilir. Lenfadenopatinin olup olmadığı mutlaka araştırılmalıdır.

Ağız boşluğunun kontrolü ile alveolar arkus düzeyinde granülasyon, alveol kenarında genişleme, sağ ve sol taraf arasında asimetri, damakta deformasyon aşağıya doğru bombeleşme, ülserleşme ve oroantral fistül aranır. Hastada trismusun varlığı, pterigomaksiller fossanın infiltrasyonunu düşündürmelidir (42–44).

Anterior rinoskopide çok defa reaksiyoner polipler görülür. Orta meatus düzeyinde farklı rengi ile fark edilen burjonman etmoid tümörü akla getirmelidir. Maksiller sinus medial duvarının burun boşluğuna doğru itilmiş olarak görülmesi maksiller sinus tümörü bulgusudur.

Posterior rinoskopi septumun yarı arka kısmındaki bir lezyonu, nasofarenkse doğru yayılım yapmış etmoid sinus kaynaklı bir tümörü, Rosenmüller fossasındaki bir kabartıyı ve retro veya laterofarengeal lenfatik tutulumu gösterebilir.

Göz mutlaka incelenmelidir. Diplopi, görmede azalma, göz sulanması, göz yaşarması aranmalı göz kapaklarının iç duvarının ve konjunktivaların durumu, göz hareketleri, okulomotor sinirler değerlendirilmelidir. Nörolojik muayene özellikle etmoid kökenli tümörlerde yayılım bakımından erken önemli ipuçları verebilir.

Water's, oksipitofrontal, submentovertikal ve lateral pozisyonadaki standart radyografiler ilk bilgileri verir. Alveolar arkusun, maksiller sinus tabanından etkileşimini ortopantomografi iyi gösterir. Konvansiyonel rutin radyografilerde bu bölgenin malign tümörlerinde %69–90 oranında kemik aşımı ve destrüksiyonu saptanmıştır. Kemik sınırlarını değerlendirmede bilgisayarlı tomografi daha önemlidir. Koronal kesitlerdeki bilgisayarlı tomografi ile foramen rotundum, vidian kanal, foramen ovale ve optik kanal değerlendirilir (35). Tümörün lokalizasyonu metastazları ve kraniofasyal yapıların etkilenişini yani tümörün yayılımının tam bir haritasını çıkarmakta bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme teknikleri çok yararlıdır (45). Bu teknikler sadece uygulanacak ameliyatın planlanmasında değil erken tümör tanısı için yapılacak taramalarda radyoterapide ışınlama alanına dâhil edilecek ve edilmeyecek yapıların saptanmasında kesin ve doğru bilgiler vermektedir. Adenoid kistik karsinomlarda, perinöral tümör yayılımının araştırılmasında intravenöz gadolinum enjeksiyonundan sonra tümörün ve perinöral yayılımın kontrastı tutmasından dolayı görüntülenebilmesi manyetik rezonans görüntülemenin sağladığı çok önemli bir avantajdır. Bugün için manyetik rezonans görüntüleme perinöral tümör yayılımını gösteren en duyarlı tekniktir (36, 46)

Bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme ameliyatın planlanmasında yardımcıdır. Orbita duvarının invazyonu görüldüğünde orbita eksenterasyonu gerekebilir. Bu yöntemler kafa tabanının kemik dokulardaki aşınmanın yeri ve derecesini saptayarak kafa tabanı cerrahisinde uygulanacak tekniğin seçiminde de yardımcıdır. Manyetik rezonans görüntülemede duranın boyanması tümör invazyonunu değil reaktif bir hiperemiye de gösteriyor olabilir. Ancak duranın meningeal taraftaki hipointens çizginin bozulması tümörün durayı invaze ettiğini gösterebilir. Tabii ki beyin parenkimasında boyanma veya ödem varsa dura köprü gibi tümörü beyin dokusuna geçirmiş, taşımış demektir. Daha önceleri boynun büyük damarlarının değerlendirilmesinde kateter-anjiyografi kullanılıyordu. Günümüzde manyetik rezonans görüntüleme ve manyetik rezonans anjiyografi genellikle yeterli olmaktadır. Vena jugularsin veya A.Carotis interna'nın tümör tarafından sarılarak deplase veya invaze edilerek ya da tıkanarak etkilenmiş olup olmadığı bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntülemede de anlaşılabilir (46).

Bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme verilerinin hızlı incelenmesi sonucunda gerçekleştirilen üç boyutlu (3D) görüntüleme, giderek rutin ve klinik olarak kullanışlı hale getirilmiştir. Bu ise cerraha ameliyattan önce, ameliyat yapacağı kraniyofasyal alanın sadece yüzeysel değil üç boyutlu yani hacimli bir anatomik görüntüsünü de sağlamaktadır (42).

Endoskopik inceleme bölgenin malign tümörlerinin incelenmesinde gereklidir. Bunun başlıca üç nedeni vardır

1. Burun kavitesinde, alt, orta ve üst meatusları endoskopiden başka bir yöntemle görme olanağı yoktur.
2. Sinüs patolojisinin tipi ve derecesi hakkında radyolojik veriler her zaman yeterli değildir ve doğruluk oranı da kuşkuludur. Çünkü radyolojik ve endoskopik bulguların tutarlılığı ve uyumu en iyi olasılıkla %50-60'tır.
3. Burun boşluğunun arka kısmının, posterior rinoskopi ile muayenesi hastaların %20'sinde refleks ve benzeri nedenlerle tatmin edici bir şekilde yapılamamaktadır. Fleksibl veya rijit endoskoplara muayene, son yıllarda çok yaygınlaşmıştır.

Sinüs tümörlerinin tedavi ilkeleri şu şekilde özetlenebilir.

1-Cerrahi:

Asıl tedavidir.

2-Radyoterapi:

Rezeke edilemeyen tümörlerde ve genel durumu ameliyata uygun olmayan hastalarda uygulanır.

### 3-Kombine Tedavi

Cerrahi sınırlarda tümör + ise perinöral veya perivasküler tümör invazyonu varsa, metastatik lenfadenpati varsa ve tümör yineleniyorsa uygulanır.

### 4-Kemoterapi:

Palyatif amaçla ve klinik araştırmalar için kullanılır.

## 3.7 Primeri Bilinmeyen Boyun Kitleleri:

Erişkin bir hastada boyun kitlesi saptanınca aksi kanıtlanıncaya kadar primeri baş boyun olan bir kanserin metastazı veya primer malign bir hastalık olduğu kabul edilmelidir. Baş boyun malignansili hastaların %4-12'sinde ilk bulgu asemptomatik boyun kitlesidir (47,48). İyi bir kulak burun boğaz ve baş boyun muayenesi endoskopiler ve kuşku muayenesi mukozadan yapılacak biyopsilerle bu hastaların yarısı ile 2/3 'ünde primer odak saptanabilmektedir. Bu nedenle açık biyopsiden kaçınılmalıdır (48). Primer odak saptanmadan ve hastanın tedavisi planlanmadan boyun kitlesinde yapılan insizyonel veya eksizyonel biyopsiler lenf akımını bozarak lokal rekürrens ve uzak metastaz oranını artırmaktadır (49,50).

Hastanın dikkatle öyküsünün alınmasından sonra tam bir kulak burun boğaz ve baş boyun muayenesi yapılmalıdır. Muayenehane şartlarında yapılabilecek parmakla dil kökü, tonsil lojları ve hipofarenks muayenesi ve endoskoplarla burun, nazofarenks, hipofarenks ve larenks muayeneleri yapılmalıdır. Kitleyi açıklayacak hiçbir bulgu yoksa kitleden ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılmalıdır. İnce iğne aspirasyon biyopsisi sonucu benign ise eksizyon için hasta hazırlanmalıdır. İnce iğne aspirasyon sonucu spesifik değilse biyopsi tekrarlanmalıdır. Yine sonuç alınamazsa veya sonuç malign ise lenfoma hariç hastaya fizik muayene tekrarlanmalıdır. Hastanın kafa tabanından akciğer bazaline kadar olan bölgesi ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi veya manyetik rezonans görüntüleme gibi incelemelerle taranmalı ayrıca genel anestezi altında birden çok endoskopi planlanmalıdır. Nazofarenks, hipofarenks, larenks ve özefagusun endoskopik muayenesi sırasında mukozadaki kuşku muayenesi lezyonlardan biyopsi yapılmalıdır. Kitlenin bulunduğu bölgeye lenf drenajı olan alanların endoskopik muayenesi daha dikkatli yapılmalı ve o bölgelerden mukozada lezyon olmasa da kör biyopsiler alınmalıdır. Boynun alt kısmına yerleşmiş kitlelerde tiroid bezi, akciğer, meme, prostat ve gastrointestinal sistem malignitelerini dışlamak için bu bölgelere yönelik radyolojik incelemeler yapılmalı, ilgili kliniklerden

konsultasyon istenmelidir. Bu incelemeler sonucunda primer odak saptanırsa, primer odakla birlikte boynun tedavisi de planlanmalıdır.

Tüm çabalara rağmen tanı konulamadığı için boyundaki kitlelere %5 oranında açık biyopsi yapmak zorunda kalınır (47). Bu durumda hasta bilgilendirilerek, yapılan işlemin bir tanı yöntemi olduğu, alınacak örneğin frozen ile histopatolojik olarak inceleneceğini ve gerek görüldüğünde aynı seansta veya frozen sonucundan emin olunmazsa daha sonra kesin histopatolojik tanının ardından boyun disseksiyonu yapılacağı anlatılmalı ve izin alınmalıdır.

Tanı kesinleştikten sonra primer odak saptanmışsa, primer odakla birlikte, yoksa boynun tek başına tedavisi planlanmalıdır. Tedavinin amacı boynun ve varsa primer odağın tamamen temizlenerek hastalığın yok edilmesidir. Bu amaçla cerrahi, radyoterapi, kemoterpi ya da kombine tedaviler önerilmektedir. Genellikle cerrahlar cerrahinin, radyoterapistler ise radyoterapinin daha yararlı olduğunu savunmaktadır. Tedavinin başarısı cerrahi ve radyoterapinin kombinasyonu ile artmaktadır. Prognozu belirleyen en önemli faktör kitlenin N evresidir. Eğer boyunda insizyonel veya eksizyonel biyopsi yapılması gerekmişse boyun disseksiyonu sonrası mutlaka radyoterapi de uygulanmalıdır (51). Primer odak saptanmazsa boyundaki kitlenin N evresine göre tedavi planlanmalıdır. N1 kitlelerde 5 yıllık sağkalım %80'lerde iken N2-N3'te bu sağkalım ortalama %38'e düşmektedir (52). N3 olgularda cerrahi, radyoterapi ve kemoterapi kombinasyonu prognozu daha da iyileştirmektedir.

### **3.8 Baş Boyun Kanserlerinde Konvansiyonel Görüntüleme Yöntemleri:**

BT ve MR gibi konvansiyonel yöntemler ile nodal metastazların değerlendirilmesinde karşılaşılan en önemli sorun, değerlendirmede spesifik tanı kriterlerinin bulunmayışıdır. Lenf nodlarının değerlendirilmesinde tüm konvansiyonel yöntemler için başlıca kriterler olarak lenf nodu boyutu dikkate alınmak ile birlikte ölçümün hangi ekseninde (uzun veya kısa ) yapılacağı, boyut olarak hangi eşik değerinin (5mm veya 15 mm) metastaz için anlamlı kabul edileceği konusunda kesin görüş birliği bulunmamaktadır. Lenf nodlarında santral nekroz varlığı, erken kontrast tutulumu, ekstrakapsüler yayılımı işaret eden düzensiz sınır ve yuvarlak şekil metastazı düşündürürken santral hilusu seçilebilen küçük boyutlu ovoid lenf nodları sıklıkla benign kabul edilmektedir. Ancak bu kriterlerden hiçbirisi tek başına metastaz için yeterli özgüllükte değildir. Öte yandan metastatik nodal hastalıkta, konvansiyonel yöntemlerle özellikle küçük boyutlu primer tümör odağını normal dokulardan ayırt etmek her zaman mümkün olmamaktadır. Bu nedenle; gerek

nodal metastazların gerekse primer tümör odaklarının değerlendirilmesinde, anatomik bilgiye ek olarak metabolik bilgi de sunabilen PET/BT gibi hibrid sistemlere ihtiyaç duyulmaktadır.

### **3.9 Pozitron Emisyon Tomografisi:**

PET, insan vücuduna verilen pozitron yayıcı radyonüklidler aracılığıyla organizmadaki çeşitli biyokimyasal ve metabolik olayların in vivo olarak ölçüldüğü ve tomografik olarak görüntülediği bir görüntüleme yöntemidir. PET görüntülemeye vücut içerisine verilen radyoaktif maddelerin dağılımlarının belirlenmesi (emisyon görüntüleme) amaçlanır (53)

PET’de, diğer Nükleer Tıp uygulamalarında olduğu gibi, görüntüleme ajanı olarak radyoaktif işaretli bileşikler (radyofarmasötik) veya direkt olarak bir radyoaktif maddenin kendisi (radyonüklid) görüntülenecek sisteme uygun bir yoldan tatbik edilerek görüntüleme yapılmaktadır (54). PET’de kullanılan radyonüklidler pozitron yayıcı nitelikte olup genellikle düşük atom numaralı, çok kısa yarı ömürlü, doğada bulunmayan ve siklotron adı verilen cihazlarda yapay olarak elde edilen elementlerdir (53). PET tarayıcıları ise hasta çevresine yerleştirilmiş, emisyonları algılayan bir dizi özel dedektörden oluşmuştur (55).

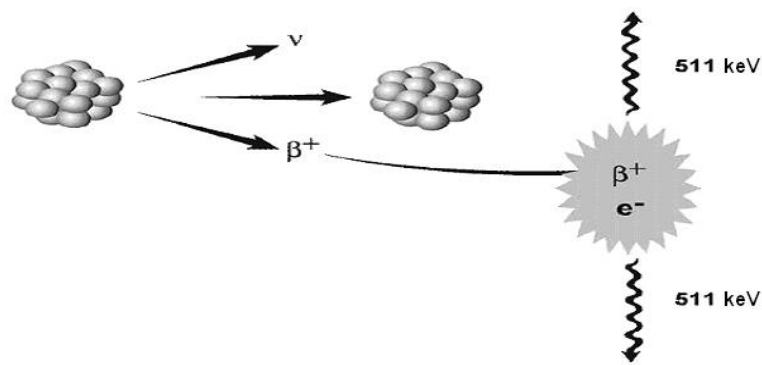
PET görüntülemeye kullanılan radyofarmasötik ve radyonüklidlerin en önemli özelliği vücudun temel altyapı taşları olan karbon, oksijen, flor, azot gibi elementleri içermeleri ve vücutta biyolojik olarak bu moleküller gibi davranmalarındır (54). Flor biyolojik sistemlerde bulunan normal bir element değildir, fakat çoğunlukla hidrojen atomu veya hidroksil iyonu ile yer değiştirebilir (56).

