T.C.
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı

BAŞ-BOYUN SKUAMÖZ HÜCRELİ KARSİNOM TANILI HASTALARDA OPERASYON ÖNCESİ UYGULANAN PET/CT SUV-MAX DEĞERİ İLE OPERASYON SONRASI PATOLOJİ SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Atakan Sarıgül

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Vahit Mutlu

ERZURUM-2024

ONAY

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Kurulunun 06.07.2023 tarih ve 5 nolu toplantısında **'Baş-Boyun skuamöz hücreli karsinom tanılı hastalarda operasyon öncesi uygulanan PET/CT SUV-Max değeri ile operasyon sonrası patoloji sonuçlarının karşılaştırılması'** isimli bilimsel tez çalışması protokolü ve ekli belgeleri gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemler ile gönüllü bilgilendirme metni dikkate alınarak incelenmiş ve çalışmanın Etik Kurallara uygun olduğuna mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.

İçindekiler

ONAY ..... **i**

TEŞEKKÜR ..... **i**

TABLOLAR DİZİNİ ..... **ii**

ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **iii**

Şekil 4. Dudak ve ağız çevresinin arteriyel ve venöz kanlanması ..... **iii**

KISALTMALAR ..... **v**

ÖZET ..... **vii**

ABSTRACT ..... **x**

1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**

2. GENEL BİLGİLER **2**

2.1 Dudak *2*
2.1.1 Dudak Anatomi ve Fizyolojis 2
2.1.2. Dudak SHK epidemiyolojisi 4
2.1.3 Dudak SHK Etiyolojisi 4
2.1.4 Dudak SHK Histopatolojisi 4
2.1.5 Dudak SHK Tanı Yöntemleri 6
2.1.6 Dudak SHK Evreleme / Derecelendirme 6
2.1.7 Dudak SHK Tedavi 7
2.1.8 Dudak SHK Cerrahi Tedavisi 7
2.1.10 Dudak SHK'da Radyoterapi 10

2.2 Dil *10*
2.2.1 Dilin Anatomisi ve embriyolojisi 10
2.2.2 Dil SHK 11
2.2.3 Epidemiyolojisi 12
2.2.4 Etyoloji 12
2.2.5 Semptom 12
2.2.6 Tanı 12
2.2.7 Evreleme 13
2.2.8 Tedavi 13
2.2.9 Boyun metastazı yönetimi 14

2.3 Larenks *14*
2.3.1 Embriyoloji 14
2.3.2 Anatomi 15
2.3.3 Epidemiyoloji, Risk faktörleri 18
2.3.4 Semptom ve bulgular 19
2.3.5 Tanı 19
2.3.7 Tedavi 21

2.4 Pozitron Emiston Tomografisi / Bilgisayarlı Tomografi (PET/CT) *22*
2.4.1 Tarihçesi 22
2.4.2 Çalışma Prensibi 22
2.4.4 PET çekimindeki sınırlılıklar ve artefaktlar 25
2.4.5 Klinik avantajları 26
2.4.6 Baş ve boyun SHK'da PET uygulamaları 26

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER 27

4. BULGULAR 29

4.1 Tanımlayıcı istatistiksel bulgular *29*

4.2 ROC analizleri ve cut-off değerlerinin belirlenmesi *45*
4.2.1 Primer tümör değerlendirilmesi 45
4.2.2 Boyun lenf nodu değerlendirilmesi 49

5. TARTIŞMA 54

6. SONUÇ VE ÖNERİLER 59

6. KAYNAKÇA 61

TEŞEKKÜR

Öncelikle tezimin hazırlanması sürecinde bilgi, birikim ve desteklerini her zaman benimle paylaşan hocam Doç. Dr. Vahit Mutlu'ya, öğrenimimde ve yetişmemde çok büyük emekleri olan, bilgi ve tecrübelerinden çok faydalandığım kıymetli hocalarıma sükranlarımı sunar; uzmanlık eğitimi süresi boyunca desteklerini her an yanımda hissettiğim biricik aileme, sevgili asistan arkadaşlarıma, kliniğimizin değerli hemşire ve personellerine ayrı ayrı teşekkür ederim.

Dr. Atakan Sarıgül

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Çalışmaya katılan hastaların tanımlayıcı istatistiksel verileri
Tablo 2. PET-CT tetkiki ve patolojik büyüklük tabloları

Tablo 3. Çalışmada elde edilen patolojik verilerin dökümü ve evreleme
Tablo 4. SUV-Max ile boyun tutulumu ilişkisi

Tablo 5. Primer SUV-Max tutulumu ile perinöral invazyon karşılaştırılması

Tablo 6. PET Primer SUV-Max tutulumu ile lenfovasküler invazyon ilişkisi

Tablo 7. PET/CT Primer Tümör SUV-Max değeri ile diferansiyasyon düzeyi ilişkisi

Tablo 8. Primer Tümör PET/CT SUV-Max değeri ile boyun LN tutulumu ilişkisi

Tablo 9. Primer Tümör SUV-Max tutulumu ile iki ve ya daha fazla lenf nodu tutulumu ilişkisi

Tablo 10. Boyun SUV-Max değeri ile boyun tutulumu ilişkisi

Tablo 11. Boyun lenf nodu SUV-Max değeri ile iki ya da daha fazla LN tutulumu ilişkisi

Tablo 12. Boyun lenf nodu SUV-Max değeri ile LN kapsül invazyonu ilişkisi

Tablo 13. Boyun lenf nodu SUV-Max değeri ile N evresi ilişkisi

Tablo 14. Boyun LN SUV-Max değeri ile primer malignite lokasyonu ilişkisi

Tablo 15. Primer ve boyun lenf nodu SUV-Max değeri ile bilateral boyun tutulumu ilişkisi
Tablo 16. Primer Tümör SUV-Max değeri ile boyun tutulumu ilişkisi

Tablo 17. Primer Tümör SUV-Max değeri ile perinöral invazyon ilişkisi

Tablo 18. Primer Tümör SUV-Max değeri ile lenfovasküler tutulum ilişkisi

Tablo 19. Primer Tümör SUV-Max değeri ile >1 LN tutulumu ilişkisi

Tablo 20. Boyun LN SUV-Max değeri ile metastatik boyun tutulumu ilişkisi

Tablo 21. Boyun LN SUV-Max değeri ile >1 LN tutulumu ilişkisi

Tablo 22. Boyun LN SUV-Max değeri ile LN kapsül invazyonu ilişkisi

Tablo 23. İstatistik açıdan anlamlı sonuç alınan parametrelerin ve elde edilen SUV-Max cut-off değerlerinin tamamının gösterimi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Dudağın bileşenleri

Şekil 2. Dudaklar ve ağzı çevreleyen mimik kasları

Şekil 3. Dudak kaslarını inerve eden motor sinirler ve duyu sinirleri

Şekil 4. Dudak ve ağız çevresinin arteriyel ve venöz kanlanması

Şekil 5. Baş ve Boyun bölgesinin lenfatik drenaj sistemi

Şekil 6. Alt dudak SHK tanılı hastanın klinik muayene görüntüsü

Şekil 7. Alt dudak SHK kama rezeksiyonu

Şekil 8. Alt dudak Abbe flep onarımı

Şekil 9. Oral kommisür tutulumu olan tümörlerde Estlander flep onarımı

Şekil 10. Orta hattı kapsayan geniş tümörde Karapandzic flep onarımı

Şekil 11. Dilin ekstrensek ve intrensek kasları

Şekil 12. Larenks Embriyolojisi

Şekil 13. Larenksin alt bileşenleri: Supraglottik, glottik ve subglottik larenks

Şekil 14. ve Şekil 15. Larenksin ana kıkırdak ve ligamanları ve vokal kord hareketini düzenleyen krikoaritenoid eklem

Şekil 16. Larenksi oluşturan ana kas grupları ve inervasyonu

Şekil 17. Pozitron etkileşimleri ve foton ışıması

Şekil 18. Glukoz ve flouro-deoksi-glukoz yapıları

Şekil 19. Glukoz ve F-18 FDG moleküllerinin hücre içine alımı ve enzimatik yolaklar

Şekil 20. Hastalık türüne göre boyunda metastatik lenf nodu tutulum dağılımları
Şekil 21. Primer tümör SUV-Max tutulumu ile boyun tutulumu karşılaştırılması
Şekil 22. PET/CT SUV-Max (Primer Tümör) değeri ile perinöral invazyon ilişkisi
Şekil 23. Primer tümör SUV-Max değeri ile lenfovasküler invazyon ilişkisi
Şekil 24. Primer tümör SUV-Max değeri ile tümör diferansiyasyon düzeyi ilişkisi
Şekil 25. Primer SUV-Max tutulumu ile boyun metastatik tutulumu ilişkisi
Şekil 26. Primer Tümör SUV-Max değeri ile boyun lenf nodu tutulumu ilişkisi
Şekil 27. SUV-Max değeri ile T evrelemesi ilişkisi
Şekil 28. Boyun SUV-Max değeri ile metastatik boyun tutulumu ilişkisi
Şekil 29. Boyun lenf nodu ortalama SUV-Max değeri ile iki ya da daha fazla LN tutulumu ilişkisi
Şekil 30. Metastatik boyun lenf nodu SUV-Max değeri ile kapsül invazyonu ilişkisi
Şekil 31. Boyun lenf nodu SUV-Max değeri ile N evresi ilişkisi grafiği
Şekil 32. Boyun lenf nodu SUV-Max değeri ile primer hastalık lokasyonu ilişkisi grafiği
Şekil 33. Primer Tümör SUV-Max değeri ile boyun metastatik tutulumu ilişkisi ROC eğrisi
Şekil 34. Primer tümör PET-CT SUV-Max değeri ile perinöral invazyon ilişkisi ROC eğrisi
Şekil 35. Primer tümör SUV-Max değeri ile lenfovasküler invazyon ilişkisi ROC eğrisi
Şekil 36. Primer tümör PET-CT SUV-Max değeri ile 2 ya da daha fazla LN tutulumu ilişkisi ROC eğrisi
Şekil 37. Boyun LN SUV-Max değeri ile boyun metastatik tutulum ilişkisi
Şekil 38. Boyun LN SUV-Max değeri ile boyunda 2 ya da daha fazla metastatik LN tutulumu ilişkisi

Şekil 39. Boyun LN SUV-Max değeri ile metastatik LN kapsül invazyonu ilişkisi

KISALTMALAR

BBSHK:	Baş-boyun skuamöz hücreli karsinomu
HIV:	Human Indefienty Vırus
EBV:	Ebstein-Barr Vırus
HPV:	Human Papillom Vırus
AJCC:	American Joint Committee of Cancer
ENY:	Ekstranodal yayılım
SHK:	Skuamöz Hücreli Kanser
PET:	Pozitron Emisyon Tomografi
BT:	Bilgisayarlı Tomografi
MR:	Manyetik Rezonans
SUV-Max:	Maksimum Standart Uptake Volume
A.:	Arter
V.:	Ven
N.:	Nervus
M.:	Musculus
AK:	Aktinik Keratoz
İİAB:	İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi
RT:	Radyoterapi
KT:	Kemoterapi
ABD:	Amerika Birleşik Devletleri

HSV:	Herpes Simplex Virus
C-14:	Karbon 14
18-FDG:	F-18 2-flouro-deoksi-D-glukoz
2D:	2 Boyutlu
3D:	3 Boyutlu
SD:	Standart Deviasyon
N:	Sayı
SCC:	Skuamöz Cell Cancer
ROC:	Receiver Operating Characteristics
AUC:	Area Under Curve
PPD:	Pozitif Prediktif Değer
NPD:	Negatif Prediktif Değer
LN:	Lenf Nodu
Min:	Minimum
Max:	Maksimum

ÖZET

Giriş ve amaç: Baş-boyun skuamoz hücreli karsinomu (BBSHK) ülkemizde ve dünyada yüksek mortalite ve morbidite oranına sahip malign bir grubu teşkil eder. BBSHK hastalarında günümüze kadar gerek tanı gerekse tedavi genişliğini belirlemek amacıyla bir çok laboratuar, görüntüleme tetkiki uygulanmıştır. Ana tanı yöntemini biyopsi oluşturmaktayken evreleme için BT, MR ve PET-CT tetkikleri kullanılmaktadır. Tedavide ana yöntem kitle eksizyonu ve boyun diseksiyonu aşamalarından oluşmaktadır. Cerrahi prosedür sonrası patoloji sonuçlarına göre cerrahi sınır pozitifliği, kötü diferansiyasyon, iki ya da daha fazla lenf nodu metastazı, lenf nodu kapsül invazyonu, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon varlığı gibi durumlarda cerrahi sonrasında tedavi sürecine radyoterapi de eklenmektedir. PET-CT tetkikinde elde edilen SUV-Max değeri malign dokunun maksimum glukoz kullanım miktarının standardize edilmiş değeridir. Çalışmamızda operasyon öncesinde elde edilen SUV-Max değeri ile operasyon sonrası patoloji sonuçlarını karşılaştırarak anlamlı sonuçlara ulaşmayı amaçladık. Bu sonuçların gerek boyun diseksiyonu kararının verilmesinde gerekse cerrahi sonrası radyoterapi planlamasında ve hastanın önceden bilgilendirilmesinde klinisyene büyük kolaylıklar sağlayacaktır.

Yöntem: Çalışmaya 2014-2023 yılları arasında kliniğimizde BBSHK tanısı alan 160 hasta (142 erkek, 18 kadın) 53 dudak SCC, 32 dil SCC, 25 supraglottik larenks ve 50 glottik larenks SCC tanılı hasta dahil edildi. Veri toplanmasında hastaların hastane sistemimizde kayıtlı olan cerrahi sonrası patoloji raporları ve cerrahi öncesi PET-CT raporları veri olarak kullanıldı. Tüm veriler kendi aralarında karşılaştırılarak istatistiksel anlamlılık için korelasyon analizleri yapıldı. Çalışmamızın ana amacı PET-CT SUV-Max primer tümör ve boyun metastatik lenf nodunun tutulumu ile patoloji sonuçları arasında pozitif ya da negatif yönlü bir ilişkinin mevcudiyetinin sorgulanması ve ilişki mevcut ise bu ilişkinin gücü, cut-off değerinin belirlenmesi ve bu cut-off değerinin sensitivite ve spesifite düzeyinin belirlenmesi olup tanımlayıcı istatistik, student t testi ve

grafiklerden elde edilen ilişkili parametreler ROC analizine (Receiver Operating Characteristics) tabi tutularak klinik açıdan anlamlı ve yardımcı bilgiler elde edildi.

Bulgular: Çalışmamızda dil ve supraglottik larenks SCC tanılı hastalarda boyun metastazı oranı dudak ve glottik larenks SCC tanılı hastalara göre daha yüksek olarak bulundu. Farklı lokalizasyonlardaki tümör dokularının SUV-Max değeri de farklı seviyelerde izlendi. Primer tümör SUV-Max değeri ile boyun metastazı, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, birden fazla lenf nodu tutulumu arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon izlenmiştir ($p<0,05$). Ek olarak boyun lenf nodu (LN) SUV-Max değeri ile boyun metastazı, iki ya da daha fazla LN tutulumu, LN kapsül invazyonu sonuçları arasında da istatistik açıdan anlamlı korelasyon izlendi. Tüm bu anlamlı ilişkiye sahip parametreler için ROC analizi sonuçlarına göre cut-off değerleri araştırıldı

Sonuç: BBSHK tanılı hastalarda cerrahi öncesi yapılan PET-CT tetkiki raporunun tümör ve/ve ya boyun LN SUV-Max değeri sonucu, klinisyene gerek cerrahi işlem seçiminde gerekse boyun diseksiyonu kararı verilmesinde ve aynı zamanda cerrahi sonrası gerekebilecek radyoterapi planlamasında etkin ve isabetli öngörüler sunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Baş-boyun Karsinomu, metastaz, lenf nodu, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, PET-CT, SUV-Max

ABSTRACT

Introduction and aim: Head and neck squamous cell carcinoma constitutes a malignant group with high mortality and morbidity rates in the world and in our country. To date, many laboratory and imaging tests have been performed on these patients for both diagnosis and treatment purposes. While biopsy is the main diagnostic method, CT, MRI and PET-CT examinations are used for staging. The main method of treatment consists of mass excision and neck dissection. According to the pathology results after the surgical procedure, radiotherapy is added to the treatment process after surgery in cases such as positive surgical margins, poor differentiation, 2 or more lymph node metastases, lymph node capsule invasion, lymphovascular invasion, perineural invasion. The SUV-Max value obtained in PET-CT examination is the standardized value of the maximum glucose usage amount of malignant tissue. In our study, we tried to reach meaningful results by comparing the SUV-Max value obtained before the operation with the pathology results after the operation. We believe that these results will help the clinician both in making the decision for neck dissection and in estimating post-surgical radiotherapy planning and informing the patient.

Method: Between 2014 and 2023, our clinic included 160 patients diagnosed with head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) comprising 142 males and 18 females, with specific diagnoses of 53 lip SCCs, 32 tongue SCCs, 25 supraglottic laryngeal SCCs, and 50 glottic laryngeal SCCs. The data collection utilized post-operative pathology reports and pre-operative PET-CT reports from our hospital system's records. Statistical significance was assessed through correlation analyses after comparing all the data. The primary objective of our study was to investigate the presence and extent of a correlation between PET-CT SUV-Max of the primary tumor and the involvement of cervical metastatic lymph nodes with the pathology outcomes,

whether this correlation was positive or negative. Additionally, if a relationship existed, we aimed to determine its strength, establish a cut-off value, and ascertain the sensitivity and specificity levels of this cut-off value. Descriptive statistics, Student's t-tests, and parameters obtained from graphs were subjected to ROC analysis (Receiver Operating Characteristics) to derive clinically meaningful and supportive information.

Results: In our study, the neck metastasis rate in patients diagnosed with tongue and supraglottic larynx squamous cell carcinoma was higher than in patients diagnosed with lip and glottic larynx squamous cell carcinoma. The SUV-Max value of tumor tissues in different locations was observed at significantly different levels. Additionally, a statistically significant correlation was observed between the primary tumor SUV-Max value and the results of neck metastasis, lymphovascular invasion, perineural invasion, and more than 1 lymph node involvement ($p<0.05$). In addition, a statistically significant correlation was observed between the neck lymph node (LN) SUV-Max value and the results of neck metastasis, 2 or more LN involvement, and LN capsule invasion, and according to the ROC analysis results, cut-off was observed for all these significantly correlated parameters. values have been investigated.

Conclusion: In patients diagnosed with head and neck squamous cell carcinoma, the result of the tumor and/or neck LN SUV-Max value of the PET-CT examination report performed before surgery helps the clinician in choosing the surgical modality and deciding on neck dissection, as well as in predicting the possible radiotherapy procedure after surgery.

Key words: Head-neck carcinoma, metastasis, lymph node, perineural invasion, lymphovascular invasion

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Baş-boyun kanserleri, tüm kanserler arasında 6. sıklıkta izlenmektedir. Baş-boyun kanserlerini de kendi içinde değerlendirecek olursak %91 oranında skuamöz hücreli, %7 oranında adenokarsinom, melanom ve iyi tanımlanmamış tümörler, %2 oranında sarkomlardan oluşmaktadır (1).

Baş-boyun skuamöz hücreli kanser (BBSHK) sınıfını oluşturan bileşenler dudak, ağız boşluğu, orofarenks ve larenks squamöz hücreli kanserleridir. Erkek popülasyondaki oran kadınlardan 4 kat fazladır. Alkol kullanımı, sigara kullanım sıklığı,süresi ve miktarı BBSHK gelişimini etkileyen başlıca nedenlerdendir. (2). Ek olarak immunkompromize durumlar, genetik yatkınlık, radyasyona maruziyet, Human Immundefiency Virus (HIV), Ebstein-Barr Virus (EBV), Human Papillom Virus (HPV) gibi etkenler de olumsuz yönde gelişimi etkilemektedir(3).

Hastanın klinik durumu tümörün büyüklüğü, lokalizasyonu, invazyon durumu, boyun metastazı gibi durumlara göre değişmektedir (4). Görüntüleme yöntemleri ise hastanın primer tümörünün değerlendirilmesinde, varsa kemik, sinir ve vasküler invazyon değerlendirilmesinde, tümör büyüklüğü tayininde, boyun lenf bezi ve uzak metastaz değerlendirilmesinde rutin olarak kullanılmaktadır. Hastanın tümörünün uluslararası standartlara göre evrelemesinde görüntüleme yöntemleri yine kullanılmaktadır. Hasta TNM evrelemesinde günümüzde 2018'de yayınlanmış olan AJCC (American Joint Committee of Cancer) kılavuzunu kullanmaktayız (5). Hastanın klinik seyrinde, tedavi planlanmasında, cerrahi tercihinde, prognoz tahmininde en önemli bileşenlerden birisi boyun lenf nodu tutulumudur. Hastanın klinik muayenesi her zaman boyun tutulumunu değerlendirilmesinde yeterli değildir. Bu durumda da görüntüleme yöntemleri klinisyene yardımcı olmaktadır (6).

Ekstranodal yayılım (ENY) tümör dokununun metastatik lenf nodunu kapsülünü aşarak nod etrafındaki kas, bağ, sinir ve vasküler dokulara uzanımı olarak tanımlanmaktadır(7). ENY'nin asıl önemi hastanın lökorejyonel nüks,

sağkalım ve uzak metastaz oranlarındaki artış ile olan ilişkisidir. Dolayısıyla AJCC 2018 evreleme kılavuzunda ENY da evrelemeyi etkileyen bir kriter olarak eklenmiştir (8). Bu durumda oral kavite, hipofarenks, larenks ve HPV (-) orofarenks skuamöz hücreli karsinomlarında (SHK) ENY durumu nodal evreyi N3b yapmaktadır (9).

Pozitron Emisyon Tomografi (PET) tetkiki tümör metastazının ve primer tutulumunun değerlendirilmesinde, operasyon öncesi değerlendirme, nüks takibinde kullanılan yeni geliştirilmiş olan görüntüleme tetkiklerinden birisidir. Metastatik lenf nodu değerlendirilmesinde bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans (MR) tetkiklerine göre sensitivite ve spesifitesinin daha üstün olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (10). Standart Maximum Uptake Volume (SUV-Max) ise söz konusu kitlenin glukoz kullanım miktarının standardize edilerek aktivitesinin değerlendirildiği kantitatif bir parametredir (11). SUV-Max değerinin karsinom tipi, diferansiyasyon derecesi, tümör proliferasyon düzeyi ve hatta sağ kalım ile ilişkisi olduğunu gösteren bir çok çalışma bulunmaktadır (12) (13). Ancak özellikle baş-boyun skuamöz hücreli karsinomunu konusunda patoloji sonuçları ile kapsamlı bir şekilde, geniş ve homojen hasta grupları ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

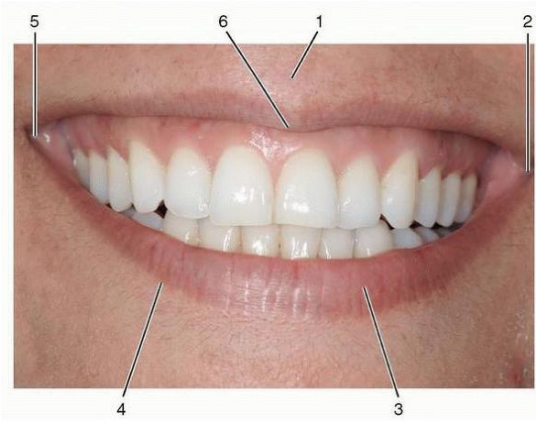
Bu çalışmada BBSHK sınıfının çoğusunu teşekkül eden dudak, dil ve larenks SHK tanılı hastaların primer tümör ve varsa metastatik lenf nodu SUV-Max değerleri ile patoloji verilerinin arasındaki ilişkinin aydınlatılması ve hastanın klinil prognozunun belirlenmesi, tedavisinin şekillendirilmesi için belirgin bir SUV-Max cut-off değerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Dudak

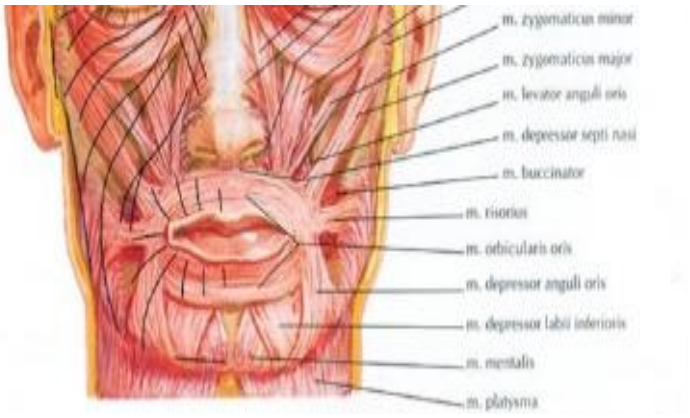
2.1.1 Dudak Anatomi ve Fizyolojisi

AJCC dudağı *'vermilion ile cilt birleşim yerinden birbirine temas ettiği noktaya kadar olan yüzeyel alan'* şeklinde tanımlanmıştır. Kas, deri ve mukozadan oluşan üst kısımda serbest alt dokuya sıkıca bağlıdır (14). Sağ ve sol kommisürler ile birleşen yumuşak doku oluşumunu ifade eder (Şekil 1).



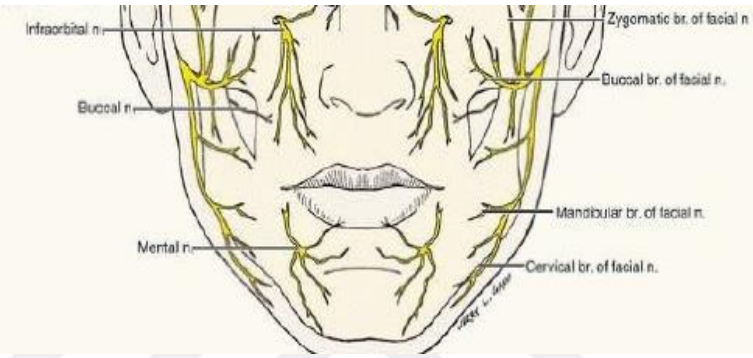
Şekil 1. Dudağın bileşenleri: 1: Filtrum 2-5: Sağ ve Sol kommisürler 3: Vermiyon 4: Vermilyon sınırı 6: Dudak tüberkülü

M. Orbicularis Oris dudağın primer kasıdır. Tüm dudağı bir halka gibi çepeçevre sarıp herhangi bir kemik dokuya tutunmamaktadır. Kas lifleri her iki yandan kommisürlerden başlıyor olup orta hatta filtrum hattından karşıya ilerler. Modiolus adı verilen kısımda etraf mimik kaslarla birleşirler. Oblik kaslar dudakları dışarı çevirmekte iken horizontal lifler dudakların büzüşmesini sağlar(15). M. Depressor Anguli Oris, M. Depressor Labii İnferioris, M. Risorius, M. Zygomaticus Major, M. Zygomaticus Minor, M. Levator Anguli Oris ve M. Levator Labii Superioris de yine ağız çevresindeki mimik kaslarıdır (Şekil 2).



