

Baş Boyun Kanserlerinde Pozitron Émisyon Tomografi Kullanımı

Positron Emission Tomography Use in Head and Neck Cancer

*Dr. Serkan YILMAZ, *Dr. Fatih ARSLAN, *Dr. Cem ÖZER, **Dr. Mehmet REYHAN, ***Dr. Tuba CANPOLAT,
*Dr. Fatma ÇAYLAKLI, *Dr. Cüneyt YILMAZER, *Dr. İsmail YILMAZ, *Dr. Levent ÖZLÜOĞLU

* Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, KBB AD,
** Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp AD,
*** Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji AD, Ankara

ÖZET

Amaç: Pozitron emisyon tomografinin (PET-BT) baş-boyun kanserlerinde (BBK) kullanımını klinik deneyimlerimiz doğrultusunda değerlendirmek.

Gereç ve Yöntemler: 2007-2012 yılları arasında kliniğimizde BBK tanısı konan 133 hasta çalışmaya alındı. Kanser grupları burun ve paranasal sinüs, nazofarinks, oral kavite, orofarinks, hipofarinks ve servikal özofagus, larinks, primeri bilinmeyen boyun ve tükürük bezleri olarak 8 başlıkta belirlendi. PET-BT bulguları (SUV-max değeri), hastalığa ilişkin ve demografik veriler dosya kayıtlarından elde edildi. Çalışmada nüks ve metastaz olgulara yer verilmedi. $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Yaşları 21 ile 93 arasında değişen (ortalama \pm SS, 61 ± 12.7 yıl) 112 erkek, 21 kadın hasta vardı. Larinks 69 hasta (%51.9) ile en büyük grup idi. Gruplara göre ortalama SUV-max değerleri burun ve paranasal sinüste 14 ± 8 , nazofarinkste 12 ± 3 , oral kavitede 11 ± 5 , orofarinkste 14 ± 6 , hipofarinks ve servikal özofagusta 14 ± 7 , larinkste 13 ± 6 , primeri bilinmeyen boyunda 16 ± 7 ve tükürük bezlerinde 9 ± 4 idi. Patolojiler arasında en çok gözlenenini [$n=113$ (%85)] yassı hücreli kanserdi (YHK). Gruplar arasında SUV-max değerlerinin dağılımı açısından fark yoktu ($p=0.760$). YHK ($n=113$) diferansiyasyon gruplarının dağılımı grade 1'de 34 (%30), grade 2'de 59 (%52), grade 3'te 20 (%18) olgu idi. Diferansiyasyon grupları arasında SUV-max değerlerinin dağılımı açısından fark bulunmadı ($p=0.331$). YHK grubunda median SUV-max değerinin değeri cinsiyet, diferansiyasyon ve yaş üzerine etkisi bulunmadı ($p > 0.05$).

Sonuçlar: Günümüzde PET-BT'nin kanser evrelemesi ve tedaviye yanıtın izleminde kullanımı yaygınlaşmaktadır. Değişik alanlardaki SUV-max değerlerinin baş-boyun bölgesinde farklılık göstermediği bulunmuştur. Bu durum, alanları farklı da olsa patolojilerin %85'inin ortak olmasına bağlanmıştır. Baş boyun bölgesinin en sık görülen kanser tipi olan YHK'de diferansiyasyon değişiminin SUV-max tutulumunu etkilemediği sonucuna varılmıştır.

Anahtar Sözcükler

Baş-boyun; diferansiyasyon; kanser; PET-BT; SUV-max

ABSTRACT

Objective: The aim is to evaluate the use of positron emission tomography (PET-CT) in the head and neck cancers (HNC) in line with our clinical experience.

Material and Methods: A hundred and thirty-three patients who were diagnosed with HNC in the clinic were included in the study between the years 2007-2012. Cancer groups were identified in 8 titles as nasal and paranasal sinus, nasopharynx, oral cavity, oropharynx, hypopharynx and cervical esophagus, larynx, unknown primary neck and salivary glands. PET-CT findings (SUV-max value), disease-related and demographic data were obtained from chart records, recurrence in patients and metastases were not included in the study group. $p < 0.05$ was considered significant.

