



Baş Boyun Kanserlerinde Sentinel Lenf Nodu Sintigrafisi ve Biyopsisi

Sentinel Lymph Node Scintigraphy and Biopsy in Head and Neck Cancers

Ahmet Ömer İkiz¹, Berna Değirmenci Polack²

¹Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

²Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Öz

Baş boyun kanserlerinde prognozu belirleyen en önemli parametrelerden biri boyun metastazlarıdır. Baş boyun tümörlerinin çoğunda okült metastaz olasılığının %15-20'nin üzerinde olması nedeni ile genellikle boyunun elektif olarak tedavisi önerilmektedir. Bu yaklaşım hastaların sağkalımına olumlu etki sağlamakla birlikte, okült metastazı bulunmayan önemli sayıda hastada cerrahi ve cerrahi dışı tedavilerinin gereğinden daha agresif yapılmasına ve hastaların ilgili tedavilerin morbiditeleri ile karşılaşmalarına neden olabilmektedir. Bu makalede okült metastazları en yüksek duyarlılıkla saptama potansiyeli olan sentinel lenf nodu biyopsisinin baş boyun kanserlerindeki güncel klinik uygulamaları, sonuçları ve tedavi morbiditelerini önlemeye yönelik katkıları tartışılacaktır.

Anahtar Kelimeler: Baş boyun kanseri, sentinel lenf nodu biyopsisi, lenfosintigrafi, gama prob, boyun diseksiyonu

Abstract

Cervical lymph node metastasis is one of the most important prognostic parameter in head and neck cancers. Most head and neck tumors have occult metastases rates exceeding 15-20%, and elective treatment of the neck is generally recommended. Although this approach has a positive impact on survival, it results in execution of more aggressive surgical and non-surgical treatments in a significant number of patients without occult metastasis and patients' possible confrontation with these treatment morbidities. In this article, sentinel lymph node biopsy, which is the most sensitive method for detecting occult lymph node metastasis, will be discussed with its contemporary clinical applications, results, and contributions for avoiding treatment morbidities.

Keywords: Head and neck cancer, sentinel lymph node biopsy, lymphoscintigraphy, gamma probe, neck dissection

Giriş

Baş boyun kanserleri (BBK) Avrupa ve Amerika'da tüm kanserlerin %5-8'ini oluştururlar. Histopatolojik olarak mukoza kökenli BBK'nin %90'ı epidermoid karsinomlardan oluştuğundan bu derlemede BBK terimi baş boyun epidermoid karsinomları ile eş anlamlı olarak kullanılacaktır. BBK'de 5 yıllık sağkalım ortalaması %50-60 arasında değişmekle birlikte; tümörün yerleşimi, tedavi seçenekleri ve hastaya bağlı faktörler gibi çeşitli nedenlerle bu oranlarda geniş değişkenlik görülmektedir.

Beş yıllık sağkalım oranları erken evre glottik kanserler ve erken evre alt dudak kanserlerinde %95 oranlarında iken, ileri evre özafagus ve hipofarenks kanserlerinde %30'lara düşmektedir. Bilinen bazı eksikliklerine rağmen günümüzde halen tümör evrelemesinde en yaygın kullanılan sınıflama sistemi TNM (T-primer tümör, N-boyun lenf bezi, M-uzak metastaz) evrelemesidir. Bu sınıflamaya göre 5 yıllık genel sağkalım oranları BBK köken aldığı organda sınırlı kaldığında %80 oranında iken, boyuna metastaz yaptığında %40'a, uzak metastaz yaptığında ise %20'ye düşmektedir (1).

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Ahmet Ömer İkiz, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

E-posta: ahmet.ikiz@yahoo.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-1636-9457

©Telif Hakkı 2017 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

BBK'de boyunun tedavisinin tarihçesine bakıldığında boyun lenf bezlerine metastaza ilk dikkat çeken kişi 1847 yılında Chelius'tur (2). Bilroth ve Park, dil kanserlerinde lenf bezi rezeksiyonunun önemini vurgulamış, Butlin ise dil kanserlerinde lenf bezlerinin klinik olarak tutulu olmadığı durumlarda da elektif boyun diseksiyonu (EBD) yapılmasının gerekliliği üzerinde durmuştur (1,3). Sonuç olarak boyunda klinik metastaz saptandığında primer tedavi olarak cerrahi tedavi tercih edilecekse boyun diseksiyonunun gerekliliği genel kabul gören bir durumdur. Klinik olarak boyunda metastaz bulunmayan (kNo) olgularda ise EBD ve takip olmak üzere iki farklı seçenek söz konusudur. Metastatik lenf bezlerinin değerlendirilmesinde tek başına palpasyonun yeterli olmadığı ve sadece palpasyon ile yapılan boyun değerlendirmelerinde okült metastazların %30 dolayında olduğu bilinmektedir (4). Bu nedenle güncel tedavi kılavuzlarında BBK'nde en önemli prognostik faktör olan boyunevrelendirilmesinde bilgisayarlıtomografi(BT)veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tetkiklerinden en az birinin kullanılması kesin olarak önerilmektedir (5). Kesitsel görüntüleme yöntemleri ile lenf bezi metastazlarının değerlendirilmesinde, lenf bezinin boyutu ve longitudinal boyutunun transvers boyutuna oranı en sık kullanılan kriterlerdir. Lenf bezlerinin şekli, kontrastlanma özellikleri ve konglomerasyon göstermesi ise metastaz değerlendirmesinde kullanılan ikincil kriterlerdir (6). Ancak günümüz kesitsel görüntüleme olanakları ile bile belirgin olarak büyümemiş, santral nekroz ve ekstrasüler yayılım göstermeyen metastatik lenf nodlarının, reaktif lenf nodlarından ayrılması güçlük arz etmektedir. BT ve MRG ile lenf bezlerinin değerlendirilmesinde tümörün boyutu, lenf bezinde santral nekroz olup olmaması ve kontrastlanma özellikleri gibi çeşitli parametrelere bağlı olarak yalancı negatiflik oranları %10-30 oranlarındadır (7).

