

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

**T1-4 N0-3 M0 ORAL KAVİTE KANSERLERİNDE
SENTİNEL LENF NODUNUN SAPTANMASINDA
LENFOSİNTİGRAFI VE DUAL FAZ F-18 FDG
PET-BT'NİN TANISAL DEĞERİ**

**UZMANLIK TEZİ
DR. ERDEM SÜRÜCÜ**

**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR BERNA DEĞİRMENCİ POLACK**

İZMİR-2011

İÇİNDEKİLER

TABLolar LİSTESİ	III
ŞEKİLLER LİSTESİ	V
KISALTMALAR	VII
TEŞEKKÜR	VIII
1.ÖZET	1
2.ABSTRACT	3
3.GİRİŞ	6
4.GENEL BİLGİLER	9
A- BAŞ BOYUN BÖLGESİNİN LENFATİK DRENAJİ.....	9
1- Lenfatik sistem embriyolojisi, histolojisi ve fizyolojisi.....	9
2- Lenfatik sistem anatomisi.....	12
a-) Boyun bölgeleri.....	12
b-) Boyun lenfatik akımı.....	16
B- ORAL KAVİTE KANSERLERİNDE EVRELEME.....	17
C- BOYUN EVRELEMESİNDE KULLANILAN YÖNTEMLER.....	19
D- LENF NODUNDA MALİGNİTE KRİTERLERİ.....	21
E- F-18 FDG (FLOR-18 FLORODEOKSIGLUKOZ) PET-BT.....	22
1- Dedektör ve Kristal Yapıları.....	22
2- PET-BT.....	22
3- F-18 FDG Tutulumunun genel özellikleri.....	23
4- FDG'nin Normal Vücut dağılımı.....	24
5- Standart Uptake değeri (SUV).....	25
F- BAŞ BOYUN KANSERLERİNDE F-18 FDG PET-BT.....	26
1- Evreleme.....	26
2- Nüks.....	27
3- Tedaviye yanıt ve prognoz.....	28
G- BAŞ BOYUN KANSERLERİNDE SENTİNEL LENF NODU SAPTAMA VE PATOLOJİK İNCELEME.....	29
1-SLNB'de kullanılan radyokolloidler.....	30

2- Lenfosintigrafi	33
3- Gama Prob.....	36
4- PET Prob	38
5- Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi (SLNB)	38
5. AMAÇ	43
6. GEREÇ VE YÖNTEM.....	44
A- HASTA GRUBU	44
B- PET/BT PROTOKOLÜ	44
1. F-18 FDG PET-BT görüntüleme protokolü	44
2. PET/BT görüntülerinin semikantitatif ve görsel olarak değerlendirilmesi	44
C- LENFOSİNTİGRAFI PROTOKOLÜ	45
1. Radyokolloid uygulanması ve Görüntüleme	45
2. Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi ve Servikal Disseksiyon	47
3. Patolojik İnceleme	47
4. İstatistiksel Analiz.....	47
7.BULGULAR	47
A- TANIMLAYICI BULGULAR.....	47
1- F-18 FDG PET-BT bulguları.....	48
2- Lenfosintigrafi, gama probe ve SLN biyopsi bulguları	58
8. TARTIŞMA.....	62
9. SONUÇ.....	68
10.KAYNAKLAR.....	69
EK-1. Etik kurul onayı	79

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1:BBK'de metastatik lenf nodlarının tümör yerleşim alanlarına göre dağılımı	16
Tablo 2: PET, USG, MRG, BT sensivite, spesifite ve doğruluğu	21
Tablo 3:BBK hastaların tanı anında PET ve diğer konvensiyonel yöntemlerin özgüllüğü	27
Tablo 4: BBK hastalarda rejyonel metastatik lenf nodu saptanmasında PET ve diğer konvensiyonel yöntemlerin özgüllüğü.....	27
Tablo 5: Rezidü ya da rekürren hastalığın saptanmasında PET ve diğer konvensiyonel yöntemlerin özgüllüğü ve duyarlılığı	28
Tablo 6: Lenfosintigrafide kullanılan radyofarmasötikler.....	30
Tablo 7:1 mCi Tc-99m nanocolloid enjeksiyonundan sonra tüm vücut ve çeşitli organlara verilen radyasyon miktarı	33
Tablo 8: Hastalara ait veriler	48
Tablo 9: Primer tumor alanı ve lenf nodları SUVmax değerleri	49
Tablo 10: Erken ve geç çekimde histopatolojik malign lenf nodlarının T/m oranları.....	50
Tablo 11: N(+) ve N(-) hastaların bulguları	50
Tablo 12: Servikal zincir 1. Bölge lenf nodları SUVmax değerleri.....	51
Tablo 13: Servikal zincir 1. Bölge lenf nodları T/M değerleri	51
Tablo 14: Servikal zincir 1. Bölge lenf nodları T/Kc değerleri	51
Tablo 15: Servikal zincir 2. Bölge lenf nodları SUVmax değerleri.....	51
Tablo 16: Servikal zincir 2. Bölge lenf nodları T/M değerleri	52
Tablo 17: Servikal zincir 2. Bölge lenf nodları T/Kc değerleri	52
Tablo 18: Servikal zincir 3. Bölge lenf nodları SUVmax değerleri.....	52
Tablo 19: Servikal zincir 3. Bölge lenf nodları T/M değerleri	52
Tablo 20: Servikal zincir 3. Bölge lenf nodları T/Kc değerleri	52
Tablo 21: Servikal zincir 4. Bölge lenf nodları SUVmax değerleri.....	53