Results: There were 112 male and 21 female patients whose ages ranged from 21 to 93 (mean \pm SD, 61 ± 12.7 years). Larynx, with 69 patients (51.9%), was the largest group. According to the groups, the average SUV-max values were 14 ± 8 in paranasal sinus, 12 ± 3 in nasopharyngeal, 11 ± 5 in oral cavity, 14 ± 6 in oropharynx, 14 ± 7 in hypopharynx and cervical esophagus 13 ± 6 in larynx, 16 ± 7 in the neck with the unknown primary and 9 ± 4 in salivary glands. Among the pathologies, the most commonly observed one [$n = 113$ (85%)] was the squamous cell cancer (SCC). There was no difference among the groups in terms of the distribution of SUV-max values ($p = 0.760$). SCC ($n = 113$). The distribution of the differentiation groups was 34 in grade 1(30%), 59 in grade 2(52%) and 20 in grade 3(18%), respectively. No difference was found among the differentiation groups relating with the distribution of SUV-max values ($p = 0.331$). The effect of the value of the median SUV-max on sex, differentiation and age was not found in SCC group. ($p > 0.05$).

Conclusion: Nowadays, the use of PET-CT in the cancer staging and the follow-up of the response to treatment is getting common. SUV-max values in different areas show no difference in the head and neck. This event –even if their areas are different– was connected to the fact that 85% of the pathologies are common. It was concluded that in the SCC, which is the most common cancer type of head and neck, the change of differentiation does not affect the SUV-max involvement.

Keywords

Head and neck; differentiation; cancer; PET-CT; SUV-max

Çalışmanın Dergiye Ulaştığı Tarih: 18.01.2013

Çalışmanın Basıma Kabul Edildiği Tarih: 04.09.2013

Bu çalışma, 10-14 Ekim 2012'de Antalya'da yapılan 34. Türk Ulusal Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Kongresi'nde sözel sunum olarak sunulmuştur.

≈

Correspondence

Dr. Serkan YILMAZ

Başkent Üniversitesi Adana Seyhan Hastanesi

KBB Bölümü Baraj Yolu 1.Durak No:37

01110 Seyhan/Adana

dr.syilmaz@yahoo.com

GİRİŞ

Baş boyun kanserleri tüm kanserler içinde altıncı sıklıkta, kanser nedeni ölümler arasında ise yedinci sıklıkta izlenen bir kanser türü olup, gelişmekte olan ülkelerde insidansı giderek artmaktadır.¹ Yassı hücreli kanserler en sık izlenen tür olup, tüm tümörlerin %90'ını oluşturmaktadır.²

Tanı yöntemleri olarak bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme, ultrasonografi, MR anjiyo gibi tetkikler kullanılmaktadır. Son yıllarda PET-BT'nin de bu bölge ile ilgili larinks kanseri dışında nazofarinks, orofarinks, özofagus gibi diğer tüm bölgelerin primer tümörlerinde kullanımı yaygınlaşmıştır.¹ Hastalığın hem metabolik, hem de morfolojik karakterlerinin değerlendirilebildiği PET-BT; baş-boyun kanserlerinin evrelemesi, primeri bilinmeyen tümörün saptanması, tedaviye yanıtın izlenmesi ve rezidü-nüks tümörün belirlenmesinde önemli üstünlüklere sahiptir. PET-BT ile lezyonlar daha doğru bir şekilde belirlenebilir, rezidü hastalık ile tedaviye bağlı değişiklik ayrımı daha doğru yapılabilir ve tümörün yayılımı daha iyi saptanabilir.^{3,4}

