



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI

ANABİLİM DALI

**BAŞ-BOYUN KANSERLİ OLGULARIMIZ
VE SAĞ KALIMI ETKİLEYEN
PROGNOSTİK FAKTÖRLER**

Dr.Mehmet Emin BÜYÜKBAYRAM

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Prof.Dr. Abdurrahman IŞIKDOĞAN

TEZ DANIŞMANI

DİYARBAKIR- 2013



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI

ANABİLİM DALI

**BAŞ-BOYUN KANSERLİ OLGULARIMIZ
VE SAĞ KALIMI ETKİLEYEN
PROGNOSTİK FAKTÖRLER**

Dr. Mehmet Emin BÜYÜKBAYRAM

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Prof.Dr. Abdurrahman IŞIKDOĞAN

TEZ DANIŞMANI

DİYARBAKIR- 2013

TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları İhtisas Eğitimim süresince üzerimde büyük emekleri olan, engin bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, kendileriyle çalışmaktan gurur duyduğum, her zaman örnek aldığım, başta Sayın Prof.Dr.Ekrem MÜFTÜOĞLU olmak üzere, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof.Dr.M.Emin YILMAZ'a teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

İhtisasım süresince beraber çalıştığım ve kendilerinden çok şey öğrendiğim saygıdeğer hocalarım, Prof.Dr.Orhan AYYILDIZ'a, Prof.Dr. Ali Kemal KADİROĞLU'na, Prof.Dr.Muhsin KAYA'ya, Prof.Dr.Kendal YALÇIN'a, Prof.Dr.A.Kemal TUZCU'ya, Doç.Dr.Ebubekir ŞENATEŞ'e, Yrd.Doç.Dr.Zülfikar YILMAZ'a, Yrd.Doç.Dr.Yaşar YILDIRIM'a, Yrd.Doç.Dr.M.Sinan DAL'a ve Yrd.Doç.Dr Faruk KILINÇ'a teşekkür ederim.

Tezimin hazırlanmasında büyük katkıları olan ve ihtisasım süresince desteklerini esirgemeyen değerli hocam Prof.Dr.Abdurrahman IŞIKDOĞAN'a, Doç.Dr.M.Ali KAPLAN'a, Yrd.Doç.Dr.Mehmet KÜÇÜKÖNER'e, Yrd.Doç.Dr.Ali İNAL'a ve Yrd.Doç.Dr. Zuhat URAKÇI'ya çok teşekkür eder ve saygılarımı sunarım.

Rotasyon eğitimim sırasında bilgilerini benden esirgemeyen, Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Anabilim Dalından Sayın Pof.Dr.Fusun TOPÇU'ya, Kardiyoloji Anabilim Dalından Doç.Dr.Ebru TEKBAŞ'a, Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalından Prof.Dr. Mustafa Kemal ÇELEN' e teşekkürlerimi sunarım.

Birlikte çalışmaktan onur ve zevk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma ve İç Hastalıkları Anabilim Dalı çalışanlarına teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca bugünlere gelmemde büyük pay sahibi olan ve desteklerini hiçbir zaman benden esirgemeyen başta annem ve babama, kardeşlerime gösterdikleri sabır ve hoşgöründen dolayı teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR	v
TABLO LİSTESİ	vi
ŞEKİL LİSTESİ	xii
ÖZET	viii
SUMMARY	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Larenks kanseri	5
2.2 Oral Kavite Kanserleri	8
2.3 Orofarenks Kanserleri	10
2.4 Hipofarenks Kanserleri	12
2.5 Nazofarenks Kanserleri	15
2.6.Maxiller Antrum ve Diğer Paranasal Sinus Tümörleri	18
2.7 Burun ve Nazal Kavite Tümörleri	21
2.8 Tükrük Bezi Kanserleri	23
2.9 Otra Kulak Kanserleri	26
2.10 Primeri Bilinmeyen Lenf Nodu Tutulumu	27

3. GEREÇ VE YÖNTEM	29
4. BULGULAR	30
5. TARTIŞMA	46
6. SONUÇLAR	49
7. KAYNAKLAR	50

KISALTMALAR

MRI	: Magnetic Rezonans Imaging (manyetik rezonans görüntüleme)
TNM	: Tümör, lenf nodu, metastaz
CT	: Compotorize tomography (bilgisayarlı tomografi)
18-FDG PET	: 18-Fluorodeoksizlikoz pozitron emisyon tomografi
SUV max	: Standard uptake values (PET teki canlılığı ifade eden değer)
ECOG	: Eastern Cooperative Oncology Group (Performans skorlama sistemi)
EBV	: Epstein Barr virüs
RT	: Radyoterapi
EBRT	: Bir radyoterapi tekniği (External beam radiation therapy)
AJCC	: Amerikan kanser komitesi birliği (American Joint Committee on Cancer)
US	: Ultrasonografi
İİAB	: İnce iğne aspirasyon biyopsisi
5-FU	: Kemoterapi ajanı (5-fluorourasil)
UICC	: Ulusal kanser kontrol merkezi (Union for international cancer control)
SPSS	: İstatiksel veri analizi terimi (Statistical Package for the Social Sciences)
CI	: Confidence Interval
OR	: Odds Ratio
HPV	: Human Papilloma Virus
GFR	: Glomeruler filtrasyon hızı
TLG	: Total lesion glycolysis

TABLO LİSTESİ

- TABLO 1** Larenks karsinomlarında evreleme
- TABLO 2** Larenks squamoz kanserlerinde 5 yıllık yaşam süresi
- TABLO 3** Oral kavite tümörlerinde TNM
- TABLO 4** Oral kavite tümörlerinde 5 yıllık sağ kalım oranları
- TABLO 5** Orofarengeal kanserlerin TNM sınıflaması
- TABLO 6** Orofarengeal kanserlerde 5 yıllık sağ kalım oranı
- TABLO 7** Hipofarenks kanserlerinin TNM klasifikasyonu
- TABLO 8** Hipofarenks kanserlerinde prognoz
- TABLO 9** Nazofarenks kanserlerinde 5 yıllık sağkalım oranları
- TABLO 10** Maxiller sinüs kanserlerinde evreleme
- TABLO 11** Maxiller sinüs kanserlerinde 5 yıllık sağ kalım oranları
- TABLO 12** Burun ve paranazal kavite tümörlerinde TNM sınıflaması
- TABLO 13** Tükrük bezi tümörlerinde TNM sınıflaması
- TABLO 14** Tükrük bezi kanserlerinde 5 yıllık sağkalım oranları
- TABLO 15** Baş-boyun kanserli hastaların klinikopatolojik ve demografik özellikleri
- TABLO 16** Tek değişkenli analize göre sağkalımı etkileyen prognostik faktörler
- TABLO 17** Sağkalıma etkili faktörlerin multivaryant analizi

ŞEKİL LİSTESİ

ŞEKİL 1	Cinsiyet dağılımı
ŞEKİL 2	Sigara kullanım dağılımı
ŞEKİL 3	İl, ilçe ve köy dağılımı
ŞEKİL 4	Meslek grupları dağılımı
ŞEKİL 5	Eğitim durumu dağılımı
ŞEKİL 6	Lokalizasyon dağılımı
ŞEKİL 7	Yassı hücreli dağılımı
ŞEKİL 8	Differansiasyon dağılımı
ŞEKİL 9	Evre dağılımı
ŞEKİL 10	ECOG dağılımı
ŞEKİL 11	Operabilite dağılımı
ŞEKİL 12	Yaş ve sağ kalım ilişkisi grafiği
ŞEKİL 13	Cinsiyete göre sağkalım grafiği
ŞEKİL 14	Tümör lokalizasyonu sağkalım ilişkisi grafiği
ŞEKİL 15	Tümör çapına göre sağkalım grafiği
ŞEKİL 16	Tümör histolojisi sağkalım ilişkisi grafiği
ŞEKİL 17	Suvmax sağkalım ilişkisi grafiği
ŞEKİL 18	Tümör evresi ve sağkalım grafiği
ŞEKİL 19	Histolojik grade ve sağkalım grafiği
ŞEKİL 20	Performans statüsü sağkalım ilişkisi grafiği
ŞEKİL 21	Geliş yeri sağkalım ilişkisi grafiği
ŞEKİL 22	Eğitim düzeyi sağkalım ilişkisi grafiği

ÖZET

Amaç: Merkezimizde takip ve tedavi edilen baş boyun kanserli hastaların klinikopatolojik özellikleri ve sağkalımı etkileyen prognostik faktörlerin incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç-Yöntem: Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji kliniğinde 2003-2012 tarihleri arasında izlenen baş boyun kanserli hastalara ait demografik, klinik ve histopatolojik veriler hasta dosya ve hastane kayıtları incelenerek elde edildi. Sağkalıma etkileri olan parametreler; yaş, cinsiyet, tümörün evresi, tümör çapı, tümör lokalizasyonu, tümör histolojisi, tümör histolojik grade i, Pozitron Emisyon Tomografi (PET) de Standard Uptake Values maximum (Suvmax) değeri, performans durumu, sigara, alkol kullanımı, yerleşim yeri, eğitim durumu incelendi.

Bulgular: Toplam 198 hastaya ait veriler analiz edildi. Hastaların ortalama yaşı 58 (13-94) idi. Tüm hastalar için ortalama sağkalım 16.6 aydı. ≤ 58 yaşta ortalama sağ kalım 24.1 ay iken, > 58 yaşüstünde ortalama sağkalım 10.8 ay idi. Yaş sağkalıma etkili faktör olarak bulundu ($p<0.0001$). 165 erkek (%83) ve 33 kadın (%17) hasta mevcuttu. Erkek hastalarda ortalama sağkalım 15.2 ay iken, kadınlarda ortalama sağkalım 27.4 ay idi. Erkek hastalarda sağkalım bayanlara göre daha kötüydü. Hastaların cinsiyeti sağkalım açısından anlama yakın bulundu ($p=0.09$). Hastalarımızın 96 sı (%48) şehir merkezinden başvurmuştu. Hastalarımızdan köy ve ilçelerden başvuranlarda ortalama sağkalım 10.9 ay iken, il merkezlerinden başvuranlarda 17.6 ay idi. Köy ve ilçelerden başvuran hastalarda sağkalım daha kötüydü. Hastaların yerleşim yeri sağkalım açısından anlama yakın bulundu ($p=0.057$). Hastalarımızın 56 sı (%28) okur-yazar değildi. Okur-yazar olmayanlarda ortalama sağkalım 15.5 ay iken, okur-yazar ve mezun olanlarda ortalama sağkalım 17.6 ay idi. Okur-yazar olmayanlarda sağkalım daha kötüydü. Okur-yazarlık sağkalıma etkili faktör olarak bulundu ($P=0.037$). Hastalarımızda meslek olarak çiftçilik 35 (%17.6) kişi ile en fazla orandaydı. Hastalarımızın 121 i ((%75) sigara tüketicisi idi. Yüz on sekiz hasta (%59) Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 1 idi. ECOG skoru 0 olan hastalarda ortalama sağkalım 24.1 ay, ECOG skoru 1 olanlarda ortalama sağkalım 18.5 ay, ECOG skoru 2 olanlarda ortalama sağkalım 11.3 ay, ECOG skoru 3 olanlarda ortalama sağkalım 6.7 ay idi. Performans durumu sağkalıma etkili faktör olarak bulundu ($p=0.004$). En yaygın malignensi 108 hastada (%54) bulunan larenks kanseri idi. Nazofarenks kanserinde ortalama sağkalım enyüksek değerle 29.7 ay iken, nazal kavite ve sinüs kanserlerinde ortalama

sağkalım 6.2 ay ile endüşük değere sahip lokalizasyondur. Nazofarenks lokalizasyonu sağkalımda en iyi lokalizasyondur. Tümör lokalizasyonu sağkalıma etkili faktör olarak bulundu ($p=0.038$). Hastalarda ortalama tümör çapı 3.5 cm (1-10 cm) idi. Tümör çapı ≤ 3.5 cm olan hastalarda ortalama sağkalım 18.2 ay iken, tümör çapı >3.5 cm olan hastalarda ortalama sağkalım 10.9 ay idi. Tümör çapı sağkalıma etkili faktör olarak bulundu ($p=0.039$). En sık evre 119 hasta (%59.8) ile lokal ileri evre idi. Lokal evre olan hastalarda ortalama sağkalım 29.7 ay, lokal ileri evre olan hastalarda ortalama sağkalım 16.2 ay iken, ileri evre olan hastalarda ortalama sağkalım 10.9 ay idi. Tümörün evresi sağkalıma etkili faktör olarak bulundu ($p=0.004$). Yassı hücreli karsinom 162 (%81) hasta ile en sık izlenen histopatolojik tip idi. Yassı hücreli histopatolojiye sahip hastalarda ortalama sağkalım 16.2 ay iken, yassı hücreli olmayan histopatolojisine sahip hastalarda ortalama sağkalım 17.2 ay idi. Histopatoloji sağkalım açısından anlamlı bulunmadı ($p=0.444$). Hastalar arasında en sık izlenen histolojik grade 30 (%40) hasta ile grade II idi. Histopatolojik olarak az differansiye olan hastalarda ortalama sağkalım 17.2 ay, orta differansiye olan hastalarda ortalama sağkalım 8.9 ay, iyi differansiye olan hastalarda ortalama sağkalım 10.3 ay idi. Histolojik grade sağkalım açısından anlamlı bulunmadı ($p=0.342$). Hastaların PET de Suvmax değeri ortalama 11 (3-58) idi. Suvmax değeri ≤ 11 olan hastalarda ortalama sağkalım 46.1 ay iken, suvmax değeri > 11 olan hastalarda ortalama sağkalım 17.2 ay idi. Suvmax değeri sağkalıma etkili faktör olarak bulundu ($p=0.019$).

Sonuç. Yaş, cinsiyet, tümör çapı, tümör evresi, tümör lokalizasyonu, Suvmax değeri, kırsal kesimden başvurma, okur-yazar olmama ve performans durumu baş boyun kanserli hastalarda sağkalımı etkileyen prognostik faktörler olarak belirlendi.

Bizim çalışmamızda farklı olarak Suvmax değeri ve eğitim durumu sağkalıma etkili prognostik faktör olarak tespit edildi.

Anahtar sözcükler: Baş boyun kanseri, sağkalım, prognoz

SUMMARY

Aim: Our aim was to investigate the clinicopathological features and the prognostic factors affecting survival in patients with head and neck cancer followed and treated in our center.

Methods: The demographic, clinical and the histopathological data of the patients who were admitted to Dicle University Medical Oncology Clinic between 2003 and 2012 with a diagnosis of head and neck cancer were examined using the medical records. Impact on survival parameters such as age, gender, tumor stage, tumor size, tumor location, tumor histology, tumor histological grade, Positron Emission Tomography (PET) Standard Uptake Values maximum (SUVmax), performance status, smoking, alcohol use, settlement location, education status were examined.