Tablo 22: Servikal zincir 4. Bölge lenf nodları T/M değerleri	53
Tablo 23: Servikal zincir 4. Bölge lenf nodları T/Kc değerleri	53
Tablo 24: Servikal zincir 5. Bölge lenf nodları SUVmax değerleri.....	53
Tablo 25: Servikal zincir 5. Bölge lenf nodları T/M değerleri	53
Tablo 26: Servikal zincir 5. Bölge lenf nodları T/Kc değerleri	54
Tablo 27: Bölgelere göre malign ve benign lenf nodları için erken ve geç çekimler arasında ortalama \pm SD SUVmax ve p değerleri	54
Tablo 28: Bölgelere göre malign ve benign lenf nodları için erken ve geç çekimler arasında ortalama \pm SD T/m ve p değerleri	55
Tablo 29 F-18 FDG PET-BT'nin görsel değerlendirme ile erken ve geç çekimlerde sensitivite, spesifisite, NPV, PPV ve tanı değeri	55
Tablo 30: F-18 FDG PET-BT'nin T/m oranına göre erken ve geç çekimlerde sensitivite, spesifisite, NPV, PPV ve tanı değeri	56
Tablo 31: F-18 FDG PET-BT'nin boyuta göre SUVmax değeri göz önüne alındığında erken ve geç çekimlerde sensitivite, spesifisite, NPV, PPV ve tanı değeri.....	56
Tablo 32: malign lenf nodlarının ortalama SUVmax değerleri T/m oranı ve T/Kc oranları.....	56
Tablo 33: tüm kriterler için sensitivite, spesifisite, NPV, PPV ve tanı değeri	57
Tablo 34: Benign ve malign ayırımında SUV değerleri için AUC değerleri (AUC=Area under the curve= Eğri altında kalan alan)	57
Tablo 35: ROC eğrisinde SUVmax değeri, T/m ve T/Kc oranları için kesme noktasına göre sensitivite ve spesifisite	58
Tablo 36: SLNB'nin F-18 FDG PET-BT'ye katkısı.....	59

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Deri mikrolenfatiklerinin şematik gösterimi.....	10
Şekil 2: Lenf nodunun şeması.....	11
Şekil 3: Boyun bölgeleri.....	12
Şekil 4: I. bölge LN.....	12
Şekil 5: II. Bölge LN.....	12
Şekil 6: III. Bölge LN.....	13
Şekil 7: IV. Bölge LN.....	13
Şekil 8: VA bölgesi LN.....	14
Şekil 9: VB bölgesi LN.....	14
Şekil 10: Şematik olarak VI. Bölge LN.....	15
Şekil 11: VI. Bölge LN.....	15
Şekil 12: Şematik olarak VII. Bölge LN.....	15
Şekil 13: VII. Bölge LN.....	15
Şekil 14: Lenf nodu evrelemesinin şematik gösterimi.....	18
Şekil 15: Gama prob; dedektör ve kayıt ünitesi.....	37
Şekil 16: PET probe.....	38
Şekil 17: Dudak kanserli bir hastaya radyofarmasötüğün peritümöral enjeksiyonu.....	46
Şekil 18: Sol servikal zincirde 2. bölgede saptanan sentinel lenf nodu (A). Aynı hastanın işaretli görüntüsü, x: mandibula alt ucu, y: krikoid çentik, z: sternal çentik (B).....	46
Şekil 19: Bilateral servikal zincirde multipl odakta sentinel lenf noduna ait aktivite tutulumları.....	47
Şekil 20: SUVmax değeri, T/m ve T/Kc oranları için ROC analizi.....	58

Şekil 21: 67 yaşında erkek hasta, ağız tabanında SCC. Sırasıyla BT, BT ile atenüe edilmiş PET ve füzyon PET/BT	59
Şekil 22: 57 yaşında erkek hasta, ağız tabanında SCC. Sırasıyla BT, BT ile atenüe edilmiş PET ve füzyon PET/BT	60
Şekil 23: 41 yaşında kadın hasta, dil sol yarısında SCC. Sırasıyla BT, BT ile atenüe edilmiş PET ve füzyon PET/BT	60
Şekil 24: 29 yaşında erkek hasta, dil sol yarısında SCC. Sırasıyla BT, BT ile atenüe edilmiş PET ve füzyon PET/BT	61
Şekil 25: Metastatik bir lenf nodunun X4 büyütmede H&E (A) ve x20 büyütmede AE1 (B) ile boyanması	61