Tedavi planına dahil edilmeyen boyun metastazları hastalık kontrolünü olumsuz yönde etkileyen en önemli prognostik faktör olduğundan, okült metastaz riski %15-20'nin üzerinde olan tümörlerde EBD yapılması önerilmektedir. Okült metastaz olasılığının %20-30 olması nedeni ile erken evre oral kavite kanserlerinde EBD yapılması güncel tedavi kılavuzlarında kuvvetli öneri olarak yer almaktadır (5,8). Boyun hastalığının kontrol altına alınabilmesi için erken evre glottik larenks ve erken evre alt dudak kanserleri dışında kalan BBK'sinde EBD altın standart tedavi yöntemi olmakla birlikte, bu uygulama erken evre kanserlerde hastaların %70'ine gereğinden daha geniş kapsamlı cerrahi yapılmasına neden olmaktadır. Boyun diseksiyonlarının gelişim

süreci içinde cerrahiye bağlı morbiditeleri azaltmak için normal anatomik yapıların korunduğu fonksiyonel boyun diseksiyonları ve tümörün yerleşimine göre sadece potansiyel metastaz bölgelerine odaklı selektif boyun diseksiyonları artan oranda kullanılmaya başlamıştır. Cerrahi tekniklerdeki gelişmelerle komplikasyon oranları azaltılmış olmakla birlikte, boyun diseksiyonlarının halen omuz fonksiyonları başta olmak üzere, çeşitli potansiyel morbiditeleri bulunmaktadır (9). Bu nedenle son yıllarda okült metastazların daha yüksek duyarlık oranlarında saptanarak gereksiz boyun diseksiyonlarından kaçınılması ve potansiyel morbiditelerin önlenmesine yönelik çalışmalar giderek ağırlık kazanmıştır. Bu kapsamda nükleer tıp görüntüleme yöntemlerinden pozitron emisyon tomografisi (PET) ve sentinel lenf nodu (SLN) biyopsisi tekniklerini konu alan çeşitli araştırmalar bulunmaktadır. Bu derlemede bu tetkiklerden malign melanom ve meme kanserlerinde yaygın olarak kullanılan SLN biyopsisinin (SLNB) BBK'deki güncel yeri üzerinde durulacaktır.

Baş Boyun Kanserlerinde Sentinel Lenf Bezi Biyopsisinin Gelişim Süreci

Melanomlar ve meme kanserlerinde başarı ile kullanılan SLNB son 10 yılda BBK'de de artan oranda çalışmanın ilgi konusu olmuştur. Tümör yatağından boyuna doğru olan lenf akımı, lenfatik kanallar ve komşu lenf bezleri yoluyla periferden santrale doğru bir seyir izlemektedir. Tümör yatağına verilen radyoizotop ve boyalı maddenin lenfatik akım ile taşınması tümörün metastaz yapma olasılığı olan birincil lenf bez(ler)inin tanınmasına ve SLNB yapılarak detaylı histopatolojik tetkiklerinin gerçekleştirilmesine olanak tanımaktadır (10). Teorik olarak SLNB'de metastaz saptanmadığı durumlarda SLN'yi izleyen ikincil lenfatik direnaj bölgelerinde metastaz saptanma olasılığı daha düşüktür. Böylelikle okült metastazların erken dönemde saptanması, boyun evrelemesinin doğru yapılarak gerekli olgularda tedavi kapsamına boyun lenfatiklerinin dahil edilmesi, SLNB'de metastaz saptanmayan olgularda ise boyuna yönelik gereksiz tedavilerden kaçınılması morbiditelerin önlenmesi amaçlanmaktadır. Uygulama kolaylığı nedeniyle en fazla oral kavite tümörlerinde kullanım alanı bulan SLNB'nin boyun metastazlarını saptamadaki doğruluk oranının %95 dolaylarında bulunması BBK'de bu yöneme yönelik ilginin gün geçtikçe artmasına neden olmuştur (11).

BBK'de ilk başarılı SLNB uygulaması Alex ve Krag tarafından 1996 yılında supraglottik larenks karsinomlu

bir hasta üzerinde yapılmıştır (12). Bilchik ve ark. 1998 yılında beş BBK hastasının üçünde SLNB ile lenf bezi tutulumunu doğrulukla göstermişlerdir (13). SLNB'de kullanılacak teknik de farklı tartışmalara konu olmuş ve çeşitli aşamalardan geçmiştir (14). Mavi isosulfan boyası kullanılarak yapılan ilk çalışmalarda SLN'yi tanımlayabilmek mümkün olmamıştır (15,16). SLN'nin tanıma oranlarının düşük olması çeşitli hipotezlerle açıklanmaya çalışılmıştır. İdrarın hızlı şekilde mavi renk alması boya maddesinin mukozal lenfatiklerden sistemik dolaşıma hızla geçerek SLN'nin tanınmamasına neden olduğu öne sürülmüştür. Diğer bir açıklama da enjeksiyon esnasında yaratılan doku gerginliği nedeni ile kullanılan boya maddesi veya radyoizotopun 0,5 mL miktarını geçmeyip yetersiz kalması şeklinde olmuştur. İlk çalışmalardan çıkarılan sonuç mukozayı direne eden lenfatiklerin dermal direnaji sağlayan lenfatiklerden niteliksel olarak farklı olduğu şeklinde olmuştur (17). Daha sonra boya maddesi, lenfosintigrafisi ve el probunun farklı kombinasyonları ile 62 BBK'li hasta üzerinde yapılan dört farklı çalışmada SLN saptanma oranının %90-100 arasında bulunması ve SLNB sonucu yapılan histopatolojik değerlendirmelerin doğruluk oranlarının da %97-100 arasında saptanması üzerine SLNB ümit veren bir tetkik yöntemi olarak BBK'de artan oranda çalışma yapılmasına neden olmuştur (16,18,19,20).