Findings: The data from 198 patients were analyzed. The median age of the patients was 58 (13-94) years. The median survival for all patients was 16.6 months. ≤ 58 years, while the median survival 24.1 months, > 58 years on the median survival was 10.8 months. Age was found to be prognostic factors ($p = <0.0001$). There were 165 men (83%) and 33 women (17%). In male patients, the median survival 15.2 months, while median survival for women was 27.4 months. In male patients, survival was worse than in women. Gender of patients was found near to significant in terms of survival ($p = 0.09$). Our patients of 96 (48%) were admitted from the urban. The patient admitted from villages and towns, the median survival 10.9 months, patients admitted from provincial centers was the median survival 17.6 months. The patients admitted from villages and towns of survival were worse. Settlement location of patients was found near to significant in terms of survival ($p = 0.057$). Our patients of 56 (28%) were illiterate. Illiterates, while median survival of 15.5 months, the median survival literate and graduates was 17.6 months. Survival was worse than illiterates. Literacy was found to be prognostic factors ($p = 0.037$). Farming as a profession in our patients 35 (17.6%) was highest proportion with the person. Our patients, 121 ((75%) were smoke consumers. 118 patients (59%) was the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 1. ECOG score of 0 in patients with median survival of 24.1 months, ECOG score 1 in patients with median survival of 18.5 months, ECOG score 2 in patients with median survival of 11.3 months, ECOG score of 3 patients with median survival of 6.7 months, respectively. Performance status was found to be prognostic factors ($p = 0.004$). The most common malignancy in 108 patients (54%) of

laryngeal cancer was found. Nasopharyngeal cancer, the median survival was 29.7 months, while the value of peak, in the nasal cavity and sinus cancer, the median survival was 6.2 months and the low value of localization. Localization of the tumor was found to be prognostic factors ($p = 0.038$). The most common stage, 119 patients (59.8%) had locally advanced. In patients median tumor diameter was 3.5 cm (1-10cm). In patients with tumors ≤ 3.5 cm in diameter while median survival 18.2 months, tumor diameter > 3.5 cm in patients with median survival was 10.9 months. Tumor diameter was found to be prognostic factor ($p = 0.039$). The median survival was 29.7 months in patients with local stage, median survival in patients with locally advanced 16.2 months, while median survival of 10.9 months in patients with advanced disease was. Tumor stage was found to be prognostic factors ($p = 0.004$). Squamous cell carcinoma, 162 (81%) patients was the most common histopathological types. The median survival in patients with squamous cell histopathology 16.2 months compared with histopathology in patients with non-squamous cell carcinoma, the median survival was 17.2 months. Histopathology in terms of survival was not significant ($p = 0.444$). The most frequently observed among patients with histological grade of 30 (40%) patients were grade II. In patients with histopathological least differentiated median survival 17.2 months, in patients with middle differentiated, median survival 8.9 months, in patients well-differentiated median survival was 10.3 months. Histological grade in terms of survival was not significant ($p = 0.342$). Positron Emission Tomography (PET) Standard Uptake Values maximum (SUVmax) median value was 11 (3-58). SUVmax in patients with values ≤ 11 , while median survival 46.1 months, patients with SUVmax value > 11 was 17.2 months median survival. Suvmax value was found to be prognostic factors ($p = 0.019$).

Results: Age, gender, tumor size, tumor stage, tumor localization, SUVmax value, contact from rural areas, illiteracy and performance status in patients with head and neck cancer were identified as prognostic factors influencing survival.

Unlike our study, the SUVmax values and education were identified as prognostic factors related to survival.

Key words: Head and neck cancer, survival, prognosis

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Baş ve boyun kanserleri; dudak, oral kavite, farenks, larenks, burun, paranasal sinüsler, tükürük bezleri ve primeri bilinmeyen karsinomları içermektedir. Baş boyun kanserleri tüm kanserlerin %4-5'ini, kanserden ölümlerin ise %2'sini oluşturmaktadır [1]. Tüm kanserler içinde altıncı sıklıkta, kanser nedeni ölümler arasında yedinci sıklıkta izlenen bir kanser türü olup, özellikle gelişmekte olan ülkelerde insidansı giderek artmaktadır [2]. Türkiye'de ise 2005 İzmir kanser kayıt merkezi verilerine göre tüm kanserlerin %7,7'sini oluşturmaktadır [3].

Baş boyun tümörlerinde insidans orta yaşlarda artar, 60-75 yaş grubunda pik yapar. Baş-boyun tümörleri tükürük bezi tümörleri dışında erkekte kadından fazladır (E/K:2/1) [4]. Çevresel faktörlere uzamış maruziyet kilit rol oynar. Sigara ve puro içimi oral kavite, larenks ve farenks kanserleri ile ilişkilidir. Pipo içimi özellikle dudak kanseri ile ilişkilidir. Tütün çiğnemek de bir risk faktörüdür. Alkol hem bağımsız risk faktörüdür, hem de sinerjistik etki gösterir. Risk tümör bölgesine göre farklılık gösterir, en kuvvetli ilişki farenks kanseri ile görülmüştür.

Odun tozu burun ve paranasal sinüslerde adenokarsinoma yol açabilir. Nitrosaminler nazofarengeal kansere neden olur. Güneş maruziyeti dudak kanserine neden olur. Daha önce radyoterapi almış olmak kanser riskini artırır. Epstein Barr Virus (EBV) nazofarengeal kanserlere neden olur. Human Papilloma Virus(HPV) oral kavite ve orofarenks kanserlerine neden olur.

Baş boyun kanserleri tipik olarak mukozal yüzeylerden kaynaklanır ve ekzofitik veya ülseratif olabilirler. Mikroskopide %90 ı mukozal yüzeylerden kaynaklanan squamoz karsinomlardır. Ciddi displazi veya karsinoma insitu da %15-30 maligniteye progresyon görülebilir [4].

Baş ve boyunun primer kanserlerinin çoğu komşu dokulara invazyon yoluyla yayılır ve bölgesel lenf nodlarına metastaz yaparlar. Tedavide radyoterapinin (RT) yanında cerrahi, kemoterapi ve bunların kombinasyonu kullanılabilmektedir. Tedavi modalitesini belirlemede tümör lokalizasyonu önem taşımaktadır.

Yapılan çalışmalarda; tümör yaygınlığı, histopatolojik özellikler, yaş, cinsiyet, performans durumu, komorbidite, beslenme durumu ve anemi varlığı prognozu belirleyen faktörler olarak belirlenmiştir [5].

Bu çalışmanın amacı Dicle Üniversitesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı tarafından Mart 2003-Ekim 2012 yılları arasında tanı almış baş ve boyun bölgesi yerleşimli kanser olgularının epidemiyolojik, klinik ve laboratuvar özellikleri, sağkalıma etkili prognostik faktörlerin saptanması ve bu verilerin ülkemiz ve yurt dışındaki çalışmalar ile karşılaştırılmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

Baş ve boyun kanserleri; beyin, spinal kanal, kafa tabanı ve genellikle cilt hariç klavikulaya kadar tüm kafa yapılarından kaynaklanan heterojen bir grup malign tümörü kapsamaktadır. Bu malign tümörleri anlayabilmek için kanserlerin kaynaklandığı oral kavite, orofarenks, hipofarenks, nasofarenks, larenks, nasal fossa, paranazal sinusler, tiroid ve tükürük bezleri ve vermilion yüzeylerinin anatomik ayrılım gereklidir.

Baş ve boyundan kaynaklanan kanserler insanlarda yeni tanı konan tüm kanserlerin % 3 ünü oluşturur. 2007 yılında 45,500 yeni tanı konmuş oral kavite, farenks ve larenks kanserlerinin yaklaşık 11,200 ü ölümle sonuçlanmıştır [6]. En sık 55-65 yaş arası görülürken, 40 lı yaşların ortasında ve daha erken yaşlarda da görülebilmektedir. Erkeklerde kadınlara nazaran yaklaşık 3 kat daha fazla görülmektedir [7].

Sigara içilmesi ve yüksek miktarda alkol tüketimi major risk faktörleridir. Alan kanserizasyonu oral ve farengial mukozanın karsinojenlere uzun süre maruz kalması temeline dayanan bir görüştür. Sigara dumanında bulunan benzopiren ve nitrozo bileşikleri genetik yapıda mutasyonlara neden olabilmektedir. RAS gen mutasyonu ve hücrenin kontrolsüz proliferasyonu ve başka mutasyonlarda maruz kalması sonucu kanser gelişmesinin yanında, P53 mutasyonuylada apoptozis bozularak kanser hücreleri gelişebilmektedir [8]. Oluşan bu mutasyonlar onarım mekanizmalarıyla giderilmeye çalışılırken, her insanın enzim yapısının farklı olması ve karsinojenik faktörlere maruziyet süresi bazen bu onarım mekanizmasını aşmakta ve kanser hücreleri gelişebilmektedir. Alkol ise induklediği enzimlerle karsinojenik maddelerin artmasına ve onarım mekanizmaların yetersiz kalmasına neden olarak, bazen tek başına bazende sinejistik etki göstererek kansere yol açabilmektedir. Bir baş boyun kanseri olan kişilerde % 20 oranında ikinci primer baş boyun kanseri gelişir [6].

Baş boyun kanserlerinde EBV nazofarenks kanserinde rol alırken, HPV oral kavite ve orofarenks kanserlerinde önemli rol oynamaktadır. EBV kodlu genlerden salgılanan maddeler onkojenik etki yaparken, aynı zamanda B-lenfositlerin lenfoma 2 genine etkisiyle apoptozisi inhibe ederek kanser gelişimine neden olurlar. Gelişmiş ülkelerde HPV ye bağlı kanserlerde giderek artış göstermektedir. HPV nin yaklaşık 100 tipi olmasına rağmen bunların 15 tipi kanser etyolojisinde rol alırken orofarenks ve oral kavite kanserlerinden en çok Tip 16 olmak üzere Tip 18, 31 ve 32 rol almaktadır [9]. HPV nin onkojenik potansiyeli

iki erken (E) viral gen ürünü olan E6 ve E7 ye bağlanmıştır. E6 Retinoblastom gen ürününe bağlanarak onkojenik etki gösterirken, E7 ise P53 gen ürününe bağlanarak apoptozisi inhibe ederek karsinogenezde rol alır [8]. Ayrıca karsinogenezde telomerez aktivitesi ve daha bir çok faktör suçlanmaktadır.

Neredeyse oral kavite ve farenksin tüm kanserleri değişik differansiasyonda squamoz hücreli karsinomdur. Adenoid kistik ve mukoepidermoid kanseler tükürük bezlerinden kaynaklanırlar. Baş ve boyunun primer kanserlerinin çoğu komşu dokulara invazyon yoluyla yayılır ve bölgesel lenf nodlarına metastaz yaparlar. Uzak bölgelere metastaz nadirdir.

Başboyun Tümörlerinde Klinik

Semptomlar primer hastalığın anatomik yerine ve tümör evresine göre değişir.

-Persistan mukozal ülserler (oral kavite, orofarenks)

-Disfoni (larenks, hipofarenks)

-Dispne, odinofaji ve aspirasyon (larenks ve hipofarenks)

-Kulağa yayılan ağrı (farengeal tümörler)

-Disfaji veya odinofaji veya kaşeksiye bağlı kilo kaybı

-Anoreksi

-Epistaksis, nazal obstrüksiyon, burun akıntısı, nazal regurjitasyon-burun nazofarenks, paranazal sinüs

-İşitmede bozulma (nazofarenks, orta kulak)

-Kraniyal sinir felçleri (Parotis tümöründe 7.sinir, maksiller tümörlerde infraorbital sinir, kavernoöz sinusun tutulduğu durumlarda 2, 3, 4 ve 6.sinir etkilenir.)

-Servikal nodlarda büyüme

-Boyun/yüzde kitle lezyonu

Metastatik hastalığa bağlı nadir bazı semptomlarda görülebilir. Hemoptizi, Kemik ağrısı, Hiperkalsemi.

Baş boyun tümörleri şu bölgelere yayılabilir.

-Lokal olarak lokal yumuşak doku, kartilaj, kemik ve periferik sinirlere yayılır.

-Lenfatikler yoluyla servikal lenf nodlarına yayılır. Lenfatik drenajın klasik dağılımının daha önceki cerrahi ve radyoterapiye bağlı olarak değişebileceği unutulmamalıdır. Bilateral nodal hastalık en sık nazofarenks, dil kökü ve supraglottik primerlerde görülür.

-Kan akımı yoluyla yayılım daha az görülür, çoğunlukla geç dönem de ortaya çıkar, akciğer, kemik ve karaciğere olur.

Genel popülasyonda veya yüksek riskli gruplarda tarama yapılmasının mortalite veya morbidite yi azalttığına dair kanıt yoktur.(İngiliz Kulak Burun Boğaz –Baş Boyun Cerrahları Birliği-2002)

2-1.Larenks Kanseri

Larenks anatomisi

-Supraglottik: epiglot, krioepiglottik foldlar, aritenoidler ve yalancı kordlar

-Glottik: vokal kordlar, anteiror ve posterior komissürler

-Subglottis: glottis alt sınırından krikoid kıkırdak alt sınırına kadar

Klinik prezentasyon

Glottik kanserler genellikle erken disfoni nedeniyle erken evrede tanı alırken, supraglottik kanserler ileri evrelerde tanı alırlar. Hastalar dispne, stridor, kartilaj invazyonuna bağlı ağrı, nonspesifik boğaz ağrısı (özellikle yutma sırasında) ve boyunda kitle ile başvururlar.

Tanı ve evreleme

Klinik değerlendirme; nazoendoskopi larengeal mukozal yüzeylerin görüntülenmesi, simetri, exofitik veya endofitik lezyonlar, vokal kord hareketleri, tükürük birikimi ve boyunun lenfadenopati ve /veya kitle açısından değerlendirmesini içerir.

Laringoskopi ve biyopsi primer bölgenin değerlendirilmesi, hastalık yayılımının değerlendirilmesi ve diğer primer lezyonların saptanmasında kullanılır. Primer bölgenin ve servikal nodların değerlendirilmesinde Compoturize Tomografi (CT) veya Magnetik Rezonans İmaging (MRI) kullanılır (extralarengial yayılım, kartilaj tutulumu, preglottik bölge tutulumu açısından).

Tablo:1 Larenks karsinomlarında evreleme

GLOTTİS	
T1: vokal korda sınırlı, kord hareketleri normal a) tek kordda, b) her ikisinde	
T2: supraglottis subglottis, kord hareketleri bozulmuş	
T3: kordlar fikse, paraglottik alan, tiroid kıkırdığında erozyon	
T4a: tiroid kıkırdaktan trakea, yumuşak doku, dil kasları, strap kaslar, tiroid ve özefagusa yayılım	
T4b: prevertebral alan, mediastinal yapılar ve karotis arter	
SUPRAGLOTTİS	
T1: tek taraflı, normal mobilite	
T2: supraglottisin alt kısmı, glottis veya supraglottis dışında >1 mukoza tutulumu	
T3: korda fiksasyonu veya post krikoid alan, preepiglottik doku, paraglottik alan, tiroid kıkırdak invazyonu	
T4a: tiroid kıkırdaktan trakea, yumuşak doku, dil kasları, tiroid ve özefagusa yayılım	
T4b: prevertebral alan, mediastinal yapılar ve karotis arter	
SUBGLOTTİS	
T1: subglottise sınırlı	
T2: vokal kordlara uzanım, normal veya bozulmuş mobilite	
T3: kord fiksasyonu	
T4a: tiroid kıkırdaktan trakea, yumuşak doku, dil kasları, tiroid ve özefagusa yayılım	
T4b: prevertebral alan, mediastinal yapılar ve karotis arter	
Nodal evre, tüm gruplar için	
N1: ipsilateral tek < 3cm	
N2a: ipsilateral tek ≥ 3cm-6cm e kadar	
N2b: ipsilateral multiple, < 6cm	
N2c: bilateral, kontralateral < 6cm	
N3: ≥ 6cm	

Larenks squamoz kanserlerinde tedavi

Glottik

Supraglottik veya subglottik yayılım olup olmadığının komissürlerinin tutulup tutulmadığının bilinmesi önemlidir.

Tis (insitu hastalık) evresinde, tüm mukozal anormallikler invazif hastalığı ekarte etmek için değerlendirilmeli ve eksizyonel biyopsi alınmalıdır. Hızlı ve multiple rekürrensler varsa ileri endoskopik eksizyon ve radyoterapi düşünülmelidir.

T1-2, N0 tümörlerde sadece larenkse radyoterapi uygulanması (occult nodal metastaz oranı düşüktür, bu yüzden nodal elektif radyoterapiye gerek yoktur veya konservatif cerrahi (kontralateral kordun serbest kenarından fazlası korunmalıdır) uygundur. T2 hastalıkta radyoterapi ile daha iyi fonksiyonel sonuçlar alınır.

T3 heterojen bir gruptur. Tedavi seçenekleri şunlardır.

- Primer radyoterapi ve salvage cerrahi
- Total larenjektomi ve postop RT
- Eş zamanlı kemoradyoterapi

Tümör çapı büyükse ve solunum sıkıntısı veya stridora yol açıyorsa, radyoterapi öncesinde yeterli havayolunu sağlamak için cerrahi debulking düşünülebilir.