KISALTMALAR

USG:	Ultrasonografi
BT:	Bilgisayarlı tomografi
MR:	Manyetik rezonans
F-18 FDG:	Flor-18 Florodeoksi glukoz
PET-BT:	Pozitron emisyon tomografisi-bilgisayarlı tomografi
SLNB:	Sentinel lenf nodu biyopsisi
LS:	Lenfosintigrafi
SLN:	Sentinel lenf nodu
LN:	Lenf nodu
SKM:	Sternokleido-mastoid kası
BBK:	Baş boyun kanserleri
İİAB:	İnce iğne aspirasyon biyopsisi
SUV:	Standart Uptake Value
ROI:	İlgi alanı
T/m:	Tümör SUV _{max} /kas dokusu SUV _{max}
T/Kc:	Tümör SUV _{max} /Karaciger SUV _{max}
AUC:	Area under curve= Eğri altında kalan alan

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bana olan katkılarından dolayı değerli hocalarım Prof.Dr. Hatice Durak'a, Prof.Dr. Berna Değirmenci Polack'a, Prof.Dr. Erkan Derebek'e, Prof.Dr. Gamze Çapa Kaya'ya, Prof.Dr. Recep Bekiş'e ve Yrd. Doç.Dr. Özhan Özdoğan'a sonsuz teşekkürler ederim.

Tezimin hazırlanmasında zaman ve desteğini esirgemeyerek, tüm emeği ve sabrı ile bana yardımcı olan tez danışmanım Prof.Dr. Berna Polack'a ayrıca tekrar teşekkür ediyorum.

Tezin hazırlanma aşamasında KBB Anabilim dalı asistan ve hocalarına özellikle Prof. Dr. Ahmet Ömer Ekiz ve Dr. Mehmet Durmuşoğlu'na; patoloji Anabilim Dalına özellikle Prof. Dr. Sülen Sariođlu ve Dr. Sümeyye Ekmekçi'ye teşekkür ediyorum.

Asistanlık sürecimde bana her konuda destek olan ve güzel bir arkadaşlık ortamı yaratan diğer asistan arkadaşlarıma teşekkür ediyorum.

Uzmanlık eğitimim boyunca benimle dostluklarını paylaşan Doç.Dr. Türkan Ertay'a, İsmail Evren'e Özden Ülker'e, Banu Uysal'a, tüm laboratuvar ve kamera teknisyeni arkadaşlarıma, değerli hemşirelerimize, sekreterlerimize ve diğer personellerimize şükranlarımı sunarım.

1. ÖZET:

T1-4 N0-3 M0 oral kavite kanserlerinde sentinel lenf nodunun saptanmasında lenfosintigrafi ve dual faz F-18 FDG PET-BT'nin tanısal değeri

Erdem SÜRÜCÜ Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı 35340, Inciraltı- İzmir

Amaç: Bu çalışmada oral kavite kanserli hastalarda primer tümör alanının ve lenfatik metastazların değerlendirilmesinde dual faz F-18 FDG PET-BT'in tanısal rolü, sentinel lenf nodunun (SLN) saptanması, F-18 FDG PET-BT ile metastatik lenf nodlarının saptanabilirliğinin bölgesel farklılıkları, primer tümör alanındaki F-18 FDG tutulum miktarı ile lenf nodu metastazı arasındaki ilişki, konvansiyonel görüntüleme yöntemleri ile karşılaştırıldığında F-18 FDG PET-BT ve sentinel lenf nodu biyopsisinin (SLNB) tedavi yaklaşımında değişikliğe yol açıp açmadığı araştırıldı.

Yöntem: Bu retrospektif çalışmaya 16 hasta (4 kadın; 12 erkek, yaş aralığı, 29–81 yaş) dahil edildi. 16 hastaya operasyon öncesi F-18 FDG PET-BT ve operasyondan 2 saat önce lenfosintigrafi yapıldı. F-18 FDG enjeksiyonundan 1 (erken) ve 2 saat (geç) sonra F-18 FDG PET-BT görüntüleri elde edildi. Tanısal BT veya MR görüntüleri radyoloji uzmanı tarafından değerlendirildi. PET/BT görüntülerinde lenf nodunda malignite yorumu 3 kritere göre değerlendirildi. 1: Görsel olarak, 2: Tümör/komşu kas dokusu SUVmax (T/M) oranı, 3: Tümör boyutuna göre düzeltilmiş SUVmax değerleri. Bu üç kriter için 1. ve 2. saat çekimler alınarak ayrı ayrı değerlendirme yapıldı. Operasyon sonrası histopatolojik değerlendirme boyun seviyelerine göre kaydedildi. Ayrıca lenf nodlarında erken görüntülerde tümör/karaciğer SUVmax oranına (T/Kc) bakıldı, SUVmax değeri, T/M ve T/Kc oranlarında malignite için cut off değerleri araştırıldı.