Ekstremitelerden farklı olarak gövde ve baş boyunun lenfatik direnaji daha fazla değişkenlik göstermektedir. BBK üzerinde SLNB ile ilgili yapılan çalışmalarda boyunda farklı bölgelerde iki veya daha fazla sayıda SLN bulunabileceği gösterilmiştir. Ayrıca boyun lenfatik sisteminin farklılığı ve bireysel değişkenlikleri nedeni ile tahmin edilebilen lenfatik bölgeler dışındaki bölgelere de lenfatik direnajın olabileceği gösterilmiştir (17). Melanomlarla ilgili yapılan bir çalışmada EBD'lerin sadece anatomik lenf direnaj bölgeleri gözetilerek yapılması durumunda %60 olasılıkla yanlış yönlendirmeye neden olabileceği saptanmış olup, bu çalışma da BBK'nde lenfosintigrafisi ve SLNB'nin önemini desteklemektedir (21).

Shoab ve ark. 1999 yılında SLNB'nin pre-operatif lenfosintigrafisi, intraoperatif mavi boya ve gama probun birlikte kullanılarak yapılmasının önemine değinmişlerdir (16). Glasgow'da 2001 yılında yapılan 1. Uluslararası Baş Boyun Mukozal Kanserleri SLNB Toplantısı'nda yılda 10'un üzerinde SLNB yapılan merkezlerde sonuçların belirgin olarak daha iyi olduğu, SLN tespit edilme oranının %98, duyarlılığının da %90 oranında olduğu bildirilmiştir (22). Yapılan ikinci uluslararası baş boyun mukozal kanserleri SLNB toplantısında ise preoperatif lenfosintigrafisi ve

intraoperatif el probu kullanılarak 20 merkezde 397 baş boyun hastası üzerinde yapılan çalışma sonucunda SLN tespit edilme oranı ortalama %97 (%90-100) ve negatif öngörü değeri ortalaması da %96 (%88-100) olarak bildirilmiştir (23).

Sentinel Lenf Nodu Sintigrafisi Tekniği

BBK'de SLN saptanması iki aşamada gerçekleştirilir:

1. Sentinel lenfosintigrafisi (LSG): Operasyon öncesi dinamik ve statik görüntülemelerle SLN/nodlarının tespit edilmesi ve mümkünse deri üzerinde işaretlenmesi,
2. Operasyon sırasında gama prob yardımıyla lenf nodlarının bulunması, diseksiyonu ve histopatolojik inceleme için örneklemedir.

Oral ve orofarengeal epidermoid karsinomlu hastalarda SLN değerlendirmesinde, sintigrafik çalışma için gerekli enjeksiyon nükleer tıp hekimi eşliğinde kulak burun boğaz hekimi tarafından Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda yapılır. LSG'nin cerrahiden önceki 24 saat içinde, tercihen cerrahi planlanan günün sabahında yapılması gereklidir. LSG için en sık kullanılan radyofarmasötik ajan Tc-99m işaretli nanokolloiddir. Nanokolloidin ortalama partikül büyüklüğü 8-30 nm arasında değişir, enjeksiyondan sonra dakikalar içinde SLN makrofajları tarafından fagosite edilerek tutulur ve gün içinde cerrahiye izin verecek şekilde lenf nodunda retansiyon gösterir. Nanokolloidin rhenium sulfid kolloid (Nanocis, IBA: Ortalama partikül büyüklüğü: 25-35 nm) ve human serum kolloidi (Nanocoll, GE: Partikül büyüklüğü 8-30 nm) olarak değişik firmalar tarafından geliştirilmiş farklı formları mevcuttur. Tc-99m nanokolloidin intradermal ve subkutanöz enjeksiyonlarında ilaç etkileşimi bulunmamaktadır. Nadir olarak insan serum kolloidi kullanıldığında allerjik reaksiyonlar bildirilmiştir. Allerjik reaksiyon olasılığı çok düşük olsa da olası allerjik reaksiyon açısından gerekli önlemler alınmalıdır. Radyoaktivite miktarı cerrahi aynı gün içinde planlandysa 15 MBq (0,4 mCi), ertesi gün içinde planlandysa 120 MBq (3,2 mCi) olarak önerilmektedir (24,25,26). Bu dozlardaki amaç operasyon sırasında SLN'da en az 10 Mbq'luk (0,2 mCi) radyoaktivite ulaşmaktır. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda radyofarmasötik 0,2-0,4 mL'de 150-200 µCi'lik enjektörlerde hazırlanıp ve LSG operasyon sabahı gerçekleştirilmekte olup bu sintigrafik çalışmada gerek hastanın (etkin doz: 0,2 mSv) gerekse ekibin (<1 mSv) maruz kaldığı radyasyon doz oranları çok düşük olmaktadır.

