

**T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKULTESİ  
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**NAZOFARİNGS KANSERLİ HASTALARDA RADYOTERAPİ  
SONRASI MRG'DE KLİVUSTAKİ MEDÜLLER İNTENSİTE  
DEĞİŞİKLİKLERİ**

**Dr.Şafak PARLAK**

**Uzmanlık Tezi  
Olarak Hazırlanmıştır**

**ANKARA  
2014**

**T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKULTESİ  
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**NAZOFARİNGS KANSERLİ HASTALARDA RADYOTERAPİ  
SONRASI MRG'DE KLİVUSTAKİ MEDÜLLER İNTENSİTE  
DEĞİŞİKLİKLERİ**

**Dr. Şafak PARLAK**

**Uzmanlık Tezi  
Olarak Hazırlanmıştır**

**Tez Danışmanı:  
Burçe Özgen MOCAN**

**ANKARA  
2014**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca her konuda tecrübe ve bilgilerini esirgemeyerek eğitimime katkıda bulunan Hacettepe Üniversitesi Radyoloji Ana Bilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. O. Macit Arıyürek ve tüm hocalarıma en içten teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmamın her aşamasında ayırdığı zaman ve verdiği emek için ayrıca bilgi ve tecrübelerini paylaştığı için Doç. Dr. Burçe Özgen Mocan' a çok teşekkür ederim.

Tez çalışmamda yardımlarını esirgemeyen Biyoistatistik Anabilim Dalı öğretim üyesi Yard. Doç. Anıl Dolgun'a teşekkür ederim.

Beraber çalıştığım ve eğitim süresince yardımlarını esirgemeyen tüm çalışma arkadaşlarıma ayrı ayrı teşekkür ederim.

Çalışmalarım süresince yardım ve desteklerini esirgemeyen annem, babam ve kardeşlerime teşekkür ederim.

## ÖZET

Nazofarinks kanseri klivusa sıklıkla invazyon gösterir ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) klivusta medüller intensite değişiklikleri mukozal yumuşak doku kitlesi kaybolursa bile radyoterapi sonrası persistan kalabilir. Ayrıca kemik iliği görünümü radyasyona bağlı değişiklikler de gösterir. Bu nedenle RT tedavisi sonrası kafa tabanında rezidü benign intensite değişikliğinin rezidü neoplastik süreç-rekürren lezyondan ayırmak zordur ve bu konuda uzun dönem takibi içeren çalışma bulunmamaktadır.

Bu çalışmada nazofarinks kanserli hastalarda radyoterapi tedavisi sonrası klivusta medüller intensite değişikliklerinin beklenen zamansal değişimini belirlemeye yönelik olarak, radyoterapi tedavisi gören 68 nazofarinks kanserli hastanın tedavi öncesi ve tedavi sonrası kontrol MRG tetkikleri retrospektif olarak incelendi. Klivus tutulum derecesi (anterior-posterior ekseninde 4 gruba ayrılarak), kemik iliği intensite değişikliği ve kontrastlanma durumu her hasta için radyoterapiden önceki tetkikte ve ortalama 4,3 (min. 2; max. 7) kontrol tetkikte değerlendirildi. Persistan kemik iliği intensitede değişiklikleri belirlendi ve klivus tutulum derecesi, radyoterapi dozu, primer tümör volümü ile karşılaştırıldı. Başlangıç tetkikinde klivus tutulumu olan 46 hastada ortalama 46 ay (max.100ay) takip ile, klivus medüller intensite değişikliklerinin 31 ay (max. 99 ay) ve kontrast tutulumunun 17,5 ay (max. 99 ay) sebat ettiği izlendi. Radyoterapi sonrası klivusta medüller intensite değişikliği ya da kontrastlanma izlenen hastalarda takip süresince intensite değişikliği %23,5 ve kontrastlanma %68,2 oranında rezolüsyon gösterdi. 6 hastada (%8,8) takipte rekürrens izlendi. Radyoterapi öncesi tetkikte klivus tutulum varlığı ile medüller intensite değişikliği ve kontrastlanma rezolüsyon süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ( $p=0,000$ ), ancak klivus tutulumu olan hastalarda tutulum derecesine göre farklılık saptanmadı. İntensite değişikliği ve kontrastlanma rezolüsyon süreleri ile radyoterapi dozu arasında istatistiksel korelasyon saptanmadı ( $p=0,310/ 0,307$ ). Çalışma sonuçlarına göre nazofarinks kanserinde radyoterapi tedavisi sonrası klivusta izlenen medüller intensite değişiklikleri hastaların büyük kısmında remisyondan yıllar sonra bile görülebilen rezidü intensite değişikliği ve kontrastlanma şeklinde geniş bir spektrum gösterir.

**Anahtar Kelimeler:** Nazofarinks kanseri, radyoterapi, klivus, manyetik rezonans görüntüleme

## ABSTRACT

Clivus is commonly involved in nasopharyngeal carcinoma (NPC) and the intensity changes in the bone marrow can persist after the radiation therapy (RT) even after the disappearance of the mucosal soft tissue mass. Furthermore the appearance of the bone marrow (BM) can also show radiation-related changes. The differentiation of residual benign signal change from a recurrent/persistent lesion may be challenging. We wanted to investigate the signal changes of the clivus in patients with nasopharyngeal carcinoma receiving RT in order to define an expected temporal evolution. Baseline and follow up MR imaging of 68 NPC patients that had undergone RT were retrospectively examined. The degree of the clival involvement (graded into 4 groups regarding its anterior-posterior extension), the BM signal changes and contrast enhancement were evaluated on baseline and 4.3 follow up studies (min/max: 2/7) per patient. The persistence of BM intensity changes were noted and correlated with the grade of initial clival involvement, the RT dose, the size of the initial mass. 46 patients who had involvement of the clivus in baseline imaging were evaluated with a mean follow up period of 46 months (max 100 months). Signal changes persisted for 31 months (max: 99 months) and clival enhancement persisted for 17.5 months (max: 99 months) for a mean period time. The signal intensity changes completely disappeared for 23.5% and enhancement of the BM completely disappeared for 68.2% patients who had clival signal changes/enhancement on first follow up MRI. 6 patients (8.8%) had recurrence in the follow up. There were correlation between the baseline clivus involvement and the resolution of signal changes ( $p=0.000$ ) as well as resolution of the enhancement ( $p=0.000$ ) on follow up MR studies. The resolution of the signal intensity changes/enhancement represented no correlation with the radiation therapy dose ( $p=0.310/0.307$ ). In conclusion signal intensity changes and enhancement of the clivus after RT showed a large spectrum with residual signal changes even after years of remission in the majority of the patients.

**Key Words:** Nasopharyngeal carcinoma, clivus, magnetic resonance imaging, radiotherapy

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET .....	iv
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER .....	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR .....	viii
RESİMLER.....	ix
GRAFİKLER.....	x
TABLolar .....	xi
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
1.1.Amaç.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.Nazofarinks Anatomisi .....	3
2.2.Kafa Tabanı ve Klivus Anatomisi .....	6
2.2.1.Normal klivus kemik iliği sinyal intensitesi .....	6
2.3.Nazofarinks Kanseri .....	8
2.3.1. Epidemiyoloji.....	8
2.3.2. Etiyoloji.....	8
2.3.3. Histolojik Sınıflama .....	9
2.3.4. Lokal yayılım ve lenf nodu dağılımı, uzak metastaz.....	9
2.3.5.Klinik Seyir .....	10
2.3.6. Evreleme.....	11
2.3.7. Tanısal görüntüleme .....	13
2.3.8.Tedavi .....	15
2.3.9. Tedavi Sonuçları ve Prognoz .....	18
2.3.10.Tedavi Sonrası Görüntüleme .....	18
3.GEREÇ VE YÖNTEM .....	21
3.1.Hastalar.....	21
3.2.Görüntülerin Değerlendirilmesi.....	21
3.2.3.MRG protokolü .....	25

3.3.4. İstatistiksel Metot .....	25
4. BULGULAR.....	26
4.1. Tanımlayıcı İstatistikler .....	26
4.1.1. Hastaların demografik dağılımı .....	26
4.1.2. Radyolojik bulgular.....	28
4.2. İstatistiksel Bulgular .....	47
4.2.1. Klivus Medüller İntensite Değişikliği Bulguları .....	47
4.2.2. Klivus Dışı Kemiklerde İntensite Değişikliği Bulguları .....	49
4.2.3. Nazofarinkse Komşu Yumuşak Doku Değişiklikleri Bulguları .....	52
4.2.4. Takip sonunda klivus kemik iliği durumu ve rekürrens ilişkisi.....	55
4.2.6. Klivus Tutulum Derecesi ile Rekürrens İlişkisi.....	57
5. TARTIŞMA.....	60
6. SONUÇ .....	71
KAYNAKLAR .....	72
EKLER	
Ek 1. Etik Kurul Onayı	

**SİMGELER VE KISALTMALAR**

ADC	: Apparent diffusion coefficient (görünen difüzyon katsayısı)
AJCC	: American Joint Committee on Cancer
ALP	: Alkalen fosfataz
BT	: Bilgisayarlı tomografi
EBV	: Epstein-Barr virüsü
GMP	: Geç Membran Proteini
IMRT	: İntensite module radyoterapi
JF	: Jügüler foramen
KCFT	: Karaciğer fonksiyon testi
Kİ	: Kemik iliği
KK	: Korelasyon katsayısı
Max	: Maksimum
Min	: Minimum
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
PET	: Pozitron emisyonutomografisi
PFA	: Parafaringiyal alan
PPF	: Pterigopalatin fossa
PV	: Prevertebral
ROI	: Region of interest
SCC	: Skuamoz hücreli karsinom
UICC	: İnternational Union Against Cancer
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü



## RESİMLER

<b>Resim 1.</b>	Nazofarinks anatomisi .....	3
<b>Resim 2.</b>	Normal parafaringiyal yağ planları ve nazofarinks mukozası .....	5
<b>Resim 3.</b>	Normal klivus kemik iliği evre 2 sinyal intensitesi. ....	7
<b>Resim 4.</b>	Klivus dereceleri .....	22
<b>Resim 5.</b>	Primer kitle volümü .....	24
<b>Resim 6.</b>	Nazofarinks kanserli hastanın RT öncesi ve 50. ay sonrası görüntüleri. ....	31
<b>Resim 7.</b>	Nazofarinks kanserli bir hastanın RT tedavisi sonrası 56. ay görüntüleri.....	33
<b>Resim 8.</b>	Nazofarinks kanserli hastanın RT sonrası 65.ay kontrol görüntüleri .....	36
<b>Resim 9.</b>	RT tedavisi 48.ayında her iki petröz kemikte, klivusta ve her iki pterigoid proseste rezidü sinyal değişikliği .....	40
<b>Resim 10.</b>	RT sonrası rezidü sol parafaringiyal sinyal değişiklikleri.....	41
<b>Resim 11.</b>	RT tedavisi sonrası 77.ayında prevertebral kaslarda sinyal değişikliği sebat eden nazofarinks kanserli hasta.....	42
<b>Resim 12.</b>	RT öncesi solda pterigoid fossa ve mastikatör alanı, sağda parafaringiyal alanı tutan kitle ve rezidü sinyal ve kontrastlanma değişiklikleri.....	46
<b>Resim 13.</b>	RT öncesi ve sonrası nazofarinks kanserli olgu örneği	52
<b>Resim 14.</b>	İzlemde artan klivus sinyal değişikliği ve kontrastlanmanın rekürren kitleye progresyonu. ....	57
<b>Resim 15.</b>	RT tedavisi sonrası nazofarinks kanserli hastada klivusta yeni ortaya çıkan sinyal intensite değişikliği ve kontrastlanmanın rekürren kitleye progresyonu .....	59

**GRAFİKLER**

<b>Grafik 1.</b>	Yaş dağılım yüzdesi .....	26
<b>Grafik 2.</b>	RT total doz dağılım yüzdesi .....	28
<b>Grafik 3.</b>	Klivus tutulum derecelerine göre hasta yüzdeleri. ....	29
<b>Grafik 4.</b>	Klivusta kontrastlanma ve intensite değişikliğinin takip periyodunda zamansal değişim yüzdeleri. ....	32
<b>Grafik 5.</b>	Her bir kontrol periyodu için klivusta intensite değişikliği ve kontrastlanma izlenen hasta sayıları. ....	35
<b>Grafik 6.</b>	Radyoterapi tedavisi sonrası erken ve geç dönemdeklivusta yeni ortaya çıkan kemik iliği intensite değişikliği .....	37
<b>Grafik 7.</b>	RT sonrası klivus dışı kafa tabanı kemiklerinde herhangi bir intensite değişikliği izlenen hasta sayılarının dağılımı .....	39
<b>Grafik 8.</b>	Parafaringiyal alan (PFA), pterigopalatin fossa (PPF), jügüler foramen (JF), prevertebral kas (PV) sinyal değişikliği saptanan hastalar. ....	45
<b>Grafik 9.</b>	Yeni ortaya çıkan sinyal ve kontrastlanma değişikliğinin ile rekürren kitle zamansal ilişkisi. ....	56

## TABLOLAR

<b>Tablo 1.</b>	Nazofarinks anatomisi .....	4
<b>Tablo 2.</b>	Klivus normal intensite değişikliği evreleri.....	6
<b>Tablo 3.</b>	7.Edisyona göre nazofarinks kanserinde T evrelemesi. ....	11
<b>Tablo 4.</b>	7. Edisyona göre nazofarinks kanserinde N evrelemesi .....	12
<b>Tablo 5.</b>	Nazofarinks kanserinde 7.edisyona göre M evrelemesi .....	12
<b>Tablo 6.</b>	7. Edisyona göre TNM evrelemesi.....	13
<b>Tablo 7.</b>	Nazofarinks kanserli hastalarda radyoterapi alan planı .....	17
<b>Tablo 8.</b>	Radyoterapi ncesi klivusta sinyal değişikliği, kontrastlanma, difüzyon kısıtlılığı.....	29
<b>Tablo 9.</b>	Klivus tutulum derecelerine göre ADC değerleri .....	30
<b>Tablo 10.</b>	Klivus tutulum derecelerine göre persistan sinyal değişikliği .....	34
<b>Tablo 11.</b>	Radyoterapi ncesi kafa tabanı kemiklerinde sinyal değişikliği dağılımı .....	38
<b>Tablo 12.</b>	Radyoterapi ncesi nazofarinkse komşu yumuşak dokularda sinyal değişiklikleri. ....	41
<b>Tablo 13.</b>	Radyoterapi tedavisi sonrası komşu yumuşak dokularda sinyal değişikliklerinin devamlılık süresi.....	43
<b>Tablo 14.</b>	Klivus tutulum derecesine göre kitle hacim değerleri.....	49
<b>Tablo 15.</b>	Klivus dışı kemiklerde sinyal devamlılık sürelerinin hacim ve doz ile iliőikleri.....	50
<b>Tablo 16.</b>	Klivus tutulumu ile diğer kafa tabanı kemik iliği sinyal değişiklikleri arasındaki ilişki. ....	51
<b>Tablo 17.</b>	Bazal klivus tutulumu ile parafaringiyal (PFA).....	53
<b>Tablo 18.</b>	Pterigopalatin fossa tutulumu ile bazal klivus tutulumu iliőikisi. ....	53
<b>Tablo 19.</b>	Prevertebral kas tutulumu ile bazal klivus tutulumu iliőikisi.....	53
<b>Tablo 20.</b>	Klivus tutulum derecesi ile prevertebral kas iliőikisi. ....	55
<b>Tablo 21.</b>	Klivus infiltrasyonu ile rekürens iliőikisi.....	59

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Nazofarinks kanseri nazofarinksten kaynaklanan en sık kanserdir ve diğer baş-boyun skuamoz hücreli karsinomlarından farklı klinik özellik, epidemiyoloji ve histopatoloji gösteren nadir bir hastalıktır(1).Asya'da endemiktir ve Epstein-Barr virüs ile etiyolojik olarak ilişkilidir (2). Radyoterapi (RT) primer tedavi modalitesidir. Nazofarinks kanserinin klinik davranış ve prognostik özelliklerine göre 3 histolojik subtipi vardır (1). Tip 1 (keratinizeskuamoz hücreli karsinom) en az görülen tiptir, tip 2 (non-keratinizeskuamoz hücreli karsinom) ve tip 3 (undiferansiye karsinom) daha sık görülür ve radyoterapiye daha hassastır(1).

Nazofarinks kanseri, kranyal kemikler ve parafaringiyal alanda erken dönemde direk yayılım özelliği gösterir ve aynı şekilde zengin lenfatik yolları sebebiyle erken dönemde sık lenfatik tutulum yapar.

Kafa tabanı invazyonu prognozu ve tedavi planını etkiler(3). Kafa tabanında kemik yapılarda izlenen değişiklikler en iyi manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile gösterilir (3,4). Nazofarinks kanserinin MRG ile evrelemesinde, neoplastik tutulumu dışlamakta tanıda zorluğa neden olan klivusta sinyal intensitesinde heterojenite sıklıkla karşılaşılan bulgudur(5). Çevre yumuşak doku ve kemik yapı invazyonu, faringobaziller fasya invazyonu, Morgagni sinüs invazyonu, kafa tabanı invazyonu ve kavernoöz sinüs uzanımı ve perinöral hastalığı değerlendirmede de MRG bilgisayarlı tomografiye (BT) göre üstündür (6). Bu nedenle nazofarinks kanseri tanısında, evrelemesinde ve takibinde MRG tercih edilir.

Nazofarinks kanserli hastalarda radyoterapitedavisi sonrası manyetik rezonans görüntülemesinde klivusta kemik iliği intensite değişiklikleri normalde beklenen ve görülebilecek bulgulardır.

### 1.1.Amaç

Radyoterapi tedavisi sonrası klivus tutulumu olan veya olmayan hastalarda klivusta uzun süre intensite değişikliği ve kontrastlanma izlenebilir. Bu intensite değişiklikleri ve kontrast tutulumu her zaman rezidü veya rekürren

tümöre ait değildir. Tedavi sonrası değişiklikler, tümör rekürrensi ve radyasyon sonrası komplikasyonların ayrımını yapmak hastaların prognozunu etkileyeceği için nazofarinks kanseri yönetiminde olmazsa olmazdır.

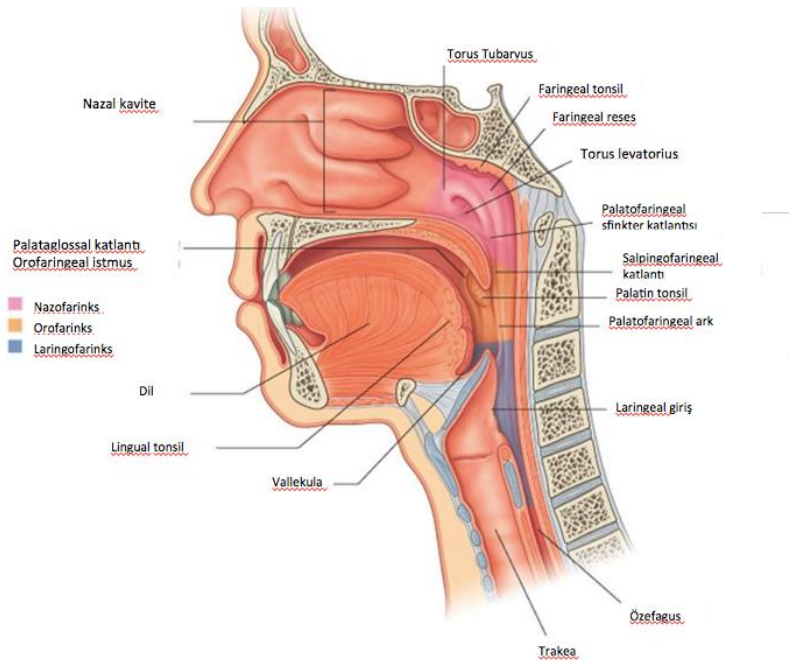
Literatürde radyoterapi sonrası izlenen veya tümör sekeli klivus intensite değişikliklerinin zamansal sürecini ve bunların tümör rekürrensinden ayrımını gösteren bir çalışma mevcut değildir.

Bu amaçla çalışmamızda nazofarinks kanserli hastalarda radyoterapi tedavisi sonrası MRG'de klivusta normalde beklenen ve görülebilecek medüller intensite değişikliklerinin zamansal değişimini belirlemeye yönelik olarak radyoterapi öncesi ve tedavi sonrası takiplerde elde olunan MRG tetkiki bulguları değerlendirilmeye alındı.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1.Nazofarinks Anatomisi

Nazofarinks, nazal kavitenin arkasında, kafa tabanının altına yerleşmiş olan irregüleraçık bir odacıktır. Çok katlı skuamoz ve silyalıklolumnar epitel ile döşeli olup, östaki tüpü orifisi, östaki tüpünün kıkırdak parçası (torustubarius) ve Rosenmüllerfossası olarak bilinen posterolateral faringiyal resesi örten mukozayı içerir. Nazofarinks bir fibromüsküler yapıdır, şekli faringobazillerfasya ile sağlanır. Faringobazillerfasya mukozal hastalıkların yayılmasına karşı güçlü bir bariyer oluşturur, ancak içerisinde Morgagni sinüsü aracılığıyla östaki tüplerine ya da nazofaringiyalkarsinomaya geçit veren açıklıklar mevcuttur. Posterior konkalar ile önde nazal kaviteye açılır. Tavanı (forniks) sfenoid sinüs tabanı ve bazisfenoid kemiğin altındadır(Resim 1). Arka duvarınıklivus ve ilk iki servikal vertebra, alt duvarını yumuşak damak oluşturur.Prevertebral kaslar, retrofaringiyal lenf nodları nazofarinks posteriorunda yer alan diğer yapılardır.



**Resim1.** Üst solunum yolları anatomisi, nazofarinks konumu

Nazofarinks tavanını örten mukoza içinde lenfatik doku ve nodları vardır. Bunlar tonsilla faringeayı oluşturur. Yan duvarlar en geniş yüzeye sahiptir. Her iki tarafta östaki tüplerinin farinkse açıldığı delikler vardır. Bu deliği üstten, arkadan ve önden torustubarius çevreler. Torustubariusu örten mukoza altında lenfatik doku bulunur (Gerlach bademciği). Östaki tüp ağzının her iki tarafında anterolateral detensör veli palatini ve posteromedial elevatör veli palatini kasları uzanır. Bu kaslar arasında ince bir yağ planı ve kasların posterolateralinde yağ içerikli parafaringiyal alan yer alır. Yan ve arka duvarları parafaringiyal fasyadan oluşur. Parafaringiyal fasya karotis kanalının medialindeki petrozpiramidin tepe noktasının altından iki taraflı yayılır. Nazofarinks oluşturulan duvarlar ve yapılar Tablo 1’de özetlenmiştir.

**Tablo 1.** Nazofarinks anatomisi

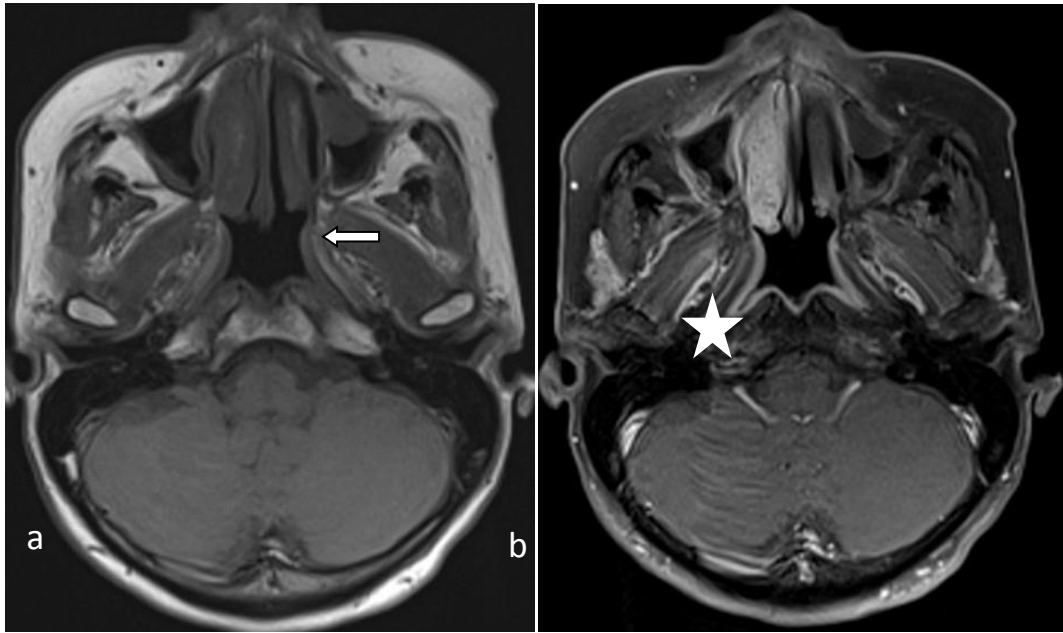
<b>Anterior duvar</b>	<b>Burun boşluğu ve koanalar</b>
<b>Posterior duvar</b>	Farinks mukozası, faringiyal aponevroz, superior konstriktör kas, bukkofaringiyal fasya
<b>Lateral duvar</b>	Superior konstriktör kas, östaki tüpü orifisi, torustubarius, Rosenmüller fossası, retroparotid alan
<b>Superior duvar</b>	Sfenoid kemik, oksipital kemik tabanı ve atlas

Rosenmüller fossası nazofarinks kanserinde en sık orjin yeridir (1). Aksiyel ve koronal imajlarda torustubariusun posterior ve süperiorundadır (1). Nazofarinks parafaringiyal yağ alanı ile lateral, pterigoid bodi ve alanı ile anterolateral ilişkilidir (Resim 2). Foramen laserum faringobaziller fasya içerisinde seyrederek ve Rosenmüller fossasının süperiorundadır ve foramen ovale superolateraldedir. Foramen laserum direkt orta kranyal fossaya açılır ve tümör yayılımında önemli yer tutar. Pterigopalatin fossa diğer önemli alandır, foramen rotundum ve Vidian kanal ile ilişkilidir. Bu kanallar tümör yayılımı açısından önemli rol oynayabilir. Orbita, paranasal sinüsler, orta kranyal fossa tabanı tümör yayılımı açısından diğer önemli yapılardır. Foramen ovale kranyuma geçişte zayıf bir noktadır ve Gasserganglionu ve dalları ve kavernoöz sinüs açısından önemlidir. N. abducens kavernoöz sinüste, n.

oculomotorius, n. trochlearis lateral duvarlarda, n. opticus ise bu sinüsün medialindedir.

