T.C.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

RADYASYON ONKOLOJİSİ ANABİLİM DALI

KEMORADYOTERAPİ GÖREN BAŞ BOYUN KANSERLİ HASTALARDA RADYOLOJİK VE METABOLİK TÜMÖR VOLÜMÜNÜN TEDAVİ SONUÇLARI ÜZERİNE PREDİKTİF ROLÜNÜN İNCELENMESİ

Dr. Nida SÜNNETÇİ

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Doç. Dr. Beste M. ATASOY

İSTANBUL

2013

TEŞEKKÜR

Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'ndaki eğitimime büyük emeği geçen ve aynı zamanda tez danışmanım olan Anabilim Dalı Başkanı Doç. Dr. Beste Melek Atasoy'a, tüm hocalarıma ve uzmanlarıma, Uzm. Fiz. Zeynep Özen'e; tezime katkıda bulunan Nükleer Tıp Anabilim Dalı'ndan Doç. Dr. Fuat Dede'ye; bilgi ve görgümü arttırmak üzere rotasyon yaptığım Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'ndaki tüm öğretim üyelerine; dört yıl boyunca beraber çalıştığım tüm asistan ve tekniker arkadaşlarıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca, tıp eğitimim ve tüm hayatım boyunca desteklerini hiç esirgemeyen babam Mehmet Sünnetçi'ye ve annem Şevkiye Sünnetçi'ye, hayatım boyunca bir yol gösterici olarak önümde ilerleyen ve acı tatlı günlerimi paylaştığım ablam Uzm. Dr. Eda Sünnetçi'ye teşekkürlerimi bir borç bilirim.

Dr. Nida Sünnetçi

Mayıs 2013, Ataköy

İÇİNDEKİLER

1. Giriş ve Amaç 1

2. Genel Bilgiler 2

2.1. Baş ve Boyun Kanserleri 2

2.2. Nazofarenks Kanserleri 3

2.3. Hipofarenks Tümörleri 4

2.4. Paranazal Sinüs Tümörleri 5

2.5. Baş Boyun Kanserlerinde Prognostik Faktörler 6

2.5.1. Prognostik Açıdan Nazofarenks Kanserinde Evreleme 7

2.6. Baş Boyun Kanserlerinde Görüntülemenin Yeri 9

2.6.1. Pozitron Emisyon Tomografi Yöntemi Ve Metabolik Tümör Volümü 11

2.7. Radyoterapi Planlamasında Tedavi Hacimleri Ve Dozlar 15

3. Gereç Ve Yöntemler 17

3.1. Hasta Özellikleri 16

3.2. Radyoterapi (RT) Ve Kemoterapi (KT) Protokolü 16

3.2.1. Radyoterapi Protokolü 17

3.2.2. Kemoterapi Protokolü 19

3.2.2.i. Neoadjuvan KT 19

3.2.2.ii. Eş Zamanlı KT 19

3.3. Tedavi Sonrası Takip Protokolü 21

3.4. Radyolojik Ve Metabolik Olarak Tümör Hacminin Değerlendirilmesi 21

3.4.1. Kontrastlı Magnetik Rezonans İle Değerlendirme 21

3.4.2. PET/BT İncelemesi 21

3.4.2.i. Metabolik Tümör Volümünün (mtv) Hesaplanması 22

3.5. Radyoterapi Planlama Ve Doz Hacim Analizleri 25

3.6. Radyoterapi Planlama Ve Doz Hacim Analizleri 27

4. Bulgular 28

4.1. Sağkalım Sonuçları Ve Relaps Paterni 28

4.2. Tümör Volümüne İlişkin Görüntüleme Ve Tedavi Planlamasından Elde Edilen Veriler 29

4.3. Tek Değişkenli Analiz Sonuçları 31

4.4. Çok Değişkenli Analiz Sonuçları 41

4.5. Nazofarneks Kanseri Hastalarında Evre Ve Histolojiye Göre Korelasyon Analizi Sonuçları 41

5. Sonuç 42

6. Tartışma 43

7. Kaynakça 45

ÖZET

Bu çalışmada, kemoradyoterapi gören baş boyun kanserli hastalarda radyolojik ve metabolik tümör hacminin tedavi sonuçları üzerine prediktif rolünün incelenmesi amaçlandı. Skuamöz hücreli kanser tanılı 14 hasta çalışmaya dâhil edildi. Planlama için çekilen bilgisayarlı tomografi (BT) ile kontrastlı boyun magnetik rezonans (MR) görüntüleri füzyon yapılarak primer tümör hacmi (MR-Kontür) hesaplandı. Tedavi öncesinde çekilmiş pozitron emisyon tomografi (PET)/BT görüntüleri incelenerek, tümör hot spotu, SUVmaks değeri, metabolik tümör hacminin %42'lik (MTV%42) ve %50'lik (MTV%50) değeri ve modifiye vizüel metabolik volüm ölçümleri yapıldı. İncelenen parametrelerin lokal kontrol (LK), hastalıksız sağkalım (HSK) ve genel sağkalımla (SK) ilişkisi Kaplan-Meier eğrisiyle incelendi. Eğriler arası fark için Log Rank testi yapıldı. Anlamlılık için $p<0.05$ değeri seçildi. Medyan takip 47.5 ay (aralık, 12-54 ay) idi. Dört yıllık LK %85,7, HSK %79,6 ve SK %61,6 idi. MTV%42 19.22 cc'nin altında olan grupta HSK anlamlı olarak daha iyi bulundu (%100'e karşılık %37.5, $p=0.02$). Nazofarenks kanserli hastalarda T evresi ile MTV%42 ($p=0.009$) ve MTV%50 ($p=0.009$) histolojik alt tip ($p=0.003$) arasında kolerasyon vardı. Çalışmamız, MTV%42'nin baş boyun hastalarında prediktif olarak anlamlı olabileceğini göstermektedir. Nazofarenks hastalarında evre ve histolojik tip açısından PET/BT yeri olabilir. Çalışmamız daha yüksek hasta sayılı çalışmalarla desteklenmelidir.

Anahtar kelimeler: Baş boyun kanseri, metobolik tümör volümü, prediktif faktör, radyoterapi

SUMMARY

To analyze the metabolic and radiological tumor volume in prediction of treatment response in head and neck cancer patients treated with chemoradiotherapy. Fourteen squamous cell cancer patients were included into the analysis. Radiological tumor volumes were calculated from magnetic resonance images that were uploaded to radiotherapy treatment planning system. Initial positron emission tomography (PET) images were used for determine the study parameters like tumor hot spot, SUVmax, metabolic tumor volume 42% and 50% and, modified visual volume. Lokal control (LC), disease free survival (DFS) and overall survival (OS) were analysed by using Kaplan-Meier method. Log Rank test were used comparing the survival curves.and $p<0.05$ was chosen for level of significance. Median follow-up was 47.5 months (range, 12-54 mo). Four-year LC was 85.7%, DFS was 79.6% and OS was 61.6%. DFS was significantly in better in patients that mean MTV42% was <19.22 cc (%100 vs, %37.5, $p=0.02$). In nasopharyngeal cancer patients MTV42% ($p=0.009$) and MTV50% ($p=0.009$) and type II disease ($p=0.003$) were correlated with worse prognosis. In conclusion, MTV42% has a potential predictive role for head and neck cancer patients. PET may also have a value in staging and prognosis in nasopharygeal cancer patients. Further studies are required to determine the value of metabolic tumor volume in head and neck cancer patients.

Keywords: Head and neck cancer, metabolic tumor volume, predictive factor, radiotherapy

1. GİRİŞ ve AMAÇ

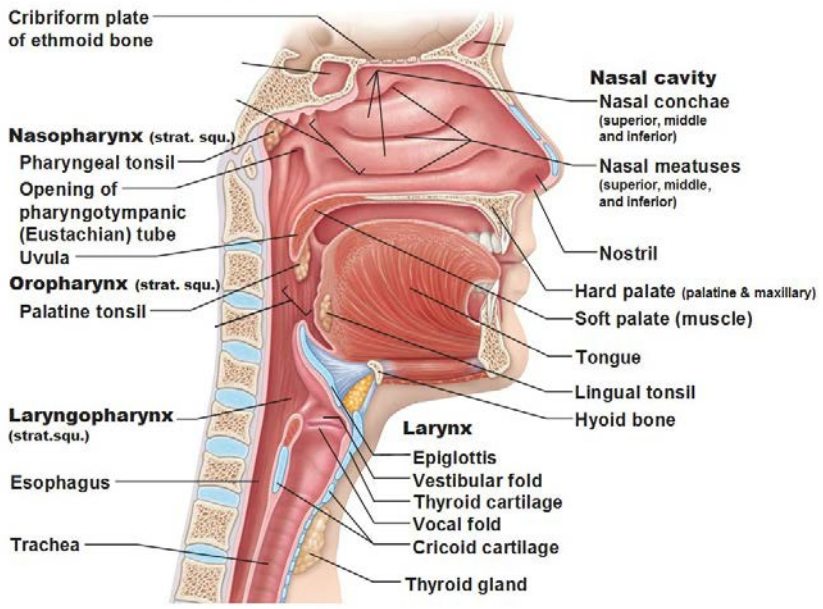
Skuamöz hücreli baş boyun tümörleri lokal agresif seyri ile dikkat çeken ve tedavisinde cerrahi ve radyoterapinin (±kemoterapi) uygulandığı tümörlerdir. Hastalığın kontrolünü sağlamada lokal tedaviler ardı sıra ya da birlikte uygulanabilmektedir. Tedavi kararını varmede ve tedavi hacminin belirlenmesinde hastalığın yaygınlığının belirlenmesi önem taşır. Bu amaçla görüntüleme yöntemlerinden, magnetik rezonans ve bilgisayarlı tomografinin yanında son yıllarda metabolik görüntüleme adına pozitron emisyon tomografi (PET) yönteminden yararlanılmaktadır. Tedavi öncesi çekilen PET/BT tümörün hacmi ve nodal tutulumunun belirlenmesine yardımcı olurken, tedavi sonrası yanıtın değerlendirmesinde de yeri almaktadır. Son dönemde literatürde PET ile elde edilen başlangıç metabolik tümör hacmi ölçümünün hastalığın seyri ile ilgili bilgi verdiğine ilişkin yayınlar dikkati çekmektedir.

Bu çalışmada, kliniğimizde üç boyutlu bilgisayarlı planlana yapılarak kemoterapiyle eş zamanlı radyoterapi görmüş baş boyun kanserli hastalarda tedavi başı PET/BT incelemelerinden ve magnetik rezonans görüntülemelerinden elde edilen primer tümör hacimlerinin sağkalıma etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. BAŞ BOYUN KANSERLERİ

Baş boyun kanserleri ağırlıklı olarak nazofarenks, orofarenks, hipofarenks, oral kavite, larenks ve paranazal sinüslerden gelişen skuamöz hücre kaynaklı tümörlerdir (Şekil 1). Nadir olmamakla birlikte her yıl yaklaşık olarak 600.000 yeni hasta baş boyun kanseri tanısı alır ve bu grup hastalık tüm kanserlerin % 10'unu oluşturur. Her yaşta görülebilmekle birlikte sıklıkla ileri yaşlarda (50-70 yaş arası) gözlenir. Erkeklerde kadınlara oranla daha sıktır. Sigara ve alkol kullanılması ile baş boyun kanserleri arasında önemli bir ilişki vardır (1). Bir diğer risk faktörü de EBV ve HPV gibi viral hastalıklardır (2,3). Semptomlar tümöre bulunduğu yere yayılımınına bağlı olarak değişir (4,5). Hastaların çoğu lokal ileri evrede tanı almaktadır. Lokal ileri evrede tedavi cerrahi yapılamayanlarda definitif ve cerrahi olanlarda risk faktörleri dikkate alınarak adjuvan amaçlı eşzamanlı kemoradyoterapidir (6,7).



Şekil 2.1. Baş boyun bölgesi

2.2. NAZOFARENKS KANSERİ

Nazofarenks kanseri dünyada belli bölgelerde daha sık görülen ve düşük riskli bölgelerde 15-25 yaş ve 50-59 yaşları arası bimodal dağılımı olan bir malign hastalıktır (8). Güneydoğu Asya ve Çin'i takiben Akdeniz bölgesi ülkeleri ve Türkiye sık görüldüğü bölgelerdir. Buna karşılık Batı ülkelerindeki yıllık insidansı 1/100000'den daha azdır (9). Nazofarenks kanseri olan hastaların serumunda Ebstein Barr Virüsüne (EBV) karşı antikor titresi daha yüksek iken diğer baş boyun kanserli hastalarda böyle bir durum izlenmez (10). Nazofarenksten kaynaklanan malign tümörlerin yaklaşık %90'ı epidermoid ya da indiferansiye karsinomlardır (11). Histopatolojik sınıflamada Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) histolojik klasifikasyonu kullanılmaktadır (12). Buna göre WHO tip 1:yassı hücreli karsinom, WHO tip 2:non keratinize karsinom, WHO tip 3:indiferansiye karsinomdur. WHO tip 2 ve WHO tip 3 benzer klinik davranış paterni göstermekte ve endemik bölgelerdeki hastaların yaklaşık %95'ini oluşturmaktadır (13). Buna karşılık Kuzey Amerika'daki hastaların %75'ini WHO tip 1 oluşturmaktadır (14). EBV virüsü Tip 2 nazofarenks kanseri ile ilişkilidir.

Nazofarenks anatomik sınırını önde; nasal kavitenin arka kısmı ve nasal septum, arkada; farenks mukozası, üstte; farenks mukozası ve sfenoid sinüs, altta; yumuşak damak oluşturmaktadır. Tavan ve arka duvarı, oksipital kemiğin baziller kısmı, sfenoid kemiğin tabanı ve ilk iki servikal vertebra ile sınırlanmış aşağı inen bir yüzey oluşturur (Şekil 2.1). Nazofarenks kanseri çoğunlukla Rosenmüller fossada olmak üzere yan duvarlarda ortaya çıkar, sık köken aldığı diğer bölge de nazofarenks tavanıdır. Tümör, mukozayı

tutabilir ya da submukozada büyüyerek burun boşluğu da dâhil olmak üzere komşu dokulara yayılabilir (15). Tümörün baziller foramenden yukarıya doğru yayılması sonucu kranial sinir tutulumu olur. Nazofarenks submukozasında zengin bir lenfatik ağ bulunur ve hastalığın ilk döneminde servikal lenf nodu tutulumu görülür. Hastaların yaklaşık %90'ında lenfadenopati gelişir ve ilk tanı anında %60-85'inde bulunur. Hastaların %40-50'sinde bilateral lenf düğümü tutulumu saptanır.(16-19).