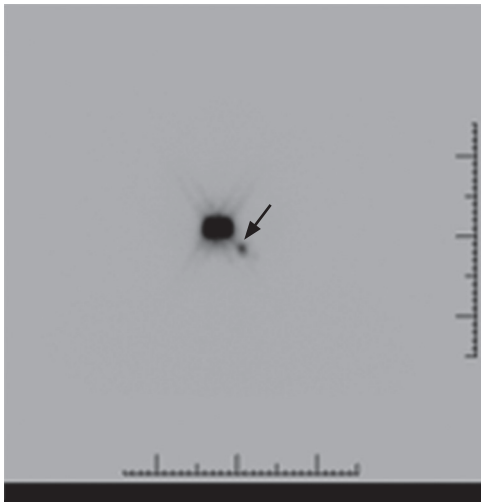
LSG öncesi özel bir hasta hazırlığına gerek bulunmamaktadır. Hastanın yapılacak tetkik ile ilgili

bilgilendirilmesi gereklidir. Tuberkülin enjektörü içinde düşük volüm içinde hazırlanmış ve tümörün büyüklüğüne göre 2 veya 4 eşit doza bölünmüş radyofarmasötik, tümör veya tümör skarı çevresine tercihan tümör veya tümör skarından 0,1-0,5 cm yakınlıkta, 2 veya 4 enjeksiyonla 3, 6, 9 ve 12 saat yönlerinde submukozal olarak enjekte edilir. Kas içinde yerleşmiş lezyonlar için (örneğin; dil lezyonları) enjeksiyon tümörün derinliğine göre ayarlanmalıdır. Enjeksiyon sonrası, hastanın ağzını su ile çalkalaması oral kavitede bulunan aktivitenin temizlenmesi açısından gereklidir. Resim 1'de Dokuz Eylül Üniversitesi'nde dudak kanserli hastaya ait LSG için yapılan enjeksiyon görülmektedir.

Görüntüleme, enjeksiyonun ardından dinamik görüntüleme şeklinde başlar. Yirmi-otuz dakikalık (her frame 20 sn), 64X64 veya 128X128 matriksde dinamik görüntüler alınır. Dinamik görüntüleme, tümörün direnaj paternini izlemek ve SLN ve nodlarını ayırt etmek açısından yararlıdır. Sintigrafik çalışmanın çift başlı



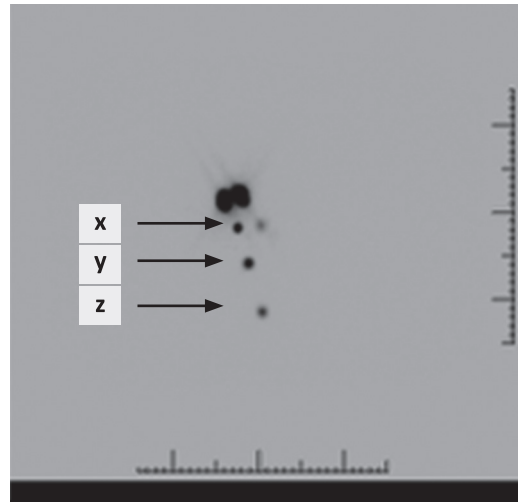
Resim 1. Dudak kanserli bir hastada peritümöral radyofarmasötik enjeksiyonu



Resim 2A. Statik görüntüleme sol servikal 2. bölgedeki sentinel lenf nodu (ok)

kameralarla yapılması ve anterior ve lateral görüntülerin elde edilmesi önerilir. Statik görüntüler (300 sn, 256X256 matrikste) sentinel nodun görüntülenmesi sağlayacak şekilde düzenli aralıklarla 2 veya 4 saate kadar elde edilebilir (Resim 2A). Statik görüntüler üzerinde cerrahi grubun lenf nodlarının lokalizasyonuna hakim olabilmesi amacıyla anatomik olarak belirleyici alanlara (çene, krikoid kırık ve sternal çentik vb.) işaretler konulması önemlidir. Resim 2B'de yapılan SLN ve işaretlemeye ait görüntüler izlenmektedir. Tek foton emisyon tomografisi (SPECT)/BT olan merkezlerde bu görüntüleme tekniğinin kullanılması sentinel nod veya nodlarının lokalizasyonun belirlenmesindeki doğruluğu artırmaktadır (27,28). SPECT görüntüleme parametreleri şu şekilde olabilir: 128X128 matriks, 180 derece anterior rotasyon, her projeksiyon için 20-25 sn olmak üzere 3°'lik açı ile veya her kamera başı için 30'ar sn'lik 60 görüntü ve 4,42 mm'lik kesit kalınlığı ile elde olunur. SPECT/BT görüntülemenin, planar görüntüleme tekniklerine göre %30-47 hastada SLN'yi göstermekte ve lokalizasyonunu doğru tespit etmekte daha yararlı olduğu bildirilmektedir. Ancak anterior, lateral ve oblik pozlarda yapılan planar görüntülemenin de SPECT görüntüleme kadar etkin olduğunu savunan araştırmacılar da bulunmaktadır (29,30).

SLN genellikle radyofarmasötüğün enjeksiyonundan sonra 15-60 dakika içinde saptanır. SLN tespit edilememesi enjeksiyon tekniğinin doğru yapıldığı ve SLN'nin enjeksiyon alanına yakınlığı ile ilgili olabilir. SLN metastatik tümör ile tam olarak dolmuşsa, radyofarmasötüğü fagosite edecek normal hücre miktarı ve buna bağlı olarak radyoaktivite tutulumu azalacağından SLN statik görüntülemeye saptanamaz.