T4 için total larenjektomi, boyun diseksiyonu veya postoperatif radyoterapi gereklidir. Eğer hasta medikal olarak cerrahiye uygun değilse veya hasta cerrahi istemiyorsa radyoterapi yalnız başına veya kemoterapi ile beraber verilebilir.

Supraglottik

Klinik veya occult servikal tutulum insidansı yüksek olduğundan özellikle orta hat tümörlerinde boyuna bilateral elektif radyoterapi planlanmalıdır.

Subglottis

Hastalar genellikle geç dönemde tanı alırlar. Total larenjektomi ve postoperatif radyoterapi genellikle gerekir. Eğer paratrakeal nodlar (+) ise mediastende radyasyon alanına dahil edilmelidir.

Prognoz

Tablo 2: Larenks squamoz kanserlerinde 5 yıllık yaşam süresi

Evre	%
1	80
2	66
3	55
4	37

AJCC 2002

2.2 Oral Kavite Kanserleri

Oral kavite anatomisi

- Dudaklar (vakaların %90'dan fazlası alt dudakta görülür.)
- Ağız tabanı
- Dilin 2/3 önkısmı
- Bukkal mukoza
- Sert damak
- Diş kökleri ve diş etleri
- Retromolar bölge

Tanı ve evreleme

Tümörün değerlendirmesi şunları içerir.

- Direkt veya bimanuel palpasyon ile tümör büyüklüğü invazyonu ve diğer bölgelere yayılım olup olmadığı kontrol edilir.
- Dil hareketleri ve dilin protrüzyonuna bakılır.
- Trismus olup olmadığı bakılır.
- Servikal nodlar palpe edilir.

Tümör evrelemesi için özellikle küçük lezyonlarda diş dolguları varsa CT de artefakta neden olacağından MRI tercih edilir. MRI postoperatif veya postradyoterapi alanlarında rekurrensi taklit eden nonspesifik sinyal artışı gösterebilir.

Tablo 3:Oral kavite tümörlerinde TNM

T1: <2cm
T2 $\geq$ 2-4 cm e kadar
T3: $\geq$ 4cm
T4a (dudak):kortikal kemik, inferior alveolar sinir, ağız tabanı ve cilt
T4a (oral kavite):kortikal kemik, dilin derin ve extrensek kasları, maksiller sinüs, cilt
T4b: mastikator bölge, pterigoid plate, kafa tabanı, internal karotis arter

Oral kavite tümörlerinde tedavi

Erken evreT1-veya küçük T2 oral kanser

Radyoterapi ve cerrahi eşit etkinliktedir, ancak radyoterapi ile fonksiyonel sonuçlar daha iyi olabilir. RT teknikleri External beam radiation therapy (EBRT) ve interstisyel RT dir.(Dil kökü tutulumu veya komşu periost tutulumu varsa brakiterapiden kaçınılmalıdır).

Brakiterapi genellikle lenf nodu metastaz riski %10 un altından olan, küçük yüzeysel tümörler için kullanılır. Dil ve ağız tabanının küçük tümörlerinde hairpin (saç tokası) implant tekniği uygun olabilir, daha kalın tümörlerde ise plastik halka tekniği daha uygundur. Uygun bukkal mukoza tümörleri plastik halka implantlarıyla tek bir plan da ışınlanabilir.

Yeterli kanıt olmamakla beraber kullanılabilecek diğer teknikler fotodinamik tedavi, Mash's mikrografik cerrahisi ve transoral lazer exizyonudur.

Daha büyük T2, T3 ve T4 oral kanserler

Kombinasyon tedavisi kullanılır. Periostium tutulmuşsa cerrahi tercih edilir. Cerrahi defektin primer tamiri tercih edilir, ancak fonksiyonel sonuçların daha iyi olması için lokal veya serbest flap ile rekonstrüksiyon gerekebilir. Flap seçimi defektin tipi ve büyüklüğüne rekonstrüksiyonun fonksiyonel etkisine göre ve donör kısmının morbiditesine göre değişir. Oral komissürler tutulmuşsa radyoterapi tercih edilir.

Dudak kanseri

T1-T2 tümörlerin % 5- 10'unda nod pozitifdir. Komissürler tutulmuşsa, kozmetik ve fonksiyonel sonuçlar kabul edilebilir olacaksa cerrahi tercih edilir. Cerrahi sınırlar frozenda değerlendirilmelidir.

-Dudağın 1/3 veya daha azında ise primer olarak kapatılmalıdır.

-Alt dudağın 1/3-2/3 ünde ise rekonstruksiyon için flep kullanılır.

-Alt dudağın 2/3 ünden fazlasında tümör var ise rekonstruksiyon için mikrovasküler serbest doku flapleri veya bölgesel pediküllü flaplar kullanılmalıdır.

Hastalar medikal olarak inoperabl ise veya beklenen kozmetik ve fonksiyonel sonuçlar kabul edilemez düzeyde ise radyoterapi kullanılır.

Radyoterapi teknikleri external beam (klivoltage ve elektron) radyoterapi, brakiterapi veya ikisinin kombinasyonunu içerir.

Tablo 4 Oral kavite tümörlerinde 5 yıllık sağ kalım oranları

Evre	Dudak	Oral kavite
1	83	68
2	73	53
3	62	41
4	47	27

AJCC 2002 den alınmıştır.

2.3 Orofarenks Kanseri

Orofarenks anatomisi

Orofarenks damaktan hyoide kadar uzanır, şunları içine alır.

-Tonsiller (orofarengeal kanserlerin % 60 ı)

-Dil kökü (%25) ve vallecula

-Yumuşak damağın inferioru (%10) ve uvula

-Posterior faringial duvar

Tanı ve evreleme

Direk inspeksiyon, ayna muayenesi, posterior ve inferior yayılımı göstermek için flexible endoskopi ile hastalığı görüntülemek mümkündür.

Lokal yayılımın belirlenmesi, tümörün orta hattı geçip geçmediğinin bilinmesi ve dil kökü tutulumu olup olmadığına bakılması gerekir, çünkü bu faktörler cerrahinin planlanması ve kontralateral lenf nodu tutulumu için belirleyici faktörlerdir.

CT kortikal kemiğin incelenmesi için daha üstündür. Orofarengeal tümörlerde uzak metastaz ihtimali daha fazladır, bu yüzden uzak metastaz alanları belirlenmelidir.

MRI tümörün diğer yumuşak dokulara yayılımını daha iyi gösterir ve primer tümörün evrelemesi için daha uygundur. Gadolinium verilmesi sinir invazyonunu gösterebilir.

Hastaların %60 ı lenf nodu tutulumu ile başvurur, ancak kontralateral yayılım tümör orta hattı geçmediği sürece nadirdir. Bilateral ve kontralateral lenf nodlarının tutulması riski %15 tir.

Tablo 5.Orofarengeal kanserlerin TNM sınıflaması

T1: <2cm
T2: ≥2cm-4cm e kadar
T3: ≥4 cm
T4a larenks, dilin derin ve extrinsek kasları, medial pterigoid, sert damak, mandibula
T4b: lateral pterigoid kas, pterigoid plate, lateral nazofarenks, kafa tabanı, internal karotis arter

Prognoz

Tablo 6 Orofarengeal kanserlerde 5 yıllık sağ kalım oranı

Evre	Survival %
1	57
2	54
3	43
4	30

AJCC 2002 den alınmıştır.

2.4 Hipofarenks Kanserleri

Hipofarenks hyoid kemik düzeyinde ariepiglottik folddan başlayarak larenks ile ilişkili olarak posterolaterale ilerler, krikoid kıkırdagın altına uzanır.

Tanı ve evreleme

İndirekt laringoskopi ile priiform fossa ve posterior farengeal duvardan kaynaklanan tümörleri görmek mümkündür, ancak post krikoid alanın görülmesi zordur. Bununla beraber larenksin anteriora doğru yer değiştirmesi, tükrük birikimi ve vokal kord ödemi görülebilir.

Servikal nodları ve lareneal krepatasyonu değerlendirmek için boynun palpasyonu yapılır.(krepatasyonun olmaması larengial tutulum olduğunu düşündürür). Primer tümörün boyuna yayılımı sonucu boyunda kitle görülebilir, lenfadenopatinin aksine yutma ile hareket eder.

Lateral filmler prevertebral alanın genişlemesini, larenksin anteriora doğru yer değiştirmesini ve tiroid kartilaj destruksiyonu gösterebilir.

Özellikle inferior alan lokal yayılımı (trakea invazyonu özefagus yayılımı gibi) göstermek için mikrolaringoskopi, özefagoskopi, bronkoskopi ve biyopsi gereklidir.

CT tiroid kartilaj tutulumunu göstermekte daha iyi iken, MRI yumuşak doku dansitelerini göstermede üstündür.

Hipofarenks tümörlerinde diğer baş boyun tümörlerine göre uzak metastaz insidansı daha fazladır. (% 80 Akciğer, % 35 mediastinal, %30 karaciğer, %30 kemik)

Boyunda palpe edilen kitle extranodal yayılım, 3 den fazla lenf nodu varsa uzak metastaz riski fazladır. Bu durumlarda akciğer, karaciğer ve kemik görüntülemesi yapılmalıdır.

Hastaların 2/3 ünde tanıda lenf nodları pozitifdir (özellikle düzey 2-4 de, düzey 1 ve 5 ler nadiren tutulum, apikal priform fossa tümörleri veya postkrikoid primerlerde düzey 6 nodlar tutulabilir).

Klinik N0 olan hastalarda boyun disseksiyonu sonrası saptanan okkult lenf nodu metastazı %40 dır.

Tablo:7 Hipofarenks kanserlerinin TNM klasifikasyonu

Evre Tanımlama
T1 <2cm,tek alanda sınırlı
T2 $\geq$ 2cm-4cm e kadar veya birden fazla alanda
T3 $\geq$ 4 cm veya hemilarenks fiksasyonu
T4a Tiroid/krikoid kıkırdaklar, hyoid kemik, tiroid bezi, özefagus, orta hat yumuşak doku
T4b prevertebral fasya, karotis arter, mediastinal yapılar
N1 ipsilateral tek <3cm
N2a ipsilateral tek $\geq$ 3 cm-6 cm e kadar
N2b ipsilateral multiple, < 6cm
N2c bilateral, kontralateral< 6cm
N3 $\geq$ 6cm

Hipofarengeal kanserlerin tedavisi

T1

Evre T1 nadirdir. Tedavi seçenekleri şunlardır.

-Konservatif cerrahi: operasyon laringoskopi ile kolaylıkla görülebilen küçük lezyonlarda uygulanır.

-Parsiyel faringolarinjektomi: larenksin yarısı ve hipofarenksin yarısı, hyoid kemik, tiroid ala, aritenoid, epiglot, ariepiglottik foldlar ve yalancı kordlar etkilenen tarafta çıkarılır.

-Radikal radyoterapi

Yukarıdaki seçenekler arasında kıyaslama yapmak için yeterli çalışma yoktur.

T2-4

Optimal lokal kontrol, cerrahi ve postoperatif radyoterapi ile sağlanır. T3-4 tümörlerinin cerrahisi larenjektomi gerektirir. Cerrahinin relatif kontrendikasyonları prevertebral fasya ve karotis tutulumudur.

Nodal Hastalığa Yaklaşım

Eğer hasta cerrahi ile tedavi ediliyorsa düzey 2-4 nodları içeren selektif lenf nodu disseksiyonu yapılmalıdır. Postkrikoid alan,priform fossanın apikal kısmı tutulmuşsa düzey 6 nodlarda çıkarılmalıdır. Orofarengeal tutulum varsa 1.seviyedeki lenf nodlarında çıkarılmalıdır.

Sentral bir tümör varsa bilateral boyun disseksiyonu önerilir.

Erken lezyonlarda ve medikal inop hastalarda eşzamanlı kemoterapi ile beraber radyoterapi verilebilir. Erken lezyonların tedavisinde yayılımın olduğu ilk nodlarda tedavi edilmelidir.

Cerrahi tedavi

Erken posterior duvar ve priform fossa tümörlerinde endoskopik rezeksiyon ve iyi fonksiyonel sonuçlar verebilir.

Seçilmiş hastalarda parsiyel farenjektomi ve/veya parsiyel larenjektomi uygun olabilir. Daha ileri hastalıkta faringolarenjektomi ve oluşan defektin serbest jejunal transfer veya gastrik pull up ile kapatılması gerekir.

Prognoz

Tablo:8 Hipofarenks kanserlerinde prognoz

Evre	Sağkalım %
1	41
2	36
3	36
4	20

AJCC 2002 den adapte edilmiştir.

2.5 Nazofarenks Kanserleri

Nazofarenksin tümör tipleri

-Keratinize squamoz cell karsinom

-Nonkeratinize karsinom

-Undifferansiye, lenfoid infiltrat ile ilişkili tümörler, bu nedenle lenfoepitelyoma olarak adlandırılırlar.

Diğer tümör tipleri lenfoma, plazmositom, adenokarsinomlardır.

Nazofarenks anatomisi

Posterosüperior duvar sert-yumuşak damak birleşim düzeyinde, kafatası tabanına uzanır. Lateral duvar Rosenmüller fossasını içerir.İnferior duvar yumuşak damağın superior yüzeyinden oluşur.Tümörlerin çoğu lateral duvarda veya çatıda görülür.

İnsidans ve epidemiyoloji

Nazofarenks karsinomu batı dünyasında daha az görülür, Birleşik Krallıkta insidans 100,000 de 0-4 dür. Çinin güneyinde ise insidans 50 kat daha fazladır.

Risk faktörleri ve etyolojisi

Diet, viral ajanlar ve genetik yatkınlığıda içeren pek çok risk faktörü vardır. Endemik bölgelerde tanımlanan risk faktörleri tuzda konserve balık ve etin pişirilmesi sonucu ortaya çıkan nitrosaminler ve Epstein Barr virüs (EBV) dir.

Klinik

Semptomlar nadiren nazofarenksin kendisi ile ilişkilidir, daha çok lokal ve lenf nodu yayılımından kaynaklanır.

- Nazal tıkanıklık
- iletim tipi sağırılık, kulak çınlaması
- Kraniyal sinir felçleri
- Servikal lenfadenopati(özellikle posterior üçgende)
- %80 hastada servikal lenf nodları palpe edilir. % 50 sinde ise bilateralidir.

Tanı ve evreleme

-Burun anterior rinoskopi ile değerlendirilir, postnazal bölgenin görüntülenmesi için posterior rinoskopi ve nasoendoskopi yapılır.

-Timpanik membran değerlendirilmelidir, eğer normal değilse östaki tüp disfonksiyonu ve obstrüksiyonu düşündürür.

-İşitme kaybı için duyma testleri yapılmalıdır.

-kranial sinirler değerlendirilmelidir.

Görüntüleme yöntemleri

Anestezi altında direkt endoskopi ve biyopsi yapılmalıdır. Eğer hasta sadece servikal lenfadenopati ile başvurduysa ve nazofarengeal lezyon yoksa, nazofarenksten kör biyopsiler alınmalıdır.

Boyundaki servikal lenf nodları Ultrasonografi (US) ve İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (İİAB) ile değerlendirilmelidir. Primer hastalığın yayılımı için CT veya MRI yapılmalıdır. MRI primerin değerlendirilmesi için daha uygundur. Tümörün hacminden

çok tümöral infiltrasyonun derinliği prognostik önem taşır. CT kafa tabanı ve kortikal kemik erozyonunu göstermede yararlı iken, MRI kemik iliği tutulumunu gösterebilir.

Uzak metastaz bölgeleri olan akciğer, mediasten, kemik ve karaciğer görüntülenmelidir. İlk tutulan lenf nodları parafarengeal ve retrofarengeal nodlardır. Bilateral nodlar prognozu etkilemez.