Radyoaktif olmayan karbon, azot, oksijen ve flor molekülleri ile aynı fizyolojik ve metabolik yolları izleyen bu moleküller saldıkları uygun enerjideki ışınlar sayesinde vücut içerisinde takip edilebilmekte ve dâhil oldukları fizyolojik ve metabolik yolların moleküler düzeyde görüntülenmesine olanak sağlamaktadır. Bu amaçla pozitron salıcısı radyonüklidlerle yapılan PET görüntüleme çalışmalarında işaretlenmiş glukoz, amino asit, hormon molekülleri veya metabolik prekürsörler kullanılmaktadır. PET’in çeşitli hastalıklar hakkında anatomik bilgi sağlayan radyolojik görüntüleme yöntemlerinden en önemli farkı fonksiyonel bir görüntüleme yöntemi olmasıdır. Fonksiyonel görüntülemeye, uygun yöntem ve görüntüleme ajanları kullanılarak doku perfüzyonunun, glukoz metabolizmasının, reseptör aktivitelerinin görüntülenmesi mümkün olmaktadır (54).

### 3.9.1 Temel Fiziksel Prensipler:

Pozitron ( $\beta^+$ ), negatron ( $\beta^-$ ) olarak da adlandırılan elektron ile aynı kütleye sahip ancak elektrondan farklı olarak pozitif yüklü, partiküler bir radyasyondur. Siklotronunda, yüklü partiküller değişken elektromanyetik alanlar yardımıyla dairesel bir eksen üzerinde hızlandırılır ve hedefe yerleştirilmiş kararlı izotoplara doğru yönlendirilirler. Bu işlem sonunda hedefte bulunan kararlı izotoplar çekirdeklerinde artan proton sayısı nedeniyle kararsız hale geçerler ve tekrar kararlı hale dönmek üzere pozitron salmaya başlarlar (54). Pozitron emisyonunda bir proton nötrona dönüşürken, ortama pozitif yüklü bir elektron ( $\beta^+$ ; pozitron) ve bir adet nötrino ( $\nu$ ) salınır. Reaksiyonda ortaya çıkan nötrino hemen hemen kütesiz olarak kabul edilen ve diğer parçacıklarla çok zayıf etkileşime giren yüksüz bir parçacıktır.

Pozitron emisyonunda ortaya çıkan pozitronun ömrü çok kısadır ve enerjisine bağlı olarak ortamda 2–7 mm ilerledikten sonra ortamdaki bir elektronla birleşerek yok olur (57). Yok olma olayından sonra elektron ve pozitron,  $E=mc^2$  formülüne göre sahip oldukları kütlelerin enerji eşdeğeri olan 511 keV enerjili iki fotona dönüşürler. Bu fotonlar momentum korunumu ilkesi gereğince birbirlerine  $180^\circ \pm 0,25^\circ$  açı ile zıt yönde yayılırlar. Bu olaya anihilasyon (yok-olma) olayı, oluşan fotonlara da yok-olma fotonları denir (58). Anihilasyon süreci, çekirdekten pozitron salınmasını takiben son derece hızlı (2 nanosaniyede) gerçekleşir, (Şekil 3) (55) .



Şekil 3. Pozitron etkileşimleri

### 3.9.2 Temel Görüntüleme Prensipleri:

PET görüntülemenin dayanak noktası her bir bozunma olayı tarafından oluşturulan zıt yöndeki gama fotonlarıdır. PET tarama sistemlerinde, hastaya uygulanarak vücut içerisindeki biyodağılımını tamamlayan görüntüleme ajanından kaynaklanan, aralarında  $180^\circ$  açı bulunan 511 keV'lik gama fotonu çiftlerini tespit etmek üzere farklı sayı ve konfigürasyonlarda dedektör halkaları mevcuttur. Birbiri ile  $180^\circ$  açı yapacak şekilde konuşlanmış dedektör çiftleri, belirlenen zaman limiti içerisinde (nanosaniye mertebesinde) tespit edilecek her bir gama foton çiftini sistem bilgisayarında x, y ve z eksen koordinatları ile birlikte tek bir nokta olarak kaydeder. Bu zaman limiti dışında dedektörlere ulaşan fotonlar ise sayıma dâhil edilmezler. Bu noktalar radyoaktivitenin yoğun olduğu bölgelerden daha çok, az olduğu bölgelerden ise daha az sayıda kaydedilir. Bu ham veriler sistem bilgisayarı tarafından işlenilerek tomografik PET görüntüleri oluşturulur (54).

### 3.9.3 Dedektör ve Kristal Yapıları:

PET kameralarının gantri ünitesinde diğer Nükleer Tıp görüntüleme cihazlarında olduğu gibi, hastadan gelen gama ışınları dedeksiyon kristalleri ile etkileşerek elektronik sinyallere dönüştürülür. PET detektörleri, pozitron yok olması sonucu ortaya çıkan yüksek enerjili (511 keV) gama ışınlarıyla etkileşimlere uygun olan Bizmut Germanyum Oksit (BGO), Gadolinyum Silikat Oksit (GSO), Lutesyum Silikat Oksit (LSO), Lutesyum Yitrium Silikat Oksit (LYSO), Yitrium Okzosilikat (YSO) ve Baryum Florid ( $BaF_2$ ) gibi yüksek yoğunluklu kristaller içerir (53). Farklı kimyasal yapılardaki sintilasyon kristallerinin özelliği, radyasyon ile etkileştikleri zaman bir ışıltı oluşturmalarıdır. Bu ışık parıltısı sintilasyon kristalinin arkasında bulunan ve pozisyon belirleme özelliği olan foton çoğaltıcı tüpler tarafından algılanır ve amplifiye edilerek sistem bilgisayarına gönderilir (54). PET tarayıcısının karakterini ve performansını etkileyen faktörler algılayıcı kristalin kimyasal yapısı ile dedektörlerin dizaynıdır. PET sistemlerinde kullanılan kristallerin fiziksel özellikleri Tablo-5'de özetlenmiştir (59).

**Tablo5.** Farklı kristal materyallerinin özellikleri

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

Günümüzde PET tarayıcısı ile birlikte aynı sistem içerisinde BT veya MR içeren, eş zamanlı olarak ve aynı pozisyonda hastanın görüntülenmesine olanak sağlayan sistemler de mevcut olup bu sistemler “Hibrid Sistemler” olarak adlandırılmaktadır (54). Birleşik PET/BT cihazları tek bir incelemede hem FDG-PET ile metabolik bilgi hem de BT ile anatomik bilgi sağlar (60).

### 3.9.4 PET Görüntüleme Ajanları ve Kullanım Alanları:

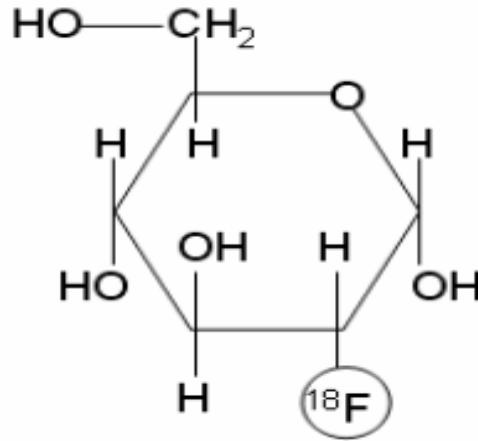
PET görüntülemesinde kullanılan radyonüklidlerin fiziksel yarı ömürleri 1,3 ile 110 dakika arasında değişmektedir. Fiziksel yarı ömür ( $t_f^{1/2}$ ) bir radyonüklidin başlangıç aktivitesinin yarıya düşmesi için gereken süre olup her bir radyonüklid için karakteristiktir. PET çalışmalarında % 90 oranında Flor-18 (<sup>18</sup>F) işaretli bileşikler kullanılmaktadır. Flor-18’in fiziksel yarı ömrünün 110 dakika olması görüntüleme ajanının üretim yapan merkezlerden satın alınıp kullanılmasına olanak vermektedir. PET görüntülemesinde en sık kullanılan radyonüklidlerin fiziksel yarı ömürleri ve elde edilme yöntemleri Tablo-6’da özetlenmiştir.

**Tablo-6.** En sık kullanılan pozitron salıncısı radyonüklidler

Radyonüklid	Fiziksel Yarı-ömür (dk)	Üretim Yöntemi
Oksijen-15	2.07	Siklotron
Azot-13	9.96	Siklotron
Karbon-11	20.4	Siklotron
Galyum-68	68.3	Jeneratör
Flor-18	109.7	Siklotron
Rubidyum-82	1.25	Jeneratör

### 3.9.5 FDG Tutulumunda Genel Prensipler:

Birçok kanser yüksek glukoz metabolizmasına sahiptir. Bu yüzden genel olarak malign hücreler glukozu yüksek miktarda kullanır (56). Malign hücrelerin normal hücrelerden farklılaşmaları sırasında metabolizmalarında önemli farklılıklar meydana gelir. DNA sentezi, amino asit kullanımı ve glikolizisteki artış bunlar arasında sayılabilir (54). Kullanılan radyofarmasötüğün özelliğine göre PET ile birçok fonksiyonel, biyokimyasal ve metabolik parametre in vivo olarak görüntülenebilmektedir. Kan akımı, oksijen kullanımı, glukoz metabolizması, protein metabolizması, nükleik asit metabolizması ve östrojen reseptör dağılımı PET ile ölçülebilen ve en yaygın kullanılan parametrelerdir. Ancak, rutin klinik uygulamalarda da en çok kabul gören ve kullanılan PET parametresi glukoz metabolizmasının izlenmesidir. Bu amaçla Flor-18 ile işaretli FDG (Şekil-4) bileşiği kullanılmaktadır (53).



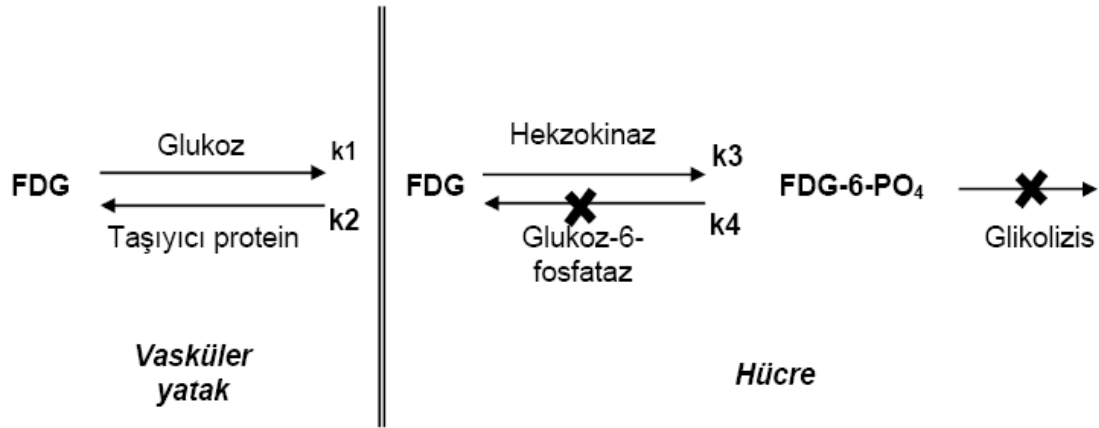
**Şekil 4.** Flor-18 ile işaretli fluoro-2-deoksi-D-glukoz (FDG). Glukoz molekülündeki hidroksil grubunun (OH) çeşitli kimyasal işlemler sonucunda <sup>18</sup>F radyoizotopu ile yer değiştirmesi sonucu elde edilir.

Monosakkaritlerden enerji eldesi, glukozun laktik asite dönüşümü sırasındaki glikolizis yoluyla gerçekleşir. Tümör dokusunda dominant olan beş adet glukoz taşıyıcı protein (glut 1-5) tanımlanmıştır. Malign hücrelerin belirgin biyokimyasal karakteristik özellikleri arasında hücre yüzeyindeki glukoz taşıyıcı proteinlerin (özellikle glut 1 ve glut 3) ve glikolizisi sağlayan hücre içi enzimlerin (heksokinaz ve fosfofuktokinaz) artışı; buna

karşın glukoz-6-fosfataz enzim aktivitesindeki azalmaya (karaciğer ve bazı hepatosellüler kanserler hariç) bağlı düşük defosforilasyon hızı sayılabilir.

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

FDG metabolizması, glukoz metabolizmasının ilk basamaklarıyla benzerdir. Glukoz ve FDG hücre içerisine glukoz taşıyıcıları tarafından alınır (56). Hücre içerisine giren FDG, heksokinaz enzimi ile FDG-6-P'a fosforile edilmesine karşın daha ileri metabolizma yollarına giremeyerek hücre içerisinde akümüle olur (Şekil-5) (54).



Şekil 5. FDG uptake'inin değişik basamakları için kompartman modeli

Glukoz-6 fosfatı metabolize eden enzimler FDG-6-P'ı substrat olarak kullanamazlar. Bu yüzden FDG-6-P glikojen sentezinde kullanılamaz, heksozmonofosfat ve glikolitik yolda kullanılamaz. Bunun yerine hücre içinde birikir (56). Normal hücreler ile karşılaştırıldığında tümör hücrelerindeki azalmış glukoz-6-fosfataz enzim düzeyleri, buna karşın artmış hücre proliferasyonu ve hücrel enerji ihtiyacı FDG-6-P'ın hücre içinde daha uzun süre lokalize olmasını sağlar (54) .

FDG, kanser spesifik bir ajan olmayıp; sarkoidoz, tüberküloz, fungal enfeksiyon ve serebral abse gibi pekçok enfeksiyöz ve enflamatuar hastalıkta da artmış tutulum göstermektedir. Bununla birlikte malign lezyonlarda, benign patolojilerin aksine geç döneme kadar izlenen FDG retansiyonu ayırıcı tanıda kısmen de olsa fayda sağlamaktadır (54)

FDG tutulumu plazma glukoz düzeyinden etkilenmekte olup yüksek glisemi düzeylerinde tümör dokusundaki FDG tutulumunun azaldığı gösterilmiştir. FDG uptake'inin glukoz tarafından inhibe edilmemesi için en az 4 saat açlık ve 150–200 mg/dL altında glisemi düzeyi gereklidir. Miyokardiyal aktivitenin minimum olması ve mediastinal metastazların yüksek duyarlılıkla tespiti için ise 12 saat açlık önerilmektedir. FDG ile yapılan onkolojik çalışmalarda 10–20 mCi FDG'nin i.v. enjeksiyonundan yaklaşık 60 dk sonra PET görüntüleme yapılır (54).