Semptomlar hastalığın lokalizasyonu ve yayılımı ile ilgili olarak ortaya çıkar. Servikal semptomlar, nazofarenks kanserinin önce parafarengeal, retrofarengeal lenf nodlarına daha sonra juguler ve spinoaksesuar zincire olan lenfatik yayılımı ile ilişkili lenf nodu metastazlarıdır. Bir çalışmada retrofarengeal lenf nodu tutulum sıklığı % 94, internal juguler lenf nodlarının tutulum sıklığı % 72 ve spinal aksesuar lenf nodlarınınki % 57 olarak belirlenmiş (20).Tanı anında hastaların %50'sinde bilateral,%90 ında unilateral lenf nodu metastazları mevcut olup %40 vak'ada boyun kitlesi ilk belirti olarak saptanmaktadır (21).

2.3. HİPOFARENKS TÜMÖRLERİ

Hipofarenks, yukarıda orofarenks aşağıda servikal özefagus arasında kalan anatomik bölgedir. Hyoid kemik ile krikoid kartilaj arasında yerleşmiştir. Hipofarenks zengin bir lenfatik ağa sahiptir ve doğrudan jugulodigastrik lenf nodlarına ve sıklıkla subdigastrik noda direne olur. Hipofarenks tümörleri nadir görülen tümörlerdendir. Amerikada bir yılda yaklaşık olarak 2500-3000 yeni vak'a tanı almaktadır (22). Tümörün yaklaşık olarak %10-%20'si posterior farengeal duvardan ve %5-%15'i postkrikoid alandan köken

almaktadır (23). Zengin lenfatik ağ nedeniyle tanı anında %50 hastada servikal lenf nodu tutulumu saptanmaktadır (24). Hastaların %90'ında sigara öyküsü bulunmaktadır (22). En sık görülen semptomlar disfaji, boğaz ağrısı, horlama, kilo kaybı ve boyunda ele gelen kitledir (25).

2.4. PARANAZAL SİNÜS TÜMÖRLERİ

Paranazal sinüsler etmoid sinüs, maksiller sinüs, sfenoid sinüs ve frontal sinüslerden oluşmaktadır. Maksiller sinüs bunların en büyüğüdür. Maksilla içerisinde piramit şeklindeki kavitelerden oluşmaktadır. Nazal kavite ve paranazal sinüs tümörleri nadir görülen tümörlerdir. Amerika Birleşik Devletleri'ndeki insidansı 0.75/100.000 olarak belirtilmiştir (26). Sıklıkla 40 yaşından sonra ortaya çıkmaktadır ve erkeklerde daha sık görülmektedir (27). Yayılma paterni yerleşim yerine bağlıdır. Tümörler nazal kaviteye, etmoid hücrelere, orbitaya, pterigopalatin fossaya, infratemporal fossaya ve kafa tabanına uzanabilir ve kötü prognoza sahiptir. Ayrıca tümör sert damağa, alveolar procese, nazal kaviteye, masseter kasına, pterigopalatin alana ve pterigoid fossaya infilte olabilir (28). Maksiller sinüs tümörlerinde lenfatik yayılım daha azdır (29). Skuamoz hücreli karsinom ve az diferansiye karsinomlu hastaların %30'unda nodal tutulum saptanmıştır (30). İpsilateral subdigastrik ve submandibular lenf nodları daha sık tutulmaktadır. Hematojen yayılım çok nadir görülür. Maksiller sinüs tümörleri sıklıkla ileri evrede tanı almaktadır. Semptomlar yüzde şişlik, ağrı, premaksiller alanın tutulumuna bağlı gelişen yanakta parestezi, nasal kaviteye uzanımla ilişkili olarak epistaksis ve burun tıkanıklığı, oral kaviteye uzanıma bağlı gelişen ağız içinde kitle ve dental ağrı, orbital uzanıma bağlı gelişen propitozis, çift görme,

bulanık görme ve göz ağrısıdır (31). Sıklıkla skuamoz hücreli karsinom görülmekle birlikte nadiren minör tükrük bezi tümörleri, malign melanoma, nöroendokrin karsinomlar, lenfoma, sarkoma ve plasmositoma görülebilir.

2.5. BAŞ BOYUN KANSERLERİNDE PROGNOSTİK FAKTÖRLER

Nazofarenks kanseri: Klasik prognostik faktörler: yaş, cinsiyet, WHO tipi, nodal tutulum (hacimsel, seviye), tümör durumu (kranial sinir tutulumu, orbita uzanımı, parafarengeal uzanım, kafa kaidesi destrüksiyonu) ve tedaviye cevaptır. Yeni prognostik faktörler arasında LDH ve EBV DNA bulunmaktadır (32-34). Primer olarak lenfoid veya epitelyal hücreleri enfekte eden Epstein-Barr virüsünü etyolojik ajanlardan biri olduğu ileri sürülmiştür. EBV antikorları olan VCA IgA ve IgG, EA-D IgA ve IgG indifferansiye ve nonkeratinize nazofarenks kanserli vak'alarda yüksek düzeydedir. Yüksek insidans bölgelerinde karsinomlarına yönelik EBV serolojik profil taraması erken tanıda rol oynar. Kanda EBV DNA varlığının kantitatif olarak gösterilmesi hastalığın evresi ile korele olarak bulunmuştur ve prognostik değere sahiptir (33,34). Le ve arkadaşları (35) tedavi öncesi EBV-DNA değerinin sağkalım ile herhangi bir korelasyonunun olmadığını ancak tedavi sonrası EBV-DNA titresinin önemli bir pradiktör olduğunu belirtmişler. Tedavi sonrası EBV–DNA titreleri ölçülemeyen boyutta düşük olan hastalardaki 2 yıllık sağkalımı anlamlı derecede fazla bulmuşlardır (%94'e karşılık %55).

Hipofarenks tümörleri: Yetmiş yaşın üzerinde olmak kötü bir prognostik faktör olarak kabul edilmektedir. Bu durum yaşlı hastaların tedaviyi daha zor tolere edebilmesine bağlanmıştır (36). Kadınlarda sonuçlar daha iyi olarak bildirilmektedir. Bunun bir nedeni de kadınların daha erken evrede tanı

alması olarak düşünülebilinir (37). Sigara, alkol, C vitamini, E vitamini, karotenoidler ve flavanoidler gibi diyetsel özellikler tedavi sonuçlarına etki ettiği saptanmıştır (38). Bazı biyolojik faktörlerin prognostik değerleri gösterilmiştir. p53 gen mutasyonu bulky tümör varlığı ile ilişkili bulunmuş olsa da multipl primer tümör, grade ile ilişkisi gösterilmemiştir (39). Ayrıca EGFR expresyonunun sağklaımla ilişkilendirildiği çalışmalar da mevcuttur (40).

Maksiller sinüs tümörleri: Hastaya bağlı prognostik faktörler yaş ve performans durumudur. Hastalığa bağlı faktörler de ise yerleşim yeri, histoloji ve lokorejional yayılım (TNM) olarak belirtilmektedir.

Diğer baş-boyun kanserlerinde olduğu gibi nazofarenks kanserinde de EGFR ekspresyonu sıklıkla görülmektedir. Nazofarenks kanserinde EGFR expresyonu %89 oranında bulunmuştur ve aşırı ekspresyonu kötü tedavi yanıtı ile ilişkilendirilmiştir. Beş yıllık hastalıksız sağkalım oranları EGFR expresyonu %25'ten fazla olan hastalarda %48 iken, EGFR expresyonu %25'in altındaki hastalarda % 86'ya çıkmaktadır (41,42)

2.5.1. Prognostik Açıdan Nazofarenks Kanserinde Evreleme

Nazofarenks kanseri için en önemli prognostik faktör evredir. AJCC evreleme klasifikasyonunun prediktif değeri kanıtlanmış (43-45). T evrelemesiyle GTV arasında anlamlı bir korelasyon olsa da aynı evredeki hastaların primer tümör volümleri değişkenlik göstermektedir (46). Son dönemlerde giderek artan sayıda, tümör volümünün AJCC evreleme sistemindeki T kategorisinden bağımsız bir prediktif faktör olduğunu gösteren kanıt bulunmaktadır (47). T klasifikasyonu anlamlı bir prognostik faktör olsa da T1 ve T2a kategorilerinin prognozu arasında fark yoktur (48). Parafaringeal tutulum (T2b) lokal tümör

kontrol ve uzak metastaz riski için bağımsız prognostik faktördür (48-50). Ayrıca parafaringeal uzanım, prestiloid alan ve anterior mastikatör alan tutulumu 5 yıllık lokal kontrol ve uzak metastastız sağklaım için kötü prognostik faktör olarak belirtilmiş (51). İleri N kategorisine sahip hastalar özellikle supraklaviküler fossa altında tutulum olması uzak metastaz için daha büyük risk taşımaktadır (52). Retrospektif çalışmada radyoterapi sonrası kötü sonuçlar risk faktörlerine göre değerlendirilmiş, ileri N kategori ve alt boyunda lenfadenopati olması uzak metastaz için bağımsız kötü prognostik değer olarak ve ileri T ve ileri N kategoriler hastalıksız sağkalım için bağımsız prognostik faktör olarak belirlenmiş (53). Lokal ileri hastaların %30'u uzak metastaz nedeniyle kaybedilmektedir (54). Uzak metastaz olarak sıklıkla kemik metastazları görülmekle birlikte bunu karaciğer ve akciğer metastazları takip etmektedir. Tek başına akciğer metastaz varlığı diğer uzak metastazlara göre daha iyi prognoza sahiptir ve median genel sağkalım 3.9 yıldır (55).

WHO histopatolojik sınıflandırılması da prognostik öneme sahiptir. WHO tip 3 hastalar daha iyi prognoza sahiptir. Amerikan SEER (Surveillance, Epidemiyoloji and End Results) Cemiyetinin sonuçlarına göre 1990-1999 yılları arasında tedavi edilen hastalarda 5 yıllık sağkalım WHO tip 1, 2 ve 3 için sırasıyla %42, %56 ve %69 olarak açıklanmıştır (56). INT 0099 çalışmasında ise 5 yıllık overall sağkalım WHO tip 1 için %37, WHO tip 2 için %55, WHO tip 3 için ise %60 olarak belirlanmiş.(6)

Lee ve ark (57) 5020 hasta ile yaptıkları bir çalışmada tutulu lenf nodunun haraketli ya da cilde veya yağlı planlara fikse oluşunun önemli bir prognostik

değer olduğunu göstermişlerdir. Ancak bunun sübjektif bir değerlendirme olması nedeniyle N evre kalsifikasyonuna alınmamıştır. Bazı serilerde yaş ve cinsiyet önemli bir prognostik faktör olarak gösterilmese de birçok çalışmada kadın ve genç hastaların daha iyi prognoza sahip olduğu kanıtlanmıştır. Elli yaşın altındaki hastalarda 5 yıllık sağkalım oranları %45 olarak belirtilmiş olup 50 yaşın üzerinde bu oran %27 nin altında olduğu gösterilmiştir (11). Sham ve Choy (58) çalışmalarında 5 yıllık sağkalım oranları 40 yaşının altındaki hastalarda %50, yaşın üzerindeki hastalarda %40 olarak belirtmişlerdir. Yine kadın-erkek arasındaki 5 yıllık sağkalım farkı kadınlarda %45, erkeklerde %28 olarak belirtilmiştir.

2.6. BAŞ BOYUN KANSERLERİNDE GÖRÜNTÜLEMENİN YERİ

Baş boyun kanserlerinde gerek primer ve gerekse nodal hastalığın yaygınlığını belirlemek amacıyla günlük pratikte kullanılan görüntüleme yöntemleri bilgisayarlı tomografi (BT), magnetik rezonans inceleme (MR) ve son yıllarda önemi artan FDG-18 ile işaretli pozitron emisyon tomografi (PET)/BT'dir.

MR nazofarenks kanserinde yüzeysel ve derin nazofarengeal dokuların gösterilmesinde tümörün çevredeki normal dokulardan ayrımında ve retrofarengeal ve derin servikal nodların daha detaylı analinizinde BT'den üstündür (59-62) Faringobasiler fasianın obliterasyonunu kafa tabanı invazyonunu, karotid ve retrofarengeal alanda lenf nodu metastazlarını MR, BTden daha iyi göstermektedir. Ancak kemik yapılar, kafa tabanı tutulumu ve kalsifikasyon BT ile daha ile gösterilebilir (63-64). MR görüntüleme intrakranial yayılımı (%57'ye karşılık %36), kafa tabanı invazyonunu (%60'a

karşılık %40), retrofarengeal lenf nodu tutulumunu (%58'e karşılık %21) ve prevertebral kas tutulumunu (%51'e karşılık %22) saptamada BT'ye göre üstün bulunmuştur (64). Hastalarda MR incelemesinde kafa tabanı invazyonu gösterilerek %38 oranında başlangıç evresine göre evrede yükselme olmaktadır (65).

Sze ve ark (47) 308 hasta ile yaptıkları çalışmada MR da ölçülen GTV 15 ml'den küçük olan hastalarda 3 yıllık lokal progresyonsuz sağkalınım GTV 15 ml'den büyük olan hastalara oranla anlamlı olarak daha büyük bulunmuştur (%97'ye karşılık %82).

Bir diğer inceleme olan PET/BT, lokal ve bölgesel hastalık değerlendirmesinde aynı zamanda uzak metastaz değerlendirilmesinde ve başlangıç evrelemesinde kullanılır. Retrospektif bir çalışmada özellikle N3 hastalık varlığında başlangıç PET/BT'nin evrelemedeki yeri vurgulanmış ancak sensitivite ve spesivitesi kemik sintigrafisi ve karaciğer metastazlarına yönelik çekilen abdominal BT ve USG ile karşılaştırılmamıştır (66). Prospektif olarak düzenlenen çalışmada başlangıç evrelendirilmesinde kullanılan kemik sintigrafisi ve PET/BT nin sensitivite ve spesifitesi karşılaştırılmış; sonuç olarak kemik sintigrafisinin sensitivitesi %36.7 iken PET/BT ninki %70, spesiviteleri ise sırasıyla %14.8 ve %55.6 olarak belirlenmiştir (67). Yine bir çalışmada PET/BT, akciğer metastazlarını değerlendirmede toraks BT'ye göre, kemik metastazlarını değerlendirmede kemik sintigrafisine göre daha sensitif bulunmuşken, karaciğer metastazlarını değerlendirmede abdominal USG ile sensitivitesi aynı olarak değerlendirilmiştir (68). Di Martino ve ark (69) baş ve boyun tümörlerinde tümör boyutu ve nodal statusu belirlemede

PET/BT, BT, palpasyon ve panendoskopiyi karşılaştırmışlar; sonuç olarak PET-BT'nin daha spesifik ve sensitif olduğunu bildirmişlerdir (70).