Resim 2B. Aynı hastanın işaretli görüntüsü
x: Mandibula alt ucu, y: Krikoid çentik, z: Sternal çentik

LSG sonrası ameliyathanede gama prob ile steril koşulda SLN tespit edilir. Bunun için öncelikle transkutanöz olarak enjeksiyon alanına yakın bölgeden başlayarak deriye dik olacak şekilde tutulan gama prob ile boyun taranır. Boyun üzerine konan işaretler ve LSG görüntülerinin de lokalizasyonu yardımı ile gama probun işaret ettiği lenf nodları diseke edilir. SLN'den gelen aktivite oranı zemin aktivitenin genellikle 100-1000 katı daha fazla olmakla birlikte bazı SLN'lerinde sayımın az olabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır. Diseksiyon sonrası en yüksek sayımın alındığı lenf bezi SLN1, ikinci yükseklikte aktiviteye sahip lenf bezi SLN2 şeklinde devam edilerek isimlendirme yapılır. Bu şekilde isimlendirilen lenf bezlerinin herhangi birinde metastaz bulunabilir. Diseke edilen her lenf bezinin hastadan uzak bir şekilde (hastadan gelen radyoaktivitenin sayıma olan etkisinden arındırılması için) gama prob ile sayımının yapılması ve radyoaktivite barındıran tüm lenf bezlerinin SLN gibi işleme tabi tutulması önerilir. Lenf nodları eksize edildikten sonra boyunda sayımın 8-10 cps'i aşmaması (gama probun pozisyonu enjeksiyon alanından uzağa doğru yönlendirilmelidir) beklenir. Primer tümörün ağız tabanı ve veya dilde olduğu durumlarda, sentinel nodun yakınlığına bağlı olarak düzey 1 lenf nodları enjeksiyon alanından gelen aktivite ile maskelenebilir. LSG'de bilateral lenf drenajı görülürse her iki boyun bölgesindeki lenf bezlerinin de eksizyonu önerilir.

Larenks kanserlerinde de SLN çalışmaları yapılmakla birlikte, bu konuda yayımlanmış bir uzlaşma kılavuzu bulunmamaktadır. Flach ve ark. tarafından total larenjektomi ve EBD yapılacak klinik NO (kNO) primer ve rekürren larenks kanserli hastalarda yapılan bir çalışmada SLN saptanma oranları bildirilmiştir (31). Bu çalışmada, larenjektomi öncesi operasyon koşullarında tümör etrafına 4 alandan radyofarmasötik enjeksiyonu yapıldıktan sonra larenjektomi ve EBD yapıp diseke edilen lenf bezlerinin gama prob ile aktiveleri ölçülmüş ve SLN tespitine çalışılmıştır. Her 10 sn için 15 sayım veren ve 10 sn'de en yüksek sayım veren lenf nodunun aktivitesinden %10 daha fazla sayım veren lenf nodları SLN olarak kabul edilmiştir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre hastalarda SLN %68,4 oranında başarılı olarak saptanmıştır. SLN saptanma oranı daha önce boyuna tedavi uygulanmamış hastalarda uygulananlara göre daha yüksek bulunmuştur (%92,3'e karşı %16,7). Araştırmacılar, uyguladıkları tekniğin boyuna tedavi uygulanmamış hastalarda %80 duyarlılık ve %87,5'lik bir negatif öngörü değerine ulaştığını ve bunun da literatürde yayınlanan benzer çalışmalarla kıyaslanabilir olduğunu bildirmişlerdir. Tanımlanan yöntemle SLN

çalışmasının güvenilir olabilmesi için operasyon sırasında SLN'nin histopatolojik değerlendirilmesinin doğru olarak yapılması gereklidir (31).

SLN'nin patolojik incelemesinde mikrometastazlar ve izole Tümör Hücreleri (İTH)'nin saptanabilmesi için seri kesit alınması, polimeraz zincir reaksiyonu gibi moleküler tekniklerin kullanılması ve sitokeratin belirteçler kullanılarak immünohistokimyasal çalışmaların yapılması yöntemin duyarlılığını artırmaktadır (23,32). Patolojik seri kesitlerin 150 µm aralıklarla yapılması ve pansitokeratin immünohistokimyasal boyaların kullanılması ile rutin boyalı preparatlara göre %20 oranında daha fazla metastatik lenf bezinin saptanabildiği belirtilmiştir (33).

Baş Boyun Kanserlerinde Sentinel Lenf Bezi Biyopsisinin Güncel Yeri

BBK'de kullanılan tanısal yöntemlerle ilgili yapılmış 73 çalışmanın incelendiği bir metaanalizde BT, MRG, PET, ultrasonografi eşliğinde ince iğne aspirasyon biyopsisi ve SLNB'nin duyarlılık oranları sırasıyla %47,0; %56,6; %48,3; %56,4 ve %84,9 olarak saptanmıştır. Çalışma sonuçlarında okült metastazların en yüksek duyarlılık ile saptandığı tanı yöntemi kombinasyonu BT veya MRG ile birlikte yapılan SLNB olarak bulunmuştur (34).

T1/T2 kNo oral kavite ve orofarenks epidermoid karsinomlu 134 hastanın dahil edildiği çok merkezli bir çalışmada 79 hastada boyun evrelemesinde SLNB kullanılmış ve elde edilen sonuçlara göre 55 hastaya boyun diseksiyonu uygulanmıştır. Bu çalışmada SLN tespit edilme oranı %93 olarak saptanmış ve SLNB 42 olgunun (%34) kNo'dan pN1 evresine evre atlamasına neden olmuştur. Ağız tabanı kanserlerinde SLN tespit edilme ve duyarlılık oranları sırası ile %86 ve %80 olarak saptanırken, diğer bölgeler için bu oranlar %97 ve %100 olarak bulunmuştur (35). Bu farklılığa neden olan temel faktörler uygun maskeleme yazılım programları ve kurşun tabakalar kullanılmasına karşın ağız tabanının lenfatik bölgelere yakınlığı sonucu SLN'nin tanınması ve eksizyonundaki zorluklar olarak belirtilmiştir (14).