### **3.9.6 PET Görüntülemenin Klinik Avantajları:**

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

1. Hastanın uygulanan tedaviye yanıtı erken dönemde değerlendirilerek daha etkin tedavi alternatifleri araştırılır, gereksiz yatak işgali önlenirken hastalar ilaçların komplikasyon ve yan etkilerinden korunur.
2. Onkolojik olguların evrelendirilmesinde birden fazla test ile sağlanabilecek veriler tek bir görüntüleme ile sağlanarak hasta mağduriyeti önlenir, ekonomik kazanç sağlanır, hastanın alacağı iyonizan radyasyon dozu minimuma indirgenir.
3. Cerrahi tedaviden yarar görmeyecek hastalar elimine edilerek gereksiz masraf, iş gücü ve zaman kaybı önlenir; hastalar gereksiz cerrahinin getireceği mortalite ve morbiditeden korunur.
4. Kantitatif değerlendirmeler yapmak suretiyle (örneğin; serebral kan akımının ml/dk/gr doku, glukoz metabolizmasının mg/dk/gr doku, kan hacminin ml gibi değerlendirilmesi) daha gerçekçi klinik değerlendirmeler yapılır.
5. Yaygın hastalıkta en uygun biyopsi yeri tespit edilebilir.
6. Tümör rekürrensi ve radyasyon nekrozunun ayırıcı tanısı kolaylıkla yapılarak uygun tedavi yöntemi seçilir (54).

### **3.9.7 PET/BT Uygulamaları**

PET görüntüleme günümüzde en çok onkoloji, kardiyoloji ve nöroloji alanlarında kullanılmaktadır (54).

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

1. Malign/benign lezyon ayrımı yapmak,
2. Metastatik lezyon tespit edildiğinde veya paraneoplastik sendromda primer tümörün yerini belirlemek,
3. Bilinen malignitenin evrelemesi,
4. Malignite tedavisinin etkilerini izlemek,
5. Tedavi uygulamasından sonra fizik muayenede veya diğer görüntüleme yöntemleri ile tespit edilen lezyonun tümör mü yoksa fibrozis veya nekroz mu olduğunu belirlemek,
6. Özellikle tümör belirteç düzeyinin arttığı durumlarda tümör rekürrensini tespit etmek,
7. Biyopside en iyi bilgi verecek tümör bölgesini seçmek,
8. Radyoterapi planlamasına kılavuzluk yapmak,
9. Enfeksiyon ve ateroskleroz değerlendirmesi gibi onkoloji dışı uygulamalar.

### **3.9.8 Kantifikasyon:**

PET görüntülerinde vizüel değerlendirmenin yanı sıra kantitatif değerlendirmelerde mümkündür (53). Bu amaçla klinik çalışmalarda yarı sayısal bir değer kullanılır. Birçok değişik şekilde adlandırılmasına karşın kullanılan en popüler terim standardize edilmiş uptake oranı (SUR) ya da bilinen diğer bir adı ile standardize edilmiş uptake değeri (SUV)'dir. Bir lezyonun artmış <sup>18</sup>F-FDG aktivitesine sahip olup olmadığını gösteren ve malign/benign dokuların ayrımını değerlendirmede kullanılan kantitatif bir kriterdir (54).

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

Eğer FDG tüm vücutta aynı konsantrasyonu gösterirse SUV değeri olarak "1" elde edilecektir. SUV'nin 1'den büyük olması artmış aktivite tutulumunu, 1'den küçük olması ise azalmış aktivite tutulumunu yansıtır. Kan havuzundan daha yüksek uptake oranına sahip lezyonlar genellikle maligniteyi düşündürmektedir (54).

### **3.10 Baş boyun kanserli hastalarda normal PET bulguları:**

Baş boyun bölgesinde PET görüntülerinin değerlendirilmesi anatomik yapılardaki FDG dağılımındaki fizyolojik varyasyonlar nedeni ile oldukça karmaşıktır. Kas yapısı, lenfoid

doku ve tükürük bezleri metabolik olarak aktif olmaları nedeni ile artmış fizyolojik FDG akümülyasyonuna neden olabilirler. Dolayısıyla PET çalışmasının baş boyun kısmının değerlendirilmesinde fizyolojik tutulum ve malignite ayrımının yapılması ayrı bir önem arz eder. PET ile birlikte yapılan BT anatomik bilgi sağlar.

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

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

### **3.11 FDG-PET/BT nin Baş Boyun Kanserli hastalarda kullanımı:**

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

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

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

PET'in başlangıç TNM evrelemesinde dikkat çekici bir özelliği tek bir çalışmada vücudun büyük bir kısmını/tamamını kapsamaktadır. TNM evrelemede PET primer tümörün belirlenmesinde en az BT ve MR kadar duyarlıdır. Küçük veya submukozal yerleşimli tümörler morfolojik görüntüleme yöntemleriyle komşu dokulardan ayıramayabilir. Özellikle oral kavite tümörlerinde PET'in duyarlılığı BT, MR ' dan yüksektir. Oral kavite tümörlerinde PET/BT'nin tanısal performansı %96,3, BT'nin %77,8, MR'ın %85,2'dir (61).

PET/BT'nin primer tümörün başlangıç T evrelemesinde BT-MR'a üstünlüğü gösterilememiştir. PET/BT baş boyun kanserlerinin primer T evrelemesinde kullanılmaz. Lenf nodu metastazı ve hematogen metastaz riski olan hastaların (T3-T4) evrelemesinde kullanılır. PET/BT ile hastaların %19-21'inde BT-MR'da izlenmeyen lenf nodu metastazı saptanarak N evresi değişmiştir (62). Fizik muayene ve radyolojik değerlendirmelere göre metastatik lenf nodu bulgusu saptanmayan hastaların büyük çoğunluğunda gerçekten metastatik lenf nodu yoktur. Bununla birlikte bu hastaların yaklaşık % 20' sinde gizli metastaz saptanmıştır.

Klinik olarak N0 hastalarda metastatik lenf nodu saptanmasında en son verilere göre PET/BT negatifliği yeterince yol gösterici değildir. (PET/BT duyarlılığı %67-%79, özgüllüğü %82-%95) (63). Lokal ileri evre baş boyun kanserinde PET/BT negatifliği boyun disseksiyonu gerekliliğini ekarte ettirmez. Baş boyun kanserli hastalarda lenf nodu açısından elektif boyun disseksiyonu uygulaması gerekliliği görüntüleme verilerine dayandırılmamalıdır (64).

Primer baş-boyun kanserlerinin %10–15'inde uzak metastaz (en sık olarak akciğer, karaciğer, iskelet sistemi) mevcuttur. Uzak metastaz varlığı ile ek tedavi yaklaşımları gerektireceğinden gözden kaçan metastazlar gereksiz yere agresif tedavi yapılmasına neden olacaktır (65).

PET/BT uzak metastaz araştırmasında oldukça yüksek duyarlılığı nedeniyle lokal ileri baş boyun kanserlerinin evrelemesinde seçilmesi gereken yöntemdir. Yeni tanı almış oral kavite kanserlerinde PET/BT ile %24'ünde ilave (klinik muayene, akciğer grafisi ve toraks

BT ile saptanamamış) uzak metastaz ve 2. primer tümör saptanmıştır (66). BT-MR ile evrenmiş baş boyun kanserli hastaların %31'inde TNM evrelemesi değişmiştir. T1 hastalıkta uzak metastaz olası değildir ve radyolojik evreleme gereksizdir. T2 hastada radyolojik evreleme gerekliliği tartışmalıdır. Lokal ileri (T3-T4) hastada PET/BT seçilecek görüntüleme yöntemidir.

N0 ileri primer baş boyun kanserlerinde PET/BT negatifliği boyun disseksiyonu gerekliliğini ekarte ettirmez (67). Primeri bilinmeyen lenf nodu metastazı baş boyun kanserlerinin %1-2'sini oluşturur (68). Hasta seçimine göre değişmekle birlikte olguların %5-8'inde fizik muayene panendoskopi ve konvansiyonel görüntüleme (BT ve/veya MR) ile primer tümör saptanamaz (69).

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

PET'deki FDG tutulumu malign prosesleri temsil eden metabolik aktivite artışını göstermesi nedeniyle tedavi yanıtının izlenmesinde yararlıdır. PET kemoradyoterapi sonrası tedavi yanıtının değerlendirilmesinde klinik muayene ve BT-MR'a göre belirgin olarak üstündür. Tedavi sonrası PET çalışmasında tam regresyon izlenen hastalarda survey belirgin olarak daha yüksektir (70). PET tedaviye erken yanıtın dolayısıyla tedavi değişikliğinin/kesilmesinin gerekliliğinin değerlendirilmesinde kullanılmıştır. Tedaviye yanıt durumunda metabolik aktivitenin dolayısıyla FDG tutulumunun sürekli azaldığı gösterilmiştir. Bununla birlikte tedavi sonrasında oluşan enflamasyon ve ödem nedeniyle radyoterapi sonrası izlemde kompleks bir durumdur. PET'in survey ve tedavi yanıtında izlenmesindeki prognostik değeri umut verici olmakla birlikte bu konuda daha çok çalışmalara ihtiyaç vardır. Cerrahi ve radyoterapi sonrası oluşan fibrozis, ödem ve anatomik distorsiyonlar fizik muayene, BT-MR ile rezidüel-nüks hastalık tanısını güçleştirir. MR'da hem rezidüel-nüks tümörlerde hem de tedaviye sekonder oluşan lezyonlarda kontrast tutulumu izlenebilir (71). PET tedavi sonrası değişikliklerden rezidüel-nüks hastalık ayırıcı tanısında en duyarlı tanı yöntemi olup BT-MR'dan üstündür. Rezidüel malign hastalık araştırmasında radyoterapiden 3-4 ay sonra yapılan PET çalışmasının duyarlılık ve özgüllüğü daha yüksektir. Non spesifik enflamasyona bağlı yalancı pozitiflik, kemoradyoterapi sonrası ilk 8 haftada oluşabilecek yalancı negatiflik söz konusudur. Tedavi sonrası PET'in negatif öngörü değeri çok yüksektir (%97) ve çok iyi

prognozu gösterir. Tedavi sonrası PET pozitifliğinin klinik korelasyonu yapılmalı, non spesifik tutulumun ekarte edilebilmesi için biyopsi yapılmalıdır (72,73).

Kemoradyoterapi sonrasında lokorejyonel hastalığın ekarte edilmesinde PET/BT' nin negatif prediktif değeri (%97) ve özgüllüğü (%89) yüksektir. Bu hastalarda rezidüel lenfadenopati yokluğunda boyun disseksiyonu rahatlıkla ekarte edilebilir. Rezidüel lenfadenopati varlığında bile FDG tutulumunun olmaması canlı tümör varlığını yüksek ihtimalle ekarte ettirmekle birlikte ileri değerlendirmeye gerek vardır (74).

Radyoterapi sonrası PET negatifliği büyük rezidüel lenfadenopati varlığında bile negatif patoloji açısından yüksek prediktif değere sahip olup bu hastalarda boyun disseksiyonu ekarte edilebilir (75).

PET/BT primer tümör nüksünün araştırılmasında, bölgesel lenf nodu metastazının belirlenmesinde ve uzak metastaz saptanmasında yüksek duyarlılık ve orta derecede özgüllüğe sahiptir. PET'in baş boyun tümörlerinde nüks saptanmasındaki değerinin araştırıldığı 1992–2002 yıllarındaki çalışmaların dâhil edildiği meta analizde kısmen yüksek duyarlılık (%84–100) orta derecede özgüllük saptanmıştır (76).

PET/BT'nin lokorejyonel persiste eden veya nüks hastalık belirlemedeki duyarlılığı % 82 özgüllüğü % 92, pozitif öngörü değeri % 64, negatif öngörü değeri % 97 ve doğruluğu % 90 dır (77). Tedavi sonrası ilk PET/BT çalışması tedavinin kesilmesinden en az 2 ay sonra yapılmalıdır. Baş boyun kanserlerinin tedavi sonrası takibinde PET/BT görüntüleme sıklığı: Pittsburgh protokolüne göre, tedaviden sonra 2.ay, 4.ay, 8. ay ve 14. aydır. Nüks düşündürülen bulgu varlığında biyopsi yapılmalıdır. Nüks şüpheli bulgu varlığında 3 ay sonra yeni bir PET/BT incelemesi yapılmalıdır. Baş boyun kanseri nükslerinin büyük çoğunluğu tedavi sonrası ilk 1 yıl içinde çıktığından dolayı ilk yıl hastalar klinik ve radyolojik olarak yakın takip edilmelidir (78). Tedaviye tam yanıt alınmış hastaların radyolojik olarak ne kadar süreyle takip edilmeleri gerekliliği tartışmalıdır. Pittsburgh protokolüne göre negatif PET/BT çalışmasıyla 14 ay süreyle radyolojik takip, nüks şüphesinde ise yeni bir PET/BT çekimi önerilmektedir. PET/BT' nin tedavi yanıtının belirlenmesindeki yerinin araştırıldığı bir prospektif çalışmada, lokal ileri evreli baş-boyun kanseri tanılı 107 hasta radyokemoterapi öncesi ve sonrası tedaviden ortalama 8 hafta sonra yapılan PET/BT görüntüleme ile 92 hafta takip edilmişlerdir. Tedaviye yanıt veren hastalar ile vermeyen hastalar arasında primer tümörün ve lenf nodlarının başlangıç SUVmax değerleri açısından önemli bir farklılık izlenmemiştir. Tedavi sonrası yapılan PET/BT çalışmasında ROC (Receiver Operating Characteristic) eğrisi kullanılarak eşik SUVmax belirlenmiş; tedaviye cevap vermeyen hastalarda tedavi sonrası primer tümörün

SUVmax değeri 6,5, lenf nodunun SUV max 2,8 eşik değeri en yüksek doğruluğu vermiştir (78).

SUV max tümördeki radyoaktivite tutulumunun (FDG) semikantitatif bir göstergesidir. Primer tümördeki FDG tutulumu fazla ise (SUVmax >6) nodal tutulundan bağımsız olarak prognoz kötüdür (79). Tedaviye yanıt veren hastalar ile yanıt vermeyen hastalar arasında primer tümörün ve lenf nodlarının başlangıç (SUV max )' ları arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (80). SUVmax değerinin kullanımı hakkında bir takım sınırlamalar mevcuttur. SUV max hesaplanması henüz standart bir metod değildir, cihazdan ve hastadan kaynaklanan bir takım varyasyonlar olabilir. Lezyonları benign ya da malign olarak identifiye edebilmek için SUVmax eşik değerleri yeterince verifiye edilmemiş olup SUV max dikkate alınmalı ancak mutlak yol gösterici olmamalıdır.

## 4. MATERYAL ve METODLAR

### 4.1 Hasta Seçimi:

Histopatolojik olarak baş boyun squamöz hücreli kanser tanısı almış, evreleme ve yeniden evreleme amaçlı Selçuk Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Nükleer Tıp Bölümünde Kasım 2009-Aralık 2010 tarihleri arasında PET/BT tetkiki yapılmış olan toplam 139 hasta (109 E,30 K) çalışmaya dâhil edildi. Hastaların ortalama yaşı 57.3 (yaş aralığı 20–83) olarak belirlendi. FDG-PET/BT çalışması 36 hastada ilk evreleme, 103 hastada yeniden evreleme amaçlı yapılmıştır. Baş boyun kanserli 139 hastanın 39’unda primer lezyon nazofarenkste, 25’inde oral kavitede, 7’sinde paranasal sinusde, 52’sinde larenkste, 1’inde mandibulada, 3’ünde kulakta, 1’inde hipofarenkste ve 11 hastada ise tanı primeri bilinmeyen olarak belirlendi. Hastaların karakteristik özellikleri Tablo 7’de özetlenmiştir.

**Tablo 7. Squamöz hücreli baş boyun kanserli hastaların karakteristikleri**

Karakteristik	Sayı
Yaş (yıl)	20–83
Ortalama	57,3
Larenks	52
Nazofarenks	39
Oral kavite	25
Paranasal Sinus	7
Primeri bilinmeyen	11
Diğerleri(kulak,hipofarenks..)	5

### 4. 2 Hasta hazırlığı:

FDG glukoz analogu olduğundan dolayı doğal glukoz ile akümülyasyon açısından yarışacağı için FDG enjeksiyonu öncesi hastalara minimum 4 saatlik açlık önerildi. Bu sürede su içebileceği söylendi. Ek olarak açlık düşük serum glukoz ve insulin seviyesi sağladığından minimal iskelet kas aktivitesi ile beraber iyi tümör tutulumu sağlanması amaçlandı. Ayrıca hastalara solunum ve sindirim sisteminde sekonder tümörlerin belirlenmesini kolaylaştıran miyokard aktivitesini minimize etmek için açlık öncesi yüksek proteinli düşük karbonhidratlı diet verildi. Boyun ve orofarenkste kas tutulumunu önlemek için ve malignite ile karışabilecek küçük radyofarmasötik akümülyasyonlarına

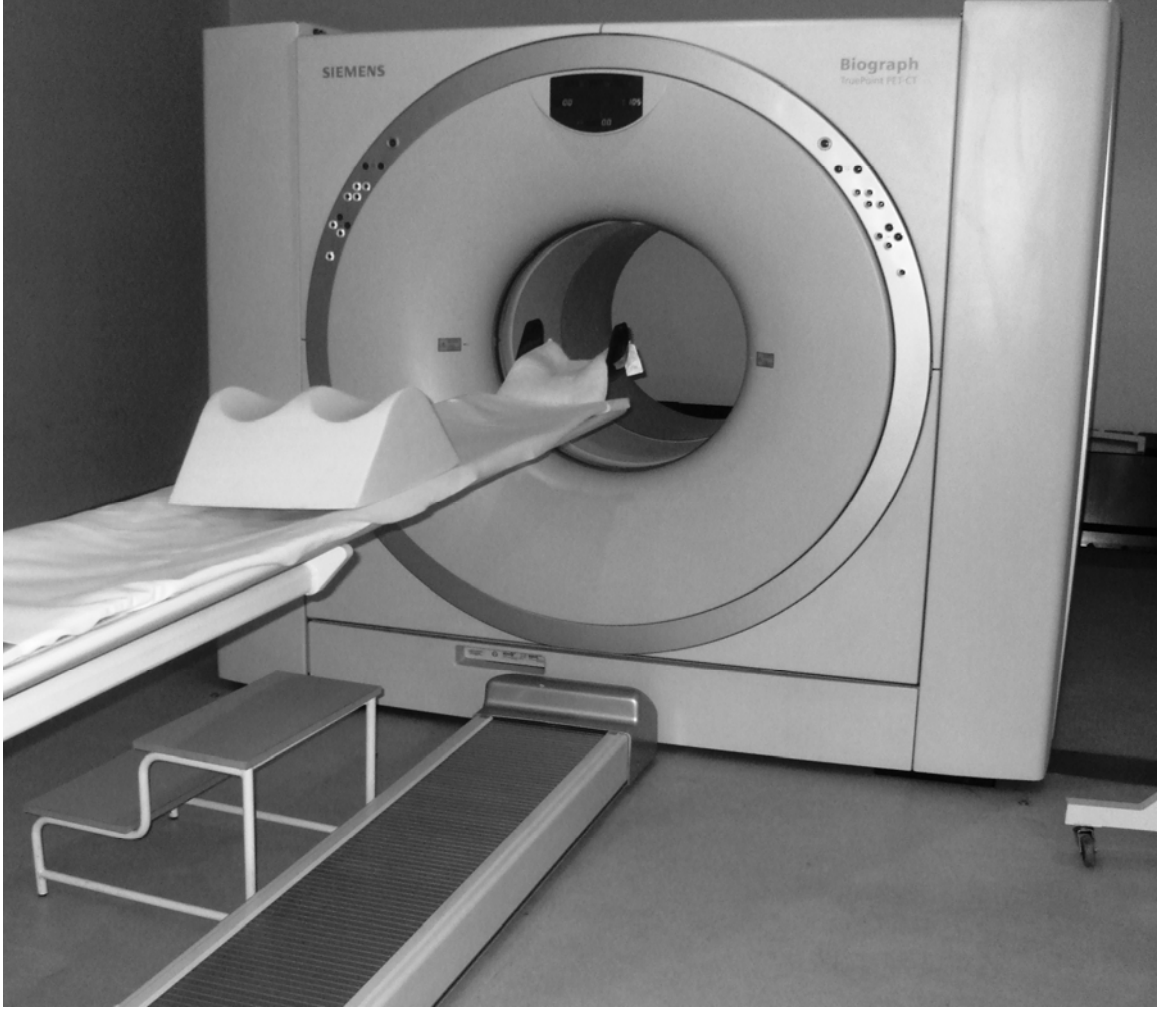
sebepler olabileceği için oral kontrast ajan kullanılmadı. Ana ekskresyon yeri olan üriner toplayıcı sistemlerde trase klerensini artırmak için FDG enjeksiyonu öncesi hastalara su içirildi. Antekubital fossada aseptik teknikle 10 mCi FDG enjeksiyonu yapıldı. Hasta daha sonra oturur pozisyonda vokal kord aktivitesini engellemek için konuşması engellendi. Çekim öncesi ağızda ve özefagusda tükrük birikimini engellemek için su içirildi.

Fizyolojik kas tutulumunu minimize etmek için baş boyun kanserli hastalarda tutulum fazı sırasında konuşma engellendi. İntravenöz kontrast ajan kullanılmadı. Hastayı daha etkili bir biçimde evrelemek ve aynı zamanda senkron ve metasenkron 2. primer maligniteleri ortaya koyabilmek için hastaların tüm vücut görüntüleri minimum karaciğeri içerecek şekilde elde edildi.

#### **4.3 PET/BT Görüntüleme Protokolü:**

Tüm hastalara 370 MBq (10 mCi) FDG enjeksiyonu yapılmıştır. Görüntüleme FDG enjeksiyonunu takiben 60 dakika sonra yapılmıştır. BT görüntüleme için intravenöz kontrast ajan kullanılmamıştır. Tüm PET/BT görüntüleri baştan başlayıp üst bacak 1/3 kısmına kadar alınmıştır. Hastalara PET/BT yapılması zamanı tedavi bitiminden ortalama 8±3 hafta sonra olarak belirlendi. Siemens Biograph- 6 Model Hires PET/BT cihazı detektör teknolojisi olarak en son teknolojilerden biri olan LYSO kristallerinden imal edilmiştir. LYSO sintilasyon materyalleri en hızlı bozunma zamanına sahip kritik tiplerinden biridir. Bu sayede hasta çekim süreleri NaI(Tl), GSO, BGO gibi diğer kristal türlerine sahip PET cihazlarına göre daha kısa tutulabilmektedir.

PET cihazı ayrıca sistemle birleşik olarak çalışan bir BT cihazına da sahip olup, sistemin bilgisayarı aracılığı ile her iki sistemden elde edilen görüntüler üst üste çakıştırılarak her iki görüntünün aynı anda yorumlanabilmesi sağlanabilmektedir (Resim-2). BT, spiral tüp yapısı ile geleneksel BT'lerdeki çekim sürelerinden çok kısa sürelerde tüm vücut görüntülemeleri yapabilmektedir. Görüntü dilim kalınlıkları 0,6 ile 10 mm arasında oluşturulabilmektedir. Resim 2 'de Çalışmamızda kullanılan PET/BT cihazı gösterilmektedir.



**Resim-2.** Siemens Biograph-6 model HIRES PET/BT cihazı

## 5.BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 139 hastaya toplam 146 PET/BT çalışması yapıldı. Toplam 139 hastanın 36'sında PET/BT ilk evrelemede yapıldı. 103 hastada ise PET/BT yeniden evreleme amacıyla yapıldı. Toplam 139 hastada en az bir konvansiyonel görüntüleme (BT ve/veya MR) yapıldı. Baş boyun kanserli hastaların 29'unda nüks tespit edildi ve tedavi değerlendirilmesi ve yaklaşımı ona göre düzenlendi. PET/BT ve konvansiyonel görüntüleme yöntemlerinin hassasiyet ve özgüllükleri toplam çalışma bazında ve tümör lokalizasyonlarına göre ayrı ayrı olmak üzere hesaplandı.

Bu çalışmaların 66'sında PET/BT doğru pozitif, 72'sinde doğru negatif, 4'ünde yanlış pozitif ve 4'ünde yanlış negatif bulundu. Konvansiyonel çalışmalarda ise 65 doğru pozitif, 64 doğru negatif, 4 yanlış pozitif ve 6 yanlış negatif olarak tespit edilmiştir. Tablo 8'de çalışma bazındaki sonuçlar sunulmuştur.

**Tablo 8.**Çalışma bazındaki sonuçlar

	DP	YN	DN	YP	Sensitivite (%)	Spesifisite (%)	Accuracy (%)
PET/BT	66	4	72	4	94,2	94,7	94,5
KG	65	6	64	4	91,5	94,1	92,8

KG: Konvansiyonel görüntüleme, DP: Doğru Pozitif, YN: Yanlış Negatif, DN: Doğru Negatif, YP: Yanlış Pozitif

Buna göre 146 çalışma göz önünde bulundurulduğunda PET/BT sensitivite, spesifisite ve doğruluğu konvansiyonel görüntülemeden yüksek bulunmuştur. Çalışma bazında primer lezyon lokalizasyonlarına göre sonuçlar Tablo 9'da gösterilmiştir.

**Tablo 9:** Çalışma bazında primer lezyon lokalizasyonlarına göre sonuçlar

Lokalizasyon	DP	YN	DN	YP
Larenks				
PET/CT	27	0	26	0
KG	25	2	22	3
Nazofarenks				
PET/CT	18	2	20	0
KG	16	1	20	2
Oral kavite				
PET/CT	10	1	14	2
KG	8	4	13	0
Paranasal Sinus				
PET/CT	2	1	4	1
KG	3	0	4	0
Primeri Bilinmeyen				
PET/CT	8	1	2	0
KG	7	0	3	1
Diğerleri				
PET/CT	4	1	2	0
KG	3	1	1	0

KG: Konvansiyonel görüntüleme, DP: Doğru Pozitif, YN: Yanlış Negatif, DN: Doğru Negatif, YP: Yanlış Pozitif

PET/BT görüntülemesinde bir hastada yanlış pozitif sonuç izlenirken, konvansiyonel görüntülemesinde 6 hastada yanlış pozitif sonuç mevcuttu. Primer tanıya göre PET/BT ve konvansiyonel görüntüleme yöntemlerinin karşılaştırmalı olarak sensitivite, spesifisite, pozitif ve negatif öngörü değerleri Tablo 10'da sunulmuştur

**Tablo 10:** Primer tanıya göre PET/BT ve konvansiyonel görüntüleme yöntemlerinin karşılaştırmalı sonuçları

		Konvansiyonel Görüntüleme	PET/BT
Larenks	Sensitivite %	92.5	100
	Spesivite%	88	100
	PÖD %	89.2	100
	NÖD %	91.6	100
Nazofarenks	Sensitivite %	94.1	90
	Spesivite%	90.9	100
	PÖD %	88.8	90.9
	NÖD %	95.2	95
Oral kavite	Sensitivite %	66.6	90.9
	Spesivite%	100	100
	PÖD %	100	100
	NÖD %	76.4	94.1
Paranasal Sinus	Sensitivite %	100	66.6
	Spesivite%	100	100
	PÖD %	100	100
	NÖD %	100	83.3
Primeri Bilinmeyen	Sensitivite %	100	88.8
	Spesivite%	75	100
	PÖD %	87.5	100
	NÖD %	100	66.6
Diğerleri(Kulak, Hipofarenks...)	Sensitivite %	75	80
	Spesivite%	100	100
	PÖD %	100	100
	NÖD %	50	66.6