PET-BT'de kullanılan radyofarmasötikler içerisinde en sık kullanılan bölgesel glukoz metabolizmasını yansıtan florodeoksiglukoz (FDG)'dur. Hücre yüzeyindeki glukoz taşıyıcı proteinlerin (özellikle glut-1 ve glut-3) ve glikolizisi sağlayan hücre içi enzimlerin (heksokinaz ve fosfofuruktokinaz) artışı; buna karşın glukoz-6-fosfataz enzim aktivitesindeki azalmaya bağlı düşük defosforilasyon hızı, malign hücrelerin en belirgin biokimyasal karakteristik özellikleri arasındadır. Tümör hücrelerindeki bu artmış glikolitik hız ve azalmış defosforilasyon hızı, 2-deoxy-2-(F-18) fluoro-D-glucose (18F-FDG) kullanılarak yapılan PET görüntülemenin temelini oluşturur.⁵ Ne yazık ki 18F-FDG kanser spesifik bir ajan olmayıp; sarkoidoz, tüberküloz, fungal enfeksiyon ve sebrebral abse gibi pekçok enfeksiyöz ve enflamatuvar hastalıkta, benign kemik lezyonlarında, Warthin tümörü gibi benign tükürük bezi patolojilerinde, Paget hastalığı, iyileşmekte olan kırıklarda da artmış tutulum göstermektedir.^{6,7}

Standardize edilmiş uptake değeri (SUV) bir lezyonun artmış 18F-FDG aktivitesine sahip olup olmadığını göstererek, lezyonların malign/benign ayrımında kullanılan sayısal bir ölçüttür. SUV değerinin

belirlenmesi için tümör alanı içerisindeki 18F-FDG aktivitesi, hastaya enjekte edilen 18F-FDG dozu ile hasta ağırlığı veya vücut yüzey alanına göre normalize edilir. Mediastinal kan havuzundan daha yüksek SUV değerine sahip lezyonlarda yüksek malignite şüphesi mevcuttur.⁷

Bu çalışmada BBK'lerinde PET-BT kullanımını, elde edilen sonuçlar ve bunlardan yola çıkarak PET-BT'nin ileri kullanımlarında yararlanılabilecek ön belirleyicilerin olup olmadığı araştırılmıştır.

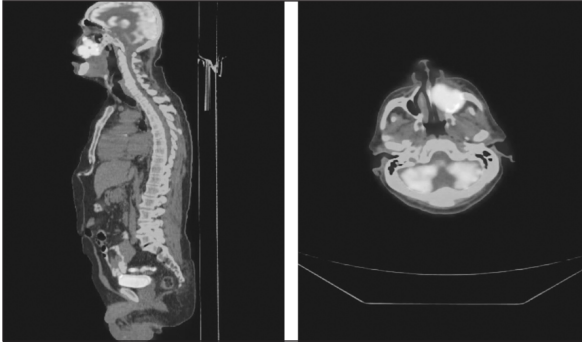
GEREÇ VE YÖNTEMLER

2007-2012 yılları arasında kliniğimizde BBK tanısı konan 133 hastanın dosya bilgileri, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Kurulu izniyle (KA12/184), çalışmaya alındı. Kanser grupları burun ve paranasal sinüs, nazofarinks, oral kavite, orofarinks, hipofarinks ve servikal özofagus, larinks, primeri bilinmeyen boyun ve tükürük bezleri olarak 8 başlıkta belirlendi. PET-BT bulguları (SUV-max değeri), hastalığa ilişkin ve demografik veriler elde edildi. Çalışmada nüks ve diğer bölgelerden baş boyuna metastaz olan olgulara yer verilmedi. Tüm hastaların ilk tanı PET-BT sonuçları alındı. Patolojik tanılardan YHK'in kendi içindeki diferansiyasyon dereceleri saptandı, SUV-max değerleri ile arasında ilişki olup olmadığı araştırıldı. FDG tutulumunun prognostik önemini araştırmak için en büyük grup olan YHK hastalarının yaşam süreleri not edildi.