Nazofarinks karsinomu retroparotid aralıktan geçen kranyal sinirleri invaze edip retroparotid sendroma yol açabilir. Bu aralık içinde parotis bezi ve styloidprosesvardır ve arkada birinci servikal vertebranın transvers prosesi ve lateraldesternokleidomastoid kas ile sınırlıdır. Retroparotid aralıktan karotid arter, internal jügüler ven, lateral faringiyal lenf bezler, 9, 10, 11, ve 12. kafa çiftleri ve servikal sempatik zincir geçer. Östaki tüpünün önünde farinksin yan duvarı maksillofaringiyal aralıkla ilişkilidir ve buradan mandibüler sinir geçer.

Lateral faringiyalreseste asimetri sık ve normal insidental bulgudur ve tümör olarak değerlendirilmemelidir(7). Nazofarinks adenoidal lenfoid dokuyu da barındırır. Adenoidal doku 40 yaşına kadar atrofiye olmaya devam eder ve boyutları yaşa bağlı değişiklik gösterir. Palatintonsiller ve lingualtonsillerle birlikte Waldeyer halkasını oluşturur.



**Resim 2.** (a) Normal parafaringiyal yağ planları (ok). (b) Nazofarinkste ve Rosenmüller fossasında (yıldız) normal mukozal boyanma izleniyor.



## 2.2.Kafa Tabanı ve Klivus Anatomisi

Kafa tabanı kranyal kavitenin tabanını oluşturur ve beyni yüz ve suprahyoid bölgeden ayırır. Kafa tabanı 5 kemikten oluşur: etmoid, sfenoid, oksipital, temporal ve frontal kemikler. Kompleks bir yapısı vardır. Çok sayıda nörovasküler yapı kafa tabanında multipl kanal ve foramenlerden geçer. Ön, orta ve arka kafa tabanı olmak üzere 3 bölgeye ayrılır.

Klivusun posterior yüzeyi arka kafa tabanının ön kenarını oluşturur. Klivus bazifenoid ve bazioksiputun füzyonu ile oluşur(8).

### 2.2.1.Normal klivus kemik iliği sinyal intensitesi

Kemik iliği sinyal intensitesi yağ, su ve hücrelere bağlıdır. Yağ komponentinde değişikliklere bağlı farklı intensite değerleri T1 serilerde kolayca ayırt edilebilir.

Klivus kemik iliği sinyal intensitesi yaş ile değişiklik gösterir (9). En iyi yağ baskılama yapılmayan kontrastsız T1 sagittal görüntülerde değerlendirilir. Vücudun diğer bölgelerinde olduğu gibi klivusta da sarı (yağlı) kemik iliği yaş ile artar. Klivus sinyal intensitesi T1 ağırlıklı serilerde yaşa bağlı olarak düşük sinyalden yüksek sinyal intensitesine değişir(9).

Kimura klivus kemik iliği intensitesini T1 ağırlıklı sagittal görüntülerde pons ve subkütan yağ dokusu intensitesine göre 3 evrede gruplandırmıştır (Tablo 2) (9). Yüksek sinyal subkütan yağ dokusu ile benzerdir. Düşük sinyal pons ile izo-hafif hipointenstir.

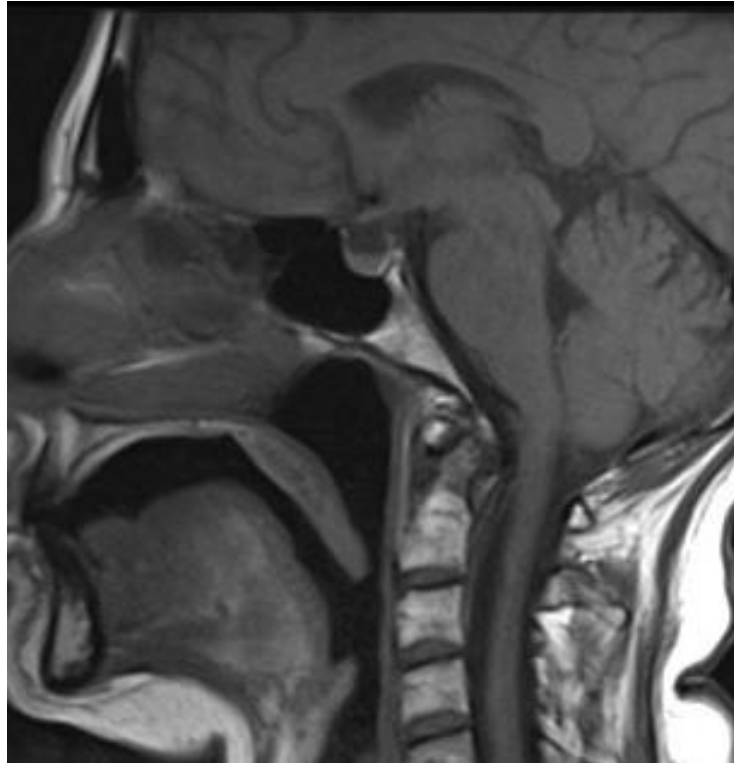
**Tablo 2.** Klivus normal sinyal intensite değişikliği evreleri

Klivus evre	MRG incelemede
Evre 1	Ağırlıklı olarak düşük sinyal ( Klivusun>% 50'si )
Evre 2	Karışık sinyal (Klivusun % 20-50'si düşük sinyal)
Evre 3	Ağırlıklı olarak yüksek sinyal (Klivusta < %20 düşük sinyal)

Kimura (1990) çalışmasında 20-29 yaş erişkin hastalarda normal klivus sinyal intensitesi evre1,2,3oranları 1/3 olarak eşit olarak bulunmuştur.

Evre 1 klivus oranının yaş ile giderek azalarak altıncı dekatta sıfırlandığı görülmüştür. Evre 2 klivus piki %44 ile 5. dekatta görülmüş ve düzgün şekilde yaş ile azalmıştır. Evre 3 klivus oranının geç yaşlarda giderek arttığı ve 9. dekatta %100'e ulaştığı izlenmiştir. Resim 3'de normal heterojen intensitede klivus kemik iliği izleniyor.

Erişkin bir hastada eğer klivus sinyal intensitesi ponsa göre hipointens düşük sinyal gösteriyor ise anormal kabul edilir (9). Üniform düşük sinyal intensitesi klivusun diffüz tümör invazyonu ya da kemik iliği rekonversiyonuna bağlıdır. Mikst sinyal intensiteli klivusta normalden ayırmak başa çıkılması gereken bir sorundur. Nazofarinks kanserli hastalarda radyoterapi tedavisi sonrası MRG'de klivusta kemik iliği sinyal değişiklikleri normalde beklenen ve görülebilecek bulgulardır. Hastaların prognozunu ve tedavi şeklini etkileyeceği için bu değişikliklerinin radyoterapiye mi neoplastik tutulumla mı bağlı olduğunu ayırt etmek önemlidir.



**Resim 3.** Normal klivus kemik iliği evre 2 sinyal intensitesi. Klivusta ağırlıklı olarak yüksek intensite izlenmekle birlikte %50'den az ama %20'den fazla düşük intensitede alanlar izleniyor.

## 2.3.Nazofarinks Kanseri

### 2.3.1. Epidemiyoloji

Nazofarinks kanserleri dünyanın çoğu yerinde seyrek görülen tümörlerdir, fakat bazı bölgelerde insidansı oldukça yüksektir. Güney Çin, Kuzey Afrika 'da endemiktir. Erkeklerde daha sık görülür. Nazofarinks kanseri bimodal dağılım gösterir.Birinci pik EBV nedeniyle 15-25 yaşları arasında, ikinci pik insidansı 50-59 yaşlarında olmaktadır.Görülme sıklığı 20 yaştan sonra artar. Güneydoğu Asya'da differansiye olmamış nazofaringiyal karsinomu olan daha genç yaş grubu (15-25 yaş) izlenir. Çinli Amerikalılarda Çinli olmayan Amerikalılara göre nazofaringiyal karsinom gelişme riski yedi kat fazladır. Batıda nazofaringiyal karsinom daha yaşlı grupta (40-60 yaş) görülür sıklıkla skuamoz ya da non-keratinöz tiptedir.

### 2.3.2. Etiyoloji

Belirgin coğrafik veya ırksal dağılım nazofaringiyal kanserlerde belirli genetik ve çevresel faktörlerin önemli rol oynadığını düşündürmektedir.Etiyolojijimultifaktöryeldir; çevresel, viral ve genetik faktörler rol oynar. Özellikle non-keratinöz ve diferansiye olmamış türlerinde, Epstein-Barr virüsünün (EBV) nazofarinks kanseri insidansında artışa neden olduğu düşünülmektedir. EBV antikorları nazofarinks kanserli vakalarda yüksek düzeyde bulunmuştur. Geç membran proteini (GMP) 1, GMP 2 ve EBNA 1 proteinleri nazofaringiyal karsinom hücreleri ile bütünleşmiş EBV genomu tarafından kodlanır. Günümüzde sistemik immunoterapilerde bu proteinler hedef alınır.

Nazal yoldan ilaç alımı, bir takım maddelerin inhalasyonu,N-nitrozodimetilamin,sigara ve alkolün de risk faktörü oluşturduğuna ilişkin çalışmalarvardır. Ayrıca bazı araştırmalar AIDS enfeksiyonunun nazofaringiyal karsinomaya predispozan olabileceğini düşündürmektedir.

### 2.3.3. Histolojik Sınıflama

Nazofarinks malignitelerinin yaklaşık olarak % 90'nını epidermoid veya indiferansiyekarsinomlar oluşturur.

Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) histolojik klasifikasyonudiferansiyasyon derecesine dayanır.

1. Keratinize skuamoz hücreli karsinom (WHO tip 1): Keratinize karsinomlar non-keratinize tiplere oranla daha yüksek lokal ileri tümör insidansı gösterirken daha düşük lenfatik ve uzak metastaz insidansına sahiptir.
2. Non-keratinize karsinom (Lenfoid stromalı ya da değil) (WHO tip 2): Bu grup tümörler daha radyosensitiftir ve EBV ile güçlü ilişkileri vardır.
3. İndiferansiye karsinom (Lenfoid stromalı ya da değil) (WHO tip 3): Lenfoepitelyoma ve anaplastik varyantları içerir. Çoğu çocuk ve adölesan olgulardır.

Tip 2 ve 3 endemik formlardır ve tip 1'e göre daha radyosensitiftir.

### 2.3.4. Lokal yayılım ve lenf nodu dağılımı, uzak metastaz

Nazofarinks kanserleri %82 faringiyal duvarın posterior resesinden (Rosenmüllerfossası), %12 orta hattan kaynaklanır (8), diğer sık görülen bir bölgede nazofarinks tavanıdır.

Parafaringiyal boşluk, retrofaringiyalboşluk, mastikatör boşluk, karotid boşluk ve perivertebral boşluğa yayılır. En sık posterolateral yayılım görülür. Sfenoid sinüs, etmoid sinüs ve nazal kavite de sıklıkla tutulur. 9-12. kranyal sinir ganglionları, prevertebral fasya ve kaslar, atlas tutulur. Servikal spinal kanal, posterior fossa, medullaoblangata ve buradan çıkansinirler invaze olabilir. Direkt veya sinirler boyunca intrakranyal boşluğa yayılım yapabilir.

Yanlara doğru retromandibuler bölge, pterigoid kaslartutulabilir.Öne doğru nazal kaviteye, etmoid hücrelere, maksiler antruma, lamina kribrosayoluyla ön kranyal fossaya, pterigopalatin fossa yoluyla orbitalara ve infratemporalfossaya yayılabilir.

Yukarı doğru yayılım sfenoid sinüs aracılığı ile olabileceği gibi genellikle foramen laserumdan olur. Bu yolla kavernoöz sinüs tutulabilir. Yumuşak ve sert damak, oral kavite, tonsil ve dil köküne yayılım en seyrek görülen yayılım şeklidir.

Tümörün posterosüperior yayılımı ile kafa tabanı invazyonu görülür ve negatif prognostik faktör olarak değerlendirilir. Klivus tutulumunda kranyal sinirlere ya da beyin sapına kompresyon nedeniyle çeşitli semptomlar görülebilir (10). Nazofarinks kanserli hastalarda yapılan çalışmalarda lokal hastalıkta MRG ile klivus tümör invazyonunu %42,9 (11) ve %46 (12) olarak bildiren çalışmalar vardır.

Nazofarinks kanserli hastalar prezentasyonda %60-90 nodal metastaz ile gelirler (1). Yüksek jügüler ve posterior retrofaringiyal lenfatik yayılım erken dönemde oluşur. Diğer baş- boyun tümörlerine göre daha yüksek insidanda servikal lenfadenopati izlenir. Yapılan bir çalışmada retrofaringiyal lenf nodu metastazı %51,5 olarak bulunmuştur (13) Jügulodigastrik ve superior posterior ganglionlar en siktutulanlardır. Orta jügüler, posterior servikal, alt jügüler ve supraklavikulernod tutulumları bunları izler.

Uzak metastazlar sırasıyla kemik, akciğer, mediasten ve daha seyrek olarak karaciğere olur (4).

### **2.3.5.Klinik Seyir**

Bazı hastalar asemptomatik olmakla birlikte hastaların %50-70'i boyunda kitle oluşturan servikal lenfadenopati ile başvurur ve bu hastalarda nazofarinks kanseri şüphesi var ise endoskopik biyopsi ile tanıya gidilir (1).

Östaki tüp disfonksiyonuna bağlı trismus, ağrı, otitis media, yumuşak damak perezisine bağlı nazal regürjitasyon ya da işitme kaybı başvuru semptomu olabilir.

Kafa tabanı infiltrasyonuna bağlı olarak kranyal sinir disfonksiyonu ve başağrısı başvuru sebebi olabilir. Nazal obstrüksiyon ya da kanama görülebilir.

### 2.3.6. Evreleme

Nazofarinks kanserinde de diğer tümörlerde olduğu gibi dayanak noktası evrelemedir. TNM sınıflaması prognoz tayininde ve tedavi seçiminde esastır (2). İki retrospektif çalışmada nazofarinks kanseri evreleme sisteminin intensite module radyoterapi (IMRT) ile tedavi edilen hastalarda prognozu göstermede faydalı olduğu gösterilmiştir (14,15). UICC (International Union Against Cancer)'in 7. edisyonu ve AJCC (American Joint Committee on Cancer)'nin manuel evreleme sistemlerine göre evreleme yapılır (2).

T primer tümör uzanımı, N bölgesel lenf bezleri, M uzak metastazı simgeler. Tümörün TNM evrelemesi, tümörün evresinin belirlenmesi, tedavi protokolünün planlanması, prognozun öngörülmesi ve tedavi etkinliğinin değerlendirilmesini sağlar. Nazofarinkse sınırlı karsinomlar evre T1 olarak tanımlanmıştır. Parafaringiyal tutulum olmadan orofarinks ve nazal kaviteye sınırlı tümörler de evre T1 olarak değerlendirilmektedir. Parafaringiyal uzanımı olan tümörler evre T2, kafa tabanı kemik yapıları ve /veya paranasal sinüs invazyonu mevcut ise evre T3 olarak değerlendirilir. İntrakranyal, infratemporal fossa, hipofaringiyal, orbital ya da kranyal sinir tutulumları var ise evre T4 olarak evrelendirilir. T evreleme Tablo 3'de özetlenmiştir.

**Tablo 3.** Edisyona göre nazofarinks kanserinde T evrelemesi.

Primer Tümör (T)	
<b>Tx</b>	Primer tümör değerlendirilemiyor
<b>T0</b>	Primer tümör izlenmiyor
<b>Tis</b>	Karsinoma in situ
<b>T1</b>	Nazofarinks, orofarinks ya da nazal kavite (eski T2a) parafaringiyal tutulum olmadan
<b>T2</b>	Parafaringiyal uzanım
<b>T3</b>	Kafa tabanı kemik yapıları ve/veya paranasal sinüs tutulumu
<b>T4</b>	İntrakranyal, kranyal sinirler, hipofarinks, orbita, infratemporal fossa/mastikatör alan tutulumu

Kesitsel görüntüleme yöntemleri tümörün evresini ve buna göre şekillenen tedavi planını belirlemede önemli rol oynar. MRG nazofarinks

kanserini değerlendirmede günümüzde en iyi modalite olarak kabul edilmektedir (2). MRG parafaringiyal uzanımı (T2) ve kemik iliği invazyonunun (T3) daha iyi değerlendirilmesini, intrakranyal, orbital ve mastikatör alan uzanımının tanınmasını sağlar (16). MRG ayrıca retrofaringiyalnodal metastazı saptamada daha duyarlıdır (16).

Supraklaviküler fossadan üstte, 6 cm veya daha az, tek taraflı servikal; ya da tek taraflı - bilateral retrofaringiyal lenf nodlarının tutulumu var ise evre N1 kabul edilir. Supraklaviküler fossadan üstte, 6 cm veya daha az, bilateral servikal lenf nodu tutulumu var ise evre N2 olarak evrelendirilir. Supraklaviküler fossadan yukarıda, 6 cm'den daha büyük lenf nodu tutulumu var ise evre N3a, supraklaviküler fossa tutulumu var ise evre N3b olarak evrelendirilir (Tablo 4).

Metastaz yok ise M0, var ise M1 olarak evrelendirilir. Metastaz evrelemesi Tablo 5 ve TNM evrelemesi Tablo 6'da gösterilmiştir.

**Tablo 4.** Edisyona göre nazofarinks kanserinde N evrelemesi

Rejyonel lenf nodları (N)	
<b>Nx</b>	Rejyonel lenf nodları değerlendirilemiyor
<b>N0</b>	Rejyonel lenf nodu metastazı yok
<b>N1</b>	Supraklaviküler fossadan yukarıda, ≤6 cm ünilateral servikal, ünilateral ya da bilateral retrofaringiyal lenf nodlarının tutulumu
<b>N2</b>	Supraklaviküler fossanın yukarısında, ≤ 6 cm bilateral servikal lenf nodu tutulumu
<b>N3</b>	Supraklaviküler fossanın yukarısında, >6 cm lenf nodu metastazı ve /veya supraklaviküler lenf nodu tutulumu
<b>N3a</b>	Supraklaviküler fossadan yukarıda, >6 cm lenf nodu metastazı
<b>N3b</b>	Supraklaviküler fossa tutulumu

**Tablo 5.** Nazofarinks kanserinde 7.edisyona göre M evrelemesi

Uzak metastaz	
<b>M0</b>	Uzak metastaz yok
<b>M1</b>	Uzak metastaz var

**Tablo 6.** Aşağıdaki tabloda 7. Edisyona göre TNM evrelemesi.

Evre	T	N	M
<b>0</b>	T <sub>is</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
<b>I</b>	T <sub>1</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
<b>II</b>	T <sub>1</sub>	N <sub>1</sub>	M <sub>0</sub>
	T <sub>2</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
	T <sub>2</sub>	N <sub>1</sub>	M <sub>0</sub>
<b>III</b>	T <sub>1</sub>	N <sub>2</sub>	M <sub>0</sub>
	T <sub>2</sub>	N <sub>2</sub>	M <sub>0</sub>
	T <sub>3</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
	T <sub>3</sub>	N <sub>1</sub>	M <sub>0</sub>
	T <sub>3</sub>	N <sub>2</sub>	M <sub>0</sub>
<b>IVA</b>	T <sub>4</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
	T <sub>4</sub>	N <sub>1</sub>	M <sub>0</sub>
	T <sub>4</sub>	N <sub>2</sub>	M <sub>0</sub>
<b>IVB</b>	T herhangi bir	N <sub>3</sub>	M <sub>0</sub>
<b>IVC</b>	T herhangi bir	N herhangi bir	M <sub>1</sub>

### 2.3.7. Tanısal görüntüleme

Nazofarinks kanserinin tanısı sıklıkla endoskopik biyopsi ile konulur (17). Ancak nazofarinks kanserlerinin %6'sı submukozaldır ve endoskopik olarak görülemez (17) bu nedenle en iyi kesitsel görüntüleme yöntemleri ile değerlendirilir. Nazofarinks yakınında bulunan kritik yapıların tutulumunun belirlenmesi tedavi sahasını ve dozunu belirlemek için önemlidir. Kafa tabanı invazyonu prognozu ve tedavi planını etkiler (3).

Nazofarinks kanserinin görüntülenmesinde erken bulgu nazofarinkste asimetri ve östaki tüpü obstrüksiyonuna bağlı orta kulak ve mastoid efüzyondur (16). BT' de nazofarinks karsinomu kaslarla benzer dansitede izlenir. Kas ve tümör dansitesinin birbirinden ayrılmasındaki güçlük nedeniyle nazofaringiyal karsinomayı tanımak zor olabilir. Parafaringiyal boşluğun infiltrasyonunu gösteren yağ planlarının kaybolmuş olması nazofarinks kanserinin en güvenilir ve en sık görülen bulgusudur. Rosenmüller fossası, tensor veli palatini ve levator veli palatini kasları arasındaki yağ planı infiltrasyon açısından değerlendirilmelidir. BT'de tanımlanmış diğer bulgu orta hatta preoksipital yumuşak dokunun 1,5-2 cm' den geniş olmasıdır, bu bulgu



endoskopi temiz olsa bile submukozal hastalığı gösterebilir ve derin biyopsi alınması gerekli olabilir. Ancak yağ planlarının ya da komşu kasların invazyonu yoksa adenoid hiperplazi de benzer görünüme neden olabilir.

BT'nin kafa tabanı kemik invazyonunu değerlendirilmesinde halen yeri vardır ancak kafa tabanında kemik yapılarda izlenen değişiklikler en iyi MRG ile gösterilir (3, 4). İntrakranyal invazyon veya kranyal sinir tutulumunun BT ile saptanması güçtür. Kafa tabanı foramenlerinde genişleme ileri tümör olgularında görülebilir. Ancak çevre yumuşak doku ve kemik yapı invazyonu, faringobaziller fasya invazyonu, Morgagni sinüs invazyonu, kafa tabanı invazyonu ve kavernoöz sinüs uzanımı ve perinöral hastalığı değerlendirmede de MRG üstündür (6).

Daha üstün yumuşak doku rezolüsyonu nedeniyle nazofaringiyal karsinomun değerlendirilmesinde önerilen görüntüleme yöntemi MRG' dir. Ayrıca MRG primer tümörün ve retrofaringiyaladenopatinin ayırt edilmesi için daha güvenilirdir (7).MRG nazofarinks kanserini değerlendirmede halen en iyi modalite olarak kabul edilir (2).

T1 ağırlıklı sekanslarda nazofaringiyal karsinom kas ile eş intensitede olabilir. T1 ağırlıklı sekanslarda parafaringiyal ve retrofaringiyal boşluktaki yağ, tensor ve levator veli palatini kasları ve bu kasların arasındaki yağlı dokuya ait yüksel sinyal görülebilmelidir. Kafa tabanı foramenleri ve yağ planlarının infiltrasyonun değerlendirilmesi için kontrast sonrası görüntülemeler yağ baskılamalı olarak elde olunur. T2 ağırlıklı sekanslarda nazofarinks karsinomu sıklıkla düşük- ara sinyal intensitesindedir, ancak bazı tümörler kasa göre yüksek sinyalde izlenebilir.

Klinik ve biyokimyasalanormalileri (KCFT bozukluğu, ALP yüksekliği gibi.) bulunan hastalarda, riski olan hastalarda (lenf nodu pozitif, özellikle evre N3) uzak metastazı görüntülemek için izotop kemik tarama, toraks ve üst abdomenin bilgisayarlı görüntüleme ile değerlendirilmesi söz konusu olabilir. Pozitron emisyon tomografi uzak metastazı değerlendirmede geleneksel yöntemlerin yerini alabilir, çünkü kanıtlanmış en duyarlı ve spesifik diyagnostikmetodudur(2).

Nazofarinks kanserinin MRG ileevrelemesinde neoplastik tutulumu dışlamakta tanıda zorluğa neden olan klivusta sinyal intensitesinde heterojenite sıklıkla karşılaşılan bulgudur (5). Nazofarinks kanserli hastalarda klivusta sinyal intensitesi değişikliklerini, normal popülasyonda klivusta izlenen yaşa bağlı sinyal değişiklikleri ile karşılaştıran çeşitli çalışmalar bulunmaktadır (5).

### **2.3.7.1.MRG Tekniği**

Nazofarinks kanserli hastaların değerlendirilmesinde MRG protokolü merkezden merkeze farklılık gösterir. Genel olarak aksiyel görüntüler frontal sinüslerin üstünden torasik girime kadar olan kesimi, koronal sekanslar burun ucundan 4. ventriküle kadar olan kesimi kapsamalıdır.

Aksiyel prekontrast ve postkontrast kesitler primer tümörün uzanımını değerlendirmek için en bilgilendirici sekanslardır ve nazofarinks kanserinde T evrelemede yaklaşık %100 tanısal doğruluk verdiğini gösteren çalışmalar vardır (18). Başka bir çalışmada kontrastsız aksiyel ve koronal T1 ağırlıklı kesitlerin nazofarinks anatomisini ve çevre yapıları değerlendirmede en iyi anatomik detay sağladığı bulunmuştur (7). Kontrast sonrası görüntüler, trigeminal sinirin maksiller ve mandibüler dalı, kavernöz sinüse komşu majör sinirlerin perinöral tutulumunda doğru değerlendirilmesini sağlar (19).Yağ baskılama teknikleri kullanılarak kontrast tutulumu daha detaylı değerlendirilebilir.Baş ve boyun koilleri kullanılarak görüntü kalitesi artırılır.

### **2.3.8.Tedavi**

Nazofarinks kanserinde; anatomik yer, kafa tabanı ile olan sınırlar, cerrahi olarak ulaşımı güç retrofaringiyal lenf nodu tutulumu ve yüksek radyosensitivitenedeniyle, radyoterapi tavsiye edilen standart tedavidir(2). Erken evredeki olgularda radyoterapinin yüksek kür oranı vardır (2). Buna rağmen, nazofarinks kanserli olguların çoğu lokal ileri evrelerde prezente olurlar ve bu hastalar genellikle kombine kemoradyoterapi ile tedavi edilirler (2).Erken evrede başarısızlık oranı düşüktür. Lokal ileri hastalıkta yalnız radyoterapiuygulanması, yüksek rekürrens oranı ile sonuçlanmıştır. Bu

durumlarda indüksiyon kemoterapisi, konkomitan kemoradyoterapi, adjuvan kemoterapi gibi yaklaşımlar mevcuttur. Büyük volümlü hastalık, rezidü tümör, radyoterapi sonrası küçük rekürren tümör veya persistan nodal hastalıkta cerrahi tedavi söz konusu olabilir (16).