Bulgular: Histopatolojik sonuçlar ile 5 hastada boyunda metastatik lenf nodları saptanırken (N+), 11 hastada lenf nodu metastazı saptanmadı (N-). F-18 FDG PET-BT'nin BT'sinde 43 lenf nodundan 14 tanesi malign, 29 tanesi benign olarak değerlendirildi. N(+) ve N(-) hastalar arasında yaş, tümör derinliği ve mitoz sayısı için fark bulunmazken primer tümör alanı için erken ve geç SUVmax değerleri arasında anlamlı değişiklik saptandı (P=0,011). Görsel olarak malign olarak değerlendirilen lenf nodlarının ortalama SUVmax değeri, T/M oranı ve T/Kc değeri sırasıyla erken çekimde ortalama 7,67±4,95, 7,10±3,18, 2,85±1,83 iken geç çekimde SUVmax

değeri ve T/M oranı $8,0\pm 5,68$ ve $9,08\pm 4,31$; benign olarak değerlendirilen lenf nodlarının erken çekimde ortalama SUVmax değeri, T/M oranı ve T/Kc değeri $1,69\pm 0,43$, $1,49\pm 0,48$ ve $0,59\pm 0,22$ iken geç çekimde SUVmax değeri ve T/M oranı $1,66\pm 0,36$ ve $1,66\pm 0,69$ olarak saptandı. Histopatolojik metastatik lenf nodu saptanan bölgelerdeki lenf nodlarının erken ve geç çekim arasında SUVmax değeri için ($p=0.00$) ve T/m oranı için ($p=0.01$) anlamlı fark saptanırken, benign lenf nodları için anlamlı değişiklik saptanmadı. En yüksek sensitivite, spesifisite, NPV ve PPV değerler T/M oranına göre hem erken hem de geç çekimler için elde edildi. ROC analizi sonucunda benign-malign lenf nodu ayırımında erken çekimde SUVmax 3,4 ve T/m oranı 3,2 eşik değeri için; geç çekimde SUVmax 4,0 ve T/m oranı 3,8 eşik değeri için sensitivite % 93, spesifisite % 96 olarak saptandı. T/Kc oranı için 1 eşik değeri için sensitivite ve spesifisite % 93 olarak saptanmıştır.

Lenfosintigrafi ile 40 adet, gama probe ile 31 adet sentinel lenf noduna ait olabilecek aktivite tutulumu saptandı. N(+) hastalığı olan 5 hastada 32 adet metastatik lenf nodu saptandı. 3 hastada lenfosintigrafi ve gama probe ile saptanan 5 adet lenf nodunda metastaz saptandı. SLNB'si metastaz açısından pozitif olan 5 lenf nodunun 2'sinde Hematoksilen-Eozin boyaması (H&E) ile metastaz saptanırken, 3'ünde immunohistokimya ile metastatik odak saptanmıştır. SLNB 2 hastada yanlış negatif olarak saptandı. SLNB ile yanlış değerlendirilen iki hastada skip metastazlar F-18 FDG ile saptandı. SLNB ile metastaz saptanan F-18 FDG PET-BT'de atlanan lenf nodu metastazı saptanmadı.

Sonuç: F-18 FDG PET/BT oral kavite kanserlerinde boyun evrelemesinde tanı değerini güçlendiren, skip LN metastazlarını yakalayabilen bir modalite olarak değerlendirilebilir. Çalışmamızda geç çekimlerin LN metastazlarının değerlendirilmesinde sensitivite ve spesifisiteyi düşürdüğünü saptadık. Ayrıca N(+) ve N(-) hastalar arasında primer tümör maksimum derinlikleri ve primer tümördeki mitoz sayısı arasında anlamlı bir fark bulunmamasına rağmen N(+) hastalarda primer tümör alanındaki F-18 FDG tutulumu N(-) hastalara göre anlamlı şekilde daha yüksek olarak tespit edildi. Bu bulgu ile SUVmax yüksekliğinin tümör agresifliğini bağımsız bir faktör olarak gösterdiği ve N(+) hastalığı öngördüğü söylenebilir. Çalışmamızda tespit edilen eşik değerleri malign ve benign lenf nodlarını ayırt etmekte yüksek ayırım gücüne sahip eşik değerler olarak kabul edilebilir. T/M oranı lenf nodunda malignite değerlendirilmesinde en yüksek tanı değerine sahip kriter olarak saptandı. Ancak, hasta sayısının fazla olduğu çalışmalar gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: F-18 FDG PET-BT, oral kavite kanserleri, lenfosintigrafi

2. ABSTRACT:

The diagnostic role of Dual phase F-18 FDG PET-CT and lymphoscintigraphy for the detection of sentinel lymph node in the patients with T1-4 N0-3 M0 oral cavity cancers