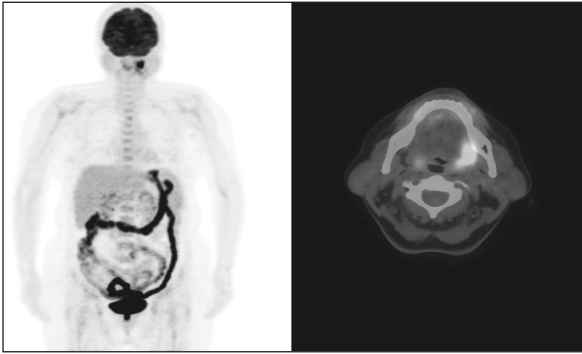
İstatistik değerlendirme: Gruplar arasında SUV-max değerlerinin dağılımı tek yönlü ANOVA testi ile yapıldı. FDG tutulumunun cinsiyet, diferansiyasyon ve yaş açısından karşılaştırılmasında Ki-kare, Mann Whitney U testleri kullanıldı. p<0.05 anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Yaşları 21 ile 93 arasında değişen (ortalama yaş±standart sapma, 61±12.7 yıl; ortanca, 62 yıl) toplam 112 erkek, 21 kadın hastanın sonuçları değerlendirildi. Hastaların gruplara göre dağılımı [n (%)] burun ve paranasal sinüste 7 (%5.3), nazofarinkste 4 (%3), oral kavitede 32 (%24.1), orofarinkste 9 (%6.8), hipofarinks ve servikal özofagusta 7 (%5.3), larinkste 69 (%51.9), primeri bilinmeyen boyunda 2 (%1.5) ve tükürük bezlerinde 3 (%2.3) idi. Gruplara göre ortalama SUV-max



Resim 1. Paranasal sinüsten (maksiller sinüs) kaynaklanan kanseri olan hastanın pozitron emisyon tomografi görüntüsü.



Resim 2. Oral kavite kanseri olan bir hastamızın pozitron emisyon tomografi görüntüsü.

değerleri burun ve paranasal sinüste 14 ± 8 (Resim 1), nazofarinkste 12 ± 3 , oral kavitede 11 ± 5 (Resim 2), orofarinkste 14 ± 6 , hipofarinks ve servikal özofagusta 14 ± 7 , larinkste 13 ± 6 (Resim 3), primeri bilinmeyen boyunda 16 ± 7 ve tükürük bezlerinde 9 ± 4 idi. Gruplar arasında SUV-max değerlerinin dağılımı açısından fark yoktu ($p=0.760$).

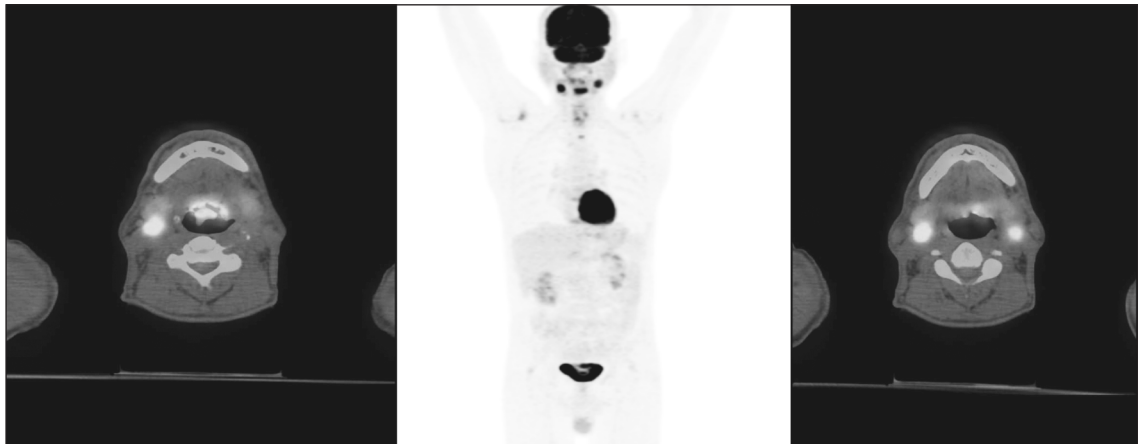
Patolojiler arasında en çok gözlenenini [$n=113$ (%85)] yassı hücreli kanserdi (YHK). YHK burun ve paranasal sinüste 3 (%2.6), nazofarinkste 1 (%0.9), oral kavitede 27 (%23.9), orofarinkste 9 (%8), hipofarinks ve servikal özofagusta 6 (%5.3), larinkste 65 (%57.5), primeri bilinmeyen boyunda 1 (%0.9) ve tükürük bezlerinde 1 (%0.9) hastada saptandı (Tablo 1). YHK dışındaki patolojiler Tablo 2’de verildi.