Erken evre oral kavite karsinomları ile ilgili 27 araştırma ve 511 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada SLN'de metastaz saptanan hastalara yapılan boyun diseksiyonları sonucu hastaların %31'inde SLN dışındaki lenf bezlerinde de metastaz saptanmıştır (36). Bu konuda kurumumuzda Kulak Burun Boğaz ve Nükleer Tıp Anabilim Daları tarafından oral kavite kanserlerinde SLNB ve dual faz F-18 PET-BT'nin birlikte kullanımı ile yapılmış bir çalışmada F-18 florodeoksiglukoz (FDG)

PET ile geç fazda elde edilen görüntülemelerde erken fazda elde edilen görüntüleme göre FDG tutulumunun daha yoğun olduğu ve F-18 PET-BT ile elde edilen geç görüntülemelerin SLNB'de atlanabilecek metastazları saptamada ek katkı sağlayabilecek duyarlı bir yöntem olduğu bulunmuştur (37). Dokuz farklı çalışmadan elde edilen sonuçların değerlendirildiği bir çalışmada SLN'deki metastatik tutulum İTH, mikro ve makrometastaz olarak sınıflandığında SLN dışındaki lenf bezlerinde ek metastaz görülme olasılığı sırası ile %13, %20 ve %40 olarak bulunmuştur. SLN dışındaki lenf bezlerinde metastaz görülme olasılığının; birden çok SLN'de metastaz görüldüğünde tek SLN'de görülmesine göre (%29'a karşı %24), SLN'de metastaz varlığında, metastaz bulunmamasına göre (%40'a karşı %19) ve çıkarılan toplam SLN içindeki metastatik lenf bezi oranının %50'nin üzerinde olması durumunda, %50'nin altında olmasına göre (%38'e karşı %19) daha fazla olduğu bulunmuştur. Bu bulgulardan yola çıkarak SLN metastazlarının İTH, mikro ve makrometastaz olarak sınıflandırılmasının SLN dışındaki lenf bezlerinde metastazı saptamadaki önemi vurgulanmış; ancak İTH görülen hastalarda da SLN dışında metastaz saptanma olasılığının %13 dolayında olması nedeni ile SLN metastazı saptanan tüm hastalara boyun diseksiyonu yapılmasının halen gerekli olduğu belirtilmiştir (36).

Erken evre kT1-2N0 oral kavite kanserli 66 çalışma ve 3566 hastayı kapsayan bir metaanalizde SLN saptanma oranı %96,3, duyarlılığı %87, negatif öngörü değeri %94 olarak saptanmış ve grup içi analizlerde immünohistokimyal yöntemlerle yapılan değerlendirmelerde standart patolojik incelemelere göre metastazların saptanmasındaki duyarlılık oranlarında istatistiksel anlamlı artış (%88'e karşı %77) olduğu bulunmuştur (38).

Oral kavite kanserlerine göre SLNB uygulaması ile ilgili nispeten daha az çalışma bulunan larenks kanserleri açısından bakıldığında da 50 N0 olgunun boyun diseksiyonu spesmenlerinde yapılan bir çalışmada 8 olguda (%16) SLNB ile gerçek pozitif (pN+), 41 olguda (%82) gerçek negatif (pN0) sonuç elde edildiği bulunmuştur. Yalancı negatif sonuç elde edilen orofarenks kanserli bir olguda (%2) ise SLN'ye komşu lenf bezlerinden birinde lenf bezinde metastaz saptanmıştır. Sonuç olarak yalancı negatiflik oranının düşük olması nedeni ile SLNB'nin T1-2 glottik/supraglottik karsinomlar ve T3 glottik karsinomlarda güvenilir olduğu ancak tümörün kaudal ucuna yönelik yapılacak değerlendirmelerin her zaman kolay olmadığı, gama prob kılavuzluğunda en yüksek radyoaktivite içeren 2-3 lenf bezi ve çevre yumuşak

dokusunun çıkarılması ile yapılacak çok merkezli çalışmaların boyun diseksiyonlarının kapsamının daha fazla daraltılıp daraltılamayacağı yönünde bilgi verebileceği belirtilmiştir (39).

Fonksiyonel ve kozmetik sonuçlar açısından değerlendirildiğinde de SLNB hastalarının sonuçlarının EBD yapılan hastalara göre omuz fonksiyonları, morbidite, skar boyutu ve post operatif hematoma görülme olasılığı açısından istatistiksel olarak daha iyi olduğu, lenfödem açısından yapılan değerlendirmede ise her iki grup arasında istatistiksel farklılık bulunmadığı saptanmıştır (40,41). Ayrıca SLNB yapılması ile rutin histopatolojik incelemede gözden kaçabilecek metastazların saptanarak evrelemenin daha doğru yapılabileceği ve hastanın tedavi planının daha iyi belirlenerek prognoza olumlu katkı sağlanabileceği belirtilmektedir (42,43,44). Yapılan bir başka metaanalizde BBK'de SLNB ile okült metastaz saptanma oranı %31 olarak bulunmuş olup, bu oran daha önce cerrahi serilerde %33 olarak bildirilmiş okült metastaz oranı ile uyumludur (45,46). SLNB'de metastaz saptanmaması durumunda, primer tümör özellikleri açısından da ek negatif prognostik özelliklerin bulunmaması durumunda, adjuvant radyoterapi/kemoterapi tedavilerinin olası ikinci primer tümörler için kullanılabilmesi sağlanarak hastaların gereksiz yere mukozit, disfaji, odinofaji ve kserostomi gibi yan etkilere maruz kalmalarının önlenebileceği ve SLNB'nin hastaların hayat kalitelerine olumlu katkı sağlanabileceği düşünülmektedir (10,45).