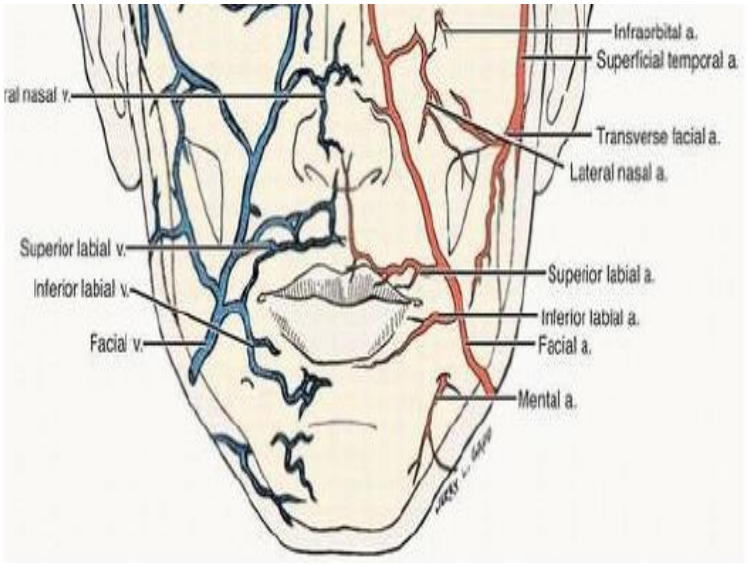
Şekil 2. Dudaklar ve ağzı çevreleyen mimik kasları

Motor inervasyona değinecek olursak elevatör grup kaslar N. Facialis'in Bukkal dalı tarafından olurken depressör grup kaslar ve orbicularis oris kasının hareketini yine N. Facialis'in Marjinal Mandibular dalı sağlamaktadır (16). Duyusal inervasyonda üst dudakta N. Maksilaris'in İnfraorbital dalı rol alırken alt dudakta N. Mandibularis'in Mental ve İnferior Alveolar dalı rol almaktadır. N. Mentalis seyir esnasında Mandibula'nın mental forameninden ilerlemektedir. Dolayısıyla hastada mevcut olan malign kitle bu sinire invaze olarak bu yoldan kafa tabanına ulaşabilmektedir (15)(16) (Şekil 3).



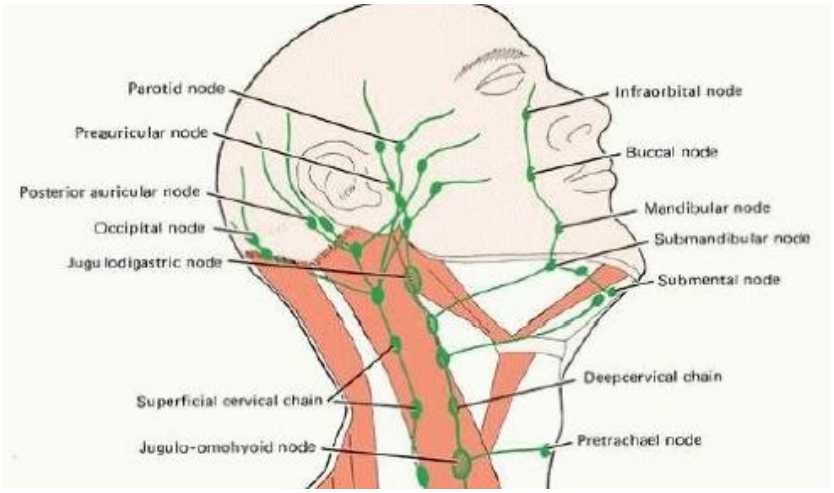
Şekil 3. Dudak kaslarını inerve eden motor sinirler ve duyu sinirleri

Dudağın ana arteriyel kanlanması A. Facialis'in dalları olan A. Labialis Superior ve İnferior aracılığıyla olur. Bu damarların ilerlemesi submukozaldır. Ek olarak A. Maksilaris İnterna da dudağa dal vermektedir. Venöz drenajı ise arteriyel beslenmeye benzerdir. Ana drenaj V. Facialis Anterior'a olmaktadır. Ayrıca venöz drenaj V. Facialis'in derin dalı aracılığı ile Pterygoid Plexus, V. Ophtalmicus Superior ile Kavernöz Sinüse ayrıca V. Supraorbitalis ile frontal diploik venlere de olmaktadır. Ek olarak V. Jugularis Anterior mental bölge ve alt dudak orta kısmının drenajından da sorumludur. V. Facialis, V. Jugularis Externa'ya açılmaktadır (15)(17) (Şekil 4).



Şekil 4. Dudak ve ağız çevresinin arteriyel ve venöz kanlanması

Alt dudağın orta kısmının lenfatik drenajı submental gruba olup kontralateralite göstermesi dudağın lateral kısmına göre daha sıktır. Alt dudağın lateral kısımlarının lenfatik drenajı ise submandibuler gruba doğru olmaktadır. Üst dudak ise submandibuler gruba drene olmaktadır. Bazen parotid grup da üst dudak lenfatif drenajı yolağına katılabilmektedir. Submandibuler grup ise devamında sırayla yüzeyel ve internal juguler lenf nodu zincirine drene olmaktadır (18) (Şekil 5).



Şekil 5. Baş ve Boyun bölgesinin lenfatik drenaj sistemi

2.1.2. Dudak SHK epidemiyolojisi

Dudak SHK alt dudak, üst dudak ve kommisür tutulumlarına göre 3 gruba ayrılırlar. Ortalama % 88-98 alt dudak, % 2-7 üst dudak, %2 oranında kommisür bölgesinde izlenmektedir (19). Dudak koruyucu pigment tabakası içermediği için solar ışığa daha duyarlıdır. Alt dudağa gelen solar ışık daha dik açı ile cilde ulaştığı için SHK üst dudağa göre daha sık izlenmektedir. Erkek-kadın oranı ortalama 6/1'dir. Genelde açık renkli, hayatının 6-7. dekadındaki erkeklerde izlenmektedir. Üst dudakta alt dudaktan farklı olarak en sık oranda bazal hücreli karsinom izlenmektedir (20).

2.1.3 Dudak SHK Etiyolojisi

Günümüzde menfi etkisini bildiğimiz faktörler sigara kullanımı, alkol kullanımı, güneş ışığına maruziyet, radyasyona maruziyet, mesleksel faktörler, kimyasallara maruziyet, genetik yatkınlık ve immun yetmezlik durumlarıdır. Ek olarak kötü ağız hijyeni, sifiliz ve tüberkülozun da etkisi olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (21)(22).

2.1.4 Dudak SHK Histopatolojisi

Dudak SHK, epitelyal keratinositlerin belli bir diferansiyasyon kazanarak kontrolsüz bir proliferasyon sürecine girmiş olan malign dokudur. Malign hücrelerde eozinofilik sitoplazma ve interselüler bağlantılar mevcuttur (23)(24).

Mikroskobik değerlendirmede iyi, orta ve kötü diferansiye olmak üzere 3 kategoriye ayrılırlar. Sinirsel yapıların etrafında lenfositlerin izlenmesi perinöral tutulum göstergelerinden birisidir. Ek olarak sitokeratin ve epitelyal membran antijeni de izlenmektedir. Hücreler sitoplazmik keratinizasyon gösterebilir (25). En sık izlenen genetik anormali p53 gen mutasyonudur. Aktinik Keratoz (AK) ile başlayan proliferatif süreçte malign epitel hücrelerinin bazal membrana ulaşması ya da bazal membranı geçerek invaziv hale gelmesi skuamöz hücreli karsinom (SHK) olarak adlandırılmaktadır. Santrali nekroze görünümde, hiperkeratotik, kanamalı lezyon olarak izlenirler. Tümörün biyoloji karakterini boyutu, invazyon derinliği ve diferansiyasyon derecesi belirler (26). İyi diferansiye SHK'lar daha yüksek oranda keratinizasyon içerirken kötü diferansiye SHK'lar rekürrens, metastaz, invazyon açısından daha kötü prognoza sahiptir. Prognozu menfi etkileyen diğer faktörler orta hat tutulumu, 2 cm'den büyük tümör boyutu, 5 mm'den derin invazyon, perinöral tutulum, lenfovasküler tutulum, rekürrens lezyonları olarak sayılabilir. Çoğu nodal metastaz ilk 2 yıl içinde aşikar hale gelir (26) (27).



Şekil 6. Alt dudak SHK tanılı hastanın klinik muayene görüntüsü

2.1.5 Dudak SHK Tanı Yöntemleri

Dudağın herhangi bir lokasyonunda lezyon mevcut olan hastanın klinik muayenesi malignite düşündürüyorsa ve/ve ya alınan anamnezinde sigara kullanımı, güneşe maruziyet, ileri yaş, erkek hasta olması, kimyasal ve ya radyasyonu maruziyet gibi ek durumlar da mevcut ise klinisyen kesin tanı için kitlenin durumuna göre eksizyonel ya da insizyonel biyopsi alabilir. Ek olarak dudak malignitesi düşünülen hastanın boyun muayenesi ve lenf nodu metastazı tayini de değerlendirme ve tedavi planlanması açısından önemlidir (27). Boyun palpasyonuna ek olarak konvansiyonel görüntüleme ya da ultrason değerlendirilmesi gerekebilir. Ayrıca şüpheli lenf nodundan ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) alınması da gerekebilir (20,23).

2.1.6 Dudak SHK Evreleme / Derecelendirme

Evreleme aşamasında kullanılmakta olan iki metod vardır. Tümörlü dokunun patolojik inceleme esnasındaki diferansiyasyon derecesine göre değerlendirildiği metod Broder's sınıflama sistemi olarak isimlendirilmektedir (21)(28). Bu derecelendirme sistemine göre :

- Derece 1 : Tümör dokusunun en az % 75'i iyi diferansiyedir.
- Derece 2: Tümör dokusunun % 50-75'i iyi diferansiyedir
- Derece 3: Tümör dokusunun %25-50'si iyi diferansiyedir.
- Derece 4: İyi diferansiyasyon oranı %25'ten azdır.

Kötü diferansiye kanserlerin rekürrens, metastaz oranı daha yüksek olup daha kötü prognoz gösterirler. Histopatolojik olarak daha düşük keratinizasyon ve yüksek hücresel atipi izlenmektedir (29). Bu sınıflama sistemine göre 1. Derece tümörlere iyi diferansiye, 2 ve 3. Derece tümörlere orta diferansiye, 4. Derece tümörlere ise yüksek diferansiye karsinom denmektedir.

Ek olarak klinik takipte daha çok kullanılmakta olan, her hastaya klinik ve patolojik inceleme sonrası uygulanan TNM evreleme sistemi mevcuttur. Hastanın cerrahi öncesi planlamasında, cerrahi sonrası takip ve prognoz tayininde TNM evrelemesi önemlidir. Dudak kanseri evrelemesinde kullanılan 2011 *National Comprehensive Cancer Network* sistemi aşağıdaki gibidir.

- Tx: Primer tümörü değerlendirecek bulgu yok

- Tis: Karsinoma in situ
- T1: Tümör 2 cm ya da daha küçük
- T2: Tümör 2-4 cm arasında
- T3: Tümör 4 cm'den büyük
- T4a: Kortikal kemik, N. Alveolaris İnferior, Ağız tabanı, Yüz derisinin tutulumu
- T4b: Mastikatör boşluk, Pterygoid Plaklar, Kafa tabanı, A. Carotis İnterna tutulumu
- Nx: Lenf nodları değerlendirilemiyor.
- N0: Lenf nodu metastazı yok.
- N1: 3 cm'den küçük, ipsilateral tek lenf nodu.
- N2a: 3 cm'den büyük 6 cm'den küçük, ipsilateral, tek lenf nodu
- N2b: 6 cm'yi geçmeyen, multiple, ipsilateral lenf nodu
- N2c: 6 cm'yi geçmeyen, bilateral ya da kontralateral lenf nodu
- N3: 6 cm'yi geçen lenf nodu
- M0: Uzak metastaz yok.
- M1: Uzak metastaz mevcut.

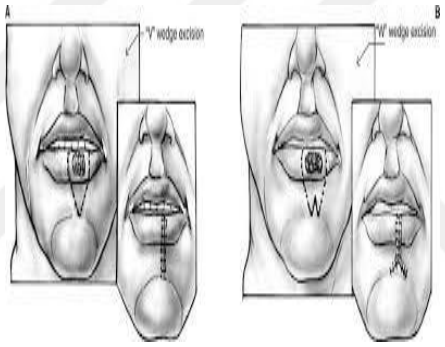
2.1.7 Dudak SHK Tedavi

Cerrahi, radyoterapi, kemoterapi, kriyoterapi, topikal kemoterapi, küretaj gibi tedavi seçenekleri mevcuttur. Uygulanacak tedavi türünü belirleyen asıl etmenler kanser diferansiyasyon derecesi, lokasyonu, fonksiyon kaybı, ek hastalıklar, boyun metastazı varlığı gibi faktörlerdir. Günümüzde en sık tercih edilen yöntemler cerrahi eksizyon ve gerekiyorsa rekonstrüksiyon ve boyun diseksiyonudur. Ancak erken evre dudak SHK tanılı hastalarda cerrahi ile radyoterapi etkinliğinin benzer olduğu iddia edilse de olası fonksiyon kaybı nedeniyle cerrahi ön planda tercih edilmektedir (16,19,29).

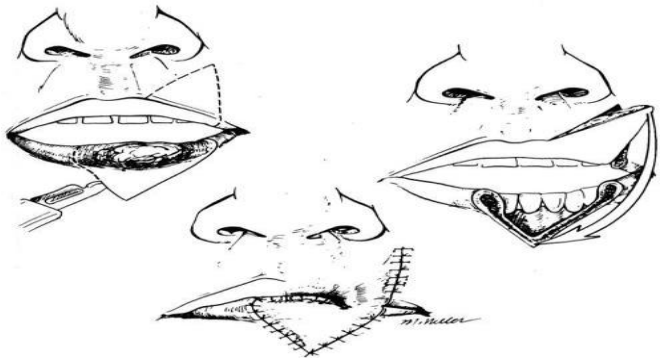
2.1.8 Dudak SHK Cerrahi Tedavisi

Cerrahideki amaç kitlenin total olarak eksize edilmesi, işlevsel ve kozmetik bütünlüğün sağlanmasıdır. Tümörün tam eksizyonunun sağlanması için tümör sınırlarından 5-10 mm güvenlik sınırı bırakılarak cerrahi eksizyon

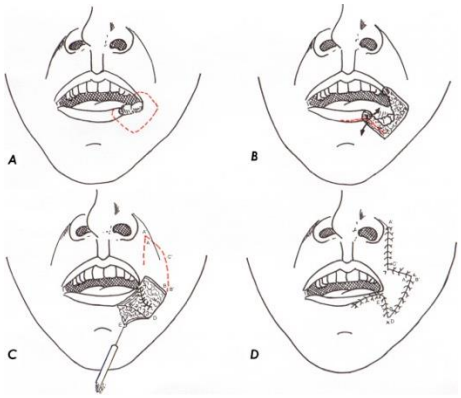
yapılmalıdır (29,30). Cerrahi kür oranı büyük oranda kitlenin yeri, şekli, büyüklüğü ve diferansiyasyon derecesine bağlı olup primer tümörler için yaklaşık %92'dir (31). 1,5 cm'den küçük, alt dudağın 1/3 ya da daha az kısmını kapsayan tümörler 5-7 mm cerrahi sınır bırakılarak 'V' ya da 'W' şeklinde kama rezeksiyonla eksize edilmelidir (16,29). Ancak daha fazla alan kaplayan ya da komşu dokulara invazyon gösteren durumlarda cerrahi genişletilebilir. Abbe rezeksiyonu, Estlander flebi, Karapandzic metodu ayrıca gerekirse mandibula segmental rezeksiyonu, submandibuler gland eksizyonu ve boyun metastazı mevcut ise selektif ya da radikal/modifiye radikal boyun diseksiyonu da cerrahi prosedüre eklenir (Şekil7, Şekil 8, Şekil 9, Şekil 10).



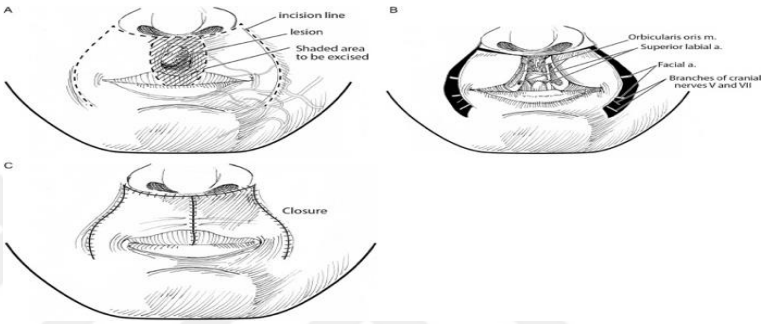
Şekil 7. Alt dudak SHK kama rezeksiyonu



Şekil 8. Alt dudak Abbe flep onarımı



Şekil 9. Oral kommisür tutulumu olan tümörlerde Estlander flep onarımı



Şekil 10. Orta hattı kapsayan geniş tümörde Karapandzic flep onarımı

2.1.9 Dudak SHK Boyun Tedavisi

Dudak SHK tanısı alan hastalarda mortalitenin ön önemli sebebi kontrol altına alınamayan boyun metastazı durumudur. Alt dudak SHK tanısı alan hastalarda ortalama boyun metastazı oranı %8 oranında olup cerrahi sonrasında 2 seneden itibaren dahi boyun metastazı saptanabilmektedir. Özellikle erken evre (evre 1 ve 2) maligniteli hastalarda boyun diseksiyonu önerilmemektedir. Oral kommisürün tutulduğu durumlarda boyun metastaz oranı %15 civarında olup boyun diseksiyonu daha da ön plana alınmalıdır (16,19,29,32)

Standart boyun tedavisi boyun diseksiyonudur. Dudak malignitelerinde dil ve orofarenks malignitelerine göre boyun metastazı daha geç ortaya çıkabilmektedir. Tanı anında boyun metastazı olabileceği gibi cerrahi sonrası takip esnasında da metastaz izlenebilir. Lokal rekürens gelişen hastalarda boyun metastazı oranı %30'a çıkmaktadır (16,29). Kötü diferansiye tümörlerde boyun metastazı oranı ise %50-60 civarındadır (16).

Boyun diseksiyonu endikasyonları özetlenecek olursa primer lezyonun 4 cm'den büyük olması, kötü diferansiyasyon, spindle hücreli karsinom, lokal rekürrens ve palpable lenf nodunun mevcudiyetidir. Herhangi bir boyun tutulumu olmayan hastalarda da supraomohyoid boyun diseksiyonu kozmetik deformite azlığı ve daha az invaziv olması nedeniyle cerrahi prosedüre eklenebilir. Ancak başlangıçta palpable lenf nodu olan ve primer tümör cerrahisi sonrası takip esnasında boyun tutulumu izlenen hastalarda uygulanması gereken tedavi radikal ya da modifiye radikal boyun diseksiyonudur (16).

2.1.10 Dudak SHK'da Radyoterapi

Radyoterapi (RT) dudak karsinomlu olgularda primer ya da adjuvan tedavi seçeneği olarak başvurulan bir yöntemdir. Genel anestezi açısından riskli hastalarda, cerrahi istemeyen hastalarda, inoperable olarak kabul edilip palyatif kabul edilen hastalarda yaşam kalitesinin artırılması için de yine tercih edilmektedir (23,27). Küçük tümörlerde cerrahi ve RT kür sonuçları benzerdir. Ancak fonksiyon kaybına neden olması, cerrahi sınır kontrolünün sağlanamaması, RT'ye sekonder ek malignite ihtimali ve malignite rekürrensi dolayısıyla daha çok cerrahi açısından riskli hastalara önerilmektedir (29). Ayrıca genç hastalar, mandibular ve mental foramen tutulumu olan hastalar ve rekürren maligniteli hastalarda kontraendikedir (16). Yapılan bir çalışmada erken evre karsinomlarda tümör büyüklüğü arttıkça RT sonrası rekürrens oranının da arttığı izlenmiştir (33).

2.2 Dil

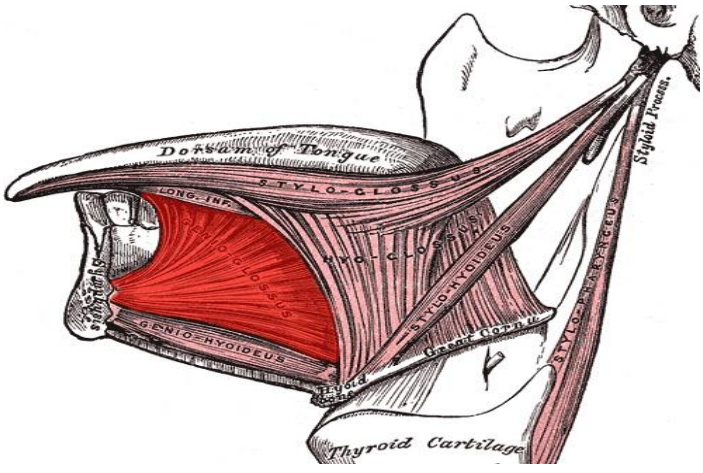
2.2.1 Dilin Anatomisi ve embriyolojisi

Dil, intrensek ve ekstrensek kasları mezodermden kaynaklanıp haricinde ön 2/3'lük kısım birinci arktan, arka 1/3'lük kısım üçüncü arktan kaynaklanmaktadır. İntrensek kaslar longitudinal superior ve inferior kaslar,

transvers kas ve vertikal kastır. Ekstrensek kaslar ise M. Genioglossus, M. Styloglossus ve M. Hyoglossus'tur. Ön 2/3'lük kısmın özel viseral duyusunu N. Facialis, genel viseral duyusunu N. Trigeminalis alır. Arka 1/3'lük kısımda bu iki duyudan N. Glossofaringeus, dil kökünde bu duyulardan N. Vagus sorumludur. Ön 2/3 ve arka 1/3 kısmı birbirinden ayıran sirkumvallat papillalar tarafından oluşturulan terminal sulkus bulunmaktadır. Terminal sulcus'un orta kısmında embriyonik tiroid dokusunun göçünün gerçekleştiği tiroglossal kanalın rudimenter başlangıç noktasını gösteren foramen çekum bulunur. Ana motor siniri N. Hypoglossus'tur (34)

2.2.2 Dil SHK

Tüm oral karsinom tanılı hastaların %97'sini SHK oluşturmaktadır. Kalan kısımdan destek dokusu ve glandüler maligniteler sorumludur (35). En sık orta yaş erkeklerde izlenir (36). Hücresel pleomorfizm ve nükleer atipi durumu diferansiyasyon derecesini belirler. Hücrelerarası köprü oluşumu ve keratin varlığı mevcuttur. En sık olarak dil gövdesinde ve iyi diferansiye olarak izlenmektedir (34).



Şekil 11. Dilin ekstrensek ve intrensek kasları

2.2.3 Epidemiyolojisi

Oral kavite karsinomları tüm maligniteler içinde Dünya'da 6. Sıklıkta izlenmektedir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada görülme sıklığı erkekte 13, kadında ise 18. sırada olarak izlenmiştir. Güney Asya'da tüm karsinomların %18, ABD'de ise % 6 kısmını oluşturur (37–39).

2.2.4 Etyoloji

Sigara kullanımı, tütün ve tütüngillere benzer bitkilerin çiğnenmesi (Türkiye'de Maraş otu kullanımı), *'reverse smoking'* denen sigaranın yanan kısmının ağızda tutulması alışkanlığı, HPV enfeksiyonu, kronik alkolizm, oral hijyen bozukluğu, dilde kronik travmaya neden olan iyi yerleşmemiş diş protezi, demir eksikliği, avitaminoz, immun yetmezlik, tüberküloz ve sifiliz farklı oranlarda dil yassı hücreli karsinomu ile ilişkilendirilmiştir (40).

2.2.5 Semptom

Dilde izlenen ya da hissedilen lezyon varlığı, konuşma güçlüğü, disfaji, lingual ya da hipoglossal sinir tutulumuna bağlı dil hareketinde bozulma ve hipoestezi hastalarda izlenebilir (41).

2.2.6 Tanı

Tespit edilen lezyondan insizyonel biyopsisi alınarak patolojik incelemesi tanıyı sağlar. Alınan insizyonel biyopsinin küratif cerrahide cerrahi sınırı bozmayacak şekilde elde edilmesi ve işlem sonrasında sütürasyon yapılmaması esastır. Alım esnasında cerrahi sınırların zorlanmaması için mandibula, medial raphe ve dil köküne yakın komşu kısımlardan alınmamalıdır (41). Ek olarak olası sekonder odak tespiti açısından panendoskopik detaylı muayenesi, boyun metastazı açısından detaylı boyun palpasyonu ve bunlara ek olarak cerrahi planlama, derin invazyon ve metastaz tespiti açısından BT, MR ve/ ve ya PET/CT görüntülemesi istenebilir. Ancak boyun metastazı değerlendirilmesi amacıyla yapılan konvansiyonel tetkikler ve ultrason (USG) tetkikinde lenf nodu metastatik-reaktif ayrımı her zaman yapılamayabilir. Bu durumda USG eşliğinde len nodu İİAB'de operasyon öncesi değerlendirme sürecine eklenebilir (42)

2.2.7 Evreleme

Dil yassı hücreli karsinomlarında evreleme TNM sistemine göre yapılmaktadır. Evreleme sistemi aşağıdaki gibidir (43):

- Tx: Primer tümörü değerlendirecek bulgu yok
- Tis: Karsinoma in situ
- T1: Tümör 2 cm ya da daha küçük
- T2: Tümör 2-4 cm arasında
- T3: Tümör 4 cm'den büyük
- T4a: Kortikal kemik, Ekstrinsik dil kasları, Maksiler sinüs, Yüz derisinin tutulumu
- T4b: Mastikatör boşluk, Pterygoid Plaklar, Kafa tabanı, A. Carotis İnterna tutulumu
- Nx: Lenf nodları değerlendirilemiyor.
- N0: Lenf nodu metastazı yok.
- N1: 3 cm'den küçük, ipsilateral tek lenf nodu.
- N2a: 3 cm'den büyük 6 cm'den küçük, ipsilateral, tek lenf nodu
- N2b: 6 cm'yi geçmeyen, multiple, ipsilateral lenf nodu
- N2c: 6 cm'yi geçmeyen, bilateral ya da kontralateral lenf nodu
- N3: 6 cm'yi geçen lenf nodu
- M0: Uzak metastaz yok.
- M1: Uzak metastaz mevcut.