Nazofarenks kanserlerinde tedavi

-Cerrahi: Histolojik tanı için örnek almak dışında nazofarengeal kanserlerin ilk tedavisinde cerrahinin yeri yoktur. Cerrahi servikal nodlarda parsiyel cevabı olan, nodal relaps veya lokal rekürrens gösteren hastalarda düşünülmelidir. Primer alanda rekürrens olmadan boyundaki lenf nodlarında relaps nadirdir.

Radyoterapi

Radyoterapi 1.tedavi seçeneğidir, genellikle kemoterapi ile beraber uygulanır, primer alan ve boyuna uygulanır.

Kemoterapi

Hastaların performansı ve renal fonksiyonları iyi olmalıdır. Kemoterapi öncesi GFR (glomeruler filtrasyon hızı) ölçümü, odyogram karaciğer, böbrek fonksiyon testlerine bakılmalıdır. Genellikle kullanılan kemoterapi rejimleri bunlardır:

-Radikal EBRT öncesi 2 kür neoadjuvan cisplatin ve 5 flourasil (5-FU). EBRT daha sonra eşzamanlı cisplatin ile beraber verilebilir. 2 kür neoadjuvan tedavi sonrası bu rejimle iyi parsiyel/ tam klinik yanıt elde edilebilir.

-Eş zamanlı kemoradyoterapi

-Eş zamanlı kemoradyoterapi sonrası 3 kür adjuvan cisplatin ve 5 FU 28 günde bir.

Metastatik hastalık için cisplatin- 5FU belirgin semptom kontrolü sağlayabilir. Klinik yanıt hızla sağlanır, ancak tedavi bitiminde erken relapslar görülür.

Prognoz

Tablo:9 Nazofarenks kanserlerinde 5 yıllık sağkalım oranları

Evre	Sağkalım%
1	63
2	52
3	56
4	39

AJCC 2002 den adapte edilmiştir.

2.6 Maxiller antrum ve diğer paranazal sinüs tümörleri

Maxiller sinüs anatomisi

Maxiller sinüs üst kısmında orbita tabanı ile ilişkilidir. Medial duvar ile nazal kaviteden ayrılır, anterior duvar yanağın altında uzanır. Tabanı maxillanın alveolar kısmı ve sert damak tarafından oluşturulur. Posterior da pterigoid ve pterigopalatin fossa bulunur.

Patolojisi

En sık görülen tipi squamoz kanserlerdir ve bazı vakalar nikel maruziyeti ile ilişkilidir. Bu tümörler ensık maxiller sinüsten, daha sonra nazal kavite, etmoid ve sfenoid sinüslerden köken alır. Adenokarsinomlar odun talaşı ile ilişkili olabilir. Adenoid kistik karsinomlar yaygın perinöral infiltrasyon yapabilir.

Klinik

Maxiller sinüs tümörleri genellikle lokal evrede tanı alır. Semptomlar şunlardır;

- Burun kanaması veya burun tıkanıklığı
- Yüzde şişlik
- Diş bozuklukları ve diş kaybı
- Görme bozukluğu (anormal oküler hareket veya proptozise bağlı)

-Yüzde ağrı

-Trismus (hastalığın posteriora yayılımı ile pterygoid fossa tutulumuna bağlı)

-Hastaların %15 inde tanı anında lenf nodları pozitifdir.

Tanı ve evreleme

Klinik değerlendirme: gingivobukkal aralık, damakların muayenesi, yüzdeki şişliklerin muayenesi, infraorbital sinir tutulumuna bakılması, nazal kavitenin muayenesi ve çene hareketlerinin değerlendirilmesini içermelidir.

Kemik detaylarının değerlendirilmesinde,(kanser yalnız sinüste mi sınırlı yoksa kemiğe invaze oluyor mu?) CT görüntüleme değerlidir. İnflame mukoza ve biriken sekresyonlar CT de benzer görüntülere yol açarak yanlışlıkla tümör olarak değerlendirilebilir.

MRI tümör dokusunu sekresyonlardan ve çevre yumuşak dokudan ayırmada CT den üstündür. Kafa tabanı invazyonunun, intrakranial ve perinöral yayılımın gösterilmesinde de yardımcıdır.

Biyopsi en az invaziv, iyi görüntülemeye izin veren ve tümörlü dokuyu ve çevre dokunun yapısını en az değiştiren yöntemle alınmalıdır.

Tablo 10 : Maxiller sinüs kanserlerinde evreleme

Evre Tanımlama
T1 mukozaya sınırlı
T2 kemik destrüksiyonu, sert damak, nazal meatus ortası
T3 posterior kemik duvarının tutulumu, subkutanöz doku, orbitanın tabanı ve medial duvarı
T4a anterior orbita, yanak cildi, pterygoid plate, infratemporal fossa, kribriform plate, Sfenoid/frontal sinüs
T4b orbital apex, dura, beyin, orta kranial fossa, nazofarenks, klivus
N1 ipsilateral tek < 3cm
N2a ipsilateral tek $\geq$ 3cm-6cm e kadar
N2b ipsilateral multiple < 6cm
N2c bilateral, kontralateral < 6cm
N3 $\geq$ 6cm

Tedavi yaklaşımları

Hastalık tipik olarak lokal ileri evrede tanı aldığından, hastanın performansı iyi, komorbiditesi az ve cerrahiye bağlı fonksiyonel değişiklikler ile başa çıkabilir durumda ise kombine tedavi tercih edilmelidir.

Cerrahi tedavi

Çeşitli maxillektomi operasyonları mevcuttur. (medial, subtotal, total, genişletilmiş). Maksillektomi hastalığın yayılımına bağlı olarak orbital exenterasyon ve kraniofasiyal rezeksiyon ile kombine edilebilir. Oluşan defekt obturator veya serbest flap ile kapatılmalıdır.

Radyoterapi

Hedef hacmin ve çevredeki kritik yapıların şeklinin tam belirlenebilmesi için 3D konformal RT gereklidir.

Prognoz

Tablo 11 Maxiller sinüs kanserlerinde 5 yıllık sağ kalım oranları

Evre	Sağkalım%
1	60
2	50
3	46
4	31

AJCC 2002 den adapte edilmiştir.

2.7 Burun ve nazal kavite tümörleri

Nazal kavitenin anatomisi

Nazal kavite üst solunum yollarının en üst kısmıdır. Superiorda etmoid sinüs ve inferiorda sert damakla komşudur. Lateral duvarı aynı zamanda maksiller sinusun medial duvarıdır ve nazolakrimal kanal ve kemikleri içerir. Sfenoid sinüs posterior ve superiorda ve nazofarenks direkt olarak posteriorda yer alır.

Patolojisi

En yaygın tip squamoz kanserlerdir. Diğerleri adenokarsinomlar, mukozal melanom, olfaktor nöroblastomlardır (olfaktor nöroblastom nazal kavitenin superiorundan kaynaklanan nöroendokrin bir tümördür). Lenfatik drenaj submandibüler ve üst derin servikal nodlara olur.

Klinik

Nazal kavitenin kanserleri belirgin bir büyüklüğe ulaşana kadar tanı almazlar. Semptomları şunlardır;

- Burunda tıkanıklık veya akıntı
- Epistaksis
- Lokal ağrı
- Sinuzit

-Diş etleri veya damakta şişlik, diş kaybı, hastalık inferiora yayılıyorsa dişlerin kapanmasında bozukluklar.

-Lateral yayılıma bağlı pterigoid kas tutulmuşsa trismus

Tanı ve evreleme

Hastalığın posteriora yayılımını göstermek için kesitsel görüntüleme yapılmalıdır.

Tablo 12.Burun ve paranazal kavite tümörlerinde TNM sınıflaması

Evre Tanımlama
T1 1 alanda
T2 2 alanda veya bitişik nazoetmoid alanda
T3 orbita tabanı/medial duvarı, maksiller sinüs, damak, kribriform plate
T4a orbitanın anterioru, burun/yanak cildi, anterior kranial fossa(minimal) pterigoid plate, sfenid/frontal sinus
T4b orbital apex, dura, beyin, orta kranial fossa, nazofarenks, klivus
N1 ipsilateral tek < 3cm
N2a ipsilateral tek $\geq$ 3cm-6cm e kadar
N2b ipsilateral multiple,< 6cm
N2c bilateral, kontralateral< 6cm
N3 $\geq$ 6cm

Cerrahi tedavi

Nazal septum ve lateral nazal duvarı tutan ancak anterior kafa tabanına yayılmayan kanserlerde lateral rinotomi yapılabilir. Olfaktor nöroblastomların çıkarılmasında kraniyofasial rezeksiyon yapılabilir, prosedüre hastalığın yayılımına bağlı olarak maxillektomi ve orbital exenterasyon eklenebilir.

Nazal iskelet ve burun dorsal yüzüne yayılan tümörler için total rinektomi gerekir. Çoğunlukla burna bir flapla rekonstrüksiyon zordur ve kötü kozmetik sonuçlara yol açar. Protez kullanmak genellikle daha iyi bir rehabilitasyon seçeneğidir.

Radyoterapi

Genellikle yalnız primer alan ışınlanır. Hastalık yalnız external burunda sınırlı ise bu alanlar genellikle ışınlanmaz, çünkü tutulum riski yalnız %15 dir.

2.8 Tükrük bezi kanserleri

Epidemiyoloji ve anatomi

Majör tükrük bezleri, parotis, submandibular ve sublingual bezlerdir. Minor tükrük bezleri küçüktür ve aerodigestif sistemin üst kısmında bulunur. En yüksek oranda bulunduğu yerler sert damak, nazal kavite ve oral kavitedir.

Tümörler en çok parotiste görülür, ancak bunların % 20 si maligndir. Malignite insidansı submandibuler (%50 den fazlası malign), sublingual ve minör bezlerde daha fazladır.

Tükrük bezi tümörleri epitelyal baş boyun tümörlerinin % 7 sini oluşturur. İnsidansı 1/100000 dir.

Patoloji

Histolojik tipler ve klinik davranışları çok çeşitlidir. Malign tümör tipleri şunlardır;

-Adenoid kistik karsinom ensık görülen tiptir, majör bezlerden en çok minör tükrük bezlerinde görülür.

-Mukoepidermoid karsinom(majör bezlerdeki ensık tümör %4-9)

-Acinik cell karsinom(parotis tümörlerin %30)

-Adenokarsinom

-Lenfoma

-Tükrük kanallarının kanseri

-Pleomorfik adenomdan kaynaklanan kanserler

-Squamos kanserler

-Küçük hücreli ve undiferansiye karsinomlar

Klinik

Benign ve malign tümörleri klinik olarak ayırmak mümkün değildir. Bununla beraber ağrı, hızlı büyüme fasiyal sinir tutulumu, tümörün immobil olması, trismus ve nodal tutulum maligniteyi düşündürür.

Tanı ve evreleme

İnce iğne aspirasyon sitolojisi vakaların %90'ında benign-malign ayırımı için yeterlidir. Major tükrük bezi tümörlerinde tümör ekiminden korunmak için açık biyopsiden kaçınılmalıdır.

Ultrasonografi ve görüntüleme eşliğinde İİAB önerilir. CT de diş dolguları artefaktlara yol açabilir, bu nedenle MRI daha iyi bir seçenektir. Tümörün hangi lobdan kaynaklandığı, fasiyal sinir tutulumu ve ekstraparankimial yayılım önemlidir.

Tablo 13. Tükrük bezi tümörlerinde TNM sınıflaması

Evre Tanımlama
T1 < 2 cm extraparankimial yayılım yok
T2 $\geq$ 2cm-4cm e kadar extraparankimial yayılım yok
T3 $\geq$ 4cm veya extraparankimial yayılım
T4a cilt, mandibula, pterigoid plate, fasiyal sinir tutulumu var
T4b kafatası pterigoid plate, karotis arter tutulumu var
N1 ipsilateral tek < 3cm
N2a ipsilateral tek $\geq$ 3cm-6cm e kadar
N2b ipsilateral multiple, < 6cm
N2c bilateral, kontralateral < 6cm
N3 $\geq$ 6cm

Tedavi

Tümörün yayılımı tedavi seçimini etkileyen en önemli faktördür. Tümör lokalizasyonu da önemlidir, örneğin ulaşılması güç bir lokalizasyondaki borderline rezektabl tümörler radikal radyoterapi ile tedavisi önerilir. Buna örnek sinüs içinde kafatabanına bitişik minör tükrük bezi tümörleridir.

Cerrahi

-Derin lob ve fasyal sinir tutulumu yoksa yüzeysel parotidektomi yapılabilir.

-Derin lob tutulmuşsa total parotidektomi endikedir. Direkt tutulum yoksa fasyal sinir korunabilir. Perinöral yayılım ihtimali nedeniyle adenoid kistik karsinomlarda da total parotidektomi yapılmalıdır.

-Klinik veya radyolojik lenf nodu tutulumu varsa, tümör lokal ileri evrede, yüksek gradeli adenokanser, squamoz veya undifferansiye kanser mevcutsa boyun disseksiyonu yapılmalıdır.

Postoperatif radyoterapi endikasyonları

-İnoperabl tümörler

-Pozitif veya yakın cerrahi sınırlar

-İleri evre, cilt veya kemik tutulumu, perinöral yayılım

-Rezidüel hastalık

-Pozitif lenf nodları

-Rekürrens

-Adenoid kistik tip

-Tümör fasyal sinire çok yakınsa ve sinir bu alanda korunmuşsa

-Pleomorfik adenomlar için tümör tam çıkarılmamışsa veya cerrahi sınırdaki tümör bütünlüğü bozulup dağılmışsa veya lokal rekürrens tümörlerin rezeksiyonu sonrasında radyoterapi düşünülebilir. Genç hastalarda bu benign lezyon için radyoterapi planlanırken rekürren olma riski ile RT nin riski, ikincil maligniteleri içeren morbidite riski göz önünde bulundurulmalıdır.

Tablo 14. Tükrük bezi kanserlerinde 5 yıllık sağkalım oranları

Evre	sağkalım %
1	86
2	66
3	53
4	32

AJCC 2002 den adapte edilmiştir.

2.9 Orta kulak kanserleri

Kulak anatomisi

Dış kulak yolu 2,5 cm uzunluğundadır. Dış kısmı kıkırdak, iç kısmı kemik yapılardan oluşur. Orta kulak timpanik membran ile iç kulak arasında yer alır. Kulak kemikçikleri ve semisirküler kanalları içerir ve posteriorunda mastoid hava boşluğu ile ilişkilidir.

Yayılım medialde iç kulak, fasyal sinir, anteriorunda parotis, superiorunda ortakranial çukur, posteriorunda mastoid ve lateral kulak yoluna doğru olur.

Klinik

- Kulak, parotis, mastoid alan ve postnazal boşluk muayene edilmelidir.
- Kranial sinir fonksiyonları değerlendirilmelidir.
- Servikal ve fasyal nodlar palpe edilmelidir.

Tanı ve evreleme

- Genel anestezi altında muayene ve biyopsi yapılmalıdır.
- Temporal kemiğin değerlendirilmesi için CT tercih edilir.
- Yumuşak doku yayılımını göstermede MRI, CT den üstündür.
- UICC veya AJCC tarafından kabul gören bir evrelendirme sistemi yoktur.

Tedavi

Cerrahi ve postoperatif radyoterapi lokal kontrolu sağlanmasında en iyi tedavi seçeneğidir. Gerekli prosedür lokal yayılma göre değişir. Lateral temporal kemik rezeksiyonu (dış kulak yolunun kıkırdak ve kemik kısımlarının, timpanik membranın, malleus ve inkusun çıkarılması) ile beraber mastoidektomi, parotidektomi ve boyun disseksiyonu gerekebilir.

Postoperatif radyoterapi cerrahi sınırların pozitif veya yakın olduğu ve perinöral invazyon olduğu durumlarda endikedir. Bu bulgulara cerrahi sınırların rezeksiyonundaki limitasyonlar nedeniyle sık rastlanır. Sonuç olarak vakaların çoğunda postop radyoterapi ihtiyacı vardır.

Prognoz

5 yıllık survival % 30 dur.