### **2.3.8.1.Radyoterapi**

Erken evre lezyonlarda (T1 -T2) radyoterapi iyi lokal kontrol oranı sağlar, yapılan bir araştırmada eksternal radyoterapi ve yüksek doz intrakaviter brakiterapi ile 5 yıllık sağ kalımın %83,9 ve 5 yıllık lokal kontrolün %93,8 olduğu saptanmıştır (20). T3 ve T4 hastalık için bu oranlar daha düşüktür. Radyoterapi erken evre tümörlerde tek başına, lokal ileri evre tümörlerde ise cerrahi ve /veya kemoterapi ile kombine olarak kullanılmaktadır. Baş-boyun radyoterapi uygulamalarında olduğu gibi sıklıkla nazofarinks kanseri radyoterapi tedavisinde Co 60 kullanılır(4).

T1 ve T2 tümörler 65 Gy, T3 ve T4 tümörler 70-75 Gy ile tedavi edilir. Çocuk ve genç erişkinler yetişkin hastalar gibi tedavi edilir ve tümör dozu hastanın yaşı ve evresine bağlı olarak 50-60 Gy düzeyindedir. T3-4 lezyonu olan 15 yaş üzeri hastalarda 65 Gy doz uygulanır. Günlük fraksiyonizasyon 180-200 cGy olmak üzere haftada beş gün uygulama yapılır. Bu şekilde istenen volüme yüksek doz verilirken, normal dokuların alacağı dozu tolerans sınırlarının altında tutmaya çalışılır.

Tedavi volümün nazofarinks ve çevre dokuları 1-2 cm sınır ile alacak ayrıca parafaringiyalveservikal lenfatikleri kapsayacak şekilde ayarlanır. Nazofarinks, posterior etmoid hücreler, posterior nazal kavite, maksiller antrum, kafatabanı ve farinks posterolateral duvarı, retrofaringiyal, üst servikal, mastoid ve posterior servikal lenf nodları ışınlanır. Üst sınır sella tabanı, alt sınır genellikle tiroid çentiktir. Ön sınır nazal kavite ve maksiller antrumun arka 2 cm'lik kısmını, arkaya doğru ise klivusu 1 cm sınır ile kapsayacak şekildedir. Kafa tabanı tutulumunda üst sınır sellanın en az 1 cm üzerine alınır. Tablo 7'de radyoterapi alanı planlanması özetlenmiştir.

**Tablo 7.** Nazofarinks kanserli hastalarda radyoterapi alan planı

	Nazofarinks ca	Kafa tabanı tutulumu	Öne doğru yayılma varsa	Parafaringeal tümörün aşağıya doğru yayılımı
<b>Üst sınır</b>	Hipofiz bezinin ortası	Sellanın 1 cm üstü		
<b>Arka sınır</b>	Mastoid ve oksipital lenf nodlarını kapsayacak şekilde			
<b>Ön sınır</b>	Nazal kavitenin ve maksiler antrumun 2 cm posterioru		2 cm öne alınır	
<b>Alt sınır</b>	Tiroid çentiği			Aşağıya kaydırılır

### 2.3.8.1.1.Radyoterapi Teknikleri

#### 2.3.8.1.1.1. Konvansiyonel radyoterapi

Radyoterapi alanları primer tümörün yerleşimine, boyutuna lenfatik drenajına, histolojisine ve tedavide kullanılacak cihazın özelliğine göre ayarlanır.

#### 2.3.8.1.1.2.Konformal radyoterapi

Planlama BT tetkiki çekildikten sonra, normal dokuyu radyasyon hasarından korumayı ve hedef volüme mümkün olan en yüksek dozu vermeyi amaçlayan RT yöntemidir. Hedef volüm BT, MR, PET-BT ile yapılır. Konformal tedavi üç boyutlu radyoterapi ve IMRT biçiminde fraksiyonel uygulanabilir.

Radyasyon dozu artıktıkça lokal tümör cevabı ve sağ kalım artar ancak komşu organlarda da radyoterapi etkisi artar. Konformal tedavi çoklu alan girişleri, farklı enerjiler, kompensatuar bloklar kullanarak riskli organlarda tolerans dozu aşılmadan boost veya salvage tedavi olarak tümörde yeterli doz uygulamaya izin verir(21). IMRT üç boyutlu konformal radyoterapinin özel bir tipidir. Bu teknikte radyasyon alanını şekillendiren statik çok tabakalı kolimatörler aracılığıyla yoğunluğu ayarlanabilen çok sayıda ışın demeti kullanılır. Bu yöntem ile 70-80 Gy doz ışınlatma yapılabilir. Hedef

volümedaha yüksek doz, normal dokuda daha düşük doz sağlanır. IMRT kullanımı, intrakranyal ve spinal yapılar korunarak daha yüksek doz uygulama olanağı verir ve tümör kontrol olasılığı artar (21).

### **2.3.8.1.1.3. Brakiterapi**

Brakiterapi uygulamaları nazofarinkste sınırlı bir volümde doz artışını sağlamak için kullanılır. Bazı araştırmacılar bu tedavi modalitesini her hastaya adjuvan kullanırken bazıları sadece nüks tümörlerde uygulamaktadır.

### **2.3.8.1.1.4. Stereotaktik radyoterapi (Cyberknife)**

Stereotaktik radyoterapi, stereotaktik olarak işaretlenmiş hedef hacme tek veya az sayıda fraksiyonlar halinde yüksek doz radyasyon uygulanmasıdır. Özellikle 4 cm'den küçük hedef hacimlerde doz dağılımında diğer radyoterapi tekniklerine göre ciddi avantajlar sağlamaktadır. Hedefe 1200 farklı açıdan ışın gönderebilme özelliği vardır ve böylece hedef hacme en yüksek doz verilirken tümörün hemen yanında ani doz düşmeleri sağlanmakta ve çevredeki hassas dokular azami korunmaktadır. Hedef hacmin her fraksiyonda tam doğrulukla ışınlanması büyük önem taşımaktadır. Birçok tümörde uygulama alanı olan stereotaktik radyoterapi özellikle nükseden baş-boyun kanserlerinde başarılı bir tedavi seçeneğidir.

### **2.3.9. Tedavi Sonuçları ve Prognoz**

Erken evre lezyonlarda eksternal radyoterapi iyi lokal kontrol oranı sağlar. T3-4 tümörlerde bu oran daha düşüktür. Radyoterapideki gelişmeler ve kemoterapi kombinasyonunun ek terapötik etkisi ile beş yıllık sağ kalımlar % 50-60 ve daha da iyiler sonuçlara ulaşmaktadır.

### **2.3.10. Tedavi Sonrası Görüntüleme**

Takip değerlendirme radyoterapi tedavisinin tamamlanmasından 2-3 ay sonra elde olunan bazal görüntü ve tedavi sonrası ilk 2 yılda her 3-6 ayda

elde olunan görüntülemeyi içerir(7).Başarılı tedavi sonrası primer nazofaringiyal kitle boyutunda önemli azalma görülür. Radyoterapi tedavisinden 3 ay sonra kitle genellikle regrese olur (22). Buna rağmen rezidü bir lezyon tedavi sonrası devamlılık gösterebilir ancak her zaman canlı bir tümörü işaret etmez (22). Tedaviye sekonder mukozite bağlı inflame faringiyal duvar ve ödem görülebilir.Takip görüntülemelerde primer kitlenin olduğu lojda rezidüel yumuşak doku saptanması beklenen bir bulgudur; granülasyon dokusu ya da fibrozisi temsil edebilir(16). MRG incelemenin rekürren tümör fibrozis ayrımında BT'ye göre üstün olduğunu gösteren çalışmalar vardır.

MRG mukozal rekürrensi güvenilir biçimde göstermeyebilir ya da tümör rekürrensini radyasyon sonraki doku değişikliklerinden ayırt etmeyebilir. Ancak MRG matür skar, tümör rekürrensi ve radyasyona bağlı değişiklikleri ayırt etmekte BT'ye göre üstündür (22). Tedavi sonrası değişiklikler, tümör rekürrensi ve radyasyon komplikasyonlarının görüntülerine aşina olmak nazofarinks kanseri yönetiminde olmazsa olmazdır (22). Önceki MRG incelemeleri ile ya da görüntü rehberli biyopsi kesin tanıyı koymaya yardımcı olur (22).

Radyoterapi tedavisi sonrası tümörün küçülmesine sekonder parafaringiyal alan, pterigopalatin fossa, infraorbital fissür ve intrakranial alanda çeşitli değişiklikler olur (22). Benzer şekilde tedavi öncesi görüntülemelerde parafaringiyal alan, pterigoid fossa, orbita ya da kafa tabanı infiltrasyonu mevcut ise tedavi sonrasında anormal sinyal intensitesi devamlılık gösterebilir(16). Bazı tümörler hacimde küçük bir değişiklik gösterse bile bu lezyonlar aktivitelerini kaybedip nekrotik, inflamatuvar ya da fibröz doku gibi malign olmayan dokuya dönüşebilir. BT ve MRG incelemelerin her ikisinde de rezidü ya da rekürren tümör ya da granülasyon dokusu ayrımı yapmak zordur. T2 ağırlıklı görüntülerde yüksek sinyal intensitesi canlı tümörü, tümör nekrozunu, ödemi ya da erken dönem fibrozisi gösterebilir (22,23). Klinik gidiş ve takip görüntülemeler tanı konulmasına yardımcı olur (22).

Nazofarinkste derin yüzde ya da kafa tabanında herhangi bir sinyal anomalisi bu periyotta sabit kalmalı ya da volümde azalma göstermelidir. Rekürren hastalık bazal görüntülemeye göre anormal sinyalde herhangi boyut artışı olarak görülür(7). Çoğu lokal ya da sistemik rekürrens tedavi sonrası ilk iki yılda görülür (7). İki yıllık takipte rekürrens olmaz ise takip görüntüleri 6-12 aya uzatılır(7).

Radyasyon tedavisinin iyi tanımlanan bir bulgusu osseoz dokuda kırmızı kemik iliğinin sarı kemik iliğine transformasyonudur (22). Bu durum MRG incelemede radyasyon sahasındaki klivus, sfenoid kemikler ve vertebral gövdelerde, kemiklerde yağ replasmanına bağlı yüksek T1 sinyal intensitesi olarak izlenir (16, 22). MRG kemik iliği infiltrasyonunu ve uzanımını hassas bir şekilde gösterir. Kemoradyasyon öncesi kafa tabanı invazyonu mevcut ise, tedavi sonrası tümör burada skar dokusu oluşturmaya meyillidir(16).Bu bulgu MRG'de çeşitli sinyal intensitesi şeklinde görülebilir, ancak T2 sekansta hiperintens görülmeye meyillidir ve kontrast sonrası tutulum göstermeye devam eder(16). Matür fibrozis tüm sekanlarda hipointens olarak izlenir (22).

Radyoterapi tedavisi sonrası persistan kemik demineralizasyonu ya da erozyonu beklenen bir bulgudur ve tedavi başarısızlığını göstermez (22). Kemik iliğinin replasmanı sıklıkla takip görüntülerde izlenir ve tamir sürecini gösterir (22). Diğer taraftan yeni ya da progresif kemik iliği replasmanı tümör rekürrensini ya da osteoradyonekroz ya da her ikisinin şüphesini artırır (22).Kafa tabanında izlenen anormal sinyalde bazal görüntülemeye göre boyut artışı rekürrens lehine değerlendirilmelidir (16).

Rekürrens ve osteoradyonekrozun ayrımı sadece MRG ile zor olabilir (16). MRG incelemede kafa tabanı ve üst servikal vertebralarda yeni ortaya çıkan heterojen sinyalde osteoradyonekroz da düşünülmelidir. Özellikle yumuşak doku komponenti olmadan bariz kemik destrüksiyonu bu süreci düşündürür (16).Osteoradyonekroz tipik olarak rekürren tümöre göre daha az hacimlidir fakat buna rağmen T2 sinyal artışı ya da yeni kontrastlanmaya şüphe ile yaklaşılmalıdır (16).

### 3.GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1.Hastalar

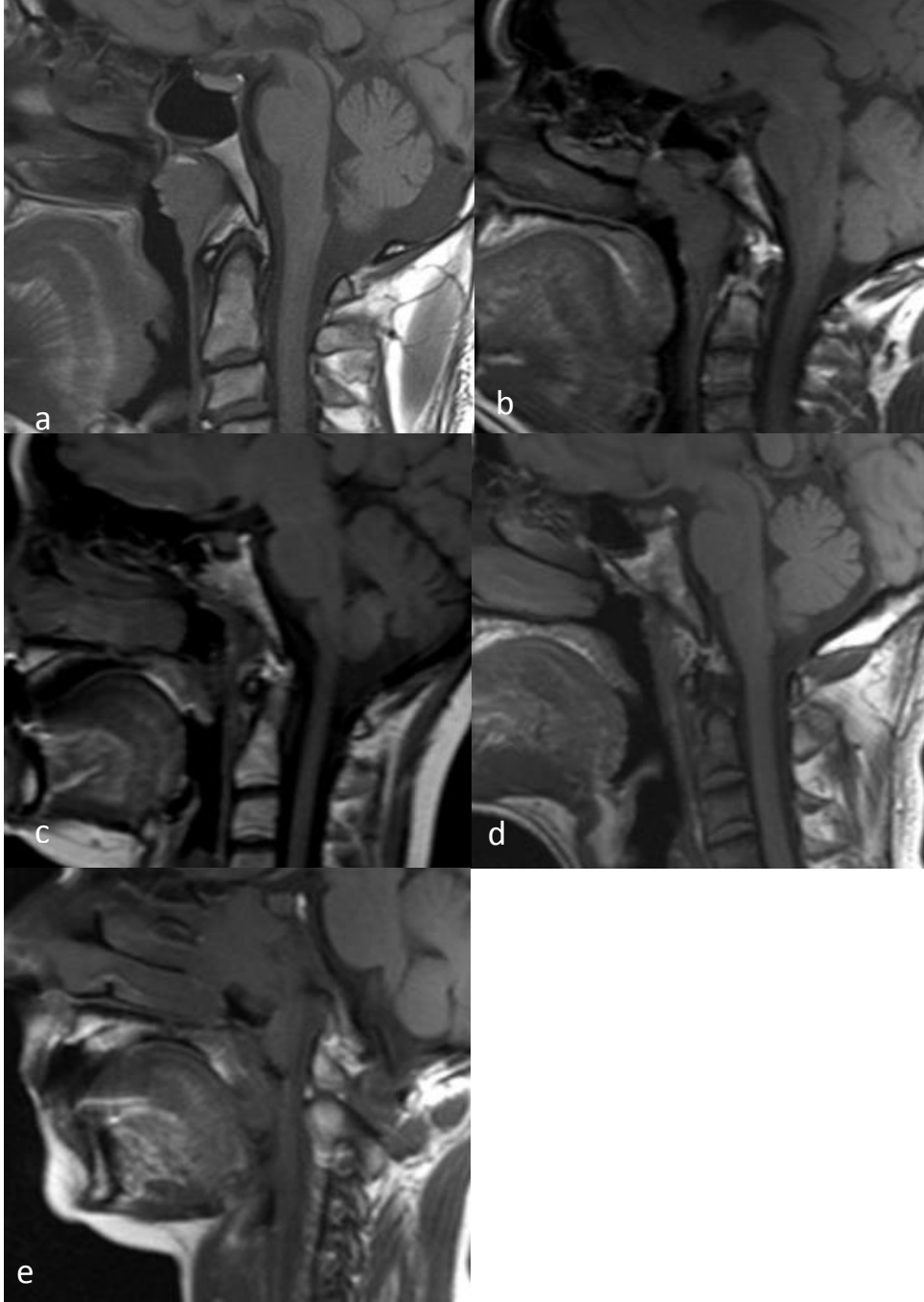
Nisan 2005 ve Haziran 2011 tarihleri arasında Hacettepe Hastaneleri Radyasyon Onkolojisi Bölümü'nde radyoterapi tedavisi uygulanmış, nazofarinks kanserli hastalardan, Hacettepe Hastaneleri Radyoloji Bölümü'nde elde olunmuş veya dış merkezde çekilmiş ancak PACS arşivinde kayıtlı, radyoterapi öncesi ve tedavi sonrası en az 2 MRG tetkiki bulunan tüm hastalar araştırmaya dahil edildi. İleriderecede hareket artefaktı nedeniyle tanısız değerlendirilemeyen düşük tetkike sahip hastalar değerlendirme dışı bırakıldı ve uygun kriterlerde 68 hasta araştırma grubunu oluşturdu.

İzlemde ek RT ya da cyberknife ile tedavi edilen hastaların ek tedavi aldıkları tarihten sonraki görüntüleri çalışmaya dâhil edilmedi. Benzer şekilde izlemde rekürens kitle izlenen hastaların görüntüleri rekürens gelişme tarihine kadar çalışmaya dâhil edildi.

#### 3.2.Görüntülerin Değerlendirilmesi

Bu hastaların sistemde mevcut tüm nazofarinks MRG tetkikleri 2 radyolog tarafından (BO ve ŞP) eş zamanlı ve birlikte retrospektif olarak değerlendirildi.HastalarınRT tedavisi öncesitetkiki bazal (0) kabul edilerek ve tedavi sonrası 3., 6., 12., 24.,36.,48.,60. ay kontrollerinde mevcut bulunan nazofarinks MRG tetkikleri 1.-7. kontrol olarak değerlendirildi. Tüm tetkiklerde klivus kemik iliği intensite değişikliğinin varlığı, tutulum derecesi, kontrast tutulumu , difüzyon özelliği (difüzyon tetkiki mevcut olanlarda) değerlendirildi. Tedavi öncesi MRG tetkikinde klivus tutulum derecesinin sınıflaması; anteroposterior ekseninde tutulum derecesi 1/3 'ten az olanlar 1, 1/3-2/3 arasında olanlar 2, 2/3 'ten fazla olanlar 3, tümüyle tutulum var ise 4, tutulum mevcut değil ise 0 olarak derecelendirildi. Yapılan karşılaştırmalarda istatistiksel olarak farklılık ya da ilişki saptanmıyor ise hastalar tutulum olmayanlar (derece 0) , 2/3'ten az tutulumu olanlar (derece 1+2) ve 2/3'ten fazla tutulumu olanlar (derece 3+4) olarak gruplandırıldı. Resim 4.'de manyetik rezonans görüntülemelerde klivus tutulumunun farklı derece örnekleri izlenmektedir.





**Resim 4.** (a) Nazofarinks kanseri olan hastanın ilk tetkikinde T1 ağırlıklı sagittal görüntüsünde nazofaringiyal kitlesi izlenmekte olup klivus korteksi net olarak seçilebilmektedir ve derece 0 olarak gruplandırılmıştır. Hastanın nazofaringiyal kitlesi de izlenmektedir.(b),(c),(d) Sırasıyla derece 1, 2 ve 3 klivus tutulumu olarak gruplandırılan nazofarinks kanserli hastaların sagittal T1 ağırlıklı görüntüleri. (e) Derece 4 klivus tutulumu olarak gruplandırılan hastanın sagittal T1 ağırlıklı görüntüsünde klivus tümüyle infiltre olarak izleniyor.

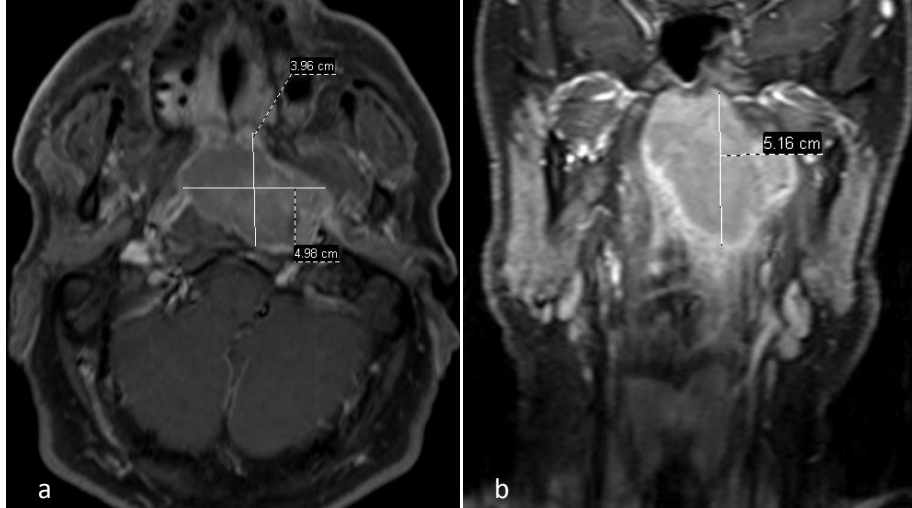
Pterigopalatin fossa, parafaringiyal alan, jügüler foramen, prevertebral tutulum varlığı ve diğer kafa tabanı kemik iliği intensite değişiklikleri de her bir tetkik için değerlendirildi. Ayrıca hastaların en son kontrol tetkiklerinde rezidü-rekürren kitle veya intensite değişiklikleri olup olmadığı da kayıt edildi. Her hastada klivusta sinyal intensitesinin değişikliğinin ve kontrast tutulumunun kaç ay boyunca sebat ettiği belirlendi.

Radyoterapi tedavisi sonrası yeni ortaya çıkan intensite değişikliği ve kontrastlanma varlığı da incelendi.

Hastalar ayrıca aldıkları radyoterapidozuna göre sınıflandırılmış olup 6500 cGy'den az olanlar grup 1, 6500 cGy ve üzeri olanlar grup 2 olarak değerlendirildi. Radyoterapi dozu ve süresinin klivus intensite ve kontrastlanma değişiklikleri ve sürelerine etkisi değerlendirildi. Yaşa göre hastalar 20 yaşından küçük olanlar 1, 20-50 yaş aralığında olanlar 2, 50 yaşından büyük olanlar 3 olarak gruplandırılıp yaşa göre gelişebilecek farklılıklar değerlendirildi.

Radyoterapi tedavisi öncesi kitlesi bulunan hastalarda primer kitle hacmi servikal ve retrofaringiyal lenfadenopatiler dahil edilmeden 3 düzlemde, Resim 5'de gösterildiği gibi anterior-posterior, transvers ve kranyokaudal en geniş çap ölçümü yapılarak  $V = \frac{4}{3}\pi xyz$  iformülü ile hesaplandı. Kitle hacminin belirlenmesinde kontrast sonrası aksiyel ve sagittal T1 sekanslar esas alındı. Bazal kitle hacmine göre klivus intensite ve kontrastlanma değişikliklerinin zamansalfarklılıkları değerlendirildi.

Klivus kemik iliği tutulum derecesi ile bazal kitle hacmi, klivusta kontrastlanma varlığı, diğer kemik iliği sinyal intensitesi değişiklikleri, pterigopalatin fossa, parafaringiyal alan, jügüler foramen, prevertebral kas tutulumu ilişkisi değerlendirildi.



**Resim 5.** (a) T1 ağırlıklı yağ baskılı kontrast sonrası aksiyel (a) ve sagittal (b) imajlarda primer kitle volümü ölçümü izleniyor.

Klivusta yeni ortaya çıkan kontrastlanma ve sinyal intensite değişikliklerinin radyoterapi dozu ile ilişkisi değerlendirildi. Yeni ortaya çıkan kontrastlanma ve sinyal intensite değişikliklerinin rekürrens ile ilişkisi değerlendirildi.

Pterigopalatin fossa, parafaringiyal alan, jügüler foramen tutulumunun tümör volümü ve klivus kemik iliği tutulum derecesi ile ilişkisi değerlendirildi.

Radyoterapi dozunun, tümör volümünün ve klivus tutulum derecesinin pterigopalatin fossa, parafaringiyal alan, jügüler foramen sinyal değişikliklerinin kaybolma süresine etkisi değerlendirildi.

ADC tetkiki mevcut ve önceki bir kemoterapi öyküsü olmayan hastalarda lezyonun ADC değeri nekrotik olmayan kesiminden diğer anatomik görüntülerle birlikte ROI (region of interest) lokasyonu belirlenerek 1 cm<sup>2</sup>'lik bir alanda manuel çizilerek ölçüldü. ADC değeri ile klivus tutulum derecesi ve klivus medüller intensite değişikliği ve kontrast tutulumunun devamlılık süresi ile ilişkisi değerlendirildi.

Bulguların devamlılık sürelerini hesaplarırken bulgular mevcut son tetkikte devam ediyorsa, en az süreyi hesaplamak için son tetkikte kaybolduğu varsayılarak bu süre not edildi.

### 3.2.3.MRG protokolü

Çalışmanın retrospektif olması nedeniyle MRG protokolü içermemektedir. Ancak çalışmada klivusta medüller intensite değişikliklerini değerlendirmede yağ baskısız T1 sagittal ve T1 aksiyel kesitler esas alındı. Kontrastlı sekansı bulunmayan tetkikler çalışmaya dâhil edilmedi. Tedavi öncesi difüzyon tetkiki bulunan hastaların tedavi öncesi ve kontrol görüntülemelerinde elde olunan difüzyon tetkikleri değerlendirildi. Prevertebral tutulum için T2 sekanslar ve kontrast sonrası görüntüler esas alındı. Parafaringiyal yağ planları T1 yağ baskısız sekanslarda değerlendirildi.

### 3.3.4.İstatistiksel Metot

Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiklerden sayısal ölçümler için ortalama, ortanca, standart sapma, minimum ve maksimum değerler, nitel ölçümler için ise sayı ve yüzde kullanıldı.

İki grupta (Örn: tutulum var/yok) sayısal ölçümlerin karşılaştırılmasında ölçümler normal dağılım göstermediğinden Mann-Whitney U testi kullanıldı. İkiden fazla grupta (Örn: klivus tutulum derecesi) sayısal ölçümlerin karşılaştırılmasında ise Kruskal Wallis testi uygulandı.Kruskal Wallis testi farklılık olan gruplar Conover-Dunn ikili karşılaştırma testi ile incelendi. Sayısal ölçülen radyoterapi dozu, süresi, hacim gibi ölçümlerin diğer sayısal ölçümler ile ilişkisi ise Spearman korelasyon analizi ile incelendi. Nitelik ölçümlerin birbirleriyle olan ilişkileri ise çapraz tablo analizlerinden Pearson ki-kare analizi, Fisher kesin testi ve Fisher-Freeman-Halton testi ile incelendi. İstatistiksel önemlilik için  $p < 0,05$  ise anlamlı kabul edildi ve istatistiksel analizlerin tümünde SPSS 21.0 Windows paket programı kullanıldı.