2.2.8 Tedavi

Çoğu BBSHK durumunda olduğu gibi dil SHK tanılı hastalarda da ana tedavi yöntemlerini cerrahi ve radyoterapi oluşturmaktadır. Dildeki lezyonun cerrahi sınırlarının 2 cm çevresinden güvenlik marjı ile birlikte dilin bir kısmının ya da tamamının eksize edilmesi esastır. Cerrahiyi kabul etmeyen, genel anestezi içi uygun olmayan hastalarda, palpatif olup yaşam kalitesinde artma istenen bazı hastalarda ve cerrahi sonrası incelemede perinöral invazyon,

lenfovasküler invazyon mevcudiyeti, kitlenin T4 tümör olarak değerlendirimesi, cerrahi sınır pozitifliği, birden fazla lenf nodu tutulumu, lenf nodunda kapsüler invazyon varlığı gibi durumlarda radyoterapi tedavisi de tercih edilebilir ya da tedaviye eklenebilir. Ek olarak dudak karsinomu ile benzer şekilde T1-2 tümörlerde definitif radyoterapi ve transoral rezeksiyonun sonuçlarının benzer olduğunu gösteren çalışmalar mevcutsa da ana tedaviyi cerrahi oluşturmaktadır (44–47).

2.2.9 Boyun metastazı yönetimi

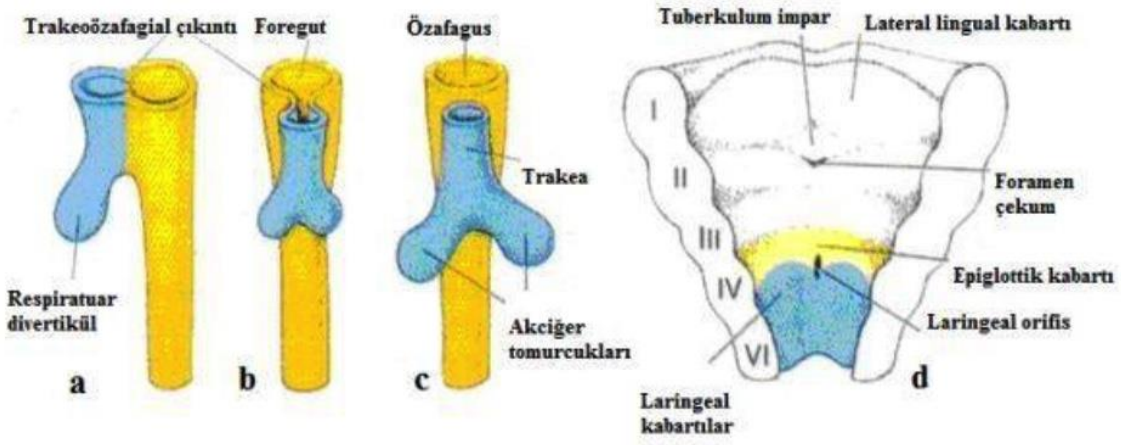
Dil, zengin lenfatik drenajı olan bir yapı olması nedeniyle boyun lenf nodları da tedavi sürecine mutlaka dahil edilmeli veya dikkatle izlenmelidir. Dilin ana lenfatik drenajı jugulodigastrik ve juguloomohyoid gruba doğrudur. Ayrıca dilin arkasından önüne doğru ilerledikçe drene olduğu kısım üst derin servikalden alt derin servikal gruba doğru geçmektedir. T1 ve T2 tümörlerde gizli (okkült) metastaz oranları %19,4 ve %26,6 oranlarındadır (46). Dolayısıyla N0 olarak değerlendirilen hastalarda klinik izlem ile alakalı çalışmalar ve zayıf öneriler mevcut olsa da dil SHK tanılı hastalarda boyun diseksiyonunun hasta takip sürecine olan katkısı hala tartışmasızdır (47). Bazı çalışmalara göre T1-2 tümörlerde boyun metastazı oranı %40 olup boyun diseksiyonu uygulanmış olan hastaların prognozlarının daha iyi olduğu izlenmiştir (45,48,49). Dudak için geçerli olsa da dil SHK tanılı hastalarda supraomohyoid diseksiyon uygun bir tedavi değildir. Level 1 ve 2 tutulumu olmaksızın level 3 ve 4'te %15 oranında tutulum olduğunu gösteren bir çalışma mevcuttur. Dolayısıyla anterolateral (Level 1-4) boyun diseksiyonu önerilen cerrahidir (50).

2.3 Larenks

2.3.1 Embriyoloji

Larenks, supraglottik, glottik ve subglottik olmak üzere üç kısıma ayrılmaktadır. Supraglottik larenksin gelişimi oral bölge gelişimi ile birlikte olduğu için 3. Ve 4. brankial arktan; glottik ve subglottik larenksin gelişimi ise trakea ve akciğer gelişimi ile birlikte olduğu için 6. brankial arktan olmaktadır.(51,52) Bu iki gelişim sürecinin birleşim noktası ventriküldür. Histolojik çalışmalar embriyolojik birleşim alanlarının kesişim alanında

malign sürecin ilerlemesini yavaşlatan bariyerler olduğunu göstermiştir (53,54) (Şekil 12).

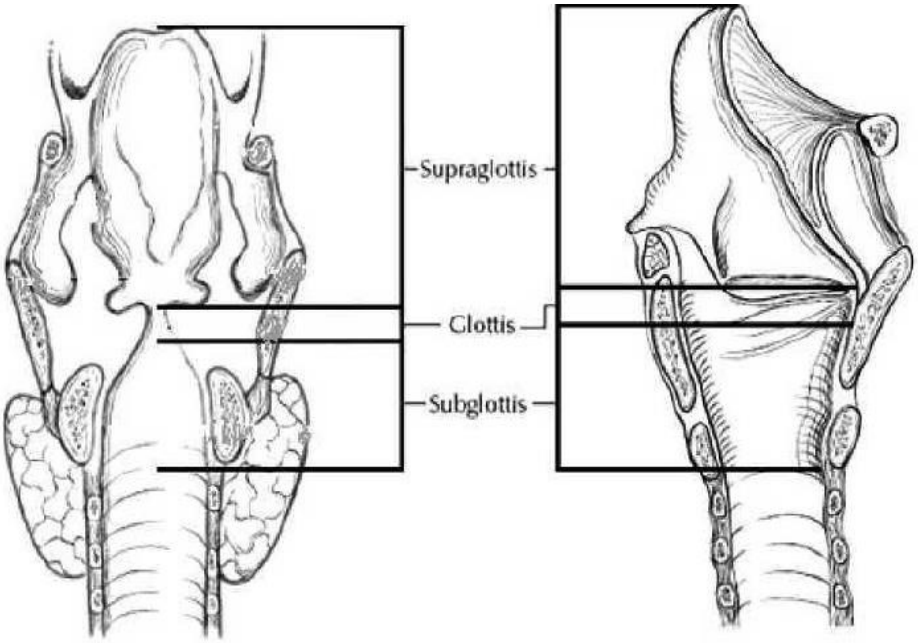


Şekil 12. Özefagus ve Trakea arasındaki septumun oluşması ile foregut, özefagus ve trakeaya dönüşmektedir (a,b,c). Larenks orifisi ve çevreleyen embriyolojik kabarıntılar (d)

2.3.2 Anatomi

Tabanı yukarıda, çevre kas ve bağ dokulara bağlı piramit şeklindedir. Vertikal olarak 3. Ve 6. servikal vertebralar arasında uzanmaktadır. Epiglotun üst kısmı ve aryepiglottik foldlar üst sınırını, krikoid kartilajın altı ise alt sınırını oluşturur. Embriyolojik gelişşim, klinik sunum ve lenfovasküler yapı göz önünde bulundurularak 3 kısma ayrılır: Supraglottik, glottik ve subglottik bölge (55,56) (Şekil 13).

Supraglottik larenks, epiglotun üst sınırından vokal kordların 1 cm üzerine kadar olan kısımdır. Epiglot, yalancı vokal kordlar, ventrikül, aritenoid kartilajları içermektedir. Glottik larenks, vokal kordların 1 cm altından ventrikülün üst sınırına kadar olan kısımdır. Subglottis ise krikoid alt sınırından glottis başlangıcına kadar olan kısımdır (55–58).



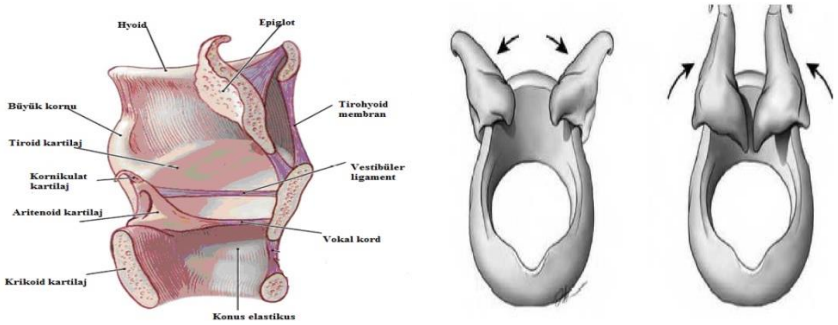
Şekil 13. Larenksin alt bileşenleri: Supraglottik, glottik ve subglottik larenks

Larenksin ana isleketini 3 adet tek 3 adet çift kıkırdak oluşturmaktadır. Tek kıkırdaklar tiroid, krikoid ve epiglot; çift kıkırdaklar ise aritenoid, kornikulat ve kuneiform kıkırdaklardır. Kıkırdaklar hyalen yapıdadır; ancak epiglot, elastik yapıda olmakla birlikte üzerinde çok sayıda fenestrasyon bulundurmaktadır. Ana ligamanlar tirohyoid, krikotiroid (konus elasticus) ve kuadrangüler ligamanlardır. Konus elasticus tiroid alt iç kısmından başlayıp yukarı doğru ilerleyerek en üstte vokal kordları oluşturur. Kord mukozasının altındaki kısmı kalındır ve vokal kordlara direnç kazandıran ana kısmı oluşturur (54,58) (Şekil 14).

Krikotiroid ve krikoaritenoid eklemler ana iki eklemdir. Sinoviyal kapsül ile çevrelenmişlerdir. Krikoaritenoid eklem rotasyon ve kayma hareketlerine izin vererek vokal kordların gerginlik ve abduksiyon-adduksiyon hareketini sağlar (53) (Şekil 15).

Larenks kasları, larenksin pozisyonu,bir bütün halindeki hareketi ve yutma esnasındaki hareketini düzenleyen ekstrinsik kaslar ve fonasyon esnasında vokal kord pozisyonundan sorumlu olan intrinsik kaslar olmak üzere ana iki kısıma ayrılırlar. Ekstrinsik grubu sternotiroid, tirohyoid, sternohyoid ve omohyoid kaslar oluştururken intrensek grubu posterior krikoaritenoid,

lateral krikoaritenoid, interaritenoid ve tiroaritenoid kasları oluşturur. Vokal kordların ana kütlesini oluşturan kaslar tiroaritenoid kaslardır (54).

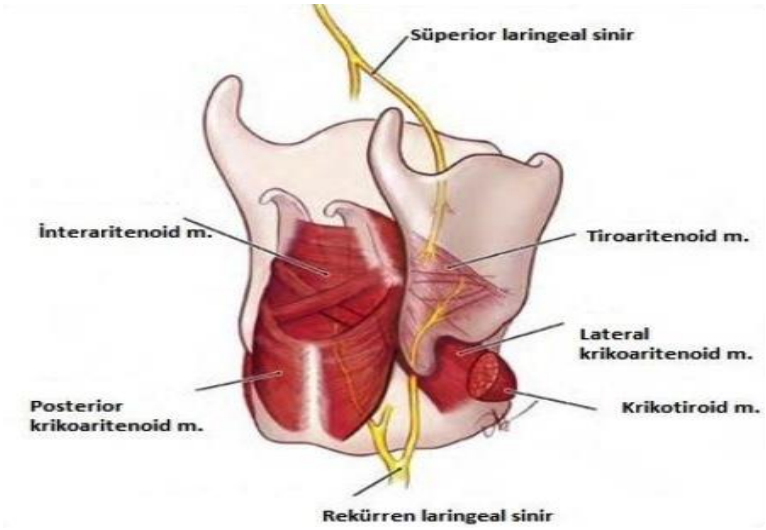


Şekil 14. ve Şekil 15. Larenksin ana kıkırdak ve ligamanları ve vokal kord hareketini düzenleyen krikoaritenoid eklem

Larenksin ana inervasyonunu sağlayan sinirler superior ve rekürren larengeal sinirlerdir. Superior larengeal sinir tirohyoid ligaman membranını geçerek larenkse girer. İnternal ve eksternal dallara ayrılır. İnternal dal vokal kord üst kısmı ve daha kranialdeki tüm larenksin duyu ve otonom inervasyonunu yaparken eksternal dal krikotiroid kasın inervasyonunu yapar. İnternal dal ise solda aortik ark sağda subklavial venden yukarı doğru dönerek trakeoözefageal oluk boyunca ilerledikten sonra krikotiroid eklem kısmında larenkse girmektedir. Krikotiroid kas haricindeki motor inervasyon ve vokal kord inferior kısmından larenks kaudaline doğru duyu ve otonom inervasyonu sağlamaktadır (54,55) (Şekil 16).

Larenksin kanlanması superior ve inferior larengeal arterler aracılığıyla olmaktadır. Superior larengeal arter, A. Carotis Externa'dan ayrılan superior tiroid arterden ayrılır. İnferior larengeal arter ise A. Subclavia'dan ayrılan tiroservikal trunkustan ayrılmaktadır. Venler de arterlere eşlik etmektedir (54–56).

Lenfatik drenaj, embriyolojik gelişim ile uyumlu olacak şekilde birbirinden bağımsız iki drenaj sisteminden oluşmaktadır.Bu iki drenaj sisteminin başlangıcını birbirinden ayıran sınır ventriküldür (58).



Şekil 16. Larenksi oluşturan ana kas grupları ve inervasyonu

Supraglottik kısmın lenfatik drenajı çok zengin, glottik kısmın drenajı fakirdir. Dolayısıyla supraglottik kısmın tutulduğu malignitelerde lenfatik metastazın varlığı ve bilateral olma ihtimali glottik kısmı göre çok daha yüksektir. Supraglottik bölge drenajı anterior ve üst derin servikal zincire doğru gerçekleşirken, glottik ve subglottik drenaj daha çok pretrakeal ve alt servikal zincire doğru olmaktadır (54,58–60).

2.3.3 Epidemiyoloji, Risk faktörleri

Tüm kanser ölümlerinin yaklaşık %1'ini larenks karsinomları oluşturmaktadır. Ülkemizde görülme sıklığı tüm dünyadaki oranın yaklaşık 2 katıdır (61,62). Erkek/kadın oranları 5/1 ila 20/1 arasında değişmekte olup en sık 5-7. dekatlar arasında gözlenmektedir. Kadınlarda son yıllarda artan sigara alışkanlığı ile birlikte erkek/kadın oranı azalmaktadır (63,64). En büyük risk faktörü, barındırdığı katran ve polisiklik hidrokarbonlar nedeniyle sigaradır (58). Ayrıca alkol ve sigaranın larenks karsinomu gelişiminde sinerjistik etkisinin olduğu düşünülmektedir (65–67). Bu faktörlere ek olarak sesin kötü kullanımı HPV, EBV, Herpes Simplex Virüs (HSV), radyasyon, larenksi etkileyen iritanlar, radyasyona maruziyet ve immün yetmezlik durumları da diğer risk faktörleridir (68–70). Larenks karsinomlarının yaklaşık % 98'ini yassı hücreli karsinom oluşturur. Daha çok glottik ve supraglottik kısımda izlenirler. En sık izlenen yer anterior vokal korddur. Görünüm olarak ülsere,

vejetan, yüzeyden kabarık, polipoid, düz plak tarzında izlenebilir (71,72). Glottik/supraglottik oranı yaklaşık 3/1'dir. Başvuru anında hastaların %10'unda uzak metastaz izlenmekle birlikte 2/3 oranında kitle larenksle sınırlıdır (73). Tüm larenks SHK'ları supraglottik, glottik, subglottik ve transglottik olmak üzere 4 kısma ayrılırlar.

2.3.4 Semptom ve bulgular

Tümör lokasyonu, invazyon düzeyi, uzak metaztaz durumu gibi faktörlere bağlı olarak fonksiyon kaybına bağlı olarak hastalarda farklı semptomlar izlenebilir. Ses kısıklığı, yutma güçlüğü, ses değişikliği, dispne, stridor, boyun şişliği gibi bulgular en sık izlenen bulgulardır (74). Supraglottik yerleşimli tümörler boğazda takılma hissi, seste boğuklaşma, kulak ağrısı ve boyunda ele gelen lenf nodu ile hastameye başvurabilirler. Glottik yerleşimli olanlar ise ses kısıklığı ve hava yolu tıkanıklığına bağlı solunum güçlüğü ile genelde başvururlar. Subglottik tümörlerde ise başvuru bulgusu genelde stridor, ağrı ve vokal kord hareketsizliğidir (75).

2.3.5 Tanı

Tanıda ana yolu muayene, görüntüleme ve patolojik inceleme aşamaları oluşturmaktadır. Endoskopik muayenede yüzeyel görünümdeki tümörlerde biyopsi yeterli iken büyük, derin invazyon varlığı, transglottik uzanım, boyun metastazı ve uzak metastaz varlığı düşünülen hastalarda işlem öncesinde görüntüleme yöntemlerine ihtiyaç duyulmaktadır (76).

2.3.6 Evreleme

Tanı ve klinik görüntüleme sonrası hastalara tedavi planlaması ve kitlenin tanımlanması için evremele yapılır. Evreleme, AJCC 2010 kriterlerine göre yapılmaktadır (77).

- Tx: Primer tümör değerlendirilemedi.
- T0: Primer tümör bulgusu yok.
- Tis: Karsinoma in situ

  Supraglottik ise;

- T1: Supraglottisin sadece bir bölgesinde sınırlı tümör mevcuttur. Kord hareketleri doğaldır.
- T2: Supraglottisin birden fazla alt bölgesinde ve ya tek supraglottik tutulum ek olarak glottik ya da supraglottis dışında (dil kökü, vallekula, piriform sinüs gibi…) tutulum. Kord hareketi doğaldır.
- T3: Tümör larenks içinde sınırlı olmakla birlikte vokal kord hareketsizliği mevcut ve/ve ya preepiglottik, paraglottik, postkrikoid, tiroid kartilaj iç tabulasında tümör mevcudiyeti mevcuttur.
- T4a: Tümör tiroid kartilajı tam kat invaze etmiş ve/ ve ya larenks dışı dokulara taşmıştır.
- T4b: Tümör prevertebral alan, mediasten ve/ve ya karotid arter tutulumu yapmıştır.

  Glottik ise;
- T1a: Tümör tek bir vokal korddadır. Kord hareketi doğaldır.
- T1b: Her iki vokal kordda tümör mevcuttur. Kord hareketi doğaldır.
- T2: Tümör supraglottis ve/ve ya subglottise uzanmıştır ve/ve ya kord hareketi kısıtlıdır.
- T3: Tümör larenks içinde sınırlı olmakla birlikte vokal kord hareketsizliği mevcut ve/ve ya paraglottik, tiroid kartilaj iç tabulasında tümör mevcudiyeti mevcuttur.
- T4a: Tümör tiroid kartilajı tam kat invaze etmiş ve/ ve ya larenks dışı dokulara taşmıştır.
- T4b: Tümör prevertebral alan, mediasten ve/ve ya karotid arter tutulumu yapmıştır.

  Subglottik ise;
- T1: Tümör subglottise sınırlıdır.
- T2: Tümör vokal kordlara sınırlıdır. Kord hareketi doğal ya da kısıtlıdır.
- T3: Larenkste sınırlı tümör. Kord fiksasyonu mevcut.

- T4a: Tümör tiroid ve/ve ya krikoid kartilajı tam kat invaze etmiştir ve/ve ya larenks dışı dokulara taşmıştır. (Prelarengeal kaslar, tiroid, özefagus, trakea, dilin derin ekstrensek kasları)
- Tümör prevertebral alan, mediasten ve/ve ya karotid arter tutulumu yapmıştır.
- N0: Lenf nodu metastazı yok.
- N1: 3 cm'den küçük, ipsilateral tek lenf nodu.
- N2a: 3 cm'den büyük 6 cm'den küçük, ipsilateral, tek lenf nodu
- N2b: 6 cm'yi geçmeyen, multiple, ipsilateral lenf nodu
- N2c: 6 cm'yi geçmeyen, bilateral ya da kontralateral lenf nodu
- N3: 6 cm'yi geçen lenf nodu
- M0: Uzak metastaz yok.
- M1: Uzak metastaz mevcut.

2.3.7 Tedavi

T1 ve T2 tümörlerde tedavi sonrası ses kalitesinin daha iyi olması, daha az komplikasyon oranı nedeniyle radyoterapi, cerrahiye genelde tercih edilir. İyi sınırlı lezyonlarda lazer rezeksiyon da kullanılabilir. T3 evre tümörlerde kitle özellikleri uygun ise radyoterapi ya da parsiyel/total larenjektomi uygulayıp sonrasında endikasyon halinde radyoterapi uygulanmaktadır. Radyoterapinin yetersiz ya da başarısız olduğu durumlarda kurtarma larenjektomisi uygulanır. İleri evre hastalarda total larenjektomi uygulanmaktadır. Seçilmiş glottik ileri evre hastalarda ileri parsiyel larenjektomi de uygulanabilir. Supraglottik karsinomlarda supraglottik larenjektomi prosedüründe diseksiyon sınırı ventrikülden geçtiği için görüntüleme yöntemleri ile paraglottik alan invazyonu değerlendirilmelidir. Büyük tümörlerde eş zamanlı kemoterapi de tedavi sürecine eklenebilir (78).

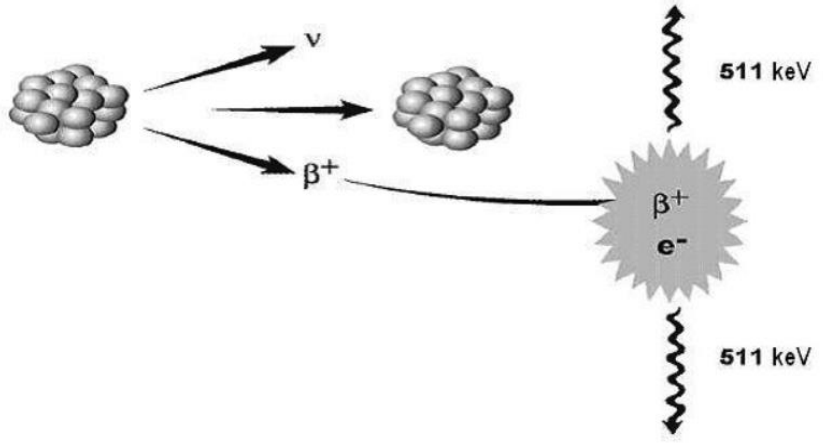
2.4 Pozitron Emiston Tomografisi / Bilgisayarlı Tomografi (PET/CT)

2.4.1 Tarihçesi

1940'lı yıllarda Karbon-14 (C14) keşfi ile başlayan süreç 1970'te Michael Phelps ve Michel Ter-Pogossian'ın öncülük eden çalışmalarıyla PET/CT tetkikinin uygulamaya başlanmasıyla sonuçlanmıştır (79). Yine aynı yıllarda x-ışınlı tomografinin keşfi ve devamında büyük tıp merkezlerinin siklotron kullanmasıyla radyonüklid üretimine başlaması PET/CT tetkiki teknolojisi gelişimi ve klinik uygulamasına hız kazandırmıştır (80). Günümüzde klinik uygulamada nörolojik, kardiyak ve kanser durumlarında önemli bir konumdadır.

2.4.2 Çalışma Prensibi

Radyoaktif bozunuma uğraması sonucunda pozitron (β+) yayımı yapan radyoaktif izotopların fiziğine dayanmaktadır. Bu pozitronun ışıma esnasında elektron ile karşılaşması sonrasında kütle enerjiye dönüşerek 2 adet anhilasyon fotonu 180° aralarında açılanma olacak şekilde salınırlar. Bu ışıma halka şeklindeki özel dedektörler ile tespit edilir. Bu iki ışımanın aynı anda kamera ile dedekte edilmesine koinsidans deteksiyonu denir. Bu detektöre gelen ışımalar gerçek foton ve random foton olarak ayrılırlar (81,82) (Şekil 17).