2.10 Primeri bilinmeyen servikal lenf nodu tutulumu

Bu durum servikal lenf nodlarında squamoz kanser saptanması ancak üst aerodigestif sistemde primer bölgenin saptanamamasıdır. Baş boyun kanserlerinin %5 ini oluşturur. Vakaların % 40-50 sinde üst aerodigestif sistem muayenesi ile primeri saptanabilir.

Klinik

Hasta boyunda kitle ile prezente olur.

Tanı ve evreleme

Panendoskopi ve postnazal bölge, tonsiller veya dil kökünden biyopsiler alınması gereklidir (bilateral tonsillektomi de yapılabilir). Vakaların üçte birinde dil kökü veya tonsil tümörü saptanır.

CT ve /veya MRI ile potansiyel primer bölgeler görüntülenir. Primerin bulunmasında 18 FDG-PET görüntülemeye kullanılabilir.

Spesifik bir TNM sınıflaması yoktur. Genel olarak lenf nodları diğer baş boyun tümörlerindeki gibidir.

Tedavi

Servikal nod İİAB de squamoz kanser saptanırsa, baş boyun diseksiyonu endikedir. Eğer boyun diseksiyonu spesmeninde N1 hastalık varsa, kötü prognostik faktörlerin yokluğunda sadece izlem yeterlidir (örneğin ekstrakapsüler yayılım).

Eğer patolojisinde N2, N3 hastalık varsa postoperatif radyoterapi gereklidir. Sadece ipsilateral boynun veya beraber potansiyel okkult mukozal primer alanlarının ışınlanmasına karar vermek önem taşır.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamıza Mart 2003-Ekim 2012 yılları arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalına başvuran 930 hasta içerisinde baş-boyun bölgesine yerleşim gösteren malign tümörlü 198 hastanın dosyası geriye dönük olarak incelendi. Çalışmaya baş-boyun bölgesinde olan lenfomlar, tiroid karsinomları ve cilt tümörleri dahil edilmedi. Hastaların demografik, klinik ve histopatolojik verileri hasta dosya ve hastane kayıtları incelenerek elde edildi.

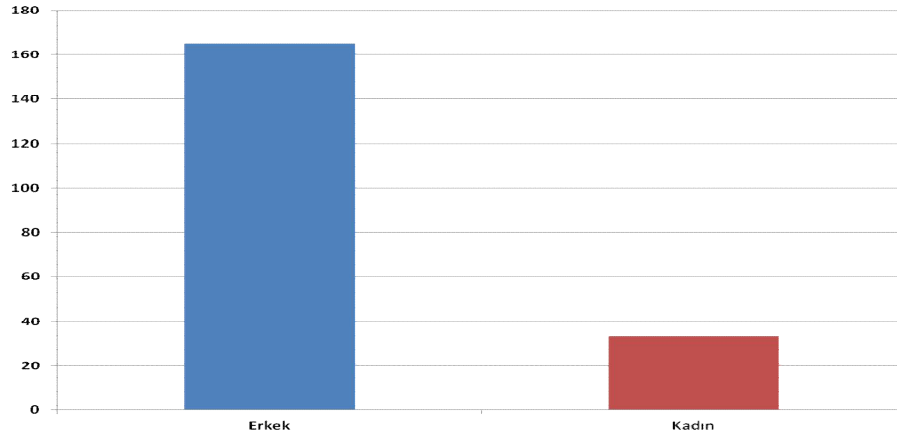
Tüm hastalar için kimlik sorgulama sisteminde hastaların yaşayıp yaşamadıkları öğrenilerek kaydedildi. Hastaların yaşı >58 (ortanca değer) olanlar bir grup, ≤ 58 olanlar diğer bir gruba ayrılarak sağkalım açısından analiz edildi. Hastaların yaşadıkları yer il, ilçe ve köy olarak ayrıldı. İlçe ve köyden gelenler kırsal kesim olarak kabul edilip, il merkezlerinden gelenlerle birlikte iki ayrı grup oluşturularak sağkalım açısından analiz edildi. Hastaların eğitim durumunu okur yazar olmayanlar bir grup, okur yazar olan, ilköğretim mezunu, lise mezunu ve üniversite mezunları diğer bir grup oluşturularak iki ayrı grup halinde sağkalım açısından analiz edildi. Hastaların tümör çapı ≤ 3.5 cm (ortanca değer) olanlar bir grup, >3.5 cm olanlar diğer bir grup oluşturularak sağkalım açısından analiz edildi. Hastaların tümör histopatolojisi yassı hücreli olanlar bir grup, adenokanser ve diğerleri, yassı hücreli olmayan olarak diğer bir grup oluşturularak sağkalım açısından analiz edildi.

Hastalar TNM tümör evreleme sistemine göre lokal ve lokal ileri evrede olanlar bir grup, metastatik evre diğer bir grup oluşturularak sağkalım açısından analiz edildi. Hastaların PET de Suvmax değeri > 11 (ortanca değer) olanlar bir grup, ≤ 11 olanlar diğer bir grup oluşturularak sağkalım açısından analiz edildi. Hastaların performans durumu başvuruda Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) skorlama sistemine göre değerlendirildi. ECOG 0 ve 1 olanlar bir grup, ECOG 2, 3 ve 4 olanlar diğer bir grup oluşturularak sağkalım açısından analiz edildi.

Tüm veriler SPSS 18.0 veri tabanına yüklendi. Sıklık tablosu yanısıra, veriler ki-kare testi ve Mann-Whitney U testi kullanılarak analiz edildi. Sağkalım analizi için Kaplan-Meier yöntemi kullanıldı. P değerinin $< 0,05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

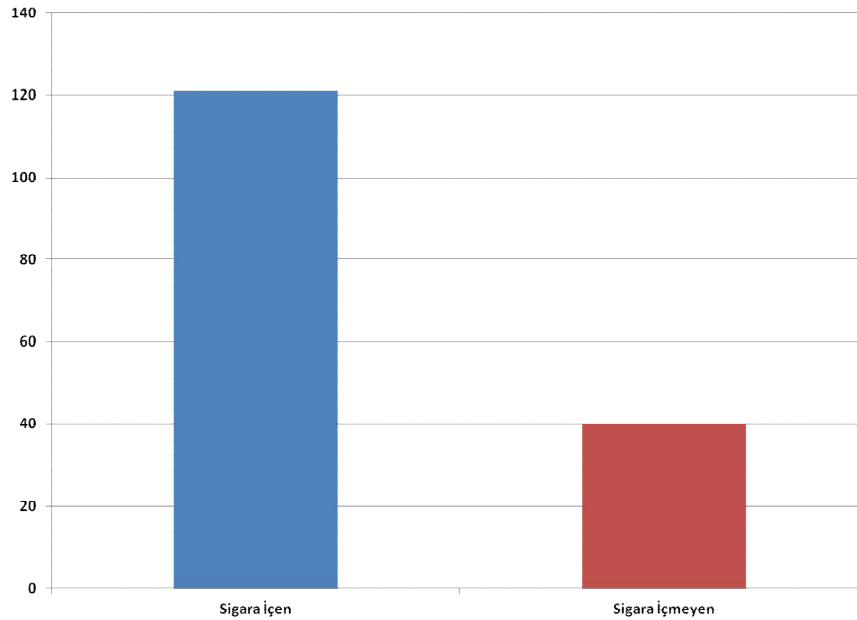
4. BULGULAR

Çalışmamıza Mart 2003 ile Ekim 2012 tarihleri arasında baş boyun kanserlerinden larinks, nazofarenks, orafarenks, hipofarenks, oral kavite, dudak, nazal kavite, sinüsler, tükürük bezleri kanserleri olmak üzere toplam 198 hasta çalışmaya alındı. Hastaların medyan yaş ortalaması 58 (13-94) di. Hastalarımızın 165 i (%83.3) erkek, 33 ü (%16.7) kadın idi.



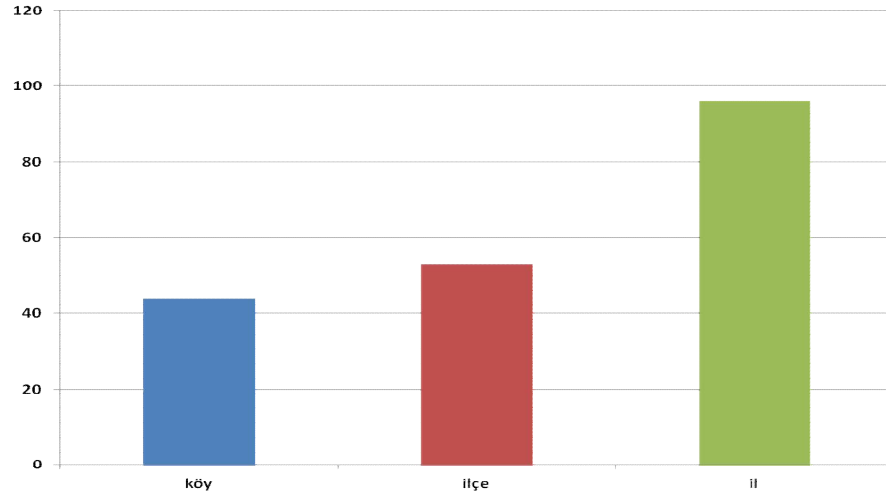
Şekil 1 Cinsiyet dağılım

Hastalarımızdan sigara içen kişi sayısı 121 (%75.2), sigara içmeyen kişi sayısı 40 kişi (%24.8) idi. Hastalarımızdan alkol kullanan sayısı 5 kişi (%3.5) idi.



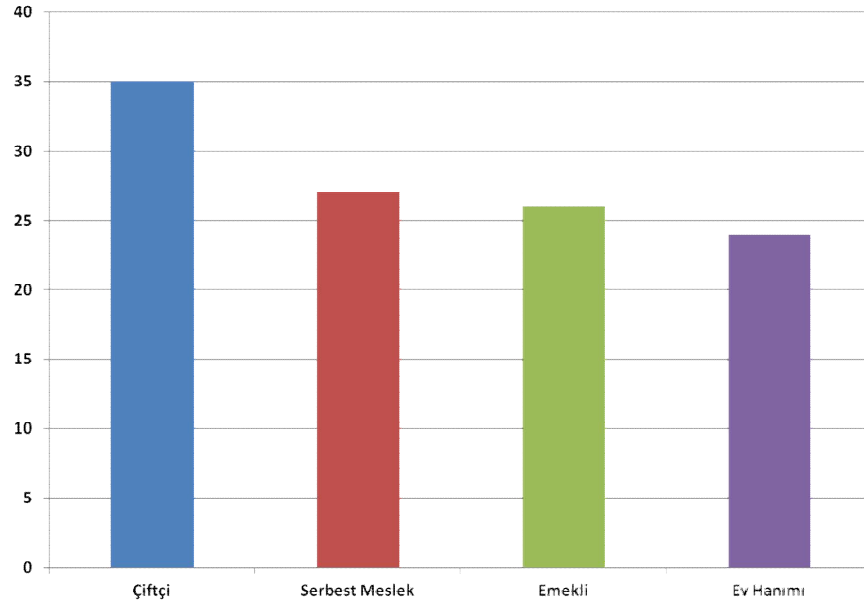
Şekil 2 Sigara kullanımı dağılım

Hastalarımızın 44'ü (%22) köyden, 53'ü (%26.6) ilçeden, 96'sı (%48) il merkezlerinden başvurmaktaydı.



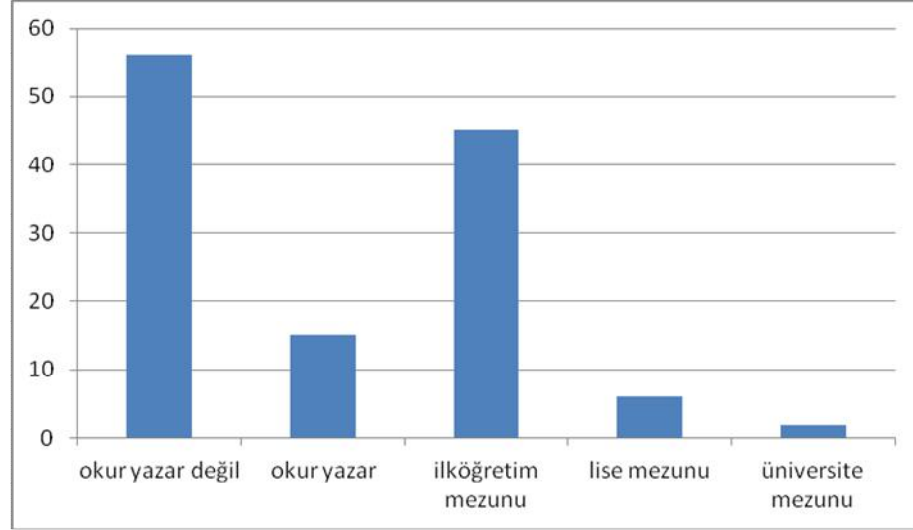
Şekil 3 il, ilçe ve köy dağılımı

Hastalarımızın meslek gruplarına baktığımızda 35 kişi (%17.6) çiftçi, 27 kişi (%13) serbest meslek, 26 kişi (%13) emekli, 24 kişi (%12.1) ev hanımı olmak üzere en fazla görülen meslek grupları idi.



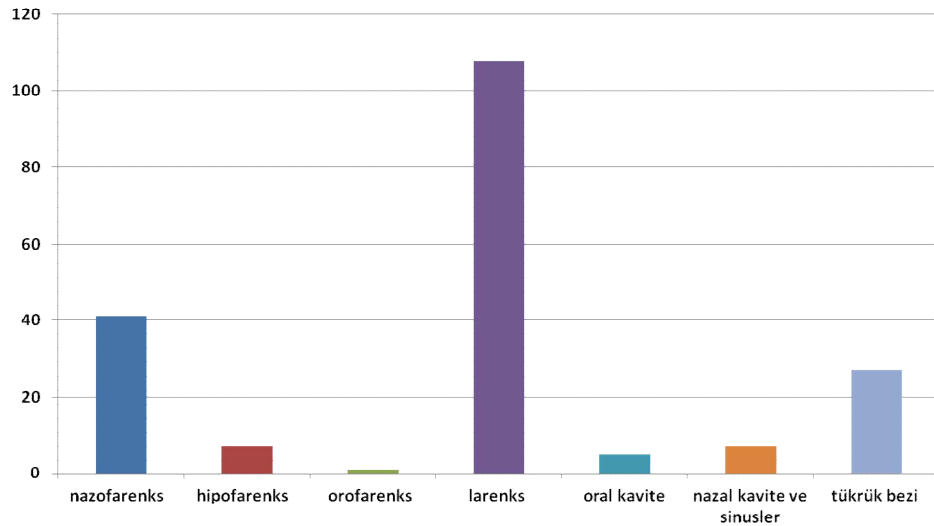
Şekil 4 Meslek grupları dağılımı

Hastalarımızın eğitim durumuna incelediğimizde 56 (%28.1)'sı okur yazar değil, 15'i (%7.5) okur yazar, 45 (22.6)'i ilköğretim mezunu, 6'sı (%2) lise mezunu, 2'si (%1) üniversite mezunu idi.



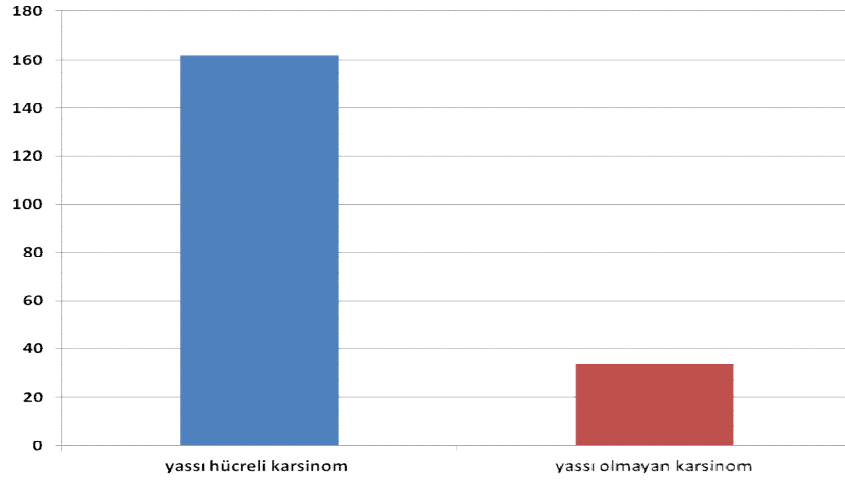
Şekil 5 Eğitim durumu dağılımı

Hastalarımızın 41'i (%20) nazofarenks, 7'si (%0.3) hipofarenks, 1 kişi(%0.005) orofarenks, 108'i (%54) larenks, 5'i (%0.025) oral kavite, 7'si (%0.3) nazal kavite ve sinusler, 27 si (%13.6) tükürük bezi lokalizasyonu ile başvurmuşlardı.