Erdem SÜRÜCÜ Dokuz Eylül University School of Medicine, Dept. of Nuclear Medicine
Dokuz Eylül University School of Medicine, Dept. Of Nuclear Medicine 35340, Inciralti- İzmir

Aim: Our objective was to evaluate the diagnostic role of F-18 FDG PET-CT in the patients with oral cavity cancer. We also investigated the diagnostic accuracy of the lymphoscintigraphy for the detection of sentinel lymph node (SLN) in the patients with oral cavity cancer. In terms of the diagnostic role of F-18 FDG PET-CT, we investigated the F-18 FDG uptake difference in metastatic lymph nodes according to regional neck levels, the correlation between F-18 FDG uptake in the primary tumor and lymph node metastases, comparison with the conventional imaging methods, and cutoff values for detection of malignant lesions, and the additional diagnostic value of dual phase imaging. We also searched that the impact of F-18 FDG PET-CT and sentinel lymph node biopsy (SLNB) together in decision making of the patients with oral cavity cancer.

Methods: 16 patients (4 female; 12 male, age range, 29-81 years) were included in this retrospective study. F-18 FDG PET-CT and lymphoscintigraphy (2 hours before the surgery) were performed for all the patients before surgery. PET-CT scans were performed one (early) and two hours (delayed) after injection 8-12mCi (296-444 MBq) of F-18 FDG. Diagnostic CT or MR was evaluated by an experienced radiologist on head and neck radiology. In the PET-CT, malignancy in the lymph nodes was evaluated according to 3 criteria: 1: Visual assessment 2: The ratio of SUVmax in tumor/ adjacent muscle tissue (T/M), 3: SUVmax adjusting to the size of lymph nodes. The evaluation of malignancy in the lymph nodes was done separately for early and delay scans. The histopathological evaluation of the surgery was recorded according to the neck levels. Furthermore, the ratio of SUVmax in tumor/liver uptake (T/L) in the lymph nodes was calculated. The sensitivity, specificity, negative (NPV) and positive predictive values (PPV) in F-18 FDG PET-CT for early and delay scans were calculated for each malignancy criteria expect T/L. T/L ratios were calculated just for early images. ROC curves were obtained for SUVmax, T/M and T/Kc. The threshold values were calculated in the terms of highest sensitivity and specificity points.

Results: Histopathological evaluations revealed 5 patients had metastatic lymph nodes (N+) whereas 11 patients had benign lymph nodes (N-). 14 of 43 lymph nodes that were visualized in CT of F-18 FDG PET-CT were evaluated as malignant whereas 29 of 43 lymph nodes were evaluated as benign. There was no statistical difference between the N(+) ve N(-) patients in the terms of age, depth of primary tumor and the number of mitosis. However, there was significant difference in the terms of early and delay F-18 FDG uptake of primary tumors between the N(+) ve N(-) patients (P=0,011). The average of SUVmax, T/M and T/L ratios of visually malignant lymph nodes were $7,67\pm 4,95$, $7,10\pm 3,18$, $2,85\pm 1,83$ in early scan respectively. The average of SUVmax and T/M ratio were $8,0\pm 5,68$ and $9,08\pm 4,31$ in delay scan. The average of SUVmax, T/M and T/Kc ratios of visually benign lymph nodes were $1,69\pm 0,43$, $1,49\pm 0,48$ ve $0,59\pm 0,22$ respectively in early scan. The average of SUVmax and T/M ratios were $1,66\pm 0,36$ and $1,66\pm 0,69$ in delay scan. There was significant difference in the value of SUVmax (p=0.00) and in the T/M ratios (p=0.01) between early and delay scans for the lymph nodes. There was no statistical difference in the value of SUVmax and T/M ratios between early and delay scans for the benign lymph nodes. The highest sensitivity, specificity, NPV and PPV were obtained in the criteria of T/M ratios for both early and delay scan. With the treshold value of early SUVmax as 3,4 and early T/M ratio as 3,2; delay SUVmax as 4,0 and delay T/M ratios as 3,8 which is obtained from our population using ROC curve, 93% sensitivity, 96% specificity were calculated. With the treshold value of T/L ratios as 1,0 we found 93% sensitivity and specificity. 40 lymph nodes were displayed with lymphoscintigraphy, 31 lymph nodes were detected with gama probe. There were 32 metastatic lymph nodes in 5 N(+) patients. 5 lymph nodes were detected with lymphoscintigraphy and gama probe in 3 patients. Metastasis were proven with hematoxylin-eosin (H&E) in 2 of 5 metastatic lymph nodes and metastatis were proven with immunohistochemistry in 3 of 5 metastatic lymph nodes. SLNB was false negative in 2 patients. F-18 FDG showed skip lymph node metastases in these SLNB negative patients.