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

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

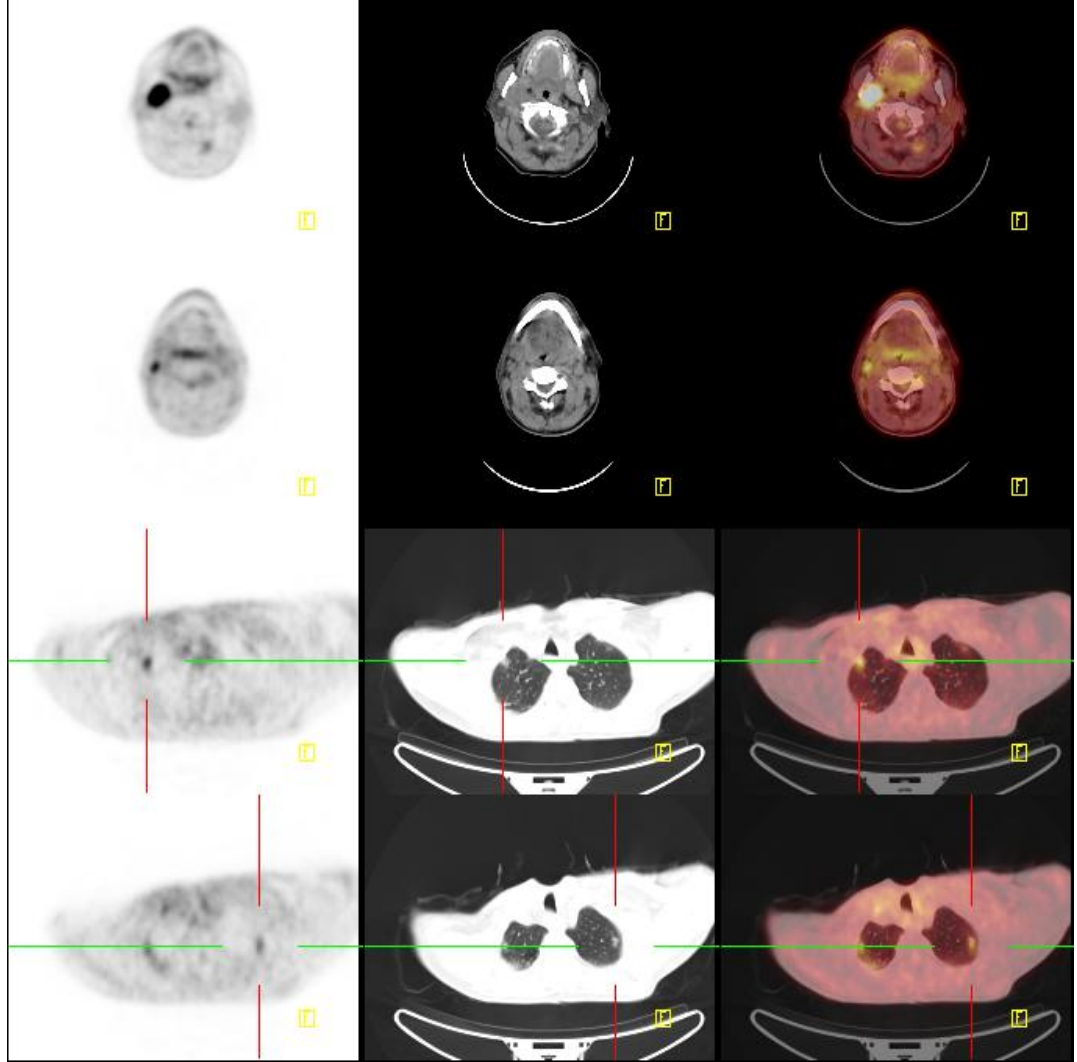
Pozitif Öngörü Değeri (PÖD): (Doğru Pozitif/Doğru Pozitif +Yanlış Pozitif.) Test pozitif iken hastalığın bulunma olasılığı.

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

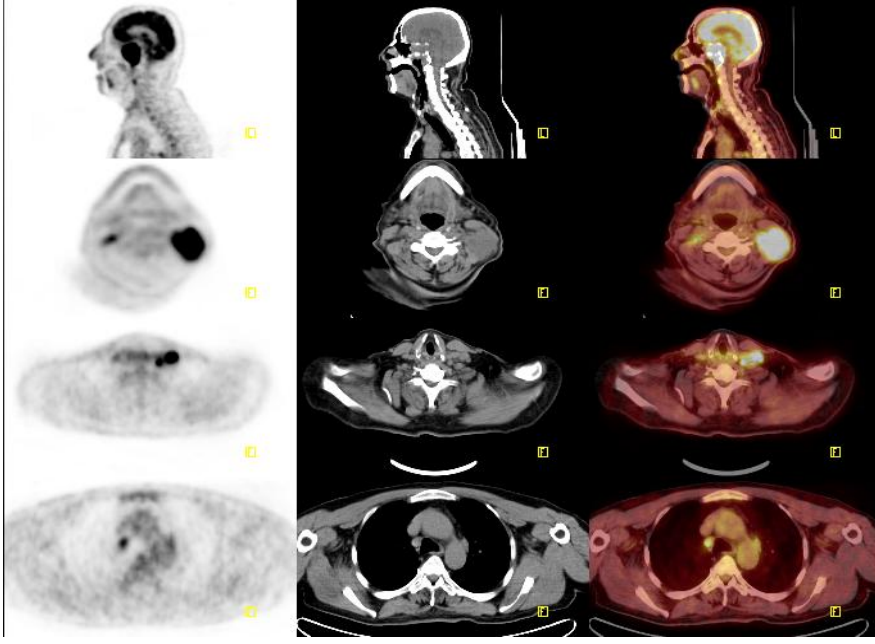
Oral kavite tümörlerinde PET/BT duyarlılığı % 90,9 ve negatif öngörü değeri (NÖD) % 94,1 olarak bulunurken, konvansiyonel görüntülemelerde duyarlılık % 66,6 ve NÖD % 76,4 olarak tespit edilmiştir. Bunun yanı sıra paranasal sinüs tümörlerinde PET/BT duyarlılığı % 66,6 ve NÖD % 83,3 iken, konvansiyonel görüntülemelerde duyarlılık % 100, NÖD % 100 bulunmuştur. Larenks, nazofarenks ve primeri bilinmeyen tümörlerde PET/BT duyarlılığı, özgüllüğü ve pozitif öngörü değeri (PÖD) konvansiyonel görüntülemelerden daha yüksek bulunmuştur, ancak primeri bilinmeyen tümör grubunda PET/BT negatif öngörü değeri % 66,6 iken, konvansiyonel görüntülemelerde bu değer % 100 olarak hesaplanmıştır.

Tedavi sonrası yeniden evreleme amaçlı PET/BT yapılan 103 hastada ortalama çekim süresi tedavi bitiminden sonra  $8\pm 3$  hafta olarak bulunmuştur. İlk evreleme yapılan 36 hastanın 34'ünde PET/BT tetkikinde primer kitle görüldü. Primer kitle izlenen hastalarda primer kitlenin ortalama SUVmax değeri 9,5 olarak tespit edildi. Lezyon bazında analizde, toplam 146 PET/BT çalışmasında 370 lezyon tespit edildi. Tüm çalışmalar lezyon bazında analiz edildiğinde PET/BT için özgüllüğün % 94,7 duyarlılığın ise % 94,2 olduğu aynı değerlerin konvansiyonel görüntüleme yöntemleri için; sırasıyla % 94,1 ve % 91,5 olduğu ortaya konulmuştur.

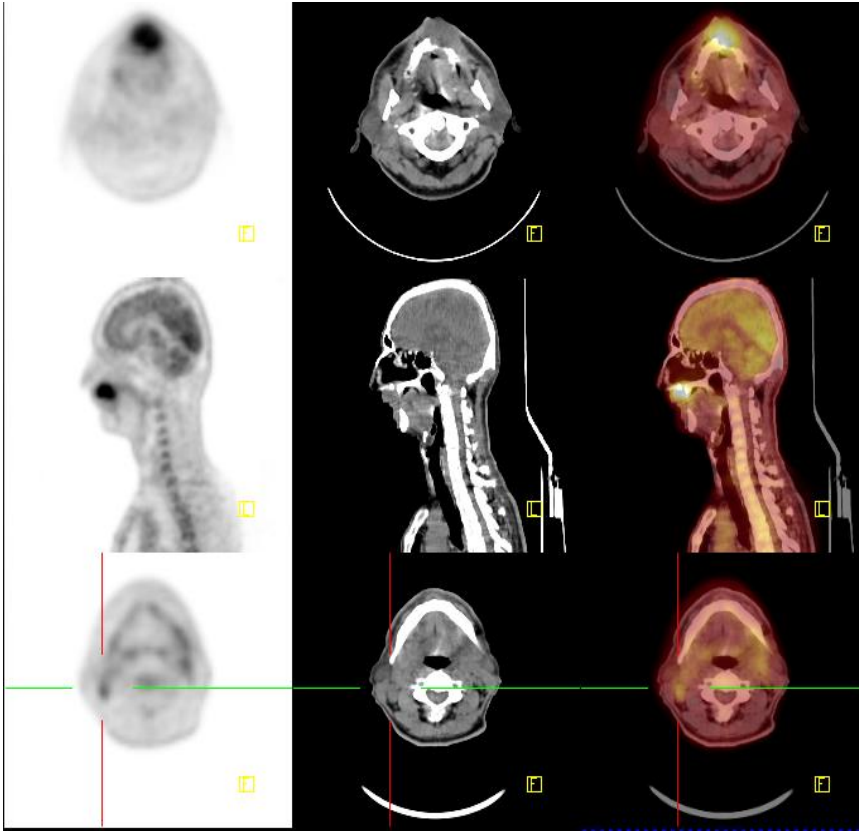
Çalışmamızda yer alan 3 vakanın PET/BT görüntüleri Resim-3,4 ve Resim5’de sunulmuştur.



**Resim 3.** 63 yaşında erkek hasta opere larenks CA yeniden evreleme için çekilmiş PET/BT AC de met SUVmax 3.87, Boyunda met level 2a da SUVmax 7.59,level 3 de SUVmax 5.38 sağ ve sol akciğerde metastatik lezyonlar tespit edildi.



**Resim 4.** 63 yaşında erkek hasta tedavi (radyoterapi ) almış nazofarenks CA ac ve boyun met mevcut level 5a ve 5b de ve mediastende met ile uyumlu lezyonlar.



**Resim 5.** 46 yaşında erkek hasta paranasal sinus CA primer tümör ve boyunda lap (metastatik).(ilk evreleme amaçlı tedavi öncesi yapılan PET/BT )

## 6.TARTIŞMA:

Baş boyun kanserli olguların büyük bir kısmında başlangıçta servikal lenf nodlarına metastatik yayılım ile birlikte lokal veya bölgesel ileri hastalık gözlenir. Servikal lenf nodlarının doğru şekilde evrelendirilmesi, yapılacak cerrahi girişimin sınırlarının ve radyoterapi alanının belirlenmesinde büyük önem taşır. Rekürren baş boyun kanserlerinde FDG-PET görüntülemenin rolü iyi tanımlanmış olsa da, başlangıç evrelemedeki rolü üzerinde kesin bir yargıya varılamamıştır. Ancak FDG-PET'in baş boyun tümörlerinin başlangıç evrelemede, lenf nodu metastazlarının değerlendirilmesinde en az konvansiyonel görüntüleme yöntemleri kadar ve hatta bu yöntemlere oranla az da olsa daha duyarlı olduğunu söylemek mümkündür. Başlangıç evrelemede lenf nodu metastazlarının tespitinde FDG-PET ve BT/MRG ile yapılan karşılaştırmalarda; FDG - PET'in ortalama duyarlılık ve özgüllüğü sırası ile % 87- 90 ve % 80-93 bulunurken bu değerler BT/MR için %61-97 ve %21-100 olarak belirlenmiştir (81).

Çalışmamızda tüm vakalar lezyon bazında analiz edildiğinde PET/BT için özgüllüğün % 94,7 duyarlılığın ise % 94,2 olduğu aynı değerlerin konvansiyonel görüntüleme yöntemleri için; sırasıyla % 94,1 ve % 91,5 olduğu ortaya konulmuştur. Çalışmamızda 36 hastada ilk evreleme için, 103 hastada ise yeniden evreleme için PET/BT görüntüleme istenildi, ancak ilk evreleme için baş boyun kanseri tanısı almış hastaların, ilk evrelemelerinin PET/ BT ile desteklenebilmesi amacıyla belirli bir algoritmaya ihtiyaç olduğu düşünüldü. Örneğin disiplinler arası iletişimin daha koordineli bir şekilde yapılarak hastaların takip tedavisinin birlikte değerlendirilmesi, özellikle yapılan tedavi sonrası hasta takibinde ilgili bölümlerce hangi görüntüleme yönteminin hangi zaman aralığında ve sıklığında yapılması gerekliliği ortak bir payda altına alınmalıdır. Bunun için baş boyun kanserli hastaların tedavisinde ve takibinde yer alan KBB, Medikal Onkoloji ve Radyasyon Onkolojisi, Radyoloji ve Nükleer Tıp bölümlerinin ortaklaşa yapacakları konseylerde her hasta tek tek ele alınarak tedavi öncesi, tedavi biçiminin kararlaştırılması ve tedavi sonrası takip yöntemlerinin net olarak ortaya konulması gerekmektedir.

Çalışmamızda primer tümör lokalizasyonuna göre PET/BT ve konvansiyonel görüntüleme sonuçları karşılaştırıldığında PET/BT için en yüksek hassasiyet (%100) ve özgüllüğün (%100) larenks kanserlerinde görüldüğü ve en düşük hassasiyetin % 66,6 ile paranazal sinus kanserlerinde görüldüğü izlendi. Aynı değerler konvansiyonel görüntüleme için söz konusu olduğunda en yüksek hassasiyetin %100 ile paranazal sinus kanserleri ve primeri bilinmeyen tümörlerde, en yüksek özgüllüğün %100 ile paranazal

sinus ve oral kavite tümörlerinde olduğu; en düşük hassasiyetin %75 ile diğerleri olarak sınıflanan grupta, en düşük özgülüğün ise %75 ile primeri bilinmeyen tümörlerde olduğu tespit edilmiştir. Bütün bu veriler göz önüne alındığında PET/BT 'nin larenks kanserlerinde konvansiyonel görüntüleme yöntemlerine göre evrelemede ve yeniden evrelemede daha özgül ve duyarlı olduğu buna karşın paranazal sinus tümörlerinde ve primeri bilinmeyen tümörlerde belirgin bir üstünlüğünün olmadığı söylenebilir. Özellikle paranazal sinüs tümörleri ele alındığında kemik dokunun FDG tutma potansiyelinin daha az oluşundan dolayı PET/BT'nin bu vakalarda kemik dokuyu daha iyi gösteren konvansiyonel yöntemlere (özellikle bilgisayarlı tomografiye ) belirgin bir üstünlük sağlayamadığı söylenebilir.