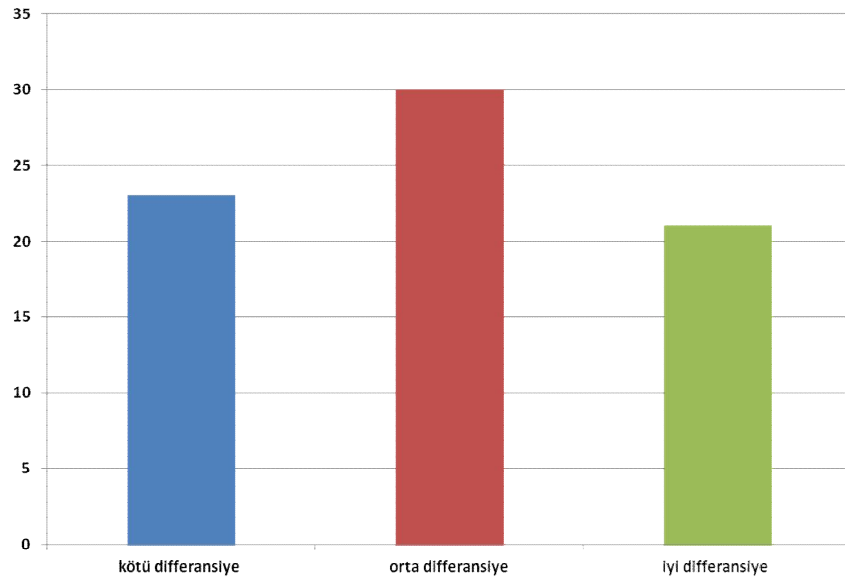
Şekil 6 Lokalizasyon dağılımı

Hastalarımızın 162'si (%81.4) yassı hücreli karsinom (ca), 34'ü (%17.1) yassı olmayan ca histolojisi mevcuttu.



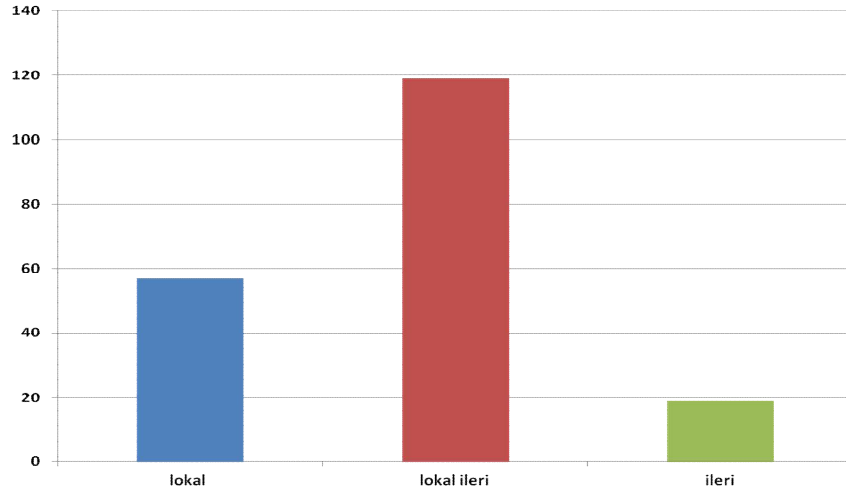
Şekil 7 Yassı hücreli dağılımı

Hastalarımızın 23'ü Az differansiye, 30'u orta differansiye, 21'i iyi differansiye tümörü mevcuttu.



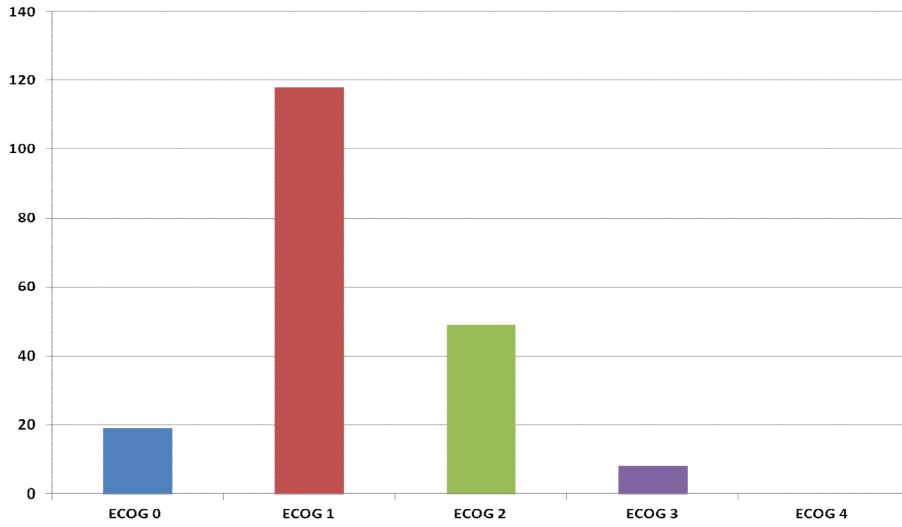
Şekil 8 Differansiasyon dağılım

Hastalarımızın 57'si (%28.6) lokal evre, 119'u (%59.8) lokal ileri, 19'u (%9.5) ileri evre tümörü mevcuttu.



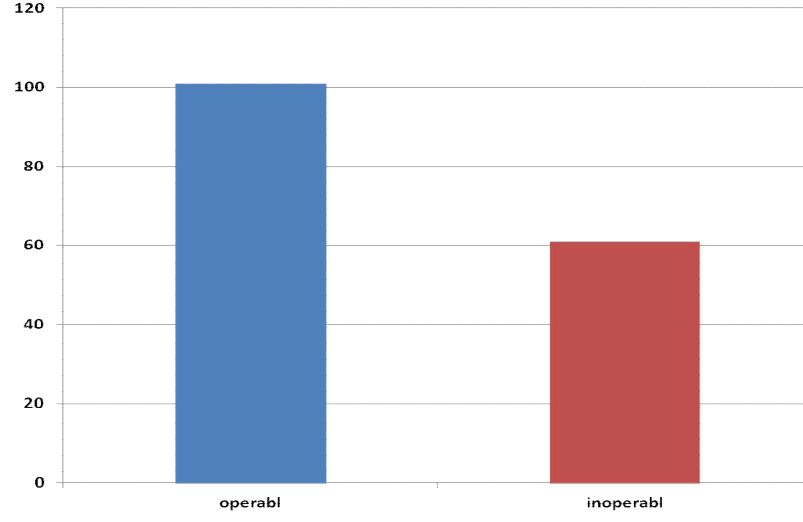
Şekil 9 Evre dağılımı

Hastalarımızın performans statüsü (ecog skoru) 0 olan 19 kişi (%9.5), 1 olan 118 kişi (%59.3), 2 olan 49 kişi (%24.6), 3 olan 8 kişi (%4) idi.



Şekil 10 ECOG dağılımı

Hastalarımız başvurduğunda ortalama tümör çapı 3.5 cm(1-10cm) idi. Hastalarımızın 101'i (%62.3) operabl, 61'i (%37.7) inoperabl idi.

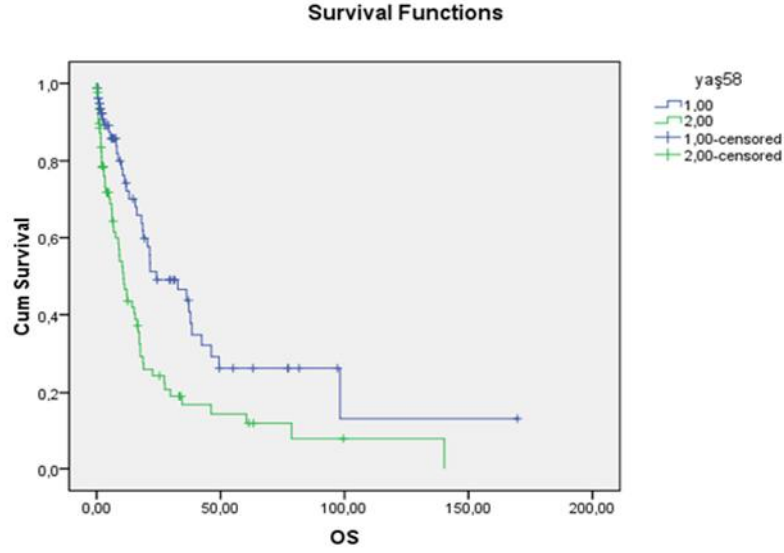


Şekil 11 Operabilite dağılım

Tablo -15 Baş-boyun kanserli hastaların klinikopatolojik ve demografik özellikleri

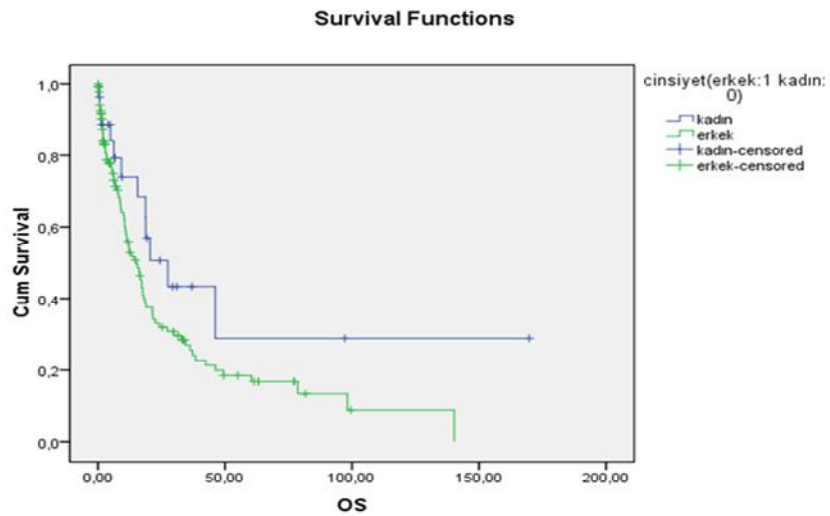
Hastaya ait özellikler	hasta sayısı	%
Erkek cinsiyet	16	83.3
Kadın cinsiyet	33	16.7
Sigara kullanımı	121	75.2
Alkol kullanımı	5	3.5
İlçe ve köyden başvuru (kırsal kesim)	97	51
Şehir merkezinde başvuru	96	49
Okur yazar değil	56	28
Okur yazar ve mezunlar	68	38
Performans ECOG 0-1 olanlar	137	69
Performans ECOG 2-3 -4 olanlar	57	29
Larenks yerleşimi	108	54
Nazofarenks yerleşimi	41	20
Tükrük bezi yerleşimi	27	14
Yassı hücreli karsinom	162	81
Yassı hücreli olmayan	34	17
Az differansiye	23	11
Orta differansiye	30	15
İyi differansiye	21	10
Lokal evre	57	29
Lokal ileri evre	119	60
Metastatik evre	19	10
Ortanca yaş	58 (13-94)	
Ortanca tümör çapı	3.5 cm (1-10 cm)	
Ortanca suvmax değeri	11 (3-58)	

Hastalarımızda ortalanca sağkalım 16.6 ay (%95 CI 12.6-20.7) idi. 58 yaş ve 58 yaşından küçük olanlarda ortalanca sağkalım 24.1 ay (%95 CI 6.96-41.4) iken, 58 yaşından büyük olanlarda ortalanca sağkalım 10.8 ay (%95 CI 7.5-14) idi. Hastalarımızın yaşa göre sağkalım oranlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ($p < 0.0001$).



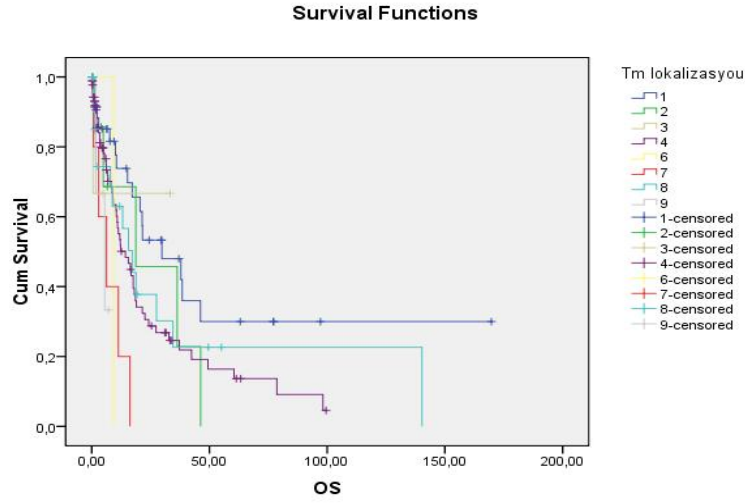
Şekil 12 Yaş ve sağkalım ilişkisi $p < 0.0001$

Erkek hastalarda ortalanca sağkalım 15.2 ay (%95 CI 10.4-20.012) iken kadın hastalarda 27.4 ay (%95 CI 12.3-42.67) idi. Hastalarımızın cinsiyete göre sağkalım oranlarında anlama yakın istatistiksel farklılık mevcuttu ($p = 0.09$).



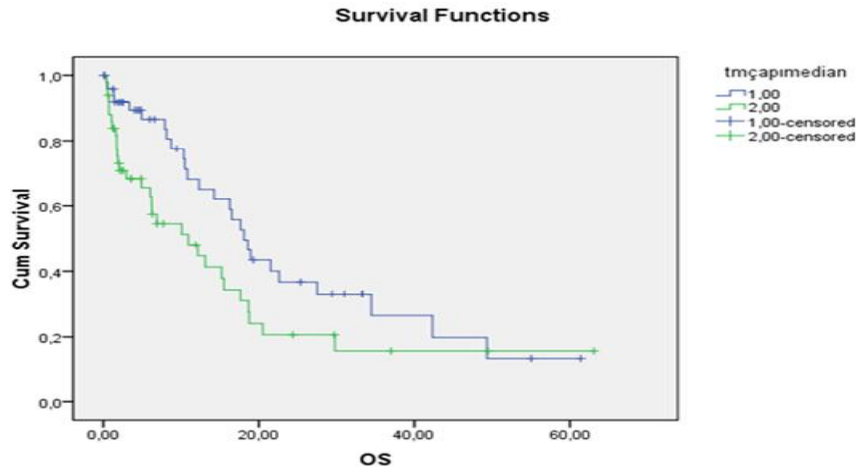
Şekil 13 cinsiyete göre sağkalım $p = 0.09$

Hastalarımızdan sağkalımı en iyi olan nazofarenks kanserleri idi. Nazofarenks kanserlerinde ortalanca sağkalım 29.7 ay (%95 CI 8.595-50.9) dı. Hastalarımızda sağkalımı etkötü olan nazal kavite ve sinüs tümörleri ortalanca sağkalım 6.2 ay (%95 CI 0.00-13.29) idi. Tümör lokalizasyonun sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ($p=0.038$).