Patolojik gruplar arasında en çok rastlanana (%85) YHK olduğu için ve istatistik anlamlılık bakımından yalnızca bu grup içinde diferansiyasyon farklılığı ve SUV-max değerleri arasında ilişki olup olmadığına bakıldı. Buna göre; yerleşim yeri gözetmeksizin 113 YHK olgusunun 34’ünün grade 1 (%30), 59’unun grade 2 (%52), 20’sinin grade 3 (%18) diferansiye olduğu görüldü. Ortalama SUV-max değerleri (ort. \pm S.D.) grade 1’de 12 ± 6 , grade 2’de 14 ± 7 , grade 3’te 13 ± 6 bulundu (Tablo 3). Diferansiyasyon grupları arasında SUV-max değerlerinin dağılımı açısından fark bulunmadı ($p=0.331$).

En büyük patolojik grup olan YHK’in ortalama SUV-max değeri 12.9 ± 6.2 ; median SUV-max değeri 12.3 (%95 CI), ortalama takip süresi 19.6 ± 13.8 ay, median takip süresi 19 ay idi. SUV-max değerinin 12.3 ve altında yada üzerinde olmasının cinsiyet, diferansiyasyon ve yaş açısından karşılaştırılmasında istatistik anlamlılık saptanmadı (sırasıyla $p=0.600$; $p=0.353$; $p=0.329$) (Ki-kare, Mann Whitney U).

TARTIŞMA

PET cihazı 1973’de ilk kez ABD’de kullanılmıştır.⁸ F-18 fluorodeoksiglukoz (FDG) ile yapılan PET-BT 1998 yılında kullanıma girmiş olup⁹ Ülkemizde ilk



Resim 3. Larinks kanseri ve onun bilateral boyun metastazı olan bir hastanın pozitron emisyon tomografi görüntüsü.

Tablo 1. Baş boyun kanseri, yerleşim yeri ve SUV-max değerleri.

Yerleşim yeri (grup)	Hasta sayısı	YHK sayısı	BBK yerleşim oranı	YHK yerleşim oranı	SUV max ortalaması
Burun ve paranasal sinüs	7	3	%5.3	%2.6	14±8
Nazofarinks	4	1	%3	%0.9	12±3
Oral kavite	32	27	%24.1	%23.9	11±5
Orofarinks	9	9	%6.8	%8.0	14±6
Hipofarinks ve servikal özofagus	7	6	%5.3	%5.3	14±7
Larinks	69	65	%51.9	%57.5	13±6
Primeri bilinmeyen baş boyun	2	1	%1.5	%0.9	16±7
Tükürük bezi	3	1	%2.3	%0.9	9±4
Toplam	133	113	%100	%100	-

BBK: Baş Boyun Kanseri, YHK: Yassı Hücreli Kanser, SUV: Standardize edilmiş tutulum değeri.