Conclusion: This study indicates that F-18 FDG PET-CT is a reliable method for the correct evaluation of primary tumor and N staging in oral cavity cancers. It might catch skip metastasis in lymph nodes which can be missed with SLNB. We found that delay scans may cause to decrease the sensitivity and specificity in our study. In addition, since there was significant difference in the terms of early and delay F-18 FDG uptake of primary tumors between the N(+) ve N(-) patients, FDG uptake in primary tumor might be an independent factor showing the aggressivity of primary tumor and might predict N(+) disease. This study showed

that T/M ratios in the lymph nodes can be used to evaluate malignancy with a high diagnostic accuracy. The further studies with the high number of patients are needed.

Key words: F-18 FDG PET-CT, oral cavity cancers, lymphoscintigraphy

GİRİŞ

Baş boyun bölgesi kanserleri (BBK) tüm kanserlerin %15-20'ini oluşturur ve en sık görülen altıncı kanserdir. %90-95 oranında epidermoid karsinomlardır. Tüm dünya genelinde bu hastalıktan yakınan 500.000 kişi bulunmaktadır [1]. Amerika'daki tüm kanser vakalarının %2'sini ve kanser kaynaklı ölümlerin de %2'sini oluşturmaktadır [2]. Erkeklerde daha sık rastlanır ve en sık 50-60 yaşlarında görülürler. Alkol ve sigara başlıca predispozan faktörlerdir, duman, buhar ve iritan maddelere maruziyet de etiyolojide önemli rol oynar. Histolojik özelliklerinden dolayı baş boyun kanserleri uzak metastazdan çok lenfatik metastaz yapma eğilimindedir [3]. BBK'li hastalarda erken evrede tanı ile kür oranı çok yüksektir. Bu nedenle ilk tanı evrelemesi ve tedavi değerlendirmesi çok önemlidir. Rekürrensler sıklıkla başarısız evreleme ve tedavi sonrası görülmektedir. Tedaviye başlamadan önce primer tümör ve lenf nodu evrelemesi yapılmalı, ikincil primerler ve uzak metastazlar değerlendirilmelidir [4]. BBK'nin tedavisi multidisipliner yaklaşım gerektirmektedir. Fizik muayene, görüntüleme yöntemleri ve patolojik inceleme hastanın tedavi seçeneklerini belirler. BBK'li hastalar önemli oranda (%57) tanı anında lenf nodu metastazı (N+) saptanmaktadır ve bu da sağ kalımı %50 oranında azaltmaktadır [5].

1880'da Kocher dil kanserinin tedavisi için ilk kez lenf dokusu içeren submandibuler üçgenin çıkarılmasını önererek nodal metastazların çıkarılması kavramını ortaya attı. 1901'de Solis-Cohen tümör içerip içermediklerine bakılmaksızın total larenjektomi sırasında boyun lenfatiklerinin çıkarılmasının gerekliliğini savundu. 1906'da Crile ilk kez radikal boyun diseksiyonunu tanımladı. Crile'e göre boyunda klinik metastaz olsun olmasın her olguya radikal boyun diseksiyonu yapılması gerekliydi. Suarez 1960'ların başında boynun lenforetiküler yapılarının çıkarılmasının yeterli radikalliği sağladığını öne sürerek fonksiyonel boyun diseksiyonu kavramını ortaya çıkardı. Fakat, boyunun tedavi edilmesi gerekliliği halen literatürde kabul gören bir yaklaşım şeklidir [3].

Baş boyun mukozal kanserli hastalar boyunda metastatik lenf nodunun varlığına göre N0 ve N (+) pozitif olarak sınıflandırılmaktadırlar. Bu değerlendirme klinik, radyolojik ve patolojik N0 veya N (+) olarak yapılmaktadır. Klinik veya radyolojik N (+) olan olgularda boyuna yaklaşım kuşkusuz boyun diseksiyonu veya radyoterapi şeklindedir. Fakat klinik ve radyolojik olarak N0 olarak değerlendirilen olgularda ise hastanın tedavisiz izleminden her olguya boyun diseksiyonu gibi uç görüşler mevcuttur. Genel kabul gören yaklaşım şekli ise %20-30 ve üzeri okkült metastaz riski olan her olguda boyuna yönelik tedavi yapılmasıdır [6]. Her olguda boyun

diseksiyonu ek morbidite, mortalite ve yüksek maliyeti de beraberinde getirmektedir. Tedavisiz izlem ise metastatik lenf nodu olan olguların tedavisinin yetersiz yapılmasına dolayısıyla sağ kalımın azalmasına neden olmaktadır. Bu nedenlerden dolayı, klinik N0 hastalar içerisinde N (+) olabilecek hastaların tespiti tedavi yaklaşımının en iyi şekilde değerlendirilmesini sağlayacaktır.