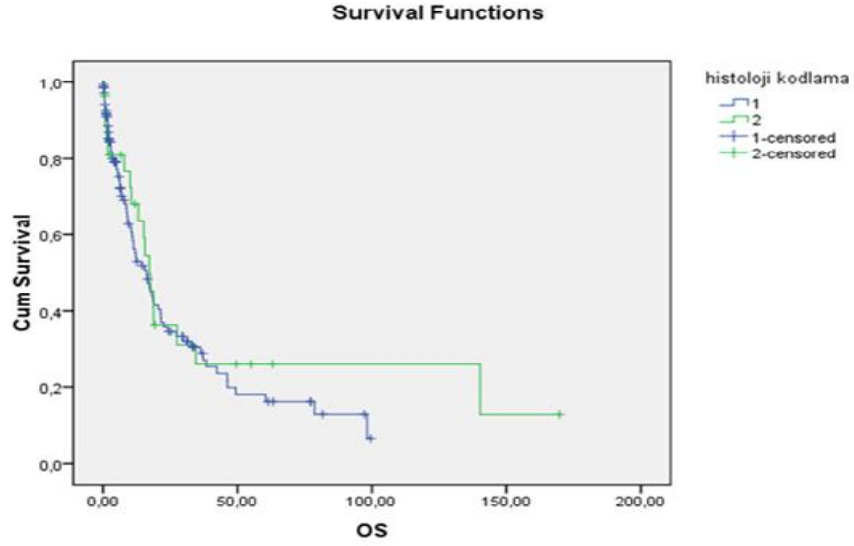
Şekil 14 Tümör lokalizasyonu sağkalım ilişkisi

Hastalarımızdan tümör çapı 3.5 cm ve altında olanların ortalanca sağkalımı 18.1 ay (%95 CI 14.79-21.4) iken, tümör çapı 3.5 cm üzerinde olanlarda ortalanca sağkalım 10.9 ay (%95 CI 3.6-18.2) idi. Hastaların tümör çaplarına göre sağkalım oranları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermekteydi ($p=0.039$).



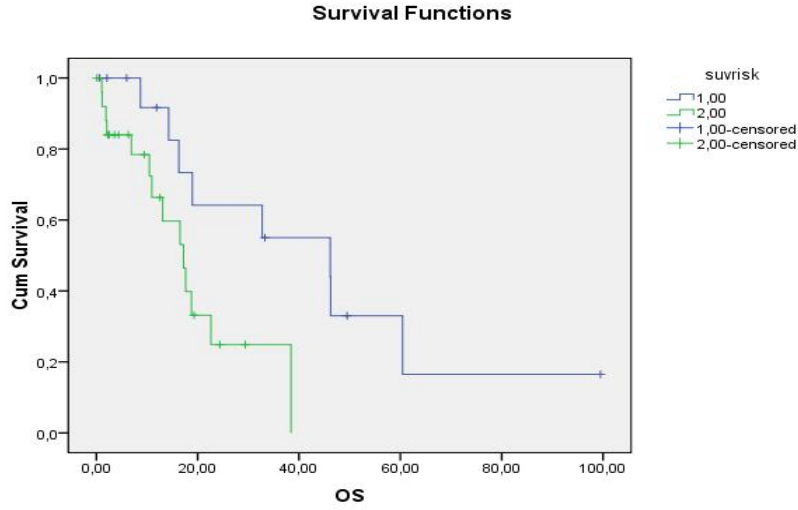
Şekil 15 Tümör çapına göre sağkalım $p=0.039$

Hastalarımızdan yassı hücreli histopatolojisine sahip olanlarda ortalama sağkalım 16.2 ay (%95 CI 2.72-10.9) iken, yassı hücreli olmayan histopatolojiye sahip hastalarda ortalama sağkalım 17.2 ay (%95 CI 1.989-13.316) idi. Hastalarımızda histolojik olarak yassı hücreli ve yassı hücreli olmayan arasında sağkalım oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0.444$).



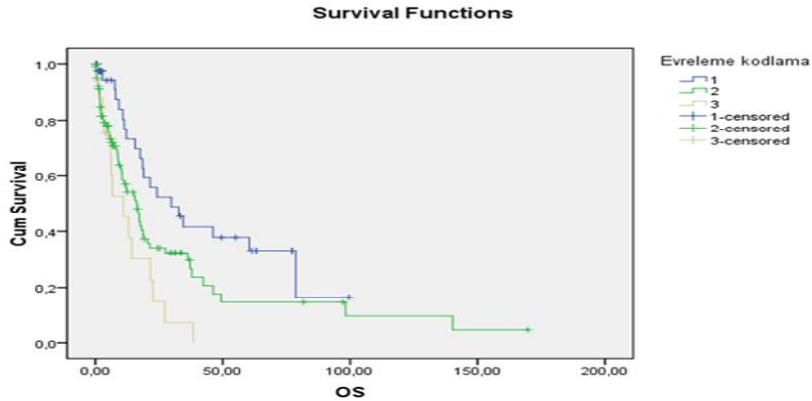
Şekil 16 Tümör histolojisi sağkalım ilişkisi $p=0,444$

Hastalarımızın PET de suvmax değeri 11 ve 11 in altında olanlarda ortalanca sağkalım 46.1 ay (%95 CI 9.118-83.203) iken, suvmax değeri 11 in üzerinde olanlarda ortalanca sağkalım 17.2 ay (%95 CI 11.76-22.67) idi. Hastalarımızın PET de suv max değeri ortalanca 11 idi. Hastalarımızda suv max değerine göre sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0.019$).



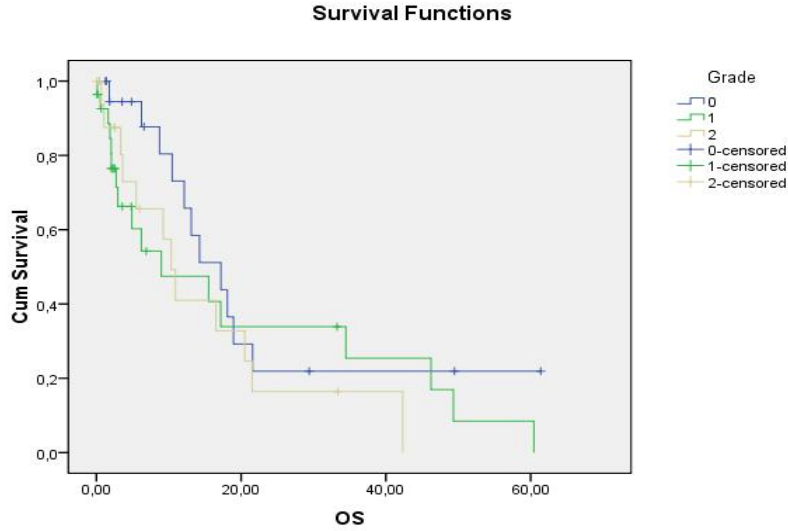
Şekil 17 Suvmax sağkalım ilişkisi($p=0.019$)

Hastalarımızdan lokal evre kanser olanlarda ortalanca sağkalım 29.7 ay (%95 CI 13,2-46.3) iken, lokal ileri evre kanseri olanlarda ortalanca sağkalım 16.2 ay (11.4-21.09) idi. İleri evre kanser olanlarda ise ortalanca sağkalım 10.9 ay (%95 CI 2.963-18.918) idi. Hastalarımızın lokal, lokal ileri veya ileri evre kanser olmasının sağ kalım oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermekteydi ($p=0.004$).



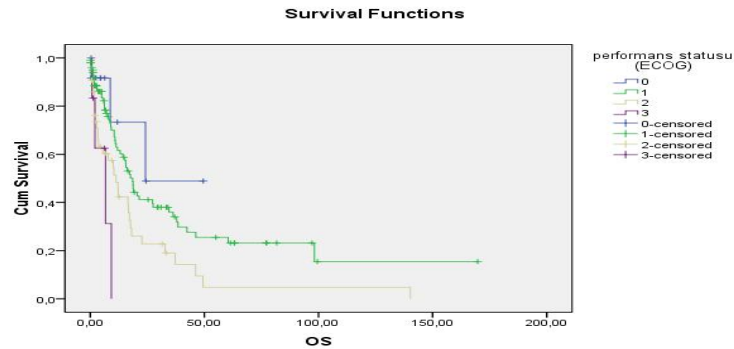
Şekil 18 Tümör evresi ve sağkalım $p=0.004$

Hastalarımızdan histopatolojik olarak az differansiye kanseri olanlarda ortalama sağkalım 17.2 ay (%95 CI 9.88-24.54), orta differansiye kanseri olanlarda ortalama sağkalım 8.9 ay (%95 CI 0.00-21.361), iyi differansiye kanseri olanlarda ortalama sağkalım 10.3 ay (%95 CI 7.537-13.161) idi. Hastalarımızın histolojik grade sağkalım açısından istatistiksel bir anlam yoktu ($p=0.342$).



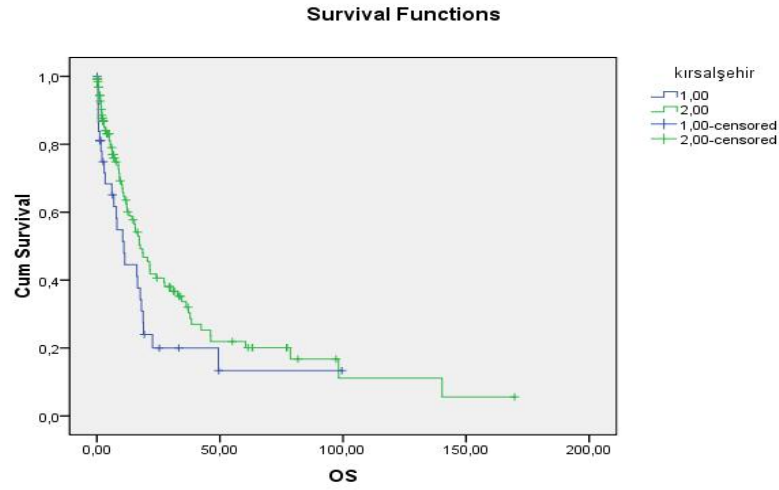
Şekil 19 Histolojik grade ve sağkalım $p=0.342$

Hastalarımızdan ECOG skoru 0 olanların ortalama sağkalım 24.1 ay (%95 CI medyan aralıkta değil), ECOG skoru 1 olan hastalarda ortalama sağkalım 18.5 ay (%95 CI 15.2-21.95), ECOG skoru 2 olan hastalarda ortalama sağkalım 11.3 ay (%95 CI 6.61-15.9), ECOG skoru 3 olan hastalarda ortalama sağkalım 6.7 ay (%95 CI 0.00-13.88) idi. Hastalarımızın başvuru performansı durumu, sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.004$).



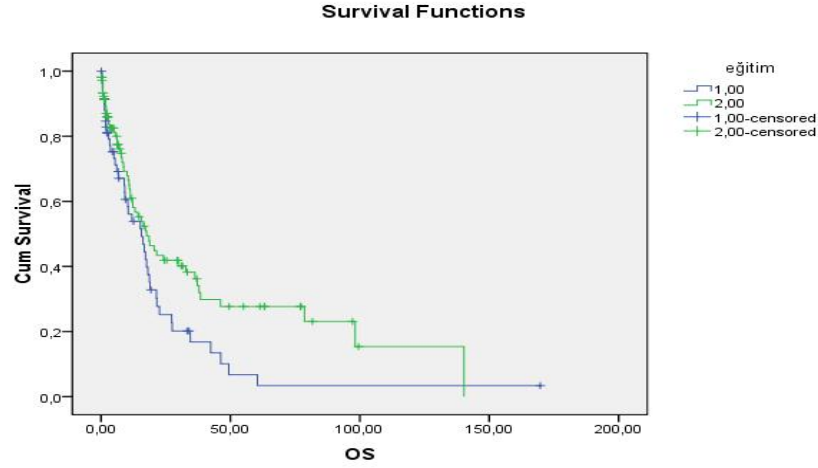
Şekil 20 Performans statüsü sağkalım ilişkisi $p=0.004$

Hastalarımızdan köy ve ilçeden başvuranlarda ortalama sağkalım 10.9 ay (%95 CI 6.608-15.27) iken, il merkezlerinden başvuranlarda ortalama sağkalım 17.6 ay (%95 CI 12.155-23.131) idi. Sağ kalım açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı yakın veriler elde edildi ($p=0.057$). Köy ve ilçelerden gelen hastalarda ileri evrede başvurma oranı % 16.3, lokal ileri evrede başvurma oranı %65.1, lokal evrede başvurma oranı %18.6 iken, il merkezlerinden gelen hastalarda ileri evrede başvurma oranı % 8, lokal ileri evrede başvurma oranı %60, lokal evrede başvurma oranı %32 idi. Köy ve ilçeden gelen hastalar hastalığın daha ileri evresinde başvuruyorlar ve bu da sağkalım süresi üzerinde kötü etki göstermektedir.



Şekil 21 Geliş yeri sağ kalım ilişkisi ($p=0.057$)

Hastalarımızdan okur yazar olmayanlarda ortalama sağkalım 15.5 ay (%95 CI 8.028-23.128) iken, okur yazar ve eğitim durumu daha yüksek olan hastalarda ortalama sağkalım 17.6 ay (%95 CI 10.859-24.427) idi. Hastalarımızın eğitim düzeyleri okur yazar olmayanlar bir grup, okur yazar, ilköğretim, lise ve üniversite mezunu olanlar diğer bir grup olmak üzere ayırdık ve iki grup arasında sağkalım açısından anlamlı istatistiksel farklılık mevcuttu ($p=0.037$). Okur yazar olmayan hastaların ileri evrede başvurma oranı %12.7, lokal ileri evrede başvurma oranı %67.6, lokal evrede başvurma oranı %19.7 iken, okur yazar ve mezun olan hastaların ileri evrede başvurma oranı %8.1, lokal ileri evrede başvurma oranı %57.6, lokal evrede başvurma oranı %34.3 idi. Okur yazar olmayanların hastalığın daha ileri evresinde başvurmaları sağkalım süresi üzerinde kötü etki göstermektedir.



Şekil 22 Eğitim düzeyi sağkalım ilişkisi ($p=0.037$)

Tablo -16 Tek değişkenli analize göre sağkalımı etkileyen prognostik faktörler.

Tek değişkenli analiz	hasta sayısı	sağkalım (ay)	p değeri
Yaş			<0.0001
(>58 yaşı),	102	24.1	
(≤58 yaşı)	96	10.8	
Cinsiyet			0.009
Erkek	165	15.2	
kadın	33	27.4	
Eğitim durumu			0.037
Okur yazar değil	56	15.5	
Okur yazar ve mezunlar	68	17.6	
Hastanın geldiği yer			0.057
İlçe ve köyden başvuru (kırsal kesim)	97	10.9	
Şehir merkezinde başvuru	96	17.6	
Performans statüsü			0.004
Performans ECOG 0 olanlar	19	24.1	
Performans ECOG 1 olanlar	118	18.5	
Performans ECOG 2 olanlar	49	11.3	
Performans ECOG 3 olanlar	8	6.7	
Lokalizasyon			0.038
Larenks yerleşimi	108	14.2	
Nazofarenks yerleşimi	41	29.7	
Tükruk bezi yerleşimi	27	17.2	
Evre			0.004
Lokal evre	57	29.7	
Lokal ileri evre	119	16.2	
Metastatik evre	19	10.9	
Tümör çapı			0.039
(>3,5 cm)	56	10.9	
(≤3,5 cm)	57	18.1	
Suv max değeri			0.019
(>11)	26	17.2	
(≤11)	25	46.1	

Yaş, cinsiyet, eğitim durumu, hastanın geldiği yer, performans statüsü, lokalizasyon, evre, tümör çapı ve Suvmax değeri sağkalım açısından tekli varyant analizde anlamlı bulundu. Bu veriler multivariant analiz edildi. Analiz sonucunda yaş, evre ve tümör lokalizasyonu anlamlı bulundu.

Yaş için Hazard oranı: 1.908 (%95 CI(Confidence Interval) 1.179-3.089) $p=0.009$, evre için (lokal ve lokal ileri) Hazard oranı: 2.27 (%95 CI 1.3-3.96) $p=0.004$, evre için (metastatik evre) Hazard oranı: 3.188 (%95 CI 1.512-6.722) $P=0.002$, tümör lokalizasyonu için Hazard oranı: 1.821 (%95 CI 0.945-3.508) $p=0.073$ bulundu.