Kajitani ve ark (71) 58 primer skuamöz hücreli baş boyun kanserli hastaya tedavi öncesi PET/BT çekmişler ve bu incelemeyi GTV belirlemede kullanmışlardır. 19 hastanın planlama GTV'si belirlenirken 4 ayrı radyasyon onkoloğu tarafından CT-GTV (BT baz alınarak belirlenen) ve PET-GTV (PET baz alınarak belirlenen) olmak üzere iki farklı GTV konturlanmıştır.On hastada CT–GTV, PET-GTV'den daha büyük olduğu belirlenmiş. Sonuç olarak primer tümör ayrımında PET-BT nin sensitivitesi %96 iken BT'nin ki %81 olarak belirtilmiştir.

2.6.1. POZİTRON EMİSYON TOMOGRAFİ YÖNTEMİ VE METABOLİK TÜMÖR VOLÜMÜ

Imsand ve ark (72) ise skuamöz hücreli karsinım dışındaki baş boyun kanserli hastalarda PET-BT'nin prognostik önemini araştırmışlardır. Çalışmaya 18 hasta almışlar ve tedavi öncesi çekilen PET-BT'de SUVmax ve karaciğerin fizyolojik tutulumuna göre düzeltilmiş SUVmax değerlerini belirlemişlerdir. Sonuç olarak düzeltilmiş SUVmax değeri 6'dan küçük olan hastalarda hastalıksız sağkalım 25.7±11.1 ay, 6'dan büyük hastalarda 7.8±7.1 ay olarak belirtilmiş ($p<0.018$). Ayrıca düzeltilmiş SUVmax değeri 6'dan büyük olan hastalarda genel sağkalım 13.28±12.8 ay olarak tespit edilmiş. Yapılan bu çalışma sonucunda düzeltilmiş SUVmax değerinin hastalıksız ve genel sağkalım için önemli bir prediktif değer olduğu belirtilmiş.

Seol ve ark (73) kemoradyoterapi ile tedavi edilen 59 baş boyun kanserli hasta ile yaptıkları çalışmada tedavi öncesi çekilen PET-BT'deki MTV'nin ve

lenf nodu tutulumunun tedavi yanıtları üzerine olan prediktif değerini araştırmışlardır. MTV'nin belirlenmesinde SUV değerinin 2.5'in üzerinde olan volümü kullanmışlarıdır. Sonuç olarak MTV ve lenf nodu tutulumunu progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım için anlamlı bulurken MTV ve lenf nodu tutulumunun birbiriyle korele olmadığı belirlenmiştir. MTV'nin 9.3 cm^3 ten yüksek olan belirlendiği grupta rekürrens ve ölümün arttığı belirtilmiş (p=0.051).

Schwartz ve ark (74) SUV'un 9'dan yüksek oluşunu lokal rekürrenssiz sağkalım ve hastalıksız sağkalımda azalmayla ilişkilendirilmişlerdir. Ancak nodal SUV değeri herhangi bir klinik yanıt ile ilişkili değildir.

Tang ve ark (75) yaptıkları çalışmada radyoterapi öncesi PET çekilen 83 skuamöz hücreli baş boyun kanserli hastada primer tümör ve tutulu nodların MTV ve SUVmaks değerlerini ölçmüşlerdir. Burada MTV, SUVmaksın %50 ve üzerinde tutulum olan tümör volümü olarak kabul edilmiştir. Çalışmanın ilk sonlanım noktası MTV'nin progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım için prediktif değerinin gösterilmesidir. Sonuç olarak MTV'ini 17 cm^3'ten büyük olması progresyon riskini ve ölüm riskini arttırmaktadır. Buna karşılık SUVmaksın anlamlı bir etkisi bulunmamıştır. Primer tümör MTV'sinin progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım için prediktif değeri gösterilirken nodal MTV için böyle bir değer bulunmamıştır.

Trang H. La ve ark (76) metabolik tümör volümünün prognostik değerini göstermek için Mart 2003 ve Ağustos 2007 yılları arasında kemoradyoterapi uygulanan 85 lokal ileri baş boyun kanserli hastanın tedavi öncesi çekilen PET/BT'lerinde SUVmaks ve MTV'lerini ölçüp bunların hastalıksız sağkalım

ve genel sağkalım ile ilişkilerini değerlendirmişlerdir. MTV Nükleer Tıp ve Radyasyon Onkolojisi hekimleri tarafından maksimum yoğunluktaki alanlar belirlenerek hesaplanmıştır. Ortalama takip süresi 20.4 aydır. İki yıllık lokorejyonel kontrol, hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım sırasıyla %88, %69.5 ve %78.4'dür. MTV'nin 17.4 ml'nin üzerinde olması rekürrens veya ölüm riski için anlamlı bulunmuştur. SUVmaks değerinin, evrenin ve diğer klinik faktörlerin rekürrens ve ölümle anlamlı bir ilişkisi gösterilememiştir.

Kim ve ark (77) primer tümör eksizyonu ve boyun diseksiyonu sonrası radyoterapi veya kemoradyoterapi uygulanmış 100 lokal ileri baş boyun kanserli hastada tedavi öncesi çekilen PET/BT'de SUVmaks ve MTV'yi hesaplamışlardır. Sonuç olarak yüksek MTV hastalıksız sağkalım için negatif prediktif faktör olarak belirlenmiştir. MTV 41 ml'den küçük hastaların 2 yıllık hastalıksız sağkalımı %70 iken MTV 41 ml'den büyük olan hastalarda %48.3 tür (p=0.041). SUVmaks değeri 10'dan büyük olan hastalar ile 10'dan küçük olan hastalarda 2 yıllık hastalıksız sağkalım karşılaştırılmış ve fark gösterilememiştir (%58.9'a karşılık %68.2; p=0.249). Radyoterapi sonrası SUVmaks değerinin de lokorejyonel rekürrens ile ilişkisi gösterilmiş ve bağımsız prediktif faktör olarak belirlenmiştir.

Castaldi ve ark (78) primer kemoradyoterapi uygulanan 26 baş boyun kanserli hastada tedavi öncesi, tedavi sonrası erken (2 hafta) ve tedavi sonrası geç (8-12 hafta) PET/BT çekerek bunlardaki FDG tutulumlarını karşılaştırmışlardır. Medyan takip süresi 29.2 aydır. Analiz sırasında 26 hastanın 19'u sağdır. Bunların 17'si hastaıksızdır. Metabolik yanıt

rrekürrensiz sağkalım ve hastalıksız sağkalım ile ve primer tümör ve lenf nodlarındaki FDG tutulumu lokolejyonel kontrolle ilişkilendirilmiştir.

Tablo 2.6. Metabolik tümör volümü (MTV) çalışmalarının özeti

ÇALIŞMA	HASTA SAYISI	PREDİKTİF FAKTÖR	SONLANIM NOKTASI	YORUM
Tang ve ark. (75)	83	MTV tümör MTV nodal SUVmaks	Progresyonsuz sağkalım Genel sağkalım	MTV 17cm3↑ → Hastalıksız sağkalımda kötüleşme (p=0.0002), Genel sağkalımda kötüleşme (p=0.0002) MTV tümör progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım için anlamlı (p≤0.0001) SUVmaks ve MTV nodal anlamsız
Trang ve ark. (76)	85	MTV SUVmaks	Hastalıksız sağkalım Genel sağkalım	Medyan takip süresi 20.4 ay 2 yıllık lokorejional kontrol %88 Hastalıksız sağkalım %69.5, genel sağkalım %78.4 MTV≥17.4 ml → tekrarlama ve ölüm ↑ (p≤0.001) SUVmaks hastalıksız sağkalım ve sağkalım için anlamsız
Kim ve ark. (77)	100	MTV SUV max	Hastalıksız sağkalım Lokorejyonel rekürrens	MTV≥41ml hastalıksız sağkalım için anlamlı (p=0.041) SUVmax anlamsız (p=0.24) PostRT SUV max5.38↑→ lokorej nüks için anlamlı (2.413'e karşılık 1.361) (p≤0.001)

Castaldi ve ark. (78)	26	Erken PET ve geç PET Metabolik tümör yanıtı	Hastalıksız sağkalım Rekürrensiz sağkalım Lokal ve rejional kontrol	Metabolik yanıt hastalıksız sağkalım (p=0.009) ve rekürrensiz sağkalım için anlamlı (p=0.001) Primer tümör ve lenf nodlarınadaki FDG tutulumu lokal ve rejional kontrol için anlamlı (p=0.004)

2.7. RADYOTERAPİ PLANLAMASINDA TEDAVİ HACİMLERİ VE DOZLAR

Uluslararası Radyasyon Birimileri Komitesi (ICRU) tarafından çıkarılan 50 ve 62 numaralı raporlara göre tanımlanan ve çalışmada adı geçen radyoterapi tedavi volümlerinin kısa tanımları aşağıda verilmiştir (79,80).

GTV:(Gross Tumor Volume): Makroskopik olarak görülebilen primer tümör volümüdür.

CTV:(Clinical Tumor Volume): GTV'yi saran subklinik-mikroskobik olarak tutulu olduüu düşünülen alanı içeren volümüdür.

PTV:(Planning Target Volume): CTV'yi saran tedavi esnasında oluşabilecek set-up hatalarını ve organ hareketlerini dikkate alınarak belirlenmiş alan volümdür.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1.HASTA ÖZELLİKLERİ

Bu çalışma Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi İlaç Dışı Araştırma Etik Kurulu'nun 09.2013.0135 sayılı izniyle gerçekleştirilmiştir. Hasta ve hastalık özellikleri Tablo 3.1'de, tedavi özellikleri Tablo 3.2.'de özetlenmiştir.

Tablo 3.1. Hasta özellikleri

Özellik	n=14
Yaş Medyan (aralık)	42 (18-79)
Cinsiyet	5 Kadın; 9 Erkek
Primer tümörün yerleşim yeri	
Nazofarenks kanseri	11 (%78.5)
Hipofarenks kanseri	2 (%14.2)
Paranazal sinüs tümörü	1 (%7.1)
Histoloji	
Skuamöz hücreli karsinoma	14
WHO tip 2 (nazofarenks primer)	5 (%45.45)
WHO tip 3 (nazofarenks primer)	6 (%54.5)
Evre (TNM)	
T2N1	1 (%7.1)
T3N0	1 (%7.1)
T3N2	5 (%35.5)
T4N2	7 (%49.7)

Tablo 3.2. Tedaviye ait özellikler

	N (%)
Cerrahi	1(%7.1)
Neoadjuvan KT	6 (%42.)
Eş zamanlı KT uygulanabilirliği	%92.8
RT süresi (gün)	48 (43-58)
RT total doz (Gy)	69 (60-70)
GTV dozu (Gy)	70.3 (62-73.3)

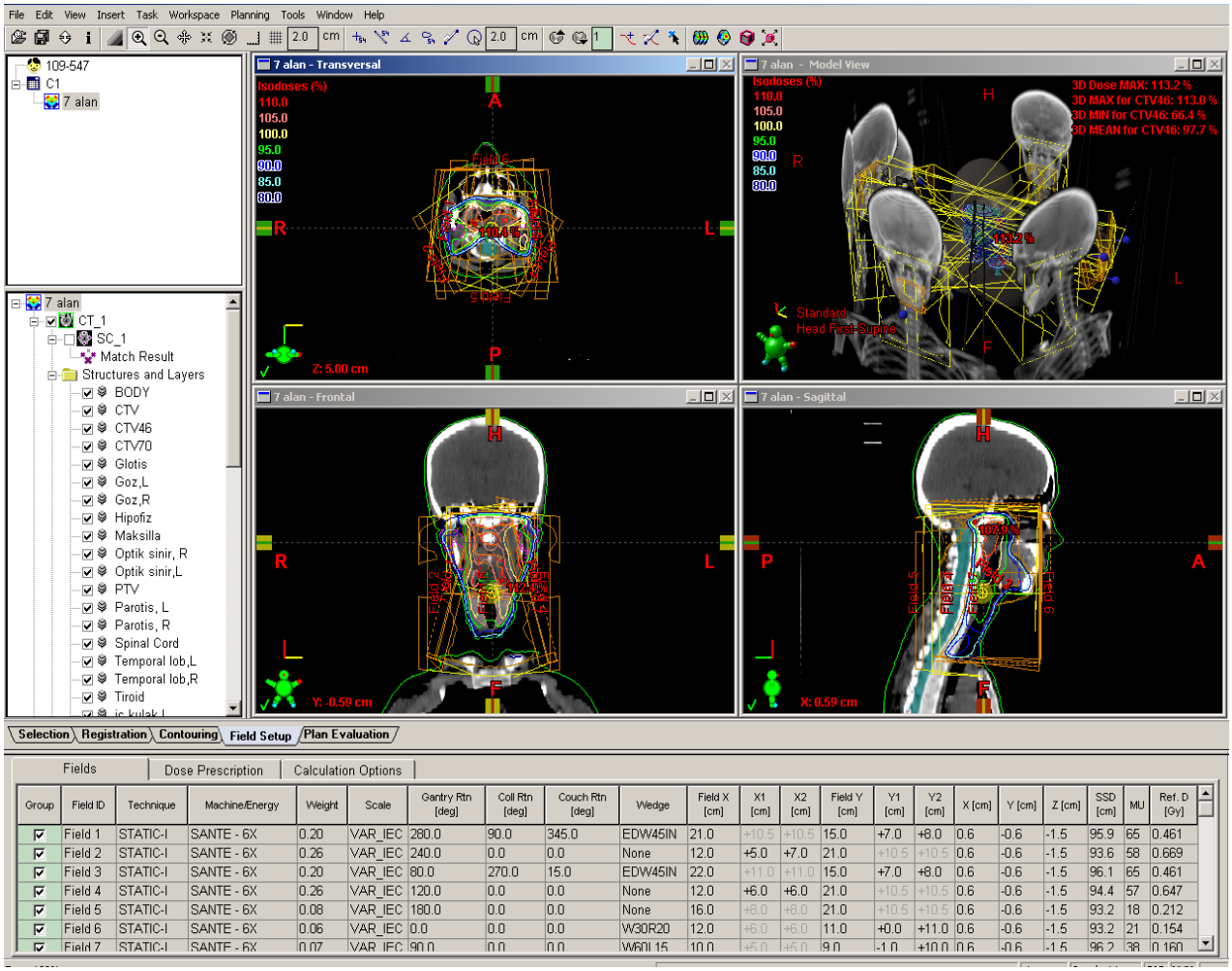
Buna göre çalışmaya tedavi öncesi evreleme amaçlı PET/BT incelemesi olan, tedavisi üç boyutlu planlama sistemi kullanılarak yapılmış ve tedavi sonrası düzenli poliklinik takipleri düzenli gerçekleştirilmiş hastalar dâhil edildi.