Başlangıç evrelemede metastatik lenf nodlarının tayininde elde edilecek yüksek doğruluğun, hastanın prognozu üzerinde ne kadar etkili olacağı kesin olarak ortaya konulamamıştır. Teknolojik hızlı gelişmeye bağlı olarak MR görüntülemenin evrelemede PET ile eşit veya daha yüksek duyarlılığa sahip olabileceği öngörülmektedir. Mendenhall WM ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada nodal metastazın tespitinde MRG'nin duyarlılığı % 93, FDG-PET'in duyarlılığı ise % 85 olarak rapor edilirken FDG-PET (%98) MRG den hafifçe daha yüksek özgülük göstermiştir (82).

Baş boyun kanserli ve klinik olarak negatif nodal (N0) hastalarda izlenecek cerrahi yöntem seçimi önemli bir sorun teşkil etmektedir. Bu hastaların yaklaşık olarak %25-30'unda operasyon esnasında metastatik lenf nodu tespit edilmektedir. Bu bilgi ışığında FDG-PET'in radikal boyun disseksiyonu yapılması gereken hastaların tespit edilmesindeki rolünü ortaya koymak üzere pek çok çalışma yapılmıştır. Ancak, immünohistokimyasal boyama ile birlikte sentinel lenf nodu disseksiyonunun altın standart olarak kabul edildiği, 3 ayrı çalışmaya ait toplam 48 hastanın sonuçlarına göre FDG-PET'in tanı oranı % 0-30 arasında olup PET'in bu amaçla kullanımı için yeterli güvenilirliğe sahip olmadığı değerlendirilmektedir (83-85). Aslında bu sonuç, servikal lenf nodu metastazlarının % 40'ının 1 cm altında olduğu ve bu boyuttaki lenf nodlarında FDG-PET'in duyarlılığının %70 olduğu dikkate alındığında pek de şaşırtıcı değildir (86). Buna karşın Kovacs ve ark. Pozitif PET sonucu varlığında boyun disseksiyonu önerirken, negatif PET sonucunda sentinel lenf nodu biopsisini önermektedir (87).

Bununla birlikte baş boyun kanserlerinde lokal evrelemede konvansiyonel yöntemlere ek olarak FDG-PET'in kullanımının yararlı olacağı ve lokal bölgesel metastazların tespit edilmesinin bazı hastalarda gereksiz boyun disseksiyonunu önleyeceği söylenebilir. Uzak metastazların tespit edilmesinden elde edilecek net yanıt kesin olarak belirlenmemiş

olmakla birlikte, PET'in ileri evre hastalıkta da yararlı olacağı beklenmektedir. Ancak bu hastalarda yanlış pozitif sonuçların dışlanabilmesi için PET pozitif alanların biyopsi ile teyit edilmesi gereklidir. Özellikle boyun dışında tespit edilecek uzak metastazların hasta yönetimi üzerindeki net etkisini araştırmak üzere yapılacak prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

RT öncesi yapılan lenf nodu evrelemesinde PET/BT'nin yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğu bildirilmiştir (87). Öte yandan yüksek FDG tutulumunun kötü prognostik belirteç olduğu, yüksek rekürens oranı ve kötü prognoz ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (88).

Yüksek FDG afiinitesine sahip bu tümörlerin tedavisinde kombine tedavi seçeneklerine ve yoğunlaştırılmış radyoterapi ile elde edilecek yüksek doz RT'ye ihtiyaç duyulmaktadır. FDG-PET görüntülerinden elde edilen metabolik verilerin RT ünitesine aktararak tedavinin planlanmasında kullanılacak BT'den elde edilen anatomik veriler ile birleştirilmesi önemli bir gelişmedir. FDG-PET verilerinin RT planlanmasında kullanımı ile hedeflenen genel tümör volümünde önemli değişiklikler gerçekleşmiştir.

RT ve/veya kemoradyoterapi sonrası rezidüel veya rekürrent baş boyun tümörlerinin tespitinde FDG-PET'in duyarlılık ve özgüllüğü (%86 ve %73), BT ve/veya MRG'den daha yüksek bulunmuştur (89). RT sonrası 4. ayda yapılan PET çalışmalarında 1. aya oranla yanlış pozitif sonuçlara çok daha az rastlanılmaktadır. Kesin bir yargıya varılmamış olmakla birlikte, klinik pratikte tedavi yanıtının değerlendirilmesi için en uygun zamanın tedavinin tamamlanmasını takiben 3–4. ay olduğu söylenebilir (89).

Tedavi sonrası oluşan anatomik değişiklikler nedeniyle, tedavi yanıtının değerlendirilmesinde BT ve/veya MR ile yapılan radyolojik değerlendirmeler yeterli güvenilirlikte değildir. Başlangıçta unrezektabl tümörü olan lokal ileri evre veya primer kemoradyoterapi ile fonksiyonel koruma sağlanması arzu edilen rezektabl lokal ileri evre larenks ve hipofarenks tümörlü olgular, tedavi sonrası kurtarma cerrahisine ihtiyaç duyabilir. Pek çok cerrah kurtarma için RT'ye bağlı fibrotik değişiklikler ortaya çıkmadan önceki 6–8. haftayı tercih etmektedirler. Bu nedenle kurtarma tedaviye aday olgularda tedavi yanıtını FDG-PET ile daha erken dönemde değerlendirmek gerekli olabilir (90). Goerrers ve ark. baş boyun kanserli 26 hastada, kemoradyoterapi sonrası erken dönemde yapılan FDG-PET çalışmasında, pozitif PET bulguları ve histopatolojik sonuçları karşılaştırmış, negatif PET sonucuna sahip hastaları ise 6 ay süre klinik olarak takip etmişlerdir. FDG-PET sonuçlarının görsel olarak değerlendirildiği bu çalışmada, rezidüel

hastalık ve uzak metastaz yönünden duyarlılık ve özgüllük sırası ile % 90,5 ve % 93,3 olarak bulunmuştur (91).

Küratif RT sonrası 4. haftada yapılan FDG-PET çalışmalarının değerlendirildiği başka bir çalışmada malign ve benign lezyonların ayırımı için SUVmax eşik sınır değerinin 3,0 olarak kullanılması durumunda negatif değerlendirilen 22 olgudan sadece 1 tanesinde takipte rekürrens gelişmiştir (92).

Rezidüel tümörü göstermede FDG-PET'in histopatolojik sonuçlar ile karşılaştırıldığı çalışmalarda, sonuçları etkileyen önemli parametrelerden birisi tetkik ile cerrahi girişim arasında geçen süredir. RT'nin maksimum etkisinin 3- 4. ayda elde edildiği dikkate alındığında, yüksek duyarlılık ve negatif öngörü değeri (NÖD) için FDG-PET çalışması ile cerrahi girişim arasındaki sürecin olabildiğince uzun tutulması gereklidir. Yao ve ark. tedavi sonrası 3- 4. ayda klinik olarak rezidüel lenfadenopatili 15 olguda, kurtarma cerrahi ile PET sonuçlarını karşılaştırdıkları çalışmada, rezidüel tümörü göstermede FDG-PET ile %100 duyarlılık ve % 80 özgüllük elde etmişlerdir (93). Kemoradyoterapi sonrası rezidüel hastalık öngörülen 39 hastada 8- 12. haftada yapılan diğer bir çalışmada ise NÖD % 97, pozitif öngörü değeri PÖD ise %71 olarak saptanmıştır (94).

Tedavi sonrası 3- 4. aylarda yapılan PET çalışması yüksek NÖD ile hastaların invaziv girişim yapılmaksızın takip edilmesine olanak sağlamaktadır. Rölatif olarak düşük PÖD nedeniyle, hasta yönetimini ve tedavi şeklini değiştirecek ise tedavi yöntemi değiştirilmeden önce pozitif PET sonuçlarının histopatolojik olarak doğrulanması gereklidir (95).

Çalışmamızda tedavi sonrası (Cerrahi, Radyoterapi ve Kemoterapi) yeniden evreleme amaçlı PET/BT yapılan 103 hastada ortalama çekim süresi tedavi bitiminden sonra (8±3) hafta olarak bulunmuştur. İlk evreleme ve yeniden evreleme için PET/BT yapılan hastalar birlikte değerlendirildiğinde NÖD %66,6 ile %100 arasında bulunmuştur. Tümör lokalizasyonuna göre ayrı ayrı incelendiğinde NÖD en yüksek Larenks hastalarında %100, NÖD en düşük ise % 66,6 ile primeri bilinmeyen tümörlerde ve diğerleri grubunda olduğu ortaya çıkmıştır. Aynı değerler konvansiyonel görüntüleme için ele alındığında NÖD en yüksek %100 ile primeri bilinmeyen tümörler ve paranazal sinus tümöründe iken NÖD en düşük % 50 ile diğerleri grubunda elde edilmiştir.

Baş boyun kanserlerinde rekürrens tespitinde kullanılan BT, MRG gibi konvansiyonel görüntüleme yanlış negatif ve yanlış pozitif sonuçlara neden olabilmektedir. PET ile BT veya MRG'nin karşılaştırıldığı 15 çalışmayı irdeleyen sistematik bir derlemede, FDG-PET'in duyarlılığı % 73–100, BT-MRG'nin duyarlılığı ise % 25–100 arasında

bulunmuştur. Özgüllük değerleri ise PET ve BT-MRG için sırası ile % 57- 100 ve % 33–100 olarak rapor edilmiştir (96). Prospektif olarak yapılan değerlendirmelerde PET ve BT-MRG'nin duyarlılıkları % 96 ve % 73 iken özgüllükleri sırası ile % 61 ve % 50 olarak bildirilmektedir (97).

FDG-PET bulgularının hasta yönetiminde ve tedavi seçiminde yaptığı değişiklikleri inceleyen bir çalışmada, FDG-PET'in 29 hastanın 9'unda küratif tedavi yerine palyatif tedavinin yapılmasına neden olduğu bildirilmiştir. FDG-PET'in konvansiyonel yöntemlere eklenmesi rekürrent baş boyun kanserlerinin tanısında oldukça faydalı bir yöntemdir. Çalışmamızda 29 hastada nüks tespit edilmiş olup tedavi yaklaşımlarında değişikliğe gidildiği görülmüştür. FDG-PET sonuçlarının hasta yönetimi ve hasta sonuçları üzerindeki etkisinin araştırılacağı iyi planlanmış daha fazla sayıda prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Metabolik cevabın değerlendirilmesinde en uygun zamanın belirlenmesi ve metabolik olarak aktif lezyonların tanımlanması gibi konularda metodolojik zorluklar olmakla birlikte tedavi planlaması ve tedavi sonrası değerlendirmede FDG-PET/BT çok umut verici bir yöntemdir. Yüksek NÖD nedeniyle, baş boyun kanserlerinin her evresinde, seçilmiş hastalar için FDG-PET/BT'nin klinik algoritmalara dâhil edilmesi önerilmektedir.

FDG-PET'in yeterli özgüllükte olmaması nedeniyle baş boyun tümörlerinde primer tanı amacı ile kullanılması önerilmemektedir. Şüpheli boyun kitlesi ile hekime başvuran olgularda direk laringoskopi ve/veya anestezi altında muayene ile biyopsi yapılması hekimi tanıya götürecektir ilk seçenek olmalıdır. FDG-PET, başlangıçta lenf nodu metastazı tespit edilerek primer tümör odağı araştırılan, ama tanısal güçlük nedeniyle baş boyun bölgesindeki primer tümörü tespit edilemeyen olgularda biyopsi alanının belirlenmesine yol gösterici olarak kullanılmalı, panendoskopinin yerini almamalıdır.

FDG-PET klinik değerlendirme sonucunun şüpheli veya yetersiz olduğu durumlarda tedavi yanıtının değerlendirilmesinde kullanılabilir. Tedavi uygulanan alan dışında bir bölge araştırılmıyor ise ölümcül dozda RT uygulanan hücrelerden olası yanlış pozitif FDG tutulum nedenlerinden etkilenmemek için, RT sonrası FDG-PET değerlendirme için en az 3 ay beklenmesi gereklidir.

Cerrahinin primer tedavi olarak uygulandığı olgularda yeniden evreleme için FDG-PET ilk tercih edilecek yöntem olmamalıdır. FDG-PET bu hastalarda genel tarama için uygun olmayıp rekürrens şüphesi gösteren olgularda öncelikle endoskopik değerlendirme yapılması, daha ileri görüntüleme yöntemlerine geçilmeden önce uygun biyopsi örnekleri alınarak rekürrensin değerlendirilmesi önerilmektedir. Endoskopik değerlendirme ile

birlikte yapılacak biyopsi örneklemelerinin FDG-PET'in doğruluğunu da önemli oranda arttıracığı dikkate alınmalıdır. Hibrid sistemlerden elde edilen anatomik ve metabolik bilginin birlikte kullanımı, sadece PET sistemlerine oranla daha doğru sonuçlar vermektedir. Optimum anatomik detay vermesi nedeniyle gelecekte PET ve MRG cihazlarının bir arada kullanılacağı PET/MRG sistemlerinin baş boyun kanserlerinde ilk tercih edilecek yöntem olabileceği düşünülmektedir.

## 7.SONUÇ

Cerrahinin primer tedavi olarak uygulandığı olgularda yeniden evreleme için FDG-PET ilk tercih edilecek yöntem olmamalıdır. FDG-PET bu hastalarda genel tarama için uygun olmayıp rekürrens şüphesi gösteren olgularda öncelikle endoskopik değerlendirme yapılması, daha ileri görüntüleme yöntemlerine geçilmeden önce uygun biyopsi örnekleri alınarak rekürrensin değerlendirilmesi önerilmektedir. Endoskopik değerlendirme ile birlikte yapılacak biyopsi örneklemelerinin FDG-PET'in doğruluğunu da önemli oranda arttıracak dikkate alınmalıdır.

Son olarak, PET/BT'nin baş boyun kanserlerinde efektif kullanımını net olarak ortaya koyup bir takım algoritmaların hazırlanabileceği iyi planlanmış prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulduğu düşünülmektedir.

## 8.ÖZET:

Bu çalışma sonunda amaçlanan, baş boyun kanserli hastalarda tedavi öncesi ilk evreleme ve yeniden evrelemede, daha önce bahsedilen avantajlara sahip 18F-FDG PET/BT görüntüleme tekniğinin, etkinliğinin ve yerinin belirlenmesi ve özellikle tedavi kararlarının verilmesinde klinik ve radyolojik yöntemlerle karşılaştırılmasıdır.