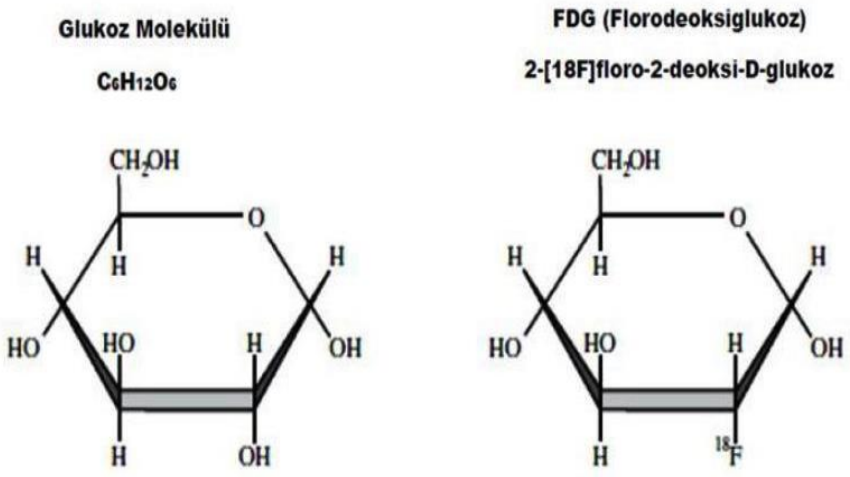
Şekil 17. Pozitron etkileşimleri ve foton ışıması

Hastada gerçekleşen bu gama ışıması dedektörlerde mevcut olan yüksek yoğunluktaki kristallerde sintilasyon oluşturur ve foton çoğaltıcısı

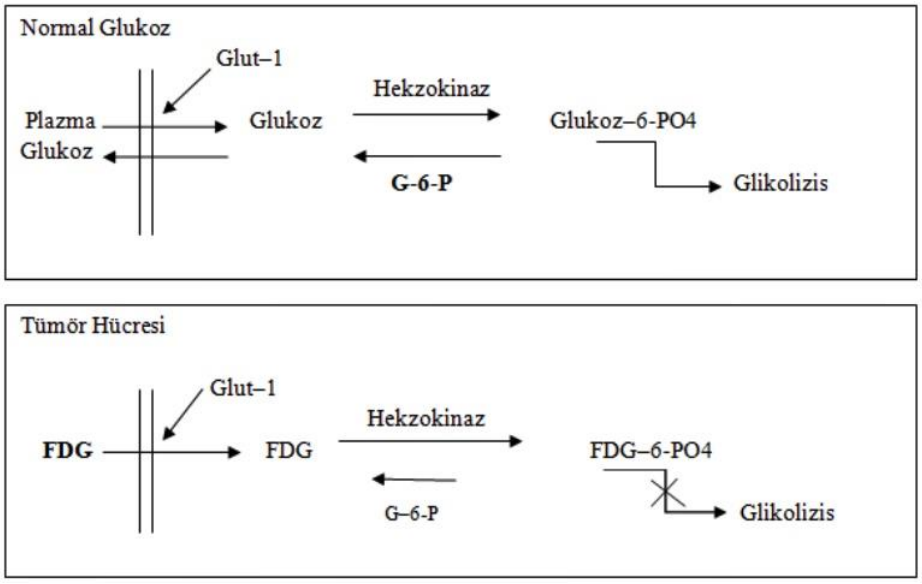
kullanılarak oluşturulan bu görüntüler sistem bilgisayarına kaydedilir (83,84). PET ile birlikte CT tetkikinin de kullanılmasının iki amacı vardır. İlki ışıma esnasında farklı yoğunluktaki dokulardan geçen fotonda gerçekleşen atenüasyon ve saçılımdan kaynaklanan hata payının CT ile birlikte doku haritalaması yapılarak minimuma indirmek ve çekim süresi kısaltılarak hasta konforunun sağlanmasıdır (85).

Malign dokuda diferansiyasyon sonucunda bazı metabolik değişiklikler olmaktadır. Bunların başlıcaları DNA sentezi, aminoasit kullanımı ve glikoliziste artış olmasıdır. Bu yolakları hedefleyen radyofarmasötikler hastaya verilerek malign hücrelerin tespiti kolaylaşır. Bu farmasötiklerin en sık kullanılanı F-18 2-flouro-deoksi-D-glukoz'dur (FDG). Yapı olarak bu molekül glukoz molekülüne çok benzemektedir (81)(Şekil 18). Tümör hücrelerinde hücre yüzeyinde artmış GLUT-1 ve GLUT-3 sayıları ve glikoliz yolağında görev almakta olan glukokinaz ve hekzokinaz aktivitelerinin artması; ayrıca glukoz-6-fosfataz aktivitesinin azalmasına bağlı olarak glikoliz hızı artmıştır. FDG kullanımının temelini bu durum oluşturmaktadır. (86)Ayrıca malign ve kanlanan dokudaki artmış proliferasyon hızı ve azalmış glukoz-6-fosfataz aktiviteleri sonucunda FDG molekülü malign hücrede daha uzun süre beklemektedir (87)(Şekil 19).

PET görüntülemesi 2 boyutlu (2D) ve 3 boyutlu (3D) olarak yapılabilmektedir. 2 boyutlu çekim görüntünün hızlı rekonstrükte edilmesine izin verir. 3D çekimde görüntü rekonstrüksiyonu daha uzun zaman alsa da daha hassas çekim yapılmasına olanak vermektedir (81).



Şekil 18. Glukoz ve flouro-deoksi-glukoz yapıları



Şekil 19. Glukoz ve F-18 FDG moleküllerinin hücre içine alımı ve enzimatik yolaklar

2.4.3 Standart Uptake Volüm (SUV)

PET tetkikinde kalitatif bir görüntülemeye ek olarak tüm vücuda dağılan farmasötik ile malign dokudaki farmasötik madde miktarına göre hesaplanan semi-kantitatif bir sonuç olan SUV değeri de kullanılmaktadır (Şekil 20).

$$SUV = \frac{\text{Doku aktivitesi (mCi/ml) x vücut ağırlığı (g)}}{\text{Enjekte edilen doz (mCi)}}$$

Şekil 20. SUV değerinin hesaplanması

Standardize tutulum değeri, malign lezyondaki metabolik aktivite ile doğru orantı gösteren basitleştirilmiş bir ölçüdür. Lezyondaki maksimum standart tutulum değeri (SUVmax) ve ortalama standart tutulum değerleri (SUVmean) kullanılmakla birlikte SUVmax değeri daha kullanışlı ve klinik açıdan daha anlamlıdır. SUV değeri bazı faktörlerden etkilenmektedir. Her zaman doğruyu yansıtmaması nedeniyle dikkatli kullanılmaktadır. Bu faktörler obezite, ilaç alımından taramaya kadar geçen zaman aralığı, serum glukoz seviyesi ve radyofarmasötiğin ekstravazasyonu gibi durumlardır (88).

2.4.4 PET çekimindeki sınırlılıklar ve artefaktlar

Hiçbir görüntüleme tekniğinin %100 doğruluğa sahip olmadığı gibi PET tetkikinde de sınırlayıcı durumlar vardır. Bunlardan başlıcası enflamatuar durumlar ile malign lezyonların benzer tutulum ve görüntüsünün olmasıdır. Özellikle enfeksiyon ya da granülomatoz hastalık (örn: sarkoidoz) durumlarında maligniteler ile benzer oranlarda tutulumlar olmaktadır. Ek olarak radyoterapi sonrasında dokudaki değişiklikler PET görüntülemesinde rezidüel hastalık, nüks gibi düşünülebilmektedir. Bu durumlar PET'teki yanlış pozitif sonuçlardan başlıca sorumlu durumlardır. Ek olarak küçük tümörler (5-7 mm'den küçük boyutlu lezyonlar), metabolik açıdan düşük aktif malignansiler, yüksek tümör müsin düzeyi ve tümör dokusunda artmış glukoz-

6-fosfataz aktivitesi yanlış negatif sonuçlardan başlıca sorumlu durumlardır (81).

2.4.5 Klinik avantajları

- Malign lezyonlarda biyokimyasal değişiklikler fiziksel değişikliklerden daha önce başlamaktadır. Dolayısıyla hastalara erken tanı ve tedavi imkanı sağlayarak sağ kalım sürelerini artırmaktadır.
- Birden fazla testten sağlanacak veriyi tek bir görüntüleme ile sağlayarak klinik işleyiş sürecini hızlandırır. Hastanın aldığı radyasyon miktarını azaltır ve ekonomik yükü azaltır.
- Cerrahi açıdan inoperabl olarak kabul edilecek olan hastalar erken tespit edilerek gereksiz cerrahiye ikincil gelişecek mortalite ve morbiditelerin önüne geçilir.
- Kantitatif sonuçlar ile kitlenin daha iyi değerlendirilmesini sağlar. Radyasyon nekrozu ile nüks malign dokunun ayrımını sağlar.
- Yaygın hastalık halinde tanısal biyopsi için en uygun lokasyonun belirlenmesine yardımcı olur (89).

2.4.6 Baş ve boyun SHK'da PET uygulamaları

Baş-boyun SHK tanılı hastalarda primer tümör ve boyun metastazı, uzak metastazların değerlendirilmesinde, tedavi yanıtının, nüks hastalığın değerlendirilmesinde kullanılagelmektedir. Baş ve boyun anatomisi komplike olması nedeniyle PET çekiminde sınırlama, artefakt, yalancı pozitif ve negatif sonuçlar daha sık izlenmektedir. Lenfoid odak olan Waldeyer halkasında FDG tutulumu artmaktayken tükrük bezi gibi glukoz hücre dışı tranferi artan dokularda FDG tutulumu azalmıştır. Boyun metastazının değerlendirilmesinde yüksek düzeyde sensitif ve spesifik sonuçlar vermekle birlikte 0,5 cm'den küçük, kistik ve nekrotik lenf nodu tutulumunu göstermekte yetersiz kalabilmektedir (90,91)

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Atatürk Üniversitesi Araştırma Hastanesi 06.07.2023 tarih ve 5 no'lu toplantısında etik kurul onayı alındıktan sonra kliniğimizde 2014-2023 yılları arasında baş-boyun skuamöz hücreli karsinom nedeniyle operasyon uygulanan , ek malignite tanısı olmayan, operasyon öncesinde evreleme amacıyla PET-CT tetkiki uygulanmış olan, PET-CT öncesinde her hangi bir şekilde radyoterapi ve kemoterapi öyküsü olmayan, tanı anında kontrolsüz diyabetes mellitus tanısı olmayan,steroid tedavisi almayan, aktif enfeksiyonu olmayan cerrahi öncesi ve sonrasında klinik takibi hastanemiz kliniğinde yapılmış olan 160 hasta (142 erkek, 18 kadın) retrospektif, tek merkezli ve kontrollü olarak toplandı. Veriler hastane otomasyon sistemimizden toplandı, sınıflandırıldı ve değerlendirilerek analiz edildi.

Çalışmaya dahil edilen 160 hastanın ortalama yaş değeri 62,7 olup 142 erkek (%88), 18 kadın (%12) hasta bulunmaktadır. 53 hastada (%33) dudak SHK, 32 hastada dil SHK (%20), 75 hastada (%47) larenks SHK tanısı bulunmaktadır. Primer tutulum için tamamına küratif cerrahi işlem uygulanmış olup 146 hastaya (%91) aynı seansta boyun diseksiyonu da uygulanmıştır. Ameliyat öncesi PET/CT sonuçları ile patolojik sonuçlar karşılaştırılmıştır. Veriler karşılıklı ve çapraz analizlere tabi tutulup istatistiksel anlamlılık açısından değerlendirildi. Belirgin bir SUV-Max cut-off değeri belirlenerek klinik korelasyon açısından istatistiksel olarak analiz edildi.

PET/CT protokolünde hastanemizde mevcut olan Siemens biograph 16 LSO HI- REZ entegre PET-CT cihazı kullanılmıştır. İşlem öncesi en az 6 saatlik açlık süresi tamamlandıktan sonra bazal kan glukoz tayini yapıldı. Diyabetes Mellitus (DM) tanılı hastalardan kan glukoz değerinin 200 mg/dl altında olanlar çekime alınmıştır. Üzerinde olanların değerleri medikal destek ile 200 mg/dl değerinin altına düşürüldü. Hastaların kiloları ölçülerek işlemden 1 saat önce kilogram başına 1 mCi 18 FDG (0,5-2 mCi) intravenöz olarak uygulanmıştır. Çekim hastalar sırtüstü pozisyondayken kesit aralığı 0,5 cm olarak verteksten uyluğa kadar olan kısmı kapsayacak şekilde yapılmıştır.

Tutum olan bölgelerin standart uptake volüm ve maksimum değeri de (SUV-Max) değerlendirilerek veriler elde edilmiştir.

İstatistiksel analiz için SPSS (Statistical Package for Social Science) 22.0 for Windows (SPSS Inc.; Chicago, USA) uygulaması kullanıldı. Verilerin genel değerlendirilmesinde tanımlayıcı analizler (ortalama, ortanca, minimum, maksimum, frekans, oran) kullanılırken nicel verilerin analizinde normal dağılım gösteren gruplarda student t testi ve independent samples t testi kullanılmıştır. Grupların normal dağılımı Ona Sample Kolmogorov-Smirnov testi ile belirlenmiştir. Bağımsız nitel veriler pearson ki-kare ile karşılaştırılmış olup SUV-Max cut-off değeri belirlenmesi için ROC eğrisi ve analizi uygulanmıştır. Bu sonuçların sensitivite ve spesifite sonuçları elde edilerek anlamlılık için $p<0,05$ kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1 Tanımlayıcı istatistiksel bulgular

Çalışmamız 2014-2023 yılları arasında kliniğimizde tanı ve tedavi süreçleri devam eden 160 hasta ile yapıldı. Hastaların %88'ini erkek (n:142), %12'sini kadınlar (n:18) oluşturmaktadır. Katılan hastaların yaş ortalaması 62,7 (Standart Deviasyon: 10,9) olup minimum değer 28, maksimum değer 92'dir. (Tablo 1.)

Tablo:1. Çalışmaya katılan hastaların tanımlayıcı istatistiksel verileri

	Ortalama	**Minimum**	**Maksimum**	**SD**
Yaş	62,7	28	92	10,9
		N	**%**	
Cinsiyet	Kadın	18	12	
	Erkek	142	88	

Tablo 2: PET-CT tetkiki ve patolojik büyüklük tabloları

		Min.-Max.	**Ort.- SD**
PET/CT	Primer SUV-Max	2,92-45	11,9-8,7
	Boyun LN SUV-Max	1.28-18,58	3,4-4,0
Patoloji Boyut (cm)		0,8-8	3-1,42

Tablo 3. Çalışmada elde edilen patolojik verilerin dökümü ve evreleme

		N	%
Tür	Dudak	53	33,125
	Dil	32	20
	Larenks	75	46,875
	Supraglottik	25	15,625
	Glottik	50	31,25
Diferansiyasyon	İyi	52	32,5
	Orta	104	65
	Kötü	4	2,5
Perinöral İnvazyon	Var	50	31,25
	Yok	110	68,75
Lenfovasküler İnvazyon	Var	54	33,75
	Yok	106	66,25
T Evresi (AJCC, TNM)	1	40	25
	2	52	32,5
	3	32	20
	4	36	22,5
N Evresi (AJCC, TNM)	0	109	74,65
	1	16	10,95
	2	21	14,4
Boyun Diseksiyonu	Var	146	91,25
	Yok	14	8,75
LN kapsül İnvazyonu	Var	13	35,13
	Yok	24	64,87
Bilateralite	Var	13	35,13
	Yok	24	64,87
Boyun Tutulumu	Var	37	25,34
	Yok	109	74,66
PET/CT'de Boyun Tutulumu	Var	86	53,75
	Yok	74	46,25

PET/CT tutulumları incelendiğinde primer tümör SUV-Max tutulumu ortalama 11,9 (SD: 8,7 Min: 2,92 Max:45) boyun lenf nodu (LN) tutulumu ise ortalama 3,4 (SD:4 Min:1,28 Max: 18,58) olarak sonuçlandı. Tümör boyutu tüm hastalarda ortalama 3 cm (SD: 1,42 Min: 0,8 cm Max: 8 cm) şeklindeydi(Tablo 2).

Tüm hastaların 53'ü (%33,12) dudak skuamöz hücreli karsinom (SCC), 32'si (%20) dil SCC, 75'i (%46,88) larenks idi. Patoloji sonucunda 52 hasta (%32,5) iyi diferansiye, 104 hasta (%65) orta dereceli diferansiye, 4 hasta (%2,5) kötü diferansiye olarak raporlandı.

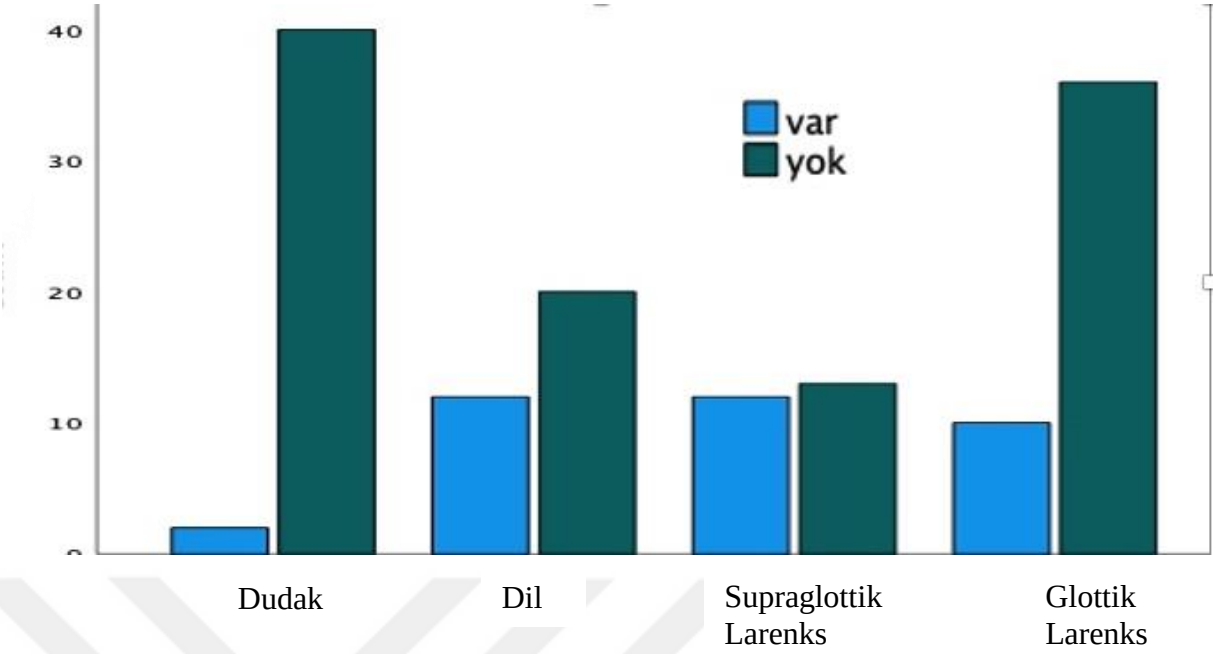
Perinöral ve lenfovasküler invazyon oranı açısından 50 hastada (%31,25) perinöral invazyon mevcut, 110 hastada (%68,75) perinöral invazyon yoktu. 54 hastada (%33,75) lenfovasküler invazyon mevcut, 106 hastada (%66.25) lenfovasküler invazyon bulunmamakta idi.

Evrelemeye değinilecek olursa 40 hasta T1 (%25), 52 hasta T2 (%32,5), 32 hasta T3 (%20), 36 hasta T4 (%22,5) olarak gruplandırıldı. N evrelemesine göre 109 hasta N0 (%74,65), 16 hasta N1 (10,95), 21 hasta N2 (%14,4) olarak boyun evrelemesi yapıldı.

Boyun metastazı açısından operasyon öncesi yapılan PET/CT tetkikinde 86 hastada (%53,75) boyun tutulumu olup, 74 hastada (%46,25) boyun tutulumu bulunmamaktadır. Kliniğimizde 146 hastaya (%91,25) boyun diseksiyonu uygulanmış olup patolojik değerlendirilmesinde sadece 37 hastada (%25,34) boyun tutulumu izlenmiştir. Boyun tutulumu olan hastalardan 28'inde (Sensitivite: %75,7) PET/CT tetkikinde boyun tutulumu izlenmiş olup; boyun tutulumu olmayan hastaların 52'sinde (Spesifite: %47,7) PET/CT raporunda boyun tutulumu izlenmemiştir.

Tüm patolojik boyun LN tutulumu olan hastaların 13'ünde (%35,13) lenf nodu kapsül invazyonu mevcut olup 24 hastada (%64,87) lenf nodu kapsül invazyonu bulunmamaktadır. Ayrıca 13 hastada (%35,13) bilateral boyun tutulumu mevcut olup 24 hastada (%64,87) boyun tutulumu tek taraflıdır (Tablo 3)

Yaş ile patolojik veriler independent t teste tabi tutulmuş olup yaş ile patolojik veriler arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.



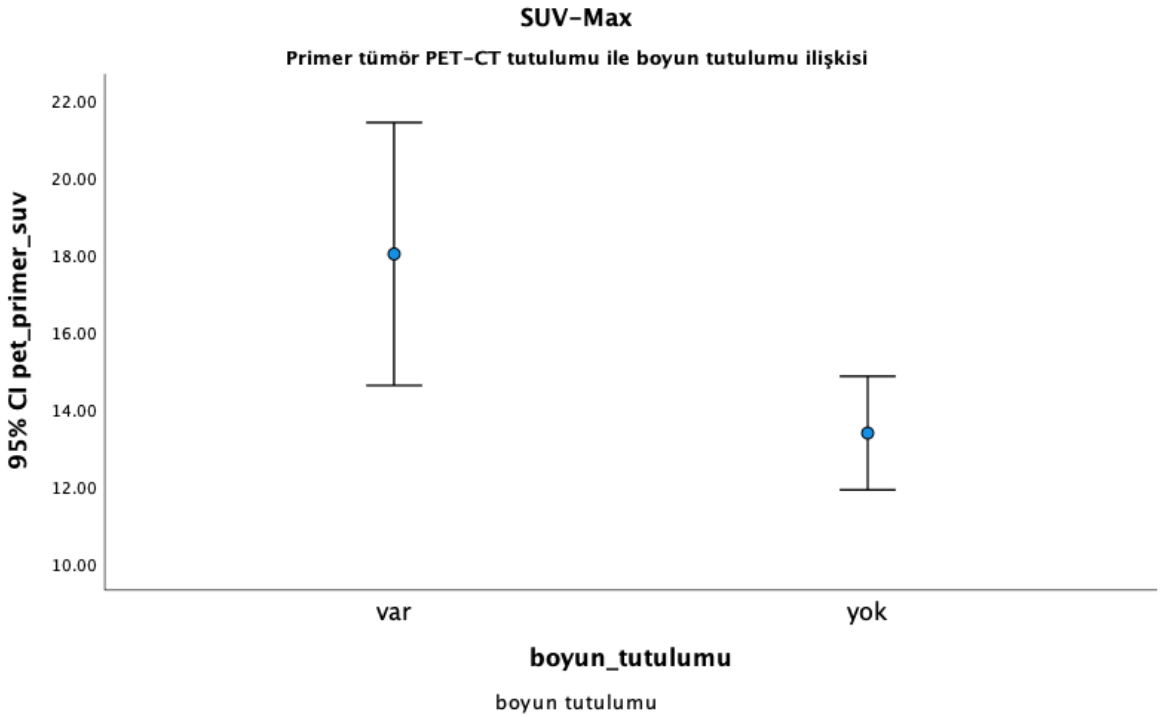
Şekil 20. Hastalık türüne göre boyunda metastatik lenf nodu tutulum dağılımları

Primer tutulum olan bölgelerin boyun metastazı ile olan ilişkisi değerlendirildiğinde dil SCC tanılı hastaların boyun tutulumları dudak SCC hastalarına göre anlamlı düzeyde fazla izlenmiştir ($p< 0,01$). Dil SCC tanılı hastaların boyun tutulumu oranı glottik larenks SCC tanılı hastalara göre anlamlı bir şekilde daha fazla boyun metastazı yapmakta olup ($p< 0,01$) dil SCC tanılı hastalar ile supraglottik larenks SCC tanılı hastalarda boyun metastazı konusunda anlamlı fark bulunmamakta olup ($p: 0,227$) dudak SCC tanılı hastaların boyun metastazı oranı diğer tüm hasta gruplarına göre anlamlı oranda düşük olarak saptanmıştır ($p< 0,01$). Supraglottik tutulumlu larenks SCC tanılı hastalar ile glottik tutulumlu larenks SCC tanılı hastalar arasında da boyunda metastatik lenf nodu tutulumu açısından yine anlamlı düzeyde fark bulunmaktadır ($p< 0,01$). (Şekil 20).

Tablo 4. SUV-Max ile boyun tutulumu ilişkisi

		Lenf Nodu Tutulumu	
		Var **(N:37)**	Yok **(N:109)**
PET/CT Primer SUV-Max	Ortalama	18,01	13,39
	SD	10,18	7,73

Primer tümör SUV-Max değeri ile boyun metastatik lenf nodu tutulumu ilişkisi değerlendirildiğinde boyun lenf nodu tutulumu olan hastalarda ortalama SUV-Max 18,01 (SD: 10,18) iken boyun lenf nodu tutulumu olmayan hastalarda primer tümör SUV-Max değeri ortalama 13,39 (SD:7,73) olarak sonuçlanmıştır. Bu iki grubun tutulum değerleri arasında anlamlı bir fark mevcuttur *(p=0,004)* **(Tablo 4 , Şekil 21).**

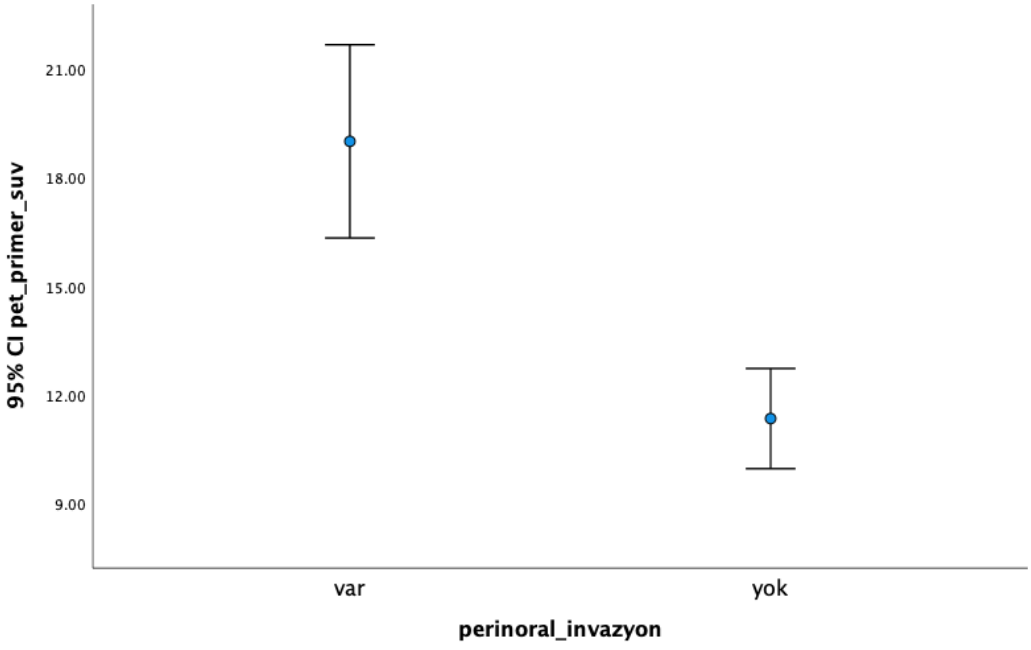


Şekil 21. Primer tümör SUV-Max tutulumu ile boyun tutulumu karşılaştırılması

Tablo 5. Primer SUV-Max tutulumu ile perinöral invazyon karşılaştırılması

	Perinöral invazyon	N	Ortalama	SD
PET/CT Primer SUV-Max	Var	50	18,99	9,38
	Yok	110	11,34	7,3

Primer tümörün PET/CT tetkiki SUV-Max değeri ile perinöral invazyon durumu karşılaştırılacak olursa perinöral invazyon mevcut olan hastalarda (N:50) ortalama SUV-Max değeri 18,99 (SD:9,38) olup, perinöral invazyon göstermeyen kitlelerde (N:110) ortalama SUV-Max değeri 11,34 (SD:7,3) olarak sonuçlanmıştır. Perinöral invazyon durumu ile tümörün standardize glukoz kullanım değeri arasındaki ilişki istatistiksel açıdan anlamlıdır *(p<0,01)* **(Tablo 5.)(Şekil 22.)**.