## 4.BULGULAR

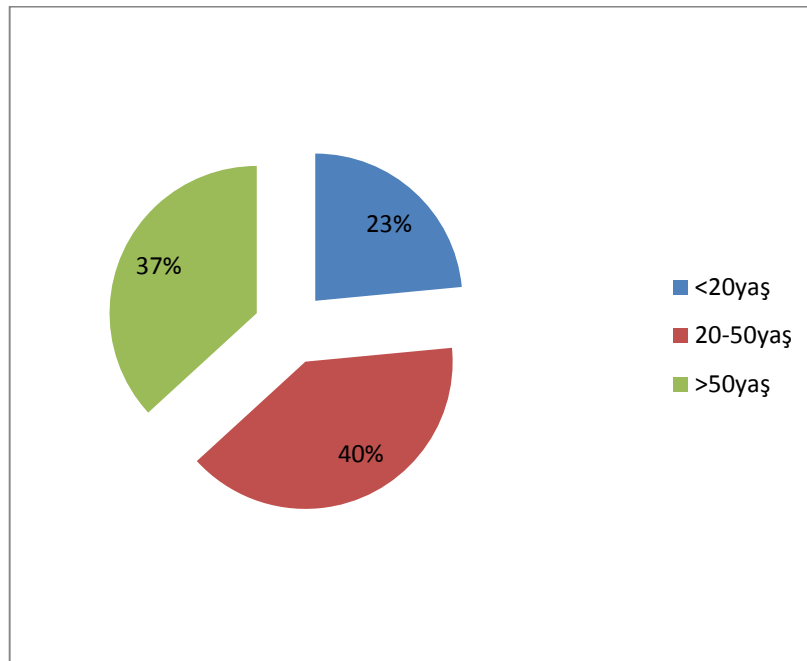
### 4.1.Tanımlayıcı İstatistikler

Çalışmamızda Hacettepe Hastaneleri Radyasyon Onkolojisi Bölümünde Mart 2005- Temmuz 2011 tarihleri arasında radyoterapi ile tedavi edilen 68 nazofarinks kanseri hastanın radyoterapi öncesi ve sonrası MRG tetkikleri değerlendirilmeye alındı. Hastaların %80'i (n=55 ) skuamoz hücreli kanserdi (SCC). Diğer %20'sinin (n=13) patoloji sonucuna ait veri yoktu. %42 (n=29) non- keratinize tip, %33 (n=23) ise indiferansiye tip SCC idi. 1 hasta keratinize tip SCC iken, 2 hastanın histolojik alt tip verisine ulaşılamadı.

#### 4.1.1.Hastaların demografik dağılımı

68 hastanın %79,4 'ü erkek (n=54), %20,6'sı (n=14) ise kadındı.

Hastaların en küçüğü 10 yaş ve en büyüğü 72 yaşında olmak üzere ortalama yaş 40,78 idi (SD:17,25). %23,5 (16 hasta) 20 yaşın altındayken, %39,7 (27 hasta) 20 ila 50, %36,8 (25 hasta) 50 yaş üzeri olarak bulundu (Grafik 1).



**Grafik 1. Yaş dağılım yüzdesi**

#### 4.1.1.1.Tedavi parametreleri

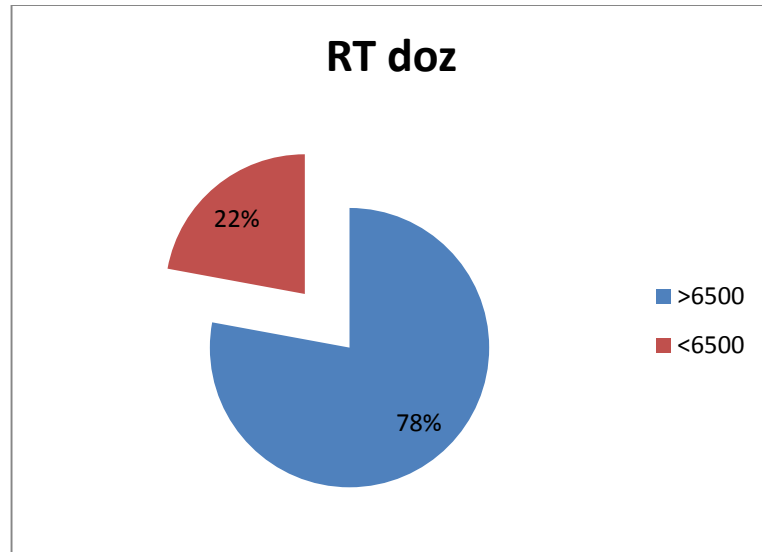
53 hasta ( %77,9) >6500 cGy doz, 15 hasta (%22,1) ise <6500 cGy doz ile radyoterapi tedavisi görmüştü (Grafik 2). Hastalar en çok 7100, en az 4500 olmak üzere ortalama 6696,9 cGy nazofaringiyal total radyasyon dozuna maruz kalmışlardı.

8 hasta (%11,7) sadece radyoterapi tedavisi ile tedavi edilmişti. Diğer hastalara farklı protokollerle neoadjuvan ve/veya eş zamanlı kemoterapi verilmişti. 18 hastaya (%26,4) brakiterapi uygulanmıştı. 1 hastaya konformal ve 4 hastaya yoğunluk ayarlı radyoterapi ve diğer tüm hastalara konvansiyonel radyoterapi uygulanmıştı. Klivus invazyonu olan hastalarda tüm klivus direk ışınlama alanına dahil edilirken klivus invazyonu olmayan hastalarda klivus ön 1/3'ü direk ışınlama alanına dahil edilmişti.

6 hastada izlemde klivusu da etkileyen rekürren kitle izlendi. Bu hastalardan bir tanesi radyoterapi sonrası 2 yıl bitiminde rekürrens gelişen ve reirridasyon uygulanan ve 5 yıllık survey sonrası exitus olan bir hastaydı. Kitlelerden 4 tanesi klivus, 1 tanesi pterigoid kemik kaynaklıydı. 1 hastada sol parafaringiyal alanda ve pterigopalatin fossada kontrastlanmada artış izlenmesi nedeniyle ek radyoterapi uygulanmıştı. 1 hastada klivus, parafaringiyal alan, kavernöz sinüsleri etkileyen artış gösteren kontrastlanan lezyonun histopatolojik olarak granümatöz reaksiyon ile uyumlu bulunduğu görüldü. 1 hastada nazofarinkste mukozaya sınırlı ekspansil lezyon histopatolojik olarak rekürrens ile uyumluydu. 1 hastada lokal rekürrens izlenmezken karaciğer metastazı mevcuttu.

Toplam 8 hasta, 1 hasta ek hastalıktan, 1 hasta tedavi komplikasyonuna bağlı exitus olmuştu. 5 hasta radyoterapi sonrası ilk 2 yıl içinde exitus olmuştu ve bu hastalardan 3 tanesinde klivusta intensite değişiklikleri sebat etmekteydi.

Bu hastalara ek olarak 7 hastanın tedavi sonrası farklı bölgelerde sinyal intensitesi değişiklikleri ve kontrastlanma bulguları olmasına rağmen radyolojik takibi olmaması nedeniyle prognozu belirlenemedi. Hastaların %8,8'ine (n=6) ek radyoterapi ya da cyberknife tedavisi uygulanmıştı bu hastaların da reirridasyon tarihine kadarki takipleri çalışmaya dahil edildi.



**Grafik2. RT total doz dağılım yüzdesi**

#### **4.1.2. Radyolojik bulgular**

Her hastanın radyoterapi tedavisi öncesi tetkiki ve ortalama 44,38 ay (min/max:6-100, SD:±26,714) takip süresi ile, her hasta için ortalama 4,3 tetkik (min/max: 2-7) olmak üzere takip görüntüsü değerlendirildi. 5 yıllık takipte toplamda 368 nazofarinks MRG tetkiki değerlendirildi.

20 hastanın 39 tetkiki 0,5 Tesla ve 1 tetkiki 3 Tesla cihazlar ile elde olunmuştu. Diğer tüm tetkikler 1,5 Tesla cihazlar ile elde olunmuştu.

##### **4.1.2.1.Klivus Sinyal, Kontrastlanma, Difüzyon Değişiklikleri**

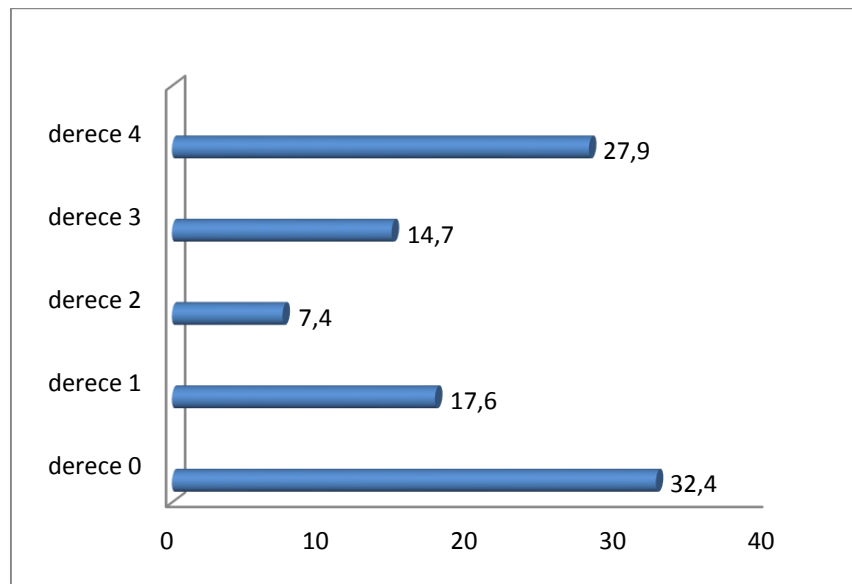
###### **4.1.2.1.1.Bazal Tetkik Bulguları**

Hastaların 46 tanesinde (%67,6) ilk tetkikte (RT tedavisi öncesi) klivusta kemik iliği intensite değişikliği vardı. Klivusta kemik iliği intensite değişikliği olan 42 hastada (tüm hastaların %61,7) klivusta kontrast tutulumu mevcuttu. Difüzyon tetkiki bulunan 31 hastadan 8 hastada klivusta difüzyon kısıtlılığı izlendi, bu klivusların hepsinde intensite değişikliği ve kontrast tutulumu vardı (Tablo 8).

**Tablo 8.**Radyoterapi öncesi klivusta medüller intensite değişikliği, kontrastlanma, difüzyon kısıtlılığı.

Bazal tetkik klivus		yok	var	Total
İntensite değişikliği	N	22	46	68
	%	32.4%	67.6%	100.0%
Kontrast tutulumu	N	26	42	68
	%	38.2%	61.7%	100.0%
Difüzyon kısıtlılığı	N	23	8	31
	%	74.2%	25.8%	100.0%

Bazal tetkiklerine göre hastalar klivus tutulum derecelerine göre 0-4 derece olarak gruplandırıldığında, 22 hasta derece 0, 12 hasta (%17,6) derece 1, 5 hasta (%7,4) derece 2, 10 hasta (%14,7) derece 3 olarak gruplandırıldı. Klivus tümüyle tutulu olan 19 hasta (%27,9) derece 4 olarak gruplandırıldı. Klivus tutulum derecelerine göre hasta yüzdeleri Grafik 3'de özetlendi.



**Grafik 3.** Klivus tutulum derecelerine göre hasta yüzdeleri.

Klivus tutulumu olmayan 4 hastada ADC ortalama  $0,782 \times 10^{-3} \text{ cm}^2/\text{sn}$  (min. 0,691; max. 0,869) olarak ölçüldü. Klivusta 2/3'ten az tutulum olan 3 hastada ADC değeri ortalama  $0,669 \times 10^{-3} \text{ cm}^2/\text{sn}$  (min. 0,500; ax.



0,945)olarak ölçüldü. 2/3'ten fazla klivus tutulumu olan 7 hastada ADC değerleri ortalama  $0,735 \times 10^{-3} \text{ cm}^2/\text{sn}$ (min, 0,470; max, 1,100) olarak ölçüldü (Tablo 9).

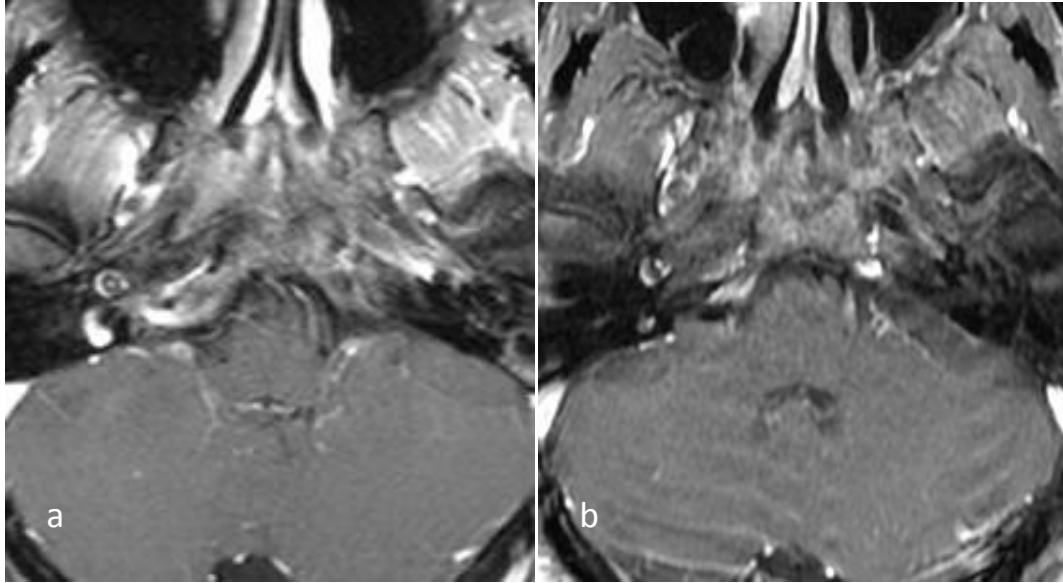
**Tablo 9.** Klivus tutulum derecelerine göre ADC değerleri

ADC	N	Mean	Std. Dev.	Median	Min.	Max
Grup 1	4	.78250	.081480	.78500	.691	.869
Grup 2	3	.66933	.240804	.56300	.500	.945
Grup 3	7	.73529	.194596	.72400	.470	1.100
Total	14	.73464	.172104	.73200	.470	1.100

#### 4.1.2.1.2.Takip MR görüntülemelerin değerlendirilmesi

##### 4.1.2.1.2.1.Tedavi öncesi bazal görüntülemesinde klivus medüller intensite değişikliği olan hastalar

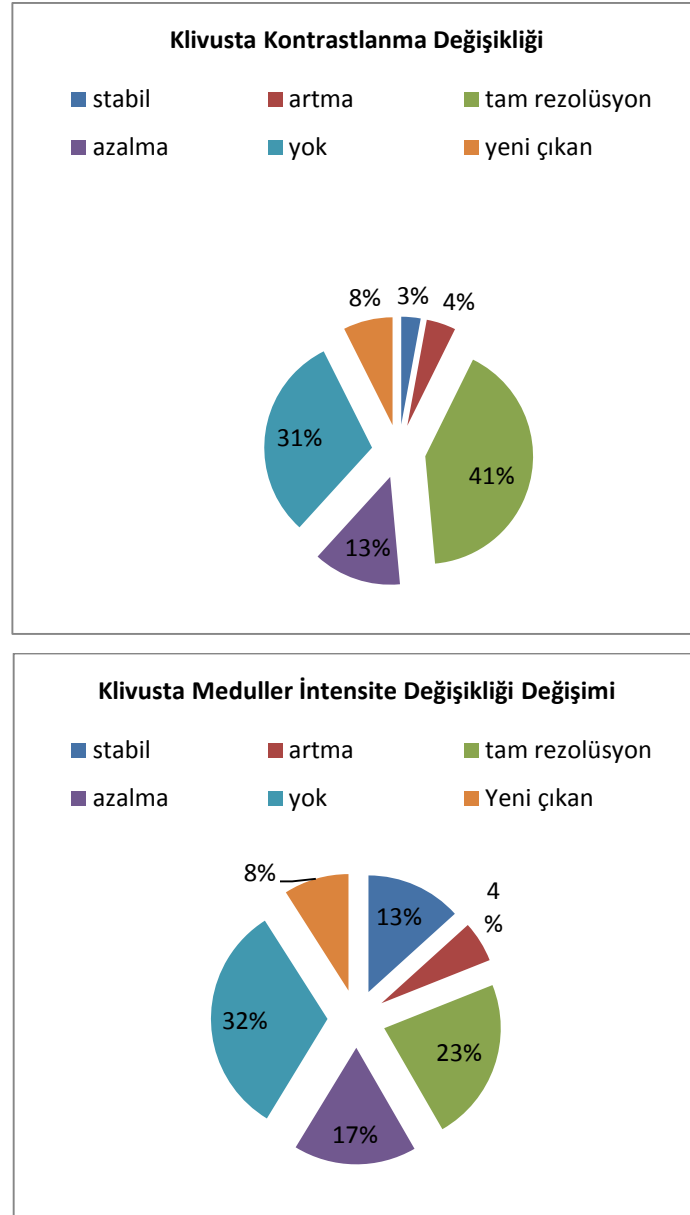
Yalnızca klivus tutulumu olan 46 hasta değerlendirildiğinde ortalama 46 ay takip ile (min, 11; max, 100), klivusta intensite değişikliklerinin ortalama 31 ay (min, 0; max, 99), kontrast tutulumunun ise 17,5 ay (min, 0; max, 99) sebat ettiği görüldü. Resim 6'da nazofarinks kanserli bir hastada klivusta uzun bir interval geçmiş olmasına rağmen kontrastlanma izleniyor.



**Resim 6.** Nazofarinks kanserli hastanın radyoterapi öncesi ve 50.ay sonrası T1 ağırlıklı aksiyel planda kontrast sonrası görüntüleri. (a) Klivusta her iki petröz kemikte ve pterigoid kemikte difüz kontrastlanma izleniyor. (b) Radyoterapi sonrası 50. ayında klivusta ve her iki pterigoid kemikte ve kısmen petröz kemikte sebat eden kontrastlanma izleniyor.

7 hastada (%10,2) klivusta sinyal intensite değişiklikleri stabil kalırken, 24'ünde (%35,3) sinyal intensite değişikliklerinin azalma gösterdiği, 12 hastada (%17,6) sinyal intensite değişikliklerinin tamamen kaybolduğu, 3 hastada (%4,4) sinyalintensite değişikliklerinin ise arttığı görüldü.

2 hastada (% 2,9) klivus kontrastlanması stabil kalırken, 9 hastada (% 13,2) kontrastlanmanın azaldığı, 28 hastada (% 41,2) tamamen kaybolduğu, 3 hastada (%4,4) ise arttığı görüldü. Grafik 4radyoterapi sonrası takip sürecinde (ortalama 44,38 ay) intensite değişikliği ve kontrastlanma değişikliklerinin yüzdeleri özetlenmiştir.



**Grafik 4.**Klivusta kontrastlanma ve intensite değişikliğinin takip periyodunda zamansal değişim yüzdeleri.

#### 4.1.2.1.2.1.1. Klivus Tutulum Derecelerine Göre İntensite Değişikliği ve Kontrastlanma Süreleri

Tüm hastalarda (n=68) takip süresince klivustamedüller intensite değişikliği en çok 99 ay (ortalama 23,79 ay  $\pm$  27,95) sebat etti. Klivusta kontrastlanma ise en çok 82 ay (ortalama 13,34 ay  $\pm$  21,64) sebat etti. Resim

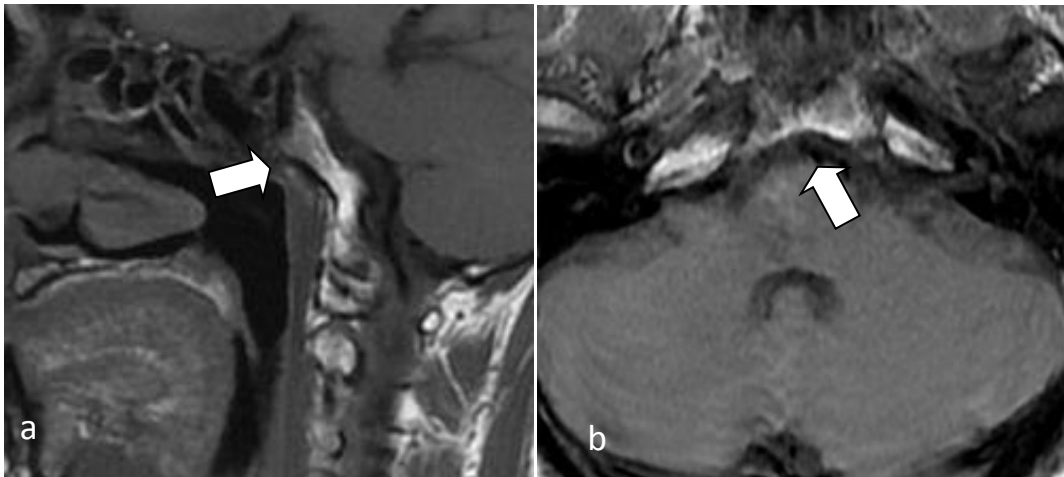
7'de nazofarinks kanseri olan bir hastada klivusta sebat eden intensite değişikliği örneği verildi.

Klivus tutulum derecelerine göre hastalar derece 0-4 olarak gruplandırıldığında gruplar arası farklılık olması ancak istatistiksel olarak anlamlı olmaması nedeniyle derece 0, grup 1; derece 1+ derece 2 grup 2; ve derece 3+derece 4 grup 3 olarak gruplandırılarak radyoterapi tedavisi sonrası kontrastlanma süresi ve intensite değişikliği devamlılık süreleri değerlendirildi.

Grup 1, 22 hastada radyoterapi tedavisi sonrası ortalama 40 ay (min. 6; max. 90 ay) takip süresince persistan intensite değişikliği süresi ortalama 7,73 ay (max. 76), persistan kontrastlanma süresi ise ortalama 4,55 ay (max. 76) idi.

Grup 2 olan 17 hastada radyoterapi tedavisi sonrası ortalama 40 ay (min. 18; max. 100) takip süresince persistan intensite değişikliği süresi ortalama 35,82 ay (min. 0; max. 99), persistan kontrastlanma süresi ise ortalama 19,18 ay (min. 0; max.78) bulundu.

Grup 3, 29 hastada radyoterapi tedavisi sonrası ortalama 39 ay( min. 11; max. 88) takip süresince persistan intensite değişikliği ortalama 28,93 ay (min. 0; max. 94), persistan kontrastlanma süresi ise ortalama 16,59 ay (min. 0 ; max. 82) bulundu (Tablo 10).



Resim 7. T1 ağırlıklı kontrastsız ve yağ baskısız elde olunan sagittal (a) ve aksiyel (b) görüntülerde nazofarinks kanserli bir hastanın radyoterapi tedavisi sonrası 56. ayında klivusta sebat eden intensite değişikliği izleniyor.

**Tablo 10.** Klivus tutulum derecelerine göre persistan medüller intensite değişikliği.

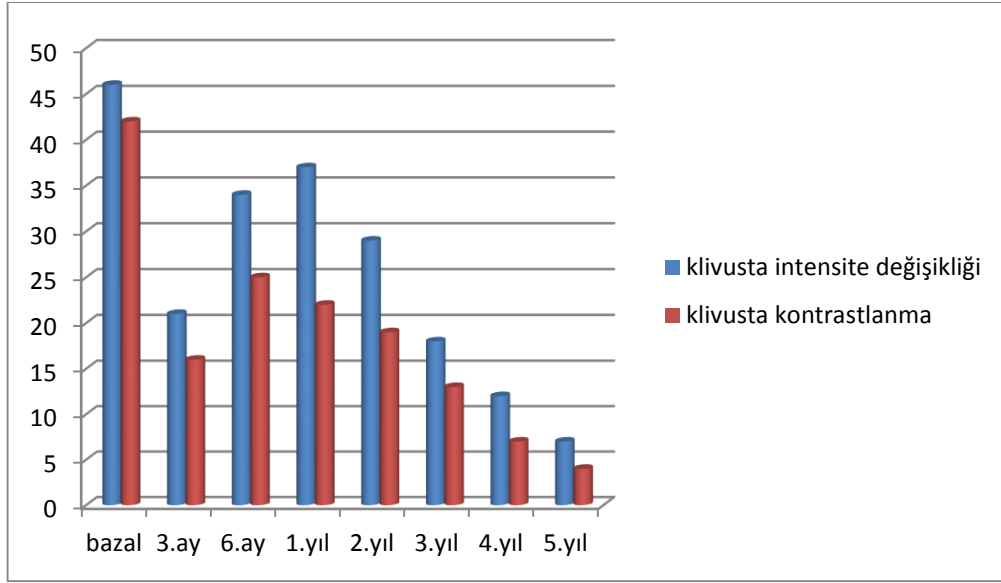
		Grup1	Grup2	Grup3	Total
Medüller İntensite Değişikliği (ay)	N	22	17	29	68
	Mean	7.73	35.82	28.93	23.79
	SD	19.305	35.241	23.723	27.955
	Median	.00	34.00	24.00	14.50
	Min	0	0	0	0
	Max	76	99	94	99
Kontrast tutulumu (ay)	N	22	17	29	68
	Mean	4.55	19.18	16.59	13.34
	SD	16.758	26.283	20.549	21.634
	Median	.00	6.00	7.00	3.00
	Min	0	0	0	0
	Max	76	78	82	82

#### 4.1.2.1.2.2. Takip Görüntülemeye Klivus Kemik İliği Değişiklikleri

17 hastada (%25) bazal tetkikinde ve takip tetkiklerinde klivusta intensite değişikliği izlenmedi. 21 hastada (%30,8) bazal tetkiklerinde ve takip tetkiklerinde klivusta kontrast tutulumu izlenmedi.

68 hastanın 38'inde (%55,9) klivusta sinyal intensite değişikliğinin rezolüsyonu izlenmedi. Bu hastaların 6'sında (%15,7) intensite değişikliği rezidü-rekürren kitleye bağlıydı. 1 hastada ise histopatolojik olarak rekürrens lehine korelasyonu yapılamayan boyut ve kontrastlanma özelliklerinde progresyon gösteren lezyona bağlıydı( %2,63)

Grafik 5'de bazal tetkik-5.yıl kontrollerinde klivusta intensite değişikliği, kontrastlanma izlenen hasta sayıları izlenmektedir. Çalışmanın retrospektif olması nedeniyle her hastanın her takibi mevcut değildir. Yine de 1. yıldan sonra klivusta intensite değişikliği ve kontrastlanma izlenen hasta sayısının azaldığı ancak 5. yıl takibinde bile intensite değişikliği ve kontrastlanma izlenen hastalar olduğunu söylenebilir. 3. ayda daha az sayıda hastada klivusta intensite değişikliği ve kontrastlanma izlenmesinin sebebi bu periyoda ait daha az sayıda hastanın takip görüntüsü olmasına bağlıdır.



**Grafik 5.** Her bir kontrol periyodu için klivusta intenseite değişikliği ve kontrastlanma izlenen hasta sayıları ( X eksenini ölçekli değildir).