PET, insan vücuduna verilen pozitron yayıcı radyonüklidler aracılığıyla organizmadaki çeşitli biyokimyasal ve metabolik olayların in vivo olarak ölçüldüğü ve tomografik olarak görüntülediği bir görüntüleme yöntemidir. PET görüntülemeye vücut içerisine verilen radyoaktif maddelerin dağılımlarının belirlenmesi (emisyon görüntüleme) amaçlanır .(96)

PET'in çeşitli hastalıklar hakkında anatomik bilgi sağlayan radyolojik görüntüleme yöntemlerinden en önemli farkı fonksiyonel bir görüntüleme yöntemi olmasıdır. Fonksiyonel görüntülemeye, uygun yöntem ve görüntüleme ajanları kullanılarak doku perfüzyonunun, glukoz metabolizmasının, reseptör aktivitelerinin görüntülenmesi mümkün olmaktadır (97).

Günümüzde PET tarayıcısı ile birlikte aynı sistem içerisinde BT veya MR içeren, eş zamanlı olarak ve aynı pozisyonda hastanın görüntülenmesine olanak sağlayan sistemler de mevcut olup bu sistemler "Hibrid Sistemler" olarak adlandırılmaktadır (97). Birleşik PET/BT cihazları tek bir incelemede hem FDG-PET ile metabolik bilgi hem de BT ile anatomik bilgi sağlar.

Histopatolojik olarak baş boyun squamöz hücreli kanser tanısı almış, evreleme ve yeniden evreleme amaçlı Selçuk Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Nükleer Tıp Bölümünde Kasım 2009-Aralık 2010 tarihleri arasında PET/BT tetkiki yapılmış olan toplam 139 hasta çalışmaya dâhil edildi.

Çalışmaya dâhil edilen 139 hastaya toplam 146 PET/BT çalışması yapıldı. Toplam 139 hastanın 36'sında PET/BT ilk evrelemede yapıldı. 103 hastada ise PET/BT yeniden evreleme amacıyla yapıldı. Toplam 139 hastada en az bir konvansiyonel görüntüleme (BT ve/veya MR) yapılmıştır.

Bu çalışmaların 66'sında PET/BT doğru pozitif, 72'sinde doğru negatif, 4'ünde yanlış pozitif ve 4'ünde yanlış negatif bulundu. Konvansiyonel çalışmalarda ise 65 doğru pozitif, 64 doğru negatif, 4 yanlış pozitif ve 6 yanlış negatif olarak tespit edilmiştir. Buna göre 146 çalışma göz önünde bulundurulduğunda PET/BT sensitivite, spesifisite ve doğruluğu konvansiyonel görüntülemeden daha yüksek bulunmuştur.

Oral kavite tümörlerinde PET/BT duyarlılığı % 90,9 ve NÖD % 94,1 olarak bulunurken, konvansiyonel görüntülemeye duyarlılık % 66,6 ve NÖD % 76,4 olarak tespit

edilmiştir. Bunun yanı sıra paranazal sinüs tümörlerinde PET/BT duyarlılığı % 66,6 ve NÖD % 83,3 iken, konvansiyonel görüntülemelerde duyarlılık % 100, NÖD % 100 bulunmuştur.

Larenks, nazofarenks ve primeri bilinmeyen tümörlerde PET/BT duyarlılığı, özgüllüğü ve pozitif öngörü değeri konvansiyonel görüntülemelerden daha yüksek bulunmuştur, ancak primeri bilinmeyen tümör grubunda PET/BT negatif öngörü değeri % 66,6 iken, konvansiyonel görüntülemelerde bu değer % 100 olarak hesaplanmıştır.

Tüm çalışmalar lezyon bazında analiz edildiğinde PET/BT için özgüllüğün % 94,7 duyarlılığın ise % 94,2 olduğu aynı değerlerin konvansiyonel görüntüleme yöntemleri için; sırasıyla % 94,1 ve % 91,5 olduğu ortaya konulmuştur.

Cerrahinin primer tedavi olarak uygulandığı olgularda yeniden evreleme için FDG-PET ilk tercih edilecek yöntem olmamalıdır. FDG-PET bu hastalarda genel tarama için uygun olmayıp rekürrens şüphesi gösteren olgularda öncelikle endoskopik değerlendirme yapılması, daha ileri görüntüleme yöntemlerine geçilmeden önce uygun biyopsi örnekleri alınarak rekürrensin değerlendirilmesi önerilmektedir. Endoskopik değerlendirme ile birlikte yapılacak biyopsi örneklemelerinin FDG-PET'in doğruluğunu da önemli oranda arttıracak dikkate alınmalıdır.

## 9.SUMMARY

The aim of this study is, at the patients with head and neck cancers; the role of 18-F FDG-PET/CT at first staging and restaging to determine the place, effectiveness of it and compare it to give decision especially about the treatment management with clinical and radiologic methods.

PET is an imaging technique that is measuring some biochemical and metabolic events in vivo, at organism given by some positron emitting radionuclides to the human body.

PET imaging aims to determine the distribution of radioactive materials which given into the body. The most important difference of PET imaging than some other radiologic methods is, being a functional imaging method. At functional imaging, it is possible to image tissue perfusion, glucose metabolism and receptor activities, by using appropriate methods and imaging agents.

Currently there are some systems with PET scanner in the same system, allow to image the patient at the same position at the same time; includes CT or MR which are called "Hybride Systems". United PET/CT devices provides metabolic information with FDG-PET and anatomical information with CT in a single examination.

Totally 139 patients who have diagnosed histopathologically head and neck squamous cell carcinoma were included this study who were undergone PET/CT imaging between November 2009 and December 2010 at Nuclear Medicine Department of Selcuk University, Meram Medical Faculty.

The mean age of patients was 57,3 (range 20–83).

146 PET/CT imaging performed to 139 patients who were included the study.

36 of 139 patients PET/CT imaging performed for first staging. In 103 patients PET/CT were performed for restaging. At totally 139 patients at least one conventional imaging (CT and/or MRI) were performed. At 29 of 139 patients recurrences seen with PET/CT and treatment management was changed.

In these PET/CT studies, 66 true positive, 72, true negative, 4 false positive and 4 false negative values were detected. These values for conventional techniques were 65 true positive, 64 true negative, 4 false positive and 6 false negative. According to this study considering 146 PET/CT sensitivity, specificity and accuracy were higher than conventional imaging.

In our study we found that for oral cavity tumors, sensitivity of PET/CT was 90,4% and Negative Predictive Value (NPV) was 94,1%. Same values for the conventional imaging techniques were 66,6% and 76,4% respectively.

As well as at paranasal sinus tumors we found that PET/CT sensitivity was 66,6% and NPV was 83,3%. Same values for the conventional imaging techniques were 100% and 100% respectively.

For the larynx, nasopharynx, and unknown primary tumors, PET/CT sensitivity, specificity and positive predictive value (PPV) was higher than the conventional views, but for unknown primary tumor group, PET/CT negative predictive value (NPV) was 66,6% whereas conventional imaging, this value was calculated as 100%.

When all studies were analyzed on the basis of lesion for PET/CT, specificity was 94,7%, sensitivity was 94,2%, in the same values for conventional imaging methods, were found 94,1% and 91,5% respectively.

In the cases which performed surgery for primer treatment, FDG-PET should not be the first choice for restaging.

FDG-PET is not appropriate for general screening in these patients, in cases with suspicion of recurrences it is suggested that to perform endoscopic evaluation first, before proceeding to more advanced imaging methods that to evaluate recurrences by performing appropriate biopsy samples recommended.

It must be considered to performing biopsy with endoscopic evaluation can increase significantly the accuracy of FDG-PET.

## **10.KAYNAKLAR:**

1. Gray H. Grays anatomy: The anatomical basis of medicine and surgery, 38th ed. New York: Churchill Livingstone, 1995: 107–110.
2. Ang K, Peters L, Weber R. Concomitant boost radiotherapy schedules in treatment of carcinoma of the oropharynx and nasopharynx. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 19: 1339–45.
3. Fletcher G, Healey TJ, Mc Graw J. Nasopharynx. In: MacComb W, Fletcher G, editors. *Cancer of the head and neck*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1967: 152–78.
4. Lindberg R. Distribution of cervical lymph node metastases from squamous cell carcinoma of the upper respiratory and digestive tracts. *Cancer* 1972; 29: 1446–9.
5. Mesic JB, Fletcher GH, Goepfert H: Megavoltage irradiation of epithelial tumors of the nasopharynx. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1981;7(4):447–53.
6. Perez CA, Devineni VR, Vega VM ve ark. Carcinoma of the nasopharynx: Factors affecting prognosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;23: 271–80.
7. Baker SR, Wolfe RA. Prognostic factors of nasopharyngeal malignancy. *Cancer* 1982;49: 164–9.
8. Yu MC, Ho JHC, Lai SH. Cantonese-style salted fish as a cause of nasopharyngeal carcinoma: Report of a cas-control study in Hong Kong. *Cancer Research* 1986;46: 956–61.
9. Ayan I, Altun M. Nasopharyngeal carcinoma in children: retrospective review of 50 patient. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;35: 485–92.
10. Halperin CE, Constine LS, Tarbell NJ. *Pediatric radiation oncology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999, 299.
11. Mertens R, Glanzen B, Lassay L. Nasopharyngeal carcinoma in childhood and adolescence. Concept and preliminary results of cooperative GPOH study NPC–91. *Cancer* 1997;80: 951–9.
12. Wolden SL, Steinherz PG, Kraus DH. Improved long term survival with combined modality treatment for pediatric nasopharyngeal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46: 859–64.
13. Batsakis JG, Solomon AR, Rice DH. The pathology of head and necks tumors: carcinoma of the nasopharynx, Part 11. *Head Neck Surg* 1981;3: 511–24.
14. Nell HB, Pearson GR, Taylor WF. Antibodies to Epstein-Barr Virus in patients with nasopharyngeal carcinoma and in comparison groups. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1984;93: 477–82.
15. Al-Sarraf M, LeBlanc M, Giri PG ve ark. Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: phase III randomized Intergroup study 0099. *J Clin Oncol* 1998;16(4):1310–7.
16. Ozyar E, Atahan IL, Akyol FH. Cranial nerve involvement in nasopharyngeal carcinoma: Its prognostic role and response to radiotherapy. *Radiation Medicine* 1994;12(2):65–8.
17. Neel HB. Nasopharyngeal carcinoma. *Otolaryngologic Clinics of North America* 1985;18: 529–37.
18. Ove R, Foote LR, Barner AJ. Nasopharyngeal Carcinoma. In: Gunderson LL, Tepper JE, eds. *Clinical Radiation Oncology*, 2th ed. Philadelphia: Elsevier publishers. 2007:705–26.
19. Sakata K, Hareyama M, Tamakawa M et all. Prognostic factors of nasopharynx tumors investigated by MR imaging and the value of MR imaging in the newly published TNM staging. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 43:273–8.

20. Mendenhall WM, Million RR, Stringer SP, Cassisi NJ. Squamous cell carcinoma of the glottic larynx: a review emphasizing the University of Florida philosophy. *South Med J* 1999; 92: 385–93.
21. Yilmaz T, Hosal AS, Gedikoglu G, Kaya S. Prognostic significance of histopathological parameters in cancer of the larynx. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1999; 256:139–44.
22. Mendenhall WM, Hinerman RW, Amdur RJ, Mancuso AA, Villaret DB, Robbins KT. Larynx. In: Perez CA, Brady LW, Halperin EC, Schmid-Ullrich RK. (eds), *Principles and Practice of Radiation Oncology* (4th ed), Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia 2004, pp. 1094–116.
23. Beasley NJ, Gullane PJ. Cancer of the Larynx, Paranasal Sinuses, and Temporal Bone. In: Lee KJ (eds), *Essential Otolaryngology: Head & Neck Surgery* (8th ed), McGraw-Hill, USA 2002 pp. 596–616.
24. Elci OC, Dosemeci M, Blair A. Occupation and the risk of laryngeal cancer in Turkey. *Scand J Work Environ Health* 2001; 27:233–39.
25. Sessions RB, Harrison LB, Forastiere AA. Tumors of the larynx and hypopharynx. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds), *Cancer: Principles and Practice of Oncology* (6th ed), Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia 2001, pp. 861–85.
26. Browman GP, Wong G, Hodson I, et al. Influence of cigarette smoking on the efficacy of radiation therapy in head and neck cancer. *N Engl J Med* 1993; 328:159–63.
27. Greene FL, Page DL, Fleming I, et al. *AJCC cancer staging handbook* (6th ed). Springer-Verlag Inc, New York 2002.
28. Farrag TY, Lin FR, Cummings CW, et al. Importance of routine evaluation of the thyroid gland prior to open partial laryngectomy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2006; 132:1047–51.
29. Alvi A, Myers EN, Johnson JT. Cancer of the oral cavity. In: Myers EN, Suen JY, eds. *Cancer of the Head and Neck*, 3rd ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1996:321–60.
30. Backer SR. Malignant neoplasms of the oral cavity. In: Cummings CW, Fredrickson JM, Harker LA, Krause CJ, Schüller DE eds. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 2nd ed. St Louis: Mosby year book, Inc, 1993:1248–305.
31. Shack RB. Carcinoma of the tongue and tonsil (oropharynx). *Surg Clin North Am* 1986; 83–96.
32. McGuirt WF, Johnson JT, Myers EN, et al. Floor of Mouth Carcinoma. The management of the clinically negative neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1995; 121:278–82.
33. Byers RM, Wolf PF, Ballantyne AJ. Rationale for elective modified neck dissection. *Head and Neck Surg* 1988; 10:160–7.
34. Amendola BE, Eisert D, Hazra TA. Carcinoma of the maxillary antrum: surgery of radiation therapy. *Biol Phys* 1981; 7:743–6.
35. Günhan Ö, Karcı B. Burun tümörleri. Günhan Ö, Karcı B, eds. *Burun ve sinus tümörleri*. İzmir Özen ofset Ltd Şti. 1999, 13–32.
36. Becker W, Naumann HH, Pfaltz CR. *ear, Nose and Throat Diseases*. New York Thieme Med Pub. 1989:289–98.
37. Maniglia AJ, Philips DA. Midfacial degloving for the management of nasal, sinus, and skull-base neoplasms. *Otolaryngol Clin North Am* 1995; 28:1127–43.
38. Lewis JS, Castro EB. Cancer of the nasal cavity and paranasal sinuses. *J Laryngol Otol* 1972; 86:256.
39. Harrison DF. The management of malignant tumors of the nasal sinuses. *Otolaryngol Clin North Am*. 1971; 4: 159–77.

40. McGuirt WF. Maxillectomy. *Otolaryngol Clin North Am*.1995;28: 1175–89.
41. Harrison DF. Critical look at the classification of maxillary sinus carcinoma. *ANN Otolaryngol* 1978;87,3–9.
42. Günhan Ö, Karcı B. Paranasal malign tümörlerinin kliniği. *Sağlık Hastanesi Dergisi* 1990;Ocak-Nisan: 12–16.
43. Günhan Ö, Seherlioğlu E, Efendi HN. etmoido-maksiller kanserlerde tutumumuz. *Ege Tıp Dergisi* 1985;24.563–8.
44. Weymuller EA. Neoplasms. In: Cummings CW, Fredrickson JM, Harker LA, raue CJ, Richardson MA, Schüller DE, eds. *Otolaryngology-Head an Neck Surgery*, 3rd. St. Louis: Mosby Year Book,1998:1119–34.
45. Lewis JS, Castro EB. Cancer of the nasal cavity and paranasal sinuses. *J Laryngol Otol* 1972;86.258.
46. Isaacs RS, Donald PJ. Sphenoid and sellar tumors. *Otolaryngol Clin North Am* 1995;6,1191–3.
47. Mossesson RE, Som PM. Radiographic evaluation of sinonasal tumours. *Otolaryngol Clin North Am* 1995;6,1097–115.
48. Mc Guirt WF. The neck mass. *Med Clin North Am* 1999;83.219–34) 31
49. Nguyen C, Shenouda G, Black MJ, et al. Metastatic squamous cell carcinoma to cervical lymph nodes from unknown primary mucosal sites. *Head Neck* 1994;146: 441–6.
50. Spiro RH, Derosé G, Strong EW. Cervical metastasis of occult origin. *Am J Surg* 1983;146:441–6)
51. Topaloğlu İ, Ardeş N, Oğuz MZ. Primeri bilinmeyen metastatik boyun kanseri. *Türk ORL Arşiv* 1994; 32.177–181.
52. Şeren H, Çalış AB, Vural Ç, ve ark. Primeri bilinmeyen servikal metastazlar. *KBB Postası* 1998; 8,9–15.
53. Maulard C, Housset M, Brunel P, et al. Postoperatif radiation therapy for cervical lymph node metastasis from an occult squamous cell carcinoma. *Laryngoscope* 1992;102:884–90.
54. Çınaral F. FDG PET/BT Görüntüleme insidental fokal tiroid uptake'nin değerlendirilmesi (Uzmanlık Tezi). İstanbul: İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, 2009
55. Özgüven MA, Öztürk E, Arslan N, Ilgan S, Günalp B, Karaçalıoğlu AÖ. Pozitron Emisyon Tomografisi Temel prensipler ve Klinik Uygulamalar, [http://www.gata.edu.tr/dahilibilimler/nukleertip/dosya/pet el kitabı.pdf](http://www.gata.edu.tr/dahilibilimler/nukleertip/dosya/pet%20el%20kitabı.pdf)
56. Lynch TB. PET/CT in Clinical Practice. London: Springer, 2007:157–214.
57. Jadvar H, Parker JA. Clinical PET and PET/CT London: Springer, 2005: 45–67.
58. Levin CS, Hoffman EJ. Calculation of positron range and its effect on the fundamental limit of positron emission tomography system spatial resolution. *Phys Med Biol* 1999;44: 781–799.
59. Demir B, Okutan M, Demir M. Pozitron Emisyon Tomografi ve radyoterapi tedavi planlama. *Türk Onkoloji Derg.* 2009;24(2): 88–97.
60. Bor D. Nükleer Tıp Sayısal Görüntüleme Yöntemleri. Ankara: Bilim Yayınları, 2009
61. Delbeke D, Coleman RE, Guiberteau MJ, Brown ML, Royal HD, Siegel AB, et al. Guideline for Tumor Imaging with 18F-FDG PET/CT 1,0 <http://www.snm.org/guidelines>
62. Baek C.H., Chunk MK son YI, Choi JY, Kim HJ, Yim YJ, Ko YH, Choi J, Cho JK, Jeong HS Tumor volume assessment by 18F-FDG PET/CT in patients with oral cavity cancer with dental artifacts on CT or MR images. *Journal of Nuclear Medicine* 2008 sep49(9)1422-8.

63. Koshy M, Paulino AC, Howell R, Schuster D, Halkar R, Davis LW. F-18 FDG PET-CT fusion in radiotherapy treatment planning for head and neck cancer *Head Neck*. 2005 Jun;27(6):49
64. Nahmias C, Carlson ER, Duncan LD, Blodgett TM, Kennedy J, Long MJ, Carr C, Hubner KF, Townsend DW. Positron emission tomography/computerized tomography (PET/CT) scanning for preoperative staging of patients with oral/head and neck cancer. *Oral Maxillofac Surg*. 2007 Dec;65(12):2524-35
65. Schroeder U, Dietlein M, Wittekindt C, Ortmann M, Stuetzer H, Vent J, Jungehuelsing M, Krug B. Is there a need for positron emission tomography imaging to stage the N0 neck in T1-T2 squamous cell carcinoma of the oral cavity or oropharynx? *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2008 Nov;117(11):854-63.
66. Brouwer J, Senft A, de Bree R, Comans EF, Golding RP, Castelijns JA, Hoekstra OS, Leemans CR. Screening for distant metastases in patients with head and neck cancer: is there a role for (18)FDG-PET? *Oral Oncol*. 2006 Mar;42(3): 275-80. Epub 2005 Nov 2.
67. Goerres GW, Schmid DT, Grätz KW, von Schulthess GK, Eyrich GK. Impact of whole body positron emission tomography on initial staging and therapy in patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Oral Oncol*. 2003 Sep;39(6):547-51
68. Agarwal V, Branstetter BF 4th, Johnson JT. Indications for PET/CT in the head and neck. *Otolaryngol Clin North Am*. 2008 Feb;41(1):23-49, v. Review.
69. Grau C, Johansen LV, Jakobsen J, Geertsen P, Andersen E, Jensen BB. Cervical lymph node metastases from unknown primary tumours. Results from a national survey by the Danish Society for Head and Neck Oncology. *Radiother Oncol*. 2000 May;55(2):121-9.
70. Zimmer LA, Branstetter BF, Nayak JV, Johnson JT. Current use of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography and combined positron emission tomography and computed tomography in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Laryngoscope*. 2005 Nov;115(11):2029-34. Review
71. Martin RC, Fulham M, Shannon KF, Hughes C, Gao K, Milross C, Tin MM, Jackson M, Clifford A, Boyer MJ, O'Brien CJ. Accuracy of positron emission tomography in the evaluation of patients treated with chemoradiotherapy for mucosal head and neck cancer. *Head Neck*. 2009 Feb;31(2): 244-50.
72. Gourin CG, Williams HT, Seabolt WN, Herdman AV, Howington JW, Terris DJ. Utility of positron emission tomography-computed tomography in identification of residual nodal disease after chemoradiation for advanced head and neck cancer. *Laryngoscope*. 2006 May;116(5): 705-10.
73. Conessa C, Herve S, Foeranbach H, Poncet JL. FDG-PET scan in local follow-up of irradiated head and neck squamous cell carcinomas *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2004 Aug;113(8): 628-35.
74. Yao M, Smith RB, Graham MM, Hoffman HT, Tan H, Funk GF, Graham SM, Chang K, Dornfeld KJ, Menda Y, Buatti JM. The role of FDG PET in management of neck metastasis from head-and-neck cancer after definitive radiation treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005 Nov 15;63(4): 991-9. Epub 2005 Aug 15.
75. Ong SC, Schöder H, Lee NY, Patel SG, Carlson D, Fury M, Pfister DG, Shah JP, Larson SM, Kraus DH. Clinical utility of 18F-FDG PET/CT in assessing the neck after concurrent chemoradiotherapy for Locoregional advanced head and neck cancer. *J Nucl Med*. 2008 Apr;49(4): 532-40. Epub 2008 Mar 14.
76. Yao M, Smith RB, Hoffman HT, Funk GF, Lu M, Menda Y, Graham MM, Buatti JM. Clinical significance of postradiotherapy [18F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging in management of head-and-neck cancer-a long-term outcome report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009 May 1;74(1): 9-14. Epub 2008 Oct 17.

77. Wong RJ. J Current status of FDG-PET for head and neck cancer. *Surg Oncol*. 2008 Jun 15;97(8): 649–52. Review
78. Ryan WR, Fee We JR, Le QT, Pinto HA Positron-emission tomography for surveillance of head and neck cancer *Laryngoscope* 2005 Apr, 115(4):645–50
79. Moeller BJ, Rana V, Cannon BA, Williams MD, Sturgis EM, Ginsberg LE, et al. Prospective risk-adjusted [18F]Fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computed tomography assessment of radiation response in head and neck cancer. *J Clin Oncol*. 2009 May 20;27(15): 2509–15. Epub 2009 Mar 30.
80. Allal AS, Slosman DO, Kebdani T, Allaoua M, Lehmann W, Dulguerov P. Prediction of outcome in head-and-neck cancer patients using the standardized uptake value of 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004 Aug 1;59(5): 1295–300.
81. Blodgett TM, Ryan A, and Brantetter B IV. Use of in the Evaluation of patients with Head and Neck Cancer. In: Richard L. Wahl. ed. *Principles and Practice of PET and PET/CT*. second edition. Philadelphia: Lipincott Williams & Willkins, Wolters Kluwer; 2009. p.221–240.
82. Schöder H, Yeung HWD. Positron emission imaging of head and neck cancer, including thyroid carcinoma. *Semin Nucl Med* 2004;34(3) :180–9.
83. Mendenhall WM, Mancuso AA, Amdur RJ, Stringer SP, Villaret DB, Cassisi NJ. Squamous cell carcinoma metastatic to the neck from an unknown head and neck primary site. *Am J Otolaryngol* 2001; 22(4):261–7.)
84. Hyde NC, Prvulovich E, Newman L, Waddington WA, Visvikis D, Ell P. A new approach to pretreatment assessment of the N0 neck in oral squamous cell carcinoma: The role of sentinel node biopsy and positron emission tomography. *Oral Oncol* 2003;39(4): 350–60.
85. Stoeckli SJ, Steinert H, Pfaltz M, Schmid S. Is there a role for positron emission tomography with 18F-fluorodeoxyglucose in the initial staging of nodal negative oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma? *Head Neck* 2002;24(4): 345–9
86. Brink I, Klenzner T, Krause T, Mix M, Ross UH, Moser E, et al. Lymph node staging in extracranial head and neck cancer with FDG-PET appropriate uptake period and size dependence of the results. *Nuklearmedizin* 2002;41(2):108–13)
87. Kovacs AF, Döbert N, Gaa J, Menzel C, Bitter K. Positron emission tomography in combination with sentinel node biopsy reduces the rate of elective neck dissections in the treatment of oral and oropharyngeal cancer. *J Clin Oncol* 2004;22(19):3973–80)
88. Schwartz DL, Ford E, Rajendran J, Yueh B, Coltrera MD, Virgin J, et al. FDG-PET/CT imaging for preradiotherapy staging of head-and-neck squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61(1): 129–36.
89. Allal AS, Slosman DO, Kebdani T, Allaoua M, Lehmann W, Dulguerov P. Prediction of outcome in head-and-neck cancer patients using the standardized uptake value of 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004 Aug 1;59(5): 1295–300.
90. Klabers BM, Lammertsma AA, Slotman BJ: The value of positron emission tomography for monitoring response to radiotherapy in head and neck cancer. *Mol Imaging Biol* 2003;5(4):257–70.
91. Kutler DI, Patel SG, Shah JP. Review The role of neck dissection following definitive chemoradiation. *Oncology (Williston Park)*. 2004 Jul;18(8): 993–8; discussion 999, 1003–4, 1007.
92. Goerres GW, Schmid DT, Bandhauer F, Huguenin PU, von Schulthess GK, Schmid S, Stoeckli SJ Positron emission tomography in the early follow-up of advanced head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004 Jan;130(1):105–9; discussion 120–1.

93. Nam SY, Lee SW, Im KC, Kim JS, Kim SY, Choi SH, Ryu JS, et al. Early evaluation of the response to radiotherapy of patients with squamous cell carcinoma of the head and neck using 18FDG-PET. *Oral Oncol.* 2005 Apr;41(4):390–5.
94. Yao M, Graham MM, Hoffman HT, Smith RB, Funk GF, Graham SM, Dornfeld KJ, Skwarchuk M, Menda Y, Buatti JM. The role of post-radiation therapy FDG PET in prediction of necessity for post-radiation therapy neck dissection in locally advanced head-and-neck squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004 Jul 15;59(4): 1001–10.
95. Porceddu SV, Jarmolowski E, Hicks RJ, Ware R, Weih L, Rischin D, Corry J, Peters LJ. Utility of positron emission tomography for the detection of disease in residual neck nodes after (chemo)radiotherapy in head and neck cancer. *Head Neck.* 2005 Mar;27(3): 175–81.
96. Menda Y, Graham MM. Update on 18F-fluorodeoxyglucose/positron emission tomography and positron emission tomography/computed tomography imaging of squamous head and neck cancers. *Semin Nucl Med.* 2005 Oct;35(4): 214–9. Review
97. Vermeersch H, Loose D, Ham H, Otte A, Van de Wiele C. Nuclear medicine imaging for the assessment of primary and recurrent head and neck carcinoma using routinely available tracers. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2003 Dec;30(12): 1689–700. Epub 2003 Oct 22. Review

## **11.TEŞEKKÜR:**

Eğitim hayatım boyunca desteğini ve emeğini benden esirgemeyen hocalarımız, başta ana bilim dalı başkanımız olmak üzere Sayın Prof.Dr. Bedri ÖZER'e, Prof.Dr. Fuat YÖNDEMLİ'ye, Prof.Dr. Çağatay Han ÜLKÜ'ye, Prof.Dr. Hamdi ARBAĞ'a, Prof.Dr. Köksal YUCA'ya, Doç.Dr.Kayhan ÖZTÜRK'e, Yrd.Doç.Dr.Bahar KELEŐ'e, Yrd.Doç.Dr.M.Akif ERYILMAZ'a derin saygılarımla Őükranlarımı sunarım. Ayrıca tezimin hazırlanmasında büyük emeği geçen Selçuk Üniversitesi Selçuklu Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalından Sayın Yrd.Doç.Dr.Pınar Pelin ÖZCAN KARA'ya ,Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Ana Bilim Dalı'ndan Uzm.Dr.Buğra KAYA'ya, sabır ve desteklerinden dolayı sevgili eşim Arş.Gör.Dr.Sezen DEMİRKAN'a sonsuz teőekkürlerimi sunarım.