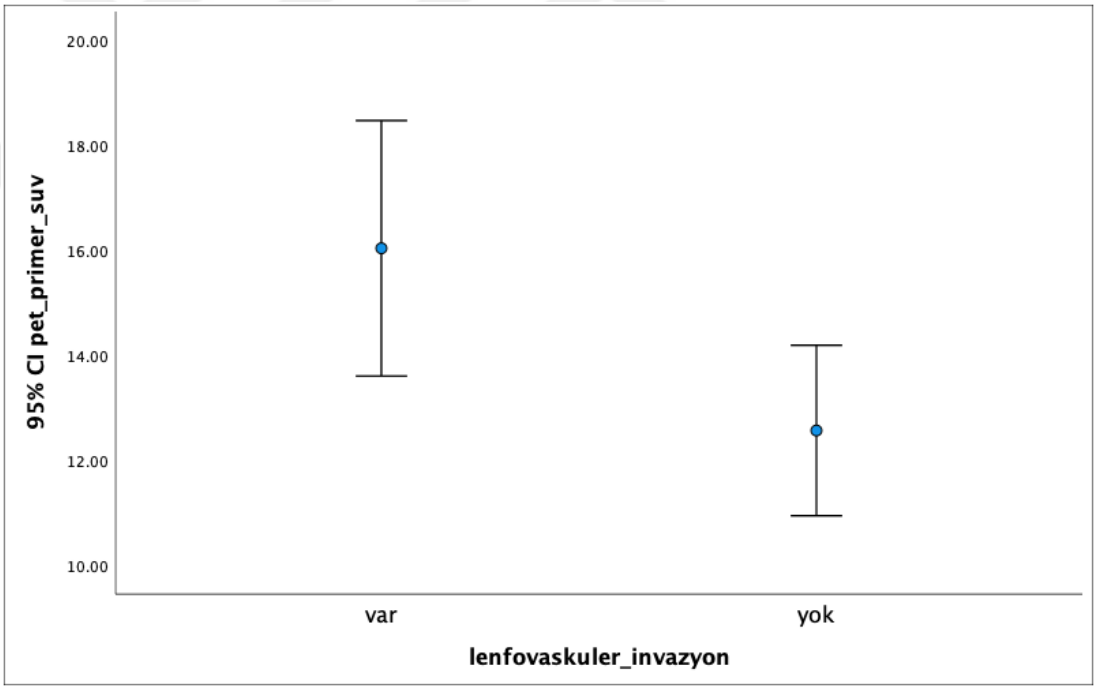


Şekil 22. PET/CT SUV-Max (Primer Tümör) değeri ile perinöral invazyon ilişkisi

Tablo 6. PET Primer SUV-Max tutulumu ile lenfovasküler invazyon ilişkisi

	Lenfovasküler İnvazyon	N	Mean	Std. Deviation
Pet Primer SUV-Max	Var	54	16,04	8,92
	Yok	106	12,56	8,44

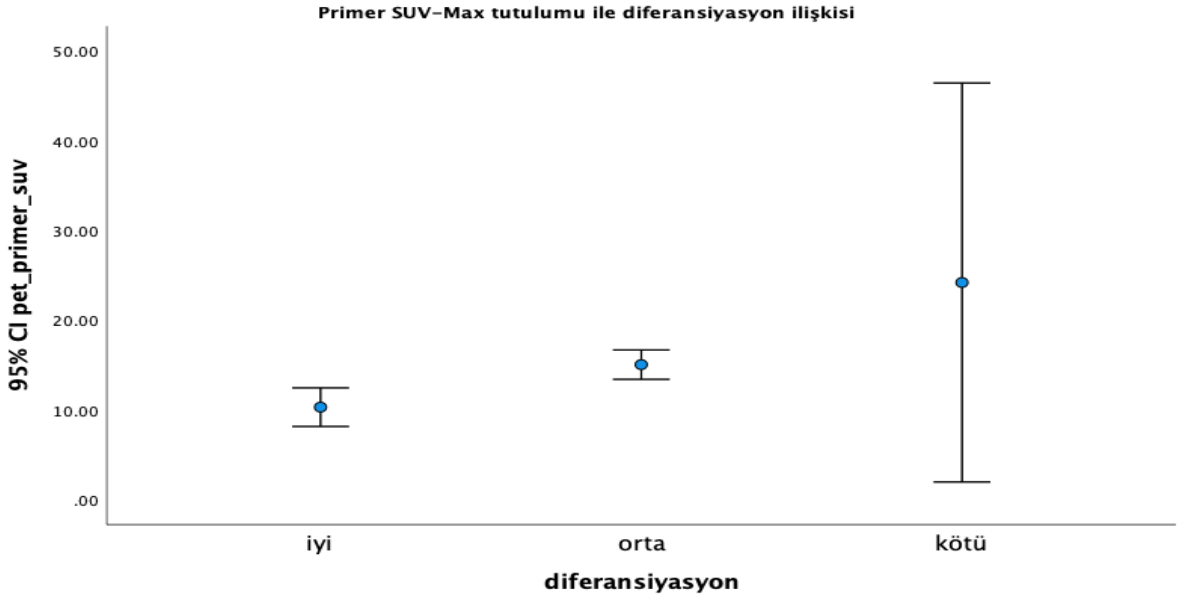
Primer Tümör SUV-Max değeri ile lenfovasküler invazyon ilişkisi incelendiğinde lenfovasküler invazyon yapmayan kitlelerde (N:106) ortalama SUV-Max değeri 12,56 (SD:8,92); lenfovasküler invazyonu mevcut olan kitlelerde (N:54) ise ortalama SUV-Max değeri 16,04 (SD:8,44) olarak sonuçlanmıştır. Bu iki grup arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlıdır *(p= 0,017)* **(Tablo 6) (Şekil 23)**.



Şekil 23. Primer tümör SUV-Max değeri ile lenfovasküler invazyon ilişkisi

Tablo 7. PET/CT Primer Tümör SUV-Max değeri ile diferansiyasyon düzeyi ilişkisi

Diferansiyasyon	N	Ortalama	SD
iyi	52	10,3	7,72
orta	104	15,04	8,4
kötü	4	25,2	13,97



Şekil 24. Primer tümör SUV-Max değeri ile tümör diferansiyasyon düzeyi ilişkisi

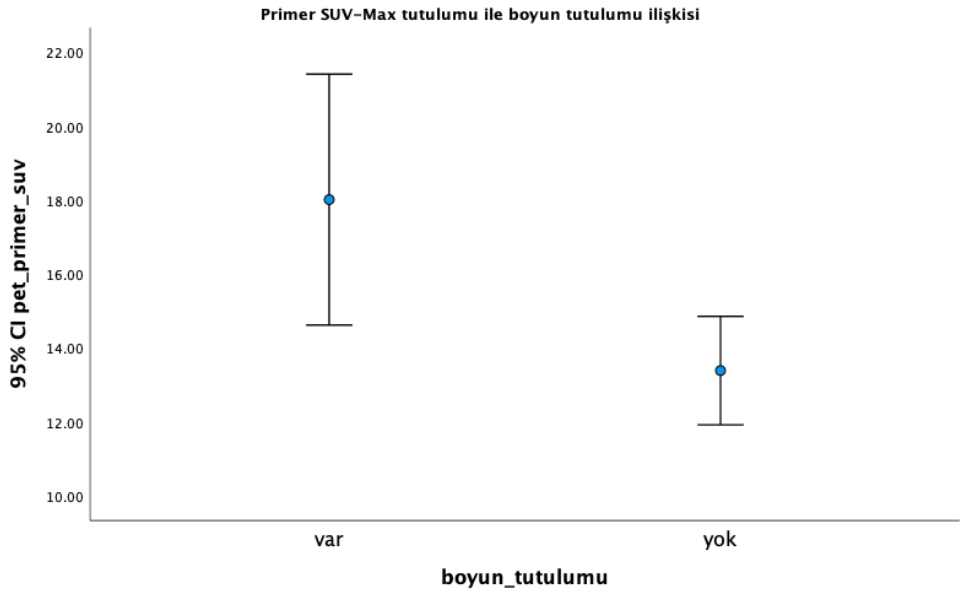
PET/CT primer tümör SUV-Max düzeyi ile tümör diferansiyasyon düzeyinin ilişkisi incelendiğinde iyi diferansiye tümörlerin (N:52) ortalama SUV-Max değeri 10,3 (SD: 7,72), orta diferansiye tümörlerin (N:104) ortalama SUV-Max değeri 15,04 (SD:8,4), kötü diferansiye tümörlerin ise (N:4) ortalama SUV-Max değeri 25,2 (SD:13,97) olarak sonuçlanmıştır. İstatistiksel açıdan diferansiyasyon düzeyi ile kitle standardize glukoz tutulum düzeyi arasındaki ilişki anlamlıdır *($p<0,01$)* **(Şekil 24.) (Tablo 7.)**

Tablo 8. Primer Tümör PET/CT SUV-Max değeri ile boyun LN tutulumu ilişkisi

	Boyun Tutulumu	N	Ortalama	SD
Primer SUV-Max	Var	37	18,01	10,18
	Yok	109	13,39	7,73

Boyun tutulumu ile primer tümör SUV-Max ilişkisi incelenecek olursa boyun tutulumu olan 37 hastanın ortalama SUV-Max değerleri 18,01(SD: 10,18); boyunda metastatik tutulumu olmayan 109 hastanın ortalama primer

tümör SUV-Max değerleri 13,39 (SD: 7,73) olarak sonuçlanmıştır. Bu fark istatistiksel olarak çok anlamlı olarak sonuçlanmıştır*(p=0,004)* **(Tablo 8)(Şekil 25)**.



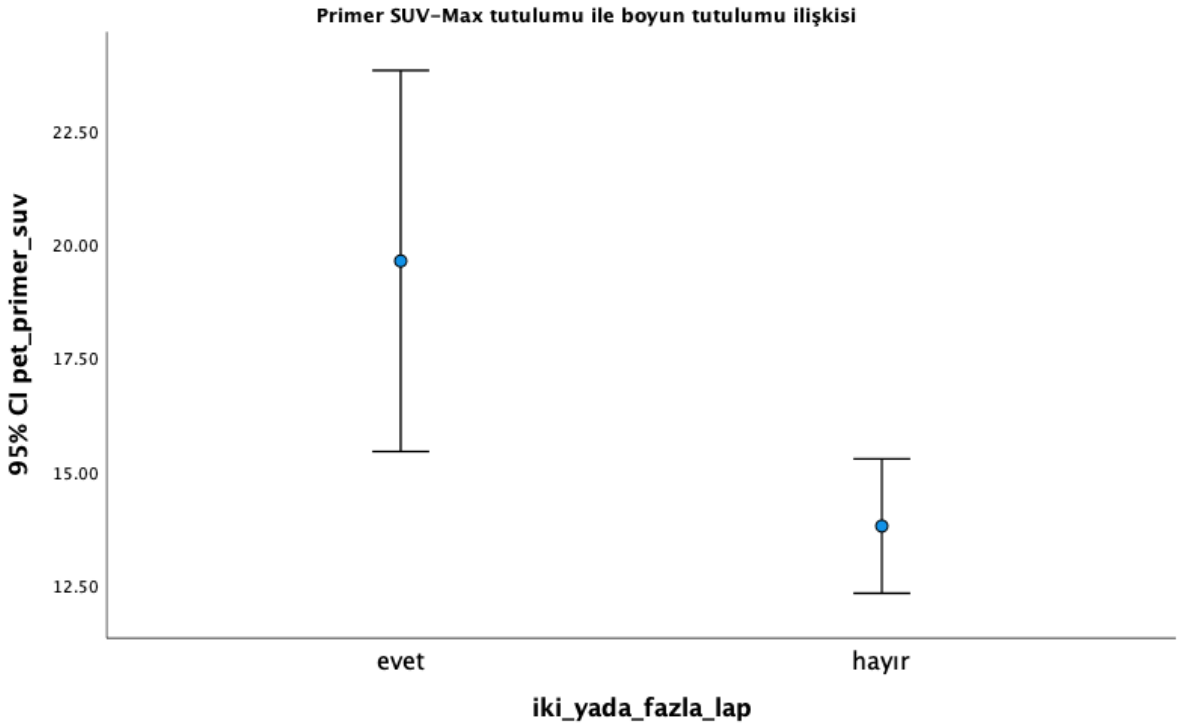
Şekil 25. Primer SUV-Max tutulumu ile boyun metastatik tutulumu ilişkisi

Tablo 9. Primer Tümör SUV-Max tutulumu ile iki ve ya daha fazla lenf nodu tutulumu ilişkisi

	LN≥2	N	Ortalama	SD
SUV-Max	evet	21	19,62	8,95
	hayır	125	13,79	8,34

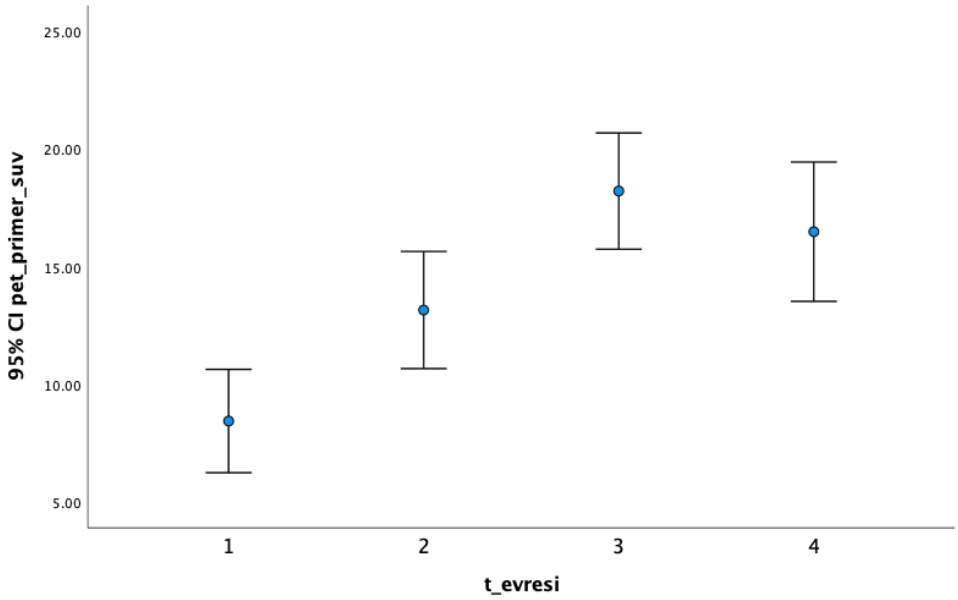
Cerrahi sonrası radyoterapi tedavisinin nedenlerinden birisi de boyunda 2 ya da daha fazla lenf nodunun metastatik tutulumudur. Primer SUV-Max değeri ile boyunda 2 ya da daha fazla lenf nodunun tutulumunun ilişkisini değerlendirecek olursak 21 hastada 2 ya da daha fazla servikal lenf nodu tutulumu mevcut olup ortalama SUV-Max değeri 19,62 (SD: 8,95), sadece tek lenf nodu tutulumu olan hastalarda (N: 125) ise ortalama SUV-Max değeri 13,79 (SD: 8,34) olarak sonuçlanmıştır. Bu iki grup arasındaki kitle glukoz

kullanım standart değeri farkı istatistiksel olarak çok anlamlıdır *(p= 0,005)***(Tablo 9)(Şekil 26)**.



Şekil 26. Primer Tümör SUV-Max değeri ile boyun lenf nodu tutulumu ilişkisi

Primer tümör T evrelemesi ile SUV-Max değeri ilişkisi değerlendirilecek olursa T1 evre hastaların (N:40) ortalama SUV-Max değeri 8,43 (SD:6,87), T2 evre hastaların (N:52) ortalama değeri 13,15 (SD:8,95), T3 evre hastalarda ortalama değer 18,22 (SD:6,86), T4 hastalarda ise ortalama değer 16,48 (SD:8,76) olarak sonuçlanmıştır. T evrelemesi ile 18-FDG tutulumu arasındaki ilişki istatistiksel açıdan anlamlıdır *(p=0,007)* **(Şekil 27)**.

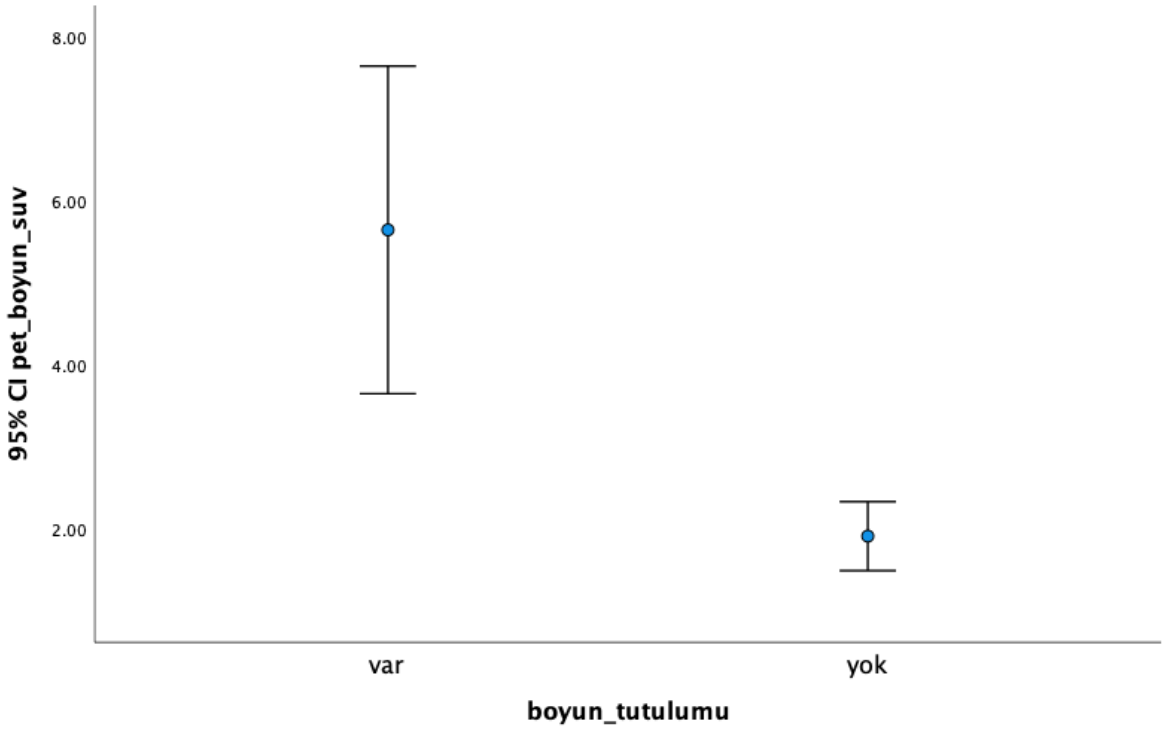


Şekil 27. SUV-Max değeri ile T evrelemesi ilişkisi

Tüm dil, dudak ve larenks SCC tanılı ve tarafımızca boyun diseksiyonu uygulanmış hastalarda (N:146) patoloji sonucunda boyun tutulumu olan hastalarda (N:37) ortalama SUV-Max değeri 5,64 (SD:0,98), boyun tutulumu izlenmeyen hastalarda (N:109) ise ortalama SUV-Max değeri 1,90 (SD:2,21) olarak sonuçlanmış olup bu iki sonuç arasındaki fark istatistiksel açıdan çok anlamlı sonuçlanmıştır *(p<0,001)***(Tablo 10)(Şekil 28)**.

Tablo 10. Boyun SUV-Max değeri ile boyun tutulumu ilişkisi

	Boyun Tutulumu	**N**	**Ortalama**	**SD**
SUV-Max	Var	37	5,64	6
	Yok	109	1,9	2,21

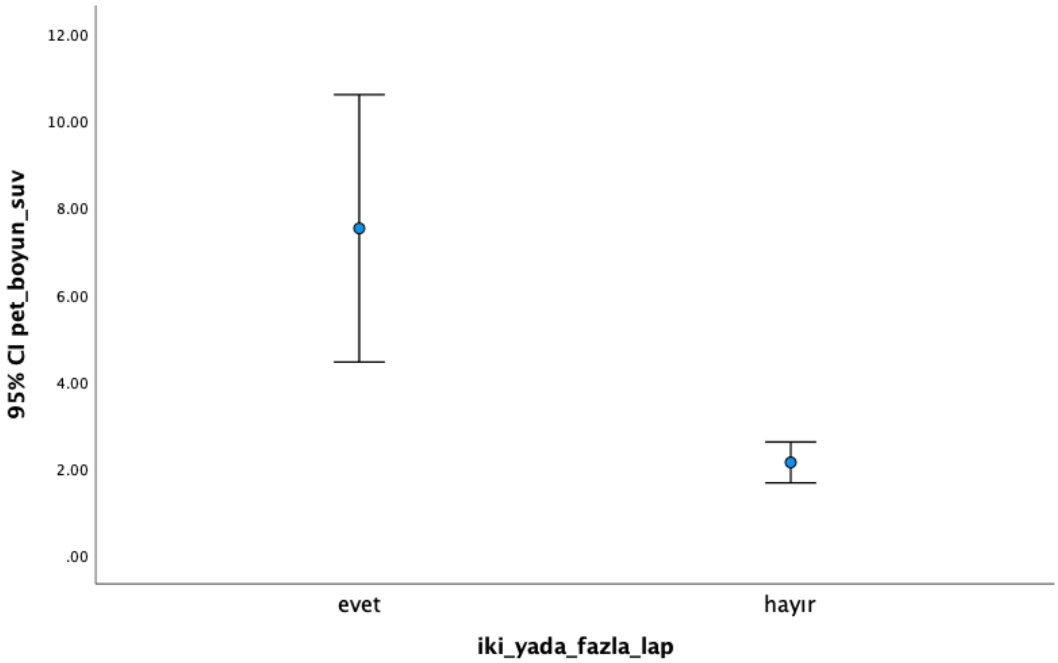


Şekil 28. Boyun SUV-Max değeri ile metastatik boyun tutulumu ilişkisi

Yine boyun lenf nodu SUV-Max değeri ile iki ya da daha fazla lenf nodu metastatik tutulumunu arasındaki ilişki incelenecek olursa bu ikisi arasında da istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde ilişki izlenmiştir *(p<0,001)*. 21 hastada 2 ya da daha fazla lenf nodu tutulumu mevcut olup bu hastaların ortalama lenf nodu SUV-Max değerleri 7,52 (SD: 6,58), kalan 125 hastada ortalama boyun lenf nodu SUV-Max değeri 2,13 (SD: 2,66) olarak sonuçlanmıştır. İki ya da daha fazla lenf nodu tutulumunu göstermede SUV-Max değerinin önemli olduğu istatistiksel olarak gösterilmiştir. Bu iki parametrenin değerlendirmesi haricinde boyun lenf nodu SUV-Max tutulumu ile metastatik tutulan lenf nodu sayısı arasında herhangi istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki izlenmemiştir **(Tablo 11)(Şekil 29)**.