kez 2000 yılının son çeyreğinde kullanılmaya başlanmıştır. 2006 yılı sonu itibarıyla Ülkemizdeki PET-BT merkezi sayısı 10' u aşmıştır.¹⁰ Stokkel ve ark. primer BBK tanısında FDG PET'in rutin kullanımını önermektedir.¹¹ Başlangıçta kitlenin metabolik karakterizasyonu ve ilk evreleme için kullanılsa da sonraları biyopsi yeri belirlenmesi, radyoterapi planlama, tedaviye yanıt belirleme, kemosenesivite belirleme, yeniden evreleme (kanıtlanmış nüks olması, rezidüel kitlerde canlı tümör dokusu arama veya radyasyon nekrozu ile nüks ayrımı, tümör belirteçlerinde yükselme, nüks/metastaz şüpheli görüntüleme bulgusu olması gibi durumlarda) amacıyla da kullanılmaya başlanmıştır. Bu çalışmanın yapıldığı kurumda 6 yıldır bulunan bu tanı yöntemi baş boyun kanserlerinde yukarıda bahsedilen gerekçelerle kullanılmaktadır.

Çalışmanın birincil amacı yerleşim yerine göre SUV-max değerlerinde değişim olup olmadığı ile ilgili idi. Her ne kadar literatürde bu konuya ilişkin birebir karşılaştırmalı çalışma bulunmasa da, değişik yerleşimdeki BBK nodal metastazlarını belirlemede PET-BT duyarlılığının farklı olabileceği belirtilmiştir.¹² Myers ve ark. göre¹² PET-BT duyarlılığının oral kavite YHK nodal metastazını göstermede oro-hipo/farinks kanserlerine oranla daha yüksek olduğu bulunmuştur. Çalışmamızın istatistik değerlendirmesinde ise, yerleşim yerinin farklı olmasının SUV-max değerlerini etkilemediği görüldü. Bu noktada patoloji tipinin yerleşim yerinin önüne geçtiği gözlemlendi. Çünkü yerleşim yerleri farklı da olsa patolojiler %85 olguda ortak yani YHK idi. Çalışmanın ikinci hedefi YHK diferansiyasyon değişiminin SUV-max dağılımını etkileyip etkilemediği idi. Bu amaçla yapılan diferansiyasyon ayrımı sonucunda kanser hücrelerinin farklılaşmasının SUV-max değerlerini etkilemediği bulundu. Bu sonuç Wolfort ve ark.nın 20 hepatoselüler karsinomlu hastayı içeren çalışmalarının bulgusu ile paraleldir.¹³ Onlara göre FDG

Tablo 2. Olguların patolojilere göre dağılımı.

Patoloji	Hasta sayısı (n)	Oran (%)
Skuamöz hücreli karsinom	113	%85
Malign epitelyal tümör	4	%3
İndiferansiye karsinom	3	%2.25
Malignmezenkimal tümör	2	%1,5
Non hodgkin lenfoma	2	%1,5
Malign melanom	2	%1,5
Mukoepidermoid karsinom	2	%1,5
Bazaloid karsinom	1	%0.75
Pleomorfik adenom ex karsinom	1	%0.75
Adenokarsinom	1	%0.75
Adenoskuamoz karsinom	1	%0.75
Osteosarkom	1	%0.75
Toplam	133	100

Tablo 3. Yassı hücreli kanser diferansiyasyon grupları ve SUV-max değerleri.

Diferansiyasyon (grup)	Hasta sayısı	%	SUV max ortalaması
Grade 1	34	30	12±6
Grade 2	59	52	14±7
Grade 3	20	18	13±6
Toplam	113	100	-

PET duyarlılık ve tutulum yoğunluğu histolojik grade ile korele değildir.

BBK'inde izlem sunan Halfpenny ve ark. nın çalışmasında¹⁴ median izlem süresi 39 ay olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda bu süre YHK gurubu için hesaplanmış ve 19 ay olduğu bulunmuştur. Her ne kadar median izlem süremiz kısa görünse de, kurumumuzda henüz 6 yıldır kullanılan PET-BT'nin kullanım süresinin uzaması ile bu sürenin ileri çalışmalarda artacağı düşünülmüştür.