Sonuç

BBK'de prognozu belirleyen en önemli faktörlerden biri lenf bezlerinde metastaz varlığıdır. kN(+) hastalarda terapötik boyun diseksiyonlarının sağaltım ve evrelemedeki yeri genel kabul görmektedir. kN0 hastaların yönetimi ise daha tartışmalı olup bu hasta grubunda da okült metastazların %15-20'nin üzerinde olması nedeni ile genellikle boyunun elektif olarak tedavi edilmesi önerilmektedir. Boyundaki non lenfatik yapıların korunması ve metastaz açısından riskli boyun bölgeleri dışındaki bölgelerin diseksiyona dahil edilmemesi ile EBD'lerinin morbiditesi geçmişe göre azaltılmış olsa da günümüzde de boyun diseksiyonlarına bağlı omuz fonksiyonlarında geçici/kalıcı bozulmalar ve kozmetik sorunlar gibi çeşitli morbiditeler görülebilmektedir. Henüz standart uygulama haline gelmiş olmasa da deneyimli merkezlerde yapılmış çeşitli çalışmalarda güvenilirliği kanıtlanmış SLNB uygulamasının okült metastaz bulunmayan BBK'li erken evre kN0 hastaların

%65-70'inin daha geniş boyun diseksiyonlarına bağlı morbiditelerden korunmalarını ve bir grup hastada da rutin patolojik inceleme esnasında atlanabilecek metastazların saptanıp hastaların gerekli adjuvant tedavilere yönlendirilmelerini sağlayabilecektir. SLNB uygulamasının, yüksek hacimli baş boyun cerrahilerinin yapıldığı preoperatif lenfosintigrafi ve intraoperatif gama-prob gibi özel teknik ekipmanlara sahip kurumlarda, giderek artan oranda günlük pratikte yer alması tedavilerin daha odaklı yapılmasını ve tedavi morbiditelerinin azaltılmasını sağlayabilecektir.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

- Erişen L, Yerci Ö, Yalçınkaya U, Koçer N, Albayram S, Engin K, Aran M, Öz F. Baş boyun kanserlerinde boyun yaklaşım. In: Baş Boyun Kanserleri. Birinci baskı. Editörler Erişen L, Engin K. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti. sayfa 437-502.
- Shah JP. Hayes Martin lecture. The making of a specialty. Am J Surg 1998;176:398-403.
- Ferlito A, Gavilán J, Buckley JG, Shaha AR, Miodoński AJ, Rinaldo A. Functional neck dissection: Fact and fiction. Head Neck 2001;23:804-808.
- van den Brekel MW, Castelijns JA, Stel HV, Golding RP, Meyer CJ, Snow GB. Modern imaging techniques and ultrasound-guided aspiration cytology for the assessment of neck node metastases: a prospective comparative study. Eur Arch Otorhinolaryngol 1993;250:11-17.
- Paleri V, Urbano TG, Mehanna H, et al. Management of neck metastases in head and neck cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. J Laryngol Otol 2016;130:S161-S169.
- Mack MG, Rieger J, Baghi M, Bisdas S, Vogl TJ. Cervical lymph nodes. Eur J Radiol 2008;66:493-500.
- van den Brekel MW, Stel HV, Castelijns JA, et al. Cervical lymph node metastasis: assessment of radiologic criteria. Radiology 1990;177:379-384.
- Ross GL, Soutar DS, MacDonald DG, Shoaib T, Camilleri IG, Robertson AG. Improved staging of cervical metastases in clinically node-negative patients with head and neck squamous cell carcinoma. Ann Surg Oncol 2004;11:213-218.
- Birinci Y, Genc A, Ecevit MC, et al. Spinal Accessory Nerve Monitoring and Clinical Outcome Results of Nerve-Sparing Neck Dissections. Otolaryngol Head Neck Surg 2014;151:253-259.
- Sharma D, Koshy G, Grover S, Sharma B. Sentinel Lymph Node Biopsy: A new approach in the management of head and neck cancers. Sultan Qaboos Univ Med J 2017;17:e3-e10.
- Noguti J, De Moura CF, De Jesus GP, et al. Metastasis from oral cancer: an overview. Cancer Genomics Proteomics 2012;9:329-335.
- Alex JC, Krag DN. The gamma-probe-guided resection of radiolabeled primary lymph nodes. Surg Oncol Clin N Am 1996;5:33-41.
- Bilchik AJ, Giuliano A, Essner R, et al. Universal application of intraoperative lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy in solid neoplasms. Cancer J Sci Am 1998;4:351-358.
- Calabrese L, Bruschini R, Ansarin M, et al. Role of sentinel lymph node biopsy in oral cancer. Acta Otorhinolaryngol Ital 2006;26:345-349.
- Pitman KT, Johnson JT, Edington H, et al. Lymphatic mapping with isosulfan blue dye in squamous cell carcinoma of the head and neck. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1998;124:790-793.
- Shoaib T, Soutar DS, Prosser JE, et al. A suggested method for sentinel node biopsy in squamous cell carcinoma of the head and neck. Head Neck 1999;21:728-733.
- Pitman KT, Johnson JT, Brown ML, Myers EN. Sentinel lymph node biopsy in head and neck squamous cell carcinoma. Laryngoscope 2002;112:2101-2113.
- Taylor RJ, Wahl RL, Sharma PK, et al. Sentinel node localization in oral cavity and oropharynx squamous cell cancer. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2001;127:970-974.
- Alex JC, Sasaki CT, Krag DN, Wenig B, Pyle PB. Sentinel lymph node radiolocalization in head and neck squamous cell carcinoma. Laryngoscope 2000;110:198-203.
- Zitsch RP, Todd DW, Renner GJ, Singh A. Intraoperative radiolymphoscintigraphy for detection of occult nodal metastasis in patients with head and neck squamous cell carcinoma. Otolaryngol Head Neck Surg 2000;122:662-666.
- Norman J, Cruse CW, Espinosa C, et al. Redefinition of cutaneous lymphatic drainage with the use of lymphoscintigraphy for malignant melanoma. Am J Surg 1991;162:432-437.
- Ross GL, Shoaib T, Soutar DS, et al. The First International Conference on Sentinel Node Biopsy in Mucosal Head and Neck Cancer and adoption of a multicenter trial protocol. Ann Surg Oncol 2002;9:406-410.
- Stoeckli SJ, Pfaltz M, Ross GL, et al. The second international conference on sentinel node biopsy in mucosal head and neck cancer. Ann Surg Oncol 2005;12:919-924.
- Alkureishi LW, Burak Z, Alvarez JA, et al. Joint practice guidelines for radionuclide lymphoscintigraphy for sentinel node localization in oral/oropharyngeal squamous cell carcinoma. Ann Surg Oncol 2009;16:3190-3210.
- Garrel R, Poissonnet G, Temam S, Dolivet G, Fakhry N, de Raucourt D. Review of sentinel node procedure in cN0 head and neck squamous cell carcinomas. Guidelines from the