3.2.RADYOTERAPİ (RT) VE KEMOTERAPİ (KT) PROTOKOLÜ

3.2.1. RADYOTERAPİ PROTOKOLÜ

Tüm baş-boyun kanserli hastalar Radyasyon Onkolojisi Kliniğinin protokolüne göre tedavi edildi. Hastalar termoplastik maske ile immobilize edilerek simulasyon yapıldı ve 3-5 mm kesit aralıklı BT çekilerek görüntüler tedavi planlama sistemine aktarıldı. Eclipse (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA) kullanılarak tedavi planları yapıldı. İki karşılıklı lateral alan ve bir ön alan veya 5-7 alan teknikler kullanıldı. Primer tümör loju ve ilgili lenfatikler foton ışınları ile (6 MV ya da 18 MV ve/veya 6 MeV, 9 MeV-12 MeV) lineer akselatör (Saturne 42, 800 series, General Electric, Buc, France) kullanılarak ışınlandı. Tedavi fraksiyonasyonu günlük 1,8 veya 2,0 Gy haftada 5 gün

şeklinde düzenlendi. Bütün hastalar radyoterapiyi planlandığı şekilde tamamladı (Şekil 3.2.1).



Şekil 3.2.1. Yedi alan nazofarenks kanseri tedavi planlaması örneği

3.2.2. KEMOTERAPİ PROTOKOLÜ

3.2.2.i. NEOADJUVAN KT

Nazofarenks kanseri tanısı alan hastalardan baştan tümör loju ya da boyunda bulky hastalığı olan 6 hastaya neoadjuvan kemoterapi uygulanmıştı. Bu hastalara 3 kür DCF (docetaxel 75 mg/m^2, cisplatin 75 mg/m^2 veya carbopaltin AUCx5, 5-fluorouracil 750 mg/m^2-5 gün sürekli infüzyon, 21 günde bir) verilmişti.

3.2.2.ii. EŞ ZAMANLI KT

Hastaların tamamı eşzamanlı kemoradyoterapi almıştı. Hastalarımızın 12'sine radyoterapinin 1., 22. ve 43. günlerinde tek ajan cisplatin 75 mg/m^2 aldı. Bir hasta haftalık cisplatin 20mg/m^2 ve docetaxel 20mg/m^2 aldı. Bir hasta da yaşı ve genel durumu gereği 5 hafta boyunca haftalık cisplatin 30 mg ve docetaxel 30 mg uygulanmıştı. Üç haftada bir verilen kemoterapinin tam olarak verilme oranı % 92.8 idi. Bir hasta (hasta no:9) tedavisinin 1.ve 22. gününde KT alabilmiş ancak 43. günde grade 3 bulantı-kusma nedeniyle alamamıştı.

Tüm hastaların tedavilerine ilişkin özet Tablo 3.2.2'de verilmiştir.

Tablo 3.2.2 Tedavi özellikleri

Hasta No	Yaş	Cinsiyet	Tanı	Evre	Neoad. KT	KT Kür	RT Doz (Gy)	RT (gün)	Eş Z. KT	KT Kür
1	20	K	NF	T2N1	Yok	-	68	49	Var	2
2	19	E	NF	T3N2	Var	3	70	56	Var	3
3	57	E	NF	T3N2	Var	3	70	48	Var	3
4	18	E	NF	T4N2	Var	3	60	49	Var	3
5	54	E	HF	T4N2	Yok	-	70	44	Var	4 (hft)
6	42	K	NF	T4N2	Var	3	66	45	Var	3
7	79	K	NF	T4N2	Yok	-	66	58	Var	5 (hft)
8	35	K	NF	T3N0	Yok	-	70	48	Var	3
9	19	K	NF	T3N2	Var	3	68	48	Var	2
10	42	E	NF	T4N2	Var	3	70	48	Var	3
11	61	E	NF	T4N2	Yok		70	48	Var	3
12	51	E	NF	T3N2	Yok		66	47	Var	3
13	24	E	HF	T4N2	Yok		70	49	Var	3
14	68	E	PNS	T3N1	Yok		66	43	Var	3

NF, nazofarenks kanseri; HF,hipofarenks kanseri; PNS,paranazal sinüs tümörü; Neoadj.KT,neoadjuvan kemoterapi; KT Kür,kemoterapi kür sayısı; RT doz,radyoterapi dozu; RT gün,radyoterapi süresi; Eş Z. KT, eşzamanlı kemoterapi; KT Kür,kemoterapi kür sayısı

3.3. TEDAVİ SONRASI TAKİP PROTOKOLÜ

Tüm hastalar kemoradyoterapi tamamlandıktan sonra ilk iki yılda üç ayda bir daha sonraki yollarda altı ayda bir klinik muayene ile ve her altı ayda bir radyolojik görüntüleme (MR) ile takip edildi. Uzak metastaz taramasında yıllık toraks BT istendi. PET/BT incelemesi tedavi başında evreleme aşamasında ve kemoradyoterapi sonrası 12. haftada istendi.

3.4. RADYOLOJİK VE METABOLİK OLARAK TÜMÖR HACMİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

3.4.1. KONTRASTLI MAGNETİK REZONANS İLE DEĞERLENDİRME

İncelemeler beyin veya boyun coili kullanılarak yapıldı. Rutin incelemelerde sagittal T2,aksiyel planda T1 ve T2 ağırlıklı kesitler, koronal planda FatSat kesitler alınır. Aksiyel planlamada alınan kesitler, lezyon bölgesine yönelik alınmalıdır. Koronal planda alınan kesitler, sagittal T2 üzerinden tüm boyun içine alacak şekilde alınmalıdır. Tümoral lezyonların araştırılmasında kontrast madde enjeksiyonu sonrasında ve yağ baskılama tekniği kullanılarak aksiyel ve koronal planlarda T1 ağırlıklı görüntüler alınır.T1 ağırlıklı kesitler tümoral lezyonların sınırlarını ve etrafındaki dokularla ilişkisinin belirlenmesi açısından önemlidir.T1 ağırlıklı kesitler spin eko sekansı SE(kısa TR/TE),T2 ağırlıklı kesitler HSE (hızlı spin eko)sekansı ile alınır.

3.4.2. PET/BT İNCELEMESİ

PET/BT incelemesi için GE-STE-16 cihaz kullanıldı. Çekim öncesi hastaların en az 8 saat aç olması ve açlık kan glukoz değerinin 180mg/dl den az olması sağlandı. Çekimden 45-60 dakika önce hastalara 10-18 mCi FDG intravenöz

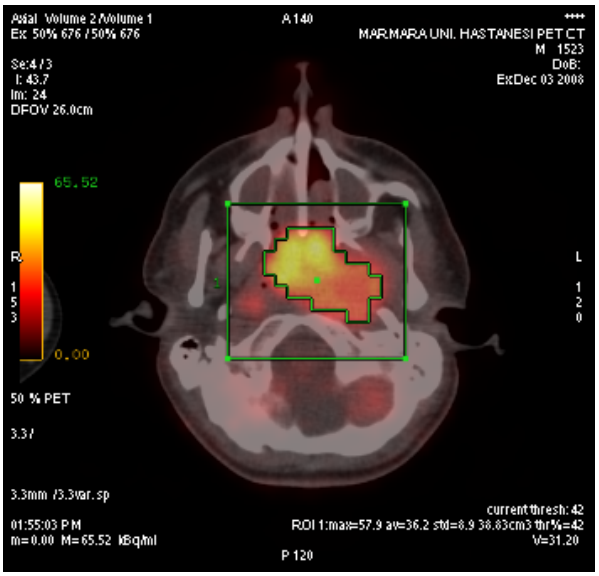
yolla enjekte edildi. BT görüntüleri helikal mod ile elde edildi. Aynı bölgeyi saran PET görüntüleri 2 boyutlu mod ile elde edildi.

3.4.2.i.Metabolik Tümör Volümünün (MTV) Hesaplanması

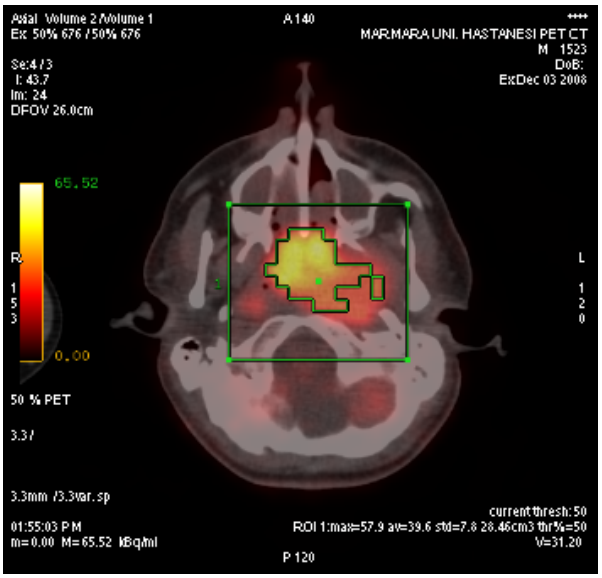
PET/CT görüntü analizi Radyasyon Onkolojisi (NS) ve Nükleer Tıp (FD) hekimince GE AW iş istasyonu kullanılarak yapıldı. Her bir hastada MTV (cm^3) ölçümleri tümör maksimum SUV değerleri ölçülerek %42 (cihaza ait standart eşik değer) (Resim 3.4.2.1) ve %50 (Resim 3.4.2.2) eşik değerlerinde otomatik olarak ölçüldü. Ayrıca her iki hekimin konsensusu ile görsel olarak sağlıklı doku (korunmuş yağ /kas/kemik vb.) ve anatomik boşluklar (oral/nazal vb.) dışlanacak şekilde, her bir hasta için manuel olarak (değişken eşik değer) modifiye vizüel (Resim 3.4.2.3) MTV'ler hesaplandı. Volümetrik ilgi alanları çizilirken fizyolojik olarak yüksek metabolizma izlenen serebral korteks vb. dokular dışlandı.

Total MTV'ye ek olarak, heterojen karakterde FDG tutulumu izlenen tümörlerde, "hot spot" (Resim 3.4.2.4) volümleri de yine vizüel olarak konsensusla çizildi.

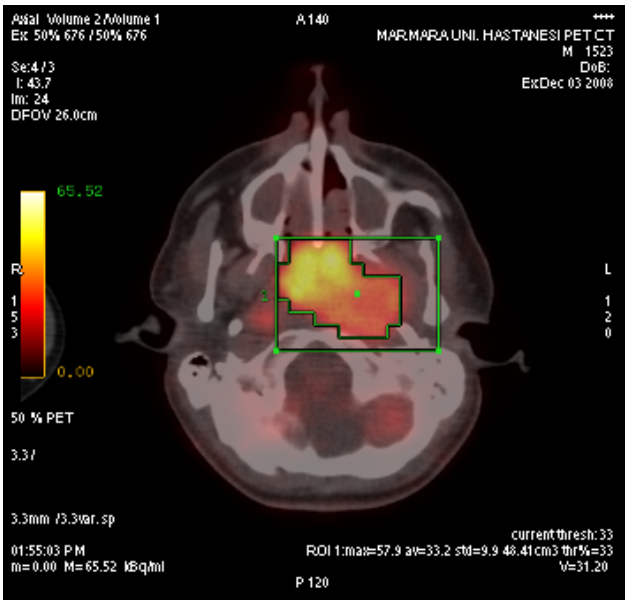
Tutulmuş (hipermetabolik) lenf nodlarında ait total volümü (Resim 3.4.2.5) ise %42 eşik değeri kullanılarak ve primer tümör dışlanarak çizildi.



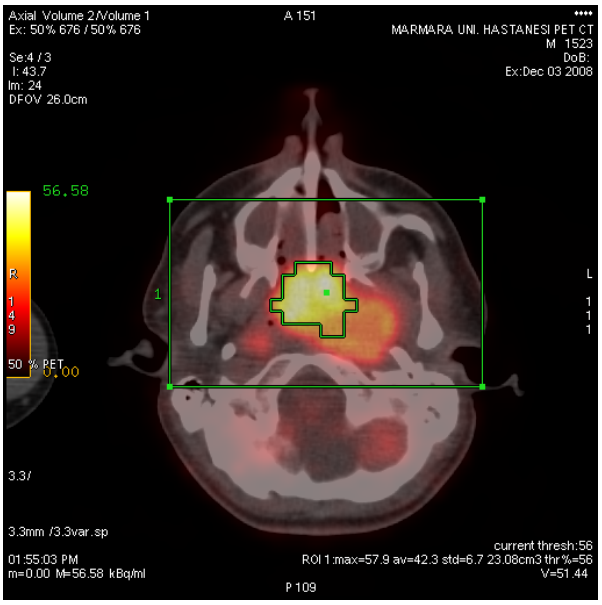
Resim 3.4.2.1. %42'lik MTV'nin görünümü



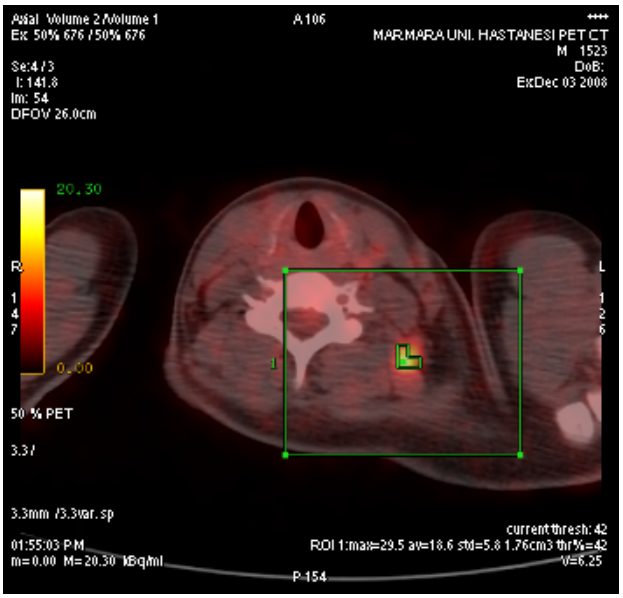
Resim 3.4.2.2. %50'lik MTV'nin görünümü



Resim 3.4.2.3. Mod vizüel değere göre metabolik volümü



Resim 3.4.2.4. Hot spot'a göre metabolik volüm



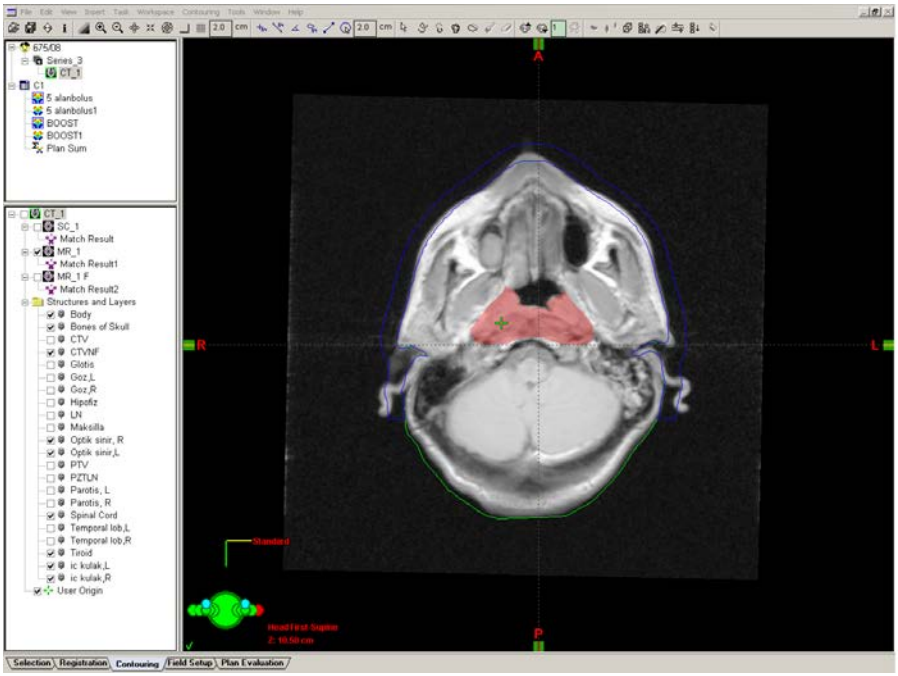
Resim 3.4.2.5. %42'lik MTV'ye göre lenf nodu volümü

3.5. RADYOTERAPİ PLANLAMA VE DOZ HACİM ANALİZLERİ

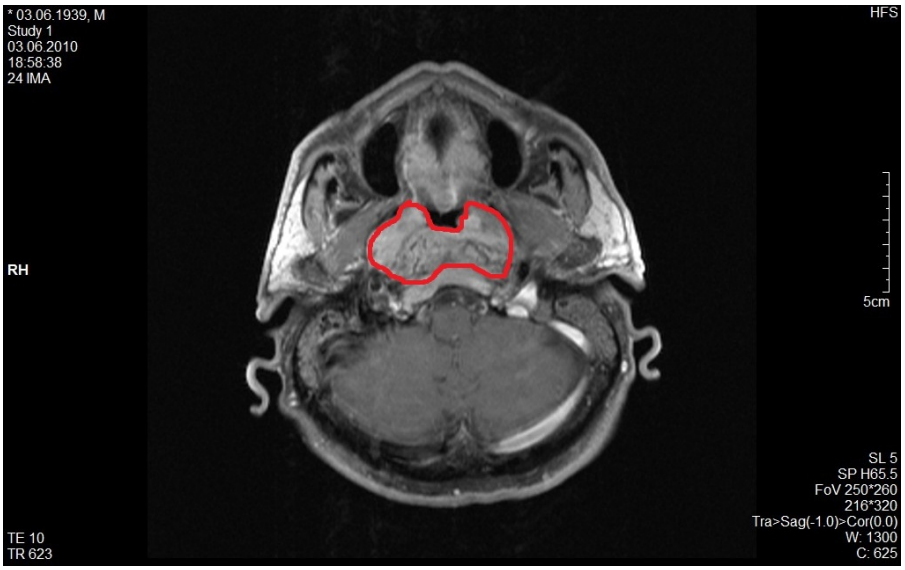
Araştırmamızda ele alınan hastaların planlamaları geriye yönelik olarak incelendi. Eclipse (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA) kullanılarak planlama alanlarının hacimleri hesaplandı. İncelemelerde ICRU 50 ve 62 numaralı raporunda yer alan radyoterapi hedef hacim tanımlarına göre çizilmiş hacimler kullanıldı (79,80).

Yine aynı hastaların tedavi dozları irdelendi, GTV aldığı median ve minimum dozlar hesaplandı. Hastaların tedavi öncesi çekilen MR incelemeleri planlama sistemine aktarılıp planlama BT kesitleri ile füzyon yapıldı. Ve tekrar primer tümör konturlanarak hacimleri hesaplandı (Resim 3.5.1).

Yine aynı hastaların MR görüntüleri incelenerek tümörün en geniş çapları ölçülerek volümetrik hesaplanma yapıldı. Bu hesaplamada $V=3/4.\pi.d1.d2.d3$ formülü kullanıldı (Resim 3.5.2).



Resim 3.5.1. Tedavi planlama sisteminde MR-füzyon sonrası GTV hacminin belirlenmesi (MR-KONTÜR).



Resim 3.5.2. MR görüntülerinden V=3/4.π.d1.d2.d3 formülü ile tümör hacminin hesaplanması (MR-HACİM).

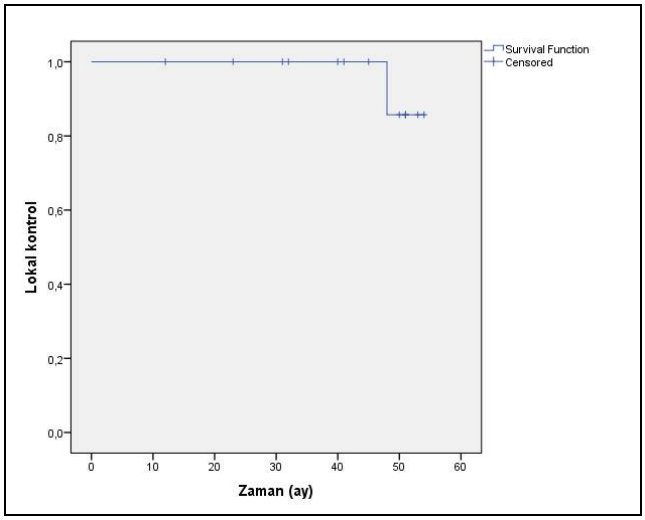
3.6. İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER

İstatistiksel analizlerde kullanılan değişkenler ve tanımları şu şekildeydi: MR-KONTÜR, MR–HACİM, PTV-TM, PET/TÜMÖR HOT SPOT, LENF NODU HACMİ, SUVmaks, %42'lik MTV, %50'lik MTV, MOD VİZÜEL. Sağkalım hesaplamalarında hastaların doku tanı tarihi başlangıç olarak alındı. Bunlara göre lokal kontrol başlangıçta primer tümör ve/veya radyoterapi alanı içinde kalan bölgesel lenf nodlarında klinik ya da radyolojik nükse kadar geçen süre olarak hesaplandı. Hastalıksız sağkalım başlangıçtan lokal/bölgesel ya da uzak hastalık relapsının geliştiği zamana kadar geçen süre olarak hesaplandı. Genel sağkalım ise başlangıçtan herhangi bir nedenle ölüme kadar geçen süre olarak hesaplandı. Tüm sağkalım eğrileri Kaplan-Meier eğrilerine göre çizildi. Tek değişkenli analizde sağkalım sonuçları değişkenler açısından analiz edildi. Eğriler arası fark Log-Rang yöntemi ile değerlendirildi. Çok değişkenli analizde Cox regresyon analizi kullanıldı. Değişkenler ile nazofarenks kanseri evreleme parametreleri (T ve N) ve histolojisi (WHO tip 2 ve tip 3) arası ilişkiyi belirlemede Pearson korelasyon analizi kullanıldı. Anlamlılık için $p \leq 0.05$ olarak seçildi.

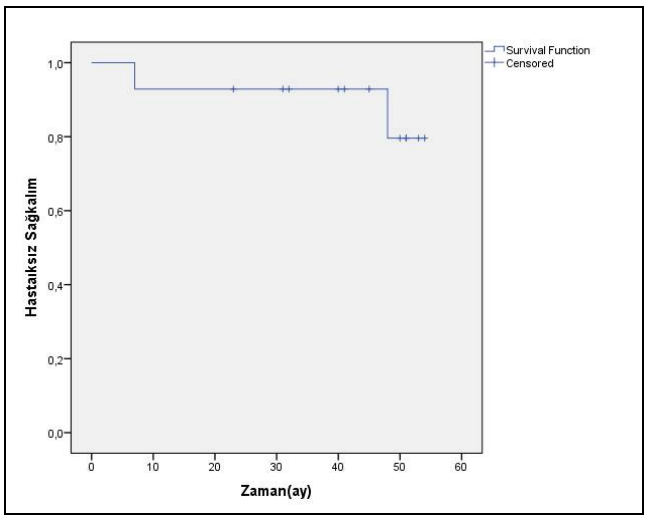
4. BULGULAR

4.1. SAĞKALIM SONUÇLARI VE RELAPS PATERNİ

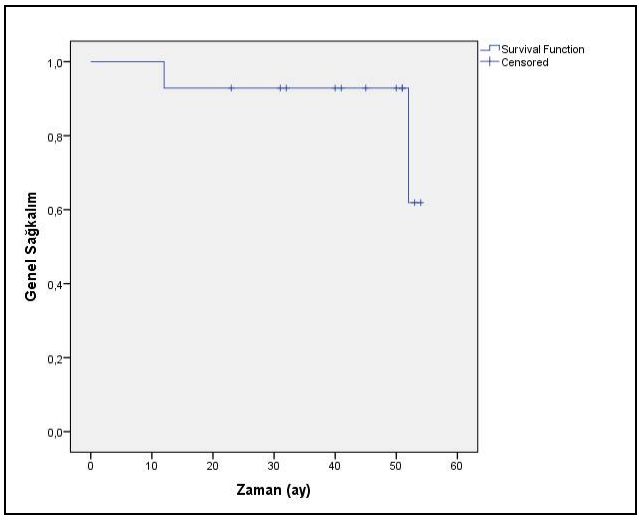
Takip süresi medyan 47.5 ay (aralık, 12-54 ay) idi. Tüm grup için 4 yıllık lokal kontrol %85,7 (Sekil 4.1.1), hastalıksız sağkalım %79,6 (Şekil 4.1.2) ve genel sağkalım %61,9 (Şekil 4.1.3) idi.



Şekil 4.1.1 Lokal Kontrol



Şekil 4.1.2. Hastalıksız Sağkalım



Şekil 4.1.3. Genel Sağkalım

Nazofarenks kanserli hastaların sağkalım sonuçları ise 4 yıllık lokal kontrol %85,7, hastalıksız sağkalım %90,9 ve genel sağkalım %60,6 idi. Hastalardan biri (hasta no:7) 48. ay takibinde lokal nüks ederek progrese oldu ve dört ay sonra kaybedildi. Bu hasta yaşı ve mevcut komorbid hastalıkları (serebrovasküler aksedan-SVO) nedeniyle nüks sonrası tedavi alamamıştı. İkinci hasta (hasta no:11) kemoradyoterapi sonrası 7. ay takibinde kemik ve karaciğer metastazı tespit edilerek tedavi aldı. Hasta bu progresyondan 5 ay sonra uzak metastaz nedeniyle kaybedildi.

4.2. TÜMÖR VOLÜMÜNE İLİŞKİN GÖRÜNTÜLEME VE TEDAVİ PLANLAMASINDAN ELDE EDİLEN VERİLER

Tüm incelemelerden elde edilen sonuçlar Tablo 4.2.1'de ve bu parametrelerin ortalamalarına göre elde edilen değerler Tablo 4.2.2'de gösterilmiştir.

Tablo 4.2.1. Her bir hasta için tümör volümü sonuçları

HASTA NO	TM HOT SPOT	LN VOLÜM	SUV maks	MTV %42	MTV %50	Mod Vizüel	PTV-TM	MR KONTÜR	MR HACİM
1	Yok	23	13.5	3.4	2.54	1.6	4.7	3.55	3.19
2	7	45	15.9	13.7	11.25	23.7	28.78	17.68	47.7
3	4.89	Yok	14.9	16.33	11.64	23.7	33.5	24.7	92.8
4	23.8	10	15.4	40	30	50	50.72	47.85	64.9
5	Yok	3	16.7	18	13	22	37.2	27.13	35.1
6	7	58	30	29	21	38	42.96	56.57	100.0
7	8.6	Yok	20	49	40	91	73.56	52.57	62.8
8	1.73	Yok	51.6	5.57	4.6	17.9	32.49	10.4	15.7
9	2	60	13.9	17.51	10.17	36.29	27.35	24.01	162.1
10	5	95	25.9	18.2	15	*	75.0	17.33	49.49
11	12	15.14	18.6	21	13	36	75.16	21.44	51.3
12	Yok	Yok	24.3	18	12.32	30.41	51.0	48.3	67.56
13	15.26	Yok	18.3	16.14	13	21	38.47	14.57	98.7
14	Yok	Yok	18	3.23	2.44	6	53.5	15.27	3.94

*Hesaplanamadı

Tablo.4.2.2 Ortalamalara göre volümetrik sonuçlar

	Ortalama (aralık)
MR-KONTÜR (cc)	25.6 (3.55-56.57)
MR –HACİM (cc)	61.08 (3.19-162.1)
PTV-TM (cc)	48.24 (4.7-102)
PET TÜMÖR HOT SPOT (cc)	6.2(0-23.8)
LENF NODU HACMİ (cc)	22.08(0-95.0)
SUVmaks	21.21 (13.5-51.6)
%42'lik MTV (cc)	19.22 (3.23-49)
%50'lik MTV (cc)	14.28 (2.4-40)
MOD VİZÜEL (cc)	25.4(0-91)

4.3. TEK DEĞİŞKENLİ ANALİZ SONUÇLARI

Tek değişkenli analiz sonuçları Tablo 4.3.1'de özetlenmiştir.

Tablo 4.3.1. Lokal kontrol sonuçları

	LOKAL KONTROL		
	DÜŞÜK	**YÜKSEK**	**p**
PTV-TM	%100	%66.7	0.248
MR-KONTÜR	%100	%75	0.386
HOT SPOT	%100	%66.7	0.248
SUVmaks	%100	%75	0.386
MTV %42	%100	%50	0.50
MTV %50	%100	%66.7	0.248
MTVModViz	%100	%75	0.386
MR-HACIM	%100	%80	0.527

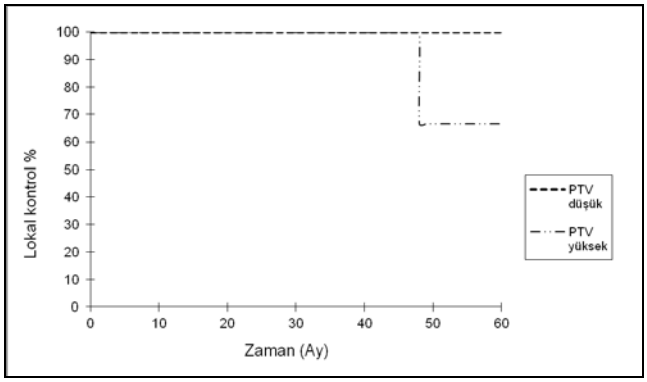
Tablo.4.3.2. Hastalıksız sağkalım sonuçları

	HASTALIKSIZ SAĞKALIM		
	DÜŞÜK	YÜKSEK	P
PTV-TM	%100	%55.6	0.102
MR-KONTÜR	%87.5	%75	1.0
HOT SPOT	%100	%55.6	0.102
SUVmaks	%75	%85.7	0.919
MTV %42	%100	%37.5	**0.02**
MTV %50	%88.9	%66.7	0.756
MTVModViz	%100	%62.5	0.153
MR-HACIM	%85.7	%80	0.750

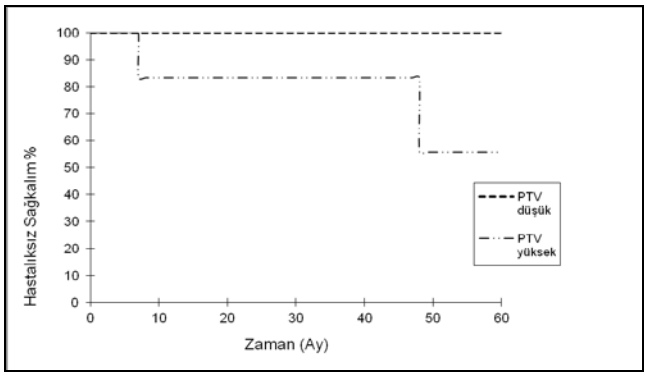
Tablo 4.3.3. Genel sağkalım sonuçları

	GENEL SAĞKALIM		
	DÜŞÜK	YÜKSEK	P
PTV-TM	%100	% 83.3	0.07
MR-KONTÜR	%87.5	%100	0.889
HOT SPOT	%100	%83.3	0.248
SUVmaks	%100	%85.7	0.808
MTV %42	%100	%75	0.109
MTV %50	%88.9	%50	0.972
MTVModViz	%100	%75	0.386
MR-HACIM	%85.7	%50	0.808

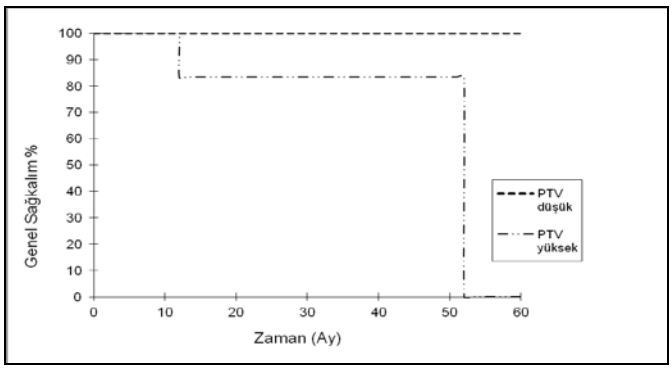
Tedavi planlamasının hacminin (PTV-TM) ortalamasına göre sağkalım sonuçları aşağıda Şekil 4.3.1-3'de verilmiştir.



Şekil 4.3.1. Lokal kontrol (p=0.24)

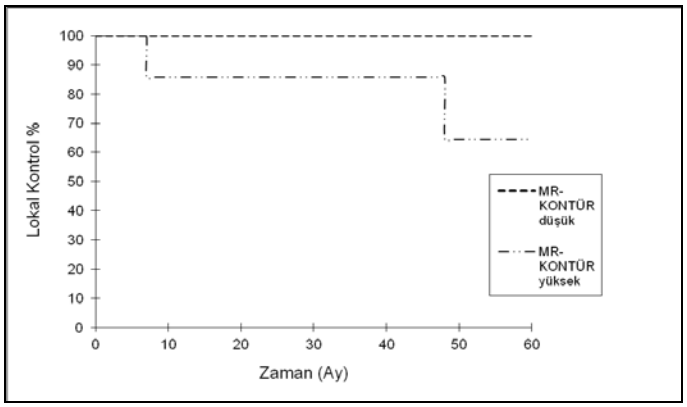


Şekil 4.3.2. Hastalıksız Sağkalım (p=0.102)

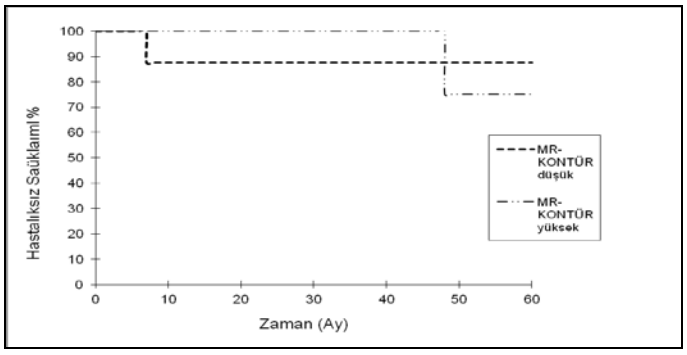


Şekil 4.3.3. Genel Sağkalım (p=0.07)

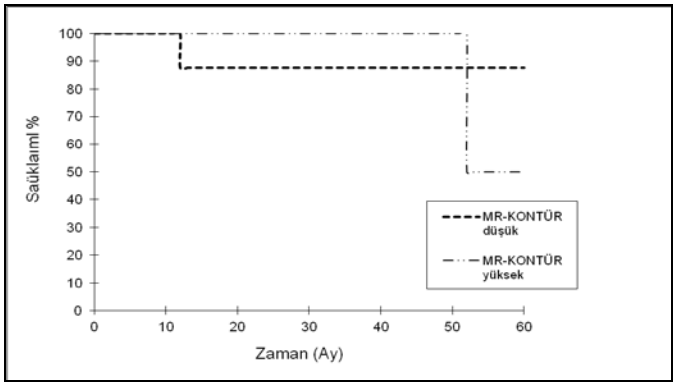
MR füzyon dikkate alınarak yapılan kontürleme sonrası elde edilen hacmin (MR-KONTÜR) ortalamasına göre sağkalım sonuçları aşağıdaki gibidir (Şekil 4.4.1-3).



Şekil 4.4.1. Lokal Kontrol (p=0.386)

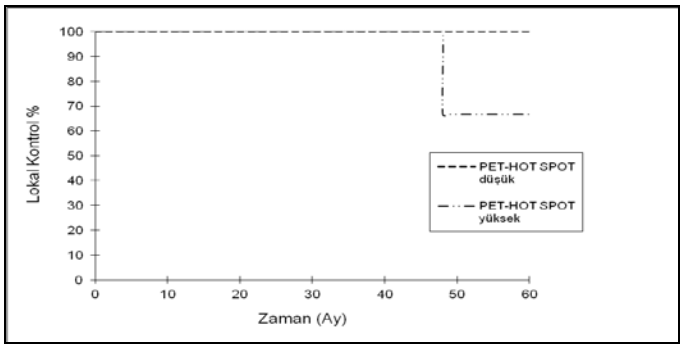


Şekil 4.4.2. Hastalıksız Sağkalım (p=1.0)

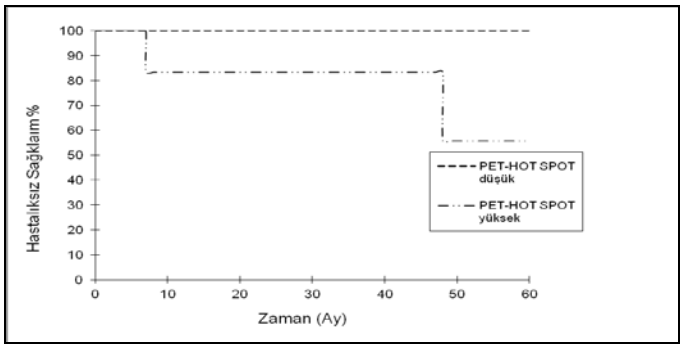


Şekil 4.4.3. Genel Sağkalım (p=0.88)

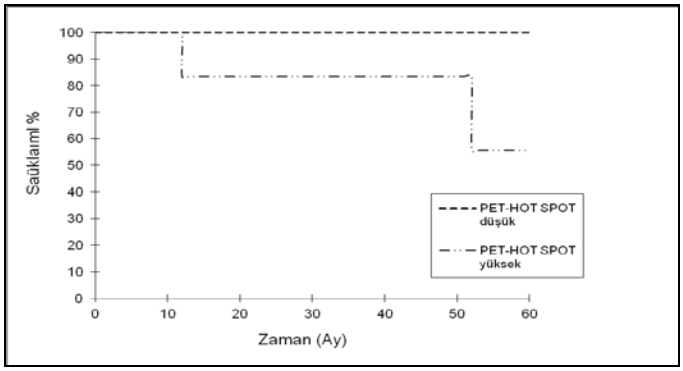
Tümörün PET/BT'deki hot spot'una göre grup ortalaması dikkate alınarak yapılan sağkalım analizleri aşağda gösterilmiştir (Şekil 4.5.1-3).



Şekil 4.5.1. Lokal Kontrol (p=0.24)

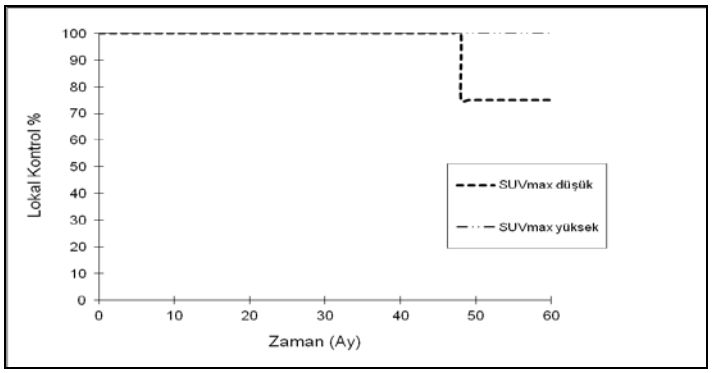


Şekil 4.5.2. Hastalıksız Sağkalım (p=0.10)

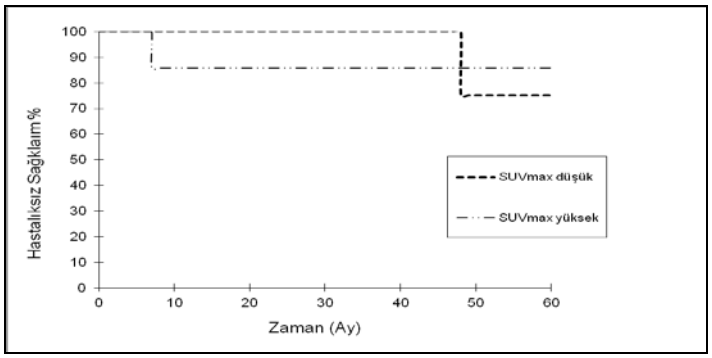


Şekil 4.5.3. Genel Sağkalım (p=0.24)

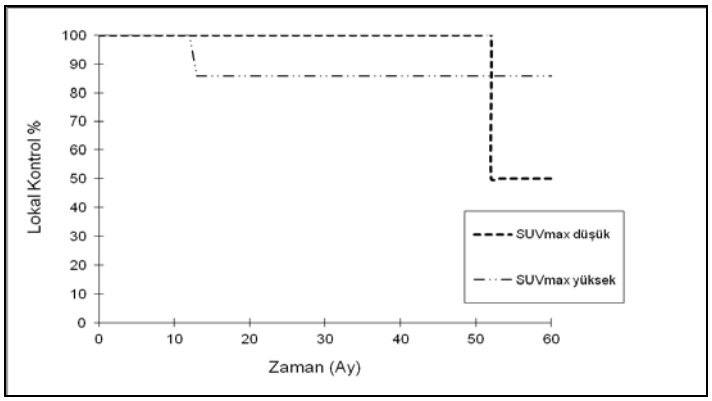
PET/BT'nin SUVmaks değerine göre grup ortalaması dikkate alınarak yapılmış sağkalım incelemeleri aşağıdadır (Şekil 4.6.1-3).



Şekil 4.6.1. Lokal Kontrol (p=0.38)

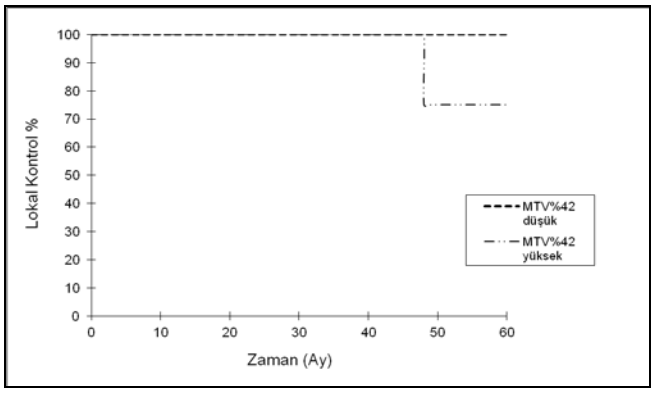


Şekil 4.6.2. Hastalıksız Sağkalım (p=0.91)

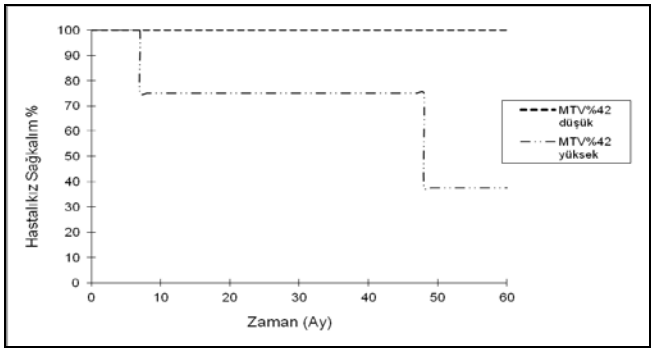


Şekil 4.6.3. Genel Sağkalım (p=0.80)

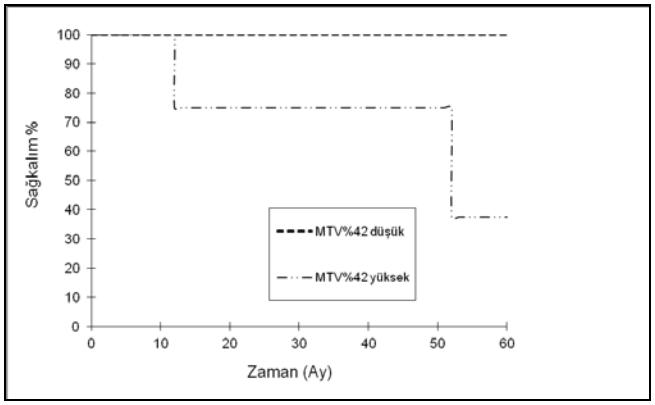
PET/BT incelemesinde izlenen metabolik tümör hacminin %42 eşik değere göre yapılan değerlendirmenin (MTV%42) ortalamasına göre sağkalım sonuçları aşağıda verilmiştir (Şekil 4.7.1-3).



Şekil 4.7.1. Lokal Kontrol (p=0.50)

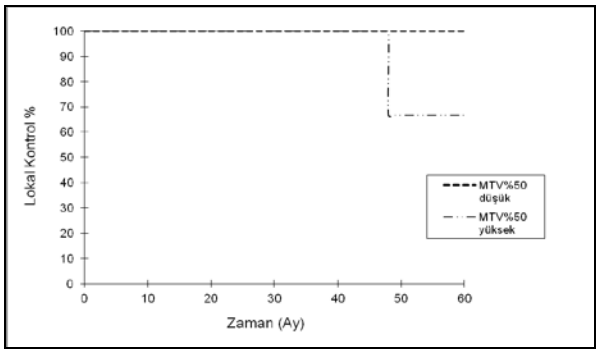


Şekil 4.7.2. Hastalıksız Sağkalım **(p=0.02)**

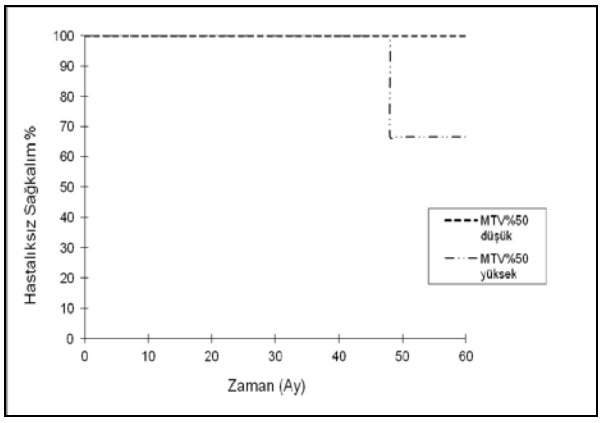


Şekil 4.7.3. Genel Sağkalım(p=0.10)

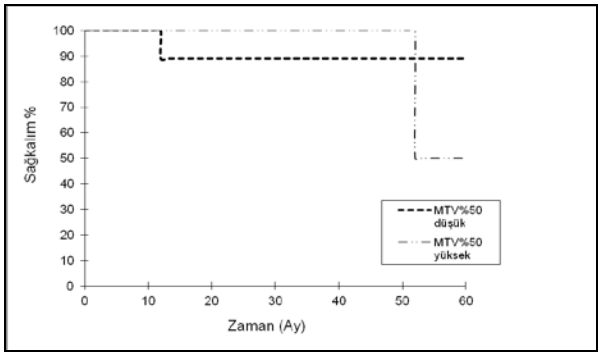
PET/BT incelemesinde izlenen metabolik tümör hacminin %50 eşik değere göre değerlendirildiği (MTV%50) incelemenin ortalamasına göre sağkalım sonuçları aşağıda verilmiştir (Şekil 4.8.1-3).



Şekil 4.8.1. Lokal Kontrol (p=0.24)

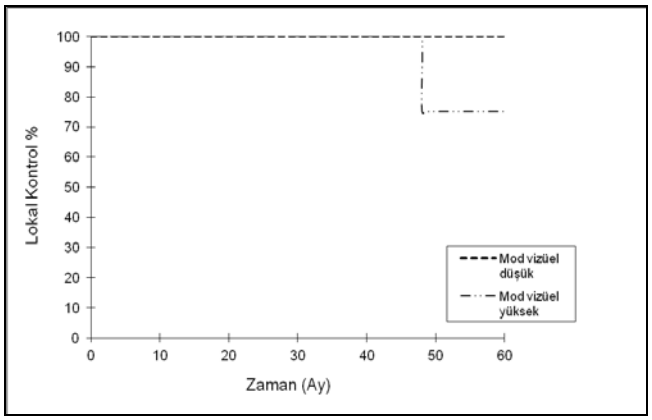


Şekil 4.8.2. Hastalıksız Sağkalım (p=0.75)

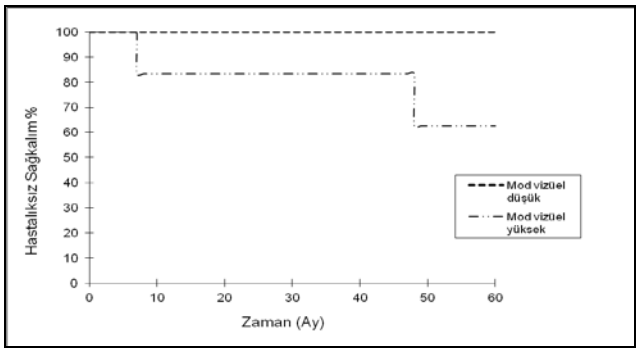


Şekil 4.8.3. Genel Sağkalım (p=0.97)

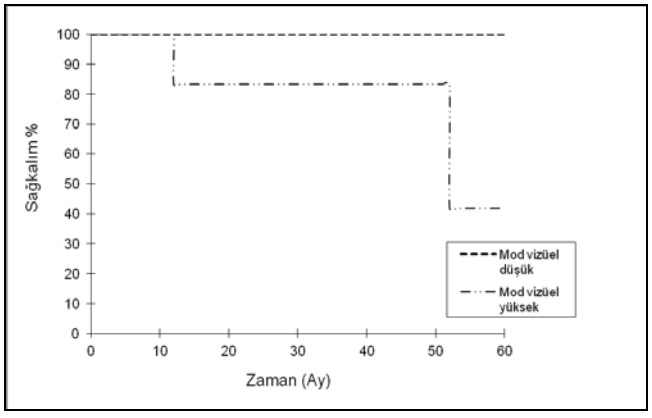
PET/BT incelemesinde izlenen metabolik tümör hacminin modifiye vizüel değerine (ModVizüel) göre değerlendirildiği grup verisinin ortalamasına göre sağkalım sonuçları aşağıda verilmiştir (Şekil 4.9.1-3).



Şekil 4.9.1. Lokal Kontrol (p=0.38)

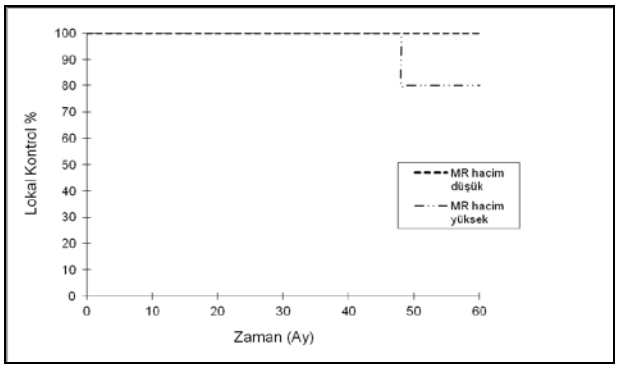


Şekil 4.9.2. Hastalıksız Sağkalım (p=0.15)

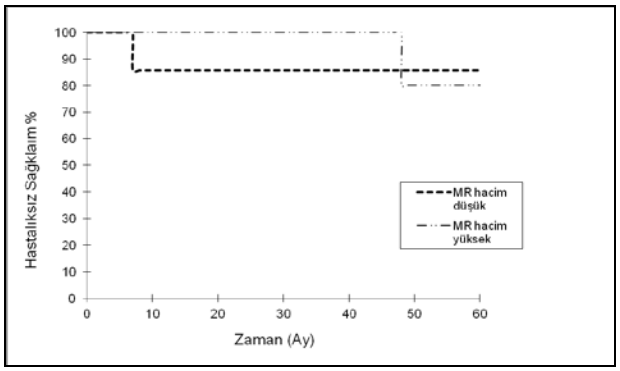


Şekil 4.9.3. Genel Sağkalım (p=0.38)

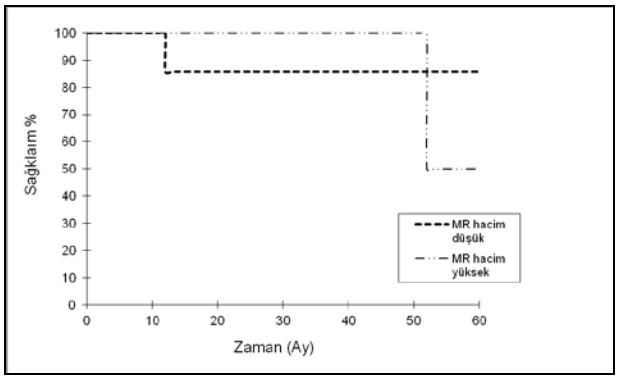
MR incelemesinden elde edilen hacmin (MR-HACİM) grup ortalaması dikkate alınarak yapılan sağklaım analiz sonuçları aşağıdadır (Şekil 4.10.1-3).



Şekil 4.9.1. Lokal kontrol (p=0.52)



Şekil 4.9.2. Hastalıksız Sağkalım (p=0.75)



Şekil 4.9.3. Genel Sağkalım (p=0.80)

4.4. ÇOK DEĞİŞKENLİ ANALİZ SONUÇLARI

Çok değişkenli analiz sonuçlarında değişkenlerden hiçbirisinin incelenen parametrelerle anlamlı ilişkisi bulunamadı.

4.5. NAZOFARNEKS KANSERİ HASTALARINDA EVRE VE HİSTOLOJİYE GÖRE KORELASYON ANALİZİ SONUÇLARI

T ve N evresine ve histolojik alt tipe göre analiz sonuçları Tablo 4.5.1'de görülmektedir.

Tablo 4.5.1. Korelasyon analizi sonuçları

	T EVRESİ **T2 n=3** **T3 n=3** **T4 n=5**	**N EVRESİ** **N0 n=1** **N1 n=1** **N2 n=9**	**WHO** **Tip 2 n=5** **Tip 3 n=6**
PTV-TM	**0.03**	0.13	0.14
MR-KONTÜR	0.15	0.21	0.77
HOT SPOT	**0.02**	0.21	0.77
SUVmaks	0.95	0.57	**0.03**
MTV %42	**0.009**	0.31	0.84
MTV %50	**0.009**	0.31	0.16
MTVModViz	0.20	0.13	0.77
MR-HACIM	0.55	0.13	0.77

5. SONUÇ

Çalışmamızda MTV %42'nin hastalıksız sağkalım açısından prediktif özeliği anlamlı bulunmuştur (p=0.02). Nazofarenks kanseri tanısı almış hastalarda T evresi ile MTV %42 (p=0.009) ve MTV%50(p=0.009) arasındaki korelasyon anlamlıdır. SUV maks değerinin histolojik alt tip arasında nazofarenks kanseri hastalarında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (p=0.02).

6. TARTIŞMA

Baş boyun kanserli hastalarda metabolik tümör volümünün değerlendirilmesi literatürde yeni bir kavramdır (75-78). Bu çalışmaların bir kısmında yaklaşık ortalama MTV 17-18 ml civarındadır (75,76). Diğer bir çalışmada 41 ml olarak bulunmuştur (77). Bu çalışmaların bazılarında MTV için %42'lik volüm dikkate alınırken (75, 77) diğerlerinde %50'lik volüm kullanılmıştır (76). Bizim çalışmamızda bulunan ortalama değerler MTV%42 için 19.22 ml ve MTV%50 için 14.28 ml'dir. Bu değerlere göre sonuçlarımız literatürle benzer özellik taşımaktadır. Ayrıca, çalışmamızda medyan takip süresi 41 ay olup literatürdeki çalışmalardan daha uzundur. Yine literatürle uyumlu olarak MTV%42 ile hastalıksız sağkalım arasında negatif bir ilişki bulunmuştur.

Çalışmada mevcut literatürden farklı olarak MTV%42, MTV%50 ve SUVmaks dışında modifiye vizüel volüm, hot spot değeri gibi parametreler de incelenmiştir. Konvansiyonel MR görüntüleme eşliğinde yapılan ölçümler dahil tüm değerlerde tümör hacmi ve metabolik tümör hacmi açısından volüm arttıkça sağkalımda kötüleşme izlenmektedir. Ancak hasta sayımız yeterli olmadığı için istatistiksel olarak sadece MTV%42'nin hastalıksız sağkalımla ilişkisi gösterilebilmiştir. Diğer parametreler açısından hasta sayısının daha fazla olduğu çalışmalara gerek vardır.

Çalışmamızın çoğu nazofarenks kanseri hastalarından oluşmaktadır. Klinik açıdan tip II nazofarenks kanserinin prognozunun tip III'egöre daha kötü olduğu bilinmektedir (6,56). Çalışmamızda da tip II tümörlerin SUVmaks değerleri anlamlı olarak ortalamanın üzerinde bulunmuştur ($p=0.03$, Tablo 4.5.1). Literatürde ise bununla ilgili bir veri henüz bulunmamaktadır.

Nazofarenks kanserinde evrelemenin önemli bir yeri vardır. Görüntüleme yöntemlerinin gelişmesiyle birlikte TNM evresinde de değişmeler izlenmektedir. Çalışmamızda PET/BT'den elde edilen parametreler açısından bakıldığında T evresi arttıkça metabolik tümör volümünün gerek %42'lik ve gerekse %50'lik değerlerinin anlamlı olarak arttığı izlenmiştir (p=0.009; Tablo 4.5.1). Bu da ileride nazofarenks kanserinin evrelemesinde PET/BT'nin daha fazla yer alabileceğini düşünmektedir.

Çalışmanın zayıf noktaları: Çalışmamızın retrospektif özelliği ve hasta sayısının sınırlı oluşu bizce en önemli zayıf noktalarıdır. Neoadjuvan tedavi alan altı hasta bulunmaktadır. Bu hastaların başlangıç PET/BT ve MR incelemeleri çalışmada kullanılmıştır. Eş zamanlı kemoradyoterapi öncesi çekilen PET/BT incelemelerinin tamamına ulaşılamadığı için bu görüntüler değerlendirmeye alınmamıştır. Dolayısıyla çalışmamızda neoadjuvan tedavinin etkisini göstermek açısından bir değerlendirme yapılamamış olması bir diğer zayıf noktadır. Çalışmada PET/BT incelemelerinden metabolik tümör hacmi için lenf nodu hacmi de hesaplanmıştır. Ancak tedavi planlamasından elde edilen görüntülerde lenf nodu hacmi hesaplanmadığından analizlerde kullanılmamıştır. Bu çalışmanın bir sonraki aşamasında lenf nodu ölçümlerinin de analizlere alınması planlanmıştır.

Sonuç olarak; baş boyun tümörlerinde metabolik tümör volümünün prediktif bir özelliğinin olduğu görülmektedir. Nazofarenks kanseri için metabolik görüntülemenin ayrıca evreleme açısından da değerli olabileceği izlenmektedir. Çalışmamız daha fazla hasta sayısı ile tekrarlanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Brocstein, Bruce, masters, gregory 'Head and Neck Cancer',Springer 2003,1-3

2. Lin JC, Wang WY, Chen KY, et al. Quantification of plasma Epstein-Barr virus DNA in patients with advanced nasopharyngeal carcinoma. N Engl J Med 2004;350:2461-2470

3. Cao H,Banh A,Kwok S,et al. Quantitation of human papillomavirus DNA in plasma of Oropharyngeal Carcinoma Patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 82;3,351-3

4. Lee AWM, Foo W, Law SC, et al. Nasopharyngeal carcinoma: Presenting symptoms and duration before diagnosis. Hong Kong Med J 1997;3:355-361.