Baş boyun bölgesinde görülen kanser tiplerinden en çok rastlananın YHK olduğu bilinmektedir. Bu çalışmada da yerleşim yeri gözetmeksizin en sık görülen kanser tipi YHK olmuştur. PET-BT; BBK'lerinde tü-

mörün yeri, evrelemesi ve tedavinin izlemi konularında yardımcı olan önemli bir değerlendirme yöntemidir. Bu çalışmada SUV-max değerleri kullanılarak yerleşim yeri karakteristiği yada patolojik diferansiyasyon üzerine ön

tahminde bulunmaya yarayacak istatistiksel anlamlı sonuç elde edilemediği gibi SUV-max değerleri üzerinden tedavi planı yapmaya yarayacak yeterli veri bulunmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Brady Z, Taylor ML, Haynes M, Whitaker M, Mullen A, Clews L, et al. The clinical application of PET/CT: a contemporary review. *Australas Phys Eng Sci Med* 2008;31(2): 90-109.
2. Rogers SJ, Harrington KJ, Rhys-Evans P, O-Charoenrat P, Eccles SA. Biological significance of c-erbB family oncogenes in head and neck cancer. *Cancer Metastasis Rev* 2005;24(1):47-69.
3. Branstetter BF 4th, Blodgett TM, Zimmer LA, Snyderman CH, Johnson JT, Raman S, et al. Head and neck malignancy: is PET/CT more accurate than PET or CT alone? *Radiology* 2005;235(2):580-6.
4. Zanation AM, Sutton DK, Couch ME, Weissler MC, Shockley WW, Shores CG. Use, accuracy, and implications for patient management of [18F]-2-fluorodeoxyglucose-positron emission/computerized tomography for head and neck tumors. *Laryngoscope* 2005;115(7):1186-90.
5. Ataergin S, Arslan N, Ozet A, Ozguven MA. Abnormal FDG uptake on 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with cancer diagnosis: case reports of tuberculous lymphadenitis. *Intern Med* 2009;48(2):115-9.
6. Ataergin S, Arslan N, Ozet A, Ozguven MA. Abnormal 18F-FDG Uptake Detected with Positron Emission Tomography in a Patient with Breast Cancer: A Case of Sarcoidosis and Review of the Literature. *Case Rep Med* 2009;2009:785047.
7. Arslan N. Onkolojik PET çalışmaları. Editörler: Ozguven MA, Oztruk E, Gunalp B, Ilgan S, Arslan N, Karaçalıoğlu AO. *Positron Emisyon Tomografisi El Kitabı. Birinci Baskı. Ankara: GATA Basımevi; 2005. s.13-9.*
8. Ter-Pogossian MM. Historical perspective of PET. In: Hubner KF, Collmann J, Buonocore E, Kabalka GW, eds. *Clinical positron emission tomography. St. Louis. 1st ed. Mosby Year Book; 1992. p.1-3.*
9. Beyer T, Townsend DW, Brun T, Kinahan PE, Charron M, Roddy R, et al. A combined PET/CT scanner for clinical oncology. *J Nucl Med* 2000;41(8):1369-79.
10. Sönmezoğlu K. Akciğer kanserlerinde FDG-PET uygulamaları. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2005;53(1):94-112.
11. Stokkel MP, ten Broek FW, Hordijk GJ, Koole R, van Rijk PP. Preoperative evaluation of patients with primary head and neck cancer using dual-head 18fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Ann Surg* 2000;231(2):229-34.
12. Myers LL, Wax MK, Nabi H, Simpson GT, Lamonica D. Positron emission tomography in the evaluation of the N0 neck. *Laryngoscope* 1998;108(2):232-6.
13. Wolfort RM, Papillion PW, Turnage RH, Lillien DL, Ramaswamy MR, Zibari GB. Role of FDG-PET in the evaluation and staging of hepatocellular carcinoma with comparison of tumor size, AFP level, and histologic grade. *Int Surg* 2010;95(1):67-75.
14. Halfpenny W, Hain SF, Biassoni L, Maisey MN, Sherman JA, McGurk M. FDG-PET. A possible prognostic factor in head and neck cancer. *Br J Cancer* 2002;86(4):512-6.