TABLO 17 Sağkalıma etkili faktörlerin multivariant analizi

Parametreler	OR(odds ratio)	CI	P değeri
Yaş	1.908	1.179-3.089	0.009
Evre (lokal ve lokal ileri)	2.27	1.3-3.96	0.004
Evre (metastatik evre)	3.188	1.512-6.722	0.002
Tümör lokalizasyonu	1.821	0.945-3.508	0.073

5. TARTIŞMA

Dünyada her yıl 644.000 yeni vaka baş boyun kanserine yakalanmaktadır ve bu hastaların 2/3 ü gelişmekte olan ülkelerde bulunmaktadır [10]. Gelişmekte olan ülkelerde sigara ve alkol etyoloji de önemli bir rol oynarken gelişmiş ülkelerde giderek artan oral kavite kanserleri ve genç yaşta görülmeye başlanması Human Papilloma Virus (HPV) enfeksiyonun artmasıyla suçlanmıştır. Bütün baş ve boyun kanserlerinde kür veya hastalıksız sağkalım amaçlanmaktadır. Bu çerçevede baş ve boyun kanserleri için risk faktörlerinin ve sağkalıma etkili faktörlerinin bilinmesi, tedavi modaliteleri ve baş ve boyun kanserinden korunma açısından önem taşımaktadır.

Mısır' da Esra Attar ve ark.[11] yaptığı çalışmada hastaların yarısından fazlasını %51 ini 50-69 yaş arası oluştururken, 70 yaş ve üstü % 16 idi. Bizim çalışmamızda ise hastaların yüzde 47 si benzer olarak 50-69 yaş oluştururken, 70 yaş ve üstü bizim çalışmamızda % 25 oranında bulunmuş olup oran olarak daha fazla bulunmuştur. Yaş bizim çalışmada sağkalıma etkili faktör olarak bulunmuş olup 58 yaş ve üstü sağkalıma kötü etkili faktör olarak tespit edilmiştir.

Amerika Birleşik devletlerinde yapılan çalışmalarda E/K oranı 3/1 iken [12] Bizim çalışmamızda bu oran E/K: 5/1 idi. Erkeklerde daha fazla görülüyordu. Bunun sebebi erkeklerde sigara içiciliğinin bölgemizde daha fazla olması olabilir. Bizim çalışmamızda cinsiyet sağkalıma etkili faktör olarak bulundu ve erkeklerde sağkalımın daha kötü olduğu gösterildi.

Sigara içiciliği ve/veya alkol kullanımı Kuzey Amerika da yapılan bir çalışmada baş boyun kanserlerinde %50 oranında suçlanmıştır [13]. Başka bir çalışmada % 75 ten fazla oranda tütün kullanımı suçlanmıştır [14]. Bizim yaptığımız çalışmada sigara içme oranı % 75 ti. Bu oran alkol içinse %3.5 idi. Sigara içicilik oranında bizim çalışmada yüksek bulunurken alkol daha düşük bulunmuştur. Sigara kullanımı baş ve boyun kanserlerinde önemli bir etken olduğu çalışmalar göstermiş olup alkol ve sigaranın beraber kullanımının da sinerjistik etki yaptığı ve alkolün tek başına kullanımının da baş ve boyun kanseri için risk faktörü olduğu kabul edilmiştir.

Mısır' da Esra Attar ve ark.[11] yaptığı çalışmada kırsal kesimden başvuran hasta oranı % 50.7 şehirden başvurma ise % 49.3 idi. Bizim çalışmamızda da oranlar benzer bulundu. Hindistan da J Kalavathy Elango ve ark.[15] yaptığı bir çalışmada kırsal kesim,

şehir ve tütün kullanımı ve eğitim düzeyi ilişkisi incelenmiş ve kırsaldan gelenler de E/K : 5/1 iken şehirden gelenlerde bu oran E/K :2/1 olarak tespit edilmiş ve tütün kullanımın eğitim düzeyi ile ilişkili olduğunu ve kişilerin eğitimi ile tütün kullanımın azaltarak baş boyun kanserinin azalacağını belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise kırsal kesimden gelmiş olmak sağkalıma etkili kötü faktör olarak bulunmuş ve bunun kırsal kesimdeki hastaların eğitim düzeyi ile ilişkili olduğu ve bu hastaların hastalığın daha ileri evrede başvurduğu gözlemlenmiştir. Ayrıca eğitim ve bilinç düzeyinin sigara kullanımını da etkilediği bilinmelidir.

Chan Ay ve ark.[16] 12 yıllık eğitim alan ve almayan hastaları karşılaştırdıklarında 12 yıl ve daha fazla eğitim alanlarda sağkalımın daha uzun olduğunu belirlemişler ve bunu bazı faktörlere bağlamışlar. Bizim çalışmamızda okur-yazar olmama sağkalıma etkili kötü faktör olarak tespit edilmiş olup bunun eğitim düzeyi düşük olan hastaların hastalığın daha ileri evresinde başvurmasıyla ilişkili bulunmuştur. Bizim bölge olarak baş boyun kanserlerinin azalması için eğitim düzeyini arttırmak ve tütün kullanımını azaltmanın önemli olduğu kanısına varılmıştır.

Baş boyun kanserlerinin %90'dan fazlası yassı hücreli kanser olduğu çalışmalarda gösterilmiştir [17]. Bizim çalışmamızda %81 hasta yassı hücreli karsinom histopatolojisine sahipti. Bu iki oran birbirine yakın görünmekte ve baş boyun kanserlerinin çoğunun yassı hücreli histopatolojisinde olduğunu belirtmektedir. Bizim çalışmamızda yassı hücreli veya yassı hücreli olmayan arasında sağkalım açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Ayrıca bizim çalışmamızda tümörün histopatolojik differansiasyonun az, orta veya iyi differansiye olmasının sağ kalım açısından anlamlı fark bulunmadı.

Jeffrey E. Terrell ve ark.[18] yaptığı çalışmada baş boyun kanseri lokalizasyonu açısından larinks %30, orofarinks %29, oral kavite %25 oranında bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise larinks %54, nazofarenks %20 ve tükrük bezi %13.6 ile ilk üç sırada bulunurken ilk sırada benzer olarak larinks, fakat farklı olarak bizde nazofarenks ve tükrük bezi kanserleri daha fazla iken oral kavite %0.3 bizde çok düşük oranda bulunmuştur. Oral kavite kanserlerinin artmasında HPV enfeksiyonları suçlanırken bizde muhtemelen HPV enfeksiyonun az olmasından kaynaklanmaktadır. Nazofarenks bizim çalışmada fazla bulunurken EBV enfeksiyonu etyolojisinde rol alması bölgemizde EBV yaygınlığının daha fazla olduğunu gösterebilir. Lokalizasyon bizim çalışmamızda sağkalıma etkili faktör olarak bulundu. En iyi sağkalımı olan lokalizasyon nazofarenks idi.

Jeffrey E. Terrell ve ark.[18] yaptığı çalışmada baş boyun kanserinin tümör evresi lokal olanlar % 31, lokal ileri olanlar % 25, ileri evre olanlar ise %44 olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise lokal olanlar %30, lokal ileri olanlar %60, ileri evre olanlar ise %10 olarak bulundu. Farklı olarak bizde ileri evre daha az görüldü. Hastalarımızın çoğu lokal ileri evrede idi. Bizim çalışmamızda evre sağkalıma etkili faktör olarak bulundu.

Gefer Thiago Batista Corrêa ve ark.[19] yaptığı çalışmada performans durumu (ECOG skor) sağkalıma etkili bir faktör olduğu belirtilmiştir. ECOG skoru 0 ve 1 olanlar hastaların %81 ini, ECOG skoru 2, 3 ve 4 olanlar %19 unu oluştururken, benzer olarak bizim çalışmamızda ECOG skoru 0 ve 1 olanlar %72, ECOG skoru 2, 3 ve 4 olanlar %28 ini oluşturmaktaydı. Bizim yaptığımız çalışmada da ECOG skoru 0 ve 1 olanlar bir grup 2, 3 ve 4 olanlar ikinci bir grup yapılarak incelendi. Performans durumu birinci grup olan hastalar sağkalım açısından daha iyi bulunurken performans durumu ikinci grup olanların sağkalımı daha kötü bulundu.

Gefer Thiago Batista Corrêa ve ark.[19] yaptığı çalışmada tümör çapının sağkalımla ilişkisi belirtilmiş olup T3 (>4 cm) ve T4 olan tümörler sağkalım açısından kötü faktör olarak belirlenmiştir. Bizim yaptığımız çalışmada ise ortalama tümör çapı 3.5 cm olup tümör çapı 3.5 cm ve altında olanlar bir grup, tümör çapı 3.5 cm üstünde olanlar başka bir gruba ayrılarak incelendi. Tümör çapı >3.5 cm olanlar sağkalım açısından daha kötü bulundu.

Kevser Kavak ve ark.[20] yaptığı çalışmada PET de suvmax değerinin yüksek olmasının prognoz ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Bizim yaptığımız çalışmada ise ortalama suvmax değeri 11 idi. Suvmax değeri 11 ve altında olanlar bir grup, suvmax değeri 11 in üstünde olanlar diğer bir grup oluşturularak sağkalım analizi yapıldı. Suvmax değeri 11 inn üstünde olanlar sağkalım açısından kötü prognoza sahiptiler. PET de sağkalımla ilgili bir çok çalışma yapılmış fakat bazılarında Suvmax, bazılarında Suvmean [21], bazı çalışmalarda ise TLG (total lesion glycolysis) [22] sağkalım açısından anlamlı bulunmuştur. Bu konunun aydınlanması için daha bir çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

6. SONUÇLAR

Yaptığımız çalışmada yaş, cinsiyet, kırsal kesimden veya şehirden gelme, okur-yazarlık ve eğitim durumu, tümör çapı, tümör evresi, performans durumu, PET de Suvmax değeri sağkalım açısından anlamlı faktörler olarak bulundu.

Sağkalım açısından anlamlı faktörlerin multivaryant analizinde yaş, tümör çapı ve tümör evresi istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Hastalarımızda yaşın 58 in üzerinde olması, erkek cinsiyet, tümör lokalizasyonunun nazal kavite ve sinüs kanseri olması, tümör çapının 3.5 cm üzerinde olması, tümörün evresinin ileri evre olması, PET de Suvmax değerinin 11 in üzerinde olması, hastaların yerleşim yerinin köy ve ilçe olması, hastaların okur yazar olmaması sağkalım üzerinde kötü etkili prognostik faktörlerken, yaşın 58 in altında olması kadın cinsiyet, tümör lokalizasyonunun nazofarenks olması, tümör çapının 3,5 cm ve altında olması, tümör evresinin lokal ve lokal ileri evre olması, PET de Suvmax değerinin 11 ve 11 in altında olması, hastaların yerleşim yerinin il merkezi olması, hastaların okur yazar olması ve eğitim düzeyinin daha yüksek olması, sağkalım üzerinde iyi etkili prognostik faktör olarak saptanmıştır.

PET de Suvmax değeri ile ilgili yapılan bir çok çalışma mevcuttur. Bu konuda halen birçok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Baş boyun tümörlerinde sağkalıma etkili faktörlerin bilinmesi ve bunlardan değişebilir olanların eğitim düzeyinin artırılması, sigara ve alkol kullanımının azaltılmasıyla mücadele edilmesi bu tümörlerin hem görülme sıklığını azaltacak hem de hastaların daha erken hastalık evresinde başvurmaları sağlanacaktır.

7-KAYNAKLAR

- 1) Jemal A, Murray T, Samuels A, Ghafoor A, Ward E, Thun MJ. Cancer Statistics, 2003. CA Cancer J Clin 2003; 53: 5-26.
- 2) Öztop İ. Baş-boyun tümörlerinde hedefe yönelik tedavi. Uluslararası Hematoloji-Onkoloji Dergisi. 2008, Vol. 18 Issue 1, 46-56.
- 3) Kamangar F, Dores GM, Anderson WF. Patterns of cancer incidence, mortality and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world. J Clin Oncol 2006; 24: 2137-50.
- 4) Pratik klinik onkoloji (2012), Cambridge Medicine, Louise Hanna, Tom Crosby ve Fergus Macbeth, başve boyun kanserleri 8.bölüm s.74
- 5) Multidisciplinary Approach. In: Smith BD, Haffty BG. Prognostic Factors in Patients with Head and Neck Cancer. 3rd edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2009; pp: 52-70.08; 1: 46-56
- 6) Klinik onkoloji el kitabı (2012), Lippincott Williams & Wilkins, Dennis A.Casciato, Mary C.Territo, baş ve boyun kanserleri bölüm 7 s.141
- 7) Cecil Medicine 23.baskı 2011, Lee G. MD, Dennis A.MD. Baş ve boyun kanserleri, 200. Bölüm s.1449
- 8) Temel Patoloji Kitabı, 7.baskı 2003, Vinay K., Ramzi S.C., Stanley L.R. Neoplazi 6. Bölüm s.200-201
- 9) Tommasino M. The human papillomavirus family and its role in carcinogenesis. Semin Cancer Biol. 2013: 1044
- 10) Marur S, Forastiere AA. Head and neck cancer: changing epidemiology, diagnosis, and treatment Mayo Clin Proc. 2008; 83: 489-501
- 11) Attar E, Dey S, Hablas A, Seifeldin IA, Ramadan M, Rozek LS, Soliman AS. Head and neck cancer in a developing country: a population-based perspective across 8 years. Oral Oncol. 2010; 46: 591-6
- 12) Ragin CC, Modugno F, Gollin SM. The epidemiology and risk factors of head and neck cancer: a focus on human papillomavirus. J Dent Res. 2007; 86: 104-14.
- 13) Sturgis EM. International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium: update no. 9. Head Neck. 2013; 35: 2-3.
- 14) Saika K, Matsuda T. Estimated disability-adjusted life year (DALY) in Japan in GLOBOCAN 2008. Jpn J Clin Oncol. 2013; 43: 768-9.

- 15) Elango JK, Gangadharan P, Sumithra S, Kuriakose MA. Trends of head and neck cancers in urban and rural India. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2006; 7: 108-12
- 16) Chen AY. Higher level of education linked to decreased mortality rates for oral cavity, pharynx cancers *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2011;137:1094-1099
- 17) Shiboski CH, Schmidt BL, Jordan RC. Tongue and tonsil carcinoma: increasing trends in the U.S. population ages 20-44 years. *Cancer* 2005; 103: 1843-1849.
- 18) Terrell JE, Ronis DL, Fowler KE, Bradford CR, Chepeha DB, Prince ME, Teknos TN, Wolf GT, Duffy SA. Clinical predictors of quality of life in patients with head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004; 130: 401-8.
- 19) Corrêa GT, Bandeira GA, Cavalcanti BG, Santos FB, Rodrigues Neto JF, Guimarães AL, Haikal DS, De Paula AM. Analysis of ECOG performance status in head and neck squamous cell carcinoma patients: association with sociodemographical and clinical factors and overall survival. *Support Care Cancer* 2012; 20: 2679–2685.
- 20) Kavak K. Baş-boyun tümörlerinde 18-fdg pet/bt ile ikinci primer tümör ve uzak metastaz değerlendirilmesi ve suv-prognoz ilişkisi 2009 Başkent Üniversitesi Tez
- 21) Higgins KA, Hoang JK, Roach MC, Chino J, Yoo DS, Turkington TG, Brizel DM. Analysis of pretreatment FDG-PET SUV parameters in head-and-neck cancer: tumor SUVmean has superior prognostic value. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012; 82: 548-53.
- 22) Picchio M, Kirienko M, Mapelli P, Dell'oca I, Villa E, Gallivanone F, Gianolli L, Messa C, Castiglioni I. Predictive value of pre-therapy (18)F-FDG PET/CT for the outcome of (18)F-FDG PET-guided radiotherapy in patients with head and neck cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2014; 41: 21-31.