Tablo 11. Boyun lenf nodu SUV-Max değeri ile iki ya da daha fazla LN tutulumu ilişkisi

	İki ya da daha fazla LN tutulumu	N	Ortalama	SD
SUV-Max	Evet	21	7,52	6,58
	Hayır	125	2,13	2,66

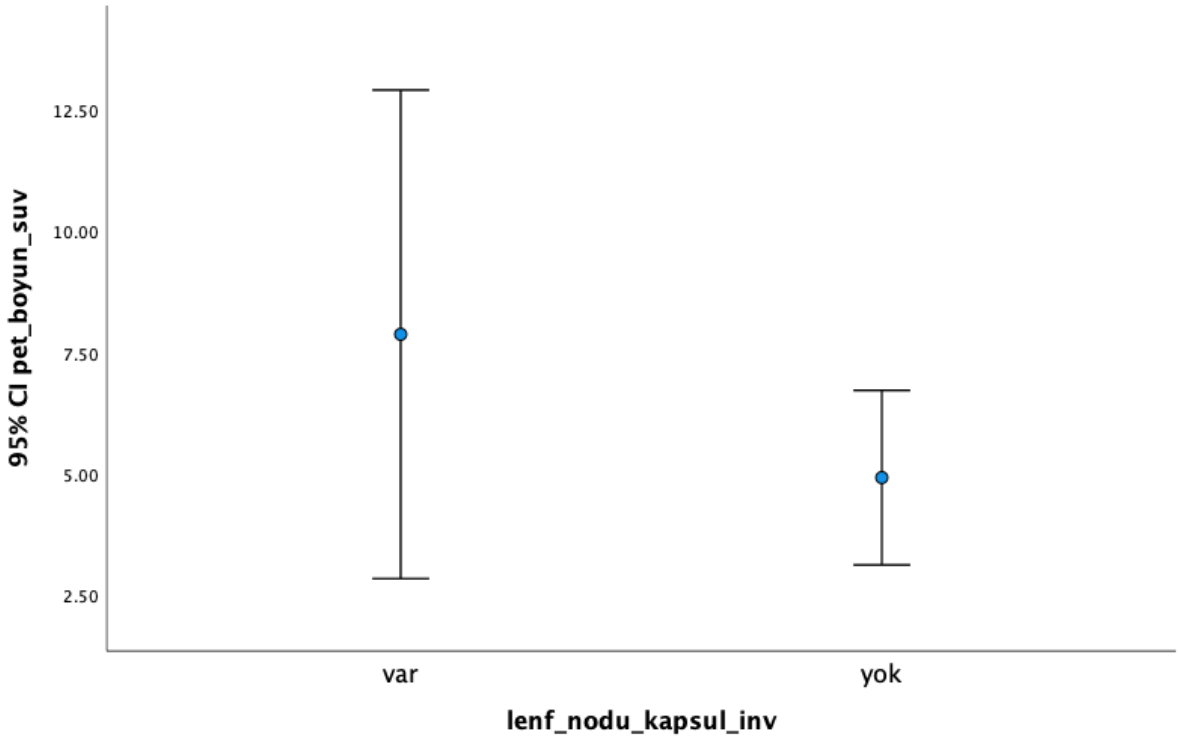


Şekil 29. Boyun lenf nodu ortalama SUV-Max değeri ile iki ya da daha fazla LN tutulumu ilişkisi

Boyun lenf nodu SUV-Max değeri ile metastatik boyun lenf nodu olan hastalardaki lenf nodu kapsül invazyonu durumu da karşılaştırıldı. Bu iki değişkenin ilişkisi incelenecek olursa boyun tutulumu olan hastalardan (N:37) lenf nodu kapsül invazyonu olan hastalarda (N:14) ortalama SUV-Max değeri 8,35 (SD:2,31) olup kapsül invazyonu olmayan hastalarda (N:23) ortalama SUV-Max değeri 3,39 (SD:0,8) olarak sonuçlanmıştır. Yine bu iki parametre arasındaki ilişki istatistiksel açıdan anlamlı olarak izlenmiştir *(p<0,001)* **(Tablo 12.)(Şekil 30.)**.

Tablo 12. Boyun lenf nodu SUV-Max değeri ile LN kapsül invazyonu ilişkisi

	LN Kapsül İnvazyonu	N	Ortalama	SD
SUV-Max	Var	14	7,87	2,31
	yok	23	4,91	0,8



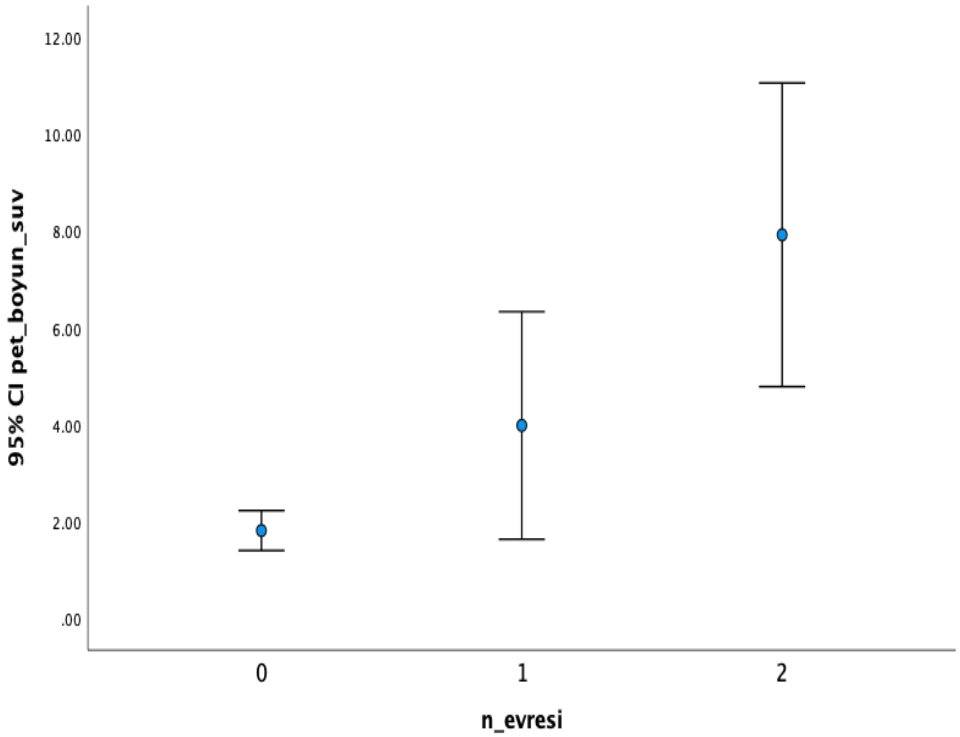
Şekil 30. Metastatik boyun lenf nodu SUV-Max değeri ile kapsül invazyonu ilişkisi

Tablo 13. Boyun lenf nodu SUV-Max değeri ile N evresi ilişkisi

	N Evresi	N	Ortalama	SD
SUV-Max	1	17	3,98	4,41
	2	20	7,92	6,51

Boyun lenf nodu SUV-Max değeri ile N evresi ilişkisi değerlendirildiğinde boyun tutulumu olan 37 hasta olup N1 hastaların (N:17) ortalama boyun SUV-Max değeri 3,98 (SD:4,41), N2 hastaların (N:20) ortalama boyun SUV-Max değerleri 7,92 (SD:6,51) olarak sonuçlanmıştır. Bu

iki klinik veri arasındaki ilişki istatistiksel açıdan anlamlıdır *(p=0,032)***(Tablo 13)(Şekil 31)**.

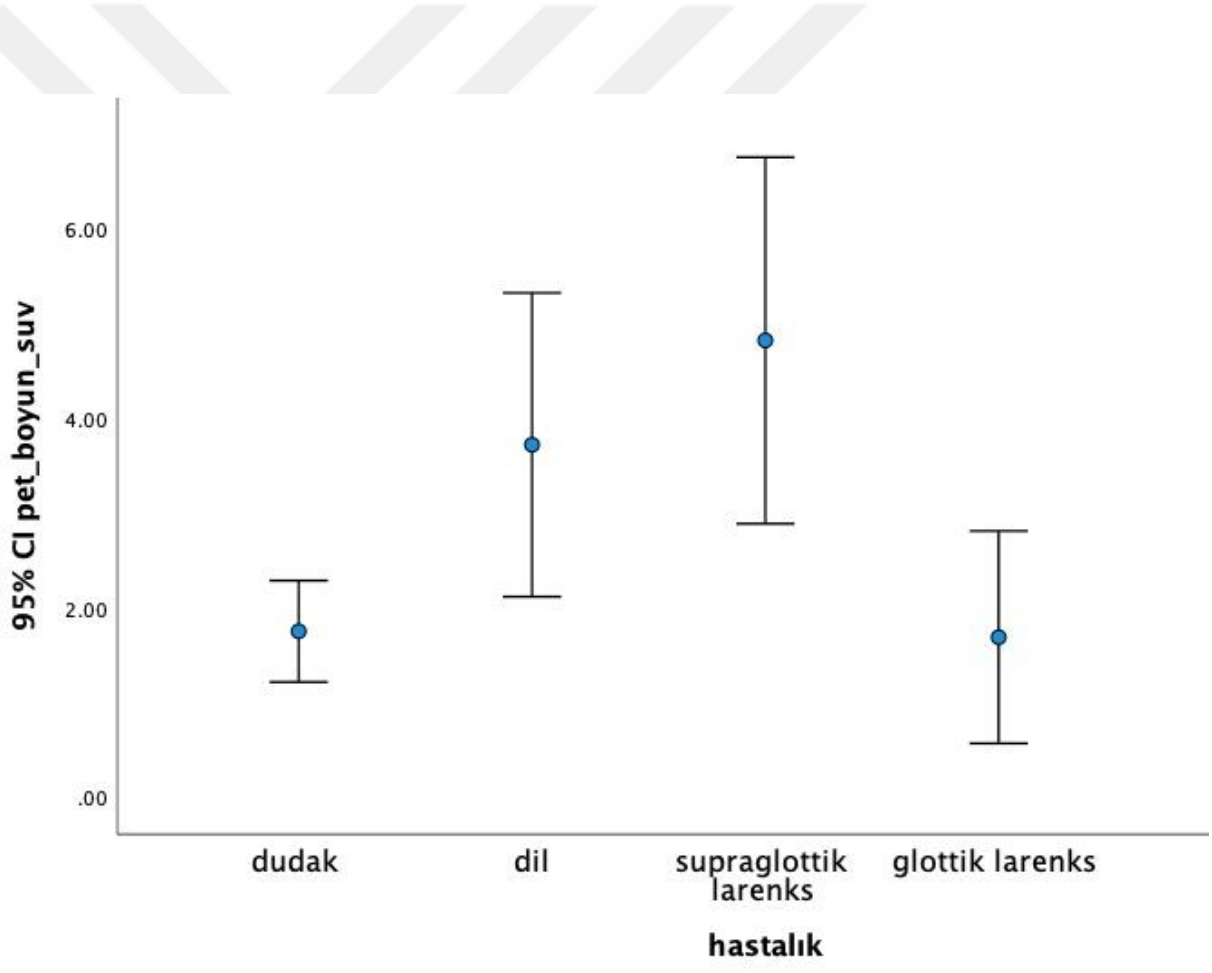


Şekil 31. Boyun lenf nodu SUV-Max değeri ile N evresi ilişkisi grafiği

Tablo 14. Boyun LN SUV-Max değeri ile primer malignite lokasyonu ilişkisi

	Hastalık	N	Ortalama	SD
SUV-Max	Dudak	53	1,75	1,94
	Dil	32	3,72	4,44
	Supraglottik Larenks	25	4,82	4,68
	Glottik Larenks	50	1,69	3,9

Boyun lenf nodu SUV-Max değeri ile primer tümörün lokasyonu arasındaki ilişki incelenirse dudak SCC tanılı hastalarda (N:53) ortalama SUV-Max değeri 1,75 (SD: 1,94), dil SCC tanılı hastalarda (N: 32) ortalama SUV-Max değeri 3,72 (SD: 4,44), supraglottik larenks SCC tanılı hastalarda (N:25) ortalama SUV-Max değeri 4,83 (SD: 4,68), glottik larenks SCC tanılı hastalarda (N:25) ise ortalama SUV-Max değeri 1,69 olarak sonuçlanmıştır. Bu dört lokasyon istatistiksel olarak tek yönlü ANOVA testine tabi tutulmuş olup istatistiksel açıdan anlamlı fark izlenmiştir *(p= 0,002)***(Tablo 14)(Şekil 32)**.



Şekil 32. Boyun lenf nodu SUV-Max değeri ile primer hastalık lokasyonu ilişkisi grafiği

Boyun lenf nodu SUV-Max değeri ve primer tümör SUV-Max değeri ile bilateral boyun tutulumu ilişkisi de değerlendirilmiş olup bilateral tutulum ile primer ya da metastatik lenf nodu SUV-Max değeri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki izlenmemiştir *(p> 0,05)***(Tablo 15)**.

Tablo 15. Primer ve boyun lenf nodu SUV-Max değeri ile bilateral boyun tutulumu ilişkisi

	Bilateral tutulum	**N**	**Ortalama**	**SD**
Primer SUV-Max	Var	13	21,62	9,6
	Yok	18	17,04	11,26
Boyun LN SUV-Max	Var	13	7,21	6,52
	Yok	18	5,94	5,96

4.2 ROC analizleri ve cut-off değerlerinin belirlenmesi

4.2.1 Primer tümör değerlendirilmesi

Bulunan ilk anlamlı ilişki primer tümör SUV-Max değeri ile boyun tutulumu arasındaki ilişki olup bu iki parametrenin ROC eğrisi analizinde eğri altında kalan alan (AUC) 0,648 olarak sonuçlanmıştır. ROC analizi sonuçlarının Youden İndeksi tablosu sonuçlarına boyun invazyonu izlenen hastaların primer tümör SUV-Max değeri %67,6 oranında bu değerin üzerinde, boyun metastazı izlenmeyen hastaların %64,2'sinde primer tümör SUV-Max değeri bu değerin altındadır(Pozitif Prediktif Değer -PPD-:%67, Negatif Prediktif Değer -NPD-:%63)**(Tablo 16)(Şekil 33)**.

Tablo 16. Primer Tümör SUV-Max değeri ile boyun tutulumu ilişkisi

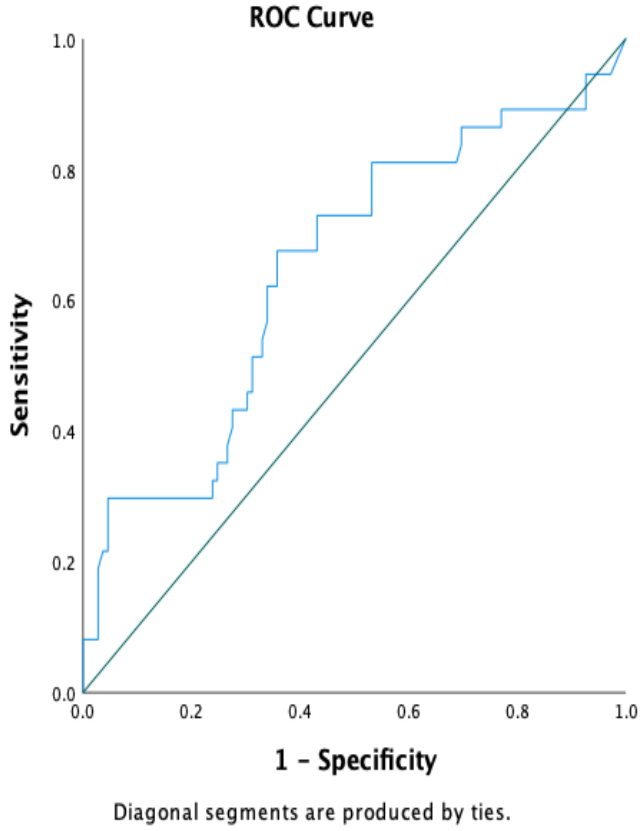
	Cut-off	**Sensitivite (%)**	**Spesifite (%)**	**AUC**
PET Primer SUV-Max	14,71	67,6	64,2	0,648

Elde edilen diğer pozitif ilişki primer tümör SUV-Max değeri ile primer tümör perinöral invazyonu sonucu arasında mevcut olup yine bu iki parametre ROC analizine tabi tutularak AUC değeri 0,729 olarak sonuçlanmıştır. Bu sonuç da primer tümör SUV-Max değeri ile perinöral invazyon arasında boyun tutulumu sonuçlarına göre daha yüksek güçte bir ilişki olduğunu göstermektedir. Youden İndeksi sonucunda cut-off değeri 13,28 olarak

belirlenmiş olup perinöral invazyon izlenen hastaların %74'ünde SUV-Max değeri bu değerin üzerinde olup perinöral invazyon izlenmeyen hastaların yaklaşık %67'sinde SUV-Max değeri bu değerin altındadır (PPD:%63, NPD:%77) **(Tablo 17)(Şekil 34)**.

Tablo 17. Primer Tümör SUV-Max değeri ile perinöral invazyon ilişkisi

	Cut-off	Sensitivite (%)	Spesifite (%)	AUC
PET Primer SUV-Max	13,28	74	67,3	0,728

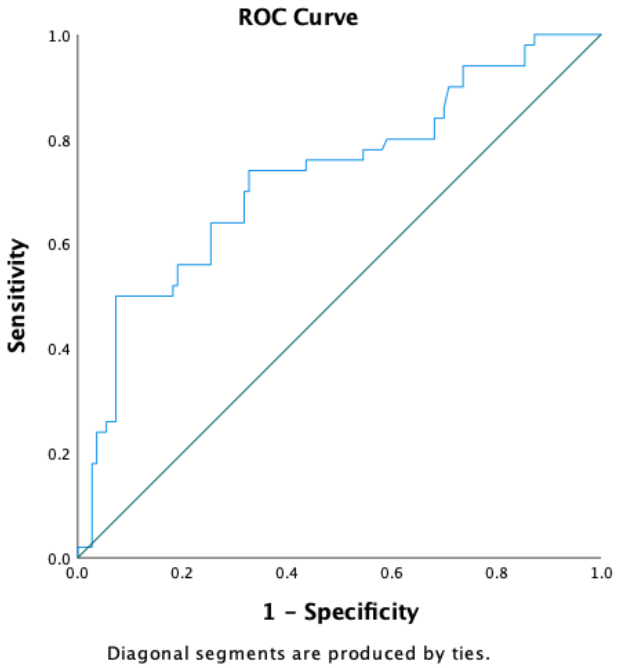


Şekil 33. Primer Tümör SUV-Max değeri ile boyun metastatik tutulumu ilişkisi ROC eğrisi

Yine primer tümör PET-CT SUV-Max değeri ile lenfovasküler tutulum arasında da pozitif yönde anlamlı bir ilişki mevcut olup ROC analizi ve eğrisi sonucunda eğri altındaki alan 0,628 olarak sonuçlanmıştır. Youden İndeksi tablosu sonucunda primer tümör SUV-Max değeri 13,28 olarak sonuçlanmış olup lenfovasküler invazyonu mevcut olan hastaların %63'ünde primer tümör SUV-Max değeri bu değerin üzerinde olup lenfovasküler invazyon izlenmeyen hastaların %63'ünde SUV-Max değeri bu değerin altındadır (PPD:%63, NPD:%63)**(Tablo 18)(Şekil 35).**

Tablo 18. Primer Tümör SUV-Max değeri ile lenfovasküler tutulum ilişkisi

	Cut-off	**Sensitivite (%)**	**Spesifite (%)**	**AUC**
PET Primer SUV-Max	13,28	63	63	0,628

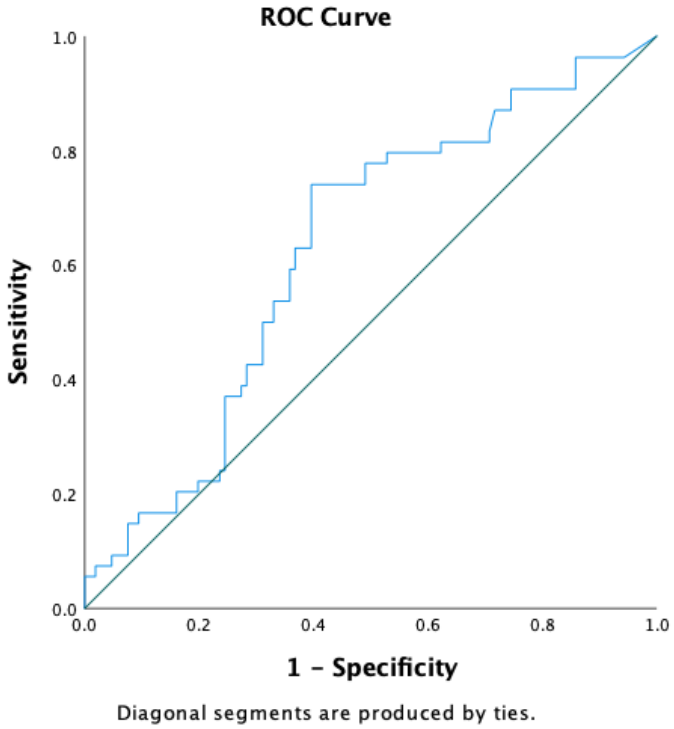


Şekil 34. Primer tümör PET-CT SUV-Max değeri ile perinöral invazyon ilişkisi ROC eğrisi

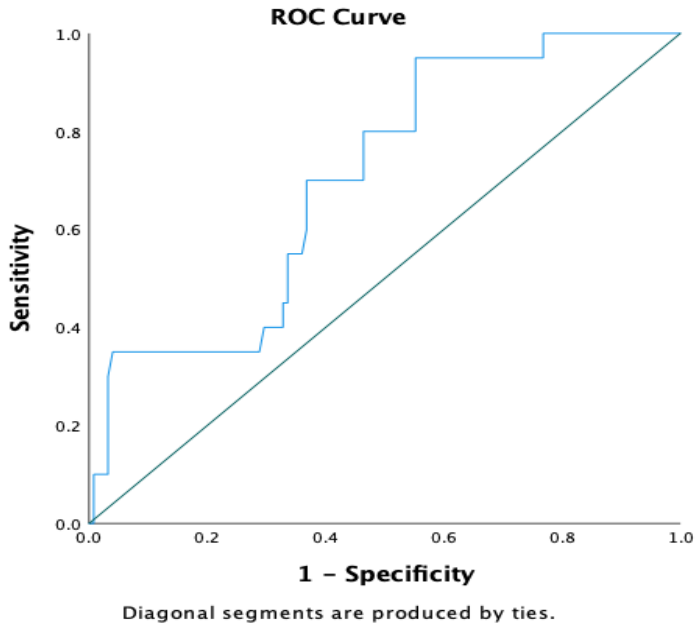
Primer tümör SUV-Max değeri ile boyunda iki ya da daha fazla lenf nodunun metastatik tutulumu sonucu da bağımsız t testi sonucunda anlamlı olarak sonuçlanmış olup ROC eğrisi ve analizi sonucunda AUC 0,704 olarak sonuçlanmıştır. Bu sonuca göre boyunda iki ya da daha fazla metastatik lenf nodu bulunan hastaların %70'inin primer tümör SUV-Max değeri 14,99 değerinin üzerinde olup 2'den az metastatik lenf nodu tutulumu olan hastaların yaklaşık %63'ünde değer 14,99'dan azdır (PPD:%66, NPD:%66) **(Tablo 19)(Şekil 36)**.

Tablo 19. Primer Tümör SUV-Max değeri ile >1 LN tutulumu ilişkisi

	Cut-off	Sensitivite (%)	Spesifite (%)	AUC
PET Primer SUV-Max	14,99	70	63,2	0,704



Şekil 35. Primer tümör SUV-Max değeri ile lenfovasküler invazyon ilişkisi ROC eğrisi



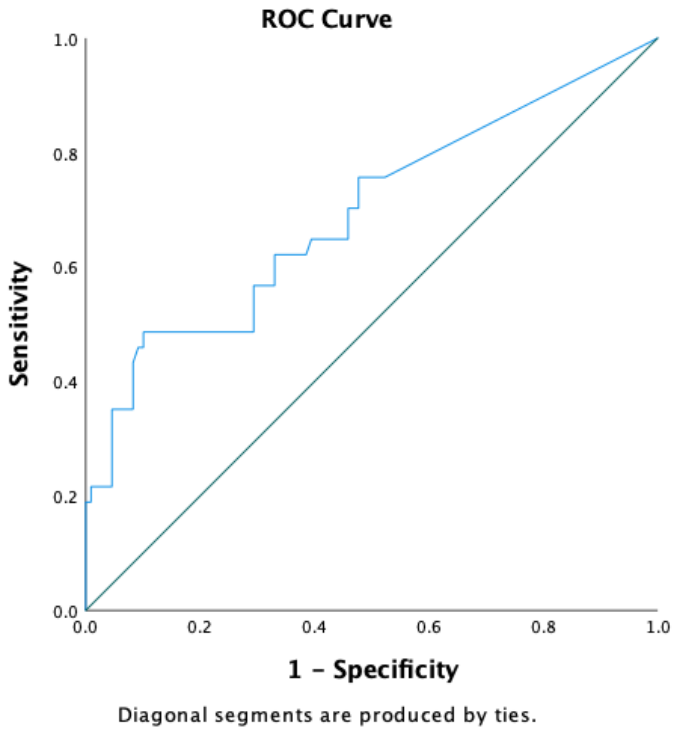
Şekil 36. Primer tümör PET-CT SUV-Max değeri ile 2 ya da daha fazla LN tutulumu ilişkisi ROC eğrisi

4.2.2 Boyun lenf nodu değerlendirilmesi

Boyun lenf nodu SUV-Max değeri ile boyun metastatik tutulumu ilişkisini değerlendirecek olursak ROC eğrisi ve analizi ile Youden İndeksi hesaplamasına göre AUC: 0,694 olarak sonuçlanmış olup cut-off değeri 2,74 olarak hesaplanmıştır. Bu sonuçlara göre boyunda metastatik lenf nodu tutulumu olan hastaların yaklaşık %62'sinde boyun LN SUV-Max değeri bu değerin üzerinde olup boyunda tutulumu olmayan hastaların yaklaşık %67'sinin değeri bu değerin altındadır (PPD:%63,5 NPD: %65,2) **(Tablo 20)(Şekil 37)**.

Tablo 20. Boyun LN SUV-Max değeri ile metastatik boyun tutulumu ilişkisi

	Cut-off	Sensitivite (%)	Spesifite (%)	AUC
Boyun LN SUV-Max	2,74	62,2	67	0,694



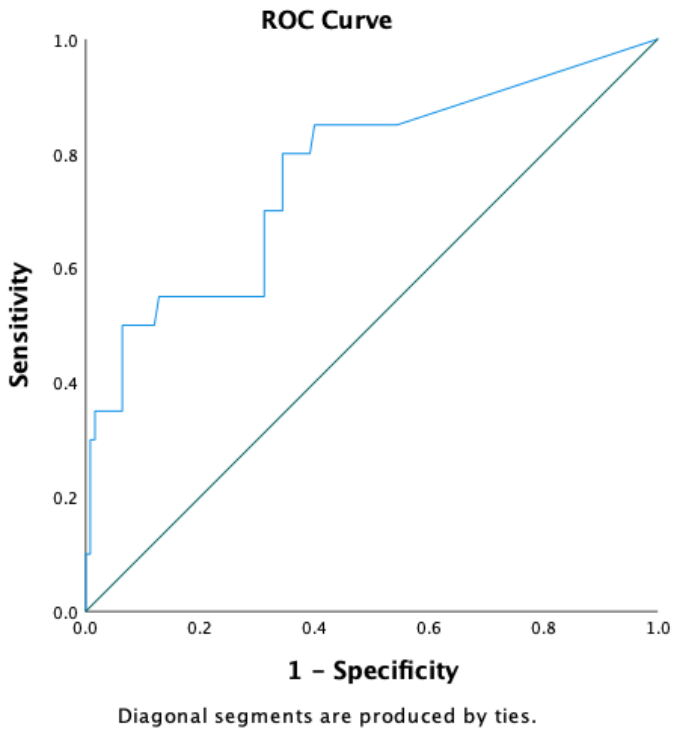
Şekil 37. Boyun LN SUV-Max değeri ile boyun metastatik tutulum ilişkisi

Boyun LN SUV-Max değeri ile 2 ya da daha fazla LN tutulumu arasında da pozitif yönde istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki mevcut olup yine bu iki parametrenin ilişkisi değerlendirilecek olursa ROC eğrisi ve analizi ile Youden İndeksi sonuçlarına göre AUC: 0,765 olarak sonuçlanmıştır. Cut-off değeri 3,22 olarak belirlenmiştir. 2 ya da daha fazla metastatik LN tutulumu olan hastaların yaklaşık %70'inde boyun LN SUV-Max değeri 3,22'nin üzerinde olup boyunda metastatik tutulumu olmayan ya da 1 adet metastatik LN bulunan hastaların yaklaşık %69'unun değeri bu değerin altındadır (PPD:

%68,3 NPD: %70,2) **(Tablo 21)(Şekil 38)**.