3. ay kontrolü mevcut 36 hastanın 21 tanesinde (%58,3) klivusta kemik iliği intenseite değişikliği vardı ve 16 hastada (%44,4) klivusta kontrast tutulumu mevcuttu. Difüzyon tetkiki bulunan 16 hastanın hiçbirisinde klivusta kemik iliği difüzyon kısıtlılığı yoktu

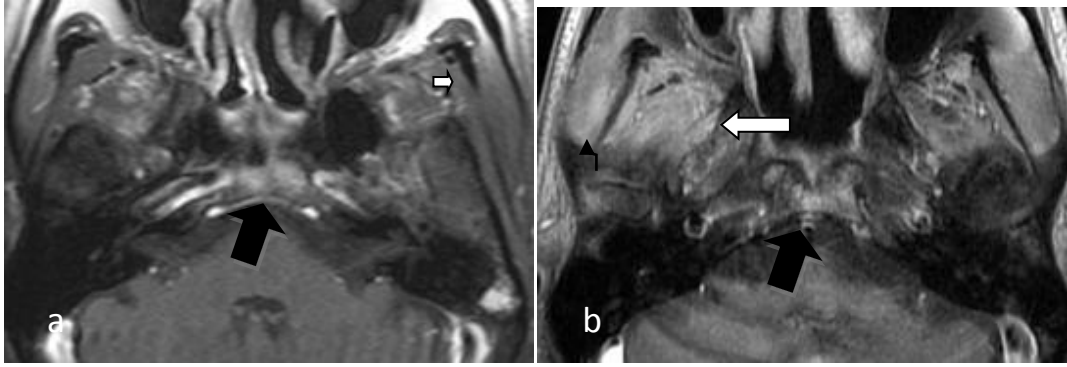
6. ay kontrolü bulunan 49 hastanın 34 tanesinde (%69,4) klivustamedüller intenseitedeğişiklikleri ve 25 hastada (%51) kontrast sonrası tetkiklerde kontrast tutulumu mevcuttu. 6. ay kontrolünde difüzyon tetkiki bulunan 25 hastanın 1 tanesinde difüzyon kısıtlılığı mevcuttu.

1. yıl kontrolü olan 62 hastanın 37 tanesinde (%59,7) klivusta medüllerintenseite değişikliği varken, 22 hastada (%35,5) klivusta kontrast tutulumu mevcuttu. 1. yıl kontrolünde difüzyon tetkiki bulunan 30 hastanın 2 tanesinde klivusta difüzyon kısıtlılığı mevcuttu.

2. yıl kontrolü bulunan 51 hastanın 29 tanesinde (%56,8) klivusta kemik iliği intenseite değişiklikleri var iken, 19 hastada (%37,2) klivusta kontrast tutulumu vardı. Difüzyon tetkiki bulunan 29 hastanın 1 tanesinde klivusta difüzyon kısıtlılığı mevcuttu

3. yıl kontrolü bulunan 32 hastanın, 18 tanesinde (%56,2) klivusta kemik iliği intensite değişikliği var iken, 13 hastada (%40,6) klivusta kontrast tutulumu mevcuttu. Difüzyon tetkiki bulunan 17 hastanın hiçbirisinde difüzyon kısıtlılığı yoktu

4. yıl kontrolü bulunan 28 hastanın 12 tanesinde ( %42,9) klivus kemik iliği intensite değişikliği, 7 hastada klivusta kontrast tutulumu mevcuttu. Difüzyon tetkiki bulunan 18 hastanın hiçbirisinde difüzyon kısıtlılığı yoktu. Resim 8'de geç dönemde klivusta kontrastlanması devam eden bir hasta örneği verildi.



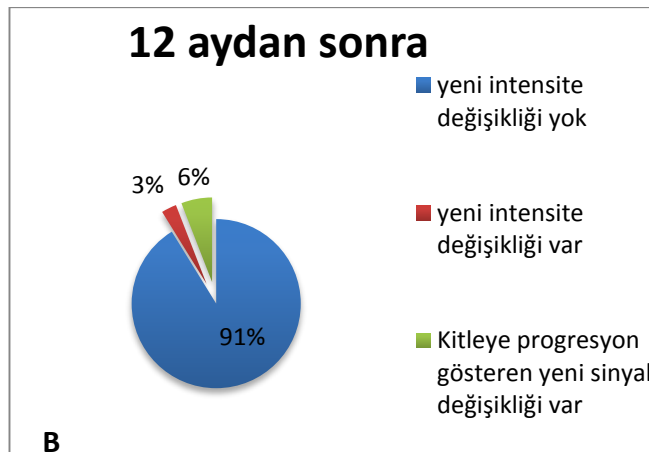
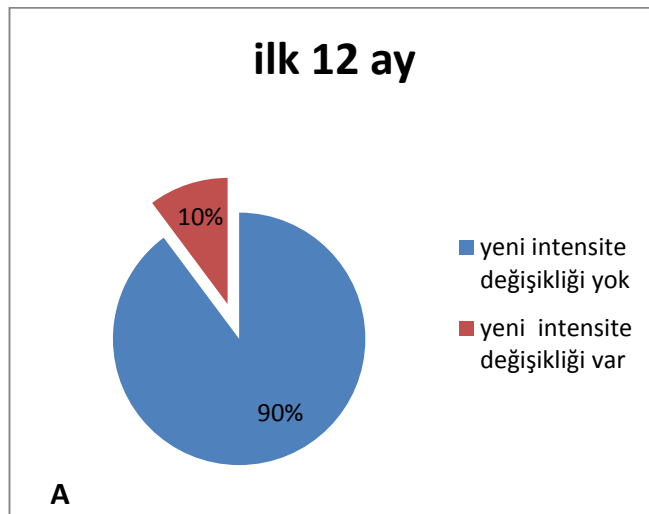
**Resim 8.** Nazofarinks kanserli hastanın (a) radyoterapi öncesi tetkikinde de izlenen, (b) radyoterapi sonrası T1 ağırlıklı kontrast sonrası yağ baskılı görüntülerinde 65.ayda klivusta devam eden kontrast tutulumu izleniyor (siyah oklar). Ayrıca sağda mastikatör alanda artmış kontrast tutulumu izleniyor (beyaz ok).

#### 4.1.2.1.2.3. Takip Görüntülemeye Yeni Medüller intensite Değişikliği İzlenen Hastalar

Bazal tetkikinde klivus tutulumu olmayan 5 hastada (%7,4) klivusta yeni ortaya çıkan intensite değişikliği ve kontrastlanma saptandı. Bir hastada 16.ay ve bir hastada 22.ayda ortaya çıkan intensite değişikliği kitleye progresyon gösterdi. 9.ay, 12.ay ve 17.ayda yeni intensite değişikliği izlenen hastalarda takip süresince rekürrens gelişmedi. Grafik 6'da ilk 12 ay erken dönem kabul edilerek, erken ve geç dönemde görülen intensite değişiklikleri özetlenmiştir.

Bazal tetkikinde klivus tutulumu olan 8 hastada (%11,7) takipleri sırasında klivusta yeni ortaya çıkan medüller intensite değişikliği izlenmiştir. 2 hastada izlemde 17.ayda ve 24.ayda yeni ortaya çıkan kontrastlanma ve intensite değişikliğinin kitleye progresyonu izlendi.

1 hastada 3.ayda, 1 hastada 4.ayda, 1 hastada 5.ayda ve 2 hastada 12.ayda ve 1 hastada 48.ayda yeni medüller intensite değişikliği izlenen 6 hastada rekürrens izlenmedi.



**Grafik 6A:**Radyoterapi tedavisi sonrası erken dönemde (3.-12.ay) klivusta yeni ortaya çıkan kemik iliği intensite değişikliği

**B:**Radyoterapi tedavisi sonrası klivusta geç dönemde (12 aydan sonra) yeni ortaya çıkan intensite değişikliği ve kitleye progresyon gösteren hastalar.



#### 4.1.2.2.Klivus dışı kafa tabanı kemik iliği değişiklikleri

##### 4.1.2.2.1. Tanı Zamanı

Bazal tetkikte 9 hastada (%13,2) kafa tabanı kemiklerinden bir tanesinde ve 35 hastada (%51,5) birden fazla kemikte kemik iliği intensite değişiklikleri mevcuttu (Tablo 11).

**Tablo 11.** Radyoterapi öncesi kafa tabanı kemiklerinde medüller intensite değişikliği dağılımı (yok, tek kemikte, birden fazla kemikte)

Bazal tetkik		Diğer kafa tabanı kemik intensite değişikliği			Total
		yok	tek	>1	
Radyoterapi	N	24	9	35	68
	%	35.3%	13.2%	51.5%	100.0%

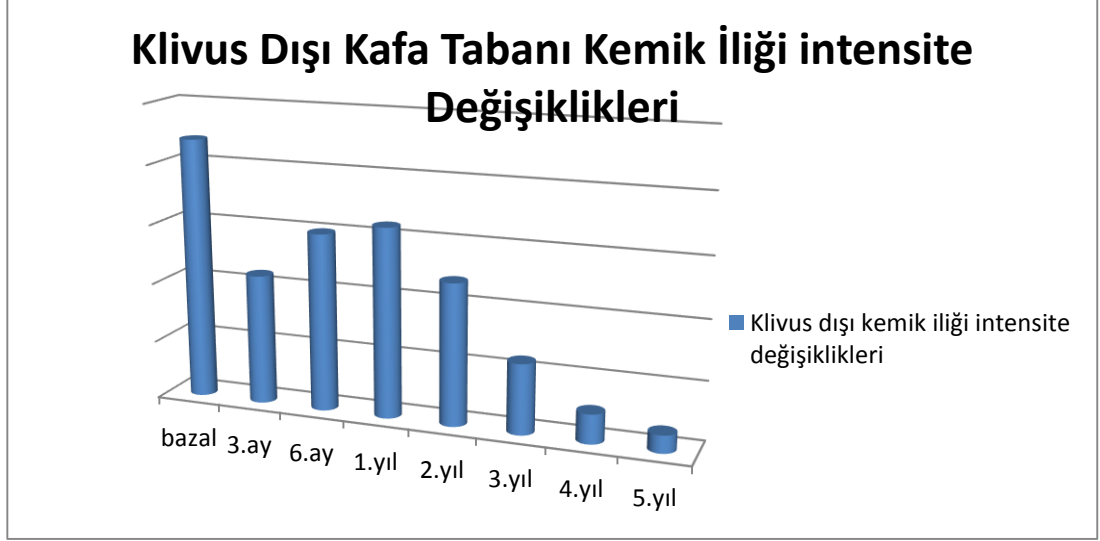
##### 4.1.2.2.2. Takip Görüntüleme Bulguları

3. ay kontrolünde 36 hastadan 4 hastada tek ve 18 hastada birden fazla olmak üzere (%61,1) kafa tabanı klivus dışı kemik iliği intensite değişikliklerivardı. 6. ay kontrolünde 21 hastada kafa tabanında birden fazla, 9 hastada tek bir kemikte (%61,2) klivus dışı kemik iliği intensite değişiklikleri vardı.

1.yıl takibinde 9 hastada tek bir kemikte, 23 hastada birden fazla olmak üzere klivus dışı kafa tabanı kemiğinde (%51,6) medüller intensite değişikliği mevcuttu. 2.yıl kontrolünde 7 hastada tek bölgede, 17 hastada birden fazla bölgede (toplam%47) klivus dışı kemik iliği intensite değişiklikleri vardı.

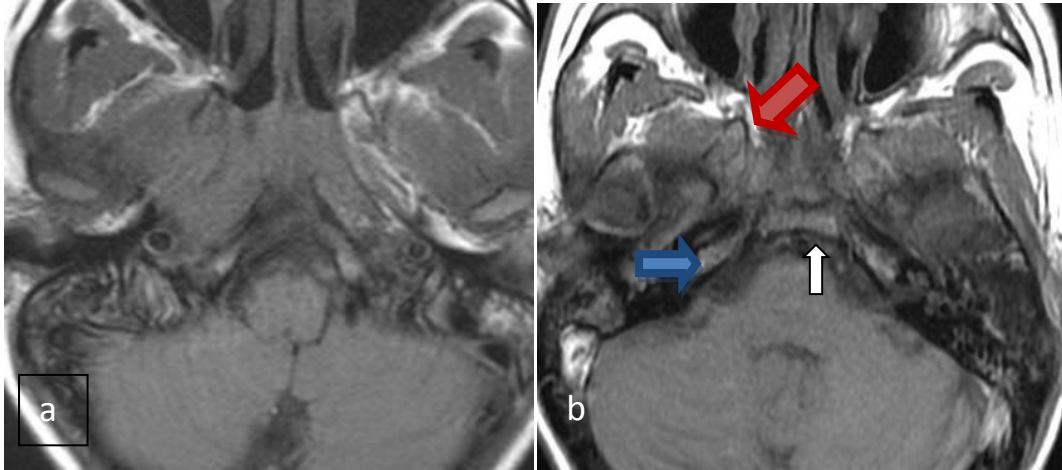
3. yıl kontrolünde 4 hastada diğer tek bir kemikte, 8 hastada birden fazla kemikte (toplam %37,5) klivus dışı kemik iliği intensite değişiklikleri vardı. 4. yıl kontrolünde 3 hastada diğer tek bir klivus dışı kemikte intensite değişikliği var iken, 2 hastada birden fazla kemikte (toplam %17,8) intensite değişikliği vardı.

5. yıl kontrolde 2 hastada diğer tek bir kemikte, 1 hastada birden fazla kemikte (toplam %25) klivus dışı kemik iliği intensite değişiklikleri vardı. Diğer kafa tabanı kemik iliği intensite değişiklikleri izlenen hasta sayılarının zamansal değişimi grafik 7’de özetlenmiştir.



**Grafik 7.** Her bir kontrol için klivus dışı kafa tabanı kemiklerinde herhangi bir intensite değişikliği izlenen hasta sayılarının dağılımı. Her hastanın her kontrolü olmamakla birlikte 2. yıldan sonra klivus dışı kafa tabanı kemik iliği intensite değişikliğinin gerilediği ancak 4. ve 5.yıl takibinde dahi sinyal değişikliği olan hastalar olduğu izleniyor (X eksenini ölçekli değildir).

Bazal tetkikinde veya 1. takip tetkiklerinde klivus dışı kafa tabanı kemiklerinden herhangi birinde intensite değişikliği olan 41 hastada bu değişikliklerin en az 1 ay ve en çok 64 ay olmak üzere ortalama 25 ay sebat ettiği görüldü. Resim 9’da nazofarinks kanserli hastanın radyoterapi sonrası 48. aydaki T1 aksiyel görüntüsünde her iki petröz kemikte, klivusta ve her iki pterigoid proseste intensite değişikliğinin sebat ettiği izleniyor.



**Resim 9.** (a)Radyoterapi öncesi difüz kitlenin her iki petröz kemiği, sağ pterigoid prosesini, klivusu ve C1 vertebra arkusuna difüz infiltrasyonu görülüyor. (b)Radyoterapi tedavisi 48.ayında her iki petröz kemikte (mavi ok), klivusta(beyaz ok)ve her iki pterigoid proseste(kırmızı ok) diffüz intensite değişikliği sebat ediyor. Mastikatör alanda yağ planlarının düzelmediği ve sinyal değişikliği olduğu da izleniyor.

#### 4.1.2.3.Nazofarinkse Komşu Yumuşak Doku Değişiklikleri

##### 4.1.2.3.1. Tanı Zamanı

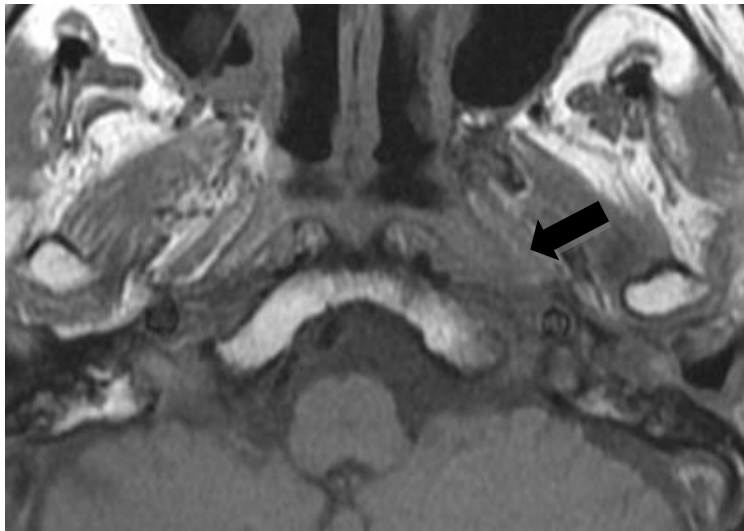
Tedavi öncesi tetkiklerin değerlendirilmesinde hastaların yarısında (n=34) parafaringiyal alan (PFA) uzanımı mevcuttu. 25 hastada (% 36,8) pterigopalatin fossa (PPF), 22 hastada (%32,4) jügüler foramen (JF) uzanımı mevcuttu. 30 hastada (%44,1) prevertebral kas (PV) intensite değişikliği mevcuttu (Tablo 12).

**Tablo 12.** Radyoterapi öncesi nazofarinkse komşu yumuşak dokularda intensite değişiklikleri.

Bazal tetkikte tutulum		yok	var	Total
Parafaringiyal alan	N	34	34	68
	%	50.0%	50.0%	100.0%
Pterigopalatin fossa	N	43	25	68
	%	63.2%	36.8%	100.0%
Jügüler foramen	N	46	22	68
	%	67.6%	32.4%	100.0%
Prevertebral kas	N	38	30	68
	%	55.9%	44.1%	100.0%

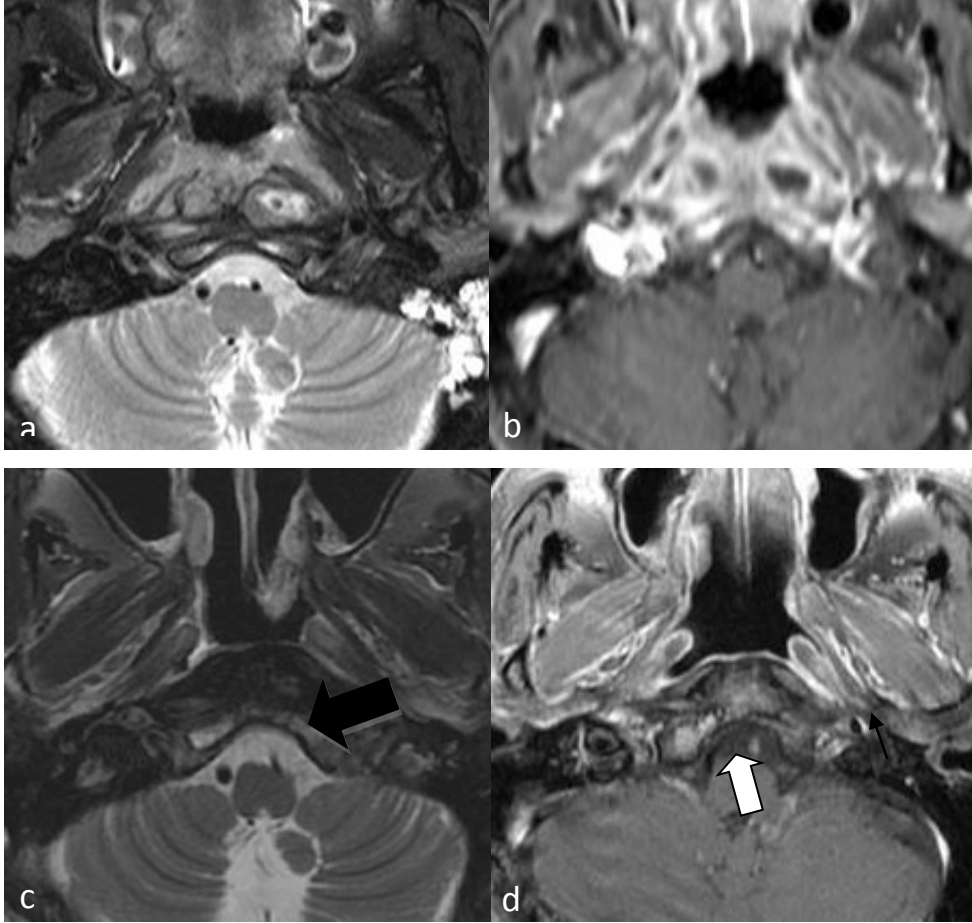
#### 4.1.2.3.2. Takip Görüntüleme Bulguları

Radyoterapi tedavisi sonrası parafaringiyal alan intensite değişikliği olan 27 hastanın 5 yıllık takiplerinde radyoterapiden sonra parafaringiyal alanda intensite değişikliğinin en az 1 ay, en çok 50 ay olmak üzere ortalama 20 ay sebat ettiği görüldü. Resim 10'daradyoterapi tedavisi sonrası izlemde parafaringiyal alanda intensite değişikliği sebat eden hasta örneği görülüyor.



**Resim 10.** T1 ağırlıklı aksiyel planda yağ baskısız görüntüde radyoterapi tedavisi sonrası takip görüntüde sol parafaringiyal yağ planları (siyah ok) seçilemiyor.

Radyoterapi tedavisi sonrası prevertebral kas sinyal intensite değişikliği izlenen 25 hastada en az 1 ay en çok 56 ay ve ortalama 20 ay devamlılık gösteriyordu. Resim 11 'de geç dönem takiplerinde dahi prevertebral sinyal değişikliği izlenen olgu örneği verilmiştir.



**Resim 11.** Radyoterapi tedavisi sonrası 77.ayında prevertebral kaslarda sinyal değişikliği sebat eden nazofarinks kanserli hastanın (a) radyoterapi öncesi aksiyel T2 yağ baskılı görüntüsünde orofarinks düzeyine uzanan kitleve prevertebral kaslarda tümör infiltrasyonu (b) postkontrast T1 aksiyel yağ baskılı görüntüde nekrotik komponentide bulunan kitlenin difüz kontrast tuttuğu görülüyor. (c) Tedavi sonrası 77.ayında T2 yağ baskılı aksiyel görüntüde solda prevertebral kaslarda sebat eden T2 sinyal artışı (siyah ok), (d) kontrast sonrası T1 yağ baskılı görüntüde solda prevertebral kaslarda sebat eden kontrast tutulumu (siyah ok) izleniyor. Ayrıca kafa tabanı kemiklerinde de kontrast tutulumunun sebat ettiği izleniyor (beyaz ok).

Radyoterapi tedavisi sonrası pterigopalatin fossaintensite değişikliği olan 17 hastada sinyal değişiklikleri en az 1 ay, en çok 50 ay olmak üzere ortalama 18 ay sebat ediyordu. Jügüler foramen sinyal değişikliği olan 24 hastada ise sinyal değişiklikleri en az 2, en çok 50 ay olmak üzere ortalama 13 ay devamlılık gösteriyordu. Tablo 13' de devamlılık süreleri özetlenmiştir.

**Tablo 13.** Radyoterapi tedavisi intensite değişikliği sebat eden hastalarda nazofarinkse komşu yumuşak dokularda intensite değişikliklerinin devamlılık süresi. (PFA: parafaringiyal alan, PPF: pterigopalatin fossa, Jügüler foramen: JF, prevertebral kas: PV)

Devamlılık süreleri	PFA	PV	PPF	JF
N	27	25	17	24
Mean	20,1	20.4	18.5	16.17
Std. Dev.	16.0	16.7	14.3	13.1
Median	16.0	13.0	17	12.0
Minimum	1	1	1	2
Maximum	50.0	56.0	50.0	50.0

**Parafaringiyal, pterigopalatin fossa, jügüler foramen, prevertebral kas sinyal değişikliklerinin takip değerlendirilmesinde:**

3. ay kontrolünde 36 hastadan 14 hastada (%38,9) parafaringiyal uzanım mevcutken 13 hastada (%36,1) pterigopalatin fossa uzanımı vardı. Hastaların 10 tanesinde (%27,8) jügüler foramen uzanımı mevcuttu. 30 hastada (%44,1) bazal tetkiklerinde prevertebral kas intensite değişikliği varken, radyoterapi sonrası 3. ay kontrolü bulunan 36 hastadan 12 'sinde (%33,3) prevertebral kaslarda intensite değişikliği vardı.

6. ay kontrolü bulunan 49 hastadan 19 hastada (%38,8) parafaringiyal alanda, 12 hastada (%24,5) pterigopalatin fossada, 17 hastada (%34,7) jügüler foramende, 20 hastada (%40,8) prevertebral kaslarda intensite değişiklikleri vardı.

1. yıl kontrolü bulunan 62 hastanın 18 tanesinde (%29,0) parafaringiyal, 12 hastada (%19,4) pterigopalatin fossa, 17 hastada (%27,4)

jügüler foramen tutulumu, 16 hastada (%25,8) prevertebral kas intensitedeğişikliği mevcuttu.

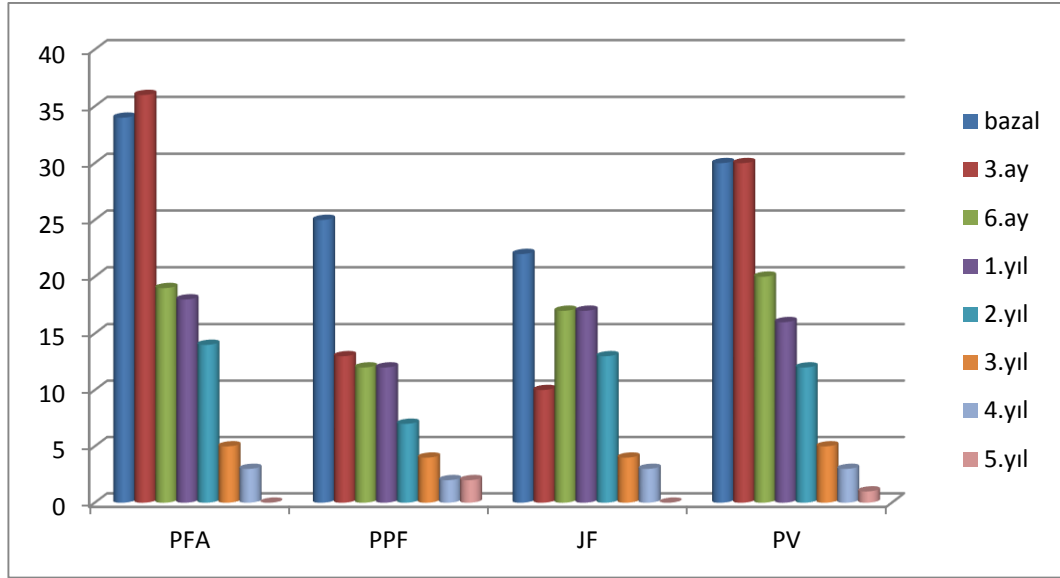
2. yıl kontrolü bulunan 51 hastadan 14 hastada (%27,5) parafaringiyal alanda, 7 hastada (%13,7) pterigopalatin fossada, 13 hastada (%25,5) jügüler foramende, 12 hastada (%23,5) prevertebral kas sinyal intensite değişiklikleri vardı.