Boyundaki metastatik hastalığın varlığının saptanması için en sık kullanılan radyolojik yöntemler ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MR) dir. Baş boyun kanserli olguda boyunda metastatik hastalık varlığını veya yokluğunu yeterli sensitivite ve spesifite ile kanıtlayacak herhangi bir radyolojik tetkik yoktur. MR ve BT’de yalancı-negatiflik oranları %10–30 dur. Tümör boyutu, santral nekroz ve periferik kontrast tutulumu gibi tanımlayıcı kriterler BT ve MR’daki yalancı negatiflik oranında etkilidir [7]. Tanımlanan yüksek yalancı negatiflik oranı baş boyun kanserli hastaların operasyon öncesi evrelemede noninvaziv ek tanı yöntemlerine gereksinimi artırmaktadır. Son dönemlerde F–18 FDG (Flor–18 Florodeoksi glukoz) PET-BT (Pozitron emisyon tomografisi-bilgisayarlı tomografi) baş boyun kanserleri hastaların hem N evrelemesi hem de uzak metastaz değerlendirilmesi amacıyla kullanılmaya başlanmıştır. F–18 FDG PET-BT onkolojik hastalıklarda tanı, evreleme, tedaviye yanıt, yeniden evreleme amaçlarıyla kullanılan ve kullanımı giderek yaygınlaşan çok değerli bir görüntüleme tekniğidir.

İlk defa 1950’li yıllarda David E. Kuhl ve Roy Edwards tarafından ABD’de başlatılan transmisyon ve emisyon tomografi çalışmaları yine aynı yıllarda Gordon Brownell ve Charles Burnham’in ilk defa anihilasyon ışınlarının görüntülemeye kullanması ile hız kazanmıştır. Al Wolf and Joanna Fowler’ın işaretli 2-fluorodeoxy-D-glucose (2FDG)’yi geliştirmesiyle ilk defa bu bileşiğin gönüllü insanlarda kullanılması 1976 yılında Abass Alavi tarafından beyin görüntülemeye kullanılmıştır. Bu yöntemde malign dokuların artmış metabolik aktivitelerini göstermek amacıyla F–18 FDG kullanılmaktadır. PET ile BT’nin entegre edildiği bu yeni sistemde, metabolik ve yapısal anormallikler tek çekim protokolü ile değerlendirilebilmektedir.

Baş boyun kanserli olgularda boyun metastazlarının değerlendirilmesinde diğer bir yöntem de sentinel lenf nodu biyopsisidir (SLNB). Sentinel lenf nodu (SLN) tekniği ilk defa Cabanas tarafından penis kanserlerinde tanımlanmış ve Morton ile Krag’in malign melanom ve meme kanseri ile yaptığı başarılı çalışmalar sonucu rutin protokollere girmeye başlamıştır. Sentinel kelimesi türkçe’de gözcü, bekçi anlamına gelmektedir. Kanser dokusunun lenf drenajının ilk olarak hangi lenf nodu veya lenf nodu grubuna olacağını saptanması esasına dayanır. Baş boyun kanserleri uzak metastazdan çok lenfatik metastaz yapma eğiliminde olduğu

için bu lenf nodlarının bulunup metastaz açısından incelenmesi boyundaki metastatik hastalık hakkında bilgi verecektir. Nükleer tıpta sentinel lenf nodunun tespiti lenfosintigrafi (LS) ile yapılmaktadır. Sentinel lenf nodunun bulunup incelenmesi işlemi sentinel lenf nodu biyopsisi olarak isimlendirilmektedir.

5. GENEL BİLGİLER;

A- BAŞ BOYUN BÖLGESİNİN LENFATİK DRENAJİ:

1- Lenfatik sistem embriyolojisi, histolojisi ve fizyolojisi:

Baş boyun kanserlerinde en önemli prognostik faktör sağ kalım oranını azalttığı için bölgesel lenf nodu metastazıdır. Metastatik lenf nodu sayısı, ekstrakapsuler yayılım varlığı mortalite ve nüks hastalık riski açısından da önemlidirler [8, 9]. Dil kanserli olgularla yapılan bir çalışmada 5 yıllık survey histopatolojik N0 boyunlu hastada %73, histopatolojik N(+) hastada %50, ekstrakapsuler yayılımı olan histopatolojik N(+) hastada %30 olarak tespit edilmiştir [10]. Nodal metastaz riskinin belirlenmesi için tümörün moleküler özelliklerinin incelendiği çalışmalar yapılmıştır. Ancak tümörün sadece moleküler özellikleri değil lenfatik drenajın anatomik ve fonksiyonel mekanizmaların da nodal metastazda etkili olduğu anlaşılmıştır. Bu nedenle baş boyun bölgesinin lenfatik sisteminin yapısal anatomisi nodal metastaz açısından önemlidir.

Baş boyun bölgesi lenf nodlarının sayısı vücudun diğer bölgelerine göre daha fazladır. Tüm vücutta 1000 civarında lenf nodu mevcut iken baş boyun bölgesinde bu lenf nodlarının 1/3'ü bulunmaktadır.