Tablo 21. Boyun LN SUV-Max değeri ile >1 LN tutulumu ilişkisi

	Cut-off	Sensitivite (%)	Spesifite (%)	AUC
Boyun LN SUV-Max	3,22	70	68,8	0,765



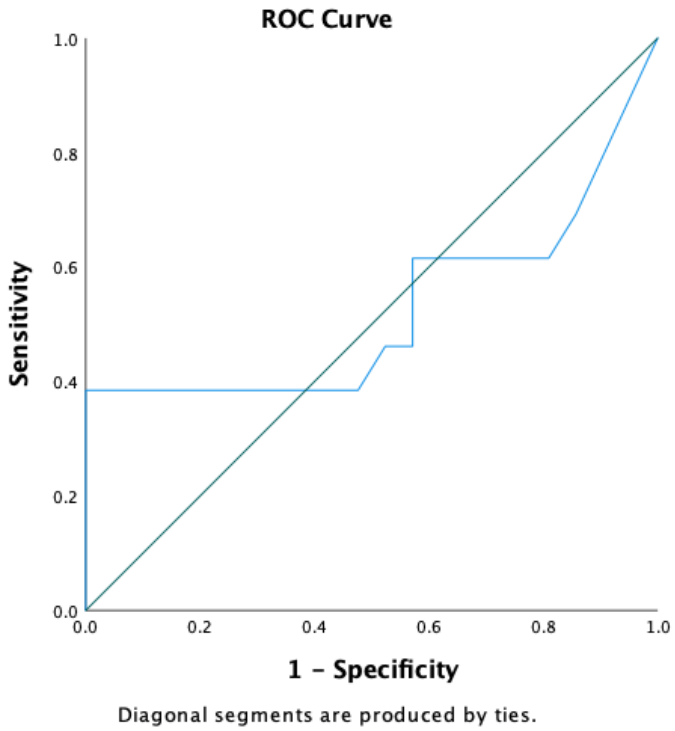
Şekil 38. Boyun LN SUV-Max değeri ile boyunda 2 ya da daha fazla metastatik LN tutulumu ilişkisi

Primer tümör ve metastatik LN SUV-Max değeri ile patoloji sonuçları parametreleri tüm alt bileşenleri ile değerlendirilmiş olup istatistiksel açıdan anlamlı sonuçlanan son çalışma boyun LN SUV-Max değeri ile metastatik LN kapsül invazyonu olmuştur. ROC eğrisi ve analizi ile Youden İndeksi tablosuna

göre AUC: 0,524 olarak sonuçlanmış olup anlamlılık düzeyi düşük olarak izlenmiştir. Cut-off değeri 3,02 olarak belirlenmiştir. Boyun metastatik LN kapsül invazyonu olan hastaların yaklaşık %61,5'inde boyun LN SUV-Max değeri bu değerin üzerinde olup kapsül invazyonu olmayan hastaların yaklaşık %52'sinin değeri bu değerin altındadır (PPD:%54, NPD:%60)**(Tablo 22)(Şekil 39)**.

Tablo 22. Boyun LN SUV-Max değeri ile LN kapsül invazyonu ilişkisi

	Cut-off	Sensitivite (%)	Spesifite (%)	AUC
Boyun LN SUV-Max	3,02	61,5	52,2	0,524



Şekil 39. Boyun LN SUV-Max değeri ile metastatik LN kapsül invazyonu ilişkisi

	Cut-off	Sensitivite (%)	Spesifite (%)	AUC	
PET Primer SUV-Max	14,71	67,6	64,2	0,648	boyun tutulumu
PET Primer SUV-Max	13,28	74	67,3	0,728	perinöral invazyon
PET Primer SUV-Max	13,28	63	63	0,628	lenfovasküler invazyon
PET Primer SUV-Max	14,99	70	63,2	0,704	birden fazla LN tutulumu
Boyun LN SUV-Max	2,74	62,2	67	0,694	boyun tutulumu
Boyun LN SUV-Max	3,22	70	68,8	0,765	birden fazla LN tutulumu
Boyun LN SUV-Max	3,02	61,5	52,2	0,524	kapsül invazyonu

Tablo 23. İstatistik açıdan anlamlı sonuç alınan parametrelerin ve elde edilen SUV-Max cut-off değerlerinin tamamının gösterimi

5. TARTIŞMA

Baş boyun skuamoz hücreli karsinomlarda tanı ve evreleme, hastanın tedavi planlaması, uygun cerrahinin seçimi ve cerrahi sonrası hasta takibinde en önemli verilerden birisidir. Ancak evrelemede kullandığımız mevcut ileri teknolojik yöntemlere rağmen hala uygun cerrahi konusunda yorum farklılıkları bulunmaktadır. Ayrıca hastaya cerrahi öncesi süreç hakkında olabildiğince fazla bilgi vermek de yine tedavi süresince hasta kooperasyonunun sağlanması ve psikolojik hazırlık konusunda klinik süreci kolaylaştırmaktadır.

Hastaların tanı sürecinde evreleme esnasında AJCC kılavuzu kullanılmaktadır. Özellikle N evrelemesinde boyun tutulumunun değerlendirilmesinde farklı teknikler ve görüntüleme yöntemlerine başvurulmaktadır. Bu yöntemlerin birbirlerine farklı durumlarda üstünlüğünü gösteren muhtelif çalışmalar mevcuttur. Örnek olarak BT tetkikinin mevcut tümör dokusunu ödem, fibrozis gibi durumlardan ayırt etme konusunda kısıtlılığının gösterildiği bir çalışma vardır (92). Yine BT ve MR tetkiklerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada BT'nin larenks karsinomlu hastalarda duyarlılığı %54, özgüllüğü %93; MR tetkikinin %65 duyarlılık, %81 özgüllük; PET/CT tetkikinin ise %61 duyarlılık,%92 özgüllük şeklinde sonuçlandığı gözlenmiştir (93). Yine ayrı bir çalışmada MR-BT tetkiklerinde ortalama %41 duyarlılık, %82 özgüllük; PET/CT tetkikinde %61 duyarlılık, %91 özgüllük oranı alınmıştır.(94) Bu duruma göre PET/CT tetkiki de bilinen konvansiyonel yöntemlerle neredeyse denk bir netlikte sonuç vermekle kalmayıp tutulum izlenen kitlenin 18-FDG kullanımına bakılarak mevcut kitle hakkında daha fazla bilgi sahibi olacağımız açıktır. BBSHK tanılı hastaların nodal metastazlarının PET/CT SUV-Max değeri ile korelasyonlarının değerlendirildiği bir çalışmada cut-off değeri 4,5 olarak belirlenmiş olup üzerindeki hastalarda anlamlı bir şekilde artan oranda boyun metastazı izlenmiştir.(95) Yine bir başka çalışma 95 adet orofarengeal SHK üzerinde yapılmış olup bu çalışmada primer tümör SUV-Max değeri 6 üzerinde olan hastalarda anlamlı bir şekilde lokal invazyon oranında artma izlenmiştir (96).

BBSHK tanılı hastalarda en önemli risk faktörlerinden birisi yaş faktörüdür. Ortalama olarak 4-7. dekatlar arasında izlenmektedir. Daha önce yapılan çalışmalara değinecek olursak Jequ ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ileri yaş ile birlikte baş-boyun karsinomlarında nüks ve metastaz oranının arttığı izlenmiştir (97). 2647 kişi ile yapılan retrospektif başka bir çalışmada yaş arttıkça primer karsinomun tanısı ile nüks ve metastaz oranının arttığı gözlenmektedir (98). Bizim çalışmamızdaki 160 BBSHK tanılı hastanın ortalama yaş değeri yaklaşık 62 (min:28, max:92) olarak sonuçlanmıştır. Ancak boyun metastazı ile yaş ilişkisi ele alınacak olursa boyun metastazı olan ve olmayan hastaların ortalama yaş değerleri arasında anlamlı bir fark izlenmemiştir.

Ortalama kadın erkek oranı yaklaşık 1/5-1/6 civarındadır. Çankaya ve ark 69 hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada erkek/kadın oranı yaklaşık 6 olup bizim çalışmamızda erkek/kadın oranı (142 erkek, 18 kadın) 7,8 olarak sonuçlanmış olup literatür çalışmaları ve kitabi bilgilerle benzerlik göstermektedir (99).

Larenks skuamöz hücreli karsinomlu hastaları ele alacak olursak epidemiyolojik açıdan Weinstein ve ark yaptığı bir çalışmada %84 glottik, %16 supraglottik karsinom bulunmaktadır. Yine Nordgren ve ark yaptığı çalışmada %72 oranında glottik, %28 oranında supraglottik SHK izlenmiştir. Son olarak Hoffman ve ark ele aldığı larenks SHK hastalarının %64'ü glottik, %21 supraglottik, %7'si subglottik ve %7'si transglottik olarak saptanmıştır (100,101). Bizim çalışmamıza 25 adet supraglottik, 50 adet glottik larenks hastası dahil edilmiş olup yine literatürdeki çalışmalardan farklı olarak supraglottik larenks SCC daha yüksek oranda izlenmiştir.

PET-CT tetkiki primer tümör lokasyonunun belirlenmesi, biyopsi alınacak noktanın belirlenmesi, nodal ve uzak metastaz tespiti, nüks takibi, cerrahi sonrası değerlendirme amacıyla klinik pratikte özellikle onkolojik vakalarda sıklıkla kullanılmaktadır. Klasik konvansiyonel görüntüleme tekniklerine ek olarak glukoz analoğu olan 18-FDG tutulumu da hem primer tümör hem de varsa metastatik dokunun belirlenmesinde ve değerlendirilmesinde hayati önem arz etmektedir. Daha önce yapılmış olan

çalışmalar taranınca edinilecek ortak kanaat artan SUV-Max değerinin tümörün agresiflik düzeyi ile korelasyon gösterdiği şeklindedir (102).

Baş boyun karsinomlu hastalarda tedavi sürecini, cerrahi tipi ve genişliğini, cerrahi sonrası takibi ve sekel ihtimalini artıran ana faktörler malignitenin tipi, diferansiyasyon derecesi, kitlenin büyüklüğü ve lokal invazyon durumu (çevre doku, organ invazyonu, lenfovasküler ve perinöral invazyon), boyun lenf nodu ve uzak organ metastazı, boyun metastatik lenf nodunun kapsül ya da ekstranodal invazyon durumu, metastatik lenf nodu sayısı, büyüklüğü, bilateralite durumu gibi faktörlerdir.

Literatürde daha önce yapılmış çalışmaların bazılarında SUV-Max düzeyi ile perinöral invazyon parametreleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı olacak pozitif bir ilişki izlenmiştir. Dingo ve arkadaşlarının pankreas duktal adenokarsinom tanılı hastalarda yaptığı bir çalışmada perinöral invazyon mevcut olan ve olmayan hastalar arasında Galyum 68 PET-CT tetkikleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark gözlenmiştir (103). Dercle ve ark yaptığı bir başka çalışmada ise baş-boyun karsinom tanılı hastalarda perinöral invazyon durumu ile SUV-Max değeri arasında anlamlı bir ilişki izlenmiştir (104). Bizim çalışmamızda ise yine bu iki parametre arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki izlenmiştir. Bu iki grup arasında ise yine cut-off olarak bir değer araştırılmış olup cut-off değeri 13,28 olarak belirlenmiştir. Literatürdeki çalışmalarda elde edilen bir cut-off değeri yoktur.

Satoshi ve arkadaşlarının 356 adet meme kanseri tanılı hasta üzerinde yaptığı bir çalışma, lenfovasküler invazyon durumu ile SUV-Max düzeyi arasında anlamlı bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur (105). Yine Noda ve arkadaşlarının 84 adet akciğer adenokarsinomlu hastaya yaptığı başka bir çalışmada da bu iki parametre arasında anlamlı bir ilişki izlenmiş olup cut-off değeri 2,32 olarak belirlenmiştir(106). Bizim çalışmamıza da yine bu iki parametre arasında pozitif ve istatistiksel açıdan anlamlı ilişki izlenmiş olup cut-off değeri 13,28 olarak belirlenmiştir. Literatürde BBSHK lenfovasküler invazyon ile SUV-Max değerinin karşılaştırıldığı bir çalışma bulunmamaktadır.

Primer tümör SUV-Max değerinin boyun metastatik lenf nodu tutulumu ile olan ilişkisi de ayrıca değerlendirildi. Literatürde de bu konuda -özellikle okkült lenf nodu metastazının saptanması amaçlı- yapılmış muhtelif çalışmalar mevcuttur. Cho ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışma boyun metastazı ile primer tümörün istatistikel olarak anlamlı bir şekilde ilişkili olduğunu hatta primer tümör SUV-Max değerinin boyun metastazı konusunda boyun lenf nodu SUV-Max değerinden daha etkili olduğunu göstermiştir(107). Ülkemizde Gür ve arkadaşlarının 36 larenks SHK tanılı hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada primer tümör SUV-Max değeri ile boyun metastatik lenf nodu arasında yine anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir (108). Yıldırım ve arkadaşlarının küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanılı 143 hastada yaptığı başka bir çalışmada lenf nodu metastazı ile primer tümör SUV-Max değeri arasında anlamlı bir ilişki izlenmemiştir (109). Yalçınkaya ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada akciğer karsinomu tanısı alan hastalarda primer tümör SUV-Max değeri ile lenf nodu metastazı arasında pozitif bir ilişki izlenmemiştir (110). Bizim çalışmamıza değinecek olursak literatürdeki çoğu çalışma ile benzer bir şekilde lenf nodu metastazı ile primer tümör SUV-Max değeri arasında anlamlı bir ilişki izlenmiş, klinik açıdan en efektif cut-off değeri 14,71 olarak belirlenmiştir. Literatürde anlamlı sonuçlanmayan çalışmalar akciğer karsinomlu hastalar üzerinde yapılan çalışmalar olup kanser histolojisinin farklı olması ve ya ele alınan hasta popülasyonunun bizim çalışmamıza kıyasla daha kısıtlı sayıda olmasının bu çalışmalar ile bizim çalışmamız arasındaki sonuçların farklılığına neden olduğu düşünülmüştür. Literatür çalışmalarından ayrı bir şekilde boyunda 2 ya da daha fazla lenf nodunun tutulumu durumu ile primer tümör SUV-Max değeri arasındaki ilişki de ele alınmış olup cut-off değeri 14,99 olarak belirlenmiştir.

Boyun lenf nodu SUV-Max değeri ile boyun diseksiyonu patolojik sonuçları arasındaki ilişkiyi belirlemek de en az primer tümör çalışmaları kadar öneme sahiptir. Boyundaki metastatik lenf nodunun varlığı, kapsül invazyonu, lenf nodunun sayısı, bilateral tutulum, lenf nodunun büyüklüğü gibi faktörler de boyna uygulanancak diseksiyon kararında, diseksiyon genişliğinin belirlenmesinde, cerrahi sonrası radyoterapi tedavinin kararında ve bu

tedavinin boyun yapılarını kapsayıp kapsamayacağı ve genişliği konusunda hayati öneme sahip patolojik verilerdir.

Metastatik lenf düğümü varlığı ile lenf düğümü SUV-Max değeri arasında literatürde yapılmış olan çokça çalışma mevcuttur. Önde gelen çalışmalara değinilecek olursak Piotrowicz ve arkadaşlarının 216 adet baş boyun karsinomu tanılı hastada yaptığı değerlendimeye göre boyun lenf nodu SUV-Max değeri ile boyun metastaz durumu arasında çok güçlü bir ilişki bulunmaktadır (111). Payabvaş ve arkadaşlarının 39 hasta üzerinde yaptığı başka bir çalışmada bening ve malign lenf nodlarının SUV-Max tutulumları arasında anlamlı bir şekilde fark izlenmiştir. Demirel ve arkadaşlarının 57 adet meme kanseri tanılı hastada yağtığı bir çalışmada ise lenf nodu SUV-Max değeri cut-off değeri ile uzak metastaz arasındaki ilişki test edilmiş olup bu değer 7,8 olarak belirlenmiştir (112). Köksal ve arkadaşlarının küçük hücreli dışı akciğer karsinomu hastalarında 100 adet lenf nodunu dahil ettikleri kapsamlı bir çalışmada metastatik ve non-metastatik lenf nodları SUV-Max değerleri arasında anlamlı düzeyde fark izlenmiştir. Ayrıca ortalama olarak squamöz hücreli akciğer karsinomlu hastaların metastatik lenf nodu SUV-Max değerleri adenokarsinomlu hastalardan anlamlı düzeyde yüksek olduğu izlenmiştir. Metastatik lenf nodu SUV-Max değeri için cut-off değeri ise tüm küçük hücreli dışı akciğer karsinom tanılı hastalarda 5 olarak belirlenmiştir (113). Bizim çalışmamızda ise toplamda 143 lenf nodu ele alınmış olup literatürdeki çalışmalardan elde edilecek ortak kanaate uygun bir şekilde lenf nodu SUV-Max değeri ile lenf nodu metastazı arasında güçlü bir ilişki izlenmiştir. Youden indeksi tablosuna göre klinik açıdan en belirleyici cut-off değeri 2,74 olarak belirlenmiştir. Ayrıca yine boyun LN SUV-Max değeri ile 2 ya da daha fazla lenf nodu tutulumu arasında da pozitif ve anlamlı ilişki izlenmiş olup cut-off değeri 3,22 olarak belirlenmiştir.

Boyun metastatik lenf nodu kapsül invazyonu ile lenf nodu SUV-Max değeri arasındaki ilişki de test edilmiştir. Bu konuda daha önce yapılmış olan çalışmalar da taranmış olup Kubicek ve arkadaşlarının baş-boyun karsinomu tanılı hastalarda yaptığı bir çalışmada 212 adet PET-CT tetkiki ele alınmış olup kapsül invazyonu ya da ekstrakapsüler invazyon ile lenf nodu SUV-Max değeri

arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki izlenmiştir (114). Joo ve arkadaşlarının oral skuamöz hücreli karsinoma tanılı 79 hastada yaptığı bir başka çalışmada yine ekstrakapsüler uzanım ile lenf nodu SUV-Max arasındaki ilişki istatistiksel açıdan anlamlı olarak sonuçlanmış olup ROC analizi sonucunda cut-off değeri 2,25 olarak sonuçlanmıştır. Yine bizim çalışmamızda da bu iki parametre arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunmakla birlikte elde edilen klinik açıdan en aydınlatıcı cut-off değeri 3,02 olarak sonuçlanmıştır (115).

Çalışmamızdaki sınırlayıcı faktörlerden birisi hem PET-CT raporlamasının hem patolojik değerlendirmenin hem de cerrahi değerlendirmenin farklı uzmanlar tarafından yapılmış olması ve metastatik ve metastatik olmayan hasta sayılarının sayılarının farklı olmasıdır. Ayrıca primer tümör lokalizasyonlarının farklı olması ve bu dokuların natürlerinin farklı karakterde olması, kanlanma düzeyi, lenfatik drenaj yoğunluğu ve yönünün farklı olmaları, embriyolojik gelişim sürecindeki farklılıklar çalışmamızın kısıtlayıcı etmenlerinden birisidir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Baş-boyun karsinomu süreci multidisipliner yaklaşımı ve kâr-zarar düzeyinin göz önünde bulundurularak doğru tedavi modalitesinin kararının verilmesini gerektirir. Şayet hastada boyun metastazı mevcutsa ya da boyun metastazı olma ihtimali görece yüksek ise klinisyen hastaya küratif ya da proflaktik boyun diseksiyonu uygulayabilir. Boyun diseksiyonu kararında da olası metastatik boyun bölgeleri ve olası sekel ihtimalleri göz önünde bulundurularak radikal, modifiye radikal, selektif ya da süperselektif boyun diseksiyonu uygulanmaktadır. 2'den fazla lenf nodu tutulumu, bilateral tutulum, lenf nodu kapsül invazyonu, ekstranodal uzanım; primer tümör cerrahi sınır pozitifliği, perinöral-lenfovasküler tutulum gibi durumlar cerrahi sonrası radyoterapi ihtiyacı doğurur. Bu faktörler ile daha tanı sürecinde elde ettiğimiz invaziv olmayan bir görüntüleme tetkiki olan PET-CT SUV-Max değeri arasındaki ilişkinin varlığı hem tedavi modalitesi hakkında klinisyene ön fikir

verecek hem de hasta takibi süreci hakkında daha fazla aydınlatılabilecek ve bu süreçteki hastanın takip sürecine daha fazla kooperasyonu sağlanacaktır.

Benzer hasta grupları ile ve daha geniş hasta örneklemleri ile yapılan çalışmaların yapılması hem çalışmamızı desteklenmesi hem de literatürün zenginleştirilmesi açısından önemlidir. Bizim çalışmamız hem baş ve boyunda farklı primer tutulumlu skuamöz hücreli karsinomların karşılaştırıldığı hem de çoğu patolojik verinin birlikte değerlendirildiği, boyun diseksiyonu kararının verilmesi ve cerrahi öncesinde hastanın cerrahi sonrası süreç açısından bilgilendirilmesinde klinisyene yardımcı olabilecek değişkenlerin ele alındığı ilk çalışmadır.

Çalışmamızda elde ettiğimiz SUV-Max cut-off değerleri primer tutulum için boyun metastazında 14,71 (sens: 67,6 spes:64,2) perinöral invazyon için 13,28 (sens:74 spes:67,3), lenfovasküler invazyon için 13,28 (sens:63 spes:63) , birden fazla lenf nodu tutulumu için 14,99 (sens:70 spes:63,2) ; boyun lenf nodu için SUV-Max cut-off değeri boyun metastazı için 2,74 (sens:62,2 spes:67) ,birden fazla lenf nodu tutulumu için 3,22 (sens:70 spes:68,8) , kapsül invazyonu için 3,02 (sens: 61,5 spes:52,2) olarak belirlenmiştir **(Tablo 23)**.

6. KAYNAKÇA

1. Gatta G, Botta L, Sánchez MJ, Anderson LA, Pierannunzio D, Licitra L, et al. Prognoses and improvement for head and neck cancers diagnosed in Europe in early 2000s: The EUROCARE-5 population-based study. Eur J Cancer. 2015 Oct 1;51(15):2130–43.
2. McDermott JD, Bowles DW. Epidemiology of Head and Neck Squamous Cell Carcinomas: Impact on Staging and Prevention Strategies. Curr Treat Options Oncol [Internet]. 2019 May 1 [cited 2023 Aug 2];20(5):1–13. Available from: https://link.springer.com/article/10.1007/s11864-019-0650-5
3. Tshering Vogel DW, Thoeny HC. Cross-sectional imaging in cancers of the head and neck: How we review and report. Cancer Imaging [Internet]. 2016 Aug 3 [cited 2023 Aug 2];16(1):1–15. Available from: https://link.springer.com/articles/10.1186/s40644-016-0075-3
4. Sanderson RJ, Ironside JAD, Wei WI. Clinical reviewSquamous cell carcinomas of the head and neckCommentary: Head and neck carcinomas in the developing world. BMJ [Internet]. 2002 Oct 12 [cited 2023 Aug 2];325(7368):822–7. Available from: https://www.bmj.com/content/325/7368/822
5. Huang SH, O'Sullivan B. Overview of the 8th Edition TNM Classification for Head and Neck Cancer. Curr Treat Options Oncol [Internet]. 2017 Jul 1 [cited 2023 Aug 2];18(7):1–13. Available from: https://link.springer.com/article/10.1007/s11864-017-0484-y
6. Gage KL, Thomas K, Jeong D, Stallworth DG, Arrington JA. Multimodal Imaging of Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. https://doi.org/101177/107327481702400209 [Internet]. 2018 Apr 10 [cited 2023 Aug 2];24(2):172–9. Available from: https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/107327481702400209
7. Url C, Schartinger VH, Riechelmann H, Glückert R, Maier H, Trumpp M, et al. Radiological detection of extracapsular spread in head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) cervical metastases. Eur J Radiol. 2013 Oct 1;82(10):1783–7.
8. Ariji Y, Sugita Y, Nagao T, Nakayama A, Fukuda M, Kise Y, et al. CT evaluation of extranodal extension of cervical lymph node metastases in patients with oral squamous cell carcinoma using deep learning classification. Oral Radiol [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2023 Aug 2];36(2):148–55. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31197738/
9. Carlton JA, Maxwell AW, Bauer LB, McElroy SM, Layfield LJ, Ahsan H, et al. Computed tomography detection of extracapsular spread of squamous cell carcinoma of the head and neck in metastatic cervical lymph nodes. Neuroradiology Journal [Internet]. 2017 Jun 1 [cited 2023 Aug 2];30(3):222–9. Available from: https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/1971400917694048
10. Payabvash S, Meric K, Cayci Z. Differentiation of benign from malignant cervical lymph nodes in patients with head and neck cancer using PET/CT imaging. Clin Imaging. 2016 Jan 1;40(1):101–5.

11. Gambhir SS. Molecular imaging of cancer with positron emission tomography. Nature Reviews Cancer 2002 2:9 [Internet]. 2002 Sep [cited 2023 Aug 2];2(9):683–93. Available from: https://www.nature.com/articles/nrc882
12. Bos R, Van der Hoeven JJM, Van der Wall E, Van der Groep P, Van Diest PJ, Comans EFI, et al. Biologic correlates of 18fluorodeoxyglucose uptake in human breast cancer measured by positron emission tomography. Journal of Clinical Oncology. 2002 Jan 15;20(2):379–87.
13. Inoue T, Yutani K, Taguchi T, Tamaki Y, Shiba E, Noguchi S. Preoperative evaluation of prognosis in breast cancer patients by [18F]2-Deoxy-2-fluoro-D-glucose-positron emission tomography. J Cancer Res Clin Oncol [Internet]. 2004 May 24 [cited 2023 Aug 2];130(5):273–8. Available from: https://link.springer.com/article/10.1007/s00432-003-0536-5
14. Calhoun KH. Reconstruction of small- and medium-sized defects of the lower lip. Am J Otolaryngol. 1992 Jan 1;13(1):16–22.
15. Baker SR Myers EN Suen JY. Cancer of the Lip. Cancer of the head and neck. 1989 Jan 1;1(1):383–415.
16. Luce EA. Carcinoma of the Lower Lip. Surg Clin North Am. 1986 Feb 1;66(1):3–11.
17. Cansız H, Sancak Yuksel. Baş ve Boyun Cerrahi Anatomisi. 1st ed. Vol. 1. 2002.
18. Altinyollar H, Berberoğlu U, Çelen O, Mah K. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in squamous cell carcinoma of the lower lip. European Journal of Surgical Oncology (EJSO). 2002 Feb 1;28(1):72–4.
19. Langdon JD, Ord RA. The surgical management of lip cancer. Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery. 1987 Jan 1;15(C):281–7.
20. Kaya S. Dudak Neoplazmları. Celik O, editor. Vol. 2. Atlas Tıp Kitapevi; 2007. 623–638 p.
21. De Visscher JGAM, Van Der Waal I. Etiology of cancer of the lip: A review. Int J Oral Maxillofac Surg. 1998 Jun 1;27(3):199–203.
22. Day TA, Davis BK, Boyd Gillespie M, Joe JK, Kibbey M, Martin-Harris B, et al. Oral cancer treatment. Curr Treat Options Oncol [Internet]. 2003 [cited 2023 Aug 2];4(1):27–41. Available from: https://link.springer.com/article/10.1007/s11864-003-0029-4
23. Tanyeri G, Eskiizmir G, Otolarengoloji T, Özet A. The Management, Current Treatment Modalities and Reconstruction Techniques for Lip Cancer Dudak Kanserlerine Yaklaşım, Güncel Tedavi Yöntemleri ve Rekonstrüksiyon Teknikleri Turkish Archives of Otolaryngology. 2014 [cited 2023 Aug 2]; Available from: www.turkarchotolaryngol.net
24. Oguz Acartürk T, Edington H. Nonmelanoma skin cancer. Clin Plast Surg [Internet]. 2005 Apr 1 [cited 2023 Aug 2];32(2):237–48. Available from: http://www.plasticsurgery.theclinics.com/article/S0094129804000896/fulltext
25. McGuire JF, Ge NN, Dyson S. Nonmelanoma skin cancer of the head and neck I: histopathology and clinical behavior. Am J Otolaryngol. 2009 Mar 1;30(2):121–33.
26. Cassarino DS, DeRienzo DP, Barr RJ. Cutaneous squamous cell carcinoma: a comprehensive clinicopathologic classification. J Cutan Pathol [Internet].

2006 Apr 1 [cited 2023 Aug 2];33(4):261–79. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.0303-6987.2006.00516.x
27. Ho T, Byrne PJ. Evaluation and Initial Management of the Patient with Facial Skin Cancer. Facial Plast Surg Clin North Am [Internet]. 2009 Aug 1 [cited 2023 Aug 2];17(3):301–7. Available from: http://www.facialplastic.theclinics.com/article/S1064740609000571/fulltext
28. Lindqvist C. Risk factors of lip cancer: a critical evaluation based on epidemiological comparisons. https://doi.org/102105/AJPH693256 [Internet]. 2011 Oct 7 [cited 2023 Aug 3];69(3):256–60. Available from: https://ajph.aphapublications.org/doi/10.2105/AJPH.69.3.256
29. Zitsch RP. Carcinoma of the Lip. Otolaryngol Clin North Am. 1993;26:265–77.
30. Knackstedt TJ, Knackstedt RW, Djohan M, Djohan R, Gastman BR, Crowe DR. New Developments in the Management of Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. Plast Reconstr Surg. 2021 Mar 1;492–504.
31. Neville JA, Welch E, Leffell DJ. Management of nonmelanoma skin cancer in 2007. Nature Clinical Practice Oncology 2007 4:8 [Internet]. 2007 Aug [cited 2023 Aug 3];4(8):462–9. Available from: https://www.nature.com/articles/ncponc0883
32. Cruse CW, Radocha RF. Squamous Cell Carcinoma of the Lip. Plastic Reconst Surg. 1987;80:787–91.
33. De Visscher JGAM, Botke G, Schakenraad JACM, Van Der Waal IC. A COMPARISON OF RESULTS AFTER RADIOTHERAPY AND SURGERY FOR STAGE I SQUAMOUS CELL CARCINOMA OF THE LOWER LIP. 1999 [cited 2023 Aug 4]; Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/
34. Cakir N. Otolaringoloji, Baş-Boyun Cerrahisi. In: 2nd ed. Nobel Tıp Kitapevleri Ltd Sti; 1999. p. 268–9.
35. Baksakis JG. Squamous cell carcinomas of the oral cavity and the oropharynx in Tumors of the head and neck. The Willims and Winkins Company. 1974;86–111.
36. Isabel Izarzugaza M, Esparza H, Manuel Aguirre J. Epidemiological aspects of oral and pharyngeal cancers in the Basque Country. Journal of Oral Pathology & Medicine [Internet]. 2001 Oct 1 [cited 2023 Aug 4];30(9):521–6. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1034/j.1600-0714.2001.300902.x
37. Bilir N. Cancer frequency in Turkey. Kanser. 1981;2:93–7.
38. Hibbert J. Cancer. In: Scott-Brown's Otolaryngology. Sixth. Great Britain; 1997. p. 14–5.
39. Holm L, Lundquist P, Silfverward C. Histological grading of malignancy in squamous cell carcinoma of the oral tongue. 94th ed. Vol. Acta Otolaryngology. 1982. 185–192 p.
40. Dhar PK, Rao TR, Nair NS, Mohan S, Chandra S, Bhat KR, et al. Identification of risk factors for specific subsites within the oral and oropharyngeal region--a study of 647 cancer patients. Indian J Cancer [Internet]. 2000 Jun 1 [cited 2023 Aug 4];37(2–3):114–22. Available from: https://europepmc.org/article/med/11876609

41. Sütay S. Oral Kavite Kanserleri, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş-Boyun Cerrahisi. Can Koç, editor. Güneş Tıp Kitapevi, ; 2004. 954–955 p.
42. Rumboldt Z, Gordon L, Bonsall R, Ackermann S. Imaging in the head-neck cancer, Curr Treat Options Onc. Vol. 7. 2006. 23–34 p.
43. AJCC Cancer Staging Handbook: TNM Classification of Malignant Tumors - Google Kitaplar [Internet]. [cited 2023 Aug 5]. Available from: https://books.google.com.tr/books?hl=tr&lr=&id=jcMl2vmCCqAC&oi=fnd&pg=PR5&dq=Greene+FL,+Page+DL,+Fleming+I,+et+al.:+AJCC+cancer+staging+handbook+(6th+ed).+Springer-Verlag+Inc,+New+York+2002.&ots=k9V1SW8BNz&sig=70h8BrDZVwp426o5vR_Zyq6hjFQ&redir_esc=y#v=onepage&q&f=false
44. Po Wing Yuen A, Ignace Wei W, Ming Wong Y, Chi Tang K. ELECTIVE NECK DISSECTION VERSUS OBSERVATION IN THE TREATMENT OF EARLY ORAL TONGUE CARCINOMA. 1997 [cited 2023 Aug 5];19:583–8. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/
45. Myers JN, Elkins T, Roberts D, Byers RM. Squamous cell carcinoma of the tongue in young adults: Increasing incidence and factors that predict treatment outcomes. http://dx.doi.org/101016/S0194-5998(00)70142-2 [Internet]. 2000 Jan 1 [cited 2023 Aug 5];122(1):44–51. Available from: https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1016/S0194-5998(00)70142-2
46. Kaya S, Yilmaz T, Gürsel B, Saraç S, Sennaroğlu L. The value of elective neck dissection in treatment of cancer of the tongue. Am J Otolaryngol. 2001 Jan 1;22(1):59–64.
47. Kaneko S, Yoshimura T, Ikemura K, Shirasuna K, Kusukawa J, Ohishi M, et al. Primary neck management among patients with cancer of the oral cavity without clinical nodal metastases: A decision and sensitivity analysis. Head Neck [Internet]. 2002 Jun 1 [cited 2023 Aug 5];24(6):582–90. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/hed.10101
48. Beenken SW, Krontiras H, Maddox WA, Peters GE, Soong SJ, Urist MM. T1 AND T2 SQUAMOUS CELL CARCINOMA OF THE ORAL TONGUE: PROGNOSTIC FACTORS AND THE ROLE OF ELECTIVE LYMPH NODE DISSECTION. 1999 [cited 2023 Aug 5]; Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/
49. Dias FL, Kligerman J, Matos De Sá G, Arcuri RA, Freitas EQ, Farias T, et al. Elective Neck Dissection versus Observation in Stage I Squamous Cell Carcinomas of the Tongue and Floor of the Mouth. http://dx.doi.org/101067/mhn2001116188 [Internet]. 2001 Jul 1 [cited 2023 Aug 5];125(1):23–9. Available from: https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1067/mhn.2001.116188
50. Byers RM, Weber RS, Andrews T, McGill D, Kare R, Wolf P. FREQUENCY AND THERAPEUTIC IMPLICATIONS OF "'SKIP METASTASES'" IN THE NECK FROM SQUAMOUS CARCINOMA OF THE ORAL TONGUE. 1997 [cited 2023 Aug 5];19:14–9. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/
51. Gnepp DR. Larynx. In: Diagnostic surgical patology of head and neck. 1st ed. WB Saunders Philadelphia; 2001. p. 1–78.
52. Sternbeck SS. Histology for pathologists, Larynx and Pharynx. 2nd ed. Philadelphia; 1997. 391–403 p.

53. Pressman JJ, Simon MB, Monel C. Anatomis Studies related to the dissemination of cancer of the Larynx. In: Trans Am Acad Ophtalmol Otolaryngol. 1960. p. 628–38.
54. Myers EN, Alvi A. Management of Carcinoma of the Supraglottic Larynx: Evolution, Current Concepts, and Future Trends. Laryngoscope [Internet]. 1996 May 1 [cited 2023 Aug 5];106(5):559–67. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1097/00005537-199605000-00008
55. Omur M, Dogan O, Kaleli C. Larinks kanseri ve boyun. In İstanbul: Haseki Hastanesi Vakfı; 1992.
56. Akan H. Larinks ve Hipofarinks. In: Baş Boyun Radyolojisi. Ankara: Medikal & Nobel Tıp Kitapevi; 2008. p. 387–417.
57. Frederick LG. AJCC Cancer staging atlas. In: 6th ed. Chicago: Springer; 2006.
58. Mills SE, Carter D et al. Patology of the Larynx. In: Sternbeck'c diagnostic surgical patology. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p. 1007–31.
59. Rosai J. Rosai and Ackermann Surgical Patology. 9th ed. Toronto: Mosby Inc; 2004. 335–348 p.
60. Sataloff RT. Treatment of the voice disorder. 1st ed. San Diego: Plural Publishing; 2005. 307–317 p.
61. Sessions RB, Harrison LB, Forastiere AA. Tumors of the larynx and hipopharynx. In: Devita, Hellman S, Rosenberg SA, editors. Principles and Practice of Oncology. 6th ed. Philadelphia : Lippincott Williams&Wilkins; 2001. p. 861–85.
62. Jemal A, Tiwani RC, Murray T. Cancer Statistics. Cancer J Clin. 2004;54:8–29.
63. Özlügedik S, Ünal A. Baş, boyun kanserlerinde epidemiyoloji ve risk faktörleri. In: KBB Baş Boyun Cerrahisinde güncel yaklaşım. 2005. p. 51–6.
64. Kaya S. Larenks Hastalıkları. 1st ed. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınları; 2002. 539–571 p.
65. Do KA, Johnson MM, Doherty DA, Lee JJ, Wu XF, Dong Q, et al. Second primary tumors in patients with upper aerodigestive tract cancers: Joint effects of smoking and alcohol (United States). Cancer Causes and Control [Internet]. 2003 Mar [cited 2023 Aug 5];14(2):131–8. Available from: https://link.springer.com/article/10.1023/A:1023060315781
66. Sturgis EM, Wei Q, Spitz MR. Descriptive epidemiology and risk factors for head and neck cancer. Semin Oncol. 2004 Dec 1;31(6):726–33.
67. Brandenburg JH, Kellermann G. Aryl Hydrocarbon Hydroxylase Inducibility in Laryngeal Carcinoma. Arch Otolaryngol [Internet]. 1978 Mar 1 [cited 2023 Aug 5];104(3):151–2. Available from: https://jamanetwork.com/journals/jamaotolaryngology/fullarticle/607164
68. Goldenberg D, Benoit NE, Begum S, Westra WH, Cohen Y, Koch WM, et al. Epstein-Barr Virus in Head and Neck Cancer Assessed by Quantitative Polymerase Chain Reaction. Laryngoscope [Internet]. 2004 Jun 1 [cited 2023 Aug 5];114(6):1027–31. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1097/00005537-200406000-00013
69. Snyderman CH, Mckaig RG, Baric RS, Olshan AF. BASIC SCIENCE REVIEW HUMAN PAPILLOMAVIRUS AND HEAD AND NECK

CANCER: EPIDEMIOLOGY AND MOLECULAR BIOLOGY. 1998 [cited 2023 Aug 5]; Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/
70. Pou AM, Vrabec JT, Jordan J, Wilson D, Wang S, Payne D. Prevalence of Herpes Simplex Virus in Malignant Laryngeal Lesions. Laryngoscope [Internet]. 2000 Feb 1 [cited 2023 Aug 5];110(2):194–194. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1097/00005537-200002010-00002
71. Kumar V, Abbas AK, Fausto N. Patology basis of Disease. In: 7th ed. China: Elsevier; 2005. p. 786–7.
72. Zinreich SJ. Imaging in laryngeal cancer: Computed tomography, magnetic resonance imaging, positron emission tomography. Otolaryngol Clin North Am [Internet]. 2002 Oct 1 [cited 2023 Aug 6];35(5):971–91. Available from: http://www.oto.theclinics.com/article/S0030666502000373/fulltext
73. Gunderson LL, Tepper JE. Clinical Radiation Oncology. In: 2nd ed. New York: Churchill Livingstone ; 2007.
74. Kaanders JHAM, Jan Hordijk G. Carcinoma of the larynx: the Dutch national guideline for diagnostics, treatment, supportive care and rehabilitation. Radiotherapy and Oncology. 2002 Jun 1;63(3):299–307.
75. Blitz AM, Aygun N. Radiologic Evaluation of Larynx Cancer. Otolaryngol Clin North Am. 2008 Aug 1;41(4):697–713.
76. Yousem DM. Laryngeal Imaging. In: Neuroimaging Clin N Am. 2004. p. 611–24.
77. Amin MB, Edge SB, Greene FL, Schilsky RL, Brookland RK, Washington MK, et al. American Joint Committee on Cancer (AJCC). AJCC Cancer Staging Manual [Internet]. AJCC Cancer Staging Manual. 2017 [cited 2023 Aug 6]. 211–212 p. Available from: https://link.springer.com/book/9783319406176
78. Hermans R. Head and Neck Cancer Imaging. In: 2nd ed. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2006. p. 43–77.
79. Ter Pogossian MM, Phelps ME, Hoffman andMullani EJNA. A Positron-Emission Transaxial Tomograph for Nuclear Imaging (PETT)1. https://doi.org/101148/114189 [Internet]. 1975 Jan 1 [cited 2023 Aug 7];114(1):89–98. Available from: https://pubs.rsna.org/doi/10.1148/114.1.89
80. Oyar O, Gülsoy U. Tıbbi Görüntüleme Fiziği. In Ankara: Rekmay Ltd. Şti.; 2003.
81. Workman RB, Coleman RE. PET/CT: Essentials for Clinical Use. USA: Springer; 2006. 1–104 p.
82. Demir M. Nükleer Tıp Fiziği ve Klinik Uygulamaları. İstanbul: İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi; 2014. 92–126 p.
83. Knešaurek K. New Developments in PET Instrumentation: Quo Vadis PET? Journal of Nuclear Medicine. 2001;42(12).
84. Faher FH. PET Instrumentation Radiol Clin North Am. Vol. 39. 2001. 919–929 p.
85. Nakamoto Y, Osman M, Cohade C, Marshall LT, Links JM, Kohlmyer S, et al. PET/CT: Comparison of Quantitative Tracer Uptake Between Germanium and CT Transmission Attenuation-Corrected Images. Journal of Nuclear Medicine. 2002;43(9).

86. Delbeke D. Oncological application of FDG-PET Imaging Brain Tumors Colorectal Cancer, lymphoma and melanoma. J Nuclear Medicine. 1999;40:591–603.
87. Higashi K, Ueda Y, Sakuma T, Seki H, Oguchi M, Taniguchi M, et al. Comparison of [18F]FDG PET and 201Tl SPECT in Evaluation of Pulmonary Nodules. Journal of Nuclear Medicine. 2001;42(10).
88. Adams MC, Turkington TG, Wilson JM, Wong TZ. A systematic review of the factors affecting accuracy of SUV measurements. American Journal of Roentgenology [Internet]. 2010 Nov 23 [cited 2023 Aug 7];195(2):310–20. Available from: https://www.ajronline.org/doi/10.2214/AJR.10.4923
89. Özgüven MA, Öztürk E, Arslan N, Ilgan S, Günalp B, Karaçalıoğlu AÖ. Pozitron Emisyon Tomografisi Temel Prensipler ve Klinik Uygulamalar.
90. Erdoğan EB, ERDOĞAN EB, AYDIN M. BAŞ-BOYUN KANSERLERİNDE PET-BT-NİN ROLÜ [Internet]. 2013 [cited 2023 Aug 7]. Available from: http://hdl.handle.net/20.500.12645/28149
91. Delbeke D, Coleman RE, Guiberteau MJ, Brown ML, Royal HD, Siegel BA, et al. Procedure Guideline for Tumor Imaging with 18F-FDG PET/CT 1.0. Journal of Nuclear Medicine. 2006;47(5).
92. Archer CR, Friedman WH, Yeager VL, Katsantonis GP. Evaluation of laryngeal cancer by computed tomography. J Comput Assist Tomogr. 1978;2(5):618–24.
93. Liao LJ, Lo WC, Hsu WL, Wang C Te, Lai MS. Detection of cervical lymph node metastasis in head and neck cancer patients with clinically N0 neck-a meta-analysis comparing different imaging modalities. BMC Cancer [Internet]. 2012 Jun 12 [cited 2023 Oct 13];12(1):1–7. Available from: https://link.springer.com/articles/10.1186/1471-2407-12-236
94. Kim SY, Kim JS, Yi JS, Lee JH, Choi SH, Nam SY, et al. Evaluation of 18F-FDG PET/CT and CT/MRI with histopathologic correlation in patients undergoing salvage surgery for head and neck squamous cell carcinoma. Ann Surg Oncol [Internet]. 2011 Sep 16 [cited 2023 Oct 13];18(9):2579–84. Available from: https://link.springer.com/article/10.1245/s10434-011-1655-x
95. Piotrowicz O, Jia H ning, Blazak J. F18-FDG PET/CT accuracy in nodal staging of head and neck squamous cell carcinoma and correlation of SUVmax to the likelihood of a confirmed nodal metastasis. J Med Imaging Radiat Sci [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2023 Oct 13];53(4):599–604. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36272860/
96. Lekanne dit Deprez LW, Morand GB, Thüring C, Pazahr S, Hüllner MW, Broglie MA. SUVmax for predicting regional control in oropharyngeal cancer. Eur Arch Otorhinolaryngol [Internet]. 2022 Jun 1 [cited 2023 Oct 13];279(6):3167–77. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34779928/
97. Jégu J, Belot A, Borel C, Daubisse-Marliac L, Trétarre B, Ganry O, et al. Effect of previous history of cancer on survival of patients with a second cancer of the head and neck. Oral Oncol. 2015 May 1;51(5):457–63.
98. Castro MAF, Dedivitis RA, Ribeiro KCB. Comorbidity Measurement in Patients with Laryngeal Squamous Cell Carcinoma. ORL [Internet]. 2007 Apr 1 [cited 2023 Oct 13];69(3):146–52. Available from: https://dx.doi.org/10.1159/000099223

99. Dergisi VT, Çankaya H, Garça F, Miçooğulları D, Kıroğlu AF. Larenks kanserinde sonuçlarımız Klinik Çalışma Larenks Kanserli Hastalarda Yaklaşımımız. 2013;20(1):8–12.
100. Nordgren M, Jannert M, Boysen M, Ahlner-Elmqvist M, Silander E, Bjordal K, et al. Health-related quality of life in patients with pharyngeal carcinoma: A five-year follow-up. Head Neck [Internet]. 2006 Apr 1 [cited 2023 Oct 13];28(4):339–49. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/hed.20334
101. Ecological and Psychological Approaches to Community Psychology - ProQuest [Internet]. [cited 2023 Oct 13]. Available from: https://www.proquest.com/openview/550f109f72e986530f87618867a47775/1?cbl=1821511&pq-origsite=gscholar&parentSessionId=e6J0OxeD007Vu%2BQJDGbmJjM0RaOpJ2mZItq4jTxShuc%3D
102. Üniversitesi Tıp Fakültesi B, Tıp NA. Baş Boyun Kanserlerinde Pozitron Emisyon Tomografi Kullanımı. KBB ve BBC Dergisi. 2013;21(1):12–8.
103. Ding J, Qiu J, Hao Z, Huang H, Liu Q, Liu W, et al. Prognostic value of preoperative [68 Ga]Ga-FAPI-04 PET/CT in patients with resectable pancreatic ductal adenocarcinoma in correlation with immunohistological characteristics. Eur J Nucl Med Mol Imaging [Internet]. 2023 May 1 [cited 2023 Oct 13];50(6):1780–91. Available from: https://link.springer.com/article/10.1007/s00259-022-06100-4
104. Dercle L, Hartl D, Rozenblum-Beddok L, Mokrane FZ, Seban RD, Yeh R, et al. Diagnostic and prognostic value of 18F-FDG PET, CT, and MRI in perineural spread of head and neck malignancies. Eur Radiol [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2023 Oct 13];28(4):1761–70. Available from: https://link.springer.com/article/10.1007/s00330-017-5063-x
105. Shiono S, Abiko M, Sato T. Positron Emission Tomography/Computed Tomography and Lymphovascular Invasion Predict Recurrence in Stage I Lung Cancers. Journal of Thoracic Oncology. 2011 Jan 1;6(1):43–7.
106. Noda Y, Goshima S, Kanematsu M, Watanabe H, Kawada H, Kawai N, et al. F-18 FDG uptake on positron emission tomography as a predictor for lymphovascular invasion in patients with lung adenocarcinoma. Ann Nucl Med [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2023 Oct 13];30(1):11–7. Available from: https://link.springer.com/article/10.1007/s12149-015-1023-1
107. Cho JK, Hyun SH, Choi N, Kim MJ, Padera TP, Choi JY, et al. Significance of Lymph Node Metastasis in Cancer Dissemination of Head and Neck Cancer. Transl Oncol. 2015 Apr 1;8(2):119–25.
108. Gür H, İsmi O, Koç ZP, Koray Bal K, Vayisoğlu Y, Görür K, et al. İleri Evre Larinks Kanserlerinde Pozitron Emisyon Tomografi Bulgularının Ameliyat Materyallerindeki Histopatolojik Bulgularla İlişkisi The Relation Between Positron Emission Tomography Findings and Histopathological Findings of Surgical Samples in Advanced Stage Laryngeal Cancers-NC-ND license (https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/). ORİJİNAL ARAŞTIRMA. 2022;30(4):173–81.
109. Yıldırım F, Yurdakul A. The Relationship Between Primary Tumor Metabolic Activity and Lymph Node and Distant Organ Metastasis in Non-Small Cell

Lung Cancer. Article in Gazi Medical Journal [Internet]. 2018 [cited 2023 Oct 14]; Available from: http://dx.doi.org/10.12996/gmj.2018.48
110. İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi » Submission » KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİ OLGULARINDA PET/BT'DEKİ PRİMER TÜMÖR SUVMAX DEĞERİNİN PROGNOSTİK DEĞERİ VE UZAK ORGAN, LENF NODU METASTAZI İLE İLİŞKİSİ [Internet]. [cited 2023 Oct 14]. Available from: https://dergipark.org.tr/en/pub/ighd/issue/43144/523160
111. Piotrowicz O, Jia H ning, Blazak J. F18-FDG PET/CT accuracy in nodal staging of head and neck squamous cell carcinoma and correlation of SUVmax to the likelihood of a confirmed nodal metastasis. J Med Imaging Radiat Sci [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2023 Oct 14];53(4):599–604. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36272860/
112. Demirel BB, Tosun HE, Uçmak G. The Relation Between Tumor and Axillary Lymph Node SUV Values with the Presence of Distant Metastases in Staging F18 FDG PET/CT in Breast Cancer. Acta Oncologica Turcica. 2022;55(3):253–60.
113. Koksal D, Demirag F, Bayiz H, Ozmen O, Tatci E, Berktas B, et al. The correlation of SUVmax with pathological characteristics of primary tumor and the value of Tumor/ Lymph node SUVmax ratio for predicting metastasis to lymph nodes in resected NSCLC patients. J Cardiothorac Surg [Internet]. 2013 Apr 4 [cited 2023 Oct 14];8(1):1–8. Available from: https://cardiothoracicsurgery.biomedcentral.com/articles/10.1186/1749-8090-8-63
114. Kubicek GJ, Champ C, Fogh S, Wang F, Reddy E, Intenzo C, et al. FDG-PET staging and importance of lymph node SUV in head and neck cancer. Head Neck Oncol [Internet]. 2010 Jul 16 [cited 2023 Oct 14];2(1):1–7. Available from: https://headandneckoncology.biomedcentral.com/articles/10.1186/1758-3284-2-19
115. Joo YH, Yoo IR, Cho KJ, Park JO, Nam IC, Kim MS. Extracapsular spread and FDG PET/CT correlations in oral squamous cell carcinoma. Int J Oral Maxillofac Surg. 2013 Feb 1;42(2):158–63.