3.yıl kontrolü olan 32 hastadan 5 tanesinde (%15,6) parafaringiyal alanda, 4 tanesinde (%12,5) pterigopalatin fossada, 4 tanesinde (%12,5) jügüler foramende, 5 tanesinde (%15,6) prevertebral kaslarda sinyal değişiklikleri vardı.

4. yıl kontrolü bulunan 28 hastadan 3 hastada (%10,7) parafaringiyal alan, 2 hastada (%7,1) pterigopalatin fossada, 3 hastada (%10,7) jügüler foramende, 3 hastada (%10,7) prevertebral kaslarda sinyal intensite değişiklikleri vardı

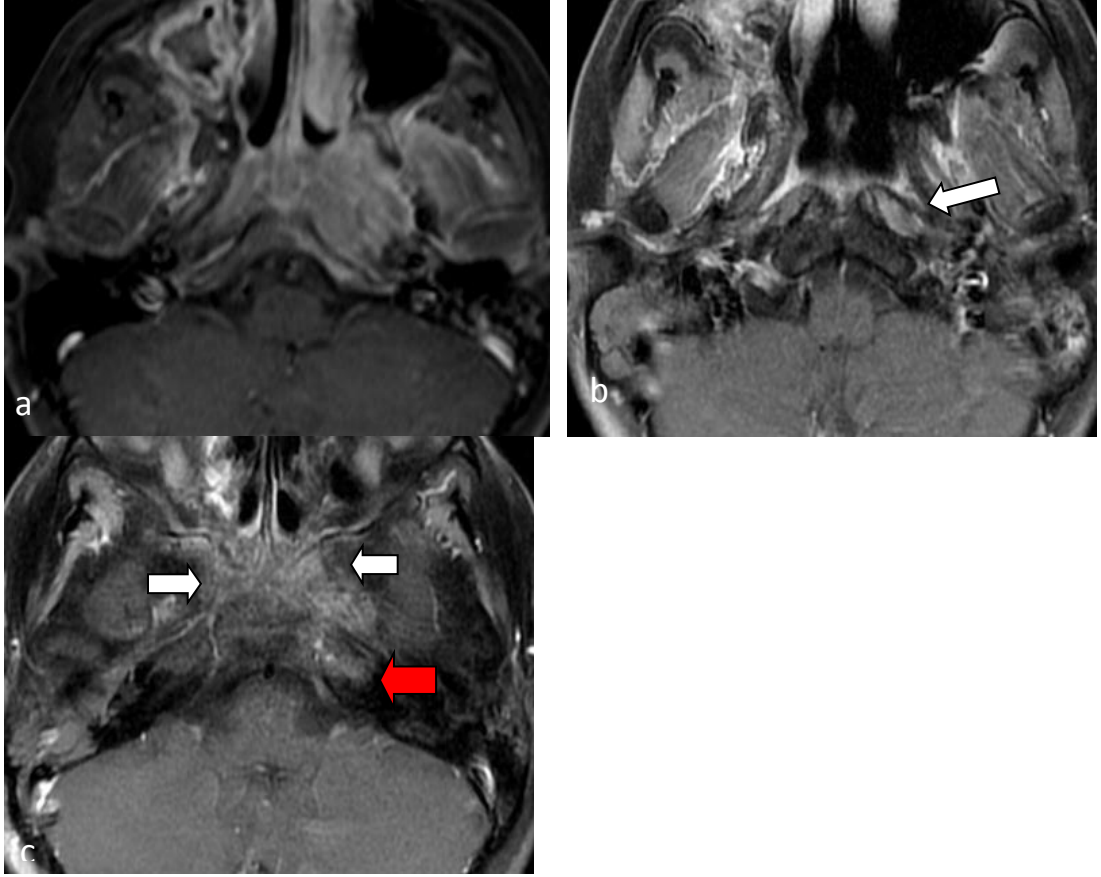
5. yıl kontrolü bulunan 12 hastanın 2'sinde pterigopalatin fossada (%16,7), 1 hastada (%8,3) prevertebral kaslarda sinyal değişiklikleri mevcutken, parafaringiyal alanda ve jügüler foramende sinyal değişiklikleri olan hasta yoktu. Resim 12'de radyoterapi sonrası 3. yılda pterigopalatin fossada ve mastikatör alanda daha belirgin olan kontrastlanma örneği verilmiştir.

Grafik 8'de her kontrol periyodu için parafaringiyal alan, pterigopalatin fossa, jügüler foramen ve prevertebral kas sinyal intensite değişiklikleri saptanan hasta sayıları verilmiştir. Ek bir not olarak 2. yıldan sonra izlenen intensite değişikliklerinin herhangi birinde bilinen kitle progresyonu yoktur.



**Grafik 8.** Parafaringiyal alan (PFA), pterigopalatin fossa (PPF), jügüler foramen (JF), prevertebral kas (PV) sinyal değışikliği saptanan hastaların bazal tetkik-5.yıl kontrolünde saptanan sayıları izleniyor. Her hastanın her takibi olmamakla birlikte 3., 4. ve 5. yıl tetkiklerinde her bölge için sinyal değışikliği sebat eden hastalar olduğu görölüyor.





**Resim 12.** (a) T1 ağırlıklı aksiyel kontrastsonrası yağ baskılı görüntüde radyoterapi öncesi solda pterigoid fossa ve mastikatör alanı, sağda parafaringiyal alanıtutan kitle klivusa da invazedir. (b) Radyoterapi sonrası 36. ayda T1 ağırlıklı kontrastsonrası görüntüde solda daha belirgin prevertebral kaslarda (beyaz ok) ve (c) solda daha belirgin olmak üzere her iki pterigopalatin fossada (beyaz oklar), solda mastikatör alanda ve petröz kemikte (kırmızı ok) sekel kontrast tutulumu izleniyor.

#### 4.1.2.4. Diğer radyolojik bulgular

##### 4.1.2.4.1. Primer kitlenin radyoterapi öncesi hacmi

Bazal kitle hacmi ölçülen 35 hastada en büyük kitle volümü 991,200, en küçük lezyon volümü 6,40 cm<sup>3</sup> idi ve ortalama kitle hacmi 98,3 cm<sup>3</sup> (SD: 215,59) idi.

#### 4.1.2.4.2. Primer kitlenin difüzyon görüntüleme özellikleri

İlk tetkikte ADC tetkiki mevcut olan ve daha önce tedavi almamış 14 hastanın yapılan ölçümlerinde ADC değeri en çok 1,1 ve en az  $0,47 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sn}$  (SD= 0,172104) olmak üzere ortalama  $0,73 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sn}$  bulundu.

### 4.2. İstatistiksel Bulgular

#### 4.2.1.Klivus Medüller İntensite Değişikliği Bulguları

##### 4.2.1.1.Klivus Tutulum Derecesi ile Klivus Medüller İntensite Değişikliği ve Kontrastlanma Devamlılık Sürelerinin ilişkisi

Yapılan istatistiksel değerlendirmede klivus tutulum derecesine göre 0-4 olarak gruplandırıldığında gruplarda klivusta kemik iliği intensite değişiklikleridevamlılık süresine göre farklılık bulundu (Kruskal-Wallis test  $p=0,000$ ). Ayrıca aynı gruplarda radyoterapi sonrası klivusta kontrastlanma devamlılık süresine göre farklılık bulundu

(Kruskal-Wallis test  $p=0,000$ ). Ancak her bir grup karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel farklılık bulunmadı.

Gruplar grup 1(derece 0), grup 2 (derece1+2), grup 3 (derece 3+4) olarak gruplandırıldığında intensite değişiklik devamlılık süresine göre değerlendirildiğinde grup 1 ve grup 2 arasında ( $p=0,002$ ) ve grup 1 ile grup 3 arasında ( $p=0,000$ ) istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı. Grup 2 ve 3 arasında ise istatistiksel olarak farklılık saptanmadı.

Kontrastlanma devamlılık süresi ile klivus tutulum derecelerine göre grup 1,2,3 olarak karşılaştırıldığında grup 1 ile 2 arasında ( $p=0,007$ ) ve grup 1 ile 3 arasında ( $p=0,000$ ) istatistiksel olarak farklılık vardı. Grup 2 ve 3 arasında ise istatistiksel olarak farklılık saptanmadı.

İntensite değişikliği ve kontrastlanma süresi açısından klivus tutulumu olmayan hastalar diğer iki gruptan farklılık gösterdi. Ancak klivus tutulumu olan hastalarda tutulum derecesine göre farklılık saptanmadı.

#### **4.2.1.2. Yaş ile Klivus İntensite Değişikliği ve Kontrastlanma Devamlılık Süreleri**

Hasta yaşı ile radyoterapi tedavisi sonrası klivus medüller intensite değişikliği süresi arasında korelasyon saptanmazken, yaş ile kontrastlanma süresi arasında pozitif yönde bir korelasyon vardı ve istatistiksel olarak anlamlı idi (KK=0,264, p=0,030). Radyoterapi dozu ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon vardı (KK=0,278, p=0,022)

#### **4.2.1.3. Radyoterapi Dozu ile Klivusta Medüller İntensite Değişikliği ve Kontrastlanma Süreleri Arasındaki İlişki**

Doz ile radyoterapi sonrası klivusta kontrastlanma ve sinyal intensite değişikliğinin devamlılık süreleri ile pozitif yönde düşük korelasyon olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi (KK: 0,125 p=0,310; KK: 0,126 p<sup>2</sup>=0,307).

#### **4.2.1.4. Bazal kitle Hacmi ile Klivusta Medüller İntensite Değişikliği ve Kontrastlanma Süreleri**

Bazal kitle hacmi hesaplanan 35 hastada kitle hacmi ile yaş arasında negatif yönde bir korelasyon vardı ve istatistiksel olarak anlamlı idi (KK=-0,536; p=0,001).

Bazal kitle hacmi ile klivusta medüller intensite değişikliği devamlılık süresi arasında pozitif bir korelasyon bulunmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi (KK:0,206; p=0,235). Kitle hacmi ile kontrastlanma devamlılık süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı (KK:0,036; p=0,836).

#### **4.2.1.5. ADC ile Klivus Tutulum Derecesi ve Sinyal İntensitesi Değişikliği ve Kontrastlanma Süreleri**

68 hastanın 14 tanesinde tedavi öncesi tetkikinde ADC tetkiki vardı ve ölçüm yapılabilirdi. ADC değeri ile klivus tutulum derecesi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu (p=0,566).

ADC değeri artıkça, radyoterapi sonrası klivusta sinyal değişikliği devamlılık süresi azalma göstermekte olup, negatif yönde bir korelasyon vardı ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi (  $KK=-0,146$   $p=0,619$ ). ADC değeri ile radyoterapi tedavisi sonrası kontrastlanma süresi arasında negatif yönde bir korelasyon vardı ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi(korelasyon katsayısı:-253,  $p=0,383$ ).

#### 4.2.1.6.Kitle Hacmi ile Klivus Tutulum Derecesi Arasındaki İlişki

Klivus tutulumu olmayan 12 hastada ortalama volüm 26,03 cm<sup>3</sup>, 2/3'ten az tutulumu olan 9 hastada ortalama volüm 33,93 cm<sup>3</sup>, 2/3'ten çok klivus tutulumu olan hastada ortalama volüm 58,78 olarak hesaplandı. Tablo 14'de kitle hacmi artıkça tutulum derecesinin arttığı izlenmektedir. Ancak bazal kitle hacmi ile klivus tutulum derecesi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ( $p=0,309$ ). Grup 1, grup 2 ve grup 3 olarak tekrar gruplama yapıldığı zaman da hacim ile klivus tutulum derecesi arasında ilişki saptanmadı ( $p=0,287$ ).

**Tablo 14.** Klivus tutulum derecesine göre kitle (cm<sup>3</sup>) hacim değerleri.

Klivus tutulum derecesi	N	Mean	Std. Dev.	Median	Min.	Max.
tutulum yok	12	107.9416	134.12447	66.950	10.10	485.10
<1/3	6	106.5166	74.11303	116.750	6.40	210.70
<2/3	2	85.5500	104.86393	85.550	11.40	159.70
>2/3	3	226.1333	88.67188	183.20	167.10	328.10
hepsi	11	267.0363	329.27446	110.90	25.60	991.20
Total	34	168.2735	215.59450	98.30	6.40	991.20

#### 4.2.2.Klivus Dışı Kemiklerde İntensite Değişikliği Bulguları

##### 4.2.2.1.Radyoterapi Dozu ile Kemik İliği Sinyal Değişiklik Süreleri

Radyoterapi dozu ile klivus dışı kemiklerde sinyal değişikliği devamlılık süreleri arasında istatistiksel olarak ilişki saptanmadı (Tablo 15).

**Tablo 15.** Klivus dışı kemiklerde sinyal değişikliği devamlılık sürelerinin hacim ve doz ile ilişkileri.

Hacim	Klivus Dışı Kemiklerde Sinyal Değişikliği Süresi	
	KK	-.205
Sig.	.360	
N	22	
RT Dozu	KK	.012
	Sig.	.938
	N	44

#### 4.2.2.2.Hacim ve Klivus Dışı Kemik Sinyal Değişiklikleri

Hacim ile klivus dışı kafa tabanı kemiklerinde sinyal değişiklikleri (yok, tek, birden fazla olarak) gruplandırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak farklılık saptandı ( $p=0,044$ ). Kitle hacmi ile 1. tetkikte klivus dışı kafa tabanı kemiklerinde sinyal değişiklikleri arasında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı( $p=0,046$ ).

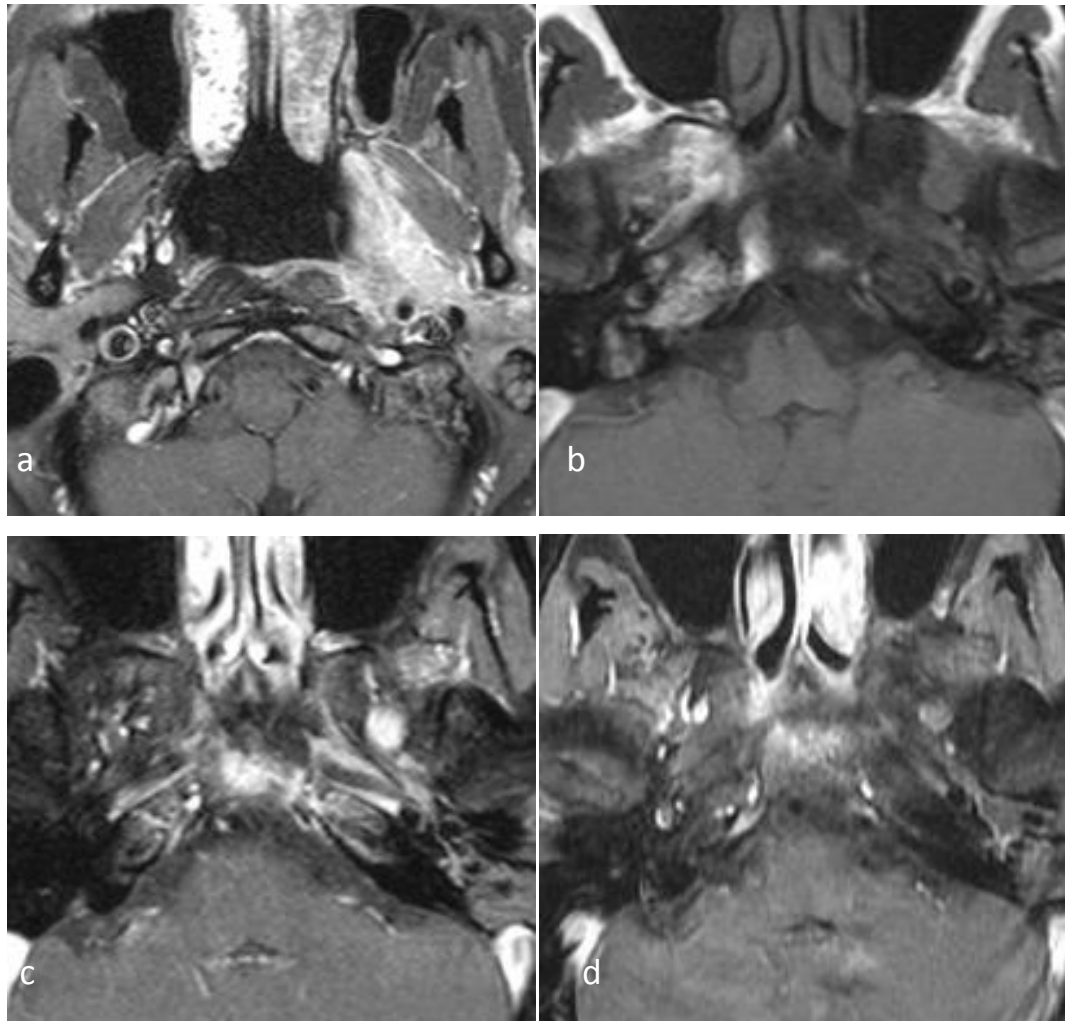
Kitle hacmi ile klivus dışı kemiklerde sinyal değişikliği ve kontrastlanma devamlılık süreleri arasında ilişki saptanmadı (Bkz. Tablo 15.)

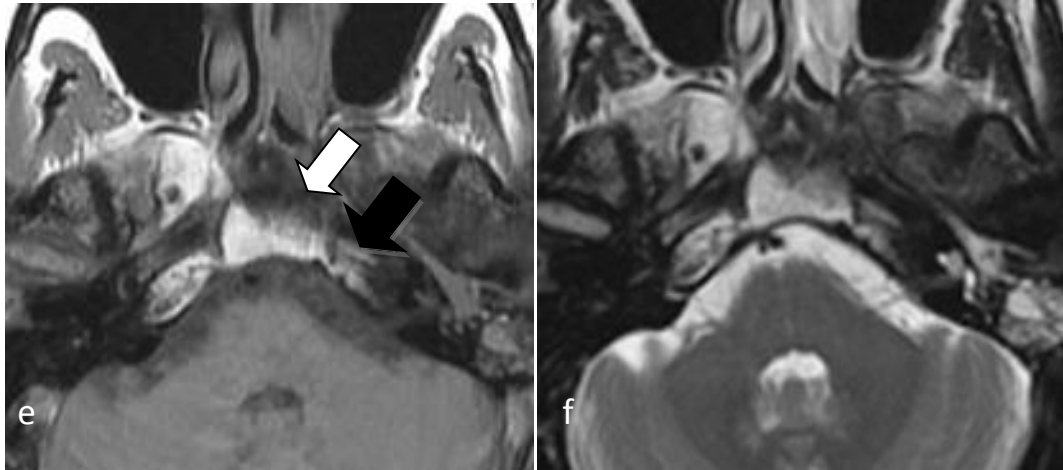
#### 4.2.2.3.Klivus tutulumu ve klivus dışı kafa tabanı kemik iliği intensite değişiklikleri arasındaki ilişki

Hastalar diğer kafa tabanı kemik iliği tutulumu ve bazal klivus tutulumu açısından karşılaştırıldıklarında gruplar arasında farklılık vardı ( $p=0,000$ ). Birden fazla diğer kafa tabanı kemik tutulumu olan hastaların %91,4'ünde bazal tetkiklerinde klivus tutulumu mevcuttu. Tek bir kafa tabanı kemik tutulumu olan hastalarda ise bazal tetkiklerinde %77,8'inde klivus tutulumu vardı (Tablo 16.). Resim 13'de klivus ve petröz kemikte kemik iliği sinyal değişiklikleri izlenen bir olgu örneği verildi.

Tablo 16. Klivus tutulumu ile diğer kafa tabanı kemik iliği intensite değişiklikleri arasındaki ilişki.

Diğer kemik iliği intensite değişikliği		yok		tek		>1		total	
		N	%	N	%	N	%	N	%
Bazal klivus tutulumu	yok	N	17	2	3	22			
		%	70.8%	22.2%	8.6%	32.4%			
	var	N	7	7	32	46			
		%	29.2%	77.8%	91.4%	67.6%			
	Total	N	24	9	35	68			
		%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%			





**Resim 13.** Nazofarinks kanserli bir hastanın radyoterapi öncesi ve radyoterapi sonrası 43. aydaki kontrol MRG tetkiki. (a) T1 ağırlıklı kontrast sonrası görüntüde sol mastikatör alandaki kitlenin, sol prevertebral kaslara ve jügüler foramene invaze olduğu izleniyor. (b) T1 aksiyel yağ baskısız görüntüde solda kitlenin invazyonuna bağlı pterigoid, petröz kemiğe ve klivusa infiltrasyonuna bağlı kemik iliği sinyali değişiklikleri izleniyor. (c) T1 ağırlıklı kontrast sonrası elde olunan incelemede klivusta kontrast tutulumu ek bulgu olarak foramen ovalette kontrastlanma izleniyor. (d) Tedavi sonrası 43. ayda hem klivusta hem de foramen ovalette izlenen kontrast tutulumunun azaldığı ancak sebat ettiği izleniyor. (e) T1 ağırlıklı ve (f) T2 ağırlıklı görüntülerde klivusta (beyaz ok) ve sol petröz kemikte (siyah ok) izlenen sinyal değişikliğinin azaldığı ancak sebat ettiği görülüyor.

#### 4.2.3. Nazofarinkse Komşu Yumuşak Doku Değişiklikleri Bulguları

##### 4.2.3.1. Klivus Tutulumu ile Yumuşak Doku Tutulumu İlişkisi

Bazal tetkikinde parafaringiyal alan tutulumu olan ve olmayan hastalar bazal tetkikinde klivus tutulumu olup olmamasına göre karşılaştırıldığında (Tablo 17) gruplar arasında anlamlı fark vardı ( $p=0,000$ ).

**Tablo 17.** Bazal klivus tutulumu ile parafaringiyal alan tutulumu

Bazal klivus tutulumu		Parafaringiyal alan tutulumu		
		yok	var	total
yok	N	19	3	22
	%	55.9	8.8	32.4
var	N	15	31	46
	%	44.1	91.2	67.6
Total	N	34	34	68
	%	100.0	100.0	100.0

Benzer şekilde pterigopalatin fossa tutulumu olan ve olmayan hastalar bazal klivus tutulum durumlarına göre karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ( $p=0,001$ ) (Tablo 18).

**Tablo 18.** Pterigopalatin fossa tutulumu ile bazal klivus tutulumu ilişkisi.

Bazal klivus tutulumu		Pterigopalatin fossa tutulumu		
		yok	var	total
yok	N	20	2	22
	%	46.5	8.0	32.4
var	N	23	23	46
	%	53.5	92.0	67.6
Total	N	43	25	68
	%	100	100	100

Prevertebral kas tutulumu olan ve olmayan hastalar bazal klivus tutulumuna göre değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak farklılık vardı( $p=0,000$ ) (Tablo 19).

**Tablo 19.** Prevertebral kas tutulumu ile bazal klivus tutulumu ilişkisi.

Bazal klivus tutulumu		Prevertebral kas tutulumu		
		yok	var	total
yok	N	20	2	22
	%	52.6	6.7	32.4
var	N	18	28	46
	%	47.4	93.3	67.6
Total	N	38	30	68
	%	100	100	100



Bazal klivus tutulumu ile jügüler foramen tutulumu arasında ilişki saptanmadı.

#### **4.2.3.2.Kitle Hacmi ile Yumuşak Doku Değişiklikleri İlişkisi**

Hacim ile parafaringiyal alan tutulumu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ( $p=0,000$ ). Hacim ile jügüler foramen tutulumu arasında istatistiksel olarak ilişki bulundu ( $p=0,003$ ).

Ancak kitle hacmi ile pterigopalatin fossa veya prevertebral kas tutulumu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ( $p=0,057$  ve  $p=0,056$ ). Primer kitle volümü ile parafaringiyal alan, prevertebral kas, pterigopalatin fossa persistan süresi arasında ilişki saptanmazken, primer kitle hacmi ile jügüler sinyal değişikliği süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ( $p=0,021$ ).

#### **4.2.3.3. Klivus Tutulum Dereceleri ile Yumuşak Doku Değişiklikleri İlişkisi**

Klivus tutulum derecelerine göre(grup 1-3) prevertebral kas tutulumu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak farklılık saptandı ( $p=0,000$ ).Prevertebral tutulumu olan hastaların 2 tanesi (%6,7) grup 1 iken, prevertebral kas tutulumu olmayan hastaların 20 tanesi (%52,6) grup 1 idi. Grup 2 hastalarda prevertebral kas tutulumunda farklılık saptanmadı.Prevertebral kas tutulumu olmayan hastaların 8 tanesi grup 3 iken (%21,1), prevertebral kas tutulumu olan hastaların 21 tanesi (%70) grup 3 idi ve gruplar arasında farklılık vardı ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 20).

Radyoterapi tedavisi sonrası 1.tetiklerinde prevertebral kas tutulumu olan hastalar klivus tutulum dereceleri (grup 1-3) ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı( $p=0.06$ ).

**Tablo 20.** Klivus tutulum derecesi ile prevertebral kas tutulum ilişkisi.

Klivus Derecesi		PV kas tutulumu yok	PV kas tutulumu var	Total
tutulum yok	N	20	2	22
	% derece	90.9%	9.1%	100.0%
	% pv	52.6%	6.7%	32.4%
1/3 veya 2/3 den az	N	10	7	17
	% derece	58.8%	41.2%	100.0%
	% pfa	26.3%	23.3%	25.0%
2/3'den fazla ve hepsi	N	8	21	29
	% derece	27.6%	72.4%	100.0%
	% pv	21.1%	70.0%	42.6%
Total	N	38	30	68
	% derece	55.9%	44.1%	100.0%
	% pv	100.0%	100.0%	100.0%

#### 4.2.4. Takip sonunda klivus kemik iliği durumu ve rekürrens ilişkisi

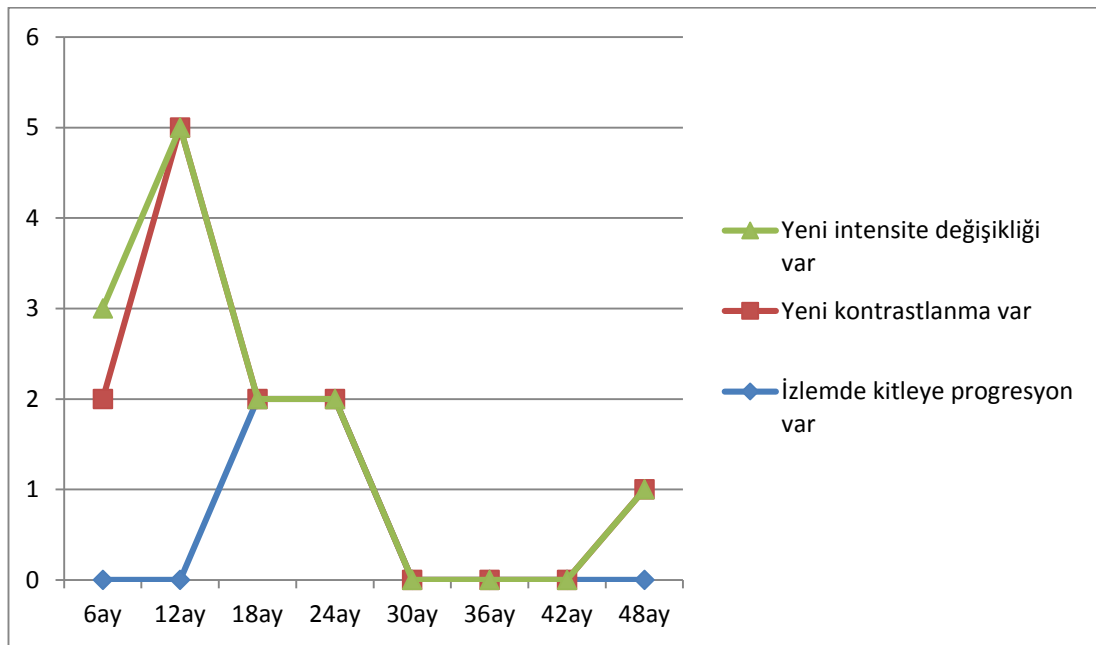
Takip sonunda klivusta sinyal değişikliği devam eden 38 hastadan 6 tanesinde (%15,8) rekürren kitle vardı. Klivusta kontrastlanma izlenen 17 hastanın 6 tanesinde rekürren kitle mevcuttu (%35,2). 1 hastada ise histopatolojik olarak rekürrens olduğu ispatlanamayan ancak radyolojik olarak rekürrens lehine kitle ve intensite değişikliğinde ve kontrastlanmada artış mevcuttu.

Takip süresince kontrastlanmada artış izlenen 8 hastanın 4 tanesinde rekürren kitle izlendi. Kontrastlanmada artış izlenen diğer 4 hastada rekürren kitle izlenmedi.

Rekürren kitle gelişen 6 hastanın 4 tanesinde (%66,7) izlem süresince tetkiklerinde klivusta kontrastlanmada artış izlenirken, kitle olmayan 62 hastanın 4 tanesinde (%6,5) klivusta kontrastlanmada artış izlendi. Kontrastlanmada artış izlenmesi rekürren kitle açısından istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0,001$ ). Diğer 2 rekürren kitle takip sırasında ortaya çıkan intensite değişikliği ile izlendi.

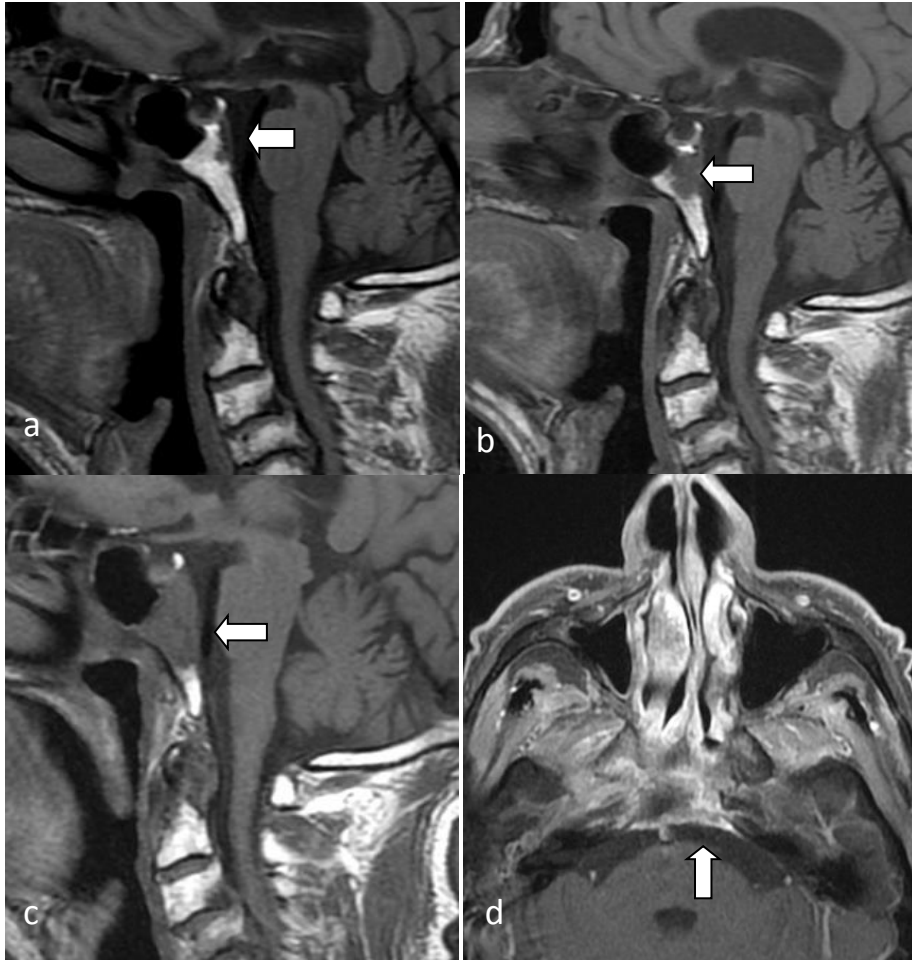
#### 4.2.5. Takip Görüntülemeye Yeni Kemik İliği İntensite Değişikliği İzlenen Hastalar

Grafik 9'da klivusta yeni ortaya çıkan medüller intensite değişikliği ve kontrastlanmanın kitle ile ilişkisinin zamansal dağılımı gösterildi. İlk 12 ayda klivusta yeni ortaya çıkan intensite değişikliği ve kontrastlanma izlenen hastalarda rekürren kitleye progresyon saptanmadı. 12-18 ay periyodunda 2 ve 18-24 ay periyodunda 2 olmak üzere 4 hastada izlenen yeni ortaya çıkan kemik iliği sinyal değişiklikleri kitleye progresyon gösterdiği izlendi. 24 aydan sonraki takiplerinde sadece 1 hastada, 48. ayda yeni ortaya çıkan kemik iliği intensite değişikliği izlenmiş olup hastanın bu süreçten sonraki takibi mevcut değildi.



**Grafik 9.** Yeni ortaya çıkan intensite ve kontrastlanma değişikliği ile rekürren kitle zamansal ilişkisi.

Resim 14'de iki farklı hastada klivusta yeni ortaya çıkan sinyal değişikliğinin kitleye progresyonu izleniyor.



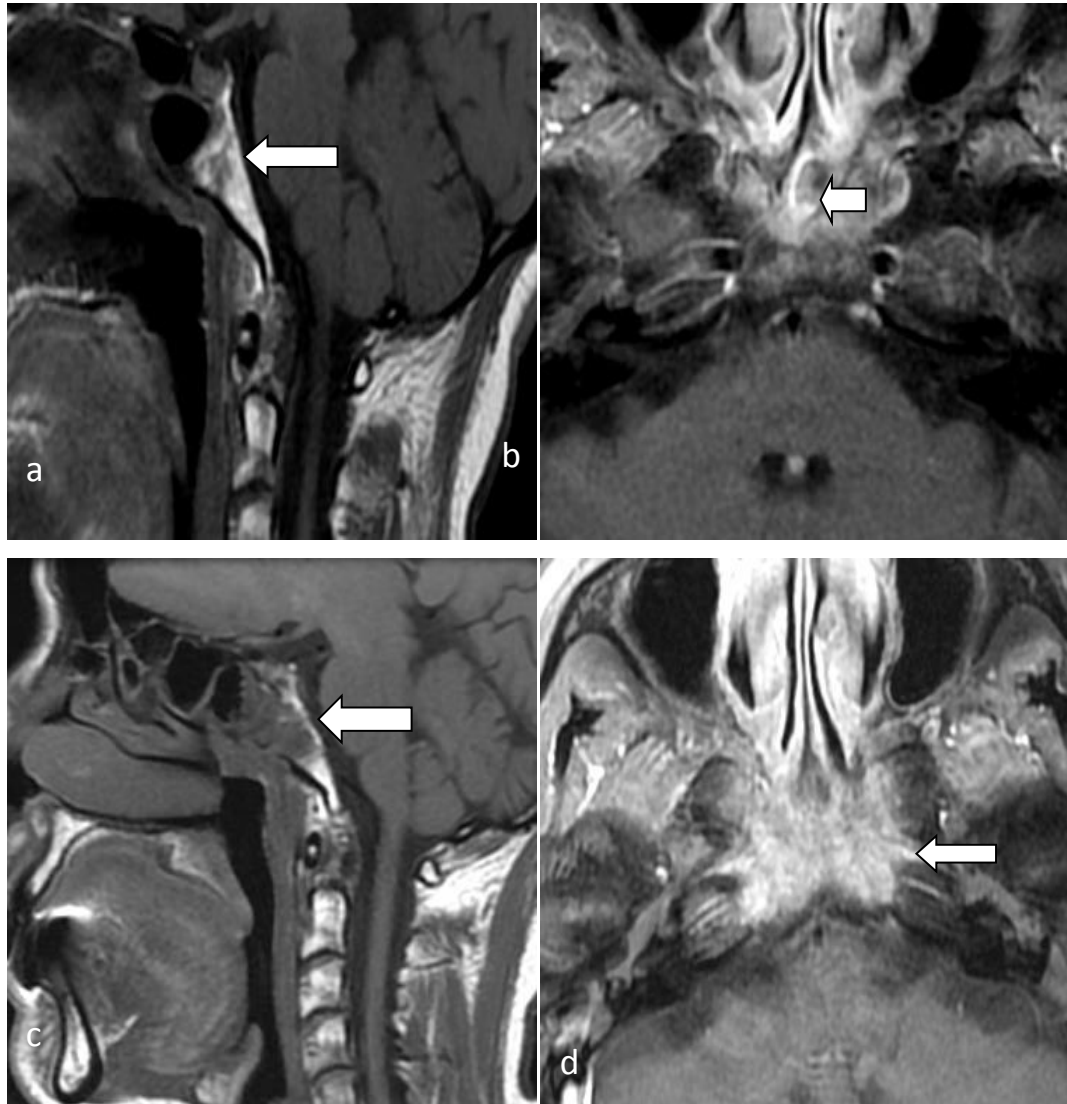
**Resim 14.** İzlemede artan klivus intensite değişikliği ve kontrastlanma gösteren, rekürren kitleye progresyonu izlenen nazofarinks kanseri olgusu. (a) Klivus posterior kesiminde bazıksiput bazisfenoid bileşkesinde milimetrik hipointens lezyon. (b) Bir sonraki tetkikte hastanın klivus posterior kesiminde izlenen hipointens lezyonun büyüdüğü izleniyor. (c) Klivusu anterior-posterior ekseninde tamamen infiltre etmiş rekürren kitle izleniyor. (d) Kitlenin kontrast sonrası belirgin kontrast tuttuğu izleniyor.

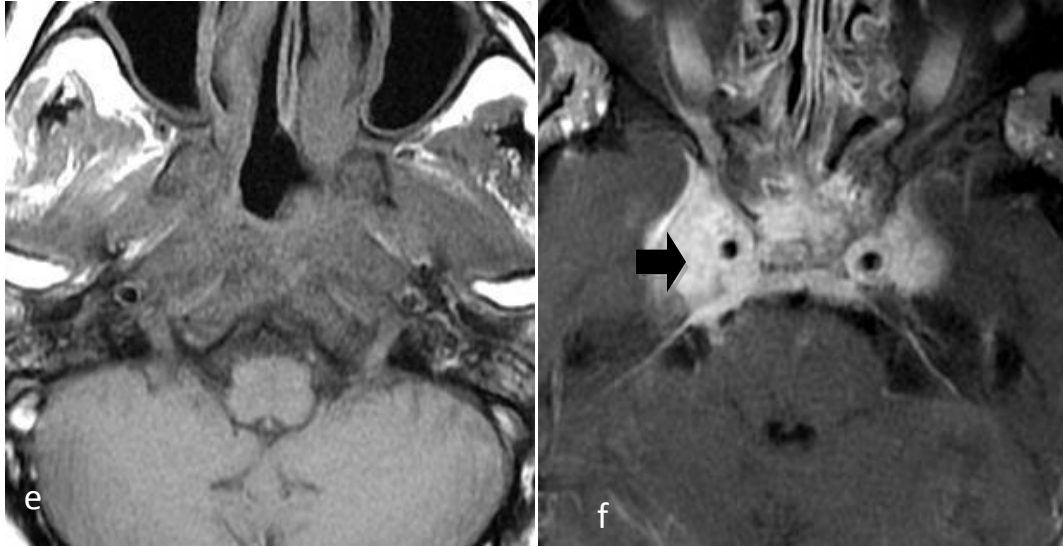
#### 4.2.6. Klivus Tutulum Derecesi ile Rekürrens İlişkisi

Bazaltetkikinde klivus medüller intensite değişikliği olan ve olmayan ve klivusta kontrast tutulumu olan ve olmayan hastalar rekürrens açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak farklılık saptanmadı (p değerleri sırasıyla 0,957 ve 0,833).

Bazal klivus tutulum derecelerine(0-4) göre gruplandırma yapılarak rekürrens olup olmadığı değerlendirildiğinde, tutulum dereceleri arasında istatistiksel farklılık olmaması nedeniyle hastalar; tutulum olmayanlar grup 1, 2/3'den az tutulumu olanlar grup 2 ve 2/3'ten fazla tutulumu olanlar grup 3 olacak şekilde yeniden gruplandırıldı (Tablo 21). Bu yeni gruplandırma ile rekürrens olup olmasına göre değerlendirildiğinde tutulum olmayan 22 hastadan 2 hastada (%9,1), klivusta 2/3'ten az tutulum olan 17 hastadan 1 hastada (%5,9), 2/3'den fazla tutulumu olan 29 hastadan 3 hastada (%10,3) rekürrens izlenmedi. Gruplar arasında farklılık saptanmadı ( $p=0,875$ ).

Resim 15'de yeni ortaya çıkan intensite değişikliğinin rekürens kitleye progresyonunu gösteren olgu örneği verilmiştir.





**Resim 15.** Radyoterapi tedavisi sonrası nazofarinks kanserli hastada kontrast öncesi T1 ağırlıklı sagittal ve T1 aksiyel yağ baskılı kontrast sonrası görüntülerinde (sırasıyla a ve b) izlemde klivusta yeni ortaya çıkan sinyal intensite değişikliği ve kontrastlanmanın sonraki tetkiklerde (sırasıyla c ve d) rekürren kitleye progresyonu (beyaz ok) izleniyor. Kitlenin T1 aksiyel yağ baskısız görüntülemeye (e), parafaringiyal alan, jügüler foramen, pterigopalatin fossa, solda mastikatör alan ve kafa tabanına infiltrasyonu ve kontrast sonrası yağ baskılı T1 ağırlıklı görüntüde bilateral kavernöz sinüs (siyah ok) infiltrasyonu izleniyor (f).

**Tablo 21.** Klivus infiltrasyonu ile rekürrens ilişkisi.

Klivus derece		Kitle yok	Kitle var	Total
tutulmuş yok	N	20	2	22
	%derece	90.9%	9.1%	100.0%
	% kitle	32.3%	33.3%	32.4%
1/3 veya 2/3 den az	N	16	1	17
	% derece	94.1%	5.9%	100.0%
	%kitle	25.8%	16.7%	25.0%
2/3'den fazla ve hepsi	N	26	3	29
	%derece	89.7%	10.3%	100.0%
	% kitle	41.9%	50.0%	42.6%
Total	N	62	6	68
	%derece	91.2%	8.8%	100.0%
	% kitle	100.0%	100.0%	100.0%

## 5.TARTIŞMA

Nazofarinks kanserleri dünyanın çoğu yerinde seyrek görülen (1/100,000) , fakat bazı bölgelerde endemik olabilen, hem çocukluk hem erişkin yaşlarda multifaktöriyel etiyoloji ile görülebilen bir hastalıktır. Tüm kanserlerin %10-15'ini oluşturur. Tümörün posterosüperior yayılımı ile kafa tabanı invazyonu görülür ve negatif prognostik faktör olarak değerlendirilir. Tedavi planını etkileyeceği için kafa tabanı invazyonunun belirlenmesi önemlidir. Nazofarinks kanserinde vakaların %42'sinde klivus invazyonu olduğu bildirilmiştir (11). Bununla birlikte, nazofarinks kanserli hastalarda da normal popülasyonda olduğu gibi yaşa bağlı klivusta farklı heterojen sinyaller görülebileceği hatırlanmalıdır. Buna dayanarak tümör uzanımı görmeden klivusta normalde olabilecek sinyal heterojenitelerini yanlış pozitif tümör invazyonu olarak değerlendirmekten kaçınılmalıdır (3). Klivus invazyonu olan hastalarda sinyal değişiklikleri tedavi sonrası mukozal yumuşak doku lezyonu kaybolursa bile persistan kalabilir (22). Ancak bu değişikliklerin ne kadar sürebileceğine dair literatürde bir data yoktur.

Biz klivus tutulumu olan 46 hastada ortalama 46 ay takip süresi ile (Max.100 ay), klivusta medüller intensite değişikliklerinin devamlılık süresini ortalama 31 ay (Max. 99 ay) , kontrast tutulumu süresini ise ortalama 17,5 ay (Max.99 ay) bulduk. Klivus tutulumu olmayan hastalarda radyoterapi sonrası izlenen intensite değişiklikleri ve kontrast tutulumu daha yüksek oranda rezolüsyon göstermektedir. Kemoradyasyon öncesi kafa tabanı invazyonu mevcut ise, tedavi sonrası tümörün burada skar dokusu oluşturmaya meyilli olduğu bilinmektedir (16). Bu skar dokusu MRG'de çeşitli sinyal intensite değişiklikleri şeklinde görülebilir ve kontrast sonrası tutulum göstermeye devam edebilir (16).

Tedavi öncesi klivusta 2/3'ten az invazyon olan (n=17) hastalarda intensite değişikliği devamlılık süresi ortalama 35,82 ay ve kontrastlanma devamlılık süresi ortalama 19,18 ay olarak bulundu. Klivusta 2/3'ten fazla tutulumu olan (n=29) hastalarda ise intensite değişikliği süresi 28,93 ay ve kontrastlanma devamlılık süresi 16,59 ay olarak bulundu. Beklenenin aksine klivusta 2/3'ten fazla tutulumu olan hastalarda, daha az klivus tutulumu olan

hastalara göre daha düşük değerler bulunmasının sebebi hasta sayılarının ve takip sürelerinin homojen olmaması ile açıklanabilir. Bu hasta grubunda klivus tutulumu olan hastalarda klivus tümüyle ışınlanırken doz hesaplamasında klivus tutulum derecesi dikkate alınmamış ve radyoterapi dozu hastanın klivus tutulum derecesi göz önünde bulundurulmadan kitle volümüne göre uygulanmıştı. Ancak bu farklılık elde olunan sonuçları açıklamamaktadır.

Çalışmamızda tüm hastalar için 68 hastanın radyoterapi tedavisi sonrası son görüntüleme tetkikleri (ortalama 44,38 ay izlem süresiyle) değerlendirildiğinde rekürrensi olan hastalar dışlandığında klivusta persistan sinyal intensite değişikliği %47, persistan kontrast tutulumu ise %25 oranında bulundu.

Çalışmamızda bazal tetkikinde ya da radyoterapi sonrası 1. tetkikinde klivusta medüller intensite değişikliği olan 51 hasta için intensite değişikliğinin tam rezolüsyon oranı %23,5 ve klivusta kontrast tutulumu olan 47 hasta için tam rezolüsyon oranı %68,2 olarak bulundu. Matür fibrozisin tüm sekanslarda hipointens olarak izlendiği ve kontrast tutulumu göstermediği bilinmektedir (22). Bu nedenle klivus kontrastlanmasının daha yüksek oranda hastada rezolüsyon gösterirken, sinyal değişikliğinin ise daha az oranda hastada rezolüsyon göstermesi, bu durumun tedaviye ikincil oluşan fibrozise bağlı olabileceğini düşündürmektedir.

Kafa tabanında kemik iliğinin değerlendirilebilmesi için kemik iliğinin normal varyantlarının bilinmesi ve zamansal fizyolojik değişiminin bilinmesi gerekir. Klivus kemik iliği içeriği aksiyel iskelet ve uzun kemikler gibi yaşa bağlı değişiklikler gösterir. Çocuklarda klivus T1 ağırlıklı görüntülemelerde hipointens, T2 ağırlıklı görüntülemelerde biraz daha hiperintendir. Doğumda ve çocukluk döneminde kırmızı kemik iliği baskındır ve hematopoetik hücrelerden oluşur ve oldukça vaskulerdir. Çocuklarda klivusta bu nedenle normalde hafif kontrastlanma olabilir (24). Bu nedenle çocuk hastalar değerlendirilirken difüz hafif kontrast tutulumunun normal fizyolojik bir bulgu da olabileceği hatırlanmalıdır. Erişkinlerde normal klivus kemik iliği 25 yaş ile birlikte sarı kemik iliğine dönüşür ve kontrastlanma göstermez. Benzer



şekilde kemik iliğinde anemi gibi durumlarda izlenen hematopoetik hücrelerin aktivasyonunun tümör tutulumu olmaksızın kemik iliği sinyalinde difüz azalmaya neden olabileceği hatırlanmalıdır. Bir diğer nokta radyoterapi sonrası kemik iliğinin difüz progresif replasmanında tümör rekürrensi ve osteoradyonekroz açısından dikkatli olunmalıdır (22).

Çalışmamızda radyoterapi tedavisi sonrasında klivusta sinyal değişikliklerinin zamansal rezolüsyonunda yaş ile değişen kemik iliği komponentlerine bağlı olabilecek farklılıklarını saptamaya yönelik olarak yaptığımız karşılaştırmalarda yaş ile klivusta sinyal değişikliklerinin devamlılık süreleri arasında korelasyon saptanmadı. Ancak yaş arttıkça klivusta kontrastlanmanın sebat etme süresinin de arttığı ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı. Yaş ile radyoterapi dozu arasında da anlamlı pozitif yönde bir korelasyon vardı. Bu durum yaş arttıkça artan radyasyon dozu ile açıklanabilir. Artan doz ile harap olan doku miktarı ile kollajenin yapısında ve hücre tamir sürecinde bozulmaya bağlı olarak ve granülasyon dokusunun devamlılığının uzamasına ve kontrast tutmasına bağlı olabilir. Ancak çalışmamızda klivusta kontrastlanma ve intensite değişikliğinin sebat etme süreleri arasında radyoterapi dozu ile istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı.

Primer tümör volümünün malign tümörlerde prognozu etkileyen önemli bir faktör olduğu bilinmektedir (25). Kötü prognostik faktör olması nedeniyle bazı hastalarda yüksek volümdeki primer tümöre agresif tedavi uygulanabilir. Primer tümör volümü klivus tutulumunu etkileyebileceği için ya da bazı hastalarda daha yüksek dozlarda iyonize radyasyon uygulanmasına sebep olabileceği için tümör volümünün klivusta rezidü sinyal değişikliği ve kontrastlanma ile olan ilişkisini değerlendirmeye yönelik olarak yaptığımız karşılaştırmalarda klivus tutulum derecesi arttıkça kitle hacminin de arttığını ancak bunun istatistiksel anlamlı ilişki oluşturmadığını saptadık ( $p=0,287$ ).

Primer tümör volümü ölçülen sınırlı hasta grubunda ( $n=35$ ) radyoterapi sonrası klivus sinyal intensite devamlılık süreleri ve kitle hacmi arasında pozitif bir korelasyon bulunmakla birlikte istatistiksel olarak ilişki saptanmadı. Hacim ile kontrastlanma devamlılık süresi arasında ise bir korelasyon saptanmadı. Hacim ile klivus medüller intensite değişikliği süreleri arasındaki

korelasyon, hacim artıkça klivus ve diğer kafa tabanı kemik yapılarının invazyon oranının artması ile ilişkili olabilir. Kitle hacmi ile artış gösteren radyoterapi dozu da bu bulguyu açıklayabilir, ancak kitle hacmi ile radyoterapi dozu arasında bu hasta grubu için korelasyon saptanmadı.

Primer tümör volümü tetkiklerin retrospektif olarak incelenmesi nedeniyle 3 düzlemde ön-arka, sağ-sol, üst-alt çaplarını ölçerek tümör hacmine yakın değerler olarak hesaplandı. Nazofarinks kanserinin invaziv yapısı nedeniyle bazı tümörler irregülerdi ve bu nedenle bazı hastalarda 3 boyuta göre elde olunan çap gerçek kitle hacmini tam olarak yansıtmamış olabilir. 3 boyutlu kitlenin izlendiği her kesitten ölçüm yapan software programlar kullanılarak farklı sonuçlara ulaşılabilir. Ayrıca kitle hacmi ölçülebilen hastaların (n=35) göreceli olarak daha küçük grup oluşturması istatistiksel değerlendirmeyi kısıtlamış olabilir, bu sonuçlar daha geniş hasta grubunu kapsayan vakalar ile değerlendirilmelidir.

Tümör hacminin yanı sıra selülerite özelliğinin de tümörün biyolojik davranışını ve tedaviye cevabını etkileyeceğini düşünerek klivus tutulumu ile tümörün selülerite özelliğini veren ADC değerlerini karşılaştırdık. Yüksek selülerite/sitoplazma oranı ve daha çok hücre membranı olan tümörlerde teorik olarak difüzyon daha çok kısıtlanır ve daha düşük ADC değerleri izlenir (26). Ayrıca bazı istisnalar dışında malign tümörlerin benign tümörlere göre daha düşük ADC değerlerinde olmaya meyilli olduğu bilinmektedir. Diğer taraftan daha az selüler bir tümör, kistik tümör ya da nekrotik tümörde difüzyonu kısıtlayan hücre membranlarının azalması nedeniyle daha az kısıtlanmış difüzyon izlenir ve daha yüksek ADC değerleri izlenir (26). Nazofarinks kanserleri agresif özellikte, hiperselüler kitleler olup, malign baş-boyun skuamöz hücreleri tümörlerde düşük ADC değerleri bildirilmiştir (26). Çalışmamızda ADC değeri ile bazal klivus tutulum derecesi arasında anlamlı ilişki saptanmamakla birlikte, ADC değeri azaldıkça, muhtemelen tümörün selüleritesinin ve agresifliğinin artmasına bağlı olarak radyoterapi sonrası klivusta sinyal değişikliği devamlılık süresi ve kontrastlanma süresi artma göstermekteydi, ancak istatistiksel olarak ilişki saptanmadı. Çalışmanın retrospektif olması ve değerlendirmeye alınan hastalardan herhangi bir tedavi

almayan ve primer tümörden ADC ölçümü yapılabilen 14 hastada, sınırlı bir değerlendirme yapılabilmesi nedeniyle olabilecek ADC ve klivus invazyon derecesi ve radyoterapi sonrası klivus sinyal değişikliği ve kontrastlanma süreleri arasındaki ilişki bu çalışma ile değerlendirilememiş olabilir. ADC değerinin klivus invazyonu ve rezidü sinyal değişikliklerinin değerlendirilebilmesi için daha geniş hasta grubunda yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bazal klivus tutulumunun (Evre T3) tümörün evresini ve hasta prognozunu etkilediği bilinmektedir. Çalışmamızda başlangıçtaki klivus sinyal değişikliğinin ve kontrast tutulumunun tümör rekürrensi ile ilişkisini değerlendirdik. Tedavi öncesi klivus sinyal değişikliği olan ve olmayan hastalar arasında rekürren kitle açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. Benzer şekilde tedavi öncesi klivusta kontrast tutulumu olan ve olmayan hastalar arasında rekürrens açısından istatistiksel olarak farklılık saptanmadı. Başlangıçtaki klivus tutulum derecelerine göre, tedavi öncesi klivus tutulumu az olanlar ile fazla olanlar rekürrens açısından değerlendirildiklerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Radyoterapi tedavisi sonrası rekürren tümör çeşitli sinyal intensiteleri ve çeşitli derecede kontrast tutulumu gösterebilir. MRG incelemenin rekürren tümör-fibröz skar ayrımında BT'ye göre üstün olduğunu gösteren çalışmalar olmakla birlikte, BT ve MRG incelemelerin her ikisinde de rezidü ya da rekürren tümör ya da granülasyon dokusu ayrımı yapmak zordur (22). Rekürren tümörün çeşitli sinyal intensitelerinde görülmesi ve radyasyon sonrası fibrozisin ön görülemeyen değişim süreci MRG inceleme ile tümör rekürrensini fibrozisten ayrımını oldukça güçleştirir(22). Çalışmamızda klivusta intensite değişikliği devam eden hastalarda rekürrens oranı %15,8 ve kontrastlanma devam eden hastalarda rekürren kitle oranı %35,2 olarak saptandı. Daha önce bahsedildiği gibi kontrast tutulumu izlemde intensite değişikliğine göre daha büyük oranda rezolüsyon gösterir. Klivusta kontrast tutulumu olmadan intensite değişikliğinin sekel fibröz dokuya bağlı olduğu düşünülebilir ancak devam eden kontrast tutulumu erken dönemde granülasyon dokusuna bağlı olabileceği gibi yine de rezidü-rekürren kitle

açısından şüphede olmak gereklidir. Bu aşamada kafa tabanında herhangi bir sinyal anomalisedavi sonrası sabit kalmalı ya da volümde azalma göstermelidir. Rekürren hastalık bazal görüntülemeye göre anormal sinyalde herhangi boyut artışı olarak görülür(7). Ancak çalışmamızda takip süresince klivusta intensite değişikliklerinde artış izlenen hastalar için rekürrens oranı %37,5 olarak bulundu. Klivusta intensite değişikliğinde artış izlenen her hastada rekürrens gelişmemekle birlikte klivusta intensite değişikliğinde artış izlenmesi rekürrens açısından anlamlı bulundu ( $p=0,007$ ). Benzer şekilde kontrastlanmada artış izlenen hastalarda rekürren kitle oranı %50 bulunmuş olup kontrastlanmada artış izlenmesi rekürrens açısından istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0,001$ ). Bu sonuçlar ile lezyonun boyutlarında stabilizasyon ya da devam eden gerileme granülasyon dokusu lehine değerlendirilirken; intensite değişikliği artışı ve özellikle kontrastlanma artışı izlenmesi durumunda rekürren kitle olabileceğinden şüphelenilmelidir. Kesin tanıya takip görüntüleme, PET-BT ya da biyopsi gibi yöntemlerle gidilmesi gerekir. Çalışmanın retrospektif olması nedeniyle hastaların yeterli datası olmadığı için PET-BT korelasyonu yapılamadı. Rekürrens izlenen 6 hastadan sadece 1 hastanın patolojik sonucu ile korelasyonu yapılabilirken, diğer 5 hastanın histopatolojik datası yoktu. Takip görüntülerde ciddi boyut artışı olması rekürrens açısından referans alındı.

Lell çalışmasında MRG incelemede baş-boyun tümörlerinde tümör rekürrensinde esas kriterin T2 ağırlıklı serilerde hiperintens, T1 ağırlıklı serilerde ara sinyal değişikliği ve kontrast sonrası görüntülerde sinyalin artması olarak belirtmiştir (23). Bu kriterlere göre Lell çalışmasında radyoterapi sonrası radyasyona bağlı değişiklikler ile 3 ay sonra interval dönemde MRG ile %46 oranlarında ve 3-6 ay sonra interval periyotta %58 yanlış pozitif tanı oranı bildirmiştir(23). Ayrıca T2 ağırlıklı görüntülerde yüksek sinyal intensitesi canlı tümörü, tümör nekrozunu, ödemi ya da erken dönem fibrozisi gösterebilir (22,23). Nazofarinks kanserli hastalarda radyoterapi tedavisi sonrası sinyal değişikliği ve kontrastlanmanın devamlılık göstermesi her zaman başarısız bir tedaviyi ya da viabl tümör dokusunu düşündürmemelidir. Bizim çalışmamızda görüldüğü gibi tedavi sonrası uzun

interval dönemlerinden sonra bile sinyal değişikliği ve kontrastlanma, rekürrens ortaya çıkmadan izlenebilmektedir. Nazofarinks kanserli hastalarda rekürren kitle tanısının konulması takip görüntülemelerin değerlendirilmesi ile mümkün olmaktadır. Takip görüntülemelerde tanı konulamayan durumlarda PET- BT ya da biyopsi ile değerlendirilmesi önerilebilir.

Çalışmamızda radyoterapi tedavisi sonrası ilk 1 yıl içerisinde yeni medüller intensite değişikliği izlenen 8 hastada izlemde rekürrens izlenmedi. İzlemde yeni ortaya çıkan klivus kemik iliği intensite değişikliği olan hastalardan rekürrens izlenen hastalarda (n=4) mevcut sinyal değişiklikleri 16-24 ayda ortaya çıkmıştı. 4. yılda yeni sinyal değişikliği izlenen bir hasta ise takipsizdi. Çalışmamızda tüm hastaların tüm takipleri bulunmamaktaydı. Bu nedenle rekürrens açısından anlamlı zamansal bir periyot vermek mümkün olmamakla birlikte tedavi sonrası erken dönemde görülen yeni sinyal değişikliklerinin rekürren bir tümörden çok radyoterapi tedavisine bağlı olabileceği söylenebilir. Radyoterapi tedavisi sonrası kemik deminerilizasyonu ya da erozyonu beklenen bir bulgudur ve tedavi başarısızlığını göstermez (22). Radyoterapi sonrası erken dönemde yeni ortaya çıkan intensite değişiklikleri ve kontrastlanma her zaman rekürren kitleyi düşündürmemelidir. Erken dönemde ortaya çıkan kontrastlanma granülasyon dokusuna da bağlı olabilir. Diğer ayırıcı tanının osteoradyonekroz ile yapılması gerekir. Osteoradyonekroz vasküler hasar ve osteoblastik destrüksiyona bağlı olarak irradyasyondan sonra 1 yıl civarında görülür. İzlemde hafif progresyon, artan sinyal değişikliği ve kontrastlanma gösterebilir. Rekürren tümör ile ayrımı nekrotik kemiğin derin gaz içeren ülserleri, skleroz, fragmentasyon ve şekil değiştirmesi ile yapılabilir (28). İlişkili yumuşak doku olmaması osteoradyonekroz ile tümör ayrımının yapılmasını sağlar. Ancak bazen kemik yapıyı çevreleyen inflamatuvar kalın yumuşak doku ve komşu kas yapılarında kontrast tutulumu izlenebilir (29). İri bir yumuşak doku izlenmesi durumunda rekürrens ayrımı için biyopsi yapılmalıdır (22). Osteoradyonekrozun tedavisi hiperbarik oksijen ile yapılır, iyileşmeyen vakalar da sekestre dokunun çıkarılması gerekir. Osteoradyonekrozun rekürren bir kitleyi taklit edebileceği gibi rekürren ya da

persistan bir tümörün de kronik iyileşmeyen nekrotik kemiğe neden olabileceği ve osteoradyonekrozu taklit edebileceği unutulmamalıdır. Baş boyun tümörlerinde yapılan bir çalışmada iyileşmeyen osteoradyonekroz tanısı ile takip edilen daha önceki biyopsilerinde inflamatuvar hücre ve granülomlar izlenen ancak ortalama 2,4 sekestrektomi sonrası rekürrens tanısı konulabilen vakalar bildirilmiştir (30).

Radyoterapi tedavisi sonrası klivusta olduğu gibi parafaringiyal alan, pterigopalatin fossa, prevertebral kaslarda mevcut sinyal değişiklikleri sebat edebileceği gibi yeni ortaya çıkan intensite değişiklikleri de izlenebilir. Radyoterapi tedavisi sonrası tümörün küçülmesine bağlı olarak parafaringiyal alan, pterigopalatin fossa, infraorbital fissür ve intrakranyal alanda çeşitli değişiklikler olur (22). Tedavi öncesi görüntülemelerde parafaringiyal alan, pterigoid fossa, orbita ya da kafa tabanı infiltrasyonu mevcut ise tedavi sonrasında anormal sinyal intensitesi devamlılık gösterebilir (16). Tedavi sonrası izlenen rezidü lezyon her zaman canlı tümörü göstermez. Bazı tümörler hacimde küçük bir değişiklik gösterse bile bu lezyonlar aktivitelerini kaybedip nekrotik, inflamatuvar ya da fibröz doku gibi non-malign dokuya dönüşebilir. Bu sinyal değişiklikleri ile pratikte uzun dönem takiplerde bile karşılaşılmaktadır. Ancak literatürde süre açısından bir veri bulunmamaktadır. Çalışmamızda radyoterapi tedavisi sonrası parafaringiyal alanda persistan sinyal değişikliği ortalama 20 ay (n=27, Max. 50 ay), pterigopalatin fossada persistan sinyal değişikliği ortalama 19 ay (n= 17, Max. 50 ay), jügüler foramen sinyal değişikliği persistansı ortalama 12 ay (n=24, Max. 50 ay) olarak saptandı. Radyoterapi sonrası prevertebral intensite değişikliği sebat eden hastalarda prevertebral intensite değişikliği ortalama devamlılık süresi 20 ay (n=25, Max. 56 ay) olarak bulundu.

Mevcut data nazofarinks kanserli hastalarda prevertebral alan tutulumunun sağ kalım oranları ve rekürrens oranları ile ilişkili olduğunu göstermektedir(31, 32). Prevertebral kas tutulumu tümörün rezeksiyonu güçleştireceği için bu hastalar düşük survival oranlarına sahiptir ve prevertebral alan tutulumu tümör evresini T4'e taşımaktadır (33). Prevertebral alan tutulumu tedavi şeklini etkileyeceği için dikkatli değerlendirilmelidir.

Benzer şekilde radyoterapi sonrası kontrollerde tümör invazyonu ya da tedaviye sekonder değişiklik ayrımı yapılması önemlidir.

Bizim hasta grubumuzda prevertebral kas sinyal değişiklikleri rekürren kitleye progresyon gösteren hasta mevcut değildi. Radyoterapiden önceki ve sonraki tetkiklerinde parafaringiyal alanda, pterigopalatin fossada ve klivusta sebat eden sinyal değişikliği izlenen bir hastada, takipleri süresince artış gösteren kontrastlanmanın biyopsi ile değerlendirilmesi ile elde olunan patolojik materyalde inflamatuvar hücreler ve granülasyon dokusu izlenmesi nedeniyle ile rekürrens tanısı konulamadı. Ancak hastanın diğer takiplerinde sinyal değişikliği ve kontrastlanmanın giderek arttığı ve rekürren kitleye progresyon gösterdiği izlendi. 1 hastada 1.yılında sol parafaringiyal, pterigopalatin fossa, jügüler foramen düzeyinde artan kontrastlanmaya eksternal radyoterapi uygulanmıştı. Bunun dışında prevertebral kas, parafaringiyal alan, pterigopalatin fossa sinyal değişiklikleri takibi boyunca devam eden hastaların yanı sıra takipsiz 7 hasta olmakla birlikte, 2 yıldan uzun süren yumuşak doku değişikliklerinin rekürren kitleye progresyonunu izlemediğimizi söyleyebiliriz.

Jun Han ve diğerlerinin yaptığı bir çalışmada nazofarinks kanserinde kafa tabanı direk invazyon oranlarını %83,2 olarak bildirmiştir (11). Aynı çalışmada nazofarinks kanserli hastalarda kafa tabanı invazyon insidansları; sfenoid sinüs %57,2, kavernoöz sinüs %45,2, petröz kemik %28,6, klivus %42, jügüler foramen için %2,4, infratemporal alanda %41,7 olarak verilmiştir. Aynı çalışmada internal karotid kanal, jügüler foramen ve nörovasküler alanın lenfatik drenaja bağlı metastaz ile de tutulabileceğinden bahsetmektedir (11). Ancak bu kemik invazyonlarının radyoterapi sonrası değişikliği ile ilgili bir detay verilmemiştir. Bizim çalışmamızda klivus dışı bir kemikte radyoterapi sonrası persistan kemik iliği intensitedeğişikliği ortalama 25 ay (n=41, Max. 64 ay) olarak bulundu.Klivus dışı kafa tabanı kemik iliği intensite değişikliği devamlılığı ile radyoterapi dozu arasında ilişki saptanmamıştır. Ancak diğer kafa tabanı kemik iliği tutulumu ve bazal klivus tutulumu açısından karşılaştırıldıklarında gruplar arasında farklılık vardı (p=0,000). Tek ve birden fazla klivus dışı kemik iliği intensite değişikliği izlenen grupta klivus tutulum

oranları daha yüksek olarak izlenmekteydi bu tümör hacmi ya da yayılımına bağlı olabilir.

Bizim klinik gözlemimiz radyoterapi öncesi tetkikinde petröz ve pterigoid kemik tutulum sıklıklarının daha yüksek oranda olduğu yönündeydi. Radyoterapi tedavisi sonrası erken dönemde yeni ortaya çıkan kemik iliği sinyal değişiklikleri nadir olmakla birlikte petröz apekslerde daha sık olmak üzere difüz T1 hiperintensitesinin kaybı olarak görüldü. Hastaların çoğunda 3. yıl takip sonrası kafa tabanı kemik iliği sinyal değişikliklerinin rezolüsyonu izlendi. 1 hastada radyoterapi öncesi tetkikinde ve 3. ay kontrolünde pterigoid prosete izlenen sinyal intensitesi değişikliğinin takipsiz interval periyot sonrası bir yıl sonraki tetkikinde klivus, nazal pasaj, orbita ve ön kranyal fossayı etkileyen rekürren kitleye progresyon gösterdiği izlendi. Diğer rekürrens izlenen 4 hastada kitle klivustan kaynaklanmaktaydı.

Çalışmamızda klivus medüller intensite değişikliği görsel (kalitatif) olarak değerlendirilmiş olup sinyal ölçümü yapılmamıştır. Bayramoğlu ve diğerlerinin yaptığı çalışmada kalitatif ve kantitatif sonuçlar karşılaştırılmış ve klivus her evresinde ölçülen ortalama intensite oranı değerleri birbirinden farklılık göstermiştir, klivus kemik iliği MRG sinyalinin görsel değerlendirmesinin kantitatif değerlendirme sonuçları ile geçerliliği onaylanmıştır (34).

Retrospektif olarak gerçekleştirilen bu çalışmada hasta takip sürelerinin, takip aralıklarının, tetkik sayılarının oldukça geniş bir spektrumda olması ve bazı hastaların takiplerinin olmaması çalışmanın güvenilirliğinde sınırlılık oluşturmuştur. Özellikle bölümümüz dışında elde olunmuş PACS sistemine aktarılmış dış merkez MRG filmlerinin optimum kalitede olmayışı, kontrast sonrası görüntülerde bazı tetkiklerde yağ baskılama uygulanmayışı, bazı tetkiklerde difüzyon ağırlıklı görüntüleme olmaması çalışmayı kısıtlayan diğer etkenlerdir.

Ayrıca MRG bulgularının korelasyonu için histopatolojik data ya da lezyonun fizyolojik davranışını belirleyebilecek PET-BT tetkikinin olmayışı, çalışmada referans olarak sonraki takip tetkiklerin alınması çalışmanın bir diğer kısıtlamasıdır. Daha güvenilir sonuçlar elde edilebilmesi için radyoloji-



radlyasyon onkolojisi b6l6mlerinin işbirliği ile uzun d6nem prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 6.SONUÇ

Nazofarinks kanserinde radyoterapi tedavisi sonrası klivusta izlenen medüller intensite değişiklikleri hastaların büyük kısmında remisyondan yıllar sonra bile görülebilen rezidü intensite değişikliği ve kontrastlanma şeklinde geniş bir spektrum gösterir. Kemik iliği intensite değişikliğinin veya kontrastlanmanın devam ediyor olması her zaman tedavi başarısızlığını ya da tümör rekürrensi göstermez.

**KAYNAKLAR**

1. Julian Goh, Keith Lim. Imaging of Nasopharyngeal Carcinoma. *Ann Acad Med Singapore* 2009; 38: 809-16
2. Lu Zhang, Qiu-Yan Chen, Huai Liu. Emerging Treatment Options for Nasopharyngeal Carcinoma. *Drug Design, Development and Therapy* 2013;7: 37-52
3. KT Wong, YL Chan, C Metreweli. Magnetic Resonance Imaging Evaluation of the Clivus and Nasopharyngeal Carcinoma. *Hong Kong J Radiol* 2001;4:268-71
4. T Nishioka, H Shirota, K Kagel. Skull-Base Invasion of Nasopharyngeal Carcinoma: Magnetic Resonance Imaging Findings and Therapeutic Implications. *Int J. Radiation Oncology Biol. Pys.* 2000;47 (2):395-400
5. V.F.H. Chong, Y.F. Fan. Skull Base Erosion in Nasopharyngeal Carcinoma: Detection by CT and MRI. *Clinical Radiology.* 1996; 51 (9): 625–631
6. Xin-Biao Liao, Yan-Ping Mao et al. How Does Magnetic Resonance Imaging Influence Staging According to AJCC Staging System for Nasopharyngeal Carcinoma Compared With Computed Tomography. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 2008;72( 5): 1368–1377
7. Michael Chan, Eric Bartlett et al. Imaging of Nasopharyngeal Carcinoma. Carcinogenesis, Diagnosis, and Molecular Targeted Treatment for Nasopharyngeal Carcinoma. 2012(6) DOI: 10.5772/32837
8. Abhijit A Raut et al. Imaging of skull base: Pictorial essay. *Indian J Radiol Imaging.* 2012 Oct-Dec; 22(4): 305–316.
9. Kimura F. Kim KS. Friedman H. et al. MR Imaging of the Normal and Abnormal Clivus. *AJR Am J Roentgenol.* 1990;155(6)1285-1291
10. Vivek V. Kanumuri, BS; Milap D. Clival Keloid After Nasopharyngeal Radium Irradiation Masquerading as Skull Base Malignancy The Laryngoscope 2013 DOI: 10.1002/lary.24449

11. Jun Han et al. The Incidence of Invasion and Metastasis of Nasopharyngeal Carcinoma at Different Anatomic Sites in the Skull Base. *The Anatomical Record*. (2012);295:1252–1259
12. King et al. MRI of Local Disease in Nasopharyngeal Carcinoma: Tumour extent and tumour stage *The British Journal Radiology of Radiology*. 1999;72:734-741
13. Jun Ma, Lizhi Liu. Retropharyngeal Lymph Node Metastasis in Nasopharyngeal Carcinoma: Prognostic Value and Staging Categories. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 1445-1452.
14. Chen L, Mao YP, Xie FY, et al. The Seventh edition of the UICC/AJCC staging system for nasopharyngeal carcinoma is prognostically useful for patients treated with intensity –modulated radiotherapy from an endemic area in China. *Radiother Oncol*. 2012; 104(3):331-337
15. Lee AW, Ng WT, Chan LK, et al. The strength /weakness of the AJCC/UICC staging system (7th edition) for nasopharyngeal cancer and suggestions for future improvement. *Oral oncol*.2012;48(10):1007-1013
16. Christine M. Glastonbury. Nasopharyngeal Carcinoma the Role of Magnetic Resonance Imaging in Diagnosis, Staging, Treatment, and Follow-Up. *Top Magn Reson Imaging* 2007( 18):225-235
17. King et al. Magnetic Resonance Imaging for the Detection of Nasopharyngeal Carcinoma. *AJNR* June 2006 27: 1288-1291
18. Lau KY, Kan WK, Sze WM et al Magnetic resonance for T-staging of nasopharyngeal carcinoma – the most informative pair of sequences. *Jpn J. Clin. Oncol*. 2004; 34(4): 171–75.
19. Yu E, O’Sullivan B, Kim J, Siu L, Bartlett E. Magnetic resonance imaging of nasopharyngeal carcinoma. *Expert Rev. Anticancer Ther*. 2010;10(3): 365-375
20. Thiagarajan A, Lin K, Tiong CE, Tan LK, Loh TK, Goh BC, Lu JJ. Sequential external beam radiotherapy and high-dose-rate intracavitary brachytherapy in T1 and T2 nasopharyngeal carcinoma: an evaluation of long-term outcome. *Laryngoscope*. 2006 Jun;116(6):938-43

21. Kutcher GJ, Fuks Z, Brenner H, et al. Three-dimensional photon treatment planning for carcinoma of the nasopharynx. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1991; 21:169-82
22. Shu-Hang Ng et al. Posttreatment imaging of the nasopharynx. *European Journal of Radiology.* 2002;44: 82-95
23. Lell et al. Head and neck tumors: imaging recurrent tumor and post-therapeutic changes with CT and MRI. *European Journal of Radiology* 2000; 33: 239–247
24. Aim K. Bag, Philip R. Chapman *Neuroimaging: Intrinsic Lesions of the Central Skull Base Region* Semin Ultrasound CT MRI. Elsevier. 2013 34:412-435
25. Sarişahin M, Cila A. Prognostic significance of tumor volume in nasopharyngeal carcinoma. *Auris Nasus Larynx.* 2011;38: 250–254
26. Harriet C. et al. Diffusion-weighted MR Imaging in the Head and Neck. *Radiology:* 2012;263(1):19-32
27. Y. Ichikawa. Efficacy of Diffusion-Weighted Imaging for the Differentiation between Lymphomas and Carcinomas of the Nasopharynx and Oropharynx: Correlations of Apparent Diffusion Coefficients and Histologic Features. *AJNR Am J Neuroradiol* Apr 2012 33: 761– 66
28. Becker M, Schroth G, Zbaren P. Long-term changes induced by high-dose irradiation of the head and neck region: imaging findings. *RadioGraphics* 1997; 17:5–26.
29. Chong J, Hinckley LK, Ginsberg LE. Masticator Space Abnormalities Associated with Mandibular Osteoradionecrosis: MR and CT findings in five patients. *Am J Neuroradiol* 2000; 21: 175–8
30. Sheng-Po Hao, Hung Chi Chen. Systematic Management of Osteoradionecrosis in the Head and Neck. *The Laryngoscope* 1999; 109:1324-1328
31. Lee CC et al. The prognostic influence of prevertebral space involvement in nasopharyngeal carcinoma. *Clin Otolaryngol.* 2008 Oct; 33(5):442-9.

32. An-Chen Feng et al. Prevertebral Muscle Involvement In Nasopharyngeal Carcinoma. *Int J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 2006 Vol. 65(4): 1026-1035
33. Guan-Qun Zhou et al. Prognostic Value of Prevertebral Space Involvement In Nasopharyngeal Carcinoma Based On Intensity Modulated Radiotherapy. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 2012;82(3): 1090–1097
34. Bayramoglu A, Aydingoz U, Hayran M et al. Comparison of qualitative and quantitative analyses of age- related changes in clivus bone marrow on MR imaging. *Clin Anat.* 2003;16(4):304-8.

## EKLER

## Ek 1. Etik Kurul Onayı



**T.C.**  
**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ**  
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 16969557 -3

10 Ocak 2014

**ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU**

**Toplantı Tarihi** : 08.01.2014 ÇARŞAMBA  
**Toplantı No** : 2014/01  
**Proje No** : GO 14/07 (Değerlendirme Tarihi 08.01.2014)  
**Karar No** : GO 14/07 - 28

Üniversitemiz Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Doç.Dr.Burçe Özgen MOCAN'ın sorumlu araştırmacısı olduğu Yrd.Doç.Dr.Gözde YAZICI ile birlikte çalışacakları Arş.Gör.Dr.Şafak PARLAK'ın tezi olan GO 14/07 kayıt numaralı ve "Nazofarenks Kanserli Hastalarda Radyoterapi Tedavisi Sonrası Manyetik Rezonans Görüntülemeye Klivus Kemik İliği Sinyal Değişikliklerinin Değerlendirilmesi" başlıklı proje önerisi araştırmının gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, etik açıdan uygun bulunmuştur.

- |   |  |
|---|--|
| 1. Prof. Dr. Nürten Akarsu (Başkan)     | 9 Prof. Dr. Melahat Görduysus (Üye)        |
| 2. Prof. Dr. Nüket Örnek Buken (Üye)    | 10. Prof. Dr. Cansın Saçkesen (Üye)        |
| 3. Prof. Dr. M. Yıldırım Sara (Üye)     | 11. Prof. Dr. R. Köksal Özgül (Üye)        |
| İZİNLİ                                  | 12. Prof. Dr. Ayşe Lale Doğan (Üye)        |
| 4. Prof. Dr. Sevda F. Müftüoğlu (Üye)   | 13 Doç. Dr. S. Kutay Demirkan (Üye)        |
| 5. Prof. Dr. Cenk Sökmensüer (Üye)      | 14. Prof. Dr. Leyla Dinç (Üye)             |
| 6. Prof. Dr. Volga Bayrakçı Tunay (Üye) | 15. Yrd. Doç. Dr. H. Hüsrev Turnagöl (Üye) |
| 7. Prof. Dr. Songül Vaizoğlu (Üye)      | 16. Av. Meltem Onurlu (Üye)                |
| 8. Prof. Dr. Yılmaz Selim Erdal (Üye)   |  |