

KANSER GÜNDEMİ

TÜRKİYE
KANSERLE
SAVAŞ VAKFI
1977



Baş-Boyun Kanseri

www.kanservakfi.com



Türkiye Kanserle Savaş Vakfı'nın
Hekimlerine Hediyesi Olan 648 Sayfalık
"KANSER EVRELEME ATLASI"na
Aşağıdaki Adresten Bedelsiz Olarak Sahip Olabilirsiniz.

info@kanservakfi.com

0212 278 83 41



KANSER GÜNDEMİ
Volume: 1/3, Temmuz 2013

BAŞ-BOYUN KANSERİ

Doç. Dr. Metin Aran Anısına

Kapak Tasarım

Sedef Ertem

----- ∞ -----

Sayfa Tasarım

Ufuk Altınır

----- ∞ -----

Basım Tarihi

Ağustos 2013

----- ∞ -----

Basım Yeri

Ufuk Reklamcılık Matbaacılık San. Tic. Ltd. Şti.
Tel.: 0212 544 92 30 • Faks: 0212 544 92 29



KANSER GÜNDEMİ
TÜRKİYE KANSERLE SAVAŞ VAKFI

© Copyright Tüm Hakları Saklıdır.

Kaynak Gösterilmeden Alıntı Yapılamaz.

Makalelerin Fikri Sorumluluğu Yazarlarına Aittir.

----- ∞ -----

T.K.S.V. Adına Sahibi
Dr. Metin Ertem

Editör
Dr. Sabri Ergüney

Sayı Editörü
Dr. Ömer Uzel

Bu Sayıdaki Yazarlar

Dr. Mehmet Yılmaz

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı

Dr. Yetkin Zeki Yılmaz

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı

Dr. Arzu Ruacan

Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

Dr. Bülent Yıldız

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı Nöroradyoloji Bilim Dalı

Dr. Osman Kızılkılıç

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı Nöroradyoloji Bilim Dalı

Dr. Mehmet Aydın

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı

Dr. Ezgi Başak Erdoğan

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı

Dr. Emin Karaman

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı

Dr. Murat Yener

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı

Dr. Semih Bağhaki

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı

Dr. Yağmur Aydın

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı

Dr. Esengül Koçak Uzel

Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Kliniği

MD Anderson Cancer Center Department of Radiation Oncology

Dr. Şefik İğdem

İstanbul Bilim Üniversitesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı

Dr. Beste Atasoy

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı

Dr. Utku Oflazoğlu

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

Dr. İlhan Öztıp

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

----- ∞ -----

Yazışma Adresi

Türkiye Kanserele Savaş Vakfı

Nispetiye Mh. Yücel Sk. No. 6, 34340 Levent - İstanbul

Tel.: 0212 278 83 41 - 42 • Faks: 0212 325 11 18

www.kanservakfi.com • info@kanservakfi.com

ÖNSÖZ

Otuz yılı aşkın süredir kanserle savaşta halkımızın yanında yer alan Türkiye Kanserle Savaş Vakfı misyonu doğrultusunda hizmet vermeye devam etmektedir. En önemli sorumluluklarından biri hekimlerimize kanser konusunda güncel bilgilerin aktarılmasıdır. Bu amaçla uzun yıllardır düzenli olarak Vakıf binamızda yer alan Prof. Dr. Ali Haydar Taşpınar Konferans Salonunda hekimlerimize yönelik bilimsel toplantılar sürdürülmüş ve sürdürülmektedir. Aynı görev doğrultusunda onkoloji dalında üç çalışmaya ödül verilmekte ve yine hekimlerimize onkoloji dalında olmak üzere karşılıksız burs imkanları sunmaktadır.

Türk Onkolojisinin öncülerinden ve Vakfımıza uzun yıllar hizmet vermiş olan değerli hocamız Doç. Dr. Metin Aran tarafından çıkartılan “Kanser Gündemi” isimli periyodik dergimizi yeniden gündeme aldık. Onun anısına bu dergiyi devam ettirmek istedik. Yeniden yapılandırdığımız “Kanser Gündemi”ni yılda 4 defa olmak üzere belirli bir konuyu ele alarak ayrıntıları ile hekimlerimize ulaştırmayı amaçladık.

Nisan ayında Antalya’da düzenlenen 20. Ulusal Kanser Kongresi’nde “Cerrahi, Medikal Onkoloji ve Radyasyon Onkolojisi” dallarında bilimsel çalışmalara ödül verdik ve yine bu kongrede bir stand açarak Vakfımızın yayınlamış olduğu “Kanser Gündemi” sayıları ve Vakfımızın Türkçe’ye kazandırdığı “Kanser Evreleme Atlası” bin hekim arkadaşımıza hediye edildi.

Bu yılın üçüncü sayısında “Baş-Boyun Kanseri” incelendi. Bu sayının oluşturulmasında emeği geçen sayı editörü Prof. Dr. Ömer Uzel’e ve katkıda bulunan tüm yazarlara teşekkür ederiz.

Gelecek sayıda yine güncel bir konuda buluşmak üzere...

Sevgi ve saygılarımızla.

Prof. Dr. Metin ERTEM
Türkiye Kanserle Savaş Vakfı
Başkanı

Prof. Dr. Sabri ERGÜNEY
Editör

Türkiye Kanserle Savaş Vakfı
Bağış Hesapları

----- ∞ -----

AKBANK T.A.Ş. Nispetiye Şubesi - İstanbul
IBAN No.: TR39 0004 6003 9688 8000 0520 00

T. Halk Bankası A.Ş. Levent Şubesi - İstanbul
IBAN No.: TR50 0001 2009 8600 0016 0000 04

İÇİNDEKİLER

Baş-Boyun Kanserlerinin Etiyolojisi ve Epidemiyolojisi	9
Dr. Mehmet Yılmaz, Dr. Yetkin Zeki Yılmaz <i>İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı</i>	
Baş-Boyun Kanserlerinde Patolojinin Tedavi Seçimini Belirlemede Rolü	15
Dr. Arzu Ruacan <i>Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı</i>	
Baş-Boyun Tümörlerinin, Tanı, Evreleme ve Takibinde Radyolojik Yöntemler	25
Dr. Bülent Yıldız, Dr. Osman Kızılkılıç <i>İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı</i>	
Baş-Boyun Kanserlerinde PET-BT'nin Rolü	35
Dr. Mehmet Aydın, Dr. Ezgi Başak Erdoğan <i>Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı</i>	
Baş-Boyun Kanserlerinin Cerrahi Tedavi Prensipleri	42
Dr. Emin Karaman, Dr. Murat Yener <i>İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı</i>	
Baş-Boyun Kanserlerinde Rekonstrüksiyon	52
Dr. Semih Bağhaki, Dr. Yağmur Aydın <i>İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı</i>	
Baş-Boyun Kanserlerinde Gelişen Radyoterapi Teknolojisinin Tedavi Sonuçlarına Katkısı	56
Dr. Esengül Koçak Uzel <i>Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Kliniği</i>	
Lokal İleri Baş-Boyun Kanserlerinde Kemoradyoterapi	62
Dr. Şefik İğdem <i>İstanbul Bilim Üniversitesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı</i>	
Baş-Boyun Kanseri Radyoterapisinde Nütrisyonel Onkolojinin Yeri	66
Dr. Beste Atasoy <i>Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkoloji Anabilim Dalı</i>	
Metastatik Baş-Boyun Kanserlerinde Sistemik Tedavi	72
Dr. Utku Oflazoğlu, Dr. İlhan Öztop <i>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı</i>	

BAŞ-BOYUN KANSERLERİNİN ETİYOLOJİSİ VE EPİDEMİYOLOJİSİ

Dr. Mehmet Yılmaz, Dr. Yetkin Zeki Yılmaz

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı

Baş-boyun kanserleri (BBK) majör kanserler arasında insidans ve mortalite açısından alt sıralarda olmakla birlikte, yerleşim bölgesinin anatomik, kozmetik ve fonksiyonel özellikleri nedeniyle özel bir yere sahiptir. Baş boyun bölgesinin anatomik açıdan merkezi sinir sistemi, kraniyal sinirler ve göz gibi önemli yapılara komşuluk yapıyor olması baş-boyun kanserlerinin lokal invazyonları sonrası önemli fonksiyon kayıplarına neden olabilmektedir. Ayrıca bu yapılara komşuluk, tedavi yaklaşımlarına da kısıtlamalar getirmektedir^(1,2). Fonksiyonel olarak baş-boyun bölgesi yapıları beslenme ve solunum gibi yaşamsal öneme sahip olmalarının yanı sıra, kişinin dış dünyayı algılaması ve sosyal yaşamını sürdürmesi açısından iletişimde de önemli role sahiptir. Kozmetik açıdan ise gerek tümörün lokal yayılımı gerekse uygulanan tedavilerinin oluşturabileceği eksikler hastaların günlük hayatlarında sorunlar ortaya çıkarabilmektedir.

Tüm hastalıklarda olduğu gibi kanserden de korunma ve erken tanı önemlidir. Bu amaca yönelik olarak pek çok etiyolojik ve epidemiyolojik çalışma yapılmakta olup gelişmiş ülkelerde kanser-kontrol programları devlet desteği ile yürütülmektedir. Koruyucu sağlık hizmetleri çoğunlukla göz ardı edilmektedir. Baş boyun diye tanımladığımız bölge kanserleri göz önünde bulundurulduğunda ise korunma ve erken tanının önemi bir kat daha artmaktadır. Çünkü bu bölge kanserlerinin %90'ından fazlasının nedeni bilinmekte ve potansiyel olarak önenebilir niteliktedir^(3,4).

Baş-boyun kanserleri, Amerika Birleşik Devletleri'nde tüm kanserlerin yaklaşık yüzde 3'ünü oluşturmaktadır⁽⁵⁾. Her iki cinsi de tutan bu kanserler erkekler de kadınlara göre yaklaşık 2 kat daha fazla görülür⁽⁶⁾. American Cancer Society (ACS) 2012 verilerine göre, toplamda 52.000'den fazla sayıda erkek ve kadın bireyin, Amerika

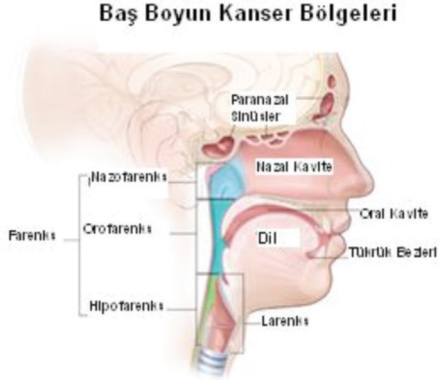
Birleşik Devletleri'nde, baş ve boyun kanserlerinden herhangi birisini tanısı alacağını bildirmişlerdir⁽⁶⁾. Ağız boşluğu ve farenks kanserleri için yaklaşık 40.250 yeni vaka 2012 yılında beklenildiğini belirtmişlerdir⁽⁶⁾. 2004 yılından 2008 yılına kadar, insidans oranları kadınlarda yılda % 1.0 düşüş göstermekte iken, erkeklerde stabil kalmıştır⁽⁶⁾. Ağız boşluğu ve farenks kanserlerinden 7.850 ölüm sayısı 2012 yılı için hesaplanmıştır⁽⁶⁾. 2004 yılından 2008 yılına kadar ki mortalite oranları son üç yıl içinde azalmaktadır; bu oran erkeklerde yılda % 1.2, kadınlarda yılda % 2,2 oranında azalmış olarak saptanmıştır. Saptanan baş-boyun kanserleri en sık yassı hücreli kanserler ve varyantlarından oluşmaktadır. Baş-boyun kanseri (BBK) terimini ise temel aldığımız yassı hücreli kanserler için kullanmaktayız.

Amerika Birleşik Devletleri'nde 2012 için tüm kanserler için beklenen yeni kanser vaka sayısı 1.638.910 olup ağız boşluğu ve farenks kanserlerinden beklenen yeni vaka sayısı 28,540 erkek, 11,710 kadın; larenks için 9,840 erkek, 2,520 kadın olması öngörülmektedir⁽⁶⁾. Çalışmaya göre ölüm oranları tüm kanserler için 577,190 olup ağız boşluğu ve farenks kanserleri için 5,440 erkek, 2,410 kadın; larenks kanserleri için 2,880 erkek, 770 kadın olarak sunulmaktadır⁽⁶⁾.

Dünya genelinde erkeklerde en sık olarak görülen baş-boyun kanseri, ağız boşluğu kanserleridir⁽⁷⁾. Bunu larenks kanseri izlemektedir. Kadınlarda ise en çok görülen baş-boyun kanseri türü orofarenks ve hipofarenks kanserleri olup, bunu ağız boşluğu kanserleri izlemektedir⁽⁷⁾. Baş-boyun kanserlerinin mortalite oranları, morbidite oranlarına göre nispeten düşüktür⁽⁶⁾.

Baş- boyun bölgesi kanserlerini; ağız boşluğu, tükürük bezleri, paranazal sinüsler, burun boşluğu, farenks, nazofarenks, orofarenks, hipofarenks, larenks ve boyunun üst kısmındaki lenf nodüllerindeki kanserleri içeren bir

başlık altında toplayabiliriz. Diğer majör kanser türlerine göre baş-boyun kanserlerinin dünyadaki morbidite ve mortalitesi azdır. Ancak bu kanserlerin oluşumunda önemli etmen olan tütün ve alkol kullanımının artmasıyla birlikte görülme sıklıkları da giderek artmaktadır. Bu kanserler, erkeklerde daha fazla görülmektedir^(6,7).



Baş ve boyun kanserlerinin belirtileri; baş boyun bölgesinde kitle veya iyileşmeyen bir yara, geçmeyen bir boğaz ağrısı, yutma güçlüğü ve bireyin sesinde bir değişiklik ya da ses kısıklığını içerebilir. Bu belirtiler diğer, daha az ciddi durumlarda da görülebilir. Bu belirtilerin herhangi birinin varlığında bireylerin doktora başvurmaları ve kontrol edilmeleri önemlidir.

Baş ve boyun bölgesindeki bazı belirtiler sıralayacak olursak:

Ağız Boşluğu: Diş eti, dil ya da ağız yüzeyinde beyaz veya kırmızı yama tarzı lezyon varlığı, ağızda alışılmadık ağrı veya kanama, uygun olmayan ve rahatsızlık veren diş protezlerinin yol açtığı çenede şişlik

Farenks: Konuşma veya nefes alma zorluğu, yutma sırasında ağrı, geçmeyen boyun veya boğaz ağrısı, sık baş ağrısı, kulakta çınlama veya ağrı olması, işitmede sorun olması

Larenks: Yutma sırasında ağrı olması veya kulak ağrısı

Paranasal Sinüs ve Nazal Kavite: Açılmayan kapalı sinüsler, antibiyoterapi tedavisine yanıt alınamayan kronik sinüzitler, burun içi kanamalar, sık baş ağrısı, gözlerde şişme veya gözün diğer problemleri, üst dişlerde ağrı, dental protezler ile ilgili problemler

Tükürük Bezleri: Çene kemiği çevresinde veya çene altında şişlik, yüz kaslarında uyuşma veya paralizisi, yüzde, çenede veya boyunda geçmeyen ağrı

Ağız kanserlerinin %90'ından çoğu, 45 yaş üstünde ortaya çıkmakta ve 65 yaşında kadar görülme sıklığı art-

maktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde son yirmi iki yılda insidans ve mortalite hızlarında hafif azalma olmuştur⁽⁸⁾. Baş-boyun kanserleri, Afrika kökenli Amerikalılarda daha sık görülmektedir ve erkeklerdeki görülme sıklığı kadınlara göre 2-4 kat daha fazladır⁽⁹⁾.

Baş-boyun kanserleri grubunda yer alan nazofarenks kanserleri ise birçok ülkede çok ender olarak görülmektedir. Ancak Çin ve Güney Doğu Asya ülkelerinde görülme sıklıkları yüksektir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yaşayan Çinli erkeklerde yaşa göre standardize edilmiş yıllık insidans hızı 100,000'de 10.8 gibi yüksek bir değerdedir. Bu Vietnamlı erkeklere göre 1.4 kat, Filipinli erkeklere göre ise 2.8 kat daha fazladır. Çinli kadınlar arasında insidans hızı yüksektir. Nazofarenks kanserleri, Amerika Birleşik Devletleri'nde yaşayan diğer popülasyonlarda ise 100,000'de 1'in altında bir sıklıkta görülmektedir⁽⁹⁾.

İşveç'te yapılan bir araştırmada⁽¹⁰⁾ 1960-1989 yıllarında kayıtlara geçen hipofarenks kanserlerinin görülme sıklıklarındaki değişim incelenmiş ve 1396'sı erkek, 616'sı kadın olmak üzere toplam 2012 hipofarenks kanseri olgusu toplanmıştır. Otuz yıllık süre içinde, yaşa göre standardize edilmiş insidans hızı dikkate alındığında, kadınlarda belirgin bir düşme olduğu, buna karşılık erkeklerde yıllık %1,5'lik belirgin bir artışın görüldüğü saptanmıştır⁽¹⁰⁾. Kadınlarda hipofarenks kanser insidansının azalışı, bu kanserin etmenlerinden biri olan Plummer-Vinson Sendromundaki azalışa bağlanmıştır⁽¹⁰⁾.

Türkiye'de baş-boyun kanserleri içinde en sık görülen kanser, larenks kanseridir ve baş-boyun kanserleri daha çok erkeklerde görülmektedir^(11,12). Ölümlere neden olması bakımından da önem taşıyan larenks ve ağız boşluğu kanserleridir^(11,12). Türkiye'deki larenks kanseri insidans oranı % 2,7 mortalite oranı %1,9 , ağız boşluğu kanseri insidans oranı %1,7 mortalite oranı %1, nazofarenks kanseri insidans oranı %0,6 mortalite oranı %0,5 iken, hipofarenks kanserinde insidans %0,3 mortalite oranı %0,3 olarak bildirilmektedir⁽¹²⁾.

Alkol ve tütün kullanımı (bazen "çiğneme tütün" ya da "snuff" adı verilen dumansız tütün, dahil), baş ve boyun kanserleri için en önemli iki risk faktörüdür^(13,14,15). Özellikle ağız boşluğu, orofarenks, hipofarenks ve larenks kanserleri gelişiminde bu iki etmen çok önemlidir^(13,14,15). Baş-boyun kanserlerinin %85'inde tütün içme (sigara, pipo, tütün çiğneme, dumansız tütün vb.) etkenidir⁽¹⁶⁾. Tütün ve alkolü birlikte kullanan kişiler daha büyük tehlike altındadır. Baş-boyun kanserli kişiler tütün içmeye devam ettiklerinde tedaviye yanıt azalmakta ve yaşam süreleri kısalmaktadır⁽¹⁷⁾. Baş ve boyun kanserleri

için tedavi olan kişiler genellikle baş, boyun, yemek borusu, ya da akciğerlerde yeni kanser gelişimi açısından artmış riske sahiptirler^(18,19). İkinci bir primer kanser ortaya çıkma ihtimali, orijinal kanserin yerine bağlı olarak değişmekle beraber, tütün ve alkol kullanan kişilerde daha yüksek risk taşır⁽¹⁹⁾.

Tütün içmeye devam eden ağız ve farenks kanserli kişilerin ikinci bir primer kanser geliştirme risklerinin de, böyle bir alışkanlığı olmayan kişilere göre 5 kat daha fazla olduğu saptanmıştır⁽²⁰⁾.

Kanser tanı ve tedavisindeki gelişmeler karşın son 30 yılda mortalite oranlarında çok fazla bir düzelme olmamıştır. Baş-boyun kanserlerinin etiolojisinde başta sigara ve alkol olmak üzere pek çok faktörün rolü vardır ve yaklaşık %90'ı bilinen karsinojenler olup önlenabilir özelliktedir^(3,4). Bu nedenle toplumsal eğitimin baş-boyun kanserlerine bağlı semptom ve bulgular konusunda bilgilendirilmesi erken tanı olasılığını arttırarak tedavi şansına katkıda bulunacaktır. Diğer önemli etiolojik faktörler ise virüsler, genetik yatkınlık, hava kirliliği, radyasyona maruziyet ve diyet olarak sıralanabilir^(3,21)

Baş-boyun kanserlerinin görülme sıklığı yaşla artar ve hastaların büyük bölümü 50 yaşın üstündedir⁽⁶⁾. Retrospektif çalışmalar genç olgularda, 30 ya da daha genç yaşlarda, prognoz daha kötü olduğunu göstermektedir. Bunun yanı sıra bazı araştırmacılar prognostik özelliklerin göz önünde bulundurulması ile yapılan analizler de yaşın prognoza etkisinin olmadığını düşündürmektedir. Araştırmacılar genç olgularda genetik yatkınlık ve immünojenik özelliklerin kötü prognozdan sorumlu olduğunu düşünmektedirler^(22,23).

Sigara ve alkol kullanımı: Sigara kullanımıyla baş-boyun kanserleri arasındaki doz-yanıt ilişkisinde, kullanım süresinin katkısı günlük kullanılan sigara sayısından daha önemlidir. Sigarada 4000'den fazla bileşik olduğu saptanmıştır. Deneysel çalışmalar bu maddelerden en az 55'inin kanserojen etkisinin olduğunu göstermektedir⁽²⁴⁾. Özellikle sigara kullanımı sırasında ortaya çıkan katrının dudak ve ağız boşluğu kanserlerinde rolü olduğu düşünülmektedir⁽²⁵⁾. Pipo kullanımı özellikle alt dudak kanseriyle ilişkilidir⁽¹⁾. ABD'de sigara içimi dışı tütün kullanımının gençlerde ve kadınlarda hızlı bir artış gösterdiği ve bunun da son yıllarda ki ağız boşluğu kanseri artışıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir^(21,22,26,27,28). Tütün kullanımının bırakılmasından 15 yıl sonra ancak hiç tütün kullanmayan birey kadar kanser riskine sahip olabileceği bildirilmektedir⁽¹⁾. Bombay'da betel yaprağı, areca nut gibi yöresel otların çiğnenmesi de tütün kullanımının değişik yollardan kansere yola açabileceğini göstermektedir.

Sigara majör faktörlerin başında yer almakla beraber ABD'de baş-boyun kanserli olguların %75'inde alkol kullanımının da bulunduğu bildirilmektedir⁽¹⁴⁾. Alkolün sigara ya da diğer tütün kullanım şekillerinde, tütünün etkisini potansiyelize eden bir ko-faktör olduğu genel kanıdır^(14,29).

Erişen ve ark. dudak, oral kavite ve orofarengal kanserli olgularda yaptıkları çalışmada erkek olguların %60'ının sigara, %16.7'sinin alkol kullandığını bildirmiş olup ayrıca olgularda sigara, nargile ve alkolü beraber kullananların oranı %57.2 saptanmıştır⁽³⁰⁾.

Gastroözefagial reflü: Gastroözefagial reflü ile farenks ve larenks kanserleri arasında ilişki olabileceği düşünülmekle beraber bilinen risk faktörlerinin olmadığı larengofarengal kanserli hastaların ancak küçük bir kısmında gastroözefagial reflü saptanmıştır. Bunun yanı sıra larenks veya farenks kanserli hastalarda yapılan çalışmalarda olguların %36-50'sinde özefagial asid reflüsü tespit edilmiştir^(31,32,33).

Virüsler: Herpes Simpleks Virüs Tip 1 (HSV-1)'in oral kavite yassı hücreli kanserlerinde yapılan seroepidemiolojik çalışmalarında mutajen rol oynayabilir olabileceği düşünülmekle beraber oral kavite tümörlerinin ancak az bir kısmında HSV-1'in ko-faktör olabileceği bildirilmiştir^(34,35).

Yapılan bazı çalışmalarda Human Papillom virüs (HPV) ile baş-boyun kanserleriyle, özellikle dil tabanı ve tonsilleri tutan orofarengal kanserlerin, HPV-16 numaralı tipi ile ilişkili olduğunu düşündürdüren çalışmalar mevcuttur^(36,37). HPV için çalışmalar halen sürdürülmektedir^(38,39). Nazofarenks kanseri için Epstein Barr Virüsü (EBV) majör risk faktörü olarak saptanmış olup; EBV virüs enfeksiyonlarının yalnızca belirli bir kısmında nazofarenks kanseri gelişmesi ve premalign lezyonlarda da EBV nükleer antijeni (EBNA) saptanması nazofarenks kanseri gelişebilmesi için ek faktörlerin gerekliliğini göstermektedir^(40,41). EBV ile Tip 2-3 nazofarenks kanserleri arasında ilişki mevcut çalışmalarla desteklenmektedir^(42,43).

Genetik Yatkınlık: Sigara dumanında bulunan en önemli karsinojenlerden polisiklik aromatik hidrokarbonları aktive eden aril hidroksikarbon hidroksilaz enzim düzeylerinin larenks kanserli hastalarda kontrol grubundan daha yüksek olduğu saptanmıştır ve yine baş-boyun kanserli olgularda karsinonemlerle indüklenen kromozom değişikliklerine daha duyarlı oldukları bildirilmektedir^(44,45).

Egeli ve ark.'ınca⁽⁴⁶⁾ yapılan çalışmada baş-boyun kanserli hasta grupları ve birinci derece akrabalarında, kontrol gruplarına göre kan lenfosit kültürlerinde kro-

mozom anomali oranı ve frajil bölge ekspresyon frekanslarının daha fazla olduğunu göstermişlerdir.

Meslek: Nikel işleme, ağaç işleri ve deri sanayi çalışanlarında paranazal sinüs adenokanserlerinin sık görüldüğü bildirilmektedir^(47,48). Elçi ve ark.'nın⁽⁴⁹⁾ araştırmasında, silika ve pamuk tozlarına maruz kalan işçilerde larenks kanseri sıklığının daha fazla olduğunu tespit etmişlerdir. Riechelmann⁽⁴⁵⁾ araştırmasında kağıt, lastik, tekstil, mobilya ve metal endüstrisi çalışanlarında oral kavite ve farenks kanserlerinin görülme olasılığının fazla olduğunu saptamıştır. Ayrıca çiftçilerde baş-boyun bölgesi cildi ve dudak kanserlerinin sık görüldüğü bildirilmektedir^(50,51,52,53).

Radyasyon: Geçmişte saat kadranı boyamalarında kullanılan radyum ve radyolojik incelemelerde kullanılan thorastroy ile paranazal sinüs kanserleri arasında bir ilişki saptanmıştır. Bunun dışında baş-boyun bölgesine uygulanan ışın tedavisi ve medikal amaçla radyoaktif iyot kullanımı sonrası tiroid kanserlerinin sık görüldüğü bilinmektedir. Çocukluk çağı tümörleri nedeniyle uygulanan ışın tedavisi alanı içinde sarkom gelişebilmektedir. Ancak bu tümörler baş-boyun bölgesi malignitelerinin az bir bölümünü oluşturmaktadır^(1,54). Ultraviyole radyasyonla baş-boyun bölgesi cildi ve alt dudak kanserleri arasında ilişki bilinmektedir.

Diyet: Epitelyal neoplazmlara karşı beta karoten ve vitamin-A'nın koruyucu rolleri olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur⁽²⁾. Winn ve ark.⁽⁵⁵⁾ kadınlarda taze sebze ve meyvelerden oluşan diyet ile oral kavite tümörü riskinin azaldığını saptamışlardır. Sigara kullanımının, besinlerdeki karotenoidlerin emilimini azalttığı bildirilmektedir. Bosetti ve ark.⁽⁵⁶⁾ İtalya ve İsviçre'de yaptıkları çalışmalarda yağda kızarmış yiyeceklerle larengeal kanser riskinin arttığını bildirmişlerdir. Tuzlanmış balık ile beslenmenin Nazofarenks kanserlerinde bağımsız bir risk faktörü olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur^(57,58). Beslenme şekline göre demir eksikliği anemisi gelişenlerde hipofarenks kanserleri görülmektedir.

Ağız boşluğu kanserleri: sigara-alkol tüketmek, güneş ışınları(dudak kanseri), HPV enfeksiyonu, betel çiğneme

Tükürük bezleri kanserler: Baş-boyun bölgesine uygulanan tanı veya tedavi amaçlı radyasyon

Paranasal sinüsler ve nazal boşluk kanserleri: Endüstriyel tozlar (odun, nikel gibi)

Nazofarenks kanserleri: Etnisite (asya kökenli, çinli olmak), EBV enfeksiyonu, odun tozuna maruziyet, tuzlanmış balık tüketmek

Orofarenks kanserleri: sigara-alkol tüketimi, ağız hijyeni bozukluğu, mekanik iritasyon yapan diş ve protezler

Hipofarenks kanserleri: Plummer-Vinson Sendromu, demir eksikliği anemisi, sigara-alkol tüketimi

Larenks kanserleri: Sigara-alkol tüketimi, iş yerinde asbeste maruziyet

Etioyolojik ve epidemiyolojik çalışmaların en önemli amacı korunma ve erken tanıyı sağlamaktır. Risk faktörleri göz önüne alındığında baş-boyun bölgesi kanserlerinin %90-95'inin bilinen ve önlem alınabilen karsinojenler sonucu oluştuğu görülmektedir. Özellikle tükürük bezi ve nazofarenks dışındaki baş-boyun kanserlerinin %90-95'i tütün ve alkol kullanımıyla ilişkilidir. Bu durumda tütün ve alkol kullanımının önlenmesiyle baş-boyun kanserlerinin önemli bir bölümünün engellenebileceği açıktır. Diyet açısından tam neden sonuç bilgisi olmasa da, taze sebze ve meyvelerden oluşan diyetin baş-boyun bölgesi kanserlerinde önleyici rolü bilinmektedir^(1,2,24,59).

KAYNAKLAR

1. Clayman GL, Lippman SM, Laramore GE, Hong WK. Neoplasms of head and neck. In: Bast, Kufe, Pollock, Weichselbaum, Holland, Frei, editors. *Cancer medicine*. 5th ed, London: BC Decker Inc., 2000; 1173-220
2. Mayne ST, Lippman SM. Retinoids, carotenoids, and micronutrients. In: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA, editors. *Cancer: principles and practise of oncology*., 6th edition. Philadelphia: JB Lippincott, 2001;575-89
3. Decker J, Goldstein JC. Risk factors in head and neck cancer. *N Engl J Med* 1982;306:1151.
4. McCoy GD, Hecht SS, Wynder EL. The roles of tobacco, alcohol, and diet in the etiology of upper alimentary and respiratory tract cancers. *Prev Med* 1980;9:622.
5. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. *Cancer statistics, 2010*. CA: *A Cancer Journal for Clinicians* 2010; 60(5):277-300.
6. American Cancer Society (2012). *Cancer Facts and Figures 2012*. Atlanta, GA: American Cancer Society. Retrieved December 26, 2012.
7. Sturgis EM. *International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium: Update No. 11*. *Head Neck*. 2013 May 16. doi: 10.1002/hed.23375. [Epub ahead of print]PubMed PMID: 23681964.

8. American Cancer Society. *Cancer Facts and Figures-2002*. Atlanta: American Cancer Society,2002.
9. Miller BA, Kolonel LN, Bernstein L, et al. *Racial/ethnic patterns of cancer in the United States 1988-1992*, Bethesda: National Cancer Institute. NIH Pub. No. 96-4104,1996
10. Wahlberg PC, Andersson KE, Biorklund AT, et al. *Carcinoma of the hypopharynx: analysis of incidence and survival in Sweden over a 30-year period*. *Head Neck* 1998;20(8):714-9
11. GLOBOCAN 2000: *Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide*. IARC Cancer Base No.5. Lyon: IARC Press,2001.
12. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. *Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008*. *Int J Cancer*. 2010 Dec 15;127(12):2893-917. doi: 10.1002/ijc.25516. PubMed PMID: 21351269.
13. Boffetta P, Hecht S, Gray N, Gupta P, Straif K. *Smokeless tobacco and cancer*. *The Lancet Oncology* 2008; 9(7):667–675.
14. Blot WJ, McLaughlin JK, Winn DM, et al. *Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer*. *Cancer Res* 1988;48:3282.
15. Gandini S, Botteri E, Iodice S, et al. *Tobacco smoking and cancer: a meta-analysis*. *International Journal of Cancer* 2008; 122(1):155–164.
16. Shopland DR, Burns DM, Garfinkel L, et al. *Monograph 8: Changes in cigarette-related disease risks and their implications for prevention and control*. Bethesda: National Institutes of Health, National Cancer Institute, NIH Pub. No 97-4213,1997.
17. Stevens MH, Gardner JW, Parkin JL, et al. *Head and neck cancer survival and life-style change*. *Arch Otolaryngol Head Neck* 1983;109(11):746-9.
18. Chuang SC, Scelo G, Tonita JM, et al. *Risk of second primary cancer among patients with head and neck cancers: a pooled analysis of 13 cancer registries*. *International Journal of Cancer* 2008; 123(10):2390–2396.
19. Do KA, Johnson MM, Doherty DA, et al. *Second primary tumors in patients with upper aerodigestive tract cancers: joint effects of smoking and alcohol (United States)*. *Cancer Causes and Control* 2003; 14(2):131–138.
20. Des Rochers C, Dische S, Saunders MI. *The problem of cigarette smoking in radiotherapy for cancer in the head and neck*. *Clin Oncol* 1992;4(4):214-6.
21. Chen K, Katz RV, Krutchkoff KJ. *Intraoral squamous cell carcinoma: epidemiologic patterns in Connecticut from 1935 to 1985*. *Cancer* 1990;66:1288.
22. Devesa SS, Blot WJ, Stone BJ, et al. *Recent cancer trends in the United States*. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:175-82.
23. Mork J, Moller B, Glatre E. *Familial risk in head and neck squamous cell carcinoma diagnosed before the age of 45: a population- based study*. *Oral Oncol* 1999;35:360-7
24. Koh HK, Kannler C, Geller AC. *Cancer prevention: preventing tobacco-related cancers*. In: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA, editors. *Cancer: principles and practice of oncology*. 6th edition. Philadelphia: JB Lippincott,2001: 549-60
25. Moore C, Catlin D. *Anatomic origins and locations of oral cancer*. *Am J Surg* 1967;1145:510.
26. Depue RH. *Rising mortality from cancer of the tongue in young White males (letter)*. *N Engl J Med* 1986;315:647.
27. Cullen JW, Blot W, Henning Field J, et al. *Health consequence of using smokeless tobacco. Summary of the Advisory Committee's Report to the Surgeon General*. *Public Health Rep* 1986;101:355-73.
28. Winn DM, Blot WJ, Shy CM, et al. *Snuff dipping and oral cancer among woman in the southern United States*. *N Engl J Med* 1981;304:745
29. Tavani A, Negri E, Franceschi S, et al. *Attributable risks for laryngeal cancer in nrther Italy*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1994;3:121-5.
30. Erisen L, Basut O, Tezel I, et al. *Regional epidemiological features of lip, oral cavity, and oropharyngeal cancer*. *JEPTO* 1996;15:225-9.
31. Donald PJ. *Marijuana smoking-possible cause of head and neck carcinoma in young patients*. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1986;94:517.
32. Galli J, Cammarota G, Calo L, et al. *The role of acid and alkaline reflux in laryngeal squamous cell carcinoma*. *Laryngoscope* 2002; 112(10): 1861-5.
33. El-Serag HB, Hepworth EJ, Lee P, et al. *Gastroesophageal reflux disease is a risk factor for laryngeal and pharyngeal cancer*. *Am J Gastroenterology* 2001;96:2013-8.
34. Fey SJ, Larsen PM: *DNA viruses and human cancer*. *Cancer Lett* 1988;41:1.
35. Shilitoe EJ, Hwang CB, Silverman S Jr, et al. *Examination of oral cancer tissue for the presence of*

- the proteins ICP4, ICP5, ICP6, ICP8 and gB of herpes simplex virüs type 1. *J Natl Cancer Inst* 1986;76:371.
36. Chaturvedi AK, Engels EA, Pfeiffer RM, et al. Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. *Journal of Clinical Oncology* 2011; 29(32):4294–4301.
 37. Gillison ML, D'Souza G, Westra W, et al. Distinct risk factors profiles for human papillomavirus type 16-positive and human papillomavirus type-16 negative head and neck cancers. *Journal of the National Cancer Institute* 2008; 100(6):407–420.
 38. Brachman DG, Graves D, Vokes E, et al. Occurrence of p53 gene deletions and human papilloma virüs infection in human head and neck cancer. *Cancer Res* 1992;52:4832.
 39. Almadori G, Galli J, Cadoni G, et al. Human papillomavirus infection and cyclin D1 gene amplification in laryngeal squamous cell carcinoma: biologic function and clinical significance. *Head Neck* 2002;24:597-604.
 40. Ringborg U, Henle G, et al. Epstein-Barr Virus-specific serodagnostic tests in carcinomas of the head and neck. *Cancer* 1983;52:1237.
 41. Ning JP, Yu MC, Wang QS, et al. Consumption of salted fish and other risk factors for nasopharyngeal carcinoma (NPC) in Tianjin, a low-risk region for NPC in the People's Republic of China. *J Natl Cancer Inst* 1990;82:291.
 42. Epstein MA. Vaccination against Epstein-Barr virüs: current progress and future strategies. *Lancet* 1986;1:1425.
 43. Zeng Y. Seroepidemiological studies on nasopharyngeal carcinoma in China. *Adv Cancer Res* 1985;44:121.
 44. Barton RT, Hogetveit AC, Nickel-related cancers of the respiratory tract. *Cancer* 1980;45:3061.
 45. Riechelmann H. Occupational exposure and cancer of the oral cavity and pharynx. *Laryngorhinotologie* 2002;81(8):573-9
 46. Egeli U, Ozkan L, Tunca B, et al. The relationship between genetic susceptibility to head and neck cancer with the expression of common fragile sites. *Head Neck* 200;22(6):591-8.
 47. Barton RT, Hogetveit AC, Nickel-related cancers of the respiratory tract. *Cancer* 1980;45:3061.
 48. Riechelmann H. Occupational exposure and cancer of the oral cavity and pharynx. *Laryngorhinotologie* 2002;81(8):573-9.
 49. Elci OC, Akpınar-Elci M, Blair A, et al. Occupational dust exposure and the risk of laryngeal cancer in Turkey. *Scand J Work Environ Health* 2002;28:278-84
 50. Rafferty MA, Fenton JE, Jones AS. The history, aetiology and epidemiology of laryngeal carcinoma. *Clin Otolaryngol* 2001;26:442-6
 51. Chan CK, Gee JBL. Asbestos exposure and alaryngeal cancers: an analysis of the epidemiologic evidence. *J Occup Med* 1988;30:23.
 52. Zheng W, Blot WJ, Shu XO et al. Diet and other risk factors for laryngeal cancer in Shanghai, China. *Am J Epidemiology* 1992;136:178-91
 53. Muscat JE, Wynder EL. Tobacco, alcohol, asbestos and occupational risk factors for laryngeal cancer. *Cancer* 1992;69:2244-51
 54. Ron E. Ionizing radiation and cancer risk; evidence from epidemiology. *Radiat Res* 1998; 150(5Suppl):S30-41
 55. Winn DM, Ziegler RG, Pickle LW, et al. Diet in the etiology of oral and pharyngeal cancer among women from the southern United States. *Cancer Res* 1984;44:1216
 56. Bosetti C, La Vecchia C, Talamini R, et al. Food groups and laryngeal cancer risk: a case-control study in Italy and Switzerland. *Int J Cancer* 2002;20:355-60
 57. Connors JM, Jacops C. Nasopharyngeal carcinoma: relationship to Epstein-Barr virüs and treatment with interferon. In: Jacops C, editör. *Cancers of the head and neck*. Boston:Martinus Nijhoff, 1987;167-75
 58. Yu MC. Diet and nasopharyngeal carcinoma. *FEMS Microbiol Immunol* 1990;2(4):235-42
 59. Baden E. Prevention of cancer of the oral cavity and pharynx. *CA Cancer J Clin* 1987;37:49.

BAŞ-BOYUN KANSERLERİNDE PATOLOJİNİN TEDAVİ SEÇİMİNİ BELİRLEMEDE ROLÜ

Dr. Arzu Ruacan

Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

ÖZET

Baş-boyun kanserlerinin tanı ve tedavisi multidisipliner bir yaklaşım gerektirmekte olup hastalığın tanısının konması, tedavinin seçimi, prognozun belirlenmesi ve rekürrenslerin takibi açısından patolojinin son derece önemli bir rolü vardır. Sitoloji, biyopsi ve rezeksiyon materyallerinin makroskopik ve mikroskopik incelemesi ve otopsi patolojinin en önemli tanı yöntemleridir. Bu derlemede, yapılan patolojik incelemenin baş-boyun kanserlerinde tedavi seçiminde rol oynayan başlıca faktörler ile ilişkisi, raporlamadaki önemi ve tedavi seçimini belirlemedeki rolü tartışılmıştır.

GİRİŞ

Günümüzde baş boyun kanserleri tüm kanserlerin %3'ünü oluşturmaktadır ve her yıl ortalama 53.000 yeni vaka ortaya çıkmaktadır ve yılda yaklaşık 11.500 kişi bu hastalıktan kaybedilmektedir.¹ Tüm kanserlerde olduğu gibi baş-boyun kanserlerinin de tanı ve tedavisi multidisipliner bir yaklaşım gerektirmektedir ve kulak burun boğaz uzmanı, radyolog, onkolog, radyasyon onkoloğu ve patoloğdan oluşan bir ekip bu multidisiplin içinde yer almalıdır. Hastalığın kesin tanısının konması, tedavinin seçimi, prognozun belirlenmesi ve rekürrenslerin takibi açısından patolojinin son derece önemli bir rolü vardır. Ancak doğru tanıya ulaşmak için doğru ve yeterli klinik ve radyolojik bulguların patoloğ ile mutlaka paylaşılması gerekmektedir. Son yıllarda birçok merkezde tedavi seçimini belirlemek için yapılan multidisipliner toplantıların bu iletişimin sağlanması açısından çok önemli katkısı olmuştur.

Sitoloji, biyopsi ve rezeksiyon materyallerinin incelenmesi ve otopsi patolojik yöntemlerin başlıcalarıdır. Patolojide tanı makroskopik inceleme ile başlar, mikroskopik inceleme ile detaylandırılır. Gerekli durum-

larda histokimyasal ve immünohistokimyasal inceleme, elektron mikroskopisi, in situ hibridizasyon, floresans in situ hibridizasyon (FISH) ve diğer moleküler teknikler kullanılır. Son yıllarda Human papilloma virüsün baş boyun kanserlerinin etyolojisindeki yerinin önem kazanması ayrıca bazı kanserlerde hedefe yönelik tedavilerin ortaya çıkması bu tekniklerin tanı ve tedavideki önemini daha da arttırmıştır.²⁻³⁻⁴

MAKROSKOPİK İNCELEME

Patolojiye incelenmek üzere gönderilen materyallerin uygun koşullarda gönderilmesi tanı sürecinin en önemli aşamalarından biridir. Materyallerin mutlaka uygun fiksasyon sıvısında, bütünlüğünün bozulmadan gönderilmesine özen gösterilmelidir. Materyal tercihan %10luk "neutral buffered formalin" içine konmalıdır.

Oryantasyonun sağlanması için materyal üzerinde gerekli işaretlemeler yapılmalı ve materyal gönderme formuna materyal ile açıklayıcı bilgi mutlaka yazılmalıdır. Materyal ile ilgili bilgi yanı sıra hasta bilgilerinin de eksiksiz olarak patoloğa iletilmesi patoloğun ayrıntı tanı yaparak doğru tanıya ulaşmasında çok önemlidir. Tablo 1'de materyal gönderme formu ya da istem formunda olması gereken bilgiler özetlenmiştir.

TABLO-1. Materyal gönderme formlarında olması gereken bilgiler

Hastaya ait bilgiler:	Doktora ait bilgiler:
Adı-Soyadı ve protokol numarası	Adı-Soyadı
Yaşı ve cinsiyeti	Telefon numarası
Şikayeti ve hikayesi	Bölümü
Muayene bulguları	
Laboratuvar bulguları	
Radyolojik bulguları	
Klinik ön tanı	
Önceki biyopsi ve sitoloji tanıları	
Varsa Aldığı tedavi	
Gönderilen materyalin cinsi	
Gönderilen materyalin lokalizasyonu	

Makroskopik inceleme sırasında özellikle eksizyon materyallerinde tümörün lokalizasyonu, çapı, yayılım gösterdiği bölgeler ve cerrahi sınırlar ile olan ilişkisi ve sınırlara mesafesi çok iyi değerlendirilmelidir. Bu bilgiler hastanın evresinin ve daha sonra verilecek tedavinin saptanması açısından önemlidir. Bu nedenle makroskopik incelemenin standart ve eksiksiz bir şekilde yapılması için tanımlanmış makroskopik inceleme yöntemleri kullanılmaktadır.⁵⁻⁶

MİKROSKOPİK İNCELEMEVE RAPORLAMA

Makroskopik inceleme, mikroskopik inceleme ve raporlamanın standart ve eksiksiz olması açısından "College of American Pathologists" ve "Royal College of Pathologists" tarafından oluşturulmuş kılavuzlar mevcut olup bu kılavuzların kullanılması önerilmektedir.⁷⁻⁸

Baş boyun tümörlerinde tedavi seçiminde rol oynayan başlıca faktörler şunlardır:

- Primer tümörün büyüklüğü, yaygınlığı ve derinliği
- Tümörün histolojik tipi ve derecesi
- Kemik ve kas tutulumunun varlığı
- Tam cerrahi rezeksiyonun mümkün olup olmadığı
- Metastatik lenf bezlerinin varlığı

Genel olarak baş boyun tümörlerinde tedavi prognozu etkileyen bu faktörlerin mikroskopik olarak incelenmesi ve mutlaka raporda yer alması gerekmektedir. Tablo 2'de patoloji raporunda yer alması gereken bilgiler özetlenmiştir.

TABLO-2. Baş-Boyun Kanselerinde Patoloji Raporunda Olması Gereken Bilgiler

Primer Tümör

Tümörün lokalizasyonu
Tümörün en geniş çapı
Tümörün en uzun derinliği
Histolojik tip
Histolojik derece (grade)
Cerrahi sınırlar
Kemik ve kırıldak invazyonu
Lenfovasküler invazyon
Perinöral invazyon

Metastatik Tümör

Metastatik lenf nodu sayısı
Metastatik lenf nodlarının seviyesi
Metastatik odağın çapı
Kapsül çevresi ve kapsül dışı invazyon varlığı

Patolojik evreleme (pTNM)

PRİMER TÜMÖR

Tümör lokalizasyonu:

Özellikle makroskopik incelemede tümörün yerleşim yeri çok iyi belirlenmelidir. Bazı tümörlerin prognozları yerleşim yerlerine göre farklılık gösterebilir. Supraglottik tümörler glottik tümörlerden ve hipofarenks tümörleri larenks tümörlerinden daha kötü prognoza sahiptir.⁹⁻¹⁰⁻¹¹ Tükürük bezi tümörlerinde malign tümörlerin dağılımı lokalizasyon ile ilişkili olup parotiste malign tümör oranı %15-30 iken sublingual bezde malign tümör oranı %70-90 civarındadır. Dil, ağız tabanı ve retromolar bölgede gelişen tümörlerin yine %80-90'ı maligndir.¹² Bu nedenle tümör lokalizasyonu bazı hastalarda tanı ve prognostik açıdan önem kazanmaktadır.

Tümör boyutu:

Tümörlerin anatomik yaygınlığının tanımlanması için oluşturulmuş olan TNM sistemi, primer tümörün yaygınlığı (T), bölgesel lenf nodu metastazı varlığı veya yokluğu (N) ve uzak metastazın varlığı veya yokluğu (M) olmak üzere 3 bileşenden oluşmaktadır.¹³ TNM sistemi tedavi planlanmasında, prognoz hakkında ve tedavi sonuçlarının değerlendirilmesinde klinisyenlere önemli bilgi sağlar. Yine birçok tümörde tümör büyüklüğü ile prognoz, rekürrens ve servikal lenf nodu metastazı arasında ilişki olduğu gösterilmiştir.¹⁴⁻¹⁵ Özellikle oral ve orofaringeal tümörler olmak üzere 4mm ve üzerindeki

tümörlerde metastaz oranı, derinliği daha az olan tümörlere göre 4 kat daha fazladır.¹⁶⁻¹⁷⁻¹⁸

Bu nedenle TNM sisteminin de bir komponenti olan tümör boyutu patoloji raporunda mutlaka belirtilmelidir.

Histolojik tip ve derecelendirme (grade):

Baş- boyun tümörleri histolojik tiplendirmesi Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization -WHO) sınıflamasına göre yapılmaktadır.¹² Histolojik tiplendirme ve derecelendirme özellikle tümör prognozu ve tedavi yaklaşımı açısından birçok tümörde önem kazanmaktadır. Baş boyun bölgesinde yer alan malign tümörlerin %90'ı skuamöz hücreli karsinomdur (SHK). WHO'nun derecelendirme sistemi 3 kategori içermektedir; iyi diferansiye, orta derecede diferansiye ve az diferansiye. Bu derecelendirme sistemi keratinizasyon varlığı ve miktarı, hücresel ve nükleer pleomorfizm ve mitotik aktiviteye bağlı olarak yapılmaktadır. Bu derecelendirmenin rekürrens ve lenf nodu tutulumu ile ilişkiliği olduğu belirtilmekle¹⁹ birlikte tedaviye yanıt açısından iyi bir belirleyici olmadığı görüşü de mevcuttur.²⁰⁻²¹

Ancak skuamöz hücreli karsinomun varyantları arasında prognoz açısından bazı farklılıklar izlenebilir. Örneğin papiller ve verrüköz karsinom daha iyi prognoza sahip iken bazaloid ve iğsi hücreli SHK'lar daha kötü prognoza sahiptir.

Sinonasal bölgede gelişen , sinonasal undiferansiye karsinom, nöroendokrin tip küçük hücreli karsinom agresif tümörler olup kötü prognoza sahiptir.¹²

Tükrük bezinde yer alan tükrük bezi duktus karsinomu, küçük hücreli karsinom, büyük hücreli karsinom yine kötü prognozlu yüksek dereceli tümörlerdir. Asinik hücreli tümör ve düşük dereceli mucoepidermoid karsinomun prognozu adenokarsinom, malign mikst tumor, adenoid kistik karsinom veya skuamöz hücreli karsinomun prognozundan daha iyidir.

Tükrük bezi tümörlerinde tümör tipi ve derecesi bağımsız prediktif faktörlerdir ve tedavi planlanmasında önemlidir.²²⁻²³

Baş boyun kanserlerinde tümör derecesi ile bölgesel lenf nodu tutulumu arasında da kuvvetli bir korelasyon saptanmıştır.²⁴⁻²⁵⁻²⁶ Bu nedenle tedavi yaklaşımı açısından tümörün histolojik tipinin ve derecesinin bilinmesi önemlidir.

Cerrahi sınırlar

Cerrahi sınırların yetersiz olduğu rezeksiyonlarda lokal rekürrens ve morbidite oranı artmakta sağkalım oranı azalmaktadır. Ayrıca kemoterapi alması gerekme-

yecek hastaların cerrahi sınırdaki tümör olması nedeni ile kemoterapi alması veya ikinci bir operasyon geçirmesi gerekmektedir. Bu nedenle tümörlerin yeterli bir emniyet sınırı ile çıkarılmasına çok önem verilmektedir.

Baş boyun kanserlerinde cerrahi sınır tanımları hakkında belirlenmiş bir standart olmamakla birlikte glottik larinks karsinomlarında 1-2 mm, oral kavite kanserlerinde 5mm genellikle kullanılan yeterli cerrahi sınır uzaklıklarıdır. Supraglottik , hipofaringeal ve orofaringeal tümörlerde belli bir standart mevcut değildir. Eksize edilen invaziv bir tümörün cerrahi sınırında mukozada displazinin bulunması da tümör yayılımını ve lokal rekürrensi öngören çok önemli bir bulgudur.

Özellikle lokal rekürrens hakkında klinisyene önemli bilgi sağlayacak olan tümörün cerrahi sınıra olan uzaklığı mikroskopik olarak ölçülmeli ve patoloji raporunda yer almalıdır. Tümöre 1mm den daha az olan cerrahi sınırlar pozitif kabul edilmelidir.²⁷⁻³²

Lenfovasküler invazyon ve Perinöral invazyon:

Lenfovasküler ve perinöral invazyon; tümör boyutu, tümörün histolojik derecesi, cerrahi sınırların durumu ve lenf nodu tutulumu ile yakından ilişkili olup kötü prognostik faktörlerdir. Baş boyun kanserlerinde her iki faktör de yüksek bölgesel rekürrens ve özellikle lenfovasküler invazyon, uzak metastaz ile ilişkilidir. Prognoz ve tedavi seçimi açısından çok önemi olan bu bulguların patoloji raporunda yer alması gereklidir.³³⁻³⁷

Kemik ve kıkırdak invazyonu

Baş boyun tümörlerinde kemik ve kıkırdak invazyonu, TNM sınıflamasında tümörün evresinin artmasına neden olmaktadır. Oral kanserlerde mandibula veya maksilla invazyonu, larinks kanserlerinde tiroid kıkırdak invazyonu kötü prognostik faktör olup, tedavi seçimini direk etkilemektedir.³⁸⁻⁴³ Makroskopik ve mikroskopik incelemede kemik ve kıkırdak invazyonu dikkatle incelenmeli, varlığı veya yokluğu raporda bildirilmelidir.

METASTATİK TÜMÖR

Baş boyun kanserlerinde boyun lenf nodu metastazi sıklıkla karşımıza çıkan bir bulgudur ve prognostik açıdan oldukça önemlidir. Boyunda lenf nodları açısından 7 anatomik bölge bulunmaktadır. (Tablo 3.)

Tablo 3. Boyun lenf nodu anatomik bölgeleri

Level I	Submental, sunmandibular
Level II	Jugulodigastrik
Level III	Orta juguler
Level IV	Alt juguler
Level V	Posterior üçgen
Level VI	Prelaringeal / pretrakeal / Delphian
Level VII	Üst mediastinal

Bu bölge lenf nodlarının eksizyonu için kullanılan teknikler; radikal boyun diseksiyonu, modifiye radikal boyun diseksiyonu, selektif boyun diseksiyonu ve genişletilmiş radikal boyun diseksiyonudur.

Bu diseksiyon materyallerinin patoloji bölümüne gönderilmesi sırasında mutlaka anatomik bölgeleri belirtilmeli ve bölgeler ayrı ayrı gönderilmelidir. Boyun eksizyon materyallerinin makroskopik ve mikroskopik inceleme ve raporlamanın standardizasyonu için oluşturulmuş kılavuzlar mevcut olup bu kılavuzların kullanılması önerilmektedir.⁷⁻⁸⁻⁴⁴⁻⁴⁵

Boyun lenf nodu tutulumu, TNM sınıflaması yanısıra hastanın prognozu ve tedavisi için en önemli komponentlerden biridir ve kötü prognostik faktördür. 5 yıllık yaşam şansı boyun metastazı olanlarda %82 den %53 e düşmektedir.⁴⁶⁻⁵⁴ Boyun lenf nodu tutulumunda önemli olan ve mutlaka raporda yer alması gereken prognostik faktörler Tablo 4'de sıralanmıştır.

Tablo 4. Boyun lenf nodu tutulumunda prognostik faktörler

Metastatik lenf nodu sayısı
Metastatik lenf nodlarının seviyesi
Metastatik odağın çapı
Kapsül çevresi ve kapsül dışı invazyon varlığı

Metastatik lenf nodunun seviyesi, lokalizasyonu, sayısı ve çapı TNM sınıflamasında yer almaktadır.¹³ (Tablo 5)

Tablo 5. Baş boyun kanserlerinde boyun lenf nodları TNM sınıflandırması

NX	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	Aynı taraf tek bir lenf nodunda metastaz; en büyük çapı 3 cm veya altında
N2	Metastazlar aşağıda tanımlandığı gibidir:
N2a	En büyük çapı 3 cm'den büyük ancak 6 cm'den küçük aynı taraf tek bir lenf nodunda metastaz
N2b	Her birinin en büyük çapı 6 cm'yi aşmayan multipl aynı taraf lenf nodlarında metastaz
N2c	Her birinin en büyük çapı 6 cm'yi aşmayan iki taraflı ya da karşı taraf lenf nodlarında metastaz
N3	En büyük çapı 6 cm'den büyük lenf nodu metastazı

Not: Orta hat nodları aynı taraf nod olarak değerlendirilmektedir.

Metastatik lenf nodu sayısı tümör evresini değiştireceği için mutlaka raporda belirtilmeli, ayrıca saptanan metastatik olmayan lenf nodlarının sayısı da eklenmelidir.

Tutulan lenf nodlarının seviyesi ve lateralitesi de önemlidir. Örneğin ağız tabanı, nazofarinks ve suopraglottik larinks kanserlerinde bilateral boyun lenf nodu tutulumu daha fazladır.

Metastatik odağın çapı tutulan lenf nodu içindeki tümörün çapıdır ve en büyük çap mutlaka raporda yer almaktadır.

TNM sınıflandırmasında yer almayan lenf nodu kapsül çevresi ve kapsül dışına yayılım yine kötü prognostik faktör olup karşı taraf lenf nodu metastaz insidansının artışında rol oynamaktadır. Perinöral invazyon, cerrahi sınıra yakınlık, tümörün infiltratif paterni gibi histolojik parametrelerle de korelasyonu gösterilmiştir. Kapsül dışına yayılım olmaksızın sadece lenf nodu içinde metastaz olan hastalarda 5 yıllık yaşam %70 iken makroskopik veya mikroskopik düzeyde kapsül dışına tümör yayılımı olan hastalarda %30 lara düşmektedir. Birçok araştırmacı kapsül dışı yayılımın TNM sınıflaması içine alınmasını önermektedir.⁵⁵⁻⁶³

Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi

Sentinel lenf nodu, bir primer tümörden lenfatik akımı alan ilk lenf nodu veya nodlarıdır ve metastatik tümör içeriyorsa, diğer lenf nodlarında da tümör olabileceğinin işaretçisi olabilir. Bu lenf nodunda tümör

yoksa, diğer lenf nodlarında tümör bulunması olasılığı düşüktür. Bu lenf nodunun histopatolojik incelenmesi, operasyon sırasında ve operasyondan sonra yapılır. Operasyon sırasında frozen inceleme ve/veya imprint uygulanır. Operasyon sonrasında parafin blokta çok sayıda aralıklı veya ardışık kesitler alınarak incelenir. Gerektiğinde metastaz izlenemeyen olgularda mikro metastazları saptamak amacıyla immünohistokimyasal inceleme ve moleküler yöntemler uygulanır. Sentinel lenf nodu incelemesinde duyarlılık % 89-100, spesifi-te % 97-100 arasında değişmekle birlikte çalışmaların çoğu orofaringeal karsinomlar ile yapılmıştır.⁶⁴⁻⁶⁶ Günümüzde baş boyun kanserlerinde artan oranda sentinal lenf nodu biyopsisi yapılmakta ve sonuca göre boyun diseksiyonunun şekline karar verilmektedir.⁶⁷

İzole Tümör Hücreleri ve Mikrometastaz

Son TNM sınıflamasına izole tümör hücreleri ve mikrometastaz gibi bazı tanımlamalar girmiştir. İzole tümör hücreleri (İTH) tek bir kanserli hücre veya en geniş boyutuyla 0.2 mm'yi geçmeyen hücre kümeleridir ve rutin hematoksilen ve eozin boyalar ve immünohistokimya ile saptanabilirler. İTH genel olarak metastatik aktivite göstermezler; damar veya lenfatik sinus duvarlarına girmezler. Lenf nodlarında veya uzak bölgelerde İTH görüldüğü zaman N0 veya M0 olarak sınıflandırılmaktadır.

Metastazın 0.2 cm'yi geçmediği durumlar ise mikrometastaz olarak tanımlanmaktadır.^{13,68}

PATOLOJİK EVRELENDİRME (pTNM)

Hastalığın anatomik yaygınlığının tanımlanması için tasarlanmış olan TNM sistemi, üç bileşenin değerlendirilmesi üzerine kurulmuştur ve tüm vakalar mikroskopik inceleme ile kanıtlanmaktadır

T – Primer tümörün yaygınlığı

N – Bölgesel lenf nodu metastazının varlığı veya yokluğu; var ise yaygınlığı

M – Uzak metastazların varlığı veya yokluğu

Her bir bölge için iki sınıflandırma tanımlanmıştır;

(a) Klinik sınıflandırma (tedavi öncesi klinik sınıflandırma), TNM (veya cTNM) olarak isimlendirilir ve tedaviyi seçmek için gereklidir. Bu tedavi öncesi fizik muayene, görüntüleme, endoskopi, biyopsi, cerrahi eksplorasyon gibi incelemelerden elde edilen bulgularla ortaya konur.

(b) Patolojik sınıflandırma (cerrahi sonrası histopatolojik sınıflandırma), pTNM olarak adlandırılır ve tedavinin yönlendirilmesine yardımcı olur ve prognoz ve

sonucun tahmin edilmesinde ek bilgi sağlar. Bu ameliyat sırasında ve patolojik muayene ile elde edilen ek bulguların, tedavi öncesi elde edilen bulgulara eklenmesine veya bunlar ile değiştirilmesine dayalıdır. Patolojik evre gruplamasında amaç, patolojik inceleme için yeterli miktarda doku alınmışsa, en yüksek T ve N kategorilerini belirlemektir

pTNM Patolojik sınıflandırmada aşağıdaki genel tanımlar kullanılmaktadır:¹³

pT – Primer Tümör

pTX Primer tümör histolojik olarak değerlendirilemiyor

pT0 Primer tümöre ilişkin histolojik bulgu yok

pTis Karsinoma in situ

pT1-4 Histolojik olarak primer tümörün artan büyüklüğü ve / veya yerel yayılımı

pN – Bölgesel Lenf Nodları

pNX Bölgesel lenf nodları histolojik olarak değerlendirilemiyor

pN0 Histolojik olarak bölgesel lenf nodu metastazı yok

pN1-3 Histolojik olarak artan bölgesel lenf nodu tutulumu

İNCE İĞNE ASPİRASYON BİYOPSİSİ

Baş boyun kitlelerinde ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) neoplastik-nonneoplastik lezyon ayırımı, neoplastik lezyonlarda malign-benign ayırımı ve tanı için sık kullanılmaktadır. İİAB hızlı, pratik, ucuz, güvenli, komplikasyon riski çok düşük ve hastalar tarafından oldukça iyi tolere edilebilen bir metod olup poliklinik koşullarında uygulanabilir.⁶⁹ Baş boyun bölgesinde özellikle ele gelen yüzeysel kitleler, lenf nodları ve tükürük bezi lezyonlarının ayırıcı tanısında genellikle ilk kullanılan yöntem olup derin kitlelerde ultrason eşliğinde de uygulanabilir. Güvenilir ve doğru bir tanıya ulaşmak için örneklerin doğru yerden ve yeterli alınması gerekmektedir. Ayrıca sitolojik örneklerin, sitoloji deneyimi/eğitimi olan patolog (sitopatolog) tarafından değerlendirilmesi gerekir.

Baş boyun lezyonlarında duyarlılık %70-95, spesifite %85-100 arasında yer almaktadır.⁷⁰⁻⁷⁵

Kistik lezyonlarda tanı doğruluk oranı solid lezyonlara göre biraz daha azdır.⁷⁶ Son yıllarda ülkemizde de bazı merkezlerde uygulanmaya başlayan ultrason eşliğinde ve radyolog-patolog işbirliği içinde örneklerin alınması ve hasta başında yeterlilik kontrolü yapılması sensitivite ve spesifiteyi arttırmıştır.⁷⁷⁻⁷⁹ Bu nedenle özel-

likle yüzeysel kitlelerde tedavi öncesinde İİAB yapılması tedaviyi yönlendirme açısından önemlidir. Ayrıca daha önceden hastaya yapılmış sitolojik inceleme var ise sonuçları mutlaka materyal gönderme formlarında belirtilmelidir.

YARDIMCI YÖNTEMLER

Patolojide tanı vermek, tedaviyi yönlendirmek ve prognozu belirlemek amacı ile makroskopik ve mikroskopik incelemenin yanı sıra çok sayıda yardımcı yöntem kullanılmaktadır. Histokimyasal ve immünohistokimyasal boyama yöntemleri, immünfluoresan, in-situhibridizasyon, fluoresan in-situhibridizasyon, polimeraz zincir reaksiyonu ve diğer moleküler yöntemler bu yardımcı yöntemler arasında yer almaktadır.

Baş boyun kanserleri için bu yöntemler daha çok tanı amaçlı kullanılmaktadır. Tedaviyi ve prognozu belirlemek amacı ile bugün raporlarımızda yer alması gereken en önemli bulgu özellikle orofaringeal kanserlerde Human papilloma virüs (HPV) varlığıdır.⁷

Son yıllarda baş boyun kanserlerinin etyolojisinde HPV'nin önemli rol oynadığı görülmüş ve bu kanserler "HPV ilişkili baş boyun skuamöz hücreli karsinom" adını almıştır. Özellikle tonsil ve dil kökünden gelişen bu kanserlerde %90'un üzerinde HPV tip 16 saptanmaktadır. Bu hastalarda, bilinen risk faktörü olan sigara ve alkol mevcut değildir. Genellikle genç yaşta görülen bu tümörlerin prognozlarının diğer orofaringeal tümörlere göre çok iyi olduğu saptanmıştır.⁸⁰⁻⁸⁵ International Agency for Research of Cancer (IARC)" tarafından HPV'nin orofaringeal kanser etkeni olmasında yeterli kanıt olduğunu belirtmesi üzerine kritik bir diagnostik parametre olarak HPV varlığının patoloji raporlarında belirtilmesi önem kazanmıştır.⁸⁶

Ayrıca siklin D1 siklin bağımlı kinaz 4/6 (CDK4/CDK6) kompleksine bağlanarak Rb proteinin fosforilasyonunu engelleyerek tümör baskılayıcı olarak fonksiyon gören p16 proteinini HPV ilişkili kanserlerde aşırı eksprese olmaktadır. Dolayısı ile HPV enfeksiyonunu göstermek için p16 proteini kullanılmaktadır. Yine boyunda primeri bilinmeyen metastatik lenf nodunda tümörde p16 pozitifliği gösterilmesi de primerinin orofaringeal kanseri düşündürmesi açısından önemlidir.⁸⁷

HPV'ü saptamak için in-situhibridizasyon ve PCR yöntemleri, p 16 proteininin aşırı ekspresyonunu göstermek için immünohistokimya yöntemi kullanılmaktadır.^{88, 89}

Non-keratinize nazofarenks kanseri ile ilişkili olan Epstein-Barr virüs varlığı ise yine in-situ hibridizasyon

yöntemi ile saptanarak patoloji raporunda belirtilebilir.^{7, 90}

Son yıllarda Epidermal büyüme faktör reseptörü (EGFR) ile ilgili yapılan çalışmalarda normal mukoza ile karşılaştırıldığında baş boyun skuamöz hücreli kanserlerin %80'den fazlasında EGFR'nin aşırı eksprese olduğu gözlenmiştir.⁹¹ Artmış EGFR 'ün hastalısız sağ kalımda azalma ve tedaviye yanıtızlık ile ilişkili olduğu, kadınlarda ve sigara içenlerde kötü prognostik belirleyici olduğu yönünde çalışmalar mevcuttur.^{92, 93} Yine vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve vasküler endotelial büyüme faktörü reseptörü (VEGFR)'nün baş boyun skuamöz hücreli kanserlerinde aşırı eksprese olduğu ve tümör progresyonu ve lenf nodu metastazı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.⁹⁴ Gerek EGFR gerekse VEGF ve VEGFR ile ilgili olarak hedefe yönelik çalışmalar devam etmektedir.⁹⁵⁻⁹⁷ Ancak şu an için EGFR, VEGF ve VEGFR ekspresyonu hakkında raporda bilgi verilmesi önerilmemektedir.

Sonuç olarak, baş-boyun kanserlerinde tedavinin planlanmasında multidisipliner bir yaklaşım gerekirken patolojinin bu yaklaşımı belirlemede çok önemli bir rolü vardır. Hastalığın kesin tanısının konması yanı sıra tedavinin seçimi, prognozun belirlenmesi ve rekürrenslerin takibi açısından gereken kriterlerin önemli bir kısmı patolojik inceleme sonucunda ortaya konmaktadır. Günümüzde bu kriterleri saptamak ve raporlamak için standardize edilmiş makroskopik ve mikroskopik protokoller mevcuttur ve uygulanmaktadır.

Son yıllarda bazı kanserlerde hedefe yönelik tedavilerin ortaya çıkması patolojinin ve patolojide kullanılan moleküler tekniklerin önemini daha da arttırmıştır.

KAYNAKLAR

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin* 2013; 63:11.
2. Anantharaman D, Gheit T, Waterboer T et al. Human Papillomavirus Infections and Upper Aero-Digestive Tract Cancers: The ARCADE Study. *J Natl Cancer Inst.* 2013 Apr 17;105(8):536-45.
3. Chaturvedi AK. Epidemiology and clinical aspects of HPV in head and neck cancers. *Head Neck Pathol.* 2012 Jul;6 Suppl 1:S16-24.
4. Seiwert TY, Cohen EE. Targeting angiogenesis in head and neck cancer. *Semin Oncol.* 2008 Jun;35(3):274-85.
5. Allen DC, Cameron RI. *Histopathology Specimens: Clinical, Pathological and Laboratory Aspects.* Springer-Verlag. London. 2004.

6. Susan C. Lester. *Manual of Surgical Pathology* . Elsevier Health Sciences 3rd ed 2010
7. College of American Pathologists : *Cancer Protocols:Protocol for the Examination of Specimens From Patients With head and neck carcinomas* www.cap.org/cancerprotocols
8. Helliwell TR, Woolgar JA. *Standards and Datasets for Reporting Cancers: Datasets for histopathology reports on head and neck carcinomas and salivary neoplasms*. 2nd edition. Royal College of Pathologists. 2005. <http://www.rcpath.org/resources/pdf/HeadNeckDatasetJun05.pdf>
9. Danic D, Milicic D, Prgommet D, Leovic D. *Prognostic factors in carcinoma of the larynx: relevance of DNA ploidy, S fractions and localization of the tumour*. *J Laryngol Otol* 1999;113(6):538-41.
10. Brasilino de Carvalho M. *Quantitative analysis of the extent of extracapsular invasion and its prognostic significance: a prospective study of 170 cases of carcinoma of the larynx and hypopharynx*. *Head Neck* 1998;20(1):16-21.
11. Spector JG, Sessions DG, Haughey BH., et al. *Delayed regional metastases,distant metastases, and second primary malignancies in squamous cell carcinomas of the larynx and hypopharynx*. *Laryngoscope* 2001;111(6):1079-87.
12. Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D. *World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours*. IARC Press. Lyon. 2005.
13. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind Ch, eds. *International Union Against Cancer (UICC) TNM Classification of Malignant Tumors*. 7th ed.Oxford, UK: Wiley-Blackwell; 2009.
14. Chen MK, Chen TH, Liu JP, et al. *Better prediction of prognosis for patients with nasopharyngeal carcinoma using primary tumor volume*. *Cancer*. 2004;100:2160-6.
15. Sze WM, Lee AWM, Yau TK, et al. *Primary tumor volume of nasopharyngeal carcinoma: prognostic significance of local control*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;59:21-7.
16. Ambrosch P, Kron M, Fischer G. *Micrometastases in carcinoma of the upper aerodigestive tract: detection,risk of metastasizing, and prognostic value of depth of invasion*. *Head Neck* 1995;17:473-9.
17. Yamazaki H, Inoue T, Teshima T, et al. *Tongue cancer treated with brachytherapy: is thickness of tongue cancer a prognostic factor for regional control?* *Anticancer Res* 1998;18(2B):1261-5.
18. O'Brien CJ, Lauer CS, Fredricks S, et al. *Tumor thickness influences prognosis of T1 and T2 oral cavity cancer - But what thickness?* *Head Neck* 2003;25(11):937-45.
19. Kademani D, Bell RB, Bagheri S, et al:*Prognostic factors in intraoral squamous cell carcinoma: the influence of histologic grade*. *J Oral Maxillofac Surg* 2005, 63(11):1599-605.
20. Po Wing Yuen A, Lam KY, Lam LK,et al: *Prognostic factors of clinically stage I and II oral tongue carcinoma-A comparative study of stage, thickness, shape, growth pattern, invasive front malignancy grading, Martinez-Gimeno score, and pathologic features*. *Head Neck* 2002, 24(6):513-20.
21. O-charoenrat P, Pillai G, Patel S,et al: *Tumour thickness predicts cervical nodal metastases and survival in early oral tongue cancer*. *Oral Oncol* 2003, 39(4):386-90.
22. Kane WJ, McCaffrey TV, Olsen KD,Lewis JE (1991). *Primary parotid malignancies.A clinical and pathologic review*. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 117: 307-315.
23. Spiro RH *Changing trends in the management of salivary tumors*. *Semin Surg Oncol* 1995. 11: 240-245.
24. Fortin A, Couture C, Doucet R, et al.*Does histologic grade have a role in the management of head and neck cancers?* *J Clin Oncol* 2001;19(21):4107-16.
25. Yuen AP, Ng RW, Lam PK, Ho A. *Preoperative measurement of tumor thickness of oral tongue carcinoma with intraoral ultrasonography*. *Head Neck* 2008; 30:230.
26. Warburton G, Nikitakis NG, Roberson P, et al. *Histopathological and lymphangiogenic parameters in relation to lymph node metastasis in early stage oral squamous cell carcinoma*. *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65:475.
27. Hinni ML, Ferlito A, Brandwein-Gensler MS, et al. *Surgical margins in head and neck cancer: A contemporary review*. *Head Neck*. 2012 Sep 3. doi: 10.1002/hed.23110. [Epub ahead of print]
28. Jerjes et al. *Clinicopathological parameters, recurrence,locoregional and distant metastasis in 115 T1-T2oral squamous cell carcinoma patients* *Head & Neck Oncology* 2010, 2:9
29. Weijers M, Snow GB, Bezemer PD,et al. *The clinical relevance of epithelial dysplasia in the surgical margins of tongue and floor of mouth squamous cell*

- carcinoma: an analysis of 37 patients. *J Oral PatholMed* 2002;31(1):11-5.
30. Bailey JS, Blanchaert RH, Jr., Ord RA. Management of oral squamous cell carcinoma treated with inadequate excisional biopsy. *J Oral Maxillofac Surg.* 2001;59(9):1007-10; discussion 11.
 31. McMahon J, O'Brien CJ, Pathak I, et al. Influence of condition of surgical margins on local recurrence and disease-specific survival in oral and oropharyngeal cancer. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2003;41(4):224-31.
 32. Slootweg PJ, Hordijk GJ, Schade Y, et al. Treatment failure and margin status in head and neck cancer. A critical view on the potential value of molecular pathology. *Oral Oncol* 2002;38(5):500-3.
 33. Fagan JJ, Collins B, Barnes L. Perineural invasion in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Arch.Otolaryngol. Head Neck Surg.* 1998;124:637-40.
 34. Yilmaz T, Hosal AS, Gedikoglu G. Prognostic significance of vascular and perineural invasion in cancer of the larynx. *Am J Otolaryngol.*1998;19:83-8.
 35. Rahima B, Shingaki S, Nagata M, Saito C. Prognostic significance of perineural invasion in oral and oropharyngeal carcinoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2004;97:423-31.
 36. Smith BD, Haffty BG. Prognostic factors in patients with head and neck cancer. In: Harrison LB, Sessions RB, Hong WK, eds. *Head and Neck Cancer: A Multidisciplinary Approach.* 3rd ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2009: 51-75.
 37. Woolgar JA: Histopathological prognosticators in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 2006, 42(3):229-39.
 38. Scully C, Bagan JV: Recent advances in oral oncology 2008; squamous cell carcinoma imaging, treatment, prognostication and treatment outcomes. *Oral Oncol* 2009, 45(6):e25-30.
 39. Scully C, Bagan J: Oral squamous cell carcinoma overview. *Oral Oncol*2009, 45(4-5):301-8.
 40. Jones AS, England J, Hamilton J. Mandibular invasion in patients with oral and oropharyngeal squamous carcinoma. *Clin Otolaryngol* 1997;22:239-45.
 41. Ash CS, Nason RW, Abdoh AA, Cohen MA. Prognostic implications of mandibular invasion in oral cancer. *Head Neck* 2000;22:794-8.
 42. Shaw RJ, Brown JS, Woolgar JA, et al. The influence of the pattern of mandibular invasion on recurrence and survival in oral squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2004;26:861-9.
 43. Marc Foucher, Raphaëlle Barnoud, Guillaume Bui-ret, et al. Pre- and Post therapeutic Staging of Laryngeal Carcinoma Involving Anterior Commis-sure: Review of 127 Cases ISRN *Otolaryngology Volume 2012, Article ID 363148, 3 pages doi:10.5402/2012/363148.*
 44. Robbins KT, Clayman G, Levine PA, et al. American Head and Neck Society; American Academy of Oto-laryngology-Head and Neck Surgery. Neck dissec-tion classification update:revisions proposed by the American Head and Neck Society and the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Sur-gery. *Arch Otolaryngol HeadNeck Surg.* 2002; 128: 751-8.
 45. Woolgar J, Triantafyllou A. Neck dissections: a practical guide for the reporting histopathologist. *Curr Diag Pathol.* 2007;13:499-511.
 46. de Bondt RB, Nelemans PJ, Hofman PA, et al. De-tection of lymph node metastases in head and neck cancer: a meta-analysis comparing US, USgFNAC, CT and MR imaging. *Eur J Radiol* 2007; 64: 266-72.
 47. Bernier J, Cooper JS, Pajak TF, et al. Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: a comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (# 9501). *Head Neck* 2005; 27: 843-50.
 48. Leemans CR, Tiwari R, Nauta JJ, et al. Regional lymph node involvement and its significance in the development of distant metastases in head and neck carcinoma. *Cancer.* 1993;71:452-456.
 49. Greenberg JS, El Naggar AK, Mo V, et al: Disparity in pathologic and clinical lymph node staging in oral tongue carcinoma. Implication for therapeutic decision making. *Cancer* 2003, 98:508-515.
 50. Özdek A, Saraş S, Akyol MU, Ünal OF, Sungur (Ruacan)A. Histopathological predictors of occult lymph node metastases in supraglottic squamous cell carcinomas. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2000;257:389-392.
 51. Tankere F, Camproux A, Barry B, Guedon C, Depondt J, Gehanno P. Prognostic value of lymph node involvement in oral cancers: a study of 137 cases. *Laryngoscope* 2000;110(12):2061-5.

52. Woolgar JA, Triantafyllou A. *Lymph node metastases in head and neck malignancies: assessment in practice and prognostic importance. Diagn Histopathol* 2010; 16: 265–75.
53. Ali Amar, HelmaMaria Chedid, Abr̄ao Rapoport, et al. *Update of Assessment of Survival in Head and Neck Cancer after Regional Recurrence Clinical Study. Hindawi Publishing Corporation Journal of Oncology Volume 2012, Article ID 154303, 4 pages- doi:10.1155/2012/154303*
54. Ries LAG, Melbert D, Krapcho M, Stinchcomb DG, Howlader N, Horner MJ, Mariotto A, Miller BA, Feuer EJ, Altekruse SF, Lewis DR, Clegg L, Eisner MP, Reichman M, Edwards BK (eds) (2008) *SEER Cancer Statistics Review, 1975–2005. National Cancer Institute, Bethesda, MD*
55. Johnson JT, Barnes EL, Meyers EN, et al. *The extracapsular spread of tumors in cervical node metastases. Head Neck Surg.* 1981;107:725-729.
56. Brasilino de Carvalho M. *Quantitative analysis of the extent of extracapsular invasion and its prognostic significance: a prospective study of 170 cases of carcinoma of the larynx and hypopharynx. Head Neck* 1998;20(1):16-21.
57. Woolgar JA, Rogers SN, Lowe D, et al. *Cervical lymph node metastasis in oral cancer: the importance of even microscopic extracapsular spread. Oral Oncol.* 2003;39:130-137.
58. Jose J, Coatesworth AP, Johnson C, MacLennan K. *Cervical node metastases in squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract: the significance of extracapsular spread and soft tissue deposits. Head Neck* 2003;25:451–6.
59. Greenberg JS, Fowler R, Gomez J, et al. *Extent of extracapsular spread. A critical prognosticator in oral tongue cancer. Cancer* 2003;97:1464–70.
60. Myers JN, Greenberg JS, Mo V, Roberts D. *Extracapsular spread. A significant predictor of treatment failure in patients with squamous carcinoma of the tongue. Cancer* 2001; 92:3030–6.
61. Suoglu Y, Erdamar B, Katircioglu OS, et al. *Extracapsular spread in ipsilateral neck and contralateral neck metastases in laryngeal cancer. Ann Otol Rhinol Laryngol* 2002;111(5 Pt 1):447-54.
62. Liu B, Guan C, Ji W, Pan Z. *Extracapsular spread in ipsilateral neck metastasis: an important prognostic factor in laryngeal cancer. Chin Med Sci J* 2006; 21: 86–89.
63. Wenzel S, Koch U. *Squamous cell carcinomas of the upper aerodigestive tract. Prognostic significance of the capsular rupture and extracapsular spread of lymph node metastases. HNO.* 2004 Sep; 52(9):783-9.
64. Werner JA, Dunne AA, Ramaswamy A, et al. *Sentinel node detection in N0 cancer of the pharynx and larynx. Br J Cancer* 2002;87:711-715.
65. Ross G, Shoaib T, Soutar DS, et al. *The use of sentinel node biopsy to upstage the clinically N0 neck in head and neck cancer. Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;128:1287-1291.
66. Sandro J. Stoeckli, MD. *Sentinel Node Biopsy for Oral and Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. Laryngoscope* 2007;117:1539-1551.
67. Stoeckli SJ, Pfaltz M, Ross GL, et al. *The second international conference on sentinel node biopsy in mucosal head and neck cancer. Ann Surg Oncol* 2005;12:919-24.
68. Hermanek P, Hutter RVP, Sobin LH, Wittekind Ch. *Classification of isolated tumor cells and micrometastasis. Cancer* 1999;86:2668-2673.
69. Fernandes H, D'souza CRS, Thejaswini BN. *The role of fine needle aspiration cytology in palpable head and neck masses. Journal of Clinical and Diagnostic Research* 2009 Oct ; (3):1719-1725.
70. Stewart CJ, MacKenzie K, McGarry GW, Mowat A. *Fine-needle aspiration cytology of salivary gland: a review of 341 cases. Diagn Cytopathol.* 2000; 22:139–146.
71. Canan Ersöz, Aysun H. Uguz, Ülkü Tuncer, et al. *Fine needle aspiration cytology of the salivary glands: a twelve years' experience. Aegean Pathology Journal* 2004.;1: 51–56.
72. Rajwanshi A, Gupta K, Gupta N, et al. *Fine-needle aspiration cytology of salivary glands: diagnostic pitfalls—revisited. Diagn Cytopathol* 2006; 34:580–584.
73. Tatomirovic Z, Skuletic V, Bokun R, et al. *Fine needle aspiration cytology in the diagnosis of head and neck masses: accuracy and diagnostic problems. J BUON.* 2009 Oct-Dec; 14(4):653-9.
74. Mahmudova R, Akyıldız S, Midilli R, Uluöz Ü, Yavuzer A. *Parotis kitlelerinde ince iğne aspirasyon biyopsisinin tanısal değeri . Diagnostic value of fine needle aspiration biopsy in parotid masses. Ege Journal of Medicine / Ege Tıp Dergisi* 2010, 49(2): 83-86.

75. Hee WC, Jinna K, Junjeong C. *Sonographically Guided Fine-Needle Aspiration Biopsy of Major Salivary Gland Masses: A Review of 245 Cases.* *AJR* 2011; 196:1160-1163.
76. Firat P, Ersoz C, Uguz A, Onder S. Cystic lesions of the head and neck: cytohistological correlation in 63 cases. *Cytopathology*. 2007 Jun;18(3):184-90.
77. Lieu D. Cytopathologist-performed ultrasound-guided fine-needle aspiration and core-needle biopsy: a prospective study of 500 consecutive cases. *Diagn Cytopathol*. 2008 May;36(5):317-24. doi: 10.1002/dc.20800.
78. Wu M. A comparative study of 200 head and neck FNAs performed by a cytopathologist with versus without ultrasound guidance: evidence for improved diagnostic value with ultrasound guidance. *Diagn Cytopathol*. 2011 Oct;39(10):743-51. doi: 10.1002/dc.21460. Epub 2010 Oct 14.
79. Siewert B, Kruskal JB, Kelly D, et al. Utility and safety of ultrasound-guided fine needle aspiration of salivary gland masses including a cytologist's review. *J Ultrasound Med* 2004; 23:777-783.
80. Gillison ML, Lowy DR. A causal role for human papillomavirus in head and neck cancer. *Lancet*. 2004;363:1488-1489.
81. Fakhry C, Gillison ML. Clinical Implications of human papillomavirus in head and neck cancers. *J Clin Oncol*. 2006;2606-2611.
82. Begum S, Cao D, Gillison M, et al. Tissue distribution of human papillomavirus 16 DNA integration in patients with tonsillar carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2005;11:5694-5699.
83. Gillison ML. Human papillomavirus and prevention and therapy of head and neck cancer. In: Harrison LB, Sessions RB, Waun KH, eds. *Head and Neck Cancer: A Multidisciplinary Approach*. 3rd ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2009.
84. Kreimer AR, Clifford GM, Boyle P, et al. Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005;14:467-475.
85. Weinberger PM, Yu Z, Haffty BG, et al. Molecular classification identifies a subset of human papillomavirus-associated oropharyngeal cancers with favorable prognosis. *J Clin Oncol* 2006; 24:736.
86. IACR Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. *Human Papillomavirus: IACR Monographs Volume 90*. Geneva, Switzerland: WHO Press; 2007: 1-636.
87. El-Naggar AK, Westra WH. p16 expression as a surrogate marker for HPV-related oropharyngeal carcinoma: a guide for interpretative relevance and consistency. *Head Neck*. 2012;34(4):459-461.
88. Shi W, Kato H, Perez-Ordóñez B, et al. Comparative prognostic value of HPV16 E6 mRNA compared with in situ hybridization for human oropharyngeal squamous carcinoma. *J Clin Oncol* 2009; 27:6213.
89. Rischin D, Young R, Fisher R. Prognostic significance of HPV and p16 status in patients with oropharyngeal cancer treated on a large international phase III. *J Clin Oncol* 2009; 27:15s.
90. Chan JKC, Pilch BZ, Kuo TT, Wenig BM, Lee AWM. Tumours of the nasopharynx: Introduction. In: Barnes L, Eveson JW, Reichart P et al, eds. *World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours*. Lyon, France: IARC Press; 2005.
91. Ang KK, Berkey BA, Tu X, et al. Impact of epidermal growth factor receptor expression on survival and pattern of relapse in patients with advanced head and neck carcinoma. *Cancer Res*. 2002 Dec;62(24):7350-6.
92. Kumar B, Cordell KG, Lee JS, et al. EGFR, p16, HPV Titer, Bcl-xL and p53, sex, and smoking as indicators of response to therapy and survival in oropharyngeal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26:3128.
93. Reimers N, Kasper HU, Weissenborn SJ, et al. Combined analysis of HPV-DNA, p16 and EGFR expression to predict prognosis in oropharyngeal cancer. *Int J Cancer* 2007; 120:1731.
94. Seiwert TY, Cohen EE. Targeting angiogenesis in head and neck cancer. *Semin Oncol* 2008; 3:274-285.
95. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2006; 354:567.
96. Gold KA, Lee HY, Kim ES. Targeted therapies in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer*. 2009 Mar 1;115(5):922-35.
97. Box C, Zimmermann M, Eccles S. Molecular markers of response and resistance to EGFR inhibitors in head and neck cancers. *Front Biosci*. 2013 Jan 1;18:520-42.

BAŞ-BOYUN TÜMÖRLERİNİN, TANI, EVRELEME VE TAKİBİNDE RADYOLOJİK YÖNTEMLER

Dr. Bülent Yıldız, Dr. Osman Kızılkılıç

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı

ÖZET

Baş-boyun bölgesi kanserlerinde radyoloji tanı, evreleme, tedavi, tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde ve takipte anahtar rol oynamaktadır. Bu bölgede tanısal radyolojik görüntüleme primum olarak ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme kullanılmaktadır. Baş-boyun tümörlerinin yerleşimi, uzanımı ve normal dokularla ilişkisinin gösterilmesinde ve metastazların saptanmasında farklı radyolojik modaliteler kullanılabilir. Bu derlemede baş-boyun tümörlerinde US, BT, MRG'nin kullanım endikasyonları ve radyolojik bulguları anlatılmaktadır.

Anahtar kelimeler: Baş-Boyun Kanserleri, Ultrasonografi, Bilgisayarlı Tomografi, Manyetik Rezonans Görüntüleme

GİRİŞ

Baş boyun kanserleri dünyada en sık görülen 6.kanser tipidir⁽¹⁾. Hastaların yaklaşık yarısında tanı konulduğu sırada ileri düzey lokal hastalık veya lenf düğümü metastazları görülmektedir. Görüntüleme beklenen, lezyonun submukozal-derin uzanımının ve çevre dokularla ilişkisinin ortaya konması, bölgesel ve uzak metastazın belirlenmesidir. Bu derlemede Ultrasonografi (US) ve özellikle baş-boyun patolojilerinde sıklıkla başvuru olan Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) bulguları anlatılacak ve bölgesel kanser tutulumlarına bağlı olarak görüntüleme dikkat edilecek durumlar gözden geçirilecektir. Ayrıca tedavi sonrası görüntüleme ve evreleme için görüntülemenin öneminden bahsedilecektir.

GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

Baş-boyun kanseri olgularında kullanılan görüntüleme yöntemlerinin avantaj ve dezavantajları vardır.

Tablo1'de farklı görüntüleme yöntemlerinin avantaj ve dezavantajları gösterilmektedir^(2,3,4).

ULTRASONOGRAFİ

US yüksek uzaysal çözünürlüklü, iyonizan radyasyon içermeyen ve düşük maliyetli bir tekniktir. Boyunda tiroid, tükürük bezleri ve yüzeysel lezyonların (lenf nodları dâhil) değerlendirilmesinde ilk görüntüleme yöntemi olarak kullanılmaktadır. İnce iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) için rehber olarak kullanılır. US rehberliğinde İİAB baş-boyun kanserlerinde evreleme için en doğru sonuç veren yöntemlerden biri olarak bildirilmiştir⁽⁵⁾. Özellikle çocuklardaki yüzeysel lezyonlarda ilk görüntüleme yöntemi US olmalıdır. US lezyonların solid ya da kistik karakterde olup olmadığını ayırt etmede son derece güvenilirdir. US reaktif lenf nodlarını metastatik lenf nodlarından ayırmasında yardımcı olabilir. US'de uniform ovoid şekil, santral yağlı hilus, hiler vaskülarite benign lenf nodlarına işaret eder. Malign lenf nodları ise çoğunlukla yuvarlak şekilli, santral yağlı hilusu izlenmeyen, anarşik vasküler paterne sahip olabilen lenf adenopatiler şeklinde izlenir. Doppler US bulguları gri-skala US bulguları ile birlikte değerlendirilmelidir. Doppler US incelemede: Lenf nodlarında transkapsüler vaskülarite artışı, anarşik vasküler patern malignite lehine bulgudur⁽⁶⁾.

BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ

Baş-boyun görüntülemesinde en sık kullanılan yöntem olan BT uygun teknik standartlarda yapıldığında son derece önemli bilgiler vermektedir. Optimal değerlendirme açısından ardışık kesit kalınlığı 2-3 mm olmalı ve gerektiğinde 2mm'lik rekonstrüksiyonlar yapılabilir. Tetkik kesin bir kontrendikasyon yoksa mutlaka intravenöz kontrastlı olarak yapılmalıdır⁽⁷⁾. BT'nin avantajları: Kısa inceleme süresi, hasta uyumu, hareket artefaktlarını tolere edebilmesi, düşük maliyet, kemik

yapıların ve kalsifikasyonların net değerlendirilmesi, gerektiğinde toraks ve kranial yapıların incelemeye dâhil edilmesi ve multidedektör cihazlar ile multiplanar ve üç boyutlu görüntüler alınabilmektedir⁽⁸⁾. KOAH gibi hızlı nefes alan, öksürüğü olan veya pacemaker, cerrahi klip, klostrrofobi gibi MRG tercih edilemeyen olgularda BT önerilebilir. BT'nin dezavantajları, iyonizan radyasyon içermesi ve iyotlu kontrast madde kullanılmasıdır. BT özellikle larinks ve hipofarinks lezyonlarının değerlendirilmesinde, zaman zaman oral kavite ve orofarinks kanserlerinin incelenmesinde tercih edilen görüntüleme yöntemidir. BT radyoterapi planlanmasında kullanılmaktadır.

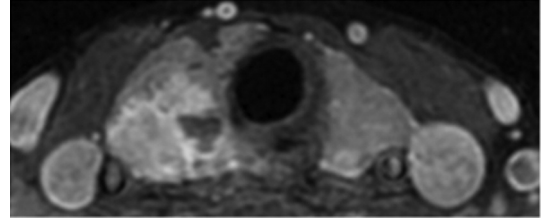
MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME

Baş-boyun tümörleri paranasal sinüsler, kavernöz sinüs, dura, nazofarenks, orofarenks, dil, ağız tabanı, damak bölgesine uzandığında primer görüntüleme yöntemi MRG olmalıdır. MRG tükrük bezi tümörlerinde de sıklıkla tercih edilmektedir⁽⁸⁾. MRG perinöral yayılımın değerlendirilmesinde, kafa tabanını tutan ve intrakraniyal uzanımı gösteren tümörlerin değerlendirilmesinde tercih edilecek görüntüleme yöntemidir^(9,10). MRG'nin BT'ye göre avantajları: yüksek yumuşak doku kontrastı, iyonizan radyasyon içermemesidir. Dezavantajları uzun inceleme süresi ve buna bağlı hasta intoleransı ve artefaktlara oldukça duyarlı olmasıdır. MRG gerektiğinde ileri görüntüleme yöntemlerinin kullanılması ile ek bilgiler verebilmektedir (Difüzyon, perfüzyon, spektroskop, dinamik kontrastlı MRG vb). Difüzyon MRG bu bölgede benign-malign tümör ayırımında ve rezidürekürrens tümör tedavi sonrası değişiklik ayırımında kullanılabilir.

PRİMER TÜMÖR GÖRÜNTÜLEMESİ TİROİD

Tiroid bezinde kullanılan primer görüntüleme yöntemi US'dir. US primer tiroid lezyonlarında BT ve MRG'den daha faydalı bilgiler vermektedir. BT ve MRG tiroid kanserlerinin baş-boyundaki olası yayılmalarını göstermede ve tiroid bezinin mediastene uzandığı durumlarda kullanılmaktadır. Tiroid nodüllerinin yaklaşık %5-10'u malign özelliktedir⁽⁶⁾. Tiroid nodüllerinde malignite şüphesini artıran bulgular: Hızla büyüme, mikrokalsifikasyonlar, hipoekojenite, kompresyonla şekil değiştirmeme, düzensiz sınırlar, halo yokluğu, halo varlığında kalın-düzensiz oluşu, anarşik-santral vaskülarizasyondur⁽⁶⁾. Doppler US inceleme, tiroid nodüllerini değerlendirmede gri-skala US incelemeyi tamamlayıcıdır. Nodül içi vaskülarizasyon artışı, anarşik vasküler görünüm malignite lehinedir^(6,11). Ancak bir nodülün

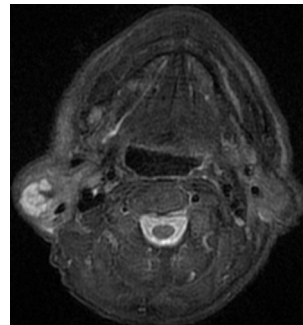
avasküler ya da hipovasküler olması maligniteyi ekarte ettirmez. US rehberliğindeki biopsi uygulamaları çoğu zaman benign-malign nodül ayırımında kesin sonuç vermektedir. Tiroid bezinde kitle saptandığında çevre dokulara ve boyun lenf nodlarına infiltrasyonunu değerlendirilmek istendiğinde MRG ilk tercih edilmesi gereken görüntüleme yöntemi olmalıdır (Resim 1). Eğer BT yapılırsa, verilecek olan iyotlu kontrast madde tiroid bezini 1-2 aylık bir süre için bloke edecek olup bazı nükleer tıp tanı ve tedavilerinin yapılamamasına neden olacaktır.



Resim 1. Tiroid sağ lobda malign nodülü olan 54 yaşında kadın hasta. Aksiyel yağ baskılı kontrastlı T1A sekansta tiroid sağ lobda düzensiz şekilli, santralinde nekroz bulunan, heterojen kontrast tutulumu gösteren, normal dokudan net sınırla ayrılmayan kitlesel lezyon görülmektedir.

TÜKRÜK BEZİ

Baş-boyun tümörlerinin %3-6'sı tükrük bezi tümörleridir⁽¹²⁾. Tükrük bezi tümörlerinin yaklaşık %80'i parotis bezi kaynaklıdır ve çoğunluğu benignidir^(12,13,14). Parotis tümörlerinin %90'ı parotisin yüzeysel lobundan köken almaktadır⁽¹⁵⁾. Parotisin en sık görülen benign tümörü pleomorfik adenomdur. En sık görülen malign tümörü ise mukoepidermoid karsinomdur (Resim 2). Parotis bezi anatomik olarak loblara ayrılmaz, ancak cerrahide kolaylık sağlaması için fasiyal sinirin parotis bezini yüzeysel ve derin loblara ayırdığı kabul edilir^(12,13).



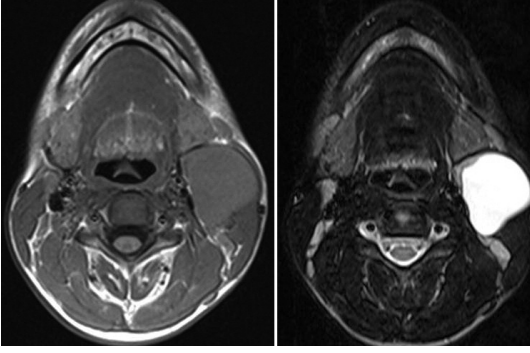
Resim 2. Mukoepidermoid Ca tanılı 76 yaşında erkek hasta. Aksiyel STIR sekansta sağ parotis gland yüzeysel lobunda yerleşmiş heterojen hiperintens düzensiz sınırlı kitle izlenmektedir.

Fasiyal sinir paralizisi malign tümör belirtisidir. Ancak çok nadir olarak benign tümörlerde de fasiyal paraliziyi rastlandığı bildirilmiştir^(16,17). Fasiyal sinirin görüntülenmesi en iyi MRG ile olmaktadır⁽¹⁴⁾. Tanıda ve tedavinin planlanmasında, anamnez ve fizik muayenenin yanında direkt grafiler, siyalografi, US, BT ve MRG gibi radyolojik tetkiklerin rolü büyüktür. Parotis cerrahisi içerdiği fasiyal sinir nedeniyle ciddi komplikasyonlara yol açabilir. Bu nedenle operasyon öncesi hem klinik hem de radyolojik olarak daha titiz bir hazırlık yapılmalıdır⁽¹²⁾. Görüntüleme tetkikleri, tümörün lokalizasyonu, fasiyal sinir ve çevre dokularla ilişkisini ortaya koymasından çok önemlidir. Tükruk bezi tümörlerinde US çocuk ve gebe hastalarda ilk tercih olarak kullanılması gereken yöntemdir. Malign tükruk bezi tümörleri US'de düzensiz şekilli, sınırları tam olarak ayırt edilemeyen, hipoeoik, heterojen lezyonlar olarak izlenir. Mukoepidermoid karsinomun yüksek ve düşük grade olmak üzere iki formu vardır. Düşük grade mukoepidermoid karsinomlar düzgün yüzeyle homojen bir yapı gösterdiğinden US'de benign tümörlerden ayırt etmek zordur^(18,19). Yüksek grade mukoepidermoid karsinomlar ise US'de düzensiz sınırlı, tipik olarak heterojen eko gösteren ve sıklıkla nekrotik odaklar içeren kitleler olarak izlenir⁽²⁰⁾. Adenoid kistik karsinomların US bulguları benign tümörlerle karışabilir ve bu tümörler için tipik olan perinöral invazyon US'de saptanamaz⁽²⁰⁾. US'de tükruk bezinde multipl lezyon saptandığında reaktif inflamatuvar lenf nodları, warthin tümörü, rekürren pleomorfik adenom, lenfoma, metastaz, sarkoidoz, wegner granülomatosis düşünülmelidir⁽²⁰⁾. Doppler US tükruk bezi lezyonlarında kullanılan bir diğer görüntüleme tekniğidir. Ancak benign-malign ayrımı hakkında bilgi vermez⁽²⁰⁾. US rehberliğinde yapılan İİAB sonucu benign gelen ve süperfasiyal parotis lobunda yerleşen tümörlerde başka tetkike gerek yoktur⁽¹³⁾. Eğer İİAB sonucu malign gelirse BT veya MRG yapılmalıdır. US, parotis tümörlerinin gösterilmesinde sensitivitesi en yüksek teknik olmasına rağmen derin lob tümörlerinin ve büyük tümörlerin mediyal uzanımlarını göstermede mandibulanın görüntüyü engellemesi nedeniyle yetersizdir^(13,14). Kafa tabanını ve derin dokuları göstermede US'nin yetersiz olması nedeni ile BT ve MRG tetkikleri tercih edilmelidir⁽²¹⁾. BT ve MRG tümörlerin olası ekstrakapsüler veya perinöral yayılımı gibi çok önemli bilgiler vermektedir⁽²¹⁾. Parotis kitleleri için preoperatif dönemde hangi görüntüleme tetkiki veya tetkiklerinin yapılması konusunda ortak bir görüş yoktur. Ancak ucuz olması, kolay uygulanır oluşu, noninvaziv oluşu ve yüzeyle lob yerleşimli parotis kitlelerini değerlendirmede etkili olduğundan ilk görüntüleme yöntemi US olmalı-

dır. Derin lob yerleşimli tümörlerde ve maligniteden şüphelenildiğinde BT veya MRG tercih edilmelidir. MRG'nin parotis tümörlerini genel olarak BT'ye göre daha iyi gösterdiği kabul edilir. MRG parotis kitlelerine benzeyen masseter kas hipertrofinin ayırıcı tanısında da faydalıdır. Tümörün parotis derin lobundan mı yoksa yüzeyle lobdan mı kaynaklandığını belirlemede MRG'nin BT'ye üstünlüğü vardır⁽⁷⁾. Tümöral lezyon MRG'de tüm kesitlerde derin lobda izleniyorsa derin lob tümördür. Eğer tüm kesitlerde kitle ile derin lob arasında yağ seviyesi varsa kitle primer parafarengeal bölge tümördür. Benign tümörler iyi sınırlı görülürken, malign tümörler sınırları düzensiz, nekroz veya kalsifikasyon alanları içeren heterojen kitleler olarak izlenir. Nükleer sintigrafi/PET, pahalı, çok fazla zaman alan ve malign tümörleri benignlerden ayırt etmede yetersiz olduğu için tükruk bezi hastalıklarında pek kullanılan bir teknik değildir⁽¹⁴⁾. Görüntülemenin en önemli handikapı bulguların çoğu zaman nonspesifik olup ve benign-malign ayrımını çoğu kez kesin olarak yapamamasıdır.

BRANKİAL KLEFT KİSTLERİ

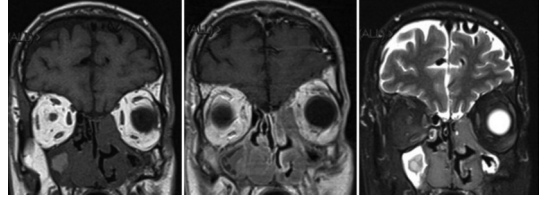
Brankial kleft kistleri baş-boyun bölgesinin benign-malign tm'lerinin (özellikle yassı hücreli kanser ve tiroid papiller Ca nekrotik metastazları) ayırıcı tanısında akılda tutulması gereken lezyonlardır. Brankial yapılar embriyonel hayatın 3 -7. haftaları arasında gelişen mezodermal arklar, bunları dıştan ayıran yarıklar ve içten ayıran keselerden oluşur. Her brankial arkın kendine ait arteri, siniri, kası ve hyalin kıkırdaktan oluşan iskelet yapısı mevcuttur. Brankial yarıklar geçici olarak bir boşluk halini alır ve daha sonra kapanırlar. Bu boşluğa His'in servikal sinüsü denir. Eğer bu boşluklar ortadan kalkmazsa doğumdan sonraki dönemde brankial kist olarak karşımıza çıkar. Brankial kleft kistleri ince duvarlı, unilaterale kistik kitlelerdir. Birinci brankial kleft kistleri seyrek ve parotisin alt kutbunda veya periauriküler bölgede düzgün, yuvarlak kitle olarak ele gelir⁽²²⁾. Bu kistler klinik karakteristik olarak parotis kitlelerine benzerler ve fasiyal sinir paralizisine neden olabilir⁽²³⁾. En sık olarak ikinci brankial kleft kistleri izlenir (tüm brankial kleft anomalilerinin % 95'i)⁽²⁴⁾. İkinci brankial kleft kistleri en sık olarak submandibüler aralıkta, sternokleidomastoid kas anteriorunda izlenir (Resim3). 3.ve 4.branksial kleft kistleri nadir olarak izlenir. US incelemede tipik olarak kistik yapıda görülürler. BT-MRG ile kiste ait değişiklikleri yansıtırlar. Enfekte olmaları durumunda duvarları kalınlaşır ve kontrast tutabilirler. Komplike olmaları durumunda solid-heterojen görünümde izlenebilirler. Medikal tedaviye dirençli olgularda cerrahi tedavi önerilmektedir.



Resim 3. 2.brankial kleft kisti tanılı 30 yaşında kadın hasta. Aksiyel kesitlerde sol SKM kası anteromedialinde, submandibüler gland posteriorunda T1A da izointens(a), T2A da hiperintens(b) görünümde tipik lokalizasyonda kistik homojen lezyon.

SİNONAZAL BÖLGE

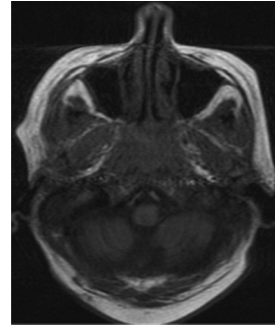
Sinonazal kanserler nadir görülen ve genellikle ileri evrelerde tanı konulan hastalıklardır. Sinonazal malignensilerde klinik belirtilerin değişken ve nonspesifik oluşu teşhiste önemli gecikmelere yol açmaktadır. En sık görülen şikayetler tek taraflı burun tıkanıklığı, burun akıntısı, ağrı ve burun kanamasıdır. Tanıda geçikmiş olgularda anosmi, visual bozukluk, kranial sinir felçleri^(2,4,5,6) görülebilir. Tüm baş-boyun kanserlerinin %3'ünü oluştururlar⁽²⁵⁾. Yassı hücreli karsinom nazal kavite ve paranasal sinüslerin en sık görülen neoplazisidir. Sinüsleri ve nazal kaviteyi dolduran kitlenin kemik destrüksiyonu oluşturması agresif patolojiyi gösterir. Sinüs duvarlarındaki destrüksiyon ve komşu yapılara agresif uzanım malignite açısından destekleyici bulgulardır. Sinonazal tümörlerde yaygın bir hastalık durumunda bile metastatik lenf adenopati ender olarak görülür⁽⁷⁾. Bu bölge patolojilerinde BT kemik yapıları göstermedeki üstünlüğü nedeniyle öncelikli inceleme yöntemidir. Tümör şüphesi durumunda benign-mukoperiostal kalınlaşmanın, tümöral yumuşak doku kalınlaşmasından ayırımının yapılması gerekmektedir. Bu tür durumlarda ise MRG BT 'ye göre üstündür. Benign sinonazal sekresyonlar T2 ağırlıklı imajlarda yüksel sinyal intensitesinde; paranasal sinüs tümörleri %95 oranında T2 ağırlıklı imajlarda ara sinyal intensitede izlenirler⁽⁷⁾. (Resim 4). MRG ve BT'de benign-malign tümör ayırımını dansite- intensite değişikliğine ve kontrastlanma özelliğine bakarak yapmak her zaman mümkün değildir. Kontrastlı BT ve MRG çalışması tümör sınırlarını daha doğru şekilde gösterebilir. Her iki görüntüleme yöntemi birbirini tamamlayıcı niteliktedir ve birlikte kullanılmaları değerlendirmeyi kolaylaştırmaktadır⁽⁷⁾.



Resim 4. Nazal lenfoma tanılı 45 yaşında erkek hasta. Koronal kesitlerde her iki maksiller sinüsü, etmoid hücreleri ve nazal kaviteyi dolduran infiltran görünümde T1A (a) görüntülerde hipointens, kontrast sonrası T1A görüntüde (b) heterojen kontrast tutan kitle görülmektedir. T2A koronal görüntüde (c) heterojen hiperintens karakterde ve bilateral maksiller sinüslerde inflamatuvar değişiklikler izlenmektedir.

NAZOFARENKS

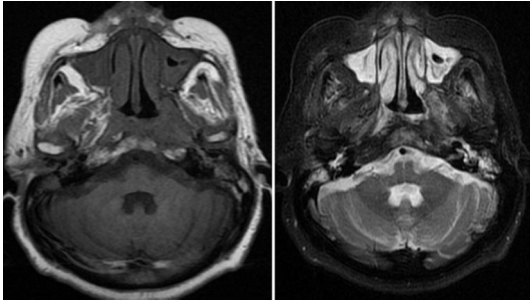
Nazofarenks kanserlerinin büyük çoğunluğunu yassı hücreli karsinomlar oluşturur. İkinci sırada lenfoma ve sarkom izlenir (Resim 5). Tümörlerin büyük çoğunluğu Rosen-Müller fossadan köken alır⁽⁷⁾. Nazofarengeal karsinom kranial yönde uzanarak kafa tabanı kemiklerini infiltre edebilir. Kafa tabanı erozyonu hastaların 1/3'den fazlasında izlenir ve kafa tabanı uzanımının prognostik önemi vardır.



Resim 5. Nazofarenks Lenfoma tanılı 60 yaşında kadın hasta. Aksiyel T1A sekansta nazofarenks hava sütununu ileri derecede daraltan, nazofarenks posterior duvarından kaynaklanıp retrofarengeal mesafeyi aşarak klivusa infiltrasyon gösteren malign karakterde kitle.

İntrakraniyal yayılım kemik kanallar yoluyla olur. Sıklıkla parafarengeal aralığın karşısına geçer ve çiğneme kaslarını infiltre eder. Tümörler submukozal yayılarak palatal kasları infiltre etme eğilimindedir. Kavernoöz sinüsü, juguler forameni ve posterior kranial fossayı tutarak sinir felçlerine neden olabilir. Baş-boyun tümörlerinin perinöral yayılımı sıklıkla trigeminal sinir dalları yoluyla olur. Etkilenen sinirlerde boyanma, ilgili kas grubunda atrofi ve nöral foramen ve kemik kanallarda genişleme izlenir⁽²⁶⁾. Nazofarengeal karsinomda servikal lenfadenopati sık olarak izlenir⁽⁷⁾. Hastaların büyük çoğunluğu servikal büyümüş lenfadenopati ile başvurur.

Bu bölge tümörleri nazal, otolojik, nöro-oftalmolojik bulgulara yol açabilir. Kulak-burun tıkanıklığı, burun kanaması, işitme kaybı, seröz otit (özellikle yaşlılarda) vb gibi durumlar hastalarda bulunabilir (Resim 6). Temporal kemik BT/MRG tetkiklerinde nazofarenksin dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi bu açıdan son derece önemlidir. Görüntüleme yöntemleri tümör sınırlarının belirlenmesinde ve tedavinin planlanmasında önemli rol oynar. BT'de tümör-kas ayrımı zor olabilir. MRG yüzeysel ve derin nazofarengeal dokuların gösterilmesinde, tümörün normal dokulardan ayrımında ve retrofarengeal ve derin servikal nodlarını daha detaylı analizinde BT'den üstündür⁽²⁷⁾.

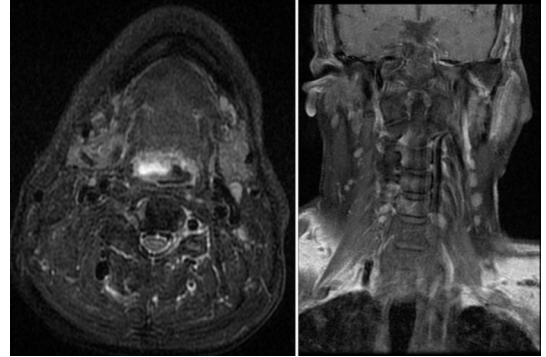


Resim 6. Resim 6. Nazofarenks Ca tanılı 57 yaşında erkek hasta. Bilateral torus tubarius ve parafarengeal mesafeye, solda kısmen mastikatoz mesafeye uzanan, Aksiyel T1A da hipointens (a) ve STIR sekansda heterojen kitle (b) görülmektedir. Bilateral lateral reses obstrüksiyonuna sekonder seröz otit ve mastoidit eşlik eden maksiller sinüslerde mukozal kalınlaşmalar izlenmektedir.

ORAL KAVİTE VE OROFARENKS

Oral kavite ve orofarenks lezyonlarında görüntüleme muayene ve endoskopiden sonra gerekli durumlarda kullanılmaktadır. Bu bölge malign lezyonlarının %90'dan fazlası yassı hücreli karsinomdur ve en sık olarak dudaktan kaynaklanır. Oral kavite ve orofarenksin yassı hücreli karsinomu sıklıkla orta yaşlı erkeklerde, özellikle kötü oral hijyene sahip ve sigara-alkol bağımlılığı öyküsü olanlarda görülür. Oral kavite ve orofarenks yassı hücreli karsinomlarının büyük çoğunluğu başlangıçta boyunda şişlik olarak belirir ve servikal lenf nodlarını tutar (resim 7). Bu nedenle tüm servikal lenf nodlarının muayene ve görüntüleme ile değerlendirilmesi gerekir. Oral kavite ve orofarenks tümörleri başlıca üç yolla yayılım gösterir. Bunlar direkt komşuluk, lenfatik drenaj ve nörovasküler yolla yayılımdır (28). Doğru TNM evrelemesi için bu üç yolun değerlendirilmesi gerekir. Perinöral yayılımın görüntüleme özelliği foraminal genişleme ve nöral foramendeki normal yağ dokusunun kaybolmasıdır. Sınırlar kontrastlı MRG'de kalınlaşmış olarak izlenirler, BT ise perinöral yayımı

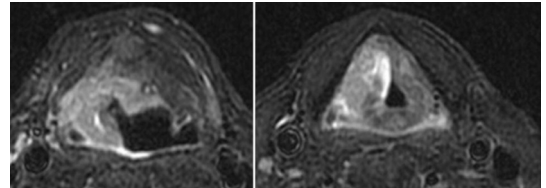
göstermez^(29,30). Bunun dışında BT ve MRG bu bölge tümörlerinde birbirinin tamamlayıcısı olarak vazife görür.



Resim 7. Dil kökünde tümör bulunan 55 yaşında erkek hasta. Aksiyel STIR sekans (a) dil kökünde sağda hiperintens lezyon. Koronal T1A Fat Sat sekans (b) her iki boyun yarısında çok sayıda lenfadenopati mevcuttur.

LARENKS

Larenks kanserlerinin büyük çoğunluğu yassı hücreli kanserdir. Larenks kanserlerinde tedavi yöntemleri radyoterapi, kemoterapi, cerrahi ve bunların kombinasyonu şeklindedir. Erken dönemde ses koruyucu cerrahi ve geç dönemde total larenjektomi temel tedavi seçenekleridir⁽⁷⁾. Tümör varlığı için kullanılan kriterler; kitle varlığı, yumuşak doku kalınlaşması, kontrastla boyanma, yağ dokusunun infiltrasyonudur (Resim 8). Larenks kanserlerinin kesitsel incelenmesinde BT ve MRG temel yöntemlerdir. İletişim kurabilen hastalarda MRG optimal inceleme yöntemi gibi görülmektedir⁽⁷⁾.



Resim 8. 48 yaşında erkek hastada supraglottik - glottik yerleşimli larenks Ca. Aksiyel STIR sekanslarda sağ piriform sinüsü, ariepiglottik foldu ve epiglotu tutan, sağda yumuşak dokuya uzanan, kısmen retrofarengeal mesafeye uzanan, sağda belirgin bilateral vokal kordları tutan hiperintens görünümde kitle lezyon (a,b). Kitle tiroid kartilaja invazyon göstermektedir.

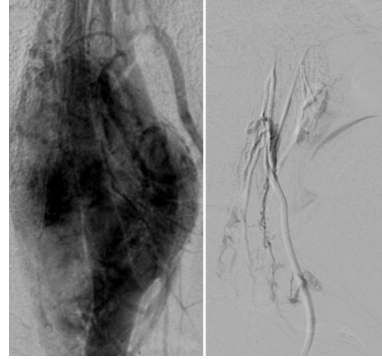
Ancak bu bölgede sık hareket varlığı (yutkunma-öksürme) nedeniyle BT sık tercih edilen bir yöntemdir. Kitle uzanımı, kıkırdak infiltrasyonu ve nodal metastaz varlığı da aynı anda değerlendirilebilmektedir. Multidektör BT ile çok kısa sürede üç boyutlu rekonstrüksiyonlar ve sanal endoskopik incelemeler yapılabilmektedir. Sanal endoskopi anestezi verilemeyen kişilerde cerrahiye katkı sağlamaktadır⁽³¹⁾. MRG'nin

yumuşak doku kontrastı BT'den daha yüksektir. Yüksek rezolüsyonlu BT'nin ise uzaysal çözümleme gücü MR'dan daha iyidir. Her iki yöntem de tümör dokusu ve onu çevreleyen inflamatuvar dokuyu ayırt edemez. Ayrıca küçük mukozal tümör odakları tespit edilemeyebilir veya inflamatuvar değişiklikler tümör yayılımını normalden daha fazla gösterebilir. BT ve MRG mukozal detayı göstermez ancak submukozal yayılımı gösterebilir. Kıkırdak invazyonunu değerlendirmede BT ve MRG belirgin farklılık gösterir. MRG kıkırdak invazyonunu değerlendirmede BT'den daha duyarlıdır⁽⁷⁾. Bu nedenle parsiyel larenjektomi girişimi öncesi larenksin değerlendirilmesinde MRG en uygun yöntem gibi görünmektedir. Larenks kıkırdaklarının ossifikasyon paternlerindeki değişiklik nedeniyle, BT genellikle erken dönem kıkırdak invazyonunu saptayamaz. İleri derecede kıkırdak invazyonu BT ile saptanabilir. Tüm kıkırdakların tümöral invazyonu açısından erozyon ve lizis, spesifik kriterlerdir⁽⁷⁾. Kıkırdak infiltrasyonu MRG de sinyal değişiklikleri ve kontrast tutulumuna neden olur. MRG'nin kıkırdak invazyonunda bazı vakalarda yanlış pozitif sonuçlar vermesi nedeniyle gerekli durumlarda incelemeye mutlaka BT eklenmelidir^(32,33).

PARAGANGLİOMALAR (GLOMUS TÜMÖRLERİ)

Paragangliomalar otonom sinir sisteminin ekstraadrenal paraganglionlarından köken alan yavaş büyüyen, büyük çoğunluğu benign, nadir olarak malign transformasyon gösteren oldukça vasküler nöroendokrin tümörlerdir⁽³⁴⁾. Histolojik olarak sekretuar yapılar içermelerine rağmen çoğunlukla nonfonksiyone tümörlerdir⁽³⁵⁾. Baş ve boyun tümörlerinin %0,6'sını paragangliomalar oluşturur. Glomus tümörleri buldukları bölgeye adlandırılırlar (glomus Jugulare, glomus karotikum, glomus vagale, glomus timpanikum, glomus jugulotimpanikum). Paragangliomaların çoğunluğu glomus karotikum ve glomus jugulare tümörüdür. Glomus vagale ve timpanikum tümörleri daha nadir görülür. Baş-boyunda çok farklı lokalizasyonlarda glomus tümörü görülebilir. Glomus tümörleri sıklıkla ağrısız, yavaş büyüyen kitle veya nörotojik semptomlarla başvururlar⁽³⁶⁾. Glomus tümörleri 40–60 yaş arasında daha sık görülmektedir. Kadınlarda erkeklere göre 3 kat daha sık görülür. Ailesel ve sporadik formları bilinmektedir⁽³⁷⁾. Multipl olanların ailesel olma eğilimi daha fazladır. Multipl paragangliomalar olguların %10-50'sinde görülür⁽³⁸⁾. Glomus jugulare tümörleri orta kulağa uzanım gösterdiklerinde pulsatil tinnitus ve sağırılığa yolçabilir. Juguler foramen tutulumuna bağlı olarak sinir felçlerine neden olabilirler (9.10.11.12.sinir

felçleri). Ayrıca Horner sendromuna yol açabilirler. BT incelemesinde juguler foramende genişleme ve kemik konturlarda erozyon ilk bulgular olabilir. Glomus karotikum tümörleri için internal ve eksternal karotid arteri ayrılarak karotid bifurkasyonu genişletmeleri tanı açısından son derece önemlidir (Resim 9). Glomus vagale tümörleri ise karotid arterin arkasında izlenirler. Karotid bifurkasyonda ayrılmaya yol açmazlar. Glomus vagale vocal kord paralizisi relatif olarak sık görülür. Glomus timpanikum orta kulağın en sık primer tümörüdür. Glomus timpanikum hastalarında pulsatil tinnitus ve işitme kaybı izlenir. Glomus timpanikum en sık glossofaringeal sinirin timpanik dalı (Jacobson siniri) ve nadiren de vagus sinirinin aurikuler dalından (Arnold siniri) köken alır⁽³⁹⁾. Baş-boyun paragangliomalarının malign transformasyon yüzdesi diğer vücut bölgelerinin paragangliomalarının malign transformasyon yüzdesi ile yaklaşık aynı olup %2–13 arasında değişmektedir⁽⁴⁰⁾.



Resim 9. Glomus karotikum tanılı 43 yaşında kadın hasta. DSA görüntüsünde Karotis bifurkasyonuna yerleşmiş, bifurkasyonda itilmeye neden olan belirgin hipervasküler kitle (a). Embolizasyon sonrası DSA görüntüsünde kitlenin tama yakın devaskularize hale geldiği izleniyor (b).

En çok malign transformasyon glomus vagale de görülürken en az malign transformasyon ise ailesel ve jugulotimpanik formlarında görülür⁽⁴¹⁾. Glomus tümörlerinin akciğer, kafatası, vertebra, kalp, akciğer, pankreas, lenf nodları, plevra, dura ve deriye metastatik yayılımı tanımlanmıştır. Rekürrens ve lokal invazyon yaygındır⁽⁴²⁾. Tanıda doppler US, BT - MR, BT- MR Anjiyografi, DSA (Digital Substraksiyon Anjiyografi) kullanılır. Kemik patolojilerini göstermede genellikle BT tercih edilir. Paragangliomaların tanı ve tedavi planmasında MRG ve DSA'nın rolü çok önemlidir. MRG'de T1A ve T2A sekanslarda tuz-biber görünümü izlenir. Ancak bu görünüm patognomonik değildir. Başka hipervasküler tümörlerde de görülebilir. Küçük glomus tümörlerinde görülmeyebilir. Kontrastlı incelemelerde hipervasküler tümör olması nedeniyle yoğun kontrast tutarlar. Glomus tümörleri anjiyografide oldukça belirgin boyanan, geniş

arteryel besleyicileri ve erken drene eden venleri izlenen hipervasküler tümörler şeklinde görülürler. En sık olarak assendan farengeal arterden beslenirler⁽⁴²⁾. Anjiyografi preoperatik embolizasyon ve girişimsel işlem öncesi tümörün vasküler kanlanma haritasını ortaya çıkarmak için gereklidir. Ayırıcı tanıda juguler schwannom, bran-kiyal kist, parotis bezi tümörü, nörofibroma, hipervasküler kemik metastazları (Hipernefroma, Tiroid kanseri vb) ,meningioma, vasküler malformasyonlar, normal anatomik varyasyonlar (aberran internal karotid arter, asimetrik juguler fossa, yüksek veya dehiscent jugüler bulb), juguler trombus göz önünde bulundurulmalıdır. Glomus tümörlerinin tedavisinde üç alternatif yol vardır. Embolizasyon, radyoterapi ve cerrahi. Glomus tümörlerinde esas tedavi yaklaşımı süperselektif embolizasyon sonrası cerrahi eksizyondur^(43,44). Yaşlı ya da inoperabl vakalarda radyoterapi uygulanabilir.

EVRELEME İÇİN GÖRÜNTÜLEME

Boyunda kitle tüm yaş gruplarında görülebilen bir durumdur. Ayırıcı tanıya gidebilmek için detaylı anamnez alınmalı, tam bir baş boyun muayenesi yapılmalıdır. Gerekli durumlarda endoskopik olarak nazal kavite, nazofarenks, orofarenks, hipofarenks ve larenks görüntülenmeli, tüm biokimyasal-serolojik testler ve radyolojik görüntüleme yöntemleri yapılmalıdır. Ayırıcı tanıda çok sayıda hastalık olmakla beraber esas olarak konjenital, inflamatuvar ve neoplastik nedenler göz önünde bulundurulmalıdır^(45,46). Özellikle mikobakteriyel -granülomatöz enfeksiyonlar, tularemi, kedi tırmığı hastalığı gibi ciddi lenf adenopatilere neden olan patolojiler metastatik lenf nodlarının ayırıcı tanısında göz önünde bulundurulmalıdır. Supraklavikuler yerleşimli kitlenin (Virchow nodülü), klavikula hatta diafragma altı bir primerin metastazi olma ihtimali yüksektir. Bu durumda tüm gastrointestinal sistem, trakeobronşial sistem, meme, genitoüriner sistem ve tiroid primer tümör kaynağı olarak açısından araştırılmalıdır. Servikal lenf nodlarının durumu, tümör ile ilişkili en önemli prognostik faktör olduğundan, optimal bir tedavinin planlanması için tutulan lenf nodlarının tam olarak değerlendirilmesi gerekir. Bir meta analiz çalışması lenf nodu metastazlarını göstermede BT, MRG, US ve özellikle US eşliğinde iğne biopsi'nin palpasyona göre üstün olduğunu göstermiştir⁽³⁾.

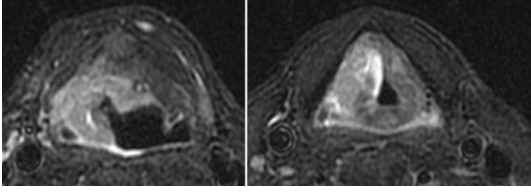
1999 yılında boyun lenf nodu seviyeleri için görüntüleme tabanlı bir sınıflandırma sistemi önerilmiştir⁽⁴⁷⁾. Bu sınıflandırma sistemi hem klinik ve hem radyolojik çalışmalarda uygulanabilmekte ve disiplinler arası ortak dilin kullanılmasına imkan sağlamıştır. Bu sınıflandırmaya göre her bir boyun yarısı süperiorda submental-

submandibüler bölgeden inferiorda manibrium sterni bölgesine kadar 7 anatomik seviyeye ayrılmıştır. Baş-boyunda çeşitli lenf nodu sınıflandırmaları mevcut olup görüntüleme tabanlı sınıflandırma bazı avantajları nedeniyle ön plana çıkmıştır. Avantajları kısaca özetlenecek olursa; baş- boyun kanseri hastalarının çoğunun primer tümör ve nodal yayılımının belirlenmesi için BT-MRG ile değerlendirilmesi, görüntülemenin klinik olarak sessiz lenf nodlarını tesbit etmesi ve anatomik referans noktalarını en doğru şekilde saptamasıdır. Lenf nodlarının hangi düzeyde olduğu, büyüklüğü, şekli, iç yapısı benign-malign lenf nodlarını ayırt etmede işe yarayabilir. Genel olarak düzey 1-2 de 1.5cm'den, diğer düzeylerde 1cm'den büyük olduğunda lenf nodları patolojik boyutta olduğu kabul edilir. Lenf nodlarının metastaz yönünden değerlendirilmesinde internal heterojenite-nekroz gelişimi, şekil gibi kriterler kullanılabilir (Metastatik lenf nodları genelde yuvarlak şekillidir). Gizli metastatik lenf nodlarının saptanması en önemli prognostik kriterdir. PET ve PET-BT gizli lenf nodu metastazlarını göstermede başarılı olmasına rağmen elektif hasta tedavisinde hala yeterince güvenilir değildir⁽²⁾. Bu yüzden diğer görüntüleme yöntemleri ile birlikte değerlendirilmelidir. Yeni yüksek rezolüsyonlu MRG sekansları ve spesifik kontrast ajanlar lenf nodu görüntülemesinde yeni imkanlar sunmaktadır. Difüzyon ağırlıklı MRG ile yapılan ADC ölçümlerinde benign lenf nodlarının malign lenf nodlarına göre daha yüksek ADC değerlerine sahip olduğu anlaşılmıştır. Ancak metastatik lenf nodlarında nekroz olması durumunda ADC değerleri yüksek olabilmektedir. Bu nedenle difüzyon ağırlıklı sekanslar konvansiyonel MRG sekansları ile birlikte değerlendirilmelidir⁽²⁾. Tablo2'de bir çalışmada servikal lenf nodu metastazları için farklı görüntüleme yöntemlerinin duyarlılığı ve özgüllüğü verilmiştir⁽⁴⁸⁾.

TEDAVİ SONRASI GÖRÜNTÜLEME

Cerrahi sonrası meydana gelen deforme boyun anatomisi nedeniyle görüntüleme ile postoperatif değişiklikleri rezidü-rekürrens tümörden ayırt etmek oldukça zordur (Resim 10). Tedavi sonrası izlemde amaç tümör rekürrensini erken belirlenmesi ve tedavi komplikasyonlarının saptanmasıdır. Bir çalışmada baş-boyun kanseri hastalarında tedavi sonrası ilk iki yılda % 76 ve üçüncü yıl içinde % 11 oranında rekürrens bildirilmiş olup hastaların %61'inde rekürrens ile ilişkili semptomlar meydana gelmiş %39'unda ise herhangi bir semptom tespit edilmemiştir. Bu nedenle baş- boyun kanseri hastalarının tedavi sonrası ilk 3 yılda düzenli ve sık olarak kontrol edilmeleri önerilmektedir⁽⁴⁹⁾. Başka bir çalışmada takip süresince ağırlık ve kilo kaybının rekürrens açığı

sından kullanışlı bir belirteç olduğu ve bu iki şikayet durumunda hastaların rekürrens açısından tetkik edilmesi önerilmiştir^(50,51).



Resim 10. Nüks larenks Ca tanımlı opere 34 yaşında erkek hasta. Aksiyel STIR sekansta operasyona sekonder larenks hava sütünü sağa deviyi. Postoperatif değişiklikler ve larenks sol yan duvarında nüks kitleye ait görünüm (a,b) izleniyor.

Cerrahi sonrası endoskopik muayene çok daha kolay olduğundan, rekürrensi ortaya koyma açısından görüntülemenin gerekliliği tartışmalıdır. Semptomatik veya endoskopik olarak nüks saptanmış hastalarda görüntüleme seçilmelidir. Endoskopide izlenmeyen ancak klinik olarak şüphelenilen derindeki rekürrenslerin belirlenmesinde de görüntüleme kullanılabilir. Radyasyon tedavisi sonrası oluşan skar formasyonu ve mukozal kanamalar endoskopiye engel oluşturur. Endoskopi submukozal lezyonları göremeyebilir. Görüntüleme özellikle bu grup hastalarda da önemlidir. Genel olarak takip görüntülemelerde ileri evre tümör durumunda, rekürrens için düşük klinik şüphe varlığında, nonspesifik şikayetlerde veya palpabl kitle yok ise FDG PET tercih edilir. Palpabl kitle saptanmış ya da biopsi ile kanıtlanmış tümör varlığında ise MRG kullanılır⁽⁷⁾. Tümör dokusu-fibrozis ayrımı BT ile net olarak yapılamayabilir. MRG bu konuda BT'den üstündür. Skar dokusu kontrast tutmaz. Tümör dokusu ise genellikle T2 ağırlıklı incelemede hiperintens izlenir ve kontrast tutar. Ancak rekürren tümör-skar ayrımı MRG ile de net yapılamayabilir⁽⁷⁾. MRG tümörün yumuşak doku yayılımını saptamada BT'ye üstündür. Kortikal erozyon BT'de daha güvenilir olarak izlenmekte ancak kemik iliği infiltrasyonunu MRG daha iyi göstermektedir. MRG rekürrensin değerlendirilmesinde temel görüntüleme yöntemidir. Radyasyon fibrozisi-tümör ayrımında sınırlı olmakla birlikte submukozal infiltrasyonun, kafa tabanı, kemik iliği infiltrasyonu ve intrakraniyal yayılımı göstermede MRG BT'ye belirgin üstündür⁽⁷⁾. Tedavi sonrası erken dönemde elde edilecek bir temel görüntüleme sonraki değişikliklerin karşılaştırılarak değerlendirilmesini sağlar. Bu görüntülemenin cerrahiden 2 ay, radyoterapiden ise 4-6 hafta sonra yapılması önerilmektedir⁽⁵²⁾. Rekürrens yönünden riskli hastalar 3-6 ay aralarla kesitsel incelemeler ile takip edilmeli ve tedavi sonrası elde edilmiş ilk filmlerle karşılaştırılmalıdır. Radyoloji uzmanı hastanın kliniği ve aldığı tedaviler, yapılan operasyonlar ko-

nusunda tam bir bilgi sahibi olmalıdır. Tam bir klinik ve radyolojik değerlendirmeden sonra yazılan raporlarda hastalığın stabil olup olmadığı, progresyon-regresyon gösterip göstermediği mutlaka belirtilmelidir.

Sonuç olarak baş boyun bölgesi karmaşık anatomik yapısı ve çok farklı patolojiler nedeniyle farklı görüntüleme yöntemlerinin tanı, tedavide ve takipte kullanıldığı bir bölgedir. Görüntüleme yöntemleri bu bölgede muayenenin tamamlayıcısıdır. Uygun görüntüleme yöntemlerinin kullanılması ve multidisipliner yaklaşım baş-boyun bölgesi tümörlerinin tanı, tedavi ve takibinde en uygun yaklaşım olarak görülmektedir.

KAYNAKLAR

1. www.cancer.net.22.02.2013
2. de Bree R, Castelijns JA, Hoekstra OS, Leemans CR. Advances in imaging in the work-up of head and neck cancer patients. *Oral Oncol* 2009; 45: 930-935
3. de Bondt RB, Nelemans PJ, Hofman PA, Casselman JW, Kremer B, Engelshoven JM, Beets-Tan RG. Detection of lymph node metastases in head and neck cancer: a meta-analysis comparing US, USgFNAC, CT and MR imaging. *Eur J Radiol* 2007;64: 266-272
4. Shah GV, Fischbein NJ, Patel R, Mukherji SK. Newer MR imaging techniques for head and neck. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2003; 11: 449-469
5. Vanden Brekel MW, Castelijns JA, Stel HV, Luth WJ, Valk J, van der Waal I, Snow GB. Occult metastatic neck disease: detection with US and US-guided fine-needle aspiration cytology. *Radiology* 1991; 180: 457-461
6. Özbek S. Boyun Bölgesinde Ultrasonografi. Akan H. Baş ve Boyun Radyolojisi 1. baskı. Ankara: Medikal&Nobel 2008: 463-515
7. Parlak M. Baş-Boyun Kanserlerinde Radyolojik değerlendirme. Baş-Boyun Kanserleri. Kayihan Engin-Levent Erişen. Nobel Tıp Kitabevleri. 2003: 61-95
8. Hermans R, De Keyzer F, Vande caveye. V. Imaging Techniqu es. In: Baert. A L, Sartor. K, eds. *Head and Neck Cancer Imaging*. Berlin, Heidelberg: Springer 2012:31-42
9. Som PM. The present controversy over the imaging method of choice for evaluating the soft tissues of the neck. *Am J Neuroradiol* 1997; 18: 1869-1872
10. Nemzek WR, Hecht S, Gandour-Edwards R, Donald P, McKenna K. Perineural spread of head and

- neck tumors: how accurate is MR imaging? *Am J Neuroradiol* 1998; 19: 701–706
11. Phuttharak W, Somboonporn C, Hongdomnern G. Diagnostic performance of gray-scale versus combined gray-scale with colour doppler ultrasonography in the diagnosis of malignancy in thyroid nodules. *Asian Pac J Cancer Prev* 2009; 10: 759–764
 12. Koyuncu M, Seşen T, Akan H, İsmailoğlu AA, Tanıyeri Y, Tekat A, Unal R, İncesu L. Comparison of computed tomography and magnetic resonance imaging in the diagnosis of parotid tumors. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; 129: 726–732
 13. Eracleous E, Kallis S, Tziakouri C, Blease S, Gourtsiannis N. Sonography, CT, CT sialography, MRI and MRI sialography in investigation of the facial nerve and the differentiation between deep and superficial parotid lesions. *Neuroradiology* 1997; 39: 506–11
 14. Burke CJ, Thomas RH, Howlett D. Imaging the major salivary glands. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2011; 49: 261–269
 15. Urquhart A, Hutchins LG, Berg RL. Preoperative computed tomography scans for parotid tumor evaluation. *Laryngoscope* 2001; 111: 1984–1988
 16. Lee YY, Wong KT, King AD, Ahuja AT. Imaging of salivary gland tumours. *Eur J Radiol* 2008; 66: 419–436
 17. Arda HN, Tuncel Ü, İkinçioğulları A, Yılmaz YF, Ünal A. Parotis kitleleri ve tedavi yaklaşımlarımız. *K.B.B. ve BBC Dergisi* 2002; 10: 48–51
 18. Orloff LA, Hwang HS, Jecker P. The role of ultrasound in the diagnosis and management of salivary disease. *Operative Techniques in Otolaryngology* 2009; 20: 136–44
 19. Koischwitz D, Gritzmann N. Ultrasound of the neck. *Radiol Clin North Am* 2000; 38: 1029–1045
 20. Gritzmann N, Rettenbacher T, Hollerweger A, Macheiner P, Hübner E. Sonography of the salivary glands *Eur Radiol* 2003; 13: 964–975
 21. Som PM, Brandwe in MS. Salivary Glands: Anatomy and Pathology. In: Som PM, Curtin HD, eds. *Head and Neck Imaging 4th ed.* St Louis, MO: Mosby; 2003 :2005–133
 22. Coppens F, Peene P, Lemahieu SF. Diagnosis and differential diagnosis of branchial cleft cysts by CT scan. *J Belge Radiol* 1990; 73: 189–196
 23. Telander R, Deane S. Thyroglossal and branchial cleft cysts and sinuses. *Sur Clin North Am* 1977; 57: 779–791
 24. Vogl T. Hyphopharynx, larynx, thyroid and parathyroid. In: Stark D, Bradley W, eds. *Magnetic resonance imaging, 2nd ed.* St Louis, Mo: Mosby-Yearbook. 1992; 1184–1243.
 25. Karıcı B, Günhan Ö, Bilgen C et al: Paranazal sinüslerin malign tümörleri. *KBB İhtisas Dergisi* 2001; 8:146–151
 26. Ashraf Salah Seleem. Skull base tumors: assessment of intracranial extension. *International congress series* 2003; 43–144
 27. Dilan WP, Mills CM, Kjos B, et al. Magnetic resonance imaging of the nasopharynx. *Radiology* 152: 731–38 1984
 28. Mukherji SK, Castelijns J, Castillo M. Squamous cell carcinoma of the oropharynx and oral cavity: how imaging makes a difference. *Semin Ultrasound CT MR* 1998; 19: 463–475
 29. Laine FJ, Braun IF, Jensen ME, Nadel L, Som PM. Perineural tumor extension through the foramen ovale: evaluation with MR imaging. *Radiology* 1990; 174: 65–71
 30. Hudgins PA. Contrast enhancement in head and neck imaging. *Neuroimaging Clin N Am* 1994; 4: 101–115
 31. Triglia JM, Nazarian B, Sudre –Levilian I, et al. Virtual Larynotracheal endoscopy based on geometric surface modeling using spiral computed tomography data. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2002; 111: 36–43
 32. Zbaren P, Becker M, Laeng H. Pretherapeutic staging of laryngeal cancer: clinical findings, computed tomography and magnetic resonance imaging versus histopathology. *Cancer* 1996; 77: 1263–1273
 33. Zbaren P, Becker M, Laeng H. Staging of laryngeal cancer: endoscopy, computed tomography and magnetic resonance imaging versus histopathology. *Eur Arch Otolaryngol* 1997; 254: 117–122
 34. Pellitteri PK, Rinaldo A, Myssiorek D, Gary Jackson C, Bradley PJ, Devaney KO, et al. Paragangliomas of the head and neck. *Oral Oncol* 2004; 40: 563–575
 35. Manolidis S, Shohet JA, Jackson CG, Glasscock ME III. Malignant glomus tumors. *Laryngoscope* 1999; 109: 30–34

36. 3. Lustrin ES, Palestro C, Vaheesan K. Radiographic evaluation and assessment of paragangliomas. *Otolaryngol Clin North Am* 2001; 34: 881–893
37. Ridgetid BA, Brewster DC, Darling RC, Cambria RP, LaMuraglia GM, Abbot WM. Familial carotid body tumors: incidence and implications. *Ann Vasc Surg* 1993; 7: 190–194
38. Van der Mey AGL, Jansen JC, Van Balen JM. Management of carotid body tumors. *Otolaryngol Clin North Am* 2001; 34: 907–911
39. O'Leary MJ, Shelton C, Giddings NA, Kwartler J, Brackmann DE. Glomus tympanicum tumors: a clinical perspective. *Laryngoscope* 1991; 101: 1038–43
40. Barnes L, Taylor SR. Carotid body paragangliomas: a clinicopathologic and DNA analysis of 13 tumors. *Arch Otolaryngol Head and Neck Surg* 1990; 116: 447–453
41. Hodge KM, Byers RM, Peters LJ. Paraganliomas of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head and Neck Surg* 1988; 114: 872–877
42. Rao AB, Koeller KK, Adair CF. From the archives of the AFIP. Paragangliomas of the head and neck: radiologic-pathologic correlation. *Armed Forces Institute of Pathology. Radiographics* 1999; 19: 1605–1632
43. Saatçi M, Sanlıdilek U, Cuhruk Ç, Aktürk T, Yılmaz O. Preoperative superselective embolization in vascular benign, head and neck tumors. *Proceedings of the XV World Congress of ORL, Head & Neck Surgery, İstanbul, 1092–1095, 1993*
44. Young NM. Superselective embolization of glomus jugulare tumors. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1988; 97: 613–620
45. Osma U, Cureoglu S, Yaldiz M et al. Castleman's disease (giant lymph node hyperplasia) of the neck: a case report. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2001; 258: 42–44
46. Ahmadi SA, Tavakoli H, Samadi N. Neck mass as the first presentation of testicular choriocarcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2006; 263: 290–292
47. Som P, Curtin H, Mancuso A. An imaging-based classification for the cervical nodes designed as an adjunct to recent clinically based nodal classifications. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1999; 125: 388–396
48. Adams S, Baum RP, Stucken ST, Bitter K, Hör G. Prospective comparison of 18F-FDG PET with conventional imaging modalities (CT, MRI, US) in lymph node staging of head and neck cancer. *Eur. J. Nucl. Med* 1998; 25: 1255–1260
49. Boysen M, Lovdal O, Tausjo J, Winther F, Newell R, Ziegler L, et al. The value of follow-up in patients treated for squamous cell carcinoma of the head and neck. The information needs of head and neck cancer patients prior to surgery. *Eur J Cancer* 1992; 28: 426–430
50. Smit M, Balm AJ, Hilgers FJ, Tan IB. Pain as sign of recurrent disease in head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2001; 23: 372–375
51. Nguyen NP, Sallah S, Karlsson U, Antoine JE. Combined chemotherapy and radiation therapy for head and neck malignancies: quality of life issues. *Cancer* 2002; 94: 1131–1141
52. Som PM, Lawson W, Urken ML. The post treatment neck: clinical and imaging considerations. In: Som PM, Curtin HD, eds. *Head and neck imaging, 4th ed.* St. Louis, MO: Mosby; 2003: 2239–2272

BAŞ-BOYUN KANSERLERİNDE PET-BT'NİN ROLÜ

Dr. Mehmet Aydın, Dr. Ezgi Başak Erdoğan

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı

ÖZET

Baş-boyun kanserlerinde PET-BT evreleme ve tedavi planlamadan, tedavi yanıtının değerlendirilmesine, nüks araştırılması, metastaz ve ikinci primer kanser gelişiminin izlenmesi ve boyunda karsinom metastazı saptanan hastalarda primer tümörün araştırılmasına kadar değişik endikasyonlarla yaygın olarak kullanılmaktadır. PET-BT'nin evrelemedeki en önemli rolü servikal lenf nodu tutulumunun gösterilmesi ve uzak metastaz ile ikinci primer tümörün dışlanması/tespit edilmesidir. Bunun yanında tedavi yanıtının değerlendirilmesinde anatomik görüntüleme yöntemlerine üstün olup yüksek negatif öngörü değerine sahiptir. En önemli limitasyonları enflamasyona ve benign lezyonlara bağlı yanlış pozitiflik ve okült hastalığa bağlı yanlış negatiflikleridir. Ayrıca PET-BT radyoterapi planlamaya katkıda bulunmakta ve prognostik veriler sağlamaktadır.