5. Skinner DW, Van Hasselt CA,Tsao SY. Nasopharyngeal carcinoma: models of presentation. Ann Otol Rhinol Laryngol 1991;100544-551

6. Al-Sarraf M, LeBlanc M, Giri PG, et al. Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: Phase III randomized Intergroup study 0099. J Clin Oncol 2001 20:227a

7. Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, et al. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: Three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer. Lancet 2000;355:949-955.

8. Ferlay J. E T AL Globocan 2000 Cancer incidence, mortality and prevelance worldwide 10th ed.Lyon France IARC Pres 2001

9. Parkin DM et al.Cancer incidence in five continents vol 7 IRAC scientific publications number 143.Lyon France IRAC,1997;334-337

10. Raab-Traub N. Ebstein–Barr virus in the pathogenesis of NPS. Semin Cancer Biol 2002;12:431-441

11. Brizel D. Chapter 37:The Role of Combination Raidtherapy and Chemotherapy in the Management of Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Head Neck. Ed. Perez C, Halperin E ve Brady L.2008; Lippincott Williams&Wilkins, s807-819.

12. Bauer W. Varrietes of squamos carcinoma: Biologic behavior. Front Radiat Ther Oncol 9:164-186, 1974

13. Lee AWM, Foo W, Mang O, et al. Changing epidemiology of nasopharyngeal carcinoma in Hong Kong over a 20-year period (1980-99): An encouraging reduction in both incidence and mortality. Int J Cancer 2003;103:680-685.

14. Marks JE, Phillips JL, Menck HR. The National Cancer Data Base report on the relationship of race and national origin to the histology of nasopharyngeal carcinoma. Cancer 1998; 83:582-588

15. Sham JS,Wei WI,Nicholls J et al. Nasopharyngeal Carcinoma İnvolvment inside the nasopharynx. Lack of prognostic value on local control. Cancer 1992;69: 854-859

16. Chao KS, Perez CA. Nasopharynx. Principles and practice of radiation oncology, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1997:918-961. .

17. Lee AWM, Foo W, Law SC, et al. Nasopharyngeal carcinoma: Presenting symptoms and duration before diagnosis. Hong Kong Med J 1997;3:355-361.

18. Van Den Brekel MWM, Stel HV, Castelijns JA. Cervical lymph node metastasis: Assessment of radiologic criteria. Radiology 1990;177:379-384.

Cheng et al.2001

19.Choo R, Tannock I (1991)Chemotheraphy for recurrent or metastatic carcinoma of the nasopharynx.A rewiew of the Princess Margaret Hospital experience.Cancer 68:2120-2124

20. King AD,Ahuja AT,Leung SF et al. Neck node metastases from nasopharyngeal carcinoma :MR imaging of patterns of desease.Head Neck 2000;22:275-281

21. Ng WT, Lee AWM, Kan WK, et al. Pattern of nodal involvement in patients with nasopharyngeal carcinoma and possibility of re-defining N3 category by magnetic resonance imaging. East-West Symposium on Nasopharyngeal Cancer; June 16-18, 2005; Toronto, Canada.

22. Anne W,Lee M,Carlos A.Perez,Stephpen C et al.Chapter 38 Nasopharrynx 2008 by Lippincott Williams &Wılkıns ,a Wolters Kluwer

23. Bernier J,Domence C,Ozsahin M et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotheraphy for locally advanced head and neck cancer.N Engl J Med 2004;350:1945-1952

24. Lefebvre JL,Chevalier D,Luboinski B et al. Larynx preservation in pyriform sinüs cancer:preliminary results of a European Organization for Research and Treatment of cancer phase 3 trial.EORTC Head and Neck Cancer Cooperative Group .J Natl Cancer Inst 1996;88:890-899

25. Thawley SE. Comprehensive management of head and neck tumors.Philadelphia:W.B.Saunders,1999).

26. Roush G. Epidemiology of cancer of the nose and paranasal sinuses: current concepts. Head Neck Surg 1979;2:3-11

27. Lewis JS. Castro EB. Cancer of the nasal cavity and paranasal sinuses. J Laryngol Otol 1972;86:255-262

28. Brizel D. Chapter 37:The Role of Combination Raidtherapy and Chemotherapy in the Management of Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Head Neck. Ed. Perez C, . Ed. Perez C, Halperin E ve Brady L.2008; Lippincott Williams&Wilkins, s807-819.

29. Le Q-T ,Fu KK,Kaplan MJ et al. Lymph node metastasis in maxillary sinüs carcinoma.Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000;46:541-549

30. Mendenhall Wm. Mendenhall CM,Riggs CEJ Et al. Sinonasal undifferentiated carcinoma. Am J Clin Oncol 2006;29:27-31

31. Jiang GL ,Ang KK,Peters LJ et al.Maxillary sinüs carcinomas :natural history and results of post operative radiotherapy.Radiother Oncol 1992;21,.193-200

32. Wan XB, Wei L, Li H, Dong M, Lin Q, Ma XK, Huang PY, Wen JY, et al. High pretreatment serum lactate dehydrogenase level correlates with disease relapse and predicts an inferior outcome in locally advanced nasopharyngeal carcinoma. Eur J Cancer. 2013 [Epub ahead of print]

33. Lee QT et al.A comparison of diffirent PCR assays in measuring circulating plasma EBV-DNA levels in patients with nasopharyngeal carcinıma..Clin Cancer Res 2005;11:5700-5707)

34. Hao SP,Tsang NM,Chang KP 2004 Monitoring tumor recurrence with nasopharyngeal swap and latent membrane protein 1 and ebstein-barr

antigen-1 gene detection in treated patients with nasopharyngeal carcinoma .Laryngoscope 114:2027-2030

35. Lee AWM,Foo W,Law SC. Et al. Total biological effect on late reactive tissues following reirradiation for recurrent nasopharyngeal carcinoma.Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000 ;46:865-872

36. Eisbruch A ,Ship JA,Dawson LA. et al. Salivary gland sparing and improved target irradiation by conformal and IMRT of head and neck cancer.World J Surg 2003;27:832-835

37. Spector JG et al. Squamous cell carcinoma of the pyrifom sinüs:a nonrandomized comparison of therapeutic modalities and long-term results. Laryngoscope 1995;105:397-406

38. Dikshit RP ,Boffetta P,Bouchardy C et al. Lifestyle habbits as prognostic factors in survival of laryngeal and hypopharyngeal cancer:a multicentric European study.Int J Cancer 2005 ;117:992-995)

39. Chang F ,Syrjanen S,Syrjanen K. et al. Implications of the p53 tumor-suppressor gene in clinical oncology. J Clin Oncol 1995;13:1009-1022

40. Cao XJ, Hao JF, Yang XH, et al. Prognostic value of expression of EGFR and nm23 for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. Med Oncol. 2012;29:263-71.

41. Chua DT, Nicholls JM, Sham JS, et al. Prognostic value of epidermal growth factor receptor expression in patients with advanced stage nasopharyngeal carcinoma treated with induction chemotherapy and radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004;59:11-20.

42. Ang KK.Berkey BA,Tu X et al (2002)Impact of epidermal growth factor receptor expression on survival and pattern of relapse in patients with advanced head and neck carcinoma.Cancer Res 62:7350-7356

43. Chua DT, Sham JS, Wei WI, et al. The predictive value of the 1997 American Joint Committee on Cancer stage classification in determining failure patterns in nasopharyngeal carcinoma. Cancer 2001;92:2845-2855.

44. Cooper JS, Cohen R, Stevens RE. A comparison of staging systems for nasopharyngeal carcinoma. Cancer 1998;83:213-219.

45. Ozyar E, Yildiz F, Akyol FH, et al. Comparison of AJCC 1988 and 1997 classifications for nasopharyngeal carcinoma. American Joint Committee on Cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999;44:1079-1087.

46. Chen MK. Et al Better prediction of prognosis for patients with nasopharyngeal carcinoma using primary tumor volume. Cancer 2004;100:2160-2166

47. Sze WM .et al. Primary tumor volume of nasopharyngeal carcinoma: Prognostic significance for local control.Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004;59 21-27

48. Sham JS, Wei WI, Nicholls J, et al. Extent of nasopharyngeal carcinoma involvement inside the nasopharynx. Lack of prognostic value on local control. Cancer 1992;69:854-859.

49. Sham and Choy 1991a,b; Sham JS, Choy D. Prognostic value of paranasopharyngeal extension of nasopharyngeal carcinoma on local control and short-term survival. Head Neck 1991;13:298-310.

50. Cheng SH,Yen KL Jian JJ et al.2001. Examining prognostic factors and patterns of failure in nasopharyngeal carcinoma following concomitant radiotheraphy and chemotherapy:impact on future clinical trials.Int J Radiat O ncol Biol Phys 50:717-726

51. Chua DT, Sham JS,Kwong DL. et al. Prognostic value of paranasopharyngeal extension of nasopharyngeal carcinoma A significant factor in local control and distant metastasis. Cancer 1996;78:202-210

52. Lee AWM,Au JS,Teo PM. et al. Staging of Nasopharyngeal carcinoma :Suggestions for improving the current UICC/AJCC Staging System.Clin Oncol 2004;16:269-276

53. Geara FB,Sanguınetı G,Tucker SL.et al.Carcinoma of the nasopharynx treated by radiotherapy alone:Determinants of distant metastasis and survival.Radiother Oncol 1997;4353-61

54. Lee AWM. Au JS,Teo PM. et al. Rectospective analysis of 5037 patients wiht nasopharyngeal carcinoma treated during 1976-1985: Overall survival and patterns of failure. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1992;23:261-270

55. Hui EP et al. Lung metastasis alone in nasopharyngeal carcinoma: A relatively favorable prognostic group. A study by the Hong Kong Nasopharyngeal Carcinoma Study Group. Cancer 2004;101:300-306

56. Lee AWM, Ko CY. Has survival improved for nasopharyngeal carcinoma in the United States SEER data Otolaryngol Head Neck Surg 132:303-308

57. Lee AWM, AuJS, Teo PM.et al. Staging ofnasopharyngeal carcinoma:evaluation of N staging by Ho and UICC/AJCC systems .Union

Internationale Contre le Cancer.American Joınt Committee for Cancer.Clin Oncol 1996;8:146-154

58. Sham JS.,Choy D. Prognostic factors of nasopharyngeal carcinoma Br J Radiol 1990;63:51-58

59. Poon PY, Tsang VH,Munk PL et al.Tumour extent and T stage of nasopharyngeal carcinoma:a comparison of magnetic resonance imaging and computer tomographic findings.Can Assoc Radiol J 51:287-295

60. Olmı P,Fallai C,Colagrande S et al.Staging and follow-up of nasopharyngeal carcinoma :magnetic resonance imaging versus computer tomography.Int J Radiat Oncol Phys 32:795-800

61. Sakata K, Hareyama M,Tamakawa M et al.Prognostic factors of nasopharynx tumors investigated MR imaging and value of MR imaging in new published TNM saging.Int J Radiat Oncol Biol Phys 43:273-278

62. Sıevers KW,Greess H,BaUM u et al.2002 Paranasal sinuses and nasopharynx CT and MRI .Eur J Radiol 33:185-202

63. Dıllon WR, Harnsberger HR 1991,The impact of radiologic imaging on staging of cancer of head and neck .Semin Oncol 18:64-79

Sıevers et al.2002)

64.Ng SH,Chang TC,Ko SF. et al. Nasopharyngeal carcinoma: MRI and BT assesment. Neuroradiology 1997;39:741-746

65. Nishioka T et al. Skull-base invasion of nasopharyngeal carcinoma: MR imaging findings and therapeutic implications Int j Radiat Oncol Biol Phys 2000;47:395-400

66. Chang JT,Chan SC,Yen TC et al 2005 Nasopharyngeal carcinoma staging by Flurodeoxy glucose positron emission tomography .Int J Radiat Oncol Biol Phys 62:501-507

67. Liu FY, Chang JT, Wang HM et al. 2006 Flurodeoxy glucose positron emission tomography is more sensitive than skletal scintigraphy for detecting bone metastasis in endemic nasopharyngeal carcinoma at initial staging .J Clin Oncol 24:599-604

68. Liu FY,Lin CY,Chang JT et al. 2007 F-FDG PET can replace conventional work-up in primary M staging of nonkeratinizing nasopharyngeal carcinoma.J Nucl Med 48:1614-1619

69. Di Martino E,Nowak B,Hassan HA et al. Diagnosis and staging of head and neck cancer: a comparison of modern imaging modalities. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2000;126:1457-1461

70. Gordin A,Daitzchman M,Doweck I er al. 2006 Flurodeoxy glucose positron emission tomography/computed tomograpy imaging in patients with carcinoma of the larynx:diagnostic accuracy and impact on clinical management.Laryngoscope 116:273-278

71. Kajitani C,Asakawa I,Uto F et al. Efficacy of FDG-PET for defining gross tumor volume of head and neck cancer.J of Radiation Research ,2013,00,1-8

72. Imsand M,Davison J et al. Use of F-FDG PET-CT as a predictive biomarker of outcome in patients with head and neck non-squamous cell carcinoma.

73. Seol MI,Kwon R et al. Measurement of tumor volume by PET to evaluate prognosis in patients with head and neck cancer treated by chemo-radiation therapy. Acta Oncologica ,2010;49:201-208

74. Schwartz DL,Rajendran J ,Yueh B et al.2004 FDG-PET prediction of head and neck squamous cell cancer out comes.Arch Otolaryngol Head Neck Surg 130:1361-1367

75. Tang C, Murphy J, Khong B, Trang HL, Kong C, Fischbein N, Colevas D, Iagaru AH, Graves E, Loo BW, Quynh-Thu L. Validation that Metabolic Tumor Volume Predicts Outcome in Head Neck Cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012; 83:1514-1520.

76. Trang ,Filıon JE et al.Metabolic tumor volume prediccts for reccurrence and death in head and neck cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009;74:1335-1341

77. Kim G, Kim Y, Han E, Yoo R, Ho-Song J, Lee SN, Lee J, Choi B, Jang H, Yoon SC. FDG PET CT as prognostic factor and surveliance to for postoperative radiation recurrence in locally advanced head neck cancer. Radiather Oncol J 2011;29:243-251.

78. Castaldi P, Rufini V, Bussu F, Micciche F, Dinapoli N, Autorino R, Lago M, De Corso E, Almadori G, Galli J, Paludetti G, Giordano A, Valentini V. Can early and late F-FDG PET CT be used as prognostic factors fort he clinical outcome of patients with locally advanced head neck cancer treated with radiochemotherapy Radiother Oncol 2012;103:63-68.

79. ICRU 52 Nieward M,Barbie O,Schanabel K et al. Risk factors and dose-effect relationship for osteonecrosis after hyperfractioned and conventionally

fractionated radiotherapy for head and neck cancer. Br J Radiol 1996;69:847-851

80 .ICRU 80 Tournier-Rangeard L, Lapeyre M ,Mege A et al. Radiotherapy for solitary extramedularry plasmacytoma in the heasd and neck region:A dose greater than 45Gy to the target volume improves the local control Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006;65:1013-7