- French evaluation cooperative subgroup of GETTEC. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* 2017;134:89-93.
26. Schilling C, Stoeckli SJ, Haerle SK, et al. Sentinel European Node Trial (SENT): 3-year results of sentinel node biopsy in oral cancer. *Eur J Cancer* 2015;51:2777-2784.
 27. Daisne JF, Installé J, Bihin B, et al. SPECT/CT lymphoscintigraphy of sentinel node(s) for superselective prophylactic irradiation of the neck in cN0 head and neck cancer patients: a prospective phase I feasibility study. *Radiat Oncol* 2014;28;9:121.
 28. Chandra P, Dhake S, Shah S, Agrawal A, Purandare N, Rangarajan V. Comparison of SPECT/CT and Planar Lymphoscintigraphy in Sentinel Node Biopsies of Oral Cavity Squamous Cell Carcinomas. *Indian J Nucl Med* 2017;32:98-102.
 29. Haerle SK, Hany TF, Strobel K, Sidler D, Stoeckli SJ. Is there an additional value of SPECT/CT over planar lymphoscintigraphy for sentinel node mapping in oral/oropharyngeal squamous cell carcinoma? *Ann Surg Oncol* 2009;16:3118-3124.
 30. Thomsen JB, Sørensen JA, Grupe P, Krogdahl A. Sentinel lymph node biopsy in oral cancer: validation of technique and clinical implications of added oblique planar lymphoscintigraphy and/or tomography. *Acta Radiol* 2005;46:569-575.
 31. Flach GB, Bloemena E, van Schie A, et al. Sentinel node identification in laryngeal cancer: Feasible in primary cancer with previously untreated neck. *Oral Oncol* 2013;49:165-168.
 32. Alkureishi LW, Ross GL, MacDonald DG, et al. Sentinel node in head and neck cancer: use of size criterion to upstage the no neck in head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2007;29:95-103.
 33. Sloan P. Head and neck sentinel lymph node biopsy: current state of the art. *Head Neck Pathol* 2009;3:231-237.
 34. Liao LJ, Hsu WL, Wang CT, Lo WC, Lai MS. Analysis of sentinel node biopsy combined with other diagnostic tools in staging cN0 head and neck cancer: A diagnostic meta-analysis. *Head Neck* 2016;38:628-634.
 35. Ross GL, Soutar DS, Gordon MacDonald D, et al. Sentinel node biopsy in head and neck cancer: preliminary results of a multicenter trial. *Ann Surg Oncol* 2004;11:690-696.
 36. Den Toom IJ, Bloemena E, van Weert S, Karagozoglu KH, Hoekstra OS, de Bree R. Additional non-sentinel lymph node metastases in early oral cancer patients with positive sentinel lymph nodes. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2017;274:961-968.
 37. Sürücü E, Polack BD, Demir Y, et al. Dual-phase F-18 FDG PET-CT in staging and lymphoscintigraphy for detection of sentinel lymph nodes in oral cavity cancers. *Clin Imaging* 2015;39:781-786.
 38. Liu M, Wang SJ, Yang X, Peng H. Diagnostic Efficacy of Sentinel Lymph Node Biopsy in Early Oral Squamous Cell Carcinoma: A Meta-Analysis of 66 Studies. *PLoS One* 2017;12:e0170322.
 39. Werner JA, Dünne AA, Ramaswamy A, et al. Sentinel node detection in N0 cancer of the pharynx and larynx. *Br J Cancer* 2002;87:711-715.
 40. Murer K, Huber GF, Haile SR, Stoeckli SJ. Comparison of morbidity between sentinel node biopsy and elective neck dissection for treatment of the n0 neck in patients with oral squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2011;33:1260-1264.
 41. Hernando J, Villarreal P, Alvarez-Marcos F, Gallego L, García-Consuegra L, Junquera L. Comparison of related complications: sentinel node biopsy versus elective neck dissection. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2014;43:1307-1312.
 42. Alkureishi LW, Ross GL, Shoaib T, et al. Sentinel node biopsy in head and neck squamous cell cancer: 5-year follow-up of a European multicenter trial. *Ann Surg Oncol* 2010;17:2459-2464.
 43. Kapoor C, Vaidya S, Wadhwan V, Malik S. Lymph node metastasis: A bearing on prognosis in squamous cell carcinoma. *Indian J Cancer* 2015;52:417-424.
 44. Greenberg JS, El Naggar AK, Mo V, Roberts D, Myers JN. Disparity in pathologic and clinical lymph node staging in oral tongue carcinoma. Implication for therapeutic decision making. *Cancer* 2003;98:508-515.
 45. Shah JP. Patterns of cervical lymph node metastasis from squamous carcinomas of the upper aerodigestive tract. *Am J Surg* 1990;160:405-409.
 46. Thompson CF, St John MA, Lawson G, Grogan T, Elashoff D, Mendelsohn AH. Diagnostic value of sentinel lymph node biopsy in head and neck cancer: a meta-analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2013;270:2115-2122.