Anahtar kelimeler: Baş-boyun kanseri; PET-BT; 18F-Florodeoksiglukoz

Giriş

18F-Florodeoksiglukoz (FDG) Pozitron Emisyon Tomografi-Bilgisayarlı Tomografi (PET-BT) hibrit görüntüleme yöntemi günümüzde onkolojik hastalıklarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Temel prensibi; kanser hücrelerinde fazla glukoz kullanımı ve bu durumun pozitron yayan radyonüklit ile işaretli bir glukoz analogu olan 18F-FDG ile görüntülenmesine dayanmaktadır.

Baş-boyun kanserleri dünyada en sık görülen kanserler arasında 6. sırada yer almaktadır. Yaklaşık %90'ı skuamöz hücreli karsinom histopatolojisine sahiptir. Hastalığın prognozu erken evrede (T1-2N0M0) tespit edildiğinde oldukça iyidir. Ancak ilk tanı anında olguların yaklaşık yarısına yakınında lenf nodu metastazı ve yaklaşık %10'unda uzak metastaz bulunmaktadır. Bununla birlikte bu hastalarda ikinci primer tümör görülme

sıklığı fazladır. PET-BT lenf nodu metastazı ve uzak lezyon tespitinde yüksek duyarlılığa sahiptir. Ayrıca PET-BT boyun metastazı ile başvuran ancak konvansiyonel yöntemlerle primeri saptanamayan tümörlerde hastaların yaklaşık dörtte birinde primer tümörü tespit edebilmektedir.^{1,2}

PET-BT hem hastalığın evresinin hem de radyoterapi planlama alanının değişmesine yol açarak tedaviyi etkilemektedir. Ayrıca tedavi başarısızlığı ve nükslerin kaynağı olan hipoksik alanın belirlendiği radyofarmosötiklerle bu alanlara daha yüksek radyoterapi dozlarının uygulanması sağlanabilmektedir. 1-4 Tedavi sonrası anatomik yapının değişmesi nedeniyle bu hastalarda morfolojik görüntüleme yöntemleri PET-BT kadar başarılı olamamaktadır. Ancak FDG'nin tümöre özgül olmaması ve enflamatuvar hücrelerde de tutulması nedeniyle yanlış pozitif sonuçlar görülebileceği gibi diğer taraftan mikroskopik/okült düzeydeki tümörün tespiti de mümkün olmayacağından yanlış negatif sonuçlarla karşılaşılabilir.^{1,2}

Baş-boyun kanserlerinde prognoz kriterleri histopatolojik alt grup ve lenf nodu metastazıdır. Bunlara ek olarak bu tümörlerin prognozunu tahmininde PET-BT'de FDG tutulum seviyesi yeni bir ölçüt olarak tanımlanmıştır. Primer tümörde ve bazı çalışmalarda lenf nodunda standart tutulum değeri (SUV) ve metabolik tümör hacmi (MTV) yüksek seviyelerde olan hastalarda prognoz kötü seyrettiği bildirilmiştir.^{1,2}

Radyofarmosötikler

18F-2-Floro-2-Deoksi-Glukoz. Rutin PET-BT çalışmalarında en çok kullanılan radyofarmosötik bir glukoz analogu olan 18F-florodeoksiglukozdur (18F-2-floro-2-deoxy-glucose=FDG). Tutulum mekanizması kanser hücrelerinde yüksek mitotik aktivite nedeniyle oluşan hızlı hücre proliferasyonu ve neticesinde glukoz kulla-

nımının artması prensibine dayanmaktadır. Kanser hücrelerinde glukoz metabolizmasının artmasıyla orantılı olarak transmembran taşıyıcı protein (GLUT) reseptörleri (özellikle GLUT-1) ekspresyonu ile glukoz ve FDG fosforilasyonunu sağlayan heksokinaz enzimi seviyesi artar. FDG-6-fosfat glikoliz yolağına giremez ve hücrede birikerek tümör dokusunun görüntülenmesine olanak verir.¹

Hipoksi. En yaygını 18F-Floromizonidazol (FMISO) olmak üzere tümör hipoksisini değerlendirmek için birçok PET-BT radyofarmasötiti kullanılır. Hızlı büyüyen tümörlerde oksijen ihtiyacı kan ve doku difüzyonundan sağlanan miktarı aştığından hipoksi oluşur. Tümörün anoksik merkezleri tipik olarak hücre ölümü ve nekroza gider ve ara zonda hipoksi hücre büyümesi ve bölünmesini inhibe ettiğinden sıklıkla adaptif değişikliklere yol açar. Tümör hipoksisini tümör progresyonu ve tedavi direncinde anahtar role sahiptir. FMISO hücreye pasif difüzyonla girer ve hipoksik koşullarda hücredeki makromoleküllere bağlanan yüklü moleküller oluşturur; nekroz alanlarında ise birikmez. Hipoksik hücreler iyonize radyasyona daha dirençlidir ve FMISO ile tedavi başarısızlığı arasında korelasyon gösterilmiştir.¹⁻³

DNA sentezi. 18F-3-floro-3-deoksi-timidin (Florotimidin=FLT) bir pirimidin analogudur ve tümör hücre proliferasyonunu ölçmek için kullanılır. Artmış mitotik hız, hücre çoğalması ve diferansiyasyonun olmaması tümör hücrelerinin özelliğidir. FLT hücreye aktif transportla alınır ve timidine fosforile edilir. Hücredeki tutulumu DNA ve RNA sentezi miktarı ile orantılıdır. Bazı tümörlerde FLT tutulumu ile Ki-67 indeksi tarafından belirlenen proliferasyon hızı arasında kuvvetli bir korelasyon gösterilmiştir. FLT proliferasyon ajanı olduğundan tedaviye yanıtın erken dönemde değerlendirilmesine imkan verdiği bildirilmiştir.^{4,5}

Görüntüleme Protokolü

PET-BT hibrid görüntüleme atenuasyon düzeltmesini çabuklaştırarak ve lezyon lokalizasyonunu sağlayarak PET görüntülerini iyileştirmek için geliştirilmiştir. Genellikle kullanılan protokol intravenöz kontrast madde uygulanmadan elde edilen düşük doz BT ile PET görüntülerinin füzyon edilmesidir. Ancak yüksek kalitede tanısız BT ile füzyon yapılmış PET-BT'yi rutin olarak kullanan merkezler mevcuttur. Bu yöntemin avantajı tek çalışmada cerrahi planlama için gerekli olan tanısız BT'nin de elde edilmiş olmasıdır. Ayrıca bazı çalışmalara göre küçük lenf nodu metastazını değerlendirmede PET-kontrastlı BT görüntüleme yöntemi daha iyi bulunurken, bir çalışmaya göre de kontrastlı veya kontrastsız BT ile füzyon yapılmış PET-BT'nin arasında mükemmel bir korelasyon bildirilmiştir.^{6,7}

Primeri Bilinmeyen Boyun Metastazı

Boyunda lenf nodu metastazı ile başvuran hastaların çoğunda fizik muayene ve BT/MR ile hastaların büyük çoğunluğunda primer tümör tespit edilmektedir. Ancak hastaların %10 kadarında primer odak bulunamamaktadır. Bu hastalarda primer tümör genellikle orofarinks, tonsiller, piriform sinüs ve dil kökünde yerleşimlidir. PET-BT'nin bu hastaların değerlendirilmesinde yararlı olduğunu gösteren birçok çalışma mevcuttur. Konvansiyonel yöntemlerle primer tümörün tespit edilemediği hasta grubunda PET-BT'nin %25-68 oranında primer tümörü gösterdiği bildirilmiştir.⁸⁻¹²

Baş-Boyun Kanserlerinin Evrelemede PET-BT

Hasta yönetimini ve prognozu değiştireceği için doğru evreleme çok önemlidir. Evrelemede fizik ve endoskopik muayene, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme ve PET-BT kullanılmaktadır. Tümör (T) evrelemede anatomik görüntüleme yöntemlerinin ve lenf nodu (N) ile uzak metastaz (M) evrelemede ise PET-BT'nin üstün olduğu gösterilmiştir (Şekil 1). Çok merkezli prospektif bir çalışmada skuamöz hücreli baş-boyun kanseri tanılı 233 hasta fizik muayene, baş boyun BT/MRG ve toraks BT' den oluşan konvansiyonel yöntemler ve PET-BT ile başlangıç evrelemede karşılaştırılmış; 32 hastada (%13.7) PET-BT ile TNM evresi ve tedavi planının değiştiği bildirilmiştir.¹³

T evreleme. Tümörün evresinin belirlenmesinde anatomik görüntüleme yöntemlerinin (kontrastlı BT ve MR) tartışılmaz bir yeri vardır. Kemik invazyonu BT'de, kemik iliği ve perinöral invazyonlar ise MR'da daha iyi değerlendirilmektedir. PET-BT primer tümörün tespitinde yüksek duyarlılığa sahiptir. Oral kavite tümörlerinin alındığı bir çalışmada primer tümör PET-BT ile %96, MRG ile %85 ve BT ile %78 oranında saptanmıştır. 14 Başka çalışmalarda primer tümör tespiti için PET-BT'nin duyarlılığı %69-87 ve özgüllüğü %82-86 olarak bildirilmiştir. 15 Okült ve 4 mm'den küçük yüzeysel tümörler tespit edilememektedir. Fizyolojik varyasyonlar, benign tümörler ve enflamasyon yanlış pozitifliğe yol açabilmektedir. Bilateral tonsil kanserinde ise özgüllük düşüktür.^{1,2}

N evreleme. Lenf nodu metastazının varlığı skuamöz hücreli baş-boyun kanserleri için en önemli prognostik faktörlerden olup uzak metastaz gelişimi ve tedavi sonrası hastalığın lokal kontrolü açısından önemlidir. Lenf nodu metastazının doğru tanısı evrelemeyi ve dolayısıyla tedaviyi yönlendirir. Anatomik görüntüleme yöntemleri ile lenf nodu evrelemede boyuta göre karar verildiğinden boyutları büyümemiş metastatik lenf nodlarını daha erken dönemde hipermetabolik karakteriyle

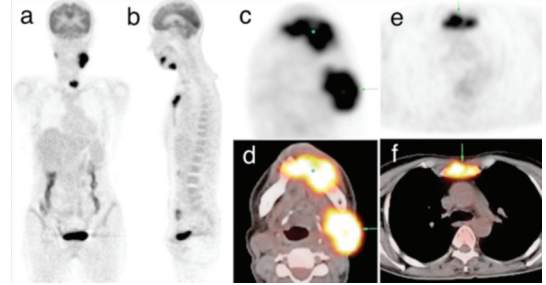
tespit edebilen PET-BT'nin konvansiyonel yöntemlere üstünlüğü vardır. Yakın tarihli bir meta-analizde 14 makale ve 724 skuamöz hücreli baş-boyun kanseri hastasında PET-BT'nin tedavi öncesi bölgesel nodal metastazı tespitinde %84 duyarlılık ve %84-96 özgüllük değerleri ile iyi bir tanısal performansa sahip olduğu bildirilmiştir.¹⁶ Özellikle nazofarinks, orofarinks ve supraglottik larinks kanseri gibi lenf nodu yayılımının sık ve bilateral olduğu tümörlerde PET-BT tedavi yaklaşımının değişmesine yol açabilmektedir.

Klinik N0 boyun. Klinik olarak lenf nodu metastazı saptanmayan (klinik N0) hastaların yaklaşık %30'unda okült metastaz tespit edilmesi ve erken evreli de olsa skuamöz hücreli karsinomlarda lokal rekürrens (T1-2 N0 evrede % 6 oranında) bildirilmesinden dolayı klinik N0 boyun tedavi ve prognoz açısından üzerinde durulması gereken bir konudur. Görüntüleme yöntemlerini karşılaştıran bir meta-analize göre BT, MRG, PET ve USG'nin birbirine yakın duyarlılık (sırasıyla %52, %65, %66 ve %66), özgüllük (sırasıyla %93, %81, %87 ve %78) ve negatif öngörü oranı (sırasıyla %82, %84, %86 ve %84) ile benzer ve orta düzeyde tanısal performansa sahip oldukları gösterilmiştir.¹⁷ Başka bir meta-analizde PET'in preoperatif lenf nodu metastazı için genel değerlendirmede iyi bir tanısal performansa (duyarlılık %79, özgüllük %86) sahip olduğu bulunmuştur. Ancak sadece klinik N0 boyunlu hastaların alındığı çalışmalarda ise PET'in özgüllüğünün yine yüksek oranlarda kalmasına rağmen bu hastaların yarısında metastazı atladığı gösterilmiştir (duyarlılığı %50, özgüllüğü %87).¹⁸ Daha çok oral kavite ve orofarinks skuamöz hücreli karsinomlu 766 hasta ve 26 çalışmayı kapsayan ve baş-boyun kanserlerinde sentinel lenf nodu biyopsisinin tanısal değerini sorgulayan bir meta-analizde %31 oranında okült metastaz saptanmış ve sentinel lenf nodunun %95 duyarlılık ve %96 negatif öngörü değeri ile güvenilir ve geçerli bir tanısal test olduğu vurgulanmıştır.¹⁹ Bu çalışmalar ışığında klinik N0 boyunlarda sentinel lenf nodu çalışması önerilmektedir. Konvansiyonel SLN görüntülemenin yanısıra, primer tümöre yakın lenf nodlarının daha iyi ayırt edilebildiği bildirilen ⁸⁹Zr-nanokolloid albumin ile yapılan PET-BT lenfosintigrafisi umut vaat etmektedir.²⁰

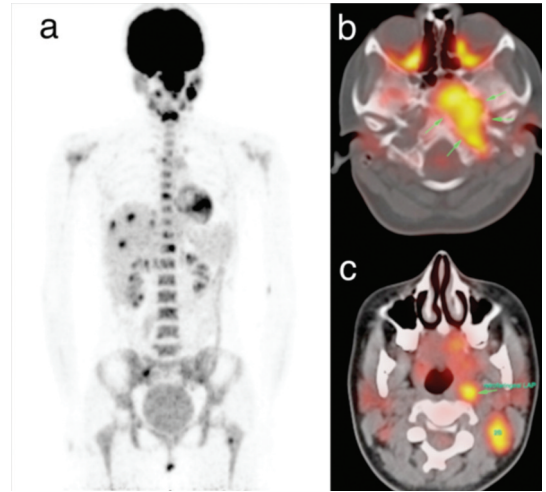
M evreleme. Baş-boyun kanserlerinde uzak metastaz ve ikinci primer tümör sıktır. Özellikle kür sağlanabilen ikinci primer tümörlerin erken evrede tespiti önemlidir. Son zamanlarda yayınlanan bir meta-analize göre baş-boyun kanserli hastalarda PET-BT'nin uzak malignitelerin tespitinde %90 duyarlılık ve %95 özgüllük ile iyi bir tanısal değerinin olduğunu vurgulanmıştır.²¹ Baş-boyun kanserlerinde uzak malignite tespitinde konvansiyonel anatomik görüntüleme ve PET-BT'nin karşılaştırıldığı 8 çalışmayı ve 1147 hastayı içeren bir

meta-analizde duyarlılık ve özgüllük PET-BT için %83 ve %96 ve konvansiyonel yöntemler için %44 ve %96 olarak bildirilmiştir.²² Sonuç olarak, M-evresi PET-BT ile yüksek doğruluk oranıyla belirlenebilmektedir.

(şekil 1, 2).



Şekil 1. Ağız tabanı kanseri, boyun ve sternumda metastaz. 51 yaşında kadın hastada FDG PET-BT koronal (a), sagittal (b) ve aksiyal (c, e) PET ile aksiyal füzyon (d, e) görüntülerinde mandibulaya invaze primer tümör (yıldız) ile boyunda ve sternumda metastaz (ok) izlenmektedir.



Şekil 2. Metastatik nazofarinks kanseri. 17 yaşında kız hastada FDG PET-BT'de M1P (a) ve füzyon (b, c) görüntülerinde kafa tabanı invazyonu oluşturan hipermetabolik nazofaringeal kitle ile retrofaringeal ve servikal hipermetabolik metastatik lenf nodları, karaciğer ve iskelet sisteminde çok sayıda hipermetabolik metastatik odak izlenmektedir.

Tedavi Planlama

PET-BT hastalığın evresini değiştirerek ve genellikle üst evreye çıkartarak hasta yönetimini etkilemekte, böylece kombine tedavi uygulamalarına yönlendirmekte ve bir kısım hastada radyoterapi alanını değiştirmektedir. PET-BT'nin katkısıyla tümör çevresindeki radyasyona duyarlı dokulara verilecek dozun azaltılması ve tümör dozunun artırılması sağlanabilir.²³⁻²⁴

PET-BT ile RT planlanan baş-boyun tümürlü hasta grubu ile yapılan bir çalışmada; PET-BT'nin TNM sınıflamasına göre hastaların %36'sında tümör ve nodal evrelemede değişikliğe sebep olduğu, %25'inde uzak metastaz tespit ederek kemoterapi planlandığı, bununla birlikte volüm ve doz hesaplamaları üzerinde önemli etkisi olduğu gösterilmiştir.²⁵⁻³⁸ baş-boyun kanserli hasta ile yapılan başka bir çalışmada vakaların %92'sinde BT ile hesaplanan gross tümör volümü (GTV) PET- BT ile hesaplanandan daha büyük bulunmuştur.²⁶ Larenks kanserli hastalarda yapılan diğer bir çalışmada ise cerrahi olarak çıkartılan tümör spesimeni ile FDG PET-BT, BT ve MR'ın GTV değerlerini karşılaştırılmış ve gerçek tümör boyutuna en yakın değerlerin PET-BT ile hesaplandığı tespit edilmiştir. Ancak her üç yöntemle de tümör boyutu olduğundan fazla hesaplanmıştır (sırasıyla PET-BT için %29, BT için %65 ve MR için %89).²⁷

Hedef volümün PET-BT ile belirlenmesindeki avantajlar; gözlemciler arasındaki çeşitliliği azaltması, GTV boyutunu küçültmesi, BT ya da MR'da kaçırılan primer tümör ve lenf nodu odakları ile uzak metastazların tespit edilmesidir. Ancak PET'in sınırlı uzaysal rezolüsyonu nedeniyle milimetrik odakların atlanabilmesi, görsel değerlendirmenin subjektif olması, standart bir kantitatif yönteminin olmaması ve enfeksiyon/enflamasyon varlığında yanlış pozitif sonuçlara sebep olması dezavantajlarıdır.²³

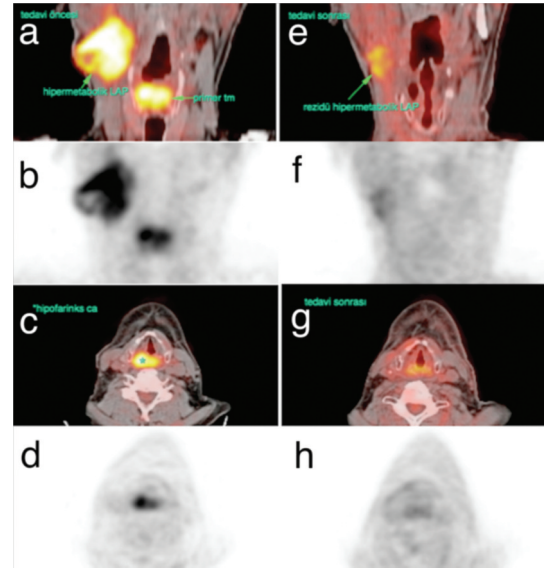
Tümör hipoksisi tedavi başarısızlığının ve nükslerin en önemli nedenlerinden biri olarak gösterilmektedir.²⁸ Hipoksi durumunda hücre bileşenlerine bağlanan 18F-fluoromisonidazole (FMISO) gibi PET ajanları ile hipoksik alanlar belirlenerek bu alanların daha yüksek radyasyon alması sağlanabilmekte ve hastaya özel başarılı bir tedavi şansı mümkün olabilmektedir. Baş-boyun kanserli hastalarda tedavi öncesi yapılan 18F-FMISO PET-BT'de tespit edilen hipoksi seviyesi ile lokal tedavi başarısızlığının ilişkili olduğu ve bunun prognostik önemi bildirilmiştir. 18F-FMISO PET biyolojik tümör özelliklerine göre tedavi seçimini sağlayan bir araç olarak kullanılabilir ve tedaviden fayda görmeyecek hastalarda yan etki gelişimini engellemeye yardımcı olabilir.²⁹ Ancak bu yöntemin başarısının yeni çalışmalarla kanıtlanması gerekmektedir.

Tedaviye Yanıt Değerlendirme

Anatomik görüntüleme yöntemlerinin yetersiz kaldığı alanlardan biri de tedaviye yanıtın değerlendirilmesi konusudur. Cerrahi sonrası boyun anatomisinin değişmesi, ödem ve radyoterapi sonrası enflamatuvar değişikliklerin oluşması tedavi yanıtının BT ve MR ile değerlendirilmesini zorlaştırmaktadır. PET-BT bu konuda konvansiyonel yöntemlerden üstündür. Tedavi ya-

nit kemoterapiden 2 hafta ve radyoterapiden 3 ay sonra doğru bir şekilde değerlendirilmektedir. Ancak radyoterapiden 6-8 hafta sonra yapılan PET-BT'nin tedavi yönetimi açısından daha geçerli olacağını bildiren yayınlar mevcuttur.³⁰⁻³⁴ PET-BT'nin negatif öngörü değeri yüksektir. Ancak radyoterapi sonrası 10. haftadan önce yapıldığında yanlış negatiflik konusunda dikkatli olunmalı ve mikroskopik hastalığın dışlanamayacağı unutulmalıdır. Tedavi sonrası enflamatuvar yanıt nedeniyle yanlış pozitif sonuçlar görülebileceğinden dolayı şüpheli durumlarda histopatolojik inceleme yapılmalıdır.

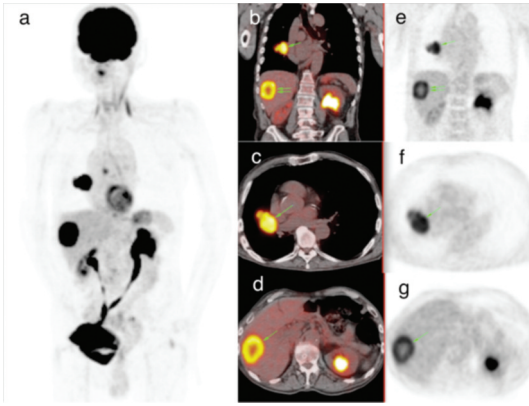
Baş boyun kanserlerinde tedavi sonrası FDG PET veya PET-BT'nin tanısal performansını araştıran, 51 çalışmayı ve 2335 hastayı dahil eden bir meta-analizde primer lezyon yerinde duyarlılık %79.9, özgüllük %87.5, pozitif öngörü değeri %58.6 ve negatif öngörü değeri %95.1 olup boyun için sırasıyla %72.7, %87.6, %52.1, %94.5 bulunmuştur. Bu sonuçlara göre tedavi yanıtı değerlendirme ve izlemde PET-BT'nin genel olarak iyi bir tanısal performansa sahip olduğu görülmektedir (şekil 3). Negatif öngörü değeri çok iyi olmasına rağmen pozitif öngörü değeri suboptimaldir. Tedavi sonrası görüntüleme zamanı önemli olup (özellikle > 12 hafta) tanısal performansa orta düzeyde etkisi vardır.³⁵



Şekil 3. Tedaviye yanıt değerlendirme. Hipofarinks skuamöz hücreli karsinomu tanı 56 yaşındaki erkek hastada kemoradyoterapi öncesi (a, b, c, d) ve sonrası (e, f, g, h) koronal ve sagittal PET-BT görüntülerinde tedaviye iyi bir yanıt izlenmekte (primer tümörde tam ve boyun lenf nodunda kısmi regresyon) ancak sağda servikal metastatik lenf nodunda rezidü malignite düşündürülen FDG tutulumu gözlenmektedir.

Yeniden Evreleme ve İkinci Primer Tümör

Tedavi sonrası lokal nüksler ve metakron uzak metastaz ve ikinci primer tümörler sık görüldüğünden hastaların etkin takibi önemlidir. Lokal nüks saptanmasında PET-BT tedaviye bağlı değişiklikler ile rezidü/nüks ayırımında anatomik görüntüleme yöntemlerine üstündür. Radyoterapi ve kemoradyoterapi sonrası baş-boyun kanserlerinde rezidü/nüks ayırımının değerlendirildiği bir çalışmada PET'in %94 duyarlılık, %82 özgüllük, %75 ve %95 pozitif ve negatif öngörü değerleri ile iyi bir performansa sahip olduğu gösterilmiştir.³⁶ Baş-boyun kanserlerinde akciğer, karaciğer, kemik ve kemik iliği gibi uzak organlarda metastaz görülmesi nedeniyle PET-BT'nin tüm vücudu aynı anda taraması sayesinde metastazların değerlendirilmesinde diğer görüntüleme yöntemlerine üstündür (Şekil 4).



Şekil 4. Opere dil kanseri, metastatik ikinci primer tümör. 76 yaşında opere dil kanseri tanılı hastada FDG PET-BT'de maksimum yoğunluk yanıtma (maksimum intensite projeksiyon=MİP) (a), füzyon (b, c, d) ve PET (e, f, g) görüntülerinde sağ akciğerde santral yerleşimli hipermetabolik kitle, mediastinal hipermetabolik metastatik lenf nodu ve karaciğerde hipermetabolik kitlesel lezyon izlenmektedir.

Uzak metastaz ve ikinci primer tümör tespitinde PET-BT'yi değerlendiren 12 çalışmayı kapsayan bir meta-analizde yüksek duyarlılık (%88.8) ve özgüllük (%95.1) ile yüksek tanısal performans bildirilmiştir.³⁷ Başka bir meta-analizde ise M-evresi için %87 duyarlılık ve %95 özgüllük ile benzer değerler elde edilerek PET-BT'nin bu alandaki değeri vurgulanmıştır.³⁸

Prognoz

Baş-boyun kanserlerinde tümörün histopatolojik alt grubu ve lenf nodu metastazı en önemli prognostik kriterlerdir. PET ile birlikte günümüzde bunlara ek olarak primer tümörün ve bazı çalışmalarda da lenf nodunun FDG tutulum seviyesinin prognostik değere sahip ol-

duğu belirtilmiştir. Maksimum SUV, ortalama SUV, median SUV ve metabolik tümör hacmi (MTV) prognostik konusunda yoğun çalışılan parametrelerdendir.³⁹⁻⁴¹ PET'in prognostik değeri konusunda 26 çalışma ve 1415 hastayı kapsayan bir meta-analizde tedavi öncesi düşük SUV ölçümü ve tedaviye olumlu metabolik yanıtın uzun dönem sağkalımı öngördüğü bildirilmiştir.^{20,42} Bu konuda daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak; baş-boyun kanserlerinde PET-BT'nin rolü tanıdan başlayıp, özellikle nodal ve uzak metastaz evrelemesi, tedavi planlanması, tedavi yanıtının değerlendirilmesi, nüksün tedaviye ikincil değişikliklerden ayrt edilmesi, ikinci primer tümörün tespiti ve prognostik bilgileri kapsamaktadır. PET-BT özellikle konvansiyonel yöntemlerin yetersiz kaldığı lenf nodu evrelemesi, rezidü/nüks kitle ile tedaviye sekonder değişikliklerin ayrt edilmesi, tek çalışmada uzak lezyonların saptanması, hipoksik alanların belirlenerek tedavi planlanması ve prognostik bilgiler vermesiyle bu hastaların yönetiminde önemli bir yere sahiptir.

KAYNAKLAR

1. Subramaniam RM, Davison JM, Parikh U, Abou-Zied M. *Head and Neck*. Peller P, Subramaniam R and Guermazi A (eds.), PET-CT and PET-MRI in Oncology, Springer-Verlag, Berlin, 2012;63-76.
2. Castaldi P, Leccisotti L, Bussu F, et al. Role of (18)F-FDG PET-CT in head and neck squamous cell carcinoma. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2013;33(1):1-8.
3. Newbold K, Powell C. PET/CT in Radiotherapy Planning for Head and Neck Cancer. *Front Oncol*. 2012;2:189.
4. Hoeben BA, Troost EG, Span PN, et al. 18F-FLT PET during radiotherapy or chemoradiotherapy in head and neck squamous cell carcinoma is an early predictor of outcome. *J Nucl Med*. 2013;54(4):532-40.
5. Kishino T, Hoshikawa H, Nishiyama Y, et al. Usefulness of 3'-deoxy-3'-18F-fluorothymidine PET for predicting early response to chemoradiotherapy in head and neck cancer. *J Nucl Med*. 2012;53(10):1521-7.
6. Rodrigues RS, Bozza FA, Christian PE, et al. Comparison of whole-body PET/CT, dedicated high-resolution head and neck PET/CT, and contrast-enhanced CT in preoperative staging of clinically M0 squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Nucl Med*. 2009;50(8):1205-13.

7. Yoshida K, Suzuki A, Nagashima T, et al. Staging primary head and neck cancers with (18)F-FDG PET/CT: is intravenous contrast administration really necessary? *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009;36(9):1417-24.
8. Rudmik L, Lau HY, Matthews TW, et al. Clinical utility of PET/CT in the evaluation of head and neck squamous cell carcinoma with an unknown primary: a prospective clinical trial. *Head Neck*. 2011;33(7):935-40.
9. Fülöp M, Kásler M, Remenár E, et al. The role of PET-CT in detecting unknown primary tumour in patients with cervical lymph node metastases. *Magy Onkol*. 2012;56(2):84-92.
10. Dong MJ, Zhao K, Lin XT, et al. Role of fluorodeoxyglucose-PET versus fluorodeoxyglucose-PET/computed tomography in detection of unknown primary tumor: a meta-analysis of the literature. *Nucl Med Commun* 2008;29(9):791-802.
11. Wartski M, Le Stanc E, Gontier E, et al. In search of an unknown primary tumour presenting with cervical metastases: performance of hybrid FDG-PET-CT. *Nucl Med Commun*. 2007;28(5):365-71.
12. Han A, Xue J, Hu M, et al. Clinical value of 18F-FDG PET-CT in detecting primary tumor for patients with carcinoma of unknown primary. *Cancer Epidemiol*. 2012;36(5):470-5.
13. Lonneux M, Hamoir M, Reyckler H, et al. Positron emission tomography with [18F]fluorodeoxyglucose improves staging and patient management in patients with head and neck squamous cell carcinoma: a multicenter prospective study. *J Clin Oncol*. 2010;28(7):1190-5.
14. Baek CH, Chung MK, Son YI, et al. Tumor volume assessment by 18F-FDG PET/CT in patients with oral cavity cancer with dental artifacts on CT or MR images. *J Nucl Med*. 2008 Sep;49(9):1422-8.
15. Pereira G, Silva JC, Monteiro E. Positron emission tomography in the detection of occult primary head and neck carcinoma: a retrospective study. *Head Neck Oncol*. 2012;4:34.
16. Yongkui L, Jian L, Wanghan, Jingui L. (18)FDG-PET/CT for the detection of regional nodal metastasis in patients with primary head and neck cancer before treatment: A meta-analysis. *Surg Oncol*. 2013;22(2):e11-6.
17. Liao LJ, Lo WC, Hsu WL, et al. Detection of cervical lymph node metastasis in head and neck cancer patients with clinically N0 neck-a meta-analysis comparing different imaging modalities. *BMC Cancer*. 2012;12:236.
18. Kyzas PA, Evangelou E, Denaxa-Kyza D, Ioannidis JP. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography to evaluate cervical node metastases in patients with head and neck squamous cell carcinoma: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100(10):712-20.
19. Thompson CF, St John MA, Lawson G, et al. Diagnostic value of sentinel lymph node biopsy in head and neck cancer: a meta-analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2013;270(7):2115-22.
20. Heuveling DA, van Schie A, Vugts DJ, et al. Pilot study on the feasibility of PET/CT lymphoscintigraphy with 89Zr-nanocolloidal albumin for sentinel node identification in oral cancer patients. *J Nucl Med*. 2013;54(4):585-9.
21. Xu G, Zhao L, He Z. Performance of whole-body PET/CT for the detection of distant malignancies in various cancers: a systematic review and meta-analysis. *J Nucl Med*. 2012;53(12):1847-54.
22. Xu G, Li J, Zuo X, Li C. Comparison of whole body positron emission tomography (PET)/PET-computed tomography and conventional anatomic imaging for detecting distant malignancies in patients with head and neck cancer: a meta-analysis. *Laryngoscope*. 2012;122(9):1974-8.
23. Troost EG, Schinagl DA, Bussink J, et al. Innovations in radiotherapy planning of head and neck cancers: role of PET. *J Nucl Med*. 2010;51(1):66-76.
24. Fletcher JW, Djulbegovic B, Soares HP, et al. Recommendations on the use of 18F-FDG PET in oncology. *J Nucl Med*. 2008;49:480-508.
25. Koshy M, Paulino AC, Howell R, et al. F-18 FDG PET-CT fusion in radiotherapy treatment planning for head and neck cancer. *Head Neck*. 2005;27(6):494-502.
26. Guido A, Fuccio L, Rombi B, et al. Combined 18F-FDG-PET/CT imaging in radiotherapy target delineation for head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;73(3):759-63.
27. Daisne JF, Duprez T, Weynand B, et al. Tumor volume in pharyngolaryngeal squamous cell carcinoma: comparison at CT, MR imaging, and FDG PET and validation with surgical specimen. *Radiology*. 2004;233:93-100.
28. Thomlinson RH, Gray LH. The histological structure of some human lung cancers and the possible

- implications for radiotherapy. *Br J Cancer*. 1955;9: 539–549.
29. Rischin D, Hicks RJ, Fisher R, et al. Prognostic significance of [18F]-misonidazole positron emission tomography-detected tumor hypoxia in patients with advanced head and neck cancer randomly assigned to chemoradiation with or without tirapazamine: a substudy of Trans-Tasman Radiation Oncology Group Study 98.02. *J Clin Oncol*. 2006;24:2098–2104.
30. Menda Y, Buatti JM. PET imaging during radiotherapy of head and neck cancer. *J Nucl Med*. 2013;54(4):497-8.
31. Porceddu SV, Adams G, Gundelach R, Pryor DI. Does fluorodeoxyglucose PET add to the management of the neck following curative radiotherapy in head and neck cancer compared with computed tomography? *Expert Rev Anticancer Ther*. 2013;13(3):279-84.
32. Ul-Hassan F, Simo R, Guerrero-Urbano T, et al. Can (18)F-FDG PET/CT reliably assess response to primary treatment of head and neck cancer? *Clin Nucl Med*. 2013;38(4):263-5.
33. Quon H, Brizel DM. Predictive and prognostic role of functional imaging of head and neck squamous cell carcinomas. *Semin Radiat Oncol*. 2012 Jul;22(3):220-32
34. Hoshikawa H, Kishino T, Nishiyama Y, et al. Early prediction of local control in head and neck cancer after chemoradiotherapy by FDG-PET. *Nucl Med Commun*. 2011;32(8):684-9.
35. Gupta T, Master Z, Kannan S, et al. Diagnostic performance of post-treatment FDG PET or FDG PET/CT imaging in head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011;38(11):2083-95.
36. Isles MG, McConkey C, Mehanna HM. A systematic review and meta-analysis of the role of positron emission tomography in the follow up of head and neck squamous cell carcinoma following radiotherapy or chemoradiotherapy. *Clin Otolaryngol*. 2008;33(3):210-22.
37. Xu GZ, Guan DJ, He ZY. (18)FDG-PET/CT for detecting distant metastases and second primary cancers in patients with head and neck cancer. A meta-analysis. *Oral Oncol*. 2011;47(7):560-5.
38. Xu GZ, Zhu XD, Li MY. Accuracy of whole-body PET and PET-CT in initial M staging of head and neck cancer: a meta-analysis. *Head Neck*. 2011;33(1):87-94.
39. Querellou S, Abgral R, Le Roux PY, et al. Prognostic value of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron-emission tomography imaging in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck*. 2012;34(4):462-8.
40. Lin SC, Liao CY, Kao CH, Yen KY, Yang SN, Wang YC, Liang JA, Chen SW. Pretreatment maximal standardized uptake value of the primary tumor predicts outcome to radiotherapy in patients with pharyngeal cancer. *J Radiat Res*. 2012;53(3):462-8
41. La TH, Filion EJ, Turnbull BB, et al. Metabolic tumor volume predicts for recurrence and death in head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;74(5):1335-41.
42. Xie P, Li M, Zhao H, et al. 18F-FDG PET or PET-CT to evaluate prognosis for head and neck cancer: a meta-analysis. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2011;137(7):1085-93.

BAŞ-BOYUN KANSERLERİNİN CERRAHİ TEDAVİ PRENSİPLERİ

Dr. Emin Karaman, Dr. Murat Yener

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı

Giriş:

Baş boyun kanserleri dünyada 100.000'de 5-45 arasında değişen oranlarda görülür. ABD'de yılda 45000 civarında yeni yassı epitel hücreli kanser vakası ve yılda bu kanserlere bağlı 11210 ölüm görülür. Tiroid kanserlerinde ise yılda 33000 civarında yeni vaka ve yaklaşık 1500 ölüm tespit edilmektedir⁽¹⁻²⁾. Kaynaklanan bölgelere göre bakıldığında baş boyun kanserlerinin içine üst aerodigestif yol maligniteleri, tükrük bezi, tiroid, paratiroid kanserleri ve paranasal sinus tümörleri dahil edilebilir. Bu bölgede yer alan tümörlerin veya yapılan tedavi girişimlerinin etkilerine bağlı olarak hastaların genel görünümleri ve yaşam kaliteleri oldukça bozulur; görme, koku alma, tat ve iştme duyuları, ve nefes alma, yutma ve konuşma yetenekleri etkilenir.

Baş boyun bölgesindeki kanserlerin büyük çoğunluğu üst aerodigestif yolun yüzey epitelinden kaynaklanan yassı epitel hücreli kanserlerdir. Bu tip tümörlerin etiyoloji, doğal gidiş ve sınıflaması arasında benzerlikler mevcuttur. Ancak yerleşim yerlerine göre hastaların başvuru şikâyetleri ve tedavileri arasında farklar vardır. Tüm dünyada baş boyun kanserleri içinde oral kavite kanserleri en sık görülen kanserlerdir ve tüm kanserler arasında 12. sıradadır⁽³⁾.

Baş Boyun Kanserlerinin tedavisinde daha önceleri organ kaybı ile giden radikal cerrahi girişimler ön planda iken günümüzde teknolojik yenilikler, radyoterapi ve kemoterapideki gelişmelerin yanı sıra hastaların yaşam sürelerinin yükselmesi neticesinde fonksiyonel organ koruyucu girişimler ön plana çıkmış, total larenjektomiler, radikal boyun disseksiyonları, radikal maksillektomiler, laringo-farengo-özefajektomilerin sayıları oldukça azalmıştır. Baş boyun kanserlerinde cerrahi planlanırken primer tümör ve bölgesel yayılım ile birlikte çıkarılması esastır.

www.kanservakfi.com

Oral Kavite Kanserleri:

Oral kavitede görülen kanserlerin %90'dan fazlası yassı epitel hücreli karsinomdur. Bu tip tümörler iyi, orta veya az diferansiye olarak sınıflandırılabilirler. İyi diferansiye kanserlerde prognoz nispeten daha iyidir. Yassı epitel hücreli kanserlerin alt tipi olan bazaloid hücreli kanserin prognozu en kötü iken, verrüköz kanserde prognoz en iyidir. En sık yanak mukozasından kaynaklanan verrüköz kanserin cerrahi eksizyonu tedavi için yeterlidir. Oral kavite malign tümörlerinin % 10'undan azını minör tükrük bezi tümörleri oluşturur. Minör tükrük bezi tümörlerinin çoğunluğu sert damakta yerleşir. En sık görülen tip adenoid kistik karsinomdur. Genel olarak oral kavite kanserlerinde en önemli prognostik faktör boyunda lenfatik metastazken dil kanserlerinde ise invazyon derinliğidir. Uygulanacak cerrahide en önemli noktalardan biri mandibula tutulumudur. Mandibulada doğrudan invazyon mevcut ise segmental mandibulektomi yapılmalı, eğer çıkartılan segment anteriordaysa konuşma, yutma ve kozmetik görünüm için mutlaka rekonstrüksiyon yapılmalıdır. Lateral mandibula defektlerinde ise kozmetik görünüm dışında pek kayıp izlenmez. Eğer mandibula tutulumu yok fakat tümör kemiğe yaklaşmışsa marjinal mandibulektomi yapılmalıdır.

Oral kavitenin yassı epitel hücreli kanserlerinin tedavisi genel olarak cerrahi, radyoterapi veya kombine tedavidir. Oral kavite kanserlerinin tedavi için karar verilirken birçok faktör göz önünde bulundurulmalıdır ve tedavi protokolü her hasta için ayrı düzenlenmelidir. Tedavi sırasında değerlendirilen faktörler tümör faktörleri, hasta faktörleri ve doktor faktörleri olarak sınıflandırılabilir. Tümör faktörleri tümörün yerleşim yeri, büyüklüğü, ön veya arka yerleşimli olması, kemik ile ilişkisi, boyun lenf nodlarının durumu, tümör evresi ve tümörün

invazyon derinliğidir. Hasta faktörleri arasında hastanın yaşı, genel tıbbi durumu, yaşam tarzı, sosyoekonomik durumu ve daha önce aldığı tedaviler sayılabilir. Doktor faktörleri ise cerrahi, radyoterapi, kemoterapi, destek tedavi, dental durum ve protez kullanımı gibi faktörlerdir. İleri evre vakalarda hastanın genel medikal durumunun elvermemesi sebebiyle standart tedavi dışında klinik deney, destek ve palyatif tedavi gibi seçenekler de düşünülebilir.

Tekli tedavi olarak erken lezyonların tedavisinde cerrahi veya radyoterapi kullanılabilir. Daha ileri evre tümörlerde ise primer cerrahiye takiben postoperatif radyoterapi standart tedavi olarak önerilmektedir⁽⁴⁾.

Cerrahi tedavi oral kavite kanserlerinin lokal ve bölgesel kontrolü için uygulanan tedavi yöntemlerinden biridir. Cerrahi ile histopatolojik olarak sınır değerlendirmesi ve tümör yayılımı ile ilgili bilgi edinilebilir. Küçük, yüzeysel, anteriorda yerleşik tümörler transoral rezeke edilebilir. Daha büyük infiltratif lezyonlar ve daha posterior yerleşimli tümörler daha geniş ekspozisyon teknikleri ile çıkartılabilir⁽⁴⁾.

Transoral eksizyon: Ağız tabanı, dilin anterior lezyonları ve alveolar bölgenin küçük, yüzeysel tümörleri transoral olarak rezeke edilebilir. Bu yaklaşımın kullanılabilirliği hastanın ağız açıklığı, oral komissürün transvers çapı ve dilin büyüklüğüne de bağlıdır. Eğer cerrahi ekspozisyonla ilgili bir şüphe varsa daha geniş yaklaşımları uygulamak gereklidir. Lazer ile vaporizasyon premalign lezyonlarda uygulanabilirken diğer bütün lezyonlar yeterli cerrahi rezeksiyon sınırı bırakılarak eksize edilmelidir.

Yanak Flepleri: Posterior oral kavitenin tümörlerinde transoral yeterli açıklık sağlanamazsa yanak flepleri ile uygun bir görüş elde edilebilir.

Mandibulotomi: Dil lateralinin büyük tümörleri veya ağız tabanına ulaşan tümörler lip splitting insizyonu ve mandibulotomi ile rezeke edilebilir. Ayrıca oral kavitenin posteriorunda yerleşik tümörlerde de bu yaklaşım uygulanabilir.

Mandibulektomi: Mandibulaya yaklaşan tümörler, Alveolar prosesin minimal tutulumu, Minimal kortikal invazyon marjinal mandibulektomi endikasyonlarıyken, Mandibüler kanal ve inferior alveolar sinirin invazyonu, Primer mandibuler oseöz tümör, Mandibulaya metastaz yapan tümör ve Mandibulanın gros invazyonu Segmenter mandibulektomi endikasyonlarıdır

Dudak Kanserleri: Oral kavitenin kanserlerinin en sık yerleşim yeri dudaktır. Kolay görünür bir bölgede olmalarından dolayı genellikle erken evrede görülürler. Alt dudak sık tutulurken dudak kommissürün tutulumu

% 1'den azdır. Dudağın 1/2'sine kadar olan rezeksiyonlar primer olarak kapatılabilirken daha büyük rezeksiyonlar flep ile rekonstrükte edilir. Küçük lezyonlarda cerrahi ve radyasyon tedavisi kıyaslanabilir oranda kür sağlamaktadır. Ama cerrahi daha iyi kozmetik sonuçlar ve düşük morbidite, hızlı rehabilitasyon ve sağlam cerrahi sınırların sağlanması sebebiyle daha fazla başvuru olan tedavi seçeneğidir.

Bukkal mukoza: Lokal agresif kanserlerdir. Evre 1-2'de cerrahi eksizyon evre 3-4'de ise kombine tedaviler seçilir.

Dil kanserleri: Oral kavite içinde dudak hariç tutulursa en sık karşılaşılan bölgedir. Çoğunlukla lezyonlar lateral kenarda orta 1/3 ve arka 1/3 arasında görülmektedir. Mandibuler sinir tutulumuna bağlı kulak ağrısı oluşabilir. Genellikle erken evre tümörlerde cerrahi tedavi önerilmekteyken ilerlemiş evrelerde kombine tedaviler önerilmektedir. Dil kanserlerinde tedavi en az 2 cm'lik sağlam doku bırakarak yapılan parsiyel ya da total glossektomidir.

Üst ve alt alveolar ark: Genelde alt alveolar arkdan kaynaklanırlar. Erken evre tümörlerde marginal mandibulektomi yapılabilir. Kemik korteks tutulumu varsa segmental mandibulektomi ve rekonstrüksiyon gerektirir.

Retromolar trigon: İnervasyon glossofarengeal sinir tarafından olduğu için bu bölgenin tümörleri kulak ağrısı semptomu verir. Mandibuler ramusa yakınlığından dolayı çoğu zaman asendan mandibula rezeksiyonunu gerekli kılar.

Sert damak: Bu bölgenin kanserleri nekrotizan siyalomelaplazi ile çok karışır. Erken evre lezyonlarında cerrahi ve radyoterapi arasında birbirine göre anlamlı fark bulunmaması nedeniyle tedavi seçeneği kararı lokalizasyon, hastalığın yaygınlığı ve komorbid durumlara göre yapılabilmektedir. Cerrahiye takiben radyoterapi ilerlemiş tümörler için kabul edilen tedavi seçeneğidir. Sert damak tümörlerinde lokal lenfatik metastaz oranı düşüktür.

Ağız tabanı: Mandibuler sinirin lingual dalını etkilemesinden dolayı hastalarda kulak ağrısı olabilmektedir. İlerlemiş vakalarda dil ve mandibula da etkilenebilmektedir. Tedavide dil, ağız tabanı ve hatta mandibula rezeksiyonu ve rekonstrüksiyonu yapılır.

Orofarenks Kanserleri:

Orofarengeal kanserler oldukça nadir görülen kanserlerdendir. ABD'de yılda 7000-8000 yeni vaka tanısı konmaktadır. Erkeklerde 4 kat daha fazla görülen bu kanserler en sık 6-7. dekatlarda tespit edilmektedir⁽⁵⁾.

Fonksiyonel olarak üst aerodigestif yolun en kritik bölgelerinden olması sebebiyle burada yerleşen tümörler ve bu tümörlere yönelik tedaviler yutma, konuşma ve havayolu ile ilgili problemlere yol açabilir. Bu tümörlerin onkolojik tedavilerinde standart bir yöntem yoktur çünkü epitel dışında bu bölgede lenfoid doku da bulunmaktadır. Orofarengeal kanser tedavisinde anatomi, etiyolojik faktörler, histopatoloji, tedavi seçenekleri ve komplikasyonlar ile ilgili geniş bilgiye sahip olmak gereklidir. Malign orofarengeal tümörlerin %90'ından daha fazlası yassı epitel hücreli karsinom veya varyantlarıdır. Bu alt tipler arasında içsi hücreli karsinom, verüköz karsinom, lenfoepitelyal karsinom, adenoid skuamöz, adenoskuamöz ve bazaloid karsinom sayılabilir. Ayrıca Waldayer halkasını tutan lenfoma, minor tükürüz bezi kaynaklı tümörler, mukozal melanomlar ve sarkomlar da bu bölgede görülebilir. Orofarenks kanserlerinde lenfatik metastaz ilk başvuru sırasında tespit edilebilir. Bu bölgenin kanserleri öncelikle seviye II, III ve retrofarengeal lenf nodlarını tutar. Okult metastaz riski T1 haricindeki tümörlerde %20'den fazladır.

T1 ve T2 tümörlerde cerrahi veya radyoterapinin tedavi oranı hemen hemen eşittir. Primer tumor tedavisinde hangi yöntem kullanıldıysa kurtarma tedavisinde diğer yöntem tercih edilebilir. Derin infiltratif lezyonlar, ön plikanın üzerine çıkan tümörler veya dil kökünü derin invaze eden tümörlerde tek başına radyoterapinin etkinliği sınırlıdır ve bu tip lezyonlarda primer cerrahi ve postoperatif brakiterapi veya kemoterapi kullanılabilir. T3 ve T4 lezyonlarda en iyi tedavi cerrahi ve sonrasında radyoterapidir⁽⁶⁾.

Orofarengeal kanserler poststiloid parafarengeal kompartmana, prevertebral faszyaya uzanırsa veya karotid invazyonu varsa relatif olarak rezeke edilemezler. Orofarengeal lezyonlarda cerrahi rezeksiyon iyi ekspozisyona ve geniş cerrahi sınırlarla (1-2 cm) çıkartılmayı gerektirir.

Orofarengeal lezyonlar transoral, transfarengeal, transmandibüler ve servikal pull-through yaklaşım ile rezeke edilebilirler. Cerrahi yaklaşıma lezyonun yeri ve yaygınlığına göre karar verilir.

Transoral yaklaşım orofarenksin üst anterior yerleşimli T1, yüzeysel, ekzofitik kanserlerinde uygundur.

Transfarengeal yaklaşımlardan suprahoid farengotomi dil kökü ve farengeal duvarların küçük lezyonlarında uygulanabilir. Farenkse valeskuladan girilir ve lingual arterler ve hipoglossus korunarak boyundan rezeksiyon yapılır. Farengotomi lateral ve inferiora tiroid ala boyunca uzatılarak ekspozisyon arttırılabilir. Lateral farengotomi yine dil kökü ve farengeal duvarların ufak

lezyonlarında uygulanabilir. Farenkse girildikten sonar larenks laterale retrakte edilerek ekspozisyon arttırılabilir. Bu girişim valeskulaya uzatılarak veya mandibulotomi ile birleştirilerek genişletilebilir.

Transmandibüler yaklaşımlarla orta hat mandibulotomi ve glossotomi yapılarak daha inferior yerleşimli veya orta hat dil kökü ufak lezyonlara erişim gerçekleştirilebilir. Mandibüler swing yaklaşım tüm orofarenkse erişimi sağlar ve kanserin enblok rezeksiyonuna olanak verir. Bu girişim mandibulayı tutmayan, birden fazla yerde yerleşik veya parafarengeal uzanımı olan kitlelerde kullanılabilir. Mandibulektomi mandibula tutulumu yapan ileri evre kanserlerde endikedir. Bu tip rezeksiyonlardan sonra lokal, bölgesel veya serbest doku flepleri ile rekonstrüksiyon yapılabilir⁽⁶⁾. Ayrıca pull-through yöntemi ile primer tümör boyun disseksiyonu spesmeniyle birlikte çıkarılır.

Dil kökü: Erken evrede semptomların silik olması ve basit muayene ile kolay görülememesi nedeni ile genellikle ileri evrede yakalanırlar. Hastaların %60-70'i nodal metastaz ile başvurmaktadır. Bu bölgenin kavşak bölgesi olması nedeni ile tedavi optimal konuşma ve yutma dikkate alınarak yapılmalıdır. Transfarengeal suprahoid farengotomi, Lateral farengotomi, Transmandibüler mandibulotomi ve glossotomi yaklaşımları ile primer cerrahi, primer radyoterapi veya kombine tedaviler önerilmektedir. İleri evre tümörlerde total glossektomiye ilaveten sebat eden aspirasyonu engellemek için total larenjektomi gerekebilir. Pull-through yöntemi ile primer tümör boyun disseksiyonu spesmeniyle beraber (mandibula periostu dahil) çıkarılabildiği gibi ayrı ayrı da çıkarılabilir. Ağız tabanı ve mandibula tutulumu olan olgularda komando girişi ile primer tümör mandibula segmenti ve boyun en blok şeklinde çıkarılabilir.

Yumuşak damak: Erken evre tümörlerde cerrahiye veya sadece radyoterapi ile lokal kontrol iyi sağlanmaktadır. İleri evre tümörlerde cerrahiye takiben adjuvan radyoterapi uygulanmaktadır. Rezeksiyon alanının geniş olması ameliyat sonrası velofarengeal yetmezlik ile sonuçlanabilir. Bu da palatal obturatorla tedavi edilmektedir.

Tonsil: Oral kavite ve orofarenks tümörleri içinde tonsil tümörleri en radyosensitif tümörlerdir. Erken evre tonsil tümörleri radyoterapi ile tedavi edilebilmesinin karşın ilerlemiş evrelerde durum komplikedir.

Posterior farengeal duvar: Hem radyoterapi hem de cerrahinin etkinliği bu tümörlerde iyi değildir. Bazı seçilmiş vakalarda larenks korunarak rezeksiyon yapılabilir ve defekt serbest flep ile onarılabilir.

Hipofarenks kanserleri:

Hipofarenks kanserleri tüm baş boyun kanserlerinin yaklaşık %3'ünü oluşturur ve tedavileri oldukça karmaşıktır. Hipofarenks kanserleri sık olmamaları, tanı konduğunda hastalığın genellikle ileri evrelere ulaşmış olması ve uygulanan cerrahi sonrası ortaya çıkan defektin kapatılmasındaki güçlüklerden dolayı önem kazanmaktadır^(7, 8, 9). Bu bölgenin karmaşık anatomisi ve fonksiyonel önemi hipofarenks kanserlerinin tedavisinin multidisipliner bir anlayışla planlanmasını gerektirir. Hipofarenks kanserlerinin patolojisi genel anlamda kötü gidişlidir ve multisentrik olma, submukozal yayılım ve erken evrede unilateral veya bilateral lenf nodu metastazi yapma eğilimindedir. Tüm bu sebeplerden dolayı hipofarenks kanserlerinin prognozu oldukça kötüdür. Ayrıca skip lezyonlar hipofarenks kanserlerinde nadir bir bulgu değildir. Baş boyunun diğer bölgelerinde olduğu gibi hipofarenks kanserlerinin %95'i yassı epitel hücreli kanserlerdir. Hipofarenks kanserlerinin ortalama %66-75'ini piriform sinüs, %20-25'ini posterior farengeal duvar ve yaklaşık %7'sini postkrikoid bölge kanserleri oluşturmaktadır^(10, 17). Postkrikoid karsinom dışında, hipofarenks kanserlerinin büyük çoğunluğu erkeklerde görülür^(11, 12, 13, 14).

Baş boyun kanserlerinden hipofarenks kanserlerinde prognozun kötü olmasının en önemli sebeplerinden birisi erken evrelerde tümörün belirgin bir semptomunun olmamasıdır^(8,15). Hekime başvuran hastalarda kitle; kronik boğaz ağrısı, disfaji ya da yansıyan kulak ağrısına neden olduklarından yanlış olarak bir enfeksiyon hastalığı gibi tedavi edilirler⁽¹⁶⁾. Hastaların şikayetleri genellikle belirsizdir ve belirgin semptomlar ortaya çıkıp tanı konduğunda vakaların yaklaşık %90' ı ileri evre tümöre (T3-4) sahiptir⁽¹⁵⁾.

Hipofarenks kanserlerinde tedavi karmaşıktır ve primer lezyonun yayılımı, boyun metastaz durumu, akciğer rezervi, hastanın genel durumu, komorbiditeleri, cerrahin deneyimi gibi çeşitli faktörlere bağlıdır. Erken evre (T1-2) kanserlerde radyoterapi veya iyi seçilmiş hastalarda larenks koruyucu cerrahiler uygulanabilen tedavi seçenekleridir. Larenks koruyucu cerrahilerde larenks korunurken onkolojik prensiplerden taviz vermemek gerekmektedir. İleri evre kanserlerde (T3-4) cerrahi rezeksiyon ve postoperatif radyoterapi standart tedavidir. Organ koruyucu protokoller ile vakaların %30-40'ında larenks korunabilirken sağkalım etkilenmeyebilmektedir.

Posterior duvar kanserlerin genellikle ekzofitik lezyonlardır ve ileri evre olmadıkça prevertebral fasya tutulumu görülmeyebilir. Bu durum bu alt bölgenin kanserlerinde cerrahi rezeksiyonu desteklemektedir, an-

cak radyoterapinin fonksiyonel sonuçları cerrahi tedaviden daha iyidir. Ayrıca erken evre tümörlerde dahi retrofarengeal lenf nodlarına yönelik de tedavi uygulanmalıdır ki bu durum da radyoterapiyi desteklemektedir. Bu bölgenin erken evre kanserlerinin cerrahisinde lateral veya supraomohyoid farenkotomi uygulanabilir. Üst hipofarengeal lezyonlarda median labiomandibular glossotomi de uygulanabilmektedir⁽¹⁷⁾.

Piriform sinüsün erken evre kanserleri (T1-T2) genellikle radyoterapi ile tedavi edilirler. Radyasyon başarısızlığında kurtarma cerrahisi uygulanabilir. Larenks koruyucu cerrahiler erken evre kanserler için uygun olabilir. Bu cerrahi için tümörün piriform sinüs apeksini veya postkrikoid bölgeyi tutmamış olması ve ipsilateral vokal kord hareketlerinde kısıtlılık olmaması gerekmektedir. Ayrıca hastaların akciğer rezervlerinin iyi olması, kıkırdak invazyonunun olmaması ve piriform sinüs apeksine uzanım olmaması gerekmektedir. Hastaların sadece %2'sinin konservatif cerrahi aday olabileceğini unutmamak gerekir. Bu tip hastalarda rezeksiyon parsiyel farengektomi ile yapılabilir. Bu prosedürde supraglottik larenjektomi ile birlikte ipsilateral piriform sinüs rezeksiyonu yapılır. Erken evre hipofarenks kanserleri için uygulanabilen bir diğer yöntem de suprakrikoid hemilarenjektomidir. Bu girişim özellikle önde yerleşik, lateral duvardaki ve ariepiglottik kıvrımda yer alan lezyonlarda uygulanabilir⁽¹⁷⁾.

Piriform sinüsün ileri evre kanserlerinde (T3-T4) tedavi cerrahi ve postoperatif radyoterapidir. Bu tip tümörlerde koruyucu cerrahi imkanı yoktur ve total larenjektomi ve parsiyel farenjektomi ile tedavi edilirler. Lezyon servikal özefagusa ulaşmışsa özefajektomi uygulanmalıdır. Tiroid uzanımı bu tümörlerde siktir ve T3-4 hipofarenks kanserlerinde ipsilateral tiroidektomi ve paratrakeal lenf nod diseksiyonu da yapılmalıdır. Orta hattı geçen veya servikal özefagusa uzanan tümörlerde total tiroidektomi ve bilateral paratrakeal lenf nod diseksiyonu uygulanmalıdır. Larengektomi yerine organ koruyucu kemoradyoterapi de uygun bir seçenektir.

Postkrikoid kanserler genellikle ileri evre olarak tespit edilebilirler ve krikoid ve krikoaritenoid eklem invazyonu sıklıkla vardır. Bu tip kanserlerin tedavisi total larenjektomi, parsiyel farenjektomi ve servikal özefajektomiyi takiben postoperatif radyoterapidir. Total larenjektomi istemeyen hastalarda organ koruyucu protokol uygulanabilir⁽¹⁷⁾.

Larenks Kanserleri:

Larenks kanserleri üst aerodigestif yolların en sık kanserlerindedir. Cilt kanserleri hariç tüm vücut kanserlerinin yaklaşık %1'ini meydana getirir⁽¹⁸⁾. Histopa-

tolojik olarak tamamına yakını yassı epitel hücreli karsinomdur⁽¹⁹⁾. Larenks kanserinin tedavisi son 30-40 yılda konservasyon cerrahisinin gelişmesi, radyoterapi ve kemoterapideki yeni buluşlar sayesinde değişikliğe uğramıştır. Bu ilerlemeler vasıtası ile bölgesel ve lokal tümör kontrol oranları artmış, glottik hava yolu ve ses fonksiyonları korunarak sağkalım artırılabilmiştir.

Supraglottik kanserler tüm larenks kanserlerinin %30-40'ını oluşturur. Bu bölgenin tümörleri süperiorda dil köküne doğru veya preepiglottik bölgeye yayılırlar. Supraglottik kanserlerin boyuna metastaz yapma riski evrelerine göre değişmekle birlikte yaklaşık %25-75 arasındadır ve en sık tutulan lenf nod grupları seviye II-IV arasındadır.

Glottik kanserler larenks kanserleri içinde en sık karşılaşılan kanserlerdir. Tipik olarak daha erken evrede yakalabilirler. Bölgesel lenf nod metastazı sınırlıdır ve sıklıkla seviye II-IV arasına olmaktadır.

Subglottik kanserler oldukça nadirdir. Prognozu kötü olan bu tümörlerin boyun metastaz riski yaklaşık %20 civarındadır⁽²⁰⁾.

Erken evre larenks kanserleri cerrahi veya radyoterapi ile tedavi edilebilirler. Tedavide cerrahinin avantajları kısa süreli olması ve cerrahi sonrasında nüks olgularda radyoterapinin kullanılabilir olmasıdır. Ancak genel itibarı ile cerrahi ile ses kalitesi daha kötüdür ve kozmetik sonuç çok yüz güldürücü değildir.

İleri evre larenks kanserleri tarihsel olarak cerrahi ve postoperatif radyoterapi ile tedavi edilirler. Çoğu T3 ve T4 tümör ancak total larenjektomi ile temizlenebilirken benzer survi oranları sebebiyle pek çok merkezde organ koruyucu protokoller uygulanmaktadır. Ancak kıkırdak destrüksiyonu yapan ileri evre tümörlerde konservatif protokollerle fonksiyon ile ilgili beklenti olamayacağından cerrahi tedavi hala bir seçenektir.

T1, T2 ve bazı T3 tümörlerde parsiyel girişimlerle ses fonksiyonu korunabilir. Bu tip durumlarda hasta seçimi de çok önemlidir; sadece parsiyel cerrahi ile tedavi edilebilecek, postoperatif radyoterapi alma ihtiyacı olmayan hastalar seçilebilirse fonksiyonel sonuçlar çok iyi olacaktır⁽²¹⁾. Glottik T1 T2 tümörlerde cerrahi ve radyoterapi başarı oranları eşitken, supraglottik ve subglottik tümörlerde başarı cerrahi lehinedir.

Larenks kanserlerinde parsiyel larenjektomi prosedürleri dışında total larenjektomi de bir seçenektir. Larenks alt bölgelerindeki lenfatik direnaji hakkında bilgi sahibi olunması diğer baş boyun tümörlerinde uygulanan 1-2 cm sağlam sınır rezeksiyonunun larenkste azaltılabileceği sonucunu doğurmuştur ve bu durum

fonksiyonel sonuçların yüz güldürücü olmasına yol açmıştır.

Mikrolarengeal cerrahi: Operasyon mikroskopu ve mikrolarengeal aletler ile endoskopik olarak larenks kanser tedavisi etkili ve güvenli bir seçenektir. Ayrıca CO2 lazer kullanımı özellikle supraglottik tümörlerde faydalı bir yöntemdir. Lazer kordektomi erken evre kanserlerin kontrolünde oldukça başarılı bir girişimdir⁽²¹⁾.

Hemilarenjektomi: Hemilarenjektomi larenksin vertikal bir parçasının çıkartılmasıdır. Bu cerrahi için: 1- tümörün vokal kordların 1 cm altını geçmeyen subglottik uzanımın olması, 2- etkilenen kordun hareketli olması, 3- tek taraflı tutulum olması (karşı taraf kordun ön komissür ile tutulumu genişletilmiş parsiyel cerrahi ile temizlenebilir), 4- Kıkırdak invazyonunun olmaması, 5- Ekstralarengeal uzanımın olmaması gerekmektedir. Vertikal hemilarenjektomi radyoterapi cevapsızlığı olan seçilmiş hastalarda da uygulanabilmektedir⁽²¹⁾.

Supraglottik larenjektomi: Larenksin supraglottik kısmının çıkartıldığı bir cerrahidir. Bu cerrahi şu durumlarda tercih edilebilir: 1- T1, T2 ve sadece preepiglottik uzanımı olan T3 tümörler, 2- Kord hareketleri normal, 3- Kıkırdak tutulumu yok, 4- Ön komissür tutulumu yok, 5- Hastanın akciğer rezervi iyi, 6- D1 kökü sirkumvalat papillaları geçmeyen tümör, 7- Piriform sinus apeksi sağlam, 8- FEV1 >%50.

Supraglottik larenjektomi endoskopik olarak CO2 lazer ile veya daha standart olan açık cerrahi ile yapılabilir. Klasik cerrahide ventrikül apeksinden başlanarak bant ventrikül, epiglot, preepiglottik boşluk çıkartılır, vokal kordlar ve tiroid kıkırdığın bir kısmı bırakılır⁽²¹⁾.

Suprakrikoid larenjektomi: Bu cerrahi komissür tutulumu veya daha yaygın preepiglottik bölge invazyonu olan hastalarda ses korunmasına yönelik klasik supraglottik larenjektominin genişletilmiş halidir. Cerrahi sırasında krikoid kıkırdak ve aritenoidler korunarak gerçek vokal kordlar, tiroid kıkırdak ve supraglottik bölge çıkartılır. Akciğer kapasitesi bu hastaların seçiminde de önemlidir. Hastaların yaklaşık yarısında dekanülasyon mümkün olmamaktadır ancak ses fonksiyonu yeterlidir⁽²¹⁾.

Near Total Larenjektomi: Near total larenjektomi tek bir aritenoid bırakılarak yapılan ve trakeozefageal geçişle konuşmanın sağlanabildiği bir cerrahi çeşittir. Hastalar solunum için trakeotomiye bağımlıdır, yutma fonksiyonu aspirasyon riski olmakla birlikte oraldır. Bu cerrahi için adaylar bir aritenoidin tutulduğu büyük T3-T4 tümörler veya kord fiksasyonu oluşturan unilateral transglottik tümörlerdir⁽²¹⁾.

Total Larenjektomi: Tüm larenksin çıkartıldığı cerrahidir. Proksimal trakeal güdük boyun cildine anastomoz edilir. Sonuç olarak tüm solunum ve sindirim sistemi birbirinden ayrılır. Total larenjektomi endikasyonları: 1- Bahsedilen parsiyel cerrahi veya organ koruyucu protokollere uymayan T3-T4 tümürlü hastalar, 2- Tiroid veya krikoid yaygın tutulumu, 3- Boyun yumuşak dokularının direkt tutulumu, 4- Sirkumvalat papilla ötesinde dil kökü tutulumu. Kapatma farengeal mukozanın karşılıklı dikilmesi ile gerçekleştirilir. Eğer tümör sebebiyle parsiyel farenjektomi de yapılırsa serbest veya bölgesel flepler ile rekonstrüksiyon yapılabilir^(21, 22, 23).

Tükrük Bezi Kanserleri:

Tükrük bezi kanserleri tüm kanserler içinde %0.3-0.9 arasında ve baş boyun kanserleri arasında da %1-3 oranında tespit edilebilir. Avrupada insidans 100000 içinde 1-3 arasındadır. Ortalama yaş 55-60'tır ve malignitelerin %80'i parotis, %15'i submandibuler ve %5'i sublingual bezden kaynaklanır⁽²⁴⁾.

Yüksek gradeli tümörlerin (yassı epitel hücreli karsinom, karsinoma ex pleomorfik adenom, undiferansiyel karsinom ve salivary duktal karsinom) prognozları düşük grade tümörlerden (asinik hücreli karsinom, low grade adenokarsinom) daha kötüdür. Diğer negatif prognostik faktörler boyunda lenf nodu pozitifliği, ileri evre tümör, minor tükrük bezlerinden kaynaklanan tümörler, pozitif sınır, perinöral yayılım, fasiyel sinir paralizisi ve ağrıdır. Cerrahi tedavide ana amaç tümörü tam olarak rezeke etmek ve gereksiz morbiditeye yol açmamaktır.

Parotis Tümörleri: Parotisin küçük süperfisiyel tümörlerinde (T1, T2) en minimal yaklaşım süperfisiyel parotidektomidir. Total parotidektominin local ve bölgesel kontrol sağlamada rolü tartışmalıdır. Daha büyük tümörlerde ve derin lob tümörlerinde total parotidektomi standart tedavidir. Parotis dışına çıkmış tümörlerde genişletilmiş parotidektomi (cilt, yumuşak doku, masseter kas rezeksiyonları, infratemporal fossa diseksiyonu, mastoidektomi ve hatta petrozektomi) gerekebilir. Fasiyel sinir infiltrasyonu olmayan vakalarda fasiyel sinir rezeksiyonu sonrasında tümör kontrol oranları anlamlı olarak yüksek bulunmamıştır. Fasiyel sinir infiltrasyonu olan vakalarda ise sinirin tutulan dalları rezeke edilir.

Submandibuler Tümörleri: Küçük tümörler submandibüler gland rezeksiyonu ile tedavi edilirler. İleri evre tümörlerde ise submandibüler üçgenin en-blok rezeksiyonu gereklidir. Bazı durumlarda rezeksiyona ağız tabanı, mylohyoid kas, diğastrik kas, marginal veya segmenter mandibulektomi de gerekebilir. Lingual, hi-

poglossal, veya marginal mandibüler sinirlerin infiltrasyonu tutulan sinirlerin rezeke edilmesini gerektirir.

Minör tükrük bezi tümörleri: Oral kavite içinde küçük tümörler geniş lokal ekzisyonla tedavi edilirken ileri evre tümörlerde mandibula rezeksiyonu veya parsiyel maksillektomi ile birlikte radikal ekzisyon gerekir. Sinonazal bölgenin tükrük bezi kaynaklı tümörleri genellikle yüksek grade tümörlerdir ve parsiyel veya total maksillektomi ile tedavi edilmeleri gerekir. Mandibuler veya maksiller sinirlerin infiltre olması durumunda bu sinirlerin rezeksiyonu gereklidir çünkü bu yolla tümör kafa tabanına kadar ulaşabilir⁽²⁴⁾.

Paranasal Sinüs (PNS) Tümörleri:

Burun, sinüsler ve ön kafa tabanının maligniteleri oldukça seyrek ve tüm maligniteler içinde görülme oranı yaklaşık %1 ve baş boyun bölgesindeki maligniteler içinde ise yaklaşık %3'tür. Sinonazal kanserlerin yaklaşık %60-70'i maksiller sinüste, %20-30'u nazal kavitede, %10-15'i etmoid hücrelerde ve %5'ten daha az oranda frontal ve sfenoid sinüslerde tespit edilir. Histopatolojik olarak vakaların %60-70'i yassı epitel hücreli karsinom ve % 10-20'si adenokarsinomdur⁽²⁵⁾.

Genel olarak ilk seçenek tedavi cerrahi ve postoperatif radyoterapidir. Tedavi edilemez hastalarda primer amaç semptomların palyatif tedavisidir ve bu durum genellikle kemoradyoterapi ile elde edilebilir. Sinonazal malignitelerde optimum tedavi standart hale gelememiştir ve her hasta için ayrı planlanmalıdır⁽²⁵⁾.

PNS tümörlerin cerrahi tedavisinde geniş cerrahi sınırlarla tümörün çıkartılması kabul edilen bir yaklaşımken hangi yolla bu tedavinin yapılacağı tartışma konusudur. Cerrahi rezeksiyonun tipi tümörün anatomik yerleşimi ve uzanımına bağlıdır. Geneksel olarak geçtiğimiz yüzyılda burun ve paranasal maligniteler lateral rinotomi, veya midfasiyel degloving gibi transfasiyel yaklaşımla çıkartılmaktaydı. Günümüzde tüm bu klasik eksternal yaklaşımlar T3, T4 sinonazal malignitelerde kullanılırlar. Ancak son 15 yıldır endonazal girişimler daha fazla oranda tümör tedavi stratejilerinin arasına girmiştir.

Cerrahi olarak rezektabel tümörlerde cerrahi ilk seçenek olarak düşünülmelidir. Erken maksiller sinus veya nazal kavitenin erken evre tümörleri oldukça nadirdir. Bu tip tümörler ek bir tedaviye ihtiyaç duyulmaksızın cerrahi olarak rezeke edilebilirler. Ancak sinonazal malignitelerin büyük çoğunluğu multimodal olarak tedavi edilmelidir. Rezeke edilebilen tümörlerde tedavi cerrahi ve postoperatif radyoterapidir. Yaygın, unrezektabel

veya uzak metastatik hastalıklarda palyasyon tedavisi uygulanabilir.

Maksiller sinüsün erken yassı epitel hücreli kanserlerinde (T1), nazal kavitenin ufak lezyonlarında sadece cerrahi tedavi uygulanabilir. Eğer cerrahi sınırlar negatifse, perinöral invazyon yoksa ve tümör düşük evreyse postoperatif radyoterapiye ihtiyaç yoktur. Ancak çoğu sinonazal malignitelere cerrahi ve postoperatif radyoterapi standart tedavidir. Yapılan çalışmalarda cerrahi ve radyoterapinin başarısının sadece cerrahiden daha yüksek olduğu gösterilmiştir⁽⁴⁾. Maksiller sinüsün çoğu kanserleri (T2, T3, T4), nazal kavite ve etmoid sinüslerin lezyonları tam olarak rezeke edilebiliyorsa cerrahi ve postoperatif radyoterapi ile tedavi edilirler. Kafa tabanı, beyin invazyonu, trismus varlığı, ve karotis arter invazyonu cerrahi için kontraendikasyondur. Periorbitaya gros tumor invazyonu ile birlikte orbital yağlı doku veya kas tutulumu orbital ekzantrasyon endikasyonlarıdır. Lokalize anterior kafa tabanı invazyonu cerrahi endikasyonu etkileyebilir; bu tip tümörler kombine kraniyofasiyal yaklaşımla çıkartılabilir. Cerrahi ve radyoterapi kombine tedavilerinin tümörün histolojisine de bağlı olarak 5 yıllık survileri %35-50 kadardır⁽²⁵⁾.

Eksternal etmoidektomi: Etmoid benign tümörlerin çıkarılmasında sfenoetmoidal bölge tümörlerinin biyopsilerinde kullanılan bir ameliyattır. Burun laterlinden bir insizyon ile başlanır. En blok çıkarımlar için yetersizdir.

Inferior medial maksillektomi: Maksiler sinüs medial duvarı ve alt konkanın çıkarıldığı bir girişimdir en çok inverted papillomda uygulanır. Bu cerrahide kemik eksizyonlarının sınırları foramen infraorbitaleden geçen vertikal çizgi, aşağıda burun tabanı yukarıda lakrimal fossa, arkada alt konkanın posterior sınırındadır.

Midfasiyal degloving (iki taraflı) inferior medial maksillektomi: İki taraflı inverted papillomda veya sınırlı malign tümörlerde uygulanan bir tekniktir.

Medial maksillektomi: Burun lateral duvarının tamamını tutmuş fakat orbitaya, ön kafa çukuruna, lateraldeki maksillaya ve alveolaer arkusa geçmemiş malign tümörlerde uygulanan bir tekniktir. Genişletilmiş rinosinüz insizyonu ile başlanır. Bu ameliyatla tüm lateral duvar kaldırılır etmoid ve maksiler sinüslerin içi boşaltılır. Burun içini tamamen dolduran ve damak invazyonu yapan tümörlerde bilateral medial maksillektomi ile tümör çıkarılabilir.

Radikal maksillektomi: İleri evre maksilla kanserlerinde uygulanan bir prosedürdür. Maksilla ile birlikte etmoid sinüs, nazal kemik, pterigoid plakının alınmasıdır. Cerrahi yaklaşımda weber ferguson insizyonu kullanılır.

maktadır. Tümörün lateral uzantısı fazla ise insizyon göz altına doğru uzatılabilir. Tümör damağa, orbitaya, etmoid çatıya veya kafa tabanına uzanmışsa cerrahi sınırları genişletmek gerekir. Damağın alınması durumunda yutma ve konuşma bozukluklarının rehabilitasyonu için obturator ve protezlerin kullanılması gerekir.

Total maksillektomi yapılacak suprastrütür yerleşimli tümörlerde hastalara gözünün alınabileceği ile ilgili onam alınması gerekmektedir. Orbita taban defektinde frozen ile periost ve yağlı planda tümöral doku görüldüğü zaman orbita egztrantrasyonun yapılması gerektiği söylenmektedir.

Kraniyofasiyal rezeksiyon: İleri evre paranzal sinüs tümörlü hastalarda intrkraniyal yayılım saptanmış ise beyin cerrahisi ekibiyle beraber uygulan cerrahi girişimdir. Frontal-etmoid, sfenoid, nazofarenks tavanı, orbita, burun tavanının ilerlemiş tümörleri en iyi kraniyofasiyal teknikler ile opere edilir. Kraniyofasiyal frontoetmoidektomide tümör kavernoöz sinüs ve sfenoide yayılmış ise enblok rezeksiyon yapılamamaktadır. Bu durumlarda genişletilmiş kraniyofasiyal rezeksiyonlar yapılmalıdır.

Nazofarenks Kanserleri:

Nazofarenkste yer alan malign tümörler bu bölgenin ulaşımının güç olması, komşu hayati nörovasküler yapıların varlığı ve tümörün radyoterapiye sensitive olması sebebiyle primer olarak radyoterapi ile tedavi edilirler. Primer tedavi sırasında boyun da ışın alanına dahil edilir. Cerrahinin nazofarenks kanserlerindeki rolü primer radyoterapi sonrasında boyun veya nazofarenkste nüks veya rest hastalığın kurtarma tedavisidir.

Baş boyun kanserlerinde boyuna yaklaşım

Servikal lenf nodu tutulumu, baş boyun kanserlerinde prognostik öneme sahip olduğundan, boyunun tedavisi son derece önemlidir. Boyunda metastaz varlığı, kür şansını % 50 azaltmaktadır. Klinik olarak N0 olan ve gözden kaçan okkult metastazlı hastalar tedavi başarısızlığına neden olmaktadır^(26, 27, 28).

Boyun lenf nodları - Klinik metastaz, - Okkult veya subklinik metastaz, - Metastaz yok olarak değerlendirilmektedir.

N+ boyunda terapatik boyun diseksiyonu ile ilgili tartışma yoktur. Boyunda pozitif olan seviyenin alt ve üstündeki levellerin tutulum oranı yüksektir. Bazen de skip tarzında metastaz görülebilmektedir. Her ne kadar N+ lerde selektif boyun diseksiyonu önerenler olsa da level I-V diseksiyon ve hatta subglottik ve hipofarenks kanserlerinde level IV'nin da diseksiyona dahil edilmesi önerilmektedir.

Okkult metastazı saptamak için güvenilir bir metod bulunmadığından klinik olarak N0 boyuna optimal yaklaşım tartışmalı konudur. N0 boyun tedavisinde elektif radyoterapi, elektif boyun diseksiyonu ve bekle gör yaklaşımları uygulanabilmektedir. Burada cevaplanması gereken soru, N0 boyuna elektif radyoterapi mi (RT), boyun diseksiyonu (BD) mu uygulanması gerektiğidir. Elektif olarak boyuna uygulanan RT veya BD, primer tümör kontrolü şartıyla birbirine eşit bulunmuştur^(29,30). Her iki yaklaşımın da dezavantajları olabileceğinden N0 boyunlarda takip de yapılabilir (bekle gör). Ancak lenf nodu metastazının belirgin hale gelene kadar geçen süre survide azalmaya neden olmaktadır. Ayrıca cerrahinin sınırları artacağından morbidite de artacaktır. Bu vakalarda kurtarma cerrahisinin başarı oranı %30-%50 arasındadır^(31,32). Memorial-Sloan-Kettering Cancer Center, takip önerilip ve takip sırasında lenf nodu tutulumu sebebiyle kurtarma cerrahisi uygulanan 47 serilik hastanın 23'ünde ekstrakapsüler yayılım tespit etmişlerdir. Andersen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada takip edilen hastaların yaklaşık 2/3 sinde N2, N3 evreleme saptanmıştır. Sonuç olarak okült metastaz şüphesinde elektif tedavinin ciddi olarak ele alınması gerekir⁽³³⁾.

Okkult metastaz oranı %20 yi geçerse, boyunun elektif tedavisi önerilir. N0 hastalardaki boyun diseksiyon sonucu, çoğunlukla negatif gelir. Tümör boyunda yayılırken belirli yolları izlemektedir. Buna bağlı olarak da daha az bölgeye diseksiyon yapılması ile morbidite azaldığı için, selektif boyun diseksiyonu kavramı ortaya çıkmıştır. Selektif boyun diseksiyonunda primer tümörün en sık metastaz yaptığı birkaç drenaj bölgesi çıkartılır. Bilateral diseksiyona tümörün lokalizasyonuna göre karar verilir⁽³⁴⁾. 436 üst aerodigestif kanserli N0 hastada radikal boyun diseksiyonu yapılan grupta lokal nüks %5.8 iken, selektif boyun diseksiyonu yapılan grupta %3.5 bulunmuştur⁽³⁵⁾. Larinks ve hipofarenks kanserli 132 N0 hastada MRND tip III ile selektif lateral boyun diseksiyonu yapılan gruplar arasında 5 yıllık survi farkı olmadığı gösterilmiştir⁽³⁶⁾. Dil kökü, tonsil, yumuşak damak, nazofarenks supraglottik larenks, hipofarenks kanserleri ve oral kavite kanserlerin orta hata erişmesi durumunda bilateral boyun diseksiyonu yapılmalıdır.

Elektif tedavi uygulanan N0 hastaların sürvisi, sadece gözlem uygulanan hastalara göre yüksektir. T1-T2 N0 olan 156 hastada glossektomi ve elektif boyun diseksiyonu yapılan grupta sağkalım %55 iken boyun diseksiyonu yapılmayan grupta %33'tür⁽³⁷⁾. 63 dil kanserli olguda 5 yıllık sağkalım, diseksiyon uygulanan grupta %86, takip grubunda %55⁽³⁸⁾. T1-T2 evre 67 dil kanserli N0 hastada, 3.5 yıllık sağkalım, boyun diseksiyonu ya-

pılan grupta %72, sadece gözlem yapılan grupta ise %49 olarak bulunmuştur⁽³⁹⁾.

Oral kavite için 5. bölge, orofarenks, larenks ve hypofarenks tümörlerinde ise 1 ve 5. bölge için okült metastaz insidansı düşük olduğundan, bu bölgelerin rutin elektif boyun diseksiyonuna gerek yoktur⁽⁴⁰⁾. Genel olarak lenfatik metastaz primer tümörle başlar ve sırasıyla proksimalden distal bölgelere doğru olur. Bu kural dil kanserinde geçerli olmayabilir. Dil kanserleri yaklaşık %16 oranında skip metataz yapar.

Oral kavite kanserleri: N0 boyunlarda boyunun cerrahi olarak evrelemesi tercih edilen bir yöntemdir. Genişletilmiş supraomohyoid boyun diseksiyonu önerilmektedir. Orta hata yakın veya orta hata ulaşmış tümörlerde bilateral boyun tedavisi gereklidir. Okült metastaz oranı %25-50 arasında değişmektedir. 5. bölgeye metastaz oldukça nadirdir. Dudak, sert damak, alveolar ridge kanserlerinde servikal lenf nodu metastazı düşük olduğundan genellikle elektif N0 boyun tedavisi uygulanmaz.

Orofarenks kanserleri: Okült metastaz oranı yüksektir. Fonksiyonel morbidite ve ulaşım güçlüğü sebebi ile bu bölgenin tümörleri çoğunlukla RT ile tedavi edilir. Okült metastaz oranı %21-45 arasındadır. Bilateral boyun tedavi edilmelidir. Level 2-3-4 çıkarılmalıdır. Level 1 ve 5 tutulum oranı %10'dan az olduğundan çıkarılması önerilmez.

Supraglottik larenks kanserleri: Bu bölgedeki kanserler bilateral boyun tedavisi gerektirir. Okkult metastaz oranı %23,5-38,5'dir. Zengin bir lenfatik yapısına sahip olduğundan lenf nodu metastazına yatkındır. Level 2-4 selektif boyun diseksiyonu önerilir. En son çalışmalarda süper selektif boyun diseksiyonu önerilmekte. (Level 2A-3) Supraglottik lezyonlarda başarısızlığın nedeni genellikle servikal lenf nodu metastazıdır. Bu bölgedeki T1-T2 tümörlerde supraglottik larenjektomi primer tedavi seçeneğidir. Bu bölgede cerrahi ile primer tümör kontrolü RT ye oranla daha yüksektir. Boyun okkult metastaz oranının yüksekliği, boyun nüks oranının yüksekliği sebebi ile elektif boyun diseksiyonu önerilmektedir.

Glottik Larenks kanserleri: T1 ve T2 de okkult metastaz oranı %2-7'dir ve takip yeterlidir. T3-T4 okkult metastaz oranı %16-18'dir. Elektif boyun diseksiyonu tercih edilmelidir. Level 2A-3-4 bölgeler temizlenmelidir.

Subglotik Larenks kanserleri: İzole lezyonlar nadirdir. Sıklıkla level 4-5 ve paratrakeal lenf nodlarına metastaz yapar. Metastaz oranları ile ilgili yeterli veri olmamakla beraber okült metastaz oranı yüksektir. Lateral boyun diseksiyonu, 6. bölge ve tiroidektomi dahil edilmelidir.

Hipofarenks kanserleri: Her iki boyun primer tümöre uygulanan tedavi modalitesiyle tedavi edilir. Okült metastaz oranı %20-60'dır. Level 2-3-4 ve 6 tedavi planına alınmalıdır.

Nazofarenks kanserleri: NF kanserlerinde prognostik öneme sahip olan alt servikal met varlığıdır. (tiroid çıkıntı) Bu durum, surviyi %50 azaltır. Üst servikal bölgenin tutulması sağkalımı değiştirmemektedir. Primer tümör ve her iki üst boyun N0, N (+) olsun, ışınlanır.

Paranasal sinüs kanserleri: Düşük nodal metastaz riski nedeni ile elektif boyun tedavisi önerilmemekle beraber T3-T4 tümörlerde RT ile N0 boyun elektif olarak tedavi edilmelidir.

Kulak kanalı ve scalp kanserleri: 2-5 bölgelere ilaveten süperfisyal parotidektomi yapılmalıdır.

Tükürük bezleri kanserleri: Okkult metastaz riski için önemli risk faktörü, tümörün 4 cm'den daha büyük olması ve yüksek gradedir. Elektif boyun diseksiyonu yüksek grade'li T3 T4 tümörlerinde uygulanmalıdır. Level 1-4 temizlenmelidir.

KAYNAKLAR

1. Curado MP, Edwards B, Shin HR et al, eds. *Cancer Incidence in Five Continents, Vol. IX (IARC Scientific Publications, No. 160)*. Lyon: IARC, 2007.
2. American Cancer Society. *Cancer Facts and Figures 2007*. Atlanta, GA: American Cancer Society, 2007.
3. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. *GLOBOCAN 2002: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide (IARC CancerBase No. 5. version 2.0)*. Lyon: IARC Press, 2004. <http://www-dep.iarc.fr/>
4. Boyle JO, Strong EW. *Oral Cavity Cancer*. In: *American Cancer Society Atlas of Clinical Oncology*, Editors: Jatin P. Shah, Snehal G. Patel. BC Decker Inc Hamilton • London, 2001, pp: 100-126.
5. Geden EM, Thawley SE, O'Leary MJ: *Malignant neoplasm of the oropharynx*. Cummings CW, Fredrickson JM, Harker LA, Krause CJ, Richardson MA, Schuller DE (Ed.): *Otolaryngology Head & Neck Surgery*, 3. Baskit, Vol 2, Mosby – Year Book Inc., St. Louis, Missouri; 1998, s. 1463-1511.
6. Rassehk CH, Seikaly H. *Oropharyngeal Cancer*. In: *Head & Neck Surgery - Otolaryngology Editors: Bailey, Byron J.; Johnson, Jonas T.; Newlands, Shawn D., 4th Edition Lippincott Williams & Wilkins*.
7. Kıyak E, Veyseller B, Uluğ T, Haftız G, Müslümanoğlu M, Başerer N. *Servikal Özefagus Tutulumu Gösteren Hipofarenks kanserlerinde gastrik pull-up ile rekonstrüksiyon*. *KBB İhtisas Dergisi* 4(1): 3-7, 1997.
8. Cevanşir B, Kıyak E, Güldiken Y, Başerer N, Yazıcioğlu E. *Hipofarenks ve servikal özefagus rekonstrüksiyonunda larengeal otogreft kullanımı*. *Türk ORL Arşivi* 29: 145-147, 1991.
9. Bottger T, Bumb P, Dutkowski P, Schlick T, Junginger T. *Carcinoma of the hypopharynx and the cervical oesophagus: a surgical challenge*. *Eur J Surg* 165(10): 940-6, 1999
10. Adams GL: *Malignant tumors of the larynx and hypopharynx*. In: *Otolaryngology Head & Neck Surgery*. Edited by Cummings CW, Fredrickson JM, Harker LA, Krause CJ, Richardson MA, Schuller DE. St Louis, Mosby, 1998, pp: 2130-2175.
11. Axon PR, Simo R, Fergie N, Temple RH, Farrington WT. *Carcinoma of the hypopharynx and cervical esophagus in young adults*. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 109(6):590-3, 2000.
12. Uzcudun AE, Bravo Fernandez P, Sanchez JJ, Garcia Grande A, Rabanal Retolaza I, Gonzalez Baron M, Gavilan Bouzas J. *Clinical features of pharyngeal cancer: a retrospective study of 258 consecutive patients*. *J Laryngol Otol* 115(2): 112-8, 2001.
13. Morita M, Kuwano H, Nakashima T, Taketomi A, Baba H, Saito T, Tomoda H, Egashira A, Kawaguchi H, Kitamura K, Sugimachi K. *Family aggregation of carcinoma of the hypopharynx and cervical esophagus: special reference to multiplicity of cancer in upper aerodigestive tract*. *Int J Cancer* 76(4): 468-71, 1998.
14. Herranz J, sarandeses A, Fernandez MF, Barro CV, Vidal JM, Gavilan J. *Complications after total laryngectomy in nonradiated laryngeal and hypopharyngeal carcinomas*. *Otolaryngol Head Neck Surg* 122: 892-898, 2000.
15. Clayman GL, Weber RS: *Cancer of Hypopharynx and cervical esophagus*. In: *Cancer of the Head and Neck*. Edited by Myers EN, Suen JY. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1996, pp: 423-438.
16. Eckel HE, Staar S, Volling P, Sittel C, Damm M, Jungehuelsing M. *Surgical treatment for hypopharynx carcinoma: Feasibility, mortality and results*. *Otolaryngol Head Neck Surg* 124(5): 561-9, 2001.

17. Kim S, Weber RS. Hypopharyngeal Cancer. In: *Head & Neck Surgery - Otolaryngology* Editors: Bailey, Byron J.; Johnson, Jonas T.; Newlands, Shawn D., 4th Edition Lippincott Williams & Wilkins.
18. Osguthorpe JD, Putney FJ: Open surgical management of early glottic carcinoma. *Otolaryngol Clin North Am* 1997; 30 (1): 87-99,60,89.
19. Pilch BZ, Dorfman DM, Brodsky GL, Goodman ML: Pathology of laryngeal malignancies. Fried MP (Ed.): *The Larynx, A Multidisciplinary Approach*. Second Edition, Mosby, St. Louis, 1996, s: 461-85.
20. Parke R, Yoo GH, Jacobs JR, Pasha R. Head and Neck Cancer. In: *Otolaryngology Head and Neck Surgery: Clinical Reference Guide* by Raza Pasha, Chaper 6, pp: 262.
21. Concus AP. Malignant laryngeal lesions. In: *Current Diagnosis and Treatment in Otolaryngology*, Second Edition. Editor: Lalwani AK, The McGraw-Hill Companies Chapter: 30, pp: 455.
22. Hartl D. Evidence-Based Practice Management of Glottic Cancer *Otolaryngol Clin N Am* 45 (2012) 1143-1161.
23. Parke R, Yoo GH, Jacobs JR, Pasha R. Head and Neck Cancer. In: *Otolaryngology Head and Neck Surgery: Clinical Reference Guide* by Raza Pasha, Chaper 6, pp: 262.
24. Spiro JD, Spiro RH. Salivary Tumors. In: *American Cancer Society Atlas of Clinical Oncology*, Editors: Jatin P. Shah, Snehal G. Patel. BC Decker Inc Hamilton • London, 2001, pp: 240-250.
25. Wong JR, Kraus DH. Cancer of the Nasal Cavity and Paranasal Sinuses. In: *American Cancer Society Atlas of Clinical Oncology*, Editors: Jatin P. Shah, Snehal G. Patel. BC Decker Inc Hamilton • London, 2001, pp: 204-224.
26. Mamelle G, Pampurik J, Luboinski B, Lancar R, Lusinchì A, Bosq J. Lymph node prognostic factors in head and neck squamous cell carcinomas. *Am J Surg*. 1994 Nov;168(5):494-8.
27. Richard JM, Sancho-Garnier H, Micheau C, Saravane D, Cachin Y. Prognostic factors in cervical lymph node metastasis in upper respiratory and digestive tract carcinomas: study of 1,713 cases during a 15-year period. *Laryngoscope*. 1987 Jan;97(1):97-101.
28. Shah JP. Patterns of cervical lymph node metastasis from squamous carcinomas of the upper aerodigestive tract. *Am J Surg*,1990.
29. Chow JM, Levin BC, Krivit JS, Applebaum EL. Radiotherapy or surgery for subclinical cervical node metastases. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1989 Aug;115(8):981-4.
30. Pillsbury HC 3rd, Clark M. A rationale for therapy of the N0 neck. *Laryngoscope*. 1997 Oct;107(10):1294-315.
31. Ho CM, Lam KH, Wei WI, Lau SK, Lam LK. Occult lymph node metastasis in small oral tongue cancers. *Head Neck*. 1992 Sep-Oct;14(5):359-63.
32. Kowalski LP, Bagietto R, Lara JR, Santos RL, Silva JF Jr, Magrin J. Prognostic significance of the distribution of neck node metastasis from oral carcinoma. *Head Neck*. 2000 May;22(3):207-14.
33. Andersen PE, Cambronero E, Shaha AR, Shah JP. The extent of neck disease after regional failure during observation of the N0 neck. *Am J Surg*. 1996 Dec;172(6):689-91.
34. Levendag P, Vikram B. The problem of neck relapse in early stage supraglottic cancer--results of different treatment modalities for the clinically negative neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1987 Nov;13(11):1621-4.
35. Brazilian Head and Neck Cancer Study Group. End results of a prospective trial on elective lateral neck dissection vs type III modified radical neck dissection in the management of supraglottic and transglottic carcinomas. *Head Neck* 1999;21:694-702.
36. Pitman KT, Johnson JT, Myers EN. Effectiveness of selective neck dissection for management of the clinically negative neck. *Arch otolaryngol Head Neck Surg* 1997;123:917-22.
37. Yuen Ap, Wei EI, Wong YM, Tang KC. Elective neck dissection versus observation in treatment of oral tongue carcinoma. *Head and Neck* 1997;19:583-8.
38. Lydiatt DD, Robins KT, Byers RM, Wolf PF. Treatment of stage I and II oral tongue cancer. *Head Neck* 1993;15:308-12.
39. Kligerman J, Lima RA, soares JR, Prado L, Dias FI, Freitas EQ, et al. Supraomohyoid neck dissection in the treatment of T1/T2 squamous cell carcinoma of oral cavity. *Am J Surg* 1994;168:391-4.
40. dos Santos CR, Gonçalves Filho J, Magrin J, Johnson LF, Ferlito A, Kowalski LP. Involvement of level I neck lymph nodes in advanced squamous carcinoma of the larynx. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2001 Oct;110(10):982-4.

BAŞ-BOYUN KANSERLERİNDE REKONSTRÜKSİYON

Dr. Semih Bağhaki, Dr. Yağmur Aydın

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı

GİRİŞ

Baş-Boyun kanserleri, cerrahi tedavinin önemli yer tuttuğu ve böylece geniş rezeksiyonların gerekebildiği bir hastalık grubudur. Kompozit doku bloklarının çıkarıldığı bu rezeksiyonların belirgin estetik ve fonksiyonel kayıplara neden olması kaçınılmazdır. Rekonstrüktif cerrahi, bu kayıpların olabildiğince azaltılmasını ve dolaylı olarak operabilite sınırlarının genişlemesini hedeflemektedir. Bunun yanında rekonstrüktif metodların, hastaların adjuvan tedavileri ile uyumlu olması, bu tedavilere erişimi geciktirmemesi, hastanın beklenen yaşam süresi göz önünde bulundurulduğunda belirgin zaman kaybına yol açmaması gerekmektedir. Rekonstrüktif metodlar primer sütürasyondan deri greftlerine, lokal fleplerden serbest fleplere uzanan bir rekonstrüktif merdiven boyunca seçilir. Özellikle adjuvan radyoterapi ve kemoterapi alacak hastalarda anlamlı estetik ve fonksiyonel kayıplara neden olan üç boyutlu doku defektleri oluşur ve bu rezeksiyonlarda neredeyse her zaman flepler ile onarım sağlanır. Bu derlemede primer sütürasyon, deri greftleri ve lokal flepler gibi daha basit onarımlardan çok, gerçek anlamda onkolojik takip ve tedavi süreçlerine ihtiyaç duyan hastalarda baş-boyun kanserlerinin cerrahi tedavisinde yapılabilecek kompleks onarımlar özetlenecektir.

PROBLEM ve ANALİZ

Baş-Boyun kanserleri ve bu hastalık grubunun tedavileri, hastalarda görme, yutma, konuşma, tat alma, işitme, yüz ifadesini kullanma, nefes alma gibi kritik fonksiyonlarda belirgin kayıplara neden olabilir. Modern cerrahi ekoller ve yeni teknikler ile bu hastaların hem sağkalımında, hem de yaşam kalitelerinde anlamlı artışlar sağlanmıştır. Bu hastaların doğru pre-op değerlendirme ve evreleme sonrası cerrahi tedavilerinin plan-

www.kanservakfi.com

lanması eksik tedavi veya gereksiz morbidite riskini azaltacaktır.

Rezeksiyon sonucu meydana gelen defektlerde deri, kas, kemik, mukoza gibi kaç değişik dokunun kaybının sözkonusu olacağını değerlendirmek ve defektleri olabildiğince benzer dokularla rekonstrükte etmek esastır. Örneğin, gingiva kaynaklı ve mandibula'ya invaze bir tümör için yapılacak rezeksiyon sonucu yanak cildi, segmental olarak mandibula ve bukkal mukoza kaybı olacaktır. Böyle bir defekti lokorejyonel bir flep olan pektoral flep ile rekonstrükte etmek cilt ve mukoza onarımı için yeterli doku sağlarken kemik defekti için çözüm sağlamamaktadır. Yine bir başka örnekle açıklamak gerekirse, alt dudakın %50 'sinden fazlasının rezeksiyonu sonucu oluşan bir defekti rekonstrükte etmek için lokal dokular yetersiz kalabilir ve serbest flep ile onarım gerekebilir.

Lokorejyonel lenf nodlarının cerrahi tedavisi de baş-boyun kanserlerinin tedavisinde temel öneme sahiptir. Bunun yanında rezeksiyon sonrası uygulanması gerekebilecek serbest flepler için de alıcı arter ve venlere ihtiyaç vardır. Tümör rezeksiyonu ve lenf nodu disseksiyonu yapılırken rekonstrüksiyon seçeneklerini hesaba katmalı ve korunması cerrahi onkoloji adına mümkün ve mantıklı olan damarlar korunmalıdır. Bu açıdan özellikle öneme sahip arterler fasial arter, superior tiroid arter ve transvers servikal arter'dir. Ven anastomozu açısından fasial ven, retromandibular ven ve internal juguler ven rezeksiyon esnasında korunmalı ve travmatize edilmemelidir.

REKONSTRÜKSİYON SEÇENEKLERİ

Baş-Boyun bölgesinde kullanılmak üzere çok sayıda lokorejyonel, uzak veya serbest flep seçeneği bulunmaktadır. Genel olarak defektin boyutları, dolayısıyla hacmi ve kompozitliği arttıkça seçilmesi gereken flep alterna-

tifi de uzak ve serbest fleplere doğru gider. Onarım planlanırken hastanın yaşı, tümörün histopatolojisi ve evresi, dolayısıyla da lokorejyonel nüks riski; varsa eşlik eden hastalıklar ve anesteziyolojik riskler hesaba katılmalıdır. Örneğin, geriatric gruptan alt dudakta lokal ileri bir skuamöz hücreli karsinom hastasına mümkünse lokal flep seçeneklerinden birini düşünmek daha efektiftir. Bu bölümde baş-boyun bölgesindeki spesifik üç boyutlu defektlerin onarımları özetlenecektir.

Dil ve Ağız Tabanı Defektleri

Parsiyel glossektomi sonrası defekt eğer dilin 1/3'ünden daha azsa primer sütürasyon veya kısmi kalınlıklı deri greftleri ile yeterli onarım sağlanabilir. Defektin dilin 1/3'ü ile 2/3'ü arasında olduğu durumlarda olguya göre primer sütürasyon veya submental veya pektoral flep gibi lokorejyonel bir flep uygun olabilir. Hemiglossektomi veya subtotal glossektomi defektleri gibi geniş defektlerin onarımında en iyi seçenek bir serbest flep olacaktır. Bu amaçla en yaygın kullanılan flepler radial önkol flebi, anterolateral uyluk flebi veya lateral kol flebi gibi fasyokutan fleplerdir. Ağız tabanının da rezeke edildiği durumlarda geniş bir doku gereksinimi olduğundan bu fleplerden radial önkol ve zayıf hastalarda anterolateral uyluk flebi tercih edilir. Total glossektomi defektleri ise genellikle farinjektomi defekti ile birlikte olduğu için hacimli bir flep olan pektoral flep tercih edilebilir.



Şekil 1. Tam kat yanak defektine neden olan bir intraoral tümör rezeksiyonu sonrası serbest rektus abdominis kas-deri flebi ile onarım sağlanmış.

Mandibula Defektleri

Mandibula rezeksiyonları sonrası oluşan defektin yerleşimi ve uzunluğu rekonstrüksiyon seçeneğini belirler. Uzunluğu 5 cm'den kısa segmental defektlere kortikokansellöz kemik greftleri ile onarım sağlanabilir. Uzunluğu 5 cm'den fazla lateral yerleşimli mandibula defektlerinde en çok kullanılan flep fibula serbest flebidir. Fibula serbest flebi osteotomi ile açlandırılabilir

özelliği ile mandibula konturunu sağlamada kullanışlıdır. İliak krest serbest kemik flebi doğal olarak sahip olduğu konvekse kenar sebebiyle yine kontur anlamında kullanışlı bir seçenektir, ancak vasküler pedikülünün göreceli olarak kısa oluşu bir dezavantajdır. Bunun yanında defekt eğer santral yerleşimli ise 5 cm'den küçük defektler dışında neredeyse her zaman yine fibula veya iliak krest gibi serbest kemik flepleri tercih edilir. Bu flepler aynı zamanda osteokutan olarak, yani cilt adaları ile birlikte kaldırılabilmesi için ağız tabanı ve alt yüz cilt defektlerine de tek fleple onarım şansı sağlar. Eğer hem ağız tabanı ve mandibula, hem de cilt defekti oluşacaksa tek serbest flep yerine iki serbest flebi kombine etmek gerekecektir. Böyle durumlarda yukarıda sayılan kemik fleplerine radial önkol veya anterolateral uyluk flebi gibi fasyokutan flepler kombine edilir.

Orta Yüz Defektleri

Orta yüz defektleri maksillanın segmental, total veya orbita içeriği ile birlikte rezeke edilmesiyle oluşur. Hem kemik ve yumuşak doku, hem de cilt defekti oluşabilen bu hastalarda ölü boşluğu doldurmak, oral ve nazal kaviterin çevre boşluklarla ilişkisinin kesilmesi amaçlanır. Benzer şekilde maksillektomi ile birlikte orbitektomi gibi intrakranial prosedür uygulanan hastalarda dura bütünlüğünün sağlanması, ölü boşluğun doldurulması ve nazal – oral kaviterin bütünlüğünün sağlanması gerekir. Gözün korunduğu maksillektomi olgularında gözün doğal hareketlerine devam edebilmesi ve orbita içinde diğer göz ile uyumlu hizada yerleşebilmesi için orbita tabanı rekonstrüke edilir. Bu amaçla maksilla defektlerinde kemik onarımı için fibula veya iliak krest serbest kemik flepleri tercih edilir. Maksilla ile birlikte orbita içeriğinin de rezeke edildiği durumlarda ortaya çıkan geniş üç boyutlu ölü boşluğu doldurmak için artık kemik onarımından çok hacimli bir flep olan rektus abdominis kas-deri flebi gibi yumuşak doku flepleri tercih edilebilir.



Şekil 2. Temporal kemiğe invaziv bir SCC rezeksiyonu sonrası serbest anterolateral uyluk flebi ile onarım sağlanmış.

Farinjektomi Defektleri

Farinjektomi sonrası kalan mukoza miktarına göre primer kapama sağlanıp sağlanamayacağına karar verilir. Primer kapamanın gergin olacağı hastalarda, sirküler tam kat defektlerin olduğu hastalarda ve neoadjuvan radyoterapi görmüş ileri evre hastalarda fleplerle onarım sağlanmalıdır. Bu amaçla pektoral flep cilt adalı olarak kaldırılıp sirküler defekt sözkonusu olmayan hastalarda, örneğin anterior defektleri onarmada kullanılabilir. Sirküler defektlerde ise defektin alt sınırı eğer boyun sınırları içinde kalıyorsa serbest jejunum veya tübularize edilmiş serbest anterolateral uyluk flebi kullanılabilir. Alt sınırı boynun kaudalinde, yani mediasten içinde kalan sirküler farinjektomi defektlerinde gastrik transpozisyon tercih edilir.

TARTIŞMA: BUGÜN ve GELECEK

Baş-Boyun kanserlerinin onarımında artık gelişen cerrahi teknikler ve anestezi olanakları ile önceleri operabl sayılmayan olgular opere edilir hale gelmiş ve major defektler çeşitli flep seçenekleri ile onarılır olmuştur. Yüz ve saçlı derideki lokalize cilt kanserlerinde primer sütürasyon, deri greftleri ve lokal flepler onarımda kullanılırken; daha büyük hacimde ve üç boyutlu kompozit defektlerin onarımında serbest flepler ön plana çıkmıştır. Bugün birçok baş-boyun kanseri olgusunda geçmişe göre serbest flep aktarımı daha sık kullanılan bir alternatif olmuştur. Bunun yanında pektoral flep, deltopektoral flep ve trapez flebi gibi pediküllü lokorejyonel flepler halen bazı olgularda tercih edilebilmekte veya serbest doku aktarımlarının komplike olması durumunda kurtarma amaçlı kullanılabilir.

Duyu veya motor sinirleri korunarak yapılan serbest doku aktarımları da, baş-boyun kanserli hastaların yaşam kalitesine katkıda bulunmaktadır. Radial önkol ve anterolateral uyluk flebi rejyonel duyu sinirleri ile birlikte kaldırılarak transfer edilebilir. Bu fleplerin alıcı alanda protektif duyu kazandığını ifade eden yayınlar biriktirmektedir. Benzer şekilde fonksiyonel kas flepleri de, baş-boyun onarımlarında yerini bulmaktadır. Motor sinirleri korunarak kaldırılan gracilis veya latissimus dorsi kas flepleri, glossektomi defektlerinde ve fasial animasyon restorasyonunda kullanılmaktadır.

Osseointegre dental implant teknikleri de maksilla ve mandibula rezeksiyonu sonrası rekonstrüksiyon uygulanan hastalarda yaşam kalitesine ve beslenme kolaylığı sağlayarak dolaylı yolla sağkalmaya etkilidir. Yeterli kemik onarımı sağlanan hastalarda postop dental implant uygulaması yaygınlaşmaktadır. Hem kemik greftlerine, hem de fibula veya iliak krest gibi kemik

fleplerine dental implant ve distraksiyon uygulanabilmektedir. Dental implant uygulamasını kolaylaştırmak için transfer edilen fleplerin cilt adalarını mümkün olduğunca intraoral yerleştirmemeli ve intraoral tabakanın fasya veya kas dokuları tarafından sağlanmasına çalışılmalıdır.

Doku mühendisliğinde yaşanan gelişmelerden baş-boyun onarımları da pay almaktadır. Yapay kemik ve kıkırdak yapımının hız kazanması, asellüler dermisin yaygın şekilde kullanılması sonucu özellikle oral kavite kanserlerinin onarımlarında yeni ufuklar açılmaktadır. Yakın gelecekte hastada donör alan morbiditesi yaratmadan hastanın kendi hücrelerinden biyoteknolojik olarak doku üretmek ve onarım yapabilmek mümkün olacaktır.

Sonuç olarak, baş-boyun kanserlerinde sağkalmaya ve yaşam kalitesi büyük oranda lokorejyonel tedavilere bağlıdır. Yeterli sağlam sınırlarda yapılan rezeksiyonların başarılı fonksiyonel rekonstrüksiyonlarla kombine edilmesi bu hasta grubunun tedavisinde anlamlı kazanımlar sağlamıştır ve sağlamaya devam edecektir.

KAYNAKLAR

1. Bakamjian VY, Long M, Rigg B: *Experience with the medially based deltopectoral flap in reconstructive surgery of the head and neck. Br J PlastSurg 1971, 24:174-183.*
2. Ariyan S: *The pectoralis major myocutaneous island flap. A versatile flap for reconstruction in the head and neck. PlastReconstrSurg 1979, 63:73-81.*
3. Civantos FJ Jr, Burkey B, Lu FL, Armstrong W: *Lateral arm microvascular flap in head and neck reconstruction. ArchOtolaryngolHeadNeckSurg 1997, 123:830.*
4. Mäkitie AA, Beasley NJ, Neligan PC, Lipa J, Gullane PJ, Gilbert RW: *Head and neck reconstruction with anterolateral thigh flap. OtolaryngolHeadNeckSurg 2003, 129:547-555.*
5. Coleman JJ III, Tan KC, Searle JM, Hester R, Nahai F: *Jejunal free autograft: Analysis of Complications and Their Resolution. PlastReconstSurg 1989, 84:589-595.*
6. Civantos FJ Jr, Burkey B, Lu FL, Armstrong W: *Lateral arm microvascular flap in head and neck reconstruction. ArchOtolaryngolHeadNeckSurg 1997, 123:830.*
7. Mäkitie AA, Beasley NJ, Neligan PC, Lipa J, Gullane PJ, Gilbert RW: *Head and neck reconstruction*

- with anterolateral thigh flap. OtolaryngolHead-NeckSurg* 2003, 129:547-555.
8. Baker SR: Closure of large orbital-maxillary defects with free latissimusdorsi myocutaneous flaps. *HeadNeckSurg* 1984, 6:828.
 9. Disa JJ, Pusic AL, Hildago DA, Cordeiro PG: Microvascular reconstruction of the hypopharynx: defect classification, treatment algorithm, and functional outcome based on 165 consecutive cases. *PlastReconstrSurg* 2003, 111:652-660.
 10. Forrest C, Boyd R, Manktelow R, Zuker R, Bowen V: The free vascularized iliac crest tissue transfer: donor site complications associated with eighty-two cases. *Br J PlastSurg* 1992, 45:89.
 11. Hildago DE: Fibula free flap: a new method of mandible reconstruction. *PlastReconstrSurg* 1989, 84:71.

BAŞ-BOYUN KANSERLERİNDE GELİŞEN RADYOTERAPİ TEKNOLOJİSİNİN TEDAVİ SONUÇLARINA KATKISI

Dr. Esengül Koçak Uzel

*Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Kliniği
MD Anderson Cancer Center Department of Radiation Oncology*

Giriş

Baş-Boyun kanserleri tek bir başlık altında toplanmakla birlikte aslında histolojik özellikler, yayılım yolları ve doğal seyri bakımından önemli farklılıklar göstermektedir. En sık görülen histolojik tip skuamöz hücreli karsinomdur bunların içerisinde bile tedavi kararı anatomik yerleşim hastalığın evresi tedavi yöntemlerinin yaratabileceği organ veya fonksiyon kayıpları gözetilerek alınır. Cerrahi ve radyoterapi baş boyun kanserlerinin küratif tedavisinde kullanılan lokal tedavi yöntemleridir. Radyoterapi(RT) erken evre tümörlerde baş boyunun birçok lokalizasyonunda tek başına kullanıldığında cerrahiye benzer sonuçlar vermektedir. Larenks ve hipofarenks tümörleri, orofarenks ve oral kavite tümörleri erken evrelerde tek başına radyoterapi ile başarı ile tedavi edilebilirler. Lokal ve/veya bölgesel ileri evre tümörlerde ise genellikle cerrahi veya kemoterapi ile kombine olarak kullanılmaktadır. Cerrahinin önemli organ kaybına yol açtığı veya rezeke edilemeyen tümörlerde kemoterapi ile kombine olarak, cerrahi uygulanan hastalarda ise postoperatif olarak kullanılır. Nazofarenks kanserleri ise küratif tedavi modalitesi sadece radyoterapi olan tek tümör özelliğini taşımaktadır. Baş-boyun tümörleri yerleşimine ve tümör evresine göre farklı oranlarda lenfatik yayılım yapma potansiyeline sahiptir ve bunun sonucu olarak çoğunlukla lenfatik bölgelerin tedavi edilmesi gerekir. Bu durum radyoterapi volümünün artmasına dolayısıyla komşuluk gösteren riskli organların da sayıca ve volüm olarak artışına yol açar. Radyoterapide amaç tedavi edilmek istenen volüme yüksek doz verirken normal dokuların alacağı dozu tolerans sınırlarının altında tutmaktır. Baş boyun anatomisinin karmaşıklığı ve tümörlerin yayılım yolları göz

www.kanservakfi.com

önüne alındığında bu bölge radyoterapisi özenli olmak zorundadır⁽¹⁻⁶⁾.

Baş boyun radyoterapisi bölge anatomisinin radyasyona duyarlı bir çok yapıyı, içermesi açısından oldukça zordur, medulla spinalis, beyin sapı, optik sinir ve kizma gibi nöral yapılarda tolerans dozlarının aşılması para/quadrupleji, körlük gibi ciddi komplikasyon olasılığının artmasına yol açabilir, bunun yanında tükürük bezleri gibi tolerans dozunun aşılması hayati öneme sahip olmamakla birlikte yaşam kalitesini düşüren bazı organların korunması da önemlidir.

Kombine tedavi şemalarının yaygın olarak kullanılmaya başlanması ile tedavi sırasında ve sonrasında görülen yan etkilerde tek başına radyoterapiye oranla artış görülmektedir. Gelişen yan etkiler toplam doz, fraksiyon dozu, tedavi volümünün genişliği, tedavi süresi, cerrahi teknikler ve kemoterapi gibi çok sayıda faktöre bağlı olarak değişmektedir. "National Cancer Institute Common Toxicity Criteria" ya göre radyoterapinin başlangıcından itibaren 90 gün içinde gelişen yan etkiler akut, 90 günden sonra gelişenler ise geç yan etkiler olarak tanımlanmaktadır.⁽⁷⁻¹³⁾

Baş boyun kanseri nedeniyle radyoterapi uygulanan olgularda erken dönemde mukoza, deri ve hematolojik etkiler ön plandadır ve büyük çoğunlukla geçicidir. Tat duyusunda kayıp ve tükürük salgısında azalama, ağız kuruluğu da radyoterapi sırasında gelişir. Geç dönem yan etkiler ise kalıcıdır. Cilt ve mukozalarda atrofi, telenjektazi, ülserasyon, fibrozis, trismus, ödem, nekroz, yutma güçlüğü, nöral komplikasyonlar gibi ciddi yan etkiler görülebilmekle birlikte gelişme olasılıkları düşüktür. Buna karşılık major ve minor tükürük bezlerinin özellikle parotis bezlerinin eşik dozu aştığı durumlarda ağız kuruluğu kaçınılmazdır ve yaşam kalitesini olum-

suz olarak etkiler ve çoğunlukla çaresizlikle kabul edilir. Tükürük salgısının azalması; konuşma güçlüğü ve değişmesi çiğneme zorluk ve tat almada azalma, yutma güçlüğü, ağız kuruluğu fissür ve ülser gelişmesine predispozan faktör olmaktadır, tükürük pH'sının düşmesi, oral floranın değişmesi, ağız hijyenini bozarak diş çürüklerine ve enfeksiyona neden olmaktadır. Parotis bezlerinin radyasyona duyarlılığı oldukça fazladır ortalama parotis dozunun 26 Gy'in altında kalması parotis fonksiyonunu korumak için eşik doz olarak belirlenmiştir⁽⁸⁻¹²⁾.

RADYOTERAPİ TEKNİKLERİ

Ondokuzuncu yüzyıl sonları ve 20. Yüzyıl başlarında röntgen ışınları ve radyoaktivitenin keşfi ile radyoterapi kanser tedavisindeki yerini almaya başlamıştır. Önceleri anatomik referans noktalarından yararlanılarak planlanan radyoterapi zamanla gelişerek günümüzdeki sofistike halini almıştır.

Konvansiyonel RT

Simülasyon adı verilen radyoterapi tedavi cihazlarını taklit eden ve ışın kaynağı olarak röntgen tüpünden oluşan cihazlar yardımı ile tedavi pozisyonunda ve şartlarında çekilen orthogonal filmlerden yararlanılarak yapılan tedavi planlaması ve bunun uygulanmasıdır. Çekilen filmlerde tedavi alanı belirlenir ve normal yapılar standart bloklar veya kişiye özgü bloklar ile korunarak tedavi gerçekleştirilir. Tedavi çoğunlukla karşılıklı paralel alanlardan doz orta hatta tarif edilecek şekilde uygulanır. Daha seyrek olarak özellikle lateralize, tek tarafın tedavi edileceği durumlarda birbirine açılı kama filtreler kullanılan iki veya daha çok alanın kullanıldığı tedavi tekniğidir. Çoğunlukla merkez kesitten geçen bir izodoz çizilerek doz dağılımı görülür. Bu teknik ile volumetrik olarak hangi yapının ne doz aldığı saptanamaz.

Konformal RT

Bu teknikte simülasyon yerine bilgisayarlı tomografi kullanılır, tedavi edilecek bölgeden alınan kesitler tedavi planlamasına gönderilerek her kesitte tedavi edilecek hedef volüm ve risk altındaki organlar tek tek çizilerek tanımlanır. Üç boyutlu rekonstrüksiyon sonucu tüm yapılar volumetrik olarak tanımlanmış olur. Tedavi alanları ışının gözü görüntüsüyle (BEV: Beams eye view) hedef volümü kapsayacak şekilde çok yapraklı kolimatörler veya kişiye özgü blok oluşturarak şekillendirilir böylelikle her tedavi alanında üç boyutlu olarak hedef volüm kapanırken normal dokular alan dışarısında bırakılabilir. Hedef volüm tanımlaması BT, MR, PET-BT eşliğinde yapılır. Tanımlanan hedef volümde üç boyutlu

olarak istenen doz dağılımı oluşturulması amaçlanır aynı zamanda risk altındaki organlarda tanımlanarak alacakları dozlar tolerans limitleri altında tutulur. tedavi planlaması için gerekli volüm tanımlamaları, ICRU50-62'ye göre yapılır⁽²⁶⁻²⁸⁾. Radyoterapi planı değerlendirilmesinde doz volüm histogramları kullanılır böylelikle hem hedef volümün aldığı endüyük, en yüksek ve ortalama dozlar görülür hem de risk altındaki her organın aldığı doz volumetrik olarak görülebilir.

GTV(gross tümör volümü): tümör volümünün tamamını belirtir, tümör boyutunu belirlemede BT,PET BT,MR kullanılır.

CTV(klinik hedef volüm): GTV ye mikroskopik tümör yayılımı göz önüne alınarak verilen sınır ve/veya subklinik hastalığı kapsar.

PTV: (planlama hedef volüm): Set-up hataları, organ hareketlerine göre CTV nin etrafına verilen emniyet sınırı ile tanımlanan volüm.

IMRT (intensity modulated radiation therapy veya yoğunluk ayarlı radyoterapi)

Üç boyutlu konformal RT'nin özel bir tipidir. Burada volümlerin doğru tanımlanması daha büyük önem arz eder⁽²⁸⁾.

Amaç: hedef volümde daha yüksek ve daha konformal doz, normal dokuda daha düşük doz sağlamaktır. Üniform olmayan ışın yoğunluklarının, uygulanmasıdır. Yoğunluğu ayarlanabilen çok sayıda ışın demeti kullanılarak daha iyi doz dağılımı sağlanabilir. (örneğin; tedavi alanı içinde kalan tümör dokusuna yüksek doz RT uygularken, tedavi alanındaki normal dokuya düşük doz uygulanabilmekte)⁽²⁹⁻³³⁾.

İstenen dozlar, kritik organ dozları alt ve üst limitleri, ortalama (mean) dozları önemlilik sırasına göre sisteme tanımlanır. Planlama sistemi verdiğiniz bilgiler doğrultusunda bu amaca en uygun "optimal çözümü" bulur.

IMRT yapılabilmesi için gerekli olan unsurlar;

- 1- 3D-BT simülasyon
- 2- İnverson plan yapabilen bilgisayarlı tedavi planlama sistemi
- 3- MLC_DMLC sistemi
- 4- Hasta sabitleme sistemi.
- 5- Doğrulama sistemi
- 6- IGRT sistemi
- 7- Sistemlerin birbirine bağlantısını sağlayan bilgisayar ağı
- 8- Hasta kayıt ve bilgilerin muhafaza edilmesi.

IMRT uygulama teknikleri: IMRT tedavileri lineer hızlandırıcılarda MLC kullanılarak üç farklı şekilde yapılır⁽²⁸⁻³³⁾.

- 1- Segmente MLC(SMLC): veya step and shoot mode; yoğunluğu ayarlamak için küçük segment veya alt alanlar ard arda ışınlanır. Her bir alt alan üniformdur. Segmentler oluşurken ışınlama durur, segment şekli oluşunca ışınlama başlar⁽³²⁻³⁶⁾.
- 2- Dinamik MLC(DMLC): veya sliding window mode; yoğunluğu ayarlamak için hastanın ışınlanması sırasında MLC ler hareket eder, gantry sabit leaf hızları değişir⁽³⁴⁻³⁸⁾.
- 3- Intensity Modulated Arc Therapy: (IMAT) gantry hastanın etrafında dönerken, MLC hareket ederek rotasyon hızı ve doz hızı değişerek ışınlamanın devam ettiği bir moddur. Her fraksiyon başına düşen ışınlama süresinin (beam on time) ve monitör unit in azalması önemli avantajlarındandır. Ark terapi yapan 2 farklı sistem vardır. Bunlardan biri tomotherapy cone beam kullanarak ışınlama yapar. Gantry hareketi sırasında turunu tamamladıktan sonra masa hareket eder. Tedavi şekli BT çekimine benzemektedir. Rapidarc ise fan-beam kullanarak ışınlama yapar. Tedavi planlamasında alında karalara göre tek, çift ark ya da belli bir açıyla sınırlandırılmış ark kullanarak çalışır.

Görüntü Kılavuzluğu ile RT (IGRT)

Baş- boyun radyoterapisinde termoplastik maske ile sabitleme yapılmasına karşın hasta içerisinde 5 mm ye varacak şekilde oynayabilmektedir zaten bu yüzden CTV etrafına 3-5 mm ilave edilerek PTV yaratılır, volümün bu şekilde artırılması hem ışınlanan volümün daha fazla olmasına hemde risk altındaki organ dozlarının artmasına neden olmaktadır. Radyoterapi öncesi alınan görüntüler ile set up hataları düzeltilerek tedavi edilmesi CTV nin daha küçük emniyet sınırı ile tedavi edilmesine olanak sağlamaktadır. Her tedavi öncesi alınan bu görüntüler lineer hızlandırıcının ürettiği yüksek enerjili ışınlar yoluyla elde edilebildiği gibi cihazın üzerine monte edilmiş X ışını tüpleri yardımıyla da sağlanabilir. Görüntüler her iki yöntem ile ortogonal (ön-arka ve yan) veya BT (Cone beam CT) görüntüleri olarak elde edilebilirler.

Adaptif radyoterapi

Baş boyun kanserleri radyoterapisinde en önemli erken yan etki mukozittir ve hastaların beslenmesini önemli ölçüde aksatır. Her ne kadar beslenme desteği ile bu durum sınırlandırmaya çalışılsa da hastaların radyo-

terapisüresince bazen % 10'a varan kilo kaybetmeleri sık görülen bir durumdur ve hastaların özellikle dış vücut konturunda değişime neden olur. Öte yandan tümör küçülmesine (özellikle büyük lenf nodlarında meydana gelen ileri dererde regresyon) bağlı anatomik değişiklikler oluşur. Bu yeni anatomi hastalarda uygulanmakta olan doz dağılımının değişmesine hem hedef volümde hem de bazı risk altındaki organ dozlarının farklılaşmasına yol açabilir. Bu durumun yapılacak yeni tedavi planı/ları ile düzeltilmesi adaptif radyoterapi olarak tanımlanır.

Modern RT Tekniklerinin Dozimetrik sonuçları:

Bu bölgenin anatomisinin kompleks oluşu bir çok risk altındaki organı barındırması radyoterapi planlamasını güçleştirmektedir^(3,7,18). Yakın zamana kadar genellikle karşılıklı paralel alanlardan tedavi edilen bu bölge tümörlerinde parotislerin tamamının radyoterapi alanı içerisinde kalması ve yüksek doz almasından dolayı ağız kuruluğu ve buna bağlı olaylar kaçınılmaz olmuştur. Ancak radyoterapi teknolojisinin gelişmesi ile önce 3 boyutlu konformal radyoterapi daha sonra IMRT tekniği ile parotislerin dozunu düşürebilmek olası hale gelmiştir. Planlamada önceliklerin belirlenmesi ilgili organda meydana gelebilecek hasara ve bunun doğuracağı klinik sonuçlara bağlıdır. Öte yandan primer tümöre yeterli doz verilememesi tedavi başarısını azaltacaktır.

Memorial Sloan-Kettering kanser merkezinde, Nazofarenks tanılı hastaların planları 3DRT ve IMRT uygulanarak kıyaslanmış ve IMRT planlama uygulanan kolda özellikle retrofaringeal, kafa tabanı, Lenf nodlarının medial kısımlarında daha iyi doz dağılımı olduğu görülmüştür. Yine benzer bir çalışma Xia ve ark tarafından yapılmış ve lokal ileri evre nazofarenks tanılı olgular 3DRT ve IMRT kollarına ayrılarak dozimetrik olarak kıyaslanmıştır. Tümör kapsamasını ve normal doku korumasının IMRT kolunda daha iyi olduğu gösterilmiştir.

Kam ve ark yapmış olduğu bir diğer çalışmada ise IMRT, 3DRT,2DRT teknikleri farklı evrelerdeki (T1N0, T2bN2, T4N2) hastalara uygulamış ve tüm evrelerde IMRT kolunun doz kapsamasının ve normal doku korumasının daha iyi olduğu gösterilmiştir⁽²⁴⁻²⁶⁾.

Gulliford ve ark yapmış olduğu dozimetrik çalışmada ise, PARSPO III çalışmasının sonuçları retrospektif olarak irdelenmiş; posterior fossa, beyin sapı, serebellum, hipofiz bezi, pineal bez, hipotalamus, hipokampus, ve bazal ganglialar konturlanmıştır. Posterior fossa, beyin sapı ve serebellumun konformal tedaviye kıyasla

daha yüksek doz aldığı ve IMRT kolunda konvansiyonel kola göre daha fazla görülen yorgunluğa bunun yol açabileceği öne sürülmüştür⁽²⁷⁾.

Bunun ötesinde IMRT tekniklerinin gelişmesiyle de ilave dozimetrik avantajlar sağlanabileceği gösterilmiştir. Kocak ve ark yapmış olduğu dozimetrik çalışmada, nazofarenks tanılı on hastaya, iki farklı IMRT tekniği uygulanmış ve sonuçları dozimetrik olarak karşılaştırılmıştır. Ark tedavisi yapılan kolda homojenite ve komformite indeksleri (her iki tedavinin hedef kapsamı ve doz homojenitesi açısından fark olmadığını gösteren değerler) benzer olmakla birlikte parotis dozunu daha düşük olduğu ve bunun kontrolateral parotis daha belirgin ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu gösterilmiştir⁽²⁸⁾.

Modern RT tekniklerinin klinik sonuçları:

Konvansiyonel RT uygulanan hastaların çoğunda parotis bezileri tedavi alanında kaldığından kalıcı ağız kuruluğu ve buna bağlı komplikasyonlar tedavinin doğal yan etkisi olarak kabul edilmekteydi ve hastaların yaşam kalitesi kaçınılmaz olarak düşmekteydi. Zaman içerisinde radyoprotektör olarak amifostin kullanılmış ağız kuruluğunda anlamlı azalma sağlamakla birlikte bu farkın arzulanan düzeyde olmaması ve yan etkilerin fazlalığı nedeniyle rutin kullanıma girmesi sınırlı kalmıştır.⁽²⁹⁾

Nutting ve ark son zamanlarda yapılmış en büyük çok merkezli Faz 3 çalışmasında skuamoz hücreli baş boyun kanserleri 2D-RT ve IMRT kollarına ayrılarak, primer sonlanım noktası grade 2 veya daha kötü kserostomi olarak belirlenmiş. Yaşam kalitesi değerlendirilmesi EORTC'nin QLQ-C30, HN-35 kullanılarak hastalara belirli periyotlarda (2.hafta, 3.ay, 6.ay, 12.ay, 18.ay, 24.ay) bu sorular yönlendirilmiştir. Her iki kolda da ağız kuruluğu, hassasiyet, ve yapışkan salgının 12 ay sonrasında aynı olduğu görülmüştür. IMRT kolunda parotis bezi fonksiyonunun geri dönmesinin 12. ve 24. ayda daha iyi olduğu gösterilmiştir. Hastaların 24 ay takibinde kserostomi dışı toksisite ve lokorejyonel kontrol ve genel sağkalmı açısından anlamlı fark görülmemiştir. Daha sonra yayınlanan ve PASSPORT Faz 3 çalışmanın analizinde yorgunluğun IMRT kolunda fazla olduğu tespit edilmiş (41 % 3DRT ve 74% IMRT) ve normal dokunun düşük doz alan kısmının IMRT'de volum olarak daha çok olmasına bağlanmıştır⁽³⁰⁾.

Ayrıca Rosenthal ve ark yapmış olduğu bir çalışmada BBK'lerinde IMRT ve 3BRT karşılaştırılmış ve IMRT kolunda bulantı kusma ve alopesi ve anterior mukozitin daha belirgin olduğu açıklanmıştır buna da çoklu alanların kullanılması ve düşük doz alan normal doku volumünün IMRT kolunda daha fazla olmasının neden ola-

bileceği vurgulanmıştır. Tükürük bezi korumasının ve hedef doku kapsamının IMRT kolunda daha iyi olduğu gösterilmiştir. Gupta ve ark yapmış olduğu randomize çalışmada da 3DRT ve IMRT skuamoz hücreli BBK'de karşılaştırılmıştır ve genel sağ kalım ve lokorejyonel kontrolde fark olmadığı bununla birlikte geç kserostomi ve subkutanöz fibrozisin IMRT kolunda daha az görüldüğü istatistiksel olarak gösterilmiştir. Gang ve ark yapmış olduğu prospektif randomize çalışmada, nazofarenks tanılı hastalar iki kolda incelenmiştir (2DRT ve IMRT) ve ileri evre tümörlerde (T3-T4) lokal kontrolün IMRT kolunda daha iyi olduğu ve geç yan etkilerin 2DRT'ye göre daha az olduğu istatistiksel olarak gösterilmiştir⁽³⁰⁻³⁷⁾.

IMRT'de tedavi sırasında megavoltaj BT, CT-on-rail, CBCT alınması, hastanın tedavi sırasındaki anatomik değişikliklerinin takip etmeye olanak tanımıştır. Özellikle Barker ve ark yapmış olduğu çalışmada 7 haftalık tedavi süresinde tekrarlanan BT'lerin değerlendirilmesi sonrasında GTV de %70 azalma ve bunun yanında normal dokularda özellikle tedavi sırasında hastanın kilo vermesine bağlı olarak vücut konturunun değişmesi ve normal dokularının mediale doğru hareket etmesi özellikle baş boyun kanserlerinde yaşam kalitesi açısından üzerinde durulan parotis bezinin yüksek doz alanına doğru ilerlediği görülmüştür. Bu bulgular Adaptif RT sürecinin başlamasına yol açmıştır. IMRT kalitesini artırmak için hastalar günlük görüntüleme yöntemi ile takip edilmekte ve gerektiği durumlarda (örneğin aşırı kilo kaybı, hızlı tümör regresyonu) tekrar planlanmasının yapılması tavsiye edilmiştir⁽³⁵⁾.

KAYNAKLAR

1. Brockstein B, Masters G et al *Head and neck cancer*. Springer 2003 Berlin, pp 1-3
2. Cardesa A, Slootweg PJ et al *Pathology of the head and neck*. Springer 2006 Berlin, pp 180-182
3. Grégoire V, Coche E, Cosnard G et al. *Selection and delineation of lymph node target volumes in head and neck conformal radiotherapy. Proposal for standardizing terminology and procedure based on the surgical experience*. *Radiother Oncol* 2000;56:135-150
4. www.rtog.org "CT-based delineation of lymph node levels in the N0 neck: DAHANCA, EORTC, GORTEC, RTOG consensus guidelines. Accessed January 2009
5. Chao KS, Wippold FJ, Ozyigit G et al (2002). *Determination and delineation of nodal target volumes for head-and-neck cancer based on patterns of fai-*

- lure in patients receiving definitive and postoperative IMRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 53(5):1174–1184
6. Renzo Corvo “Evidance- based radiation oncology in head and neck squamous cell carcinoma” *Radiotherapy and Oncology* 2007 85;156-170.
 7. Bailey, Byron J et al “head and neck surgery-otolaryngology, 4th edition”, lippincott Williams & Wilkins, 2006
 8. Vincent Gregoire et al. “Intensity modulated Radiation Therapy For Head and Neck Carcinoma. *The oncologist* 2007;12:555-564.
 9. Bhide SA et al. “The role of intensity-modulated radiotherapy in head and neck cancer.” *Indian J Cancer* 2010 ;47(3):267-73.
 10. Mark S. Chambers et al. “Intensity-Modulated Radiotherapy: Is xerostomi still prevalent?” *Current Oncology* 2005 7:131-6.
 11. Shreerang Bhide et al. “Intensity modulated radiotherapy improves target coverage and parotid gland sparing when delivering total mucosal irradiation in patients with squamous cell carcinoma of head and neck of unknown primary site.” *Medical Dosimetry* 2007 32(3): 188-195.
 12. Chao KS, Majhail N, Huang CJ et al. Intensity-modulated radiation therapy reduces late salivary toxicity without compromising tumor control in patients with oropharyngeal carcinoma: A comparison with conventional techniques. *Radiother Oncol* 2001;61:275–280.
 13. Rasch C, Keus R, Pameijer FA et al. The potential impact of CT-MRI matching on tumor volume delineation in advanced head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;39:841–848.
 14. Steenbakkers R, Duppen J, Fitton I et al. Observer variation in delineation of nasopharyngeal carcinoma for radiotherapy, A 3-D analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60(suppl):S160 –S161
 15. Moore KL, Dalley AF (2006) *Clinically oriented anatomy, 5th edn. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, pp 1189–1198*
 16. Fox PC. Acquired Salivary Dysfunction: Drugs and Radiation. *Ann New York Acad Sci.* 1998; 842: 132-137.
 17. Eisele DW, Johns ME. *Salivary Gland Neoplasms. Head and Neck Surgery-Otolaryngology, Second Edition, ed. Byron J. Bailey. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, PA 1998: 1485-1486.*
 18. Eisbruch A, Kim KM, Terrell JE et al. xerostomia and its predictors following parotid-sparing irradiation of head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:695-704
 19. Hansen EK, Mack R III et al: *Handbook of evidence-based radiation oncology.* Springer 2006 New York, pp 116–117
 20. Cameron C. Sweeping-window arc therapy: an implementation of rotational IMRT with automatic beam-weight calculation. *Phys Med Biol* 2005;50:4317–36.
 21. Edge SB, et al. (2010) *American Joint Committee on Cancer AJCC cancer staging manual, 7th edn.* Springer, New York
 22. *National Comprehensive Cancer Network (NCCN), www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/head-and-neck.pdf.* Accessed October 2008
 23. Gregoire V, De neve W, Eisbruch A, Lee N, Van den Weyngaert D, Van Gestel D. Intensity modulated radiation therapy for head and neck carcinoma. *The Oncologist* 2007;12:555–64.
 24. Hunt MA, Hsiung CY, Spirou SV et al. Evaluation of concave dose distribution screated using an inverse planning system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54:953–962.
 25. Xia P, Lee N, Liu YM et al. A study of planning dose constraints for treatment of nasopharyngeal carcinoma using a commercial inverse treatment planning system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59:886–896.
 26. Kam MK, Chau RM, Suen J ve ark. Intensity-modulated radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma: Dosimetric advantage over conventional plans and feasibility of dose escalation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56:145–157
 27. Sarah L. Gulliford, Aisha B Miah, Sinead Brennan ve ark. Dosimetric explanations of fatigue in head and neck radiotherapy. An analysis from pasport phase III trial. *2012 Radiotherapy and Oncology* 205-212
 28. Kocak et al. Comparison of two different IMRT planning techniques in the treatment of nasopharyngeal carcinoma : Effect on parotid gland radiation doses. *Strahlenther Onkol.* 2013 Jul;189(7):552-558
 29. Wasserman TH, Brizel DM, Henke M, Monnier A, Eschwege F, Sauer R, Strnad V. Influence of intravenous amifostine on xerostomia, tumor control, and survival after radiotherapy for head-and- neck cancer: 2-year follow-up of a prospective, randomi-

- zed, phase III trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005 15;63(4):985-90.
30. Nutting CM, Morden JP, Harrington KJ ve ark. Parotid-sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT): a phase 3 multicentre randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2011 Feb;12(2):127-36. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70290-4
31. Cotrutz C, Kappas C, Webb S. Intensity modulated arc therapy (IMAT) with centrally blocked rotational fields. *Phys Med Biol* 2000;45: 2185–206
32. Earl M, Shepard D, Naqvi S, Li X, Zu CX. Inverse planning for intensity modulated arc therapy using direct aperture optimization. *Phys Med Biol* 2003;21:1075–89.
33. Popovtzer A, Eisbruch A. Advances in radiation therapy of head and neck cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2008;8:633–44.
34. Kam MK, Teo PM, Chau RM et al. Treatment of nasopharyngeal carcinoma with intensity-modulated radiotherapy: The Hong Kong experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:1440 –1450.
35. Veldeman L, Madani I, Hulstaert F, De Meerleer G, De Mareel M ve ark. Evidence behind use of intensity-modulated radiotherapy: a systemic review of comparative clinical studies. *Lancet Oncol* 2008;9, 367-75
36. Rosentall DI, Chambers MS ve ark. Beam path toxicities ton on target sturctures during intensity – modulated radiation therapy for head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;72; 747-55
37. Shrinivas Rathod, Tejpal Gupta ve ark. Quality-of-life (QOL) outcomes in patients with head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) treated with intensity-modulated radiation therapy (IMRT) compared to three-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT): evidence from a prospective randomized study. *Oral Oncol* 2013;49;634-42
38. Gupta T, Agarwal J, Jain S, Phurailatpam R ve ark. Three-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT) versus intensity modulated radiation therapy (IMRT) in squamous cell carcinoma of the head and neck: a randomized controlled trial. 2012; 104;34348

LOKAL İLERİ BAŞ-BOYUN KANSERLERİNDE KEMORADYOTERAPİ

Dr. Şefik İğdem

İstanbul Bilim Üniversitesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı

Baş boyun kanserleri dünyada en sık görülen kanserler arasında altıncı sırayı almaktadır. Her sene dünyada 650 000 yeni olgu ve 350 000 ölüm beklenmektedir. Bu olguların yaklaşık 2/3'si tanı anında reyonel lenf nodu tutulumu yapmış olarak lokal ileri evrede doktora başvurmaktadır⁽¹⁾. Son yıllarda eşzamanlı kemoradyoterapinin yaygın kullanımıyla lokal ileri baş boyun kanserlerinin tedavisinde ilerlemeler kaydedilmekte, fonksiyonel organ koruması sağlanırken lokoreyonel kontrol oranlarında artış gözlenmektedir. Sisplatin bazlı kemoterapi rejimlerinin radyoterapiye eklenmesinin anlamlı lokal kontrol ve sağkalım avantajı sağladığı bilinmesine rağmen⁽²⁾, en iyi kemoterapi ve radyoterapi sıralaması henüz kesinlik kazanmamıştır. Kemoterapinin radyoterapi ile entegrasyonu üç şekilde olmaktadır: Lokoreyonel tedavi öncesi (indüksiyon kemoterapisi), radyoterapi sırasında (eşzamanlı) veya lokoreyonel tedavi sonrası (adjuvan kemoterapi) uygulanması. İndüksiyon kemoterapisinde amaç tümör hacminde azalma sağlamakken, eşzamanlı radyokemoterapide hedef radyoterapinin makroskopik hastalık üzerindeki sitotoksik etkisini arttırmaktır. Eşzamanlı radyokemoterapi yüksek risk kriterleri taşıyan olgularda ameliyat sonrası adjuvan olarak⁽³⁾, tümör yayılımı nedeniyle inopere kabul edilen olgularda definitif tedavi olarak, veya organ koruma protokolü dahilinde⁽⁴⁾ uygulanmaktadır. Adjuvan kemoterapide ise kalıntı mikroskopik hastalık hedeflenmektedir.

Bu derlemenin amacı lokal ileri baş boyun kanserlerinde kemoterapinin radyoterapi ile entegrasyonunu tartışmak, çeşitli rejimlerin risk ve faydalarını gözden geçirmektir.

İndüksiyon Kemoterapisi:

Skuamöz hücreli baş boyun kanserlerinde indüksiyon kemoterapisinin kullanımı çeşitli teorik avantajlar sunmaktadır.
www.kanservakfi.com

maktadır. Erken kemoterapi uygulanmasıyla uzak metastaz gelişimini azaltması, tümörü küçülterek lokal tedavinin daha etkin olmasına ve daha az yan etkiye neden olmasına zemin hazırlaması, kemoterapötik ajanların radyoterapi veya cerrahiden zarar görmemiş damar yatağına verilmesi ile daha etkin olması ve kemoterapi sonrası yanıtın değerlendirilmesi ile tedavi modalitelerinin sıralamasında değişikliğe yol açabilmesi bunlardan bazılarıdır⁽⁵⁾.

İlk olarak Veteran Affairs Laryngeal Cancer çalışmasında evre III/IV larenks kanserli olgularda indüksiyon kemoterapisi sonrası tümör cevabı değerlendirilerek organ korumasına uygun olguların seçilebileceği gösterilmiştir. Olguların indüksiyon kemoterapisi sonrası radyoterapi veya total larenjektomi sonrası postoperative radyoterapi kollarına randomize edildikleri bu çalışmada kurtarma cerrahisine indüksiyon tedavisine suboptimal cevap, radyoterapi sonrası persistan hastalık veya lokal nüks durumlarında izin verilmişti. Sonuç olarak indüksiyon tedavisi alan olguların % 64'ünde larenksin konduğu ve genel sağkalım oranlarının her iki kolda da benzer olduğu bildirildi⁽⁶⁾.

Fakat bu çalışmayı takip eden randomize çalışmalar ve meta-analiz sonuçları sadece lokoreyonel tedavi ile karşılaştırıldığında indüksiyon tedavisinin anlamlı bir sağkalım avantajı sağlamadığını gösterdi⁽²⁾. Analize sadece sisplatin ve 5-FU içeren rejimler dahil edildiğinde 5 yıllık sağkalımda %5'lik bir avantaj yakalanmasına rağmen eşzamanlı kemoradyoterapi ile elde edilen sağkalım farkı daha da yüksek olduğundan eşzamanlı kemoradyoterapi lokal ileri baş boyun kanserli olguların tedavisinde altın standart oldu. Eşzamanlı kemoradyoterapi ile elde edilen yüksek lokoreyonel kontrol sayesinde nüks görülme tarzı değişti ve uzak metastazlar, özellikle ileri nodal evre olgularda daha sık görüldü⁽⁷⁾.

Taksanların sisplatin/5-FU kombinasyonuna eklenmesini araştıran ardışık iki çalışmada üçlü indüksiyon (TPF) rejiminin ikili (PF) ile karşılaştırıldığında tam cevap oranlarının arttığı, toksisitenin azaldığı, progresyonsuz ve genel sağkalım oranlarının da arttığı gözlenmiştir^(8,9). TAX 324 çalışmasında TAX 323'den farklı olarak rezektabl olmayan olguların yanısıra rezektabl olgular da dahil edilmiş, 4 yerine 3 indüksiyon tedavisi uygulanmış, ve indüksiyon sonrası sadece radyoterapi yerine kemoradyoterapi uygulanmıştır. Bu iki çalışmanın sonrasında TPF, indüksiyon tedavisine aday olan olgularda altın standart olmuştur.

İndüksiyon sonrası uygulanan kemoradyoterapinin sadece kemoradyoterapi ile kıyaslandığında avantaj sağlayıp sağlamadığını araştıran iki öncü çalışma yavaş hasta katılımı nedeniyle planlanandan önce sonlandırılmış ve her iki çalışmada da indüksiyon tedavisinin eşzamanlı kemoradyoterapiyle karşılaştırıldığında anlamlı bir sağkalım avantajı sağlamadığı gözlenmiştir^(10,11). DECIDE çalışmasında 142 olgu indüksiyon grubuna, 138 olgu da eşzamanlı kemoradyoterapi grubuna randomize edilmiş, en az 24 aylık takip sonrasında 3 yıllık genel, uzak metastazsız, ve nüksüz sağkalım oranları indüksiyon kemoterapisi alan grupta sırasıyla %75, 69, ve 67; eşzamanlı kemoradyoterapi grubunda da %73, 64 ve 59 (p=0.7, 0.39, 0.18) olarak bildirilmiştir. PARADIGM çalışmasında ise 3 yıllık sağkalım deneysel grupta %73, eşzamanlı kemoradyoterapi grubunda da %78 (p=0.77) bildirilmektedir.

Dolayısıyla lokal ileri baş boyun kanserlerinin tedavisinde indüksiyon kemoterapisinin rutin kullanımı ile ilgili elimizde halen birinci dereceden bir kanıt bulunmamaktadır. Bu yüzden klinisyenler elde olan veriler eşliğinde hastalara en uygun tedaviyi sunarken kişisel tecrübelerinden faydalanmalıdır. Lokal ve uzak nüks açısından yüksek risk faktörleri taşıyan ileri evre olgularda indüksiyon kemoterapisi uygun bir seçenektir.

Eşzamanlı Kemoradyoterapi:

Lokal ileri baş boyun kanserlerinin küratif tedavisinde cerrahi, radyoterapi ve kemoterapi temel silahlardır. Kemoterapinin ve radyoterapinin eşzamanlı uygulanımıyla bu evredeki olguların tedavisinde büyük bir ilerleme kaydedilmiştir. Çeşitli faz III çalışmada kemoradyoterapinin sadece radyoterapiden veya radyoterapi ve kemoterapinin ardışık kullanımından daha iyi sonuçlar verdiği gösterilmiştir^(12,13). 63 çalışma ve yaklaşık 11000 baş boyun kanserli olgudan oluşan bir metaanalizde lokorejyonel tedaviye kemoterapinin eklenmesiyle 5 yılda %4'lük bir mutlak sağkalım farkı gösterilmiştir. Bu yarar 5 yılda %8'lik bir sağkalım

avantajı gösteren kemoradyoterapiye bağlanmıştır⁽¹⁴⁾. Bu sonuçlar daha sonra 24 çalışmanın daha katıldığı metaanalizde konfirme edilmiştir⁽²⁾. Tedavinin yararı evre III ve IV hastalıkta, tüm bölgelerde, definitive ve postoperative radyoterapide ve kontrol kolunda değişik fraksiyonasyon şemaları kullanıldığında bile görülüyordu. Fakat kemoradyoterapi uzak metastaz oranında istatistiksel anlamlı olmayan bir artışa ve mukozit, dermatit ve myelosupresyon gibi akut komplikasyonlarda artışa neden oluyordu.

Kemoterapinin faydası postoperatif tedavilerde de gösterilmiştir. EORTC 22931⁽¹⁵⁾ çalışmasında 334 yüksek riskli olgu cerrahi sonrası sadece radyoterapi (33 fraksiyonda 66Gy) veya aynı radyoterapi fraksiyonasyonunu ve üç haftada bir 100mg/m2 sisplatin kemoterapisini içeren kemoradyoterapi koluna randomize edilmiştir. Progresyonsuz sağkalım radyoterapi kolunda 23 ayken, kemoradyoterapi kolunda 55 ay (p=0.02) bulunmuştur. Beş yıllık genel sağkalım da kemoradyoterapi grubunda anlamlı olarak daha yüksekti (%53 vs %40, p=0.02). Grad 3 ve 4 mukozitte çalışmanın kemoradyoterapi kolunda daha sık gözlenmiştir, fakat grad 3 ve üzeri geç etkiler açısından her iki kol arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır.

RTOG 9501 çalışmasında benzer bir şema kullanılmış, hastaliksız sağkalım radyoterapi grubunda 20 ay, kemoradyoterapi grubunda ise 28 ay bulunmuştur (p=0.04). Kemoradyoterapi alan grupta 5 yıllık genel sağkalımda anlamlı olmayan bir artış gözlenmiştir (%44 vs %37, p=0.19). EORTC çalışmasında olduğu gibi akut mukozit kemoradyoterapi grubunda daha sık görülmüş, fakat önemli geç etkilerde bir fark gözlenmemiştir⁽¹⁶⁾.

Bu iki çalışmanın metaanalizinde kemoradyoterapinin lehine anlamlı bir sağkalım avantajı gösterilmiştir⁽³⁾. Bu çalışmada yüksek risk kriterlerine de bakılmış ve ekstraksüler yayılım veya yakın (<5mm) veya pozitif cerrahi sınır varlığının en anlamlı risk faktörleri olduğu ortaya çıkmıştır.

RTOG 9501 çalışmasının 10 yıllık sonuçlarında her iki grup arasında lokorejyonel kontrol, hastaliksız ve genel sağkalımda anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Yapılan subgroup analizinde kemoradyoterapi alan grupta cerrahi sınırlarda mikroskopik tutulum ve/veya ekstraksüler yayılım varlığında anlamlı lokorejyonel kontrol (%33 vs %21, p=0.02) ve hastaliksız sağkalım (%12 vs %18, p=0.05) farkı gözlenmiştir⁽¹⁷⁾.

Kemoterapinin radyoterapi ile entegrasyonu total larenjektomi adayı lokal ileri larenks ve hipofarenks olgularında organ ve olası fonksiyon korunması amacıyla da incelenmiştir. Bu olgularda hem ardışık kullanım

hem de eşzamanlı kullanımın organ korunması için uygulanabilir olduğu gözlenmiştir. Bu hastalık bölgelerine odaklanan meta analizde bu yaklaşımların sağkalıma da kötü bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir⁽¹⁸⁾. RTOG 91-11 çalışmasında total larenjektomiye aday larenks kanserli olgular sisplatin ve 5-FU ile yapılan indüksiyon sonrası radyoterapi, sadece radyoterapi ve 3 haftada bir yapılan sisplatin ile eşzamanlı kemoradyoterapi kolları ile karşılaştırılmıştır. On yıllık larenks koruma oranları eşzamanlı kemoradyoterapide hem sadece radyoterapi kullanılan gruba kıyasla ($p < 0.001$), hem de ardışık kullanıma karşı ($p = 0.0050$) anlamlı olarak daha yüksek bildirilmiştir. Genel sağkalımda ise üç şema arasında anlamlı bir fark görülmemiştir⁽¹⁹⁾.

Kemoradyoterapi rejimlerinde hangi radyoterapi şemasının kullanılacağı konusu da kesinlik kazanmamıştır. Baş boyun kanserlerine radyoterapi meta analizinde değişik radyoterapi fraksiyonasyonlarının standarta göre 5 yılda mutlak %3.4'lük sağkalım avantajı sağladığı gösterilmiştir. En büyük avantaj total radyoterapi dozlarının artırıldığı hiperfraksiyasyon şemalarında görülmüştür (5 yılda %8, $p = 0.02$)⁽²⁰⁾.

RTOG 0129 çalışmasında eşzamanlı 100mg/m² sisplatin uygulanan olgularda bir gruba standart fraksiyonasyonla 7 haftada 70Gy, diğer gruba ise akselere konkomitan boost ile 6 haftada 72Gy radyoterapi uygulanmış. Beş yıllık ortanca takip sonrası yapılan ön değerlendirmede lokorejyonel kontrolde, hastalısız, metastazsız ve genel sağkalımda gruplar arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Grad 2-3 akut mukozit ve en kötü grad 3-4 geç yan etkiler açısından da bir fark gösterilememiştir (21). Bu çalışma lojistik ve hasta sayısı gibi zorluklar nedeniyle günde iki kez yapılan tedavilerin rahatlıkla uygulanmadığı ülkemizde lokal ileri baş boyun kanserlerinde eşzamanlı kemoradyoterapinin günlük standart fraksiyonasyonla güvenli bir şekilde uygulanabileceğini teyit etmektedir.

Sonuçlar:

Son 20 yıldaki gelişmeler lokal ileri baş boyun kanserlerinin definitive ve postoperative tedavisinde eşzamanlı kemoradyoterapinin sadece radyoterapiyle karşılaştırıldığında üstün olduğunu göstermektedir. Akut yan etkilerde artış görülmesine rağmen kemoradyoterapi uygulanan olgularda lokorejyonel kontrol ve genel sağkalım artmıştır. Bu yaklaşım kozmetik ve fonksiyonel bozukluklara neden olan cerrahiye gerek kalmadan organ korunmasına izin vermektedir. Fonksiyonel görüntüleme yöntemleri ile beraber hedef volümlerin daha net belirlenmesi ve IMRT/VMAT gibi sağlıklı dokuyu koruyabilen yeni radyoterapi tekniklerinin geniş kullanım

alanı bulmasıyla kemoradyoterapi rejimleri daha az toksite ve güvenirlikle uygulanabilecektir.

KAYNAKLAR

1. Angiris A, Karamouzis MV, Raben D, Ferris RL. Head and neck cancer. *Lancet* 2008;371:1695-1709
2. Pignon JP, le Maitre A, Maillard E, et al. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): An update on 93 randomised trials and 17346 patients. *Radiother Oncol* 2009;92:4-14
3. Bernier J, Cooper JS, Pajak TF, et al. Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: a comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (22931) and RTOG (9501). *Head Neck* 2005;27:843-850
4. Corvo R. Evidence based radiation oncology in head and neck squamous cell carcinoma. *Radiother Oncol* 2007;85:156-170
5. Nwizu T, Ghi MG, Cohen EEW, Paccagnella A. The role of chemotherapy in locally advanced head and neck squamous cell carcinoma. *Semin Radiat Oncol* 2012;22:198-206
6. Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. The Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group. *N Engl J Med* 1991;324:1685-1991
7. Argiris A, Heraf DJ, Kies MS, et al. Intensive concurrent chemoradiotherapy in head and neck cancer with 5-Fluorouracil and hydroxyurea based regimens: Reversing a pattern of failure. *Oncologist* 2003;8:350-360
8. Hitt R, Lopez-Pousa A, Martinez-Trufero J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus fluorouracil to paclitaxel, cisplatin, and fluorouracil induction chemotherapy in locally advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:8636-8645
9. Lorch JH, Goloubeva O, Haddad RI, et al. Induction chemotherapy with cisplatin and fluorouracil alone or in combination with docetaxel in locally advanced squamous cell cancer of the head and neck: Long term results of the TAX 324 randomised phase III trial. *Lancet Oncol* 2011;12:153-159
10. Cohen EEW, Karrison T, Kocherginsky M, et al. DeCIDE: A phase III randomized trial of docetaxel (D), cisplatin (P), 5-fluorouracil (F) (TPF) induction chemotherapy (IC) in patients with N2/N3 locally advanced squamous cell carcinoma of the

- head and neck (SCCHN). *J Clin Oncol* 2012;30 suppl: abstract 550
11. Haddad RI, O'Neill A, Rabinowits G, et al: Induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy (sequential chemoradiotherapy) versus concurrent chemoradiotherapy alone in locally advanced head and neck cancer (PARADIGM): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:257-264
 12. Denis F, Garaud P, Bardet E, et al. Final results of the 94-01 French head and Neck Oncology and Radiotherapy Group randomized trial comparing radiotherapy alone with concomitant radiochemotherapy in advanced stage oropharynx carcinoma. *J Clin Oncol* 2004;22:69-76
 13. Adelstein DJ, Li Y, Adams GL, et al. An intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:92-98
 14. Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, Designe L on behalf of the MACH-NC Collaborative Group. Chemotherapy added to the locoregional treatment for head and neck squamous cell carcinoma: three meta analyses of updated individual data. *Lancet* 2000;355:949-955
 15. Bernier J, Domenge C, Özşahin M, et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 2004;350:1945-1952
 16. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, et al. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high risk squamous cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2004;350:1937-1944
 17. Cooper JS, Zhang Q, Pajak TF, et al. Long-term follow-up of the RTOG 9501 intergroup phase III trial: postoperative concurrent radiation therapy and chemotherapy in high-risk squamous cell carcinoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84:1198-205
 18. Blanchard P, Baujat B, Holostenco V, et al. Meta analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): A comprehensive analysis by tumor site. *Radiother Oncol* 2011;100:33-40
 19. Forastiere AA, Zhang Q, Weber RS, et al. Long-term results of RTOG 91-11: a comparison of three non-surgical treatment strategies to preserve the larynx in patients with locally advanced larynx cancer. *J Clin Oncol*. 2013;31(7):845-852
 20. Bourhis J, Overgaard J, Audry H, et al. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in head and neck cancer. A meta analysis. *Lancet* 2006;368:843-854
 21. Ang K, Pajak T, Wheeler R, et al. A Phase III Trial to Test Accelerated Versus Standard Fractionation in Combination with Concurrent Cisplatin for Head and Neck Carcinomas (RTOG 0129): Report of Efficacy and Toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;77 (Suppl):1-2



BAŞ-BOYUN KANSERİ RADYOTERAPİSİNDE NÜTRİSYONEL ONKOLOJİNİN YERİ

Dr. Beste Atasoy

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkoloji Anabilim Dalı

Giriş

Baş boyun bölgesi kanserleri anatomik bölgelerindeki çeşitlilikle, birden çok modaliteyle tedavi edilmeleriyle bu tedavilere bağlı erken ve geç dönemde gelişen normal doku hasarıyla hastaların yaşam kalitesini etkileyen zor ve karmaşık bir özellik içermektedir. Bu nedenle, tanı aşamasından başlayarak tedaviler sırasında ve sonrasında disiplinler arası sıkı işbirliği gerekirken, cerrahi, radyoterapi ve kemoterapi gibi ana tedavilerin yanında destek tedavilerin organizasyonu ve sürekliliği önem kazanmaktadır. Baş boyun bölgesi kanserli hastalarda besin alımının sıklıkla azalması ve kronikleşmesi sonucu malnütrisyonun çok eskiden beri olumsuz bir gösterge olarak bilinmektedir⁽¹⁾. Bu nedenle, negatif kalori ve protein dengesini tersine çevirerek yetersiz beslenmeyi önlemek ve tedavi etmek destek tedavilerin başında gelmelidir⁽²⁾. Bunun yanında, sitotoksik tedavilerin yapılabirliğini ve yan etkileriyle mücadeleyi arttırarak hastanın yaşam kalitesini iyileştirmek diğer hedefler arasında sıralanabilir.

Günümüzde kanserde beslenme desteği "Nütrisyonel Onkoloji" başlığı altında yeniden yapılandırılmaktadır. Bununla birlikte, nütrisyonel tedavi açısından baş boyun kanseri hastalarına özel kanıta dayalı uluslararası bir rehber henüz hazırlanmış değildir. Bu rehberlerin ve rehber ışığındaki uygulamaların multidisipliner bir anlayışla, radyasyon onkoloğu, cerrah, medikal onkolog, diyetisyen, hemşire, evde bakım-beslenme takip hemşiresi, konuşma terapisti, diş hekimi ve sosyal hizmetler uzmanının bir arada olduğu bir ortamda yapılması beklenir. Rehber, sorunu ve risk faktörlerini tanımlamalı, uygun reçete, tedavi ve önerilerin düzenlenmesine yardımcı olmalıdır.

Bu yazıda, baş boyun tümörlerinin gerek primer ve gerekse adjuvan tedavisinde ağırlıklı olarak yer alan radyoterapinin nütrisyonel tedaviyle kombinasyonunun ka-

www.kanservakfi.com

nitlar ışığında ve klinisyen gözüyle incelenmesi amaçlanmıştır.

Baş boyun kanserli hastaların nütrisyonel açıdan durumu

Kanser tanısı alan hastalar içinde malnütrisyon riski açısından baş boyun kanserli hastalar ilk sıralarda yer almakta, neredeyse her iki hastadan biri tanı anında beslenme yetersizliği ile karşılaşmaktadır⁽³⁾. Malnütrisyonun nedenlerini tümöre bağlı faktörler, premorbid hastalık varlığı, tedaviye bağlı yan etkiler, hastanın psikososyal durumu, sigara ve alkol kullanımı olarak gruplandırmak mümkündür⁽⁴⁾. Hastaların en az yarısı tanı aşamasında tümör kaşeksisine ve/veya tümörün neden olduğu mekanik tıkanıklıklara bağlı gelişen malnütrisyonun ileri derecede etkilenmiştir⁽⁵⁾. Bunun dışında depresyona bağlı malnütrisyonun artmakta tedavi öncesi depresyon varlığı yaşam kalitesini ve tedavi sonuçlarını olumsuz etkilemektedir^(6,7). Tedavilerin kendisi de malnütrisyon açısından başlı başına bir risk oluşturmaktadır. Radyoterapi kliniklerinde tedavi sonunda beslenme durumu kötüleşen hastaların başında baş boyun kanserli hastalar gelmektedir⁽⁸⁾. Bu hastalarda tedavi maliyetleri artmakta, hastanede kalış ve toplam tedavi süresi uzamakta, artan enfeksiyon riskiyle birlikte yaşam kalitesi bozulmaktadır^(3,9-13). Multimodalite tedavi sırasında gelişen kilo kaybının sağkalım sonuçlarına da olumsuz etkisi bildirilmiştir^(1,13-15). Bu nedenle baş boyun kanserli hastalarda beslenme durumunun daha baştan değerlendirilmesinin ve ana tedavinin bir parçası gibi ele alınması gerektiğinin önemi açıktır.

İlk aşama: Tarama ve nütrisyonel desteğe karar verilmesi

Avrupa ve Amerika Klinik Enteral Parenteral Nutrisyon Derneklerinin kılavuzlarında tüm kanser hastala-

rında nütrisyon taraması yapılmasının gerekliliği belirtilmektedir^(2,16). Baş boyun kanserli hastalar gibi yüksek riskli sayılan gruplarda tanı sırasında, tedavi öncesi ve sonrası takiplerde taramaların sık ve düzenli yapılması gerekmektedir. Buna göre önce bireysel beslenme durumu değerlendirilir. Bu değerlendirmede özetle son 24 saat içerisindeki besin alımı (diyet hikâyesi) incelenir. Bu mümkün değilse hastaya günlük aldığı gıda miktarının hastalık öncesine göre %50'den (azalmış alım) ya da %25'den (minimal alım) az olup olmadığı sorulabilir. Antropometrik (vücut ağırlığı, boy, beden kitle indeksi vb) ölçümler yapılır. Baş boyun kanserli hastalara özel bir tarama testi olmasa da beslenme durumu açısından iki temel soruyu (kilo kaybı ve iştah) içeren ve klinikte yaygın kullanılan testler kullanılabilir. Bu testlerden biri poliklinik şartlarında karşılanan bir hastaya kısıtlı zaman içinde de olsa hekim ya da hemşirelerin de rahatlıkla yapabileceği malnütrisyon riskini belirleyen subjektif global değerlendirme (SGA) formudur (Tablo 1)⁽¹⁷⁾. Tarama sırasında biyokimyasal testler (albümin, prealbümin, C-reaktif protein vb) incelemeye eklenebilir. Bunun yanında, oral kavite tümörlü hastalarda serum leptin düzeylerinin kaşeksi ve vücut yağ kitlesiyle ilişkisini gösteren yayımlar bildirilmiştir⁽¹⁸⁾.

İdeal şartlarda tüm değerlendirmelerin diyetisyen destekli bir nütrisyon ekibiyle gerçekleştirilmesi önerilmektedir⁽¹⁹⁻²²⁾. Öyle ki, nütrisyon ekibi baş boyun polikliniklerinin ayrılmaz bir parçası olmalıdır.

Beslenme desteğinde zamanlama: Erken müdahalenin yeri

Kılavuzlarda beslenme tedavisine hastanın 7 günden fazla süredir yemek yiyemediği veya 10 günden uzun zamandır yeterli gıda alamadığı (tahmini enerji harcamasının %60'dan azını alabildiği) durumda başlanması önerilmektedir⁽²⁾. Bununla birlikte, baş boyun tümörlü gibi yüksek risk grubundaki hastalarda ideali beslenme desteğine erken dönemde başlamaktır. Beslenme desteğine erken başlanmasıyla radyoterapi yan etkilerine bağlı gelişebilen plansız tedavi aralarında, komplikasyon sıklığında ve hastaneye yatışta azalma olduğu bildirilmektedir⁽²³⁾. Buna rağmen, radyoterapi sırasında hastalarda %5'in altında da olsa kilo kaybı izlenebilmektedir^(20,23).

Protein kalori ihtiyacının hesaplanması

Kemoradyoterapi sırasında istirahatte harcanan enerjinin 19kcal/kg'a (yaklaşık 1400 kcal/gün) düşmesinin kilo kaybıyla sonuçlandığı gösterilmiştir⁽²⁴⁾. Tedavi sırasında günlük enerji ve protein ihtiyacının 30-35kcal/kg/gün ve 1-1.5 g protein/kg/gün olacak şekilde

hesaplanmasını öneren çalışmalar vardır^(25,26). Bu şekilde beslenmenin tedavi sonrası 10. haftaya kadar devam ettirilmesiyle kilo kaybından korunulabileceği belirtilmiştir^(27,28).

Enteral destek ürününün seçimi

Enteral nütrisyon ürünleriyle beslenen hastalarda kilo kaybının ve tüple beslenme ihtiyacının azaldığı bildirilmektedir⁽²⁹⁾. Kılavuzlar yetersiz besin alımına bağlı kilo kaybeden hastalarda nütrisyon durumunu korumak veya geliştirmek; tedaviye bağlı kilo kaybını ve radyoterapiye ara verilmesini önlemek için yoğun diyet danışmanlığıyla birlikte enteral nütrisyon ürünlerini de önermektedir⁽¹⁶⁾. Kılavuzlarda doğru ürünün seçilmesi temel hedeflerden biri olarak gösterilmekle birlikte kanser hastasına özel bir formülü savunan kontrollü çalışmalardan kaynaklanmış yüksek kanıt düzeyinde bir bilgi yoktur. Amerikan Klinik Enteral Patenteral Nütrisyon Derneğinin kılavuzunda metabolik modülasyon için omega-3-yağ asitleri ile yapılan ek nütrisyonel desteğin kanser hastasında istenmeyen ve ilerleyici kilo kaybını durdurmada yardımcı olabileceği bildirilmektedir⁽¹⁶⁾. Glutamin ve diğer immün modülatörlerden zengin ürünlerin kanser hastalarında nütrisyon durumu üzerine etkilerine dair yüksek kanıt düzeyinde bir veri ise henüz bildirilmemiştir.

Buna rağmen enteral ürünler, hastanın bireysel ihtiyaçları ve tercihleri, hastalığın ve tedavinin durumu ve yukarıda verilen kalori hesabı dikkate alınarak seçilebilir. Burada uzun süreli kullanımlarda hasta uyumu da düşünülerek içerik olarak eşdeğer ürünlerde hastanın ürünleri tadararak kendisinin seçmesi sağlanabilir. İdeali diyet düzenlemesinin ve içerik seçiminin nütrisyon ekibi rehberliğinde belirlenmesidir.

Bunun dışında, enteral nütrisyonun tümör büyümesi üzerine etkilerini gösteren güvenilir veriler mevcut olmayıp sözkonusu endişeler teoriktir⁽²⁾.

Beslenme desteğinin süresi ve değerlendirilmelerinin sıklığı

Yoğunluk ayarlı radyoterapi gibi günümüzün modern teknikleriyle tedavi edilen hastalarda kilo kaybı %10'u bulabilmekte, bu hastaların beşte bir kadarı tedavi sonrası tüple beslenmeye devam etmek zorunda kalabilmektedir^(30,31). Bunun dışında, tedaviler sırasında kilo kaybının olması yeniden planlamayı gerektirebilmektedir. Normal organ dozlarında artış bildirilmese de iş yükü açısından sorun yaratmaktadır⁽³²⁾. Bu klinik gözlemlerle doğru orantılı olarak radyoterapi sonrası üç aya kadar destek ve değerlendirmelerin düzenli ve kesintisiz devam ettiği hastalarda kilo kaybının önlenildiği ra-

porlanmıştır^(19, 21, 22). Radyoterapi sırasında izlemin haf-talık ve tedavi sonrasında iki haftada bir olması öneril-mektedir^(19, 22, 33). Tüm bu bilgiler ışığında baş boyun bölgesi kanseri hastalarında multimodalite tedavilerin tamamlanmasının ardından nütrisyonel desteğin rutin içinde devam etmesi gerektiği söylenebilir.

Beslenme desteğinin verilmiş yolu: Tüple beslenme

Kılavuzun önerisi uygun olan her durumda oral yolun tercih edilmesi yönündedir. Bununla beraber yut-kunmayı bozan ya da ciddi mukozit beklentisi olan, oral alımın yeterli olmadığı, uzun süreli beslenme desteğinin planlandığı baş boyun kanserli hastalarda enteral yol tüp yerleştirilerek devam ettirilebilir⁽²⁾. Bu amaçla nazogastrik, nazoduodenal, nazojejunal enteral tüpler kullanılabilir. En ucuz ve pratik uygulama nazogastrik tüptür. Ancak uzun dönem için kullanım için uygun değildir. Diğer bir uygulama perkütan endoskopik gastrostomi (PEG) uygulamasıdır. Gastrointestinal fonksiyonların yeterli olmadığı, beslenme desteğinin enteral yolla kapatılmadığı ve/veya enteral yolla alıma engel varlığında parenteral nütrisyon desteği de yapılabilir.

Tüp yoluyla beslenmenin hastalarda sağkalıma anlamlı etkisi olmadan kilo kaybını azalttığı bildirilmiştir^(34, 35). Tüple beslenmeye başlanmasıyla kilo kayıplarına bağlı doğabilecek günlük set-up hataları azalmaktadır⁽³⁶⁾. Kemoradyoterapi alan hastalarda ileri yaş, lokal ileri hastalık (T3/T4), farengeal konstriktör kasların yüksek doz alması (ortama doz 70 Gy), vücut kitle indeksinin 25'in altında olması, geçirilmiş cerrahi, dil kökü, orofarenks, hipofarenks, nazofarenks yerleşimli tümörler, tedavi öncesinde kilo kaybı varlığı ve radyoterapi alanının genişliği geç toksisiteyi ve dolayısıyla tüple beslenme ihtiyacını arttıran risk faktörlerdir⁽³⁷⁻⁴⁴⁾. Bu nedenle enteral desteğin kilo kaybı gelişmeden profilaktik olarak açılan PEG ile başlaması konusu gündeme gelmiştir. Profilaktik PEG ile yan etkileri bağlı verilen tedavi araları azalabilmekte, eş zamanlı kemoterapinin tamamlanabilirlik oranı yükselebilmektedir (%70'e karşılık %44)^(45,46). Profilaktik PEG ile beslenen hastalarda tedavi sonrası yaşam kalitesinin iyileşmektedir⁽⁴⁷⁾. Buna karşılık tüple beslenmede hangi yolun (nazogastrik ya da PEG) daha doğru olduğu konusunda çelişkili yayınlar bildirilmektedir. Beslenme desteğinin verilmiş yoluyla ilgili en doğru yolu araştıran tek bir randomize çalışmayı içeren sistematik derleme soruya cevap verememiştir⁽⁴⁸⁾. Kemoradyoterapi alan hastalarda nazogastrik tüp ve PEG ile beslenmenin randomize olmaksızın karşılaştırıldığı bir çalışmada tedavi sonrası tüple beslenme ihtiyacı açısın-

dan nazogastrikle besleme değerlerine göre daha kısa sürede tamamlanmıştır⁽⁴⁹⁾. Ayrıca PEG hastaların aile ve sosyal hayatını ve konforunu olumsuz etkilediği yönünde eleştirilmektedir⁽⁵⁰⁾. Bunun yanında özellikle ilk hafta ağrıya neden olabilmektedir. Genel olarak endoskopik yerleştirilen tüpün komplikasyon oranı düşük olmakla beraber majör ve minör komplikasyon oranları %8-15 arası bildirilmektedir⁽⁵¹⁾. Ağız boğaz infeksiyonu olan hastalarda daha sık olarak stoma infeksiyonuna rastlanmaktadır⁽⁵²⁾. Tüpün endoskopik olarak yerleştirilme işleminin yapıldığı yol boyunca ekilim metastazı olasılığı bir diğer eleştiridir. Ancak pull tekniği kullanıldığında bu oran %1'in altında bildirilmiştir⁽⁵³⁾. Profilaktik PEG açılmış hastalarda hasta uyumsuzluğu da izlenebilmektedir. Bir çalışmada, PEG açılmış olmasına rağmen hastaların %40'a yakını çeşitli nedenlerle tüple beslenmeye uyum gösterememiş ve anlamlı olarak kilo kaybetmiştir⁽⁴⁶⁾. Gerek alınan doz ve gerekse tedavi sırasında ve sonrasında kullanılmama nedeniyle yutma kaslarında fonksiyon kaybı olması tüpe kalıcı bağımlılık riskini arttırmaktadır. Tüm bunlara rağmen özetle; derece 3 ve üzeri mukozit riskinin yüksek olduğu, definitif dozda kemoradyoterapi alacak, tedavi öncesi vücut kitle indeksi 20'in altında, başlangıç SGA değerlendirmesi B-C olan, hipofarenks, oral kavite, nazofarenks ve orofarenks yerleşimli lokal ileri evre hastalarda profilaktik tüp uygulaması önerilebilir. Hangi yolun uygulanacağı merkezin nütrisyon ekibinin kararı ile kişiye özel verilmelidir.

Sonuç ve öneriler

-Nütrisyonel durum baş boyun kanserli hastalarda hastalığın kontrolüne ve tedavi sonrası yaşam kalitesine etkili en önemli faktörlerden biridir.

-Baş boyun polikliniklerine başvuran her hastada nütrisyonel durumun değerlendirilmesi rutine alınmalı, gerek ilk başvuruda ve gerekse takiplerde değerlendirmelerin bir parçası olmalıdır.

-Merkezlerin nütrisyon ekipleri olmalı ve tüm baş boyun kanserli hastalar bu ekip dahilinde değerlendirilmelidir.

-Bu konuda prospektif çalışma yapmak ve rehber hazırlamak yol gösterici nitelikte olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Brookes GB. Nutritional status--a prognostic indicator in head and neck cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1985;93(1):69-74.
2. Bozzetti F, Arends J, Lundholm K, Micklewright A, Zurcher G, Muscaritoli M; ESPEN. *ESPEN Guide-*

- lines on Parenteral Nutrition: non-surgical oncology. Clin Nutr.* 2009;28:445-54.
3. van Bokhorst-de van der Schuer, van Leeuwen PA, Kuik DJ, Klop WM, Sauerwein HP, Snow GB, Quak JJ. The impact of nutritional status on the prognoses of the patients with advanced head and neck cancer patients. *Cancer* 1999;86(3):519-527.
 4. Mathews TW, Lampe HB, Gragosz K. Nutritional status in head and neck cancer patients. *The Journal of Otolaryngology* 1995;24(2):87-91.
 5. Bassett MR, Dobie RA. Patterns of nutritional deficiency in head and neck cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1983;91(2):119-25.
 6. Westin T, Jansson A, Zenckert C, Hällström T, Edström S. Mental depression is associated with malnutrition in patients with head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1988;114(12):1449-53.
 7. Howren MB, Christensen AJ, Karnell LH, Funk GF. Health-related quality of life in head and neck cancer survivors: impact of pretreatment depressive symptoms. *Health Psychol.* 2010;29(1):65-71. doi: 10.1037/a0017788.
 8. Unsal D, Menten B, Akmansu M, Uner A, Oguz M, Pak Y. Evaluation of nutritional status in cancer patients receiving radiotherapy: a prospective study. *Am J Clin Oncol* 2006;29(2):183-8.
 9. Platek ME, Reid ME, Wilding GE, Jaggernauth W, Rigual NR, Hicks WL Jr, Popat SR, Warren GW, Sullivan M, Thorstad WL, Khan MK, Loree TR, Singh AK. Pretreatment nutritional status and locoregional failure of patients with head and neck cancer undergoing definitive concurrent chemoradiation therapy *Head Neck.* 2011;33(11):1561-8. doi: 10.1002/hed.21640.
 10. Capuano G, Gentile PC, Bianciardi F, Tosti M, Palladino A, Di Palma M. Prevalence and influence of malnutrition on quality of life and performance status in patients with locally advanced head and neck cancer before treatment. *Support Care Cancer.* 2010;18(4):433-7. doi: 10.1007/s00520-009-0681-8.
 11. van den Berg MG, Rasmussen-Conrad EL, van Nispen L, van Binsbergen JJ, Merckx MA. A prospective study on malnutrition and quality of life in patients with head and neck cancer. *Oral Oncol.* 2008;44(9):830-7. doi: 10.1016/j.oraloncology.2007.11.002.
 12. Nitenberg G, Raynard B. Nutritional support of the cancer patient: issues and dilemmas. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2000;34(3):137-68.
 13. Capuano G, Grosso A, Gentile PC, Battista M, Bianciardi F, Di Palma A, et al. Influence of weight loss on outcomes in patients with head and neck cancer undergoing concomitant chemoradiotherapy. *Head Neck* 2008;30(4):503-8.
 14. Mick R, Vokes EE, Weichselbaum RR, Panje WR. Prognostic factors in advanced head and neck cancer patients undergoing multimodality therapy. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1991;105(1):62-73
 15. Goodwin WJ Jr, Torres J. The value of the prognostic nutritional index in the management of patients with advanced carcinoma of the head and neck. *Head Neck Surg* 1984;6(5):932-7
 16. August DA, Huhmann MB; American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.) Board of Directors. A.S.P.E.N. clinical guidelines: nutrition support therapy during adult anticancer treatment and in hematopoietic cell transplantation. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2009 33:472-500.
 17. Detsky AS, McLaughlin JR, Baker JP, Johnston N, Whittaker S, Mendelson RA, Jeejeebhoy KN. What is subjective global assessment of nutritional status? *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1987;11(1):8-13.
 18. Gharote HP, Mody RN. Estimation of serum leptin in oral squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med.* 2010;39(1):69-73. doi: 10.1111/j.1600-0714.2009.00808.
 19. Ravasco P, Monteiro-Grillo I, Marques Vidal P, Camilo ME. Impact of nutrition on outcome: a prospective randomized controlled trial in patients with head and neck cancer undergoing radiotherapy. *Head Neck* 2005;27(8):659-68
 20. van den Berg MG, Rasmussen-Conrad EL, Wei KH, Lintz-Luidens H, Kaanders JH, Merckx MA. Comparison of the effect of individual dietary counselling and of standard nutritional care on weight loss in patients with head and neck cancer undergoing radiotherapy. *Br J Nutr* 2010;104(6):872-7
 21. Isenring EA, Capra S, Bauer JD. Nutrition intervention is beneficial in oncology outpatients receiving radiotherapy to the gastrointestinal or head and neck area. *Br J Cancer* 2004;91(3):447-52
 22. Isenring EA, Bauer JD, Capra S. Nutrition support using the American Dietetic Association medical nutrition therapy protocol for radiation oncology patients improves dietary intake compared with

- standard practice *J Am Diet Assoc* 2007;107(3):404-12
23. Paccagnella A, Morello M, Da Mosto MC, Baruffi C, Marcon ML, Gava A, et al. Early nutritional intervention improves treatment tolerance and outcomes in head and neck cancer patients undergoing concurrent chemoradiotherapy. *Support Care Cancer* 2010;18(7):837-45.
 24. García-Peris P, Lozano MA, Velasco C, de La Cuerdo C, Iriondo T, Bretón I, Cambor M, Navarro C. Prospective study of resting energy expenditure changes in head and neck cancer patients treated with chemoradiotherapy measured by indirect calorimetry. *Nutrition* 2005;21(11-12):1107-12.
 25. van den Berg MG, Rasmussen-Conrad EL, Gwasara GM, Krabbe PF, Naber AH, Merks MA. A prospective study on weight loss and energy intake in patients with head and neck cancer, during diagnosis, treatment and revalidation. *Clin Nutr* 2006;25(5):765-72
 26. Jager-Wittenaar H, Dijkstra PU, Vissink A, Langendijk JA, van der Laan BF, Pruim J, Roodenburg JL. Changes in nutritional status and dietary intake during and after head and neck cancer treatment *Head Neck* 2011;33(6):863-70
 27. García-Peris P, Parón L, Velasco C, de la Cuerdo C, Cambor M, Bretón I, Herencia H, Verdager J, Navarro C, Clave P. Long-term prevalence of oropharyngeal dysphagia in head and neck cancer patients: Impact on quality of life. *Clin Nutr* 2007;26(6):710-7
 28. Schattner MA, Willis HJ, Raykher A, Brown P, Quezada O, Scott B, Shike M. Long-term enteral nutrition facilitates optimization of body weight. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2005;29(3):198-203
 29. Lee H, Havrila C, Bravo V, Shantz K, Diaz K, Lerner J, Read P. Effect of oral nutritional supplementation on weight loss and percutaneous endoscopic gastrostomy tube rates in patients treated with radiotherapy for oropharyngeal carcinoma. *Support Care Cancer* 2008;16(3):285-9
 30. Studer G, Peponi E, Kloeck S, Dossenbach T, Huber G, Glanzmann C. Surviving hypopharynx-larynx carcinoma in the era of IMRT *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010 1;77(5):1391-6
 31. Caudell JJ, Schaner PE, Desmond RA, Meredith RF, Spencer SA, Bonner JA. Dosimetric factors associated with long-term dysphagia after definitive radiotherapy for squamous cell carcinoma of the head and neck *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010 1;76(2):403-9
 32. Ho KF, Marchant T, Moore C, Webster G, Rowbottom C, Penington H, Lee L, Yap B, Sykes A, Slevin N. Monitoring dosimetric impact of weight loss with kilovoltage (kV) cone beam CT (CBCT) during parotid-sparing IMRT and concurrent chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;82(3):e375-82. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.07.004.
 33. Kiss NK, Krishnasamy M, Loeliger J, Granados A, Dutu G, Corry J. A dietitian-led clinic for patients receiving (chemo)radiotherapy for head and neck cancer *Support Care Cancer* 2012; 20(9):2111-20
 34. Daly JM, Hearne B, Dunaj J, LePorte B, Vikram B, Strong E, et al. Nutritional rehabilitation in patients with advanced head and neck cancer receiving radiation therapy. *Am J Surg* 1984;148(4):514-20
 35. Hearne BE, Dunaj JM, Daly JM, Strong EW, Vikram B, LePorte BJ, et al. Enteral nutrition support in head and neck cancer: tube vs. oral feeding during radiation therapy. *J Am Diet Assoc* 1985;85(6):669-74, 677
 36. Mercuri A, Lim Joon D, Wada M, Rolfo A, Khoo V. The effect of an intensive nutritional program on daily set-up variations and radiotherapy planning margins of head and neck cancer patients. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2009;53(5):500-5.
 37. Machtay M, Moughan J, Trotti A, Garden AS, Weber RS, Cooper JS, Forastiere A, Ang KK. Factors associated with severe late toxicity after concurrent chemoradiation for locally advanced head and neck cancer: an RTOG analysis *J Clin Oncol*. 2008 20;26(21):3582-9. doi: 10.1200/JCO.2007.14.8841
 38. Gokhale AS, McLaughlin BT, Flickinger JC, Beriwal S, Heron DE, Ferris RL, Johnson J, Gibson MK, Argiris A, Smith RP. Clinical and dosimetric factors associated with a prolonged feeding tube requirement in patients treated with chemoradiotherapy (CRT) for head and neck cancers. *Ann Oncol* 2010;21(1):145-51
 39. McRackan TR, Watkins JM, Herrin AE, Garrett-Mayer EM, Sharma AK, Day TA, Gillespie MB. Effect of body mass index on chemoradiation outcomes in head and neck cancer. *Laryngoscope* 2008;118(7):1180-5
 40. Gardine RL, Kokal WA, Beatty JD, Riihimaki DU, Wagman LD, Terz JJ. Predicting the need for prolonged enteral supplementation in the patient with

- head and neck cancer. *Am J Surg* 1988;156(1):63-5
41. Ishiki H, Onozawa Y, Kojima T, Hironaka S, Fukutomi A, Yasui H, Yamazaki K, Taku K, Machida N, Boku N, Hashimoto T, Nishimura T. Nutrition support for head and neck squamous cell carcinoma patients treated with chemoradiotherapy: how often and how long? *ISRN Oncol*. 2012;2012:274739. doi: 10.5402/2012/274739
 42. Wermker K, Jung S, Hüppmeier L, Joos U, Kleinheinz J. Prediction model for early percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) in head and neck cancer treatment *Oral Oncol* 2012;48(4):355-60
 43. Poulsen MG, Riddle B, Keller J, Porceddu SV, Tripcony L. Predictors of acute grade 4 swallowing toxicity in patients with stages III and IV squamous carcinoma of the head and neck treated with radiotherapy alone. *Radiother Oncol* 2008;87(2):253-9
 44. Atasoy BM, Dane F, Yumuk PF, Akgün Z, Turhal NS, Abacıoğlu U, Sengöz M. Toxicity and feasibility analysis for cisplatin-based concomitant chemoradiotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma. *BUON*. 2008;13(1):43-50.
 45. Assenat E, Thezenas S, Flori N, Pere-Charlier N, Garrel R, Serre A, Azria D, Senesse P. Prophylactic percutaneous endoscopic gastrostomy in patients with advanced head and neck tumors treated by combined chemoradiotherapy. *J Pain Symptom Manage*. 2011;42(4):548-56. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2011.01.009
 46. Atasoy BM, Yonal O, Demirel B, Dane F, Yılmaz Y, Kalaycı C, Abacıoğlu U, İmeryüz N. The impact of early percutaneous endoscopic gastrostomy placement on treatment completeness and nutritional status in locally advanced head and neck cancer patients receiving chemoradiotherapy *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2012;269(1):275-82
 47. Salas S, Baumstarck-Barrau K, Alfonsi M, Digue L, Bagarry D, Feham N, Bensadoun RJ, Pignon T, Londond A, Deville JL, Zanaret M, Favre R, Duffaud F, Auquier P. Impact of the prophylactic gastrostomy for unresectable squamous cell head and neck carcinomas treated with radio-chemotherapy on quality of life: Prospective randomized trial. *Radiother Oncol* 2009;93(3):503-9.
 48. Nugent B, Lewis S, O'Sullivan JM. Enteral feeding methods for nutritional management in patients with head and neck cancers being treated with radiotherapy and/or chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;1:CD007904. doi: 10.1002/14651858.CD007904.pub3
 49. Williams GF, Teo MT, Sen M, Dyker KE, Coyle C, Prestwich RJ. Enteral feeding outcomes after chemoradiotherapy for oropharynx cancer: a role for a prophylactic gastrostomy? *Oral Oncol* 2012;48(5):434-40
 50. Nugent B, Parker MJ, McIntyre IA. Nasogastric tube feeding and percutaneous endoscopic gastrostomy tube feeding in patients with head and neck cancer. *J Hum Nutr Diet* 2010;23(3):277-84.
 51. Schurink CA, Tuynman H, Scholten P, Arjaans W, Klinkenberg-Knol EC, Meuwissen SG, et al. Percutaneous endoscopic gastrostomy: complications and suggestions to avoid them. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13(7):819-23
 52. Faías S, Cravo M, Claro I, Lage P, Nobre-Leitão C. High rate of percutaneous endoscopic gastrostomy site infections due to oropharyngeal colonization. *Dig Dis Sci* 2006;51(12):2384-8.
 53. Cruz I, Mamel JJ, Brady PG, Cass-Garcia M. Incidence of abdominal wall metastasis complicating PEG tube placement in untreated head and neck cancer. *Gastrointest Endosc* 2005;62(5):708-11; quiz 752, 753

METASTATİK BAŞ-BOYUN KANSERLERİNDE SİSTEMİK TEDAVİ

Dr. Utku Oflazoğlu, Dr. İlhan Öztop

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

Özet:

Modern kemoterapi ve hedefe yönelik ajanlardaki gelişmelere rağmen halen metastatik hastalıkta median sağkalım bir yılı geçmemektedir. Sistemik tedavide platin temelli kombinasyon rejimleri ve epidermal büyüme faktörüne karşı geliştirilmiş olan monoklonal antikorlar temel tedavi seçeneklerini oluşturmaktadır. Platin temelli rejimlerde genellikle 5-fluorourasil, dosetaksel ve paklitaksel eklenen kemoterapötik ajanlardır. Bunlardan cisplatin/5-FU/setuksimab kombinasyonu en uzun sağkalım sağlayan rejimlerin başında gelmektedir. Bunun dışında cisplatin/taksan kombinasyonu da yaygın kullanılan, etkin bir rejim olarak dikkati çekmektedir. Metastatik hastalıkta amaç sağkalımı uzatmakla birlikte iyi bir yaşam kalitesi de sağlamaktır. Bu nedenle mevcut kemoterapötik ajanlar hastanın tümör yükü, performans durumu ve komorbiditeleri dikkate alınarak monoterapi ya da kombinasyon halinde uygulanmaktadır. Metastatik baş-boyun kanserlerinde prognozu iyileştirmek amacıyla son yıllarda Zalutumumab gibi ikinci jenerasyon ajanlar ve irreversibl pan-HER inhibitörlerinin yanı sıra anti-anjiyogenik ajanlar, m-TOR inhibitörleri ve IGF1-R inhibitörleri gibi yeni ajanlarla çalışmalar devam etmektedir.

Giriş:

Baş-boyun kanserleri (BBK) tüm kanserler içinde altıncı sıklıkta izlenmekte ve tüm kanserlerin yaklaşık %5'ini oluşturmaktadır^(1,2). Skuamöz hücreli karsinomlar (SHK) en sık izlenen histolojik tiptir (%90 sıklıkla)⁽²⁾. Tarihsel olarak bilinen en önemli risk faktörleri tütün ve alkol kullanımıdır. Son yıllarda ise human papillomavirus (HPV) (çoğunlukla 16)'un özellikle orofarinks kanserlerinde önemli bir etiyolojik faktör olduğu saptanmıştır. HPV-negatif ve HPV-pozitif olan skuamöz

hücreli baş-boyun kanserleri (SHBBK)'lerinde karsinogenez sürecinin farklı geliştiği belirtilmektedir. HPV-negatif SHBBK skuamöz epitelde bir seri mutasyonların birikimi sonucunda kanser gelişirken, HPV-pozitif SHBBK'de ise E6 ve E7 adlı viral onkogenlerin, tümör süpresör genlerden p53 ve pRb genlerini inaktive etmesi sonucunda malign transformasyon gelişmektedir⁽³⁾. Böylece bu iki grup kanserin farklı biyoloji, klinik ve prognostik özellikler taşıdığı ifade edilmektedir⁽⁴⁾. Baş-boyun kanserli hastaların çoğu lokal ileri evrede yakalanmakta, daha az oranda ise metastatik aşamada karşımıza çıkmaktadır. Lokal ileri hastalık tedavisi onkolojide multimodal yaklaşımın en önemli örneklerinden birini oluşturmaktadır. Lokal ileri hastalıkta tüm bu tedavilere rağmen hastaların yaklaşık yarısında 2 yıl içinde rekürrens ve metastazlar meydana gelmektedir⁽²⁾. Metastatik hastalıkta ise palyatif amaçlı sistemik tedaviler uygulanmaktadır. Modern kemoterapi ve hedefe yönelik ajanlardaki gelişmelere rağmen halen metastatik hastalıkta median sağkalım bir yılı geçmemektedir. Sistemik tedavide platin temelli kombinasyon rejimleri temel tedavi seçeneklerinin başında gelmektedir. Bunlardan cisplatin/fluorourasil (PF) kombinasyonu nispeten daha yüksek etkinliğe sahip bir rejim olup doksanlı yıllardan itibaren standard tedavi olarak yerini almıştır. Son yıllarda epidermal büyüme faktörüne karşı geliştirilmiş bir monoklonal antikor olan setuksimab'ın bu kombinasyona eklenmesi etkinliği daha arttırmış ve böylece ilk sıra tedavide üçlü kombinasyon (sisplatin/5-fluorourasil/setuksimab) rejimi olarak yerini almıştır. Bunların dışında cisplatin/taksan kombinasyonu da yaygın kullanılan, etkin bir rejim olarak dikkati çekmektedir. Metastatik hastalıkta amaç sağkalımı uzatmakla birlikte iyi bir yaşam kalitesi de sağlamaktır. Bu nedenle mevcut kemoterapötik ajanlar hastanın tümör yükü, per-

formans durumu ve komorbiditeleri dikkate alınarak monoterapi ya da kombinasyon halinde uygulanmaktadır. Son yıllarda etkinliği arttırmak amacıyla hem kemoterapi alanında hem de hedefe yönelik alanda yeni ajanlarla çalışmalar devam etmektedir. Bu derlemede amaç yeni gelişmelerin ışığında metastatik SHBBK tedavisinde gerek ilk sıra tedavide gerekse 2.-3. sıra tedavide kullanılabilecek yaklaşımları gözden geçirmektir.

Tablo 1. Metastatik baş-boyun kanserinde ilk sıra tedavi ile ilgili randomize çalışmalar

Yazar	n	Rejim	Yanıt Oranı (%)	Median OS (ay)
Jacobs, 1992	100	Cisplatin + 5-FU Cisplatin 5-FU	32 17 13	5.5 (ns) 5.0 (ns) 6.1 (ns)
Williams, 1986	191	Cisplatin + bleomycin + vincristine Methotrexate	24 16	7.2 (ns) 7.8 (ns)
Forastiere, 1992	277	Cisplatin + 5-FU Carboplatin + 5-FU Methotrexate	32 21 10	6.6 (ns) 5.0 (ns) 5.6 (ns)
Clavel, 1994	382	PMBV Cisplatin + 5-FU Cisplatin	34 31 15	Üç kolda 7.3 (ns)
Gibson, 2005	218	Cisplatin + 5-FU Cisplatin + paclitaxel	27 26	8.7 (ns) 8.1 (ns)

Clavel M, et al. *Ann Oncol* 1994;5:521–526; Forastiere A, et al. *J Clin Oncol* 1992;10:1245-1251; Gibson MK, et al. *J Clin Oncol* 2005;23:3562–3567; Jacobs C, et al. *J Clin Oncol* 1992; 10:257–63.; Williams SD et al. *Cancer* 1986;57:18–23.

Kemoterapi:

Metastatik SHBBK tedavisinde kullanılan başlıca kemoterapötik ajanlar platin bileşikleri (sisplatin, karboplatin), taksanlar (dosetaksel, paklitaksel), 5-fluorourasil ve metotreksattır. Bu ajanların monoterapi olarak araştırıldığı çalışmalarda %14-42 arasında yanıt oranı ve 5.0-9.2 ay arasında median sağkalım süreleri elde edilmiştir (4) (Tablo 1). Bunlardan sisplatin en yaygın kullanılan kemoterapötik ajanların başında gelmektedir. Metastatik SHBBK’de ilk olarak bir faz III çalışmada en iyi destek tedavi ile karşılaştırılmış ve en iyi destek tedaviden daha üstün bulunmuştur⁽⁵⁾. Daha sonra yapılan bir diğer çalışmada ise metotreksattan daha etkili olduğu saptanmıştır⁽⁶⁾. Sisplatinin 5-fluorourasil ile kombine edildiği faz II çalışmada ise %70’e varan yanıt oranı ve %27’lik tam yanıt oranının elde edilmesi bu kombinasyonu cazip bir rejim haline getirmiştir⁽⁷⁾. Ancak daha sonraki süreçte bu kombinasyonun rejiminin tek ajan kemoterapilerle karşılaştırıldığı çalışmalarda kombinasyon rejiminin sağkalım üstünlüğü gösterilememiştir. Bu çalışmalardan ilkinde sisplatin/5-fluorourasil kombinasyonu tek ajan sisplatin ve tek ajan 5-fluorourasil ile karşılaştırılmıştır. Sonuçta kombinasyon kolu lehine yanıt oranı avantajı (Sisplatin için %32 vs %17 ve 5-fluorourasil için %32 vs %13) elde edilse de, sağkalım bakımından bir fark saptanmamıştır (median sağkalım

her üç kolda da 5.7 ay)⁽⁸⁾. Diğer faz III çalışmada ise sisplatin/5-fluorourasil kombinasyonu, karboplatin/5-fluorourasil kombinasyonu ve metotreksat monoterapisi ile karşılaştırılmıştır. Benzer şekilde sisplatin/5-fluorourasil kombinasyonu tek ajan metotreksata göre anlamlı düzeyde, karboplatin/5-fluorourasil ile göre anlamlı düzeye ulaşmayan yanıt oranı avantajı sağlamıştır. Ancak bu çalışmada da her üç kolda da benzer sağkalım sonuçları elde edilmiş, ayrıca toksisite sisplatin/5-fluorourasil kolunda daha fazla gözlenmiştir⁽⁹⁾.

Platin temelli kombinasyon rejimleri arasında fark olup olmadığı sorusunu cevaplayan çalışmalardan biri sisplatin/paklitaksel ile sisplatin/5-fluorourasil kombinasyonunu karşılaştıran ECOG çalışmasıdır. Bu çalışmada rekürren/metastatik SHBBK’li 218 hastada ilk sıra tedavi olarak bu iki rejim karşılaştırılmış ve aralarında etkinlik bakımından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu çalışmanın sonucu hem benzer etkinlik hem de uygulama avantajı nedeniyle sisplatin/paklitaksel kombinasyonunu cazip bir kombinasyon haline getirmiştir⁽¹⁰⁾. Böylece sisplatinin gerek 5-fluorourasil ile gerekse paklitaksel ile kombinasyonu metastatik SHBBK tedavisindeki temel kombinasyon rejimlerini oluşturmuştur. Öte yandan bir diğer taksan olan dosetakselin sisplatin ile kombinasyonunu sisplatin/5-fluorourasil ile karşılaştıran randomize faz III çalışma bulunmamaktadır.

Genel olarak platin temelli kombinasyon rejimleri daha yüksek yanıt oranları sağlamaları nedeniyle etkin birer rejim olarak standard tedavide yer almaktadır. Öte yandan monoterapi ile makul düzeyde yanıt oranı ve sağkalım sonuçları elde edilmesi, karşılaştırmalı çalışmalarda kombinasyon rejimlerine benzer sağkalım sonuçları sağlama ve kombinasyon rejimlerine göre daha az toksisiteye neden olması metastatik SHBBK tedavisinde monoterapi uygulamalarının güncelliğini korumasını sağlamıştır.

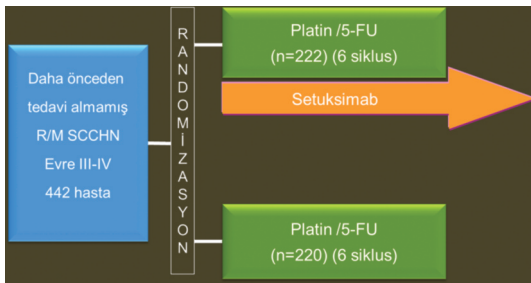
Hedefe Yönelik Ajanlar:

Metastatik baş-boyun kanserinde epidermal büyüme faktörü reseptör (EGFR) yolu en önemli hedeflerden birini oluşturmaktadır. SHBBK’de %90’lara varan oranda EGFR ekspresyonu sözkonusudur ve aşırı ekspresyonu kötü prognozla ilişkilidir⁽¹¹⁾. Metastatik SHBBK’da EGFR yolunu inhibe eden ajanlardan monoklonal antikorlar ve tirozin kinaz inhibitörleri ile çalışmalar gerçekleştirilmiştir. Kimerik yapıda immunglobulin G1 (IgG1) Anti-EGFR monoklonal antikor olan Setuksimab ile yapılan ilk çalışmalarda platin içeren tedaviler sonrası progresyon gözlenen hastalarda tekrar platin ile birlikte kullanımının platin direncini geri döndürdüğü ortaya konmuştur⁽¹²⁾. İlk sıra tedavide kullanımına ilişkin

ilk çalışma ECOG 5397 çalışması olup, bu çalışmada rekürren/metastatik SHBBK'li 117 hasta ilk sıra tedavi olarak sisplatin+setuksimab vs sisplatin+plasebo kollarına randomize edilmiştir. Sonuçta setuksimabın eklenmesi yanıt oranını arttırsa da (%26 vs %10, p=0.03), PFS ve OS'de anlamlı bir iyileşme sağlamamıştır (13). İlk sıra tedavi ile ilgili en önemli çalışma EXTREME çalışması olup, bu çalışmada nazofarenks dışı skuamöz hücreli baş-boyun kanserli hastalarda platin+5-fluorourasil kombinasyonuna setuksimabın eklenmesinin etkinliği araştırılmıştır. PF rejimine setuksimab eklenen kolda daha sonra setuksimab idame tedavisi olarak devam etmiştir. Sonuçta yanıt oranı (%36 vs %20, p<0.001), progresyonsuz sağkalım (PFS) (5.6 vs 3.3 ay, p<0.001) ve genel sağkalım (OS) (10.1 ay vs 7.4 ay, p=0.04) bakımından PF+Setuksimab lehine anlamlı avantaj sağlanmıştır. Toksikite olarak setuksimab eklenen kolda grade 3 hipomagnezemi, cilt toksisitesi ve sepsis daha fazla görülmüştür (Şekil 1)⁽¹⁴⁾. Yakın zamanda gerçekleştirilen bir faz II çalışmada (GORTEC Study) metastatik SHBBK'li 52 hastada ilk sıra tedavi olarak sisplatin+dozetaksel+setuksimab kombinasyonunun etkinliği araştırılmıştır. Sonuçta 14 aylık median sağkalım ve %59'luk 1-yıllık sağkalım oranları bildirilmiştir⁽¹⁵⁾. Ancak yüksek etkinlikteki bu kombinasyon ile ilgili net bir yorum yapabilmek için faz III çalışma sonuçlarına ihtiyaç vardır.

Setuksimab ayrıca platin dirençli hastalıkta monoterapi olarak ta çalışılmıştır. Vermorken ve ark.⁽¹⁶⁾ tarafından yapılan bu çalışmada platin içeren tedavi sonrası progresyon gösteren 103 hastada setuksimab monoterapi olarak uygulanmıştır. Sonuçta %13'lük yanıt oranı ve %46'luk hastalık kontrol oranı elde edilmiştir. Median PFS süresi de 70 gün olarak bildirilmiştir. Tüm bu sonuçlardan sonra setuksimab gerek ilk sıra tedavide PF kombinasyonuna eklenmek suretiyle gerekse platine dirençli hastalıkta monoterapi olarak FDA onayı almış ve tedavilerde yerini almıştır.

Şekil 1. EXTREME Çalışması



R/M SCCHN: Rekürren/metastatik skuamöz hücreli baş boyun kanseri; Platin: Sisplatin/karboplatin; 5-FU: 5-Fluorourasil

Tamamen humanize IG2 yapısında bir anti-EGFR monoklonal antikor olan Panitumumab ile de SHBBK'de çalışmalar yapılmıştır. Bunlardan en önemlisi SPECTRUM çalışması olup ilk sıra tedavide PF kombinasyonuna panitumumabın eklenmesinin etkinliği araştırılmıştır. Sonuçta üçlü kombinasyon yanıt oranı ve PFS'de anlamlı artış sağlasa da, genel sağkalım avantajı gösterememiştir⁽¹⁷⁾. Daha sonra yapılan analizde (önceden planlanmış analiz) HPV-negatif grupta sağkalım avantajının anlamlı düzeye ulaştığı bildirilmiştir⁽¹⁸⁾. Bu sonuçlar doğrultusunda bugün için panitumumabın rekürren/metastatik SHBBK tedavisinde kullanımına ilişkin veriler yeterli değildir.

Son yıllarda EGFR yolunu hedefleyen monoklonal antikorlardan biri olan Zalutumumab ile de çalışmalar gerçekleştirilmiştir. Zalutumumab IgG1k yapısında Anti-EGFR monoklonal antikor olup aynı zamanda Fc-araçlıklıklı antikor bağımlı hücrel sitotoksisiteyi uyarıcı etkisi bulunmaktadır. Bunu ajanla ilgili yapılan bir faz III çalışmada platin dirençli rekürren/metastatik SHBBK'li 286 hasta 2:1 oranında zalutumumab ya da en iyi destek tedavi kollarına randomize edilmiştir. Ancak en iyi destek tedavi koluna randomize edilen hastalara haftalık metotreksat kullanım imkanı verilmiştir. Sonuçta zalutumumab en iyi destek tedavi koluna göre anlamlı oranda PFS artışı (9.9 hafta vs 8.4 hafta, p=0.0012) sağlamıştır. Zalutumumabın toksisite profilinin diğer Anti-EGFR monoklonal antikorlarla benzer olduğu bildirilmiştir⁽¹⁹⁾.

EGFR TKI ile ilgili olarak gerek gefitinib gerekse erlotinib ile yapılan çalışmalarda monoterapi olarak düşük aktiviteye sahip oldukları^(20, 21) gözlenmiştir. Öte yandan gefitinibin haftalık dozetaksele eklenmesi de anlamlı bir sağkalım avantajı sağlamamıştır⁽²²⁾. Böylece rekürren/metastatik SHBBK'de EGFR TKI'lerinin kullanımına ilişkin bugün için yeterli veri bulunmamaktadır^(4, 11).

Rekürren/metastatik SHBBK'de tedavi sonuçlarını daha iyi hale getirmek için başta anjiyogenez yolunu hedefleyen ajanlar olmak üzere pek çok hedefe yönelik ajanla çalışmalar yapılmış ve yapılmaya devam etmektedir. Bunlardan vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF)'nü hedefleyen bir monoklonal antikor olan bevasizumab ile yapılan çalışmalardan kemoterapi ile kombine edildiği bir faz II çalışmada⁽²³⁾ ümit vadeden sonuç elde edilirken, erlotinib ile kombine edildiği çalışmada⁽²⁴⁾ ise %6 oranında grade 3 kanamaya neden olduğu bildirilmiştir. Rekürren/metastatik SHBBK'de bevasizumabın etkinliğini araştırılan faz III çalışma (ECOG 1305) halen devam etmektedir. İnsülin-like

growth faktör (IGFR1R) inhibitörleri⁽²⁵⁾ ve bir selektif α 3 integrin inhibitörü olan cilengitide⁽²⁶⁾ ile yapılan çalışmalarda anlamlı bir yarar gösterilememiştir. Irreversibl pan-HER inhibitörleri ve m-TOR inhibitörleri ile ilgili çalışmalar devam etmektedir.

Sonuç olarak, metastatik baş-boyun kanseri tedavisinde gerek kemoterapötik ajanlar gerekse hedefe yönelik ajanlardan setuksimab temel tedavi seçenekleri olarak yer almaktadır. Tedavi planlanmasında hastanın performans durumu önemli bir belirleyici faktördür. Performans durumu iyi olan ve hızlı yanıt alınmasını gerektiren hastalığı olanlarda kombinasyon tedavisi önerilirken, performans durumu iyi, ancak çabuk yanıt alınmasını gerektirmeyen hastalarda monoterapi önerilmektedir. Performans durumu kötü olan hastalarda ise destek tedavi önerilmektedir⁽²⁷⁾. Bunlara ilave olarak başta beslenme desteği olmak üzere çeşitli destek tedavi yaklaşımları ile de yaşam kalitesi en iyi düzeyde tutulmaya çalışılmaktadır. Metastatik baş-boyun kanserlerinde prognozu iyileştirmek amacıyla son yıllarda Zalutumumab gibi ikinci jenerasyon ajanlar ve irreversibl pan-HER inhibitörlerinin yanı sıra anti-anjiyogenik ajanlar ve m-TOR inhibitörleri gibi yeni ajanlarla çalışmalar devam etmektedir. Bu anlamda daha etkin tedavi seçeneklerinin geliştirilmesi bakımından klinik çalışmalara katılım da ayrı bir önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. *Cancer statistics*. *CA Cancer J Clin* 2008, 58: 71–96.
2. Vokes EE, Weichselbaum RR, Lippman SM, Hong WK. *Head and neck cancer*. *N Engl J Med* 1993, 328: 184–94.
3. Gasco M, Crook T. *The p53 network in head and neck cancer*. *Oral Oncol* 2003, 39: 222–31.
4. Price KA, Cohen EE. *Current treatment options for metastatic head and neck cancer*. *Curr Treat Options Oncology* 2012, 13: 35-46.
5. Morton RP, Rugman F, Dorman EB, et al. *Cisplatin and bleomycin for advanced or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck: a randomized factorial phase III controlled trial*. *Canc Chemother Pharmacol* 1985, 15: 283–9.
6. *The Liverpool Head and Neck Oncology Group*. *A phase III randomized trial of cisplatin, methotrexate, cisplatin+methotrexate and cisplatin+5-FU in end stage squamous cell carcinoma of the head and neck*. *Br J Cancer* 1990, 61: 311–5.
7. Kish MS, Weaver A, Jacobs J, et al. *Cisplatin and 5-fluorouracil infusion in patients with recurrent and disseminated epidermoid cancer of the head and neck*. *Cancer* 1984, 53: 1819.
8. Jacobs C, Lyman G, Velez-Garcia E, et al. *A phase III randomized study comparing cisplatin and fluorouracil as single agents and in combination for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck*. *J Clin Oncol* 1992, 10(2): 257–63.
9. Forastiere AA, Metch B, Schuller DE, et al. *Randomized comparison of cisplatin plus fluorouracil and carboplatin plus fluorouracil versus methotrexate in advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck: a Southwest Oncology Group study*. *J Clin Oncol* 1992, 10(8): 1245–51.
10. Gibson MK, Li Y, Murphy B, et al. *Randomized phase III evaluation of cisplatin plus fluorouracil versus cisplatin plus paclitaxel in advanced head and neck cancer (E1395): an Intergroup trial of the Eastern Cooperative Oncology Group*. *J Clin Oncol* 2005, 23: 3562–7.
11. Peyrade F, Cupissol D, Geoffrois L, et al. *Systemic treatment and medical management of metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: Review of the literature and proposal for management changes* *Oral Oncol* 2013, Ahead of print.
12. Vermorken JB, Trigo J, Hitt R, et al. *Open-label, uncontrolled, multicenter phase II study to evaluate the efficacy and toxicity of cetuximab as a single agent in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck who failed to respond to platinum-based therapy*. *J Clin Oncol* 2007, 25: 2171–7.
13. Burtneß B, Goldwasser MA, Flood W, et al. *Phase III randomized trial of cisplatin plus placebo compared with cisplatin plus cetuximab in metastatic/recurrent head and neck cancer: An Eastern Cooperative Oncology Group Study*. *J Clin Oncol* 2005, 23: 8646–54.
14. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, et al. *Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer*. *N Engl J Med* 2008, 359: 1116–27.
15. Guigay J, Fayette J, Dillies AF, Sire C, Kerge JN, Tennevet I, et al. *Cetuximab, docetaxel, and cisplatin (TPEX) as first-line treatment in patients with recurrent or metastatic (R/M) squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN): Final results of phase II trial GORTEC 2008-03*. *J Clin Oncol* 2012, 30 [suppl; abstr 5505].

16. Vermorken JB, Trigo J, Hitt R, et al. Open-label, uncontrolled, multicenter phase II study to evaluate the efficacy and toxicity of cetuximab as a single agent in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck who failed to respond to platinum-based therapy. *J Clin Oncol* 2007, 25: 2171–7.
17. Vermorken JB, Stohlmacher J, Davidenko I, et al: Primary efficacy and safety results of SPECTRUM, a phase 3 trial in patients (pts) with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN) receiving chemotherapy with or without panitumumab (pmab). ESMO 2010.
18. Vermorken JB, et al. European Multidisciplinary Cancer Congress. Abstract 25LBA. Presented September 24, 2011.)
19. Machiels J, Subramanian S, Ruzsa A, et al. Zalutumumab plus best supportive care versus best supportive care alone in patients with recurrent or metastatic squamous-cell carcinoma of the head and neck after failure of platinum-based chemotherapy: an open-label, randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2011, 12: 333–43.
20. Cohen EE, Rosen F, Stadler WM, et al. Phase II trial of ZD 1839 in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 2003, 21: 1980–7.
21. Soulieres D, Senzer NN, Vokes EE, et al. Multicenter phase II study of erlotinib, an oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with recurrent or metastatic squamous cell cancer of the head and neck. *J Clin Oncol* 2004, 22: 77–85.
22. Guardiola E, Peyrade F, Chaigneau L, et al. Results of a randomised phase II study comparing docetaxel with methotrexate in patients with recurrent head and neck cancer. *Eur J Cancer* 2004, 40: 2071–6.
23. Argiris A, Karamouzis MV, Gooding WE, et al. Phase II trial of pemetrexed and bevacizumab in patients with recurrent or metastatic head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2011, 29: 1140–5.
24. Cohen EE, Davis DW, Karrison TG, et al. Erlotinib and bevacizumab in patients with recurrent or metastatic squamous-cell carcinoma of the head and neck: a phase I/II study. *Lancet Oncol* 2009, 10: 247–57.
25. Schmitz S, Kaminsky-Forreth M, Henry S, et al. Phase II study of figitumumab in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: GORTEC 2008-02. *J Clin Oncol* 2010, 28(suppl): 5500.
26. Vermorken JB, Peyrade F, Krauss J, Mesia R, Remenar E, Gauler TC, et al. Cilengitide with cetuximab, cisplatin, and 5-FU in recurrent and/or metastatic squamous cell cancer of the head and neck: The ADVANTAGE phase II trial. *J Clin Oncol* 2012, 30 [suppl; abstr 5516^].
27. Fury MG, Pfister DG. Current recommendations for systemic therapy of recurrent and/or metastatic head and neck squamous cell cancer. *JNCCN* 2011, 9: 681–90.

Yazım Kuralları

Kanser bültenine gönderilecek yazılar akıcı bir dille Türk Dil Kurumu Türkçe sözlüğü ve Yazım Kurallarına uygun olarak yazılmalıdır. Yazılarda bilimsel içeriği bozmayacak şekilde kısaltmalar ve düzeltmeler yapma hakkı yayın kuruluna aittir.

Yazıda kullanılacak tablolar numaralandırılmalı, başlık içermeli, tablo altında gerekli açıklama yapılmalı ve yazı içindeki yerleri belirtilmelidir.

Kaynaklar metindeki alıntılanma sırasına göre numaralandırılmış olarak, aşağıda belirtilen kurallara göre listelenmelidir.

Tüm şekiller için başlık ve açıklama bulunmalı ve “kaynaklar” bölümünden sonra metine eklenmelidir.

Kısaltmalar nadir olarak kullanılmalı ve ilk kullanıldığında açıklaması yapılmalıdır. Kullanımının uluslararası kabul görmediği kısaltmalardan kaçınılmalı, standart kısaltmalar kullanılmalıdır.

Endüstriyel ürünler, malzemeler ve ilaçlar; fabrika, şehir ve ülke ismi parantez içinde verilmelidir.

Söz alıntıları; kaynağı belirtilmeli ve parantez içinde sayfa numarası verilmelidir.

Yazılar word for windows formatında yazılmalı ve e-mail olarak info@tksv.gen.tr adresine gönderilmelidir.

Verilen konu başlığı 2.000 (kaynak hariç) kelimeyi geçmeyecek şekilde yazılmalıdır.

Kaynakların yazım kuralları:

Kaynaklar alıntılanma sırasına göre numaralandırılmalı ve metin sonunda listelenmelidir. “Abstract” ya da “Özet” alıntılanmış ise kaynak listesinde tüm yayımlanma ayrıntılarını içerecek şekilde belirtilmelidir. İlgili kaynaklar eşliğinde, tüm çalışmalardan metin içerisinde bahsedilmelidir.

Şekil ve tablolardaki kaynaklar, metinde ilgili şekil ya da tabloya atıf yapıldığı sıraya göre numaralandırılmalıdır.

Yayımlanmamış bilgiler; yayımlanmak üzere gönderilmiş makaleler veya kişisel bildirimler metinde aşağıdaki örneklere göre alıntılanmalıdır;

- Kişisel bildirimler; (Araştırmacı A, kişisel bildirim)
- Yayımlanmak üzere gönderilmiş makaleler; (Araştırmacı A, Araştırmacı B, Yayımlanmamış bilgi).

Yazar ya da yazarlar, kişisel bildirimlerin kullanım izninin sağlanmasından ve kaynakların doğruluğundan sorumludur.

Her kaynak, ilk üç yazar adı ve sonrasında “et al” eklenerek sıralanabilir. Eğer dört ya da daha az sayıda yazar adı varsa tüm yazarlar belirtilmelidir. Kaynağa ait tüm bilgiler (yazar veya yazarlar, başlık, dergi adı, yıl, sayı ve sayfa numaraları) verilmelidir. Yazar soyadlarının ilk harfleri ve tüm adlarının ilk harfleri, makale başlığının ilk harfi ve özel isimler büyük harflerle yazılmalıdır.

Dergi isimleri *Index Medicus*'ta belirtildiği gibi kısaltılmalıdır. Kabul edilmiş bir kısaltma bulunamazsa, derginin isminin tamamı yazılmalıdır.

Kaynakların yazım örnekleri aşağıdaki gibi olmalıdır;

Dergi;

Yazar A, Yazar B, Yazar C. Makalenin başlığı. Dergi adının kısaltılması 2011; 4 (2): 25-7

Kitap;

Yazar A, Yazar B, Yazar C. Bölüm başlığı. In: Kitabın adı. Kaçınca baskı olduğu. Editörler Editör A, Editör B, Editör C. Yayımlanma yeri: Yayınevi; 2011. sayfa 25-7.

Şekiller ve Tablolar

Şekil ve tablolar metin içinde mutlaka yer almalıdır.

Şekil ve tablo seçiminde dikkatli karar verilmelidir, çünkü en fazla dört adet ekleme kabul edilecektir. Tüm resimler “Şekil” olarak adlandırılmalı ve metin içinde

numaralandırılmış olarak belirtilmelidir. Şekiller tanımlayıcı bir başlık ve açıklama içermelidir. Ana metinde bulunmayan ve şekillerde kullanılan tüm kısaltmalar, şekil açıklamalarında tanımlanmalıdır. Özelliği olan bir yazıda dörtten daha fazla şekil/tablo olması gerekiyorsa bu durumda yazar bülten editörlüğü ile iletişime geçilmelidir.

Tablolar, derleme içinde ayrıntıları tartışılmış olan listelenmiş bilgiler için kullanılabilir ve metin içinde alıntılanmış olmalıdır. Uygun bir başlık konulmalıdır.

Tablolar ve şekiller;

- Mümkünse orjinal olmalıdır.
- “Orjinal” ya da “daha önce yayınlanmış” olduğu açıkça belirtilmelidir.

- Eğer orjinal değilse mutlaka tüm kaynak detayları verilmelidir.

- Şekiller JPEG, TIFF, EPS, PPT or WORD dökümanı formatında ve baskı için uygun olan en az 300 dpi çözünürlüğünde olmalıdır.

Daha önce yayımlanmış bir şekil veya tablo kullanılmak istenirse, yazarlardan çizimlerin temin edilmesi ve kaynağın tüm detaylarının bildirilmesi gereklidir. Şekil üretimi için yayınevi izni araştırması yapılacaktır. Şekil ve çizimlerin ilgili izinlerinin alınmasından yazarlar sorumludur.

T.K.S.V. Yurtiçi /Yurtdışı Eğitim Burslarının Esasları

Vakıf amacını gerçekleştirmek için yapacağı faaliyetler arasında; yurtiçi /yurtdışı eleman eğitimi için burslar verilmesi yer almaktadır. Bu amaca yönelik olarak Vakıf her yıl belirleyeceği sayıda adaya kanserle savaşta ülkemizdeki sağlık merkezlerinin bilgi seviyelerini yükseltmeye yönelik yurtiçi / yurtdışı karşılıksız eğitim bursu verir.

Bursun Kapsamı

Burslar; onkoloji alanında gerçekleştirilecek araştırmalarına yönelik olacaktır.

Burs Duyurusu

Burslar, her yıl Mart ayında T.K.S.V.'nin web sitesinde ilan edilir ve ilgili Dernek, Vakıf, Kamu Kurumu v.b. ile duyurulur.

Bursun Süresi

Bursun süresi ve miktarını Yönetim Kurulu belirler. Aday, başvurusunda ne kadar süreye ihtiyacı olduğunu belirtir. Burs süresi azami bir yıldır.

Adaylarda Başvuru İçin Aranacak Nitelikler

- T.C. vatandaşı olmak ve 35 yaşından gün almamış bulunmak,
- Onkoloji ile ilgili bir branşta (radyasyon onkolojisi, radyasyon fiziyi, medikal onkoloji, onkoloji ile ilgili cerrahi branşlar ve temel bilim dalları) uzman, uzmanlık öğrencisi olmak.

Adaylardan İstenecek Belgeler

- Ayrıntılı özgeçmiş (C.V.)
- Resimli Nüfus Cüzdanı örneği (Muhtarlıktan)
- İkametgah (Muhtarlıktan)
- Noter tasdikli lisans ve/veya lisansüstü diploma sureti.
- KPDS, ÜDS veya TOEFL gibi uluslararası bir yabancı dil sertifikası (kurul tarafından yeterliliği değerlendirilecektir.)

- Çalıştığı kurum amirinden (Bölüm Başkanı, Anabilim Dalı Başkanı, Enstitü Müdürü, Eğitim Sorumlusu gibi) ve bölümdışı iki uzmandan proje ile ilgili uygunluk yazısı.
- Yurtiçi / yurtdışı gideceği kurumdan kabul yazısı ve 3 aylık ilerleme raporu göndereceklerine dair yazı.
- Yapmış olduğu çalışmaların listesi.
- Katılacağı çalışma projesinin ayrıntılı dosyası.
- Banka Hesap (TL) Cüzdan aslı ve fotokopisi.

Projelerin Değerlendirilmesi

Projeler, Vakıf yönetiminin tayin edeceği, en az üçü ilgili uzmanlık dallarından olmak üzere 5 kişiden oluşan jüri tarafından değerlendirilir. Söz konusu jürinin kararlarına hukuki itiraz olamaz.

Bursiyerlerin Yükümlülükleri

Bursiyer, yapmış olduğu çalışmalarını burs süresince Türkiye Kanserle Savaş Vakfı'nın tespit etmiş olduğu danışmana 3 aylık raporlar halinde bildirir. Çalışmanın yapıldığı kurum yetkilisi de, 3 ayda bir T.K.S.V.'na gelişme raporu gönderir.

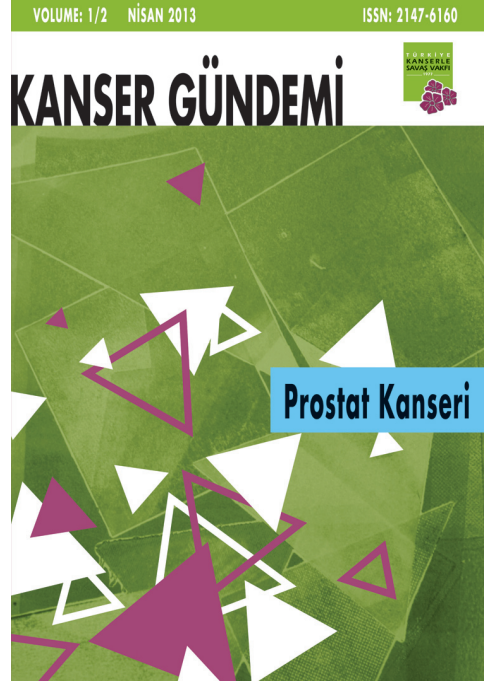
Bursiyer, burs dönemi sonunda çalışmayı tamamladığı kurum yetkilisinden alacağı belgeyi T.K.S.V.'na teslim eder ve 2 ay içinde çalışma sonuçlarını mufassal bir rapor halinde danışmanına ve Vakıf'a bildirir.

Söz konusu koşulları yerine getirmeyen veya belirlenen sürede çalışmayı bitirmeyen bursiyer, kendisiyle yapılan sözleşmede belirlenen yaptırımlara tabi olur.

Bursiyer, çalışmanın bilimsel ortamlarda her sunumunda (makale, konferans, tebliğ, kitap v.b.) T.K.S.V.'ni destekleyici (sponsor) olarak belirtmekle yükümlüdür.

- Burs Danışmanı :**
- Burs Tarihleri :**
- Burs Alan Kişi :**
- İmza :**

www.kanservakfi.com



Türkiye Kanselerle Savaş Vakfı'nın
Bir Konunun Bütünüyle İncelendiği
"KANSER GÜNDEMİ DERGİSİ" Sayılarına
Aşağıdaki Adresten Bedelsiz Olarak Sahip Olabilirsiniz.

info@kanservakfi.com

0212 278 83 41

TRUEBEAM^{STx}

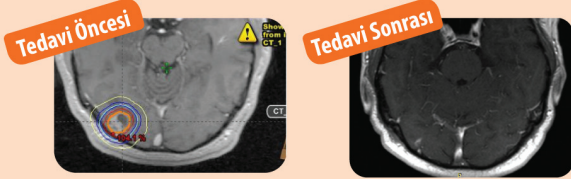
ve deneyimli ekibimiz ile

Beyin Tümörlerinde Komple Radyoterapi ve Radyocerrahi Çözümleri



- ▶ 3 Boyutlu Konformal Radyoterapi
- ▶ IMRT (Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi)
- ▶ IGRT (Görüntü Kılavuzluğunda Radyoterapi)
- ▶ SRS (Stereotaktik Radyocerrahi)
- ▶ SBRT (Stereotaktik Vücut Radyoterapisi)
- ▶ RapidArc (Hacimsel Yoğunluk Ayarlı Ark Terapi)
- ▶ Elektron Tedavisi

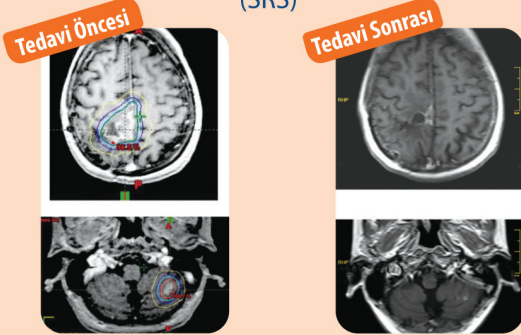
Küçük Hücre Dışı Akciğer Kanseri + Beyin Metastazi (Tek Fraksiyon Radyocerrahi)



Orbital Lenfoma



Meme Kanseri + Beyin Metastazi (SRS)



Vestibüler Schwannoma Tek fraksiyon Stereotaktik Radyocerrahi