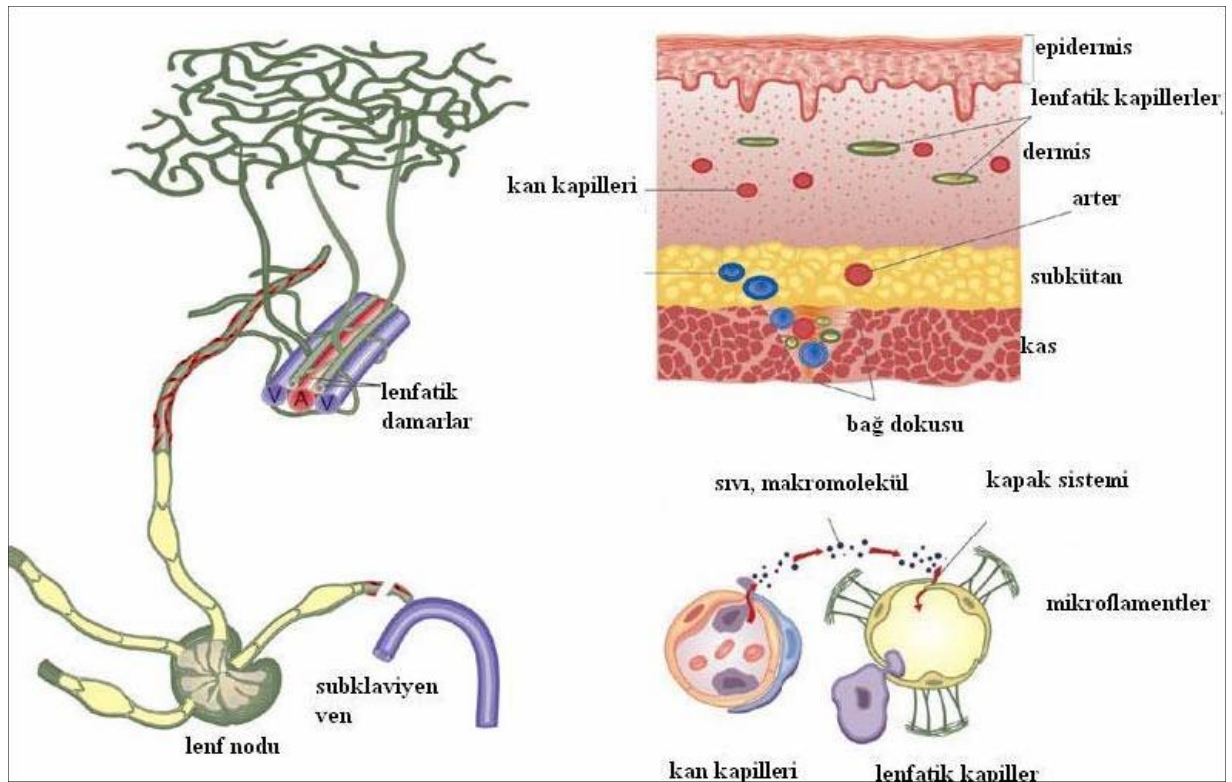
Lenfatik metastazın anatomik mekanizmalarını anlamak için lenfatik sistemin anatomisini ve embriyolojisini bilmek gerekmektedir. Embriyolojik olarak servikal bölgede, kalp çıkıntısının yakınında, kırmızı kan hücresi içermeyen ve ayrı bir tomurcuk olarak gelişmektedir. Plazma içeriğindeki doku aralığı sıvısının, sistemik dolaşıma katılmasını sağlayan lenfatik sistem, kan kapillerlerine paralel olarak görülen lenf kanalları ve lenf nodlarından oluşmaktadır [11, 12].

Lenfatik sistem, doku aralığında kör uçlu kapillerlerin ağı şeklinde başlar. Bu kapillerlere prelenfatikler, terminal lenfatikler, lenfatik kapillerler veya daha çok 'başlangıç lenfatikleri' denir. Bu kapillerler bir araya gelerek daha geniş lenfatik damarlara, bu lenfatik damarlar ise bölgesel lenf nodlarına ulaşır. Lenfatik sistemde dolaşan sıvının ortalama hızı 120 ml/saat dir. İnsan vücudunda dolaşan 24 saatlik lenf akımı 2–4 litre arasındadır. İskelet kaslarının hareketleri, inspirasyon sırasında oluşan negatif intratorasik basınç, lenfatik akımın sonlandığı venlerdeki akım hızı ve büyük lenfatiklerin duvar kasılması akım hızını etkileyebilir [11, 12].

Başlangıç lenfatiklerinin çapları, 10–50 µm arasında değişmektedir. Başlangıç lenfatikleri, dış duvarında bulunan filamentlerle doku aralığına bağlanarak, lümenin sürekli açık kalmasını

sağlar. Bu filamentlerin kasılması sonucunda porlar açılmakta, doku aralığı sıvısı lümenine geçmektedir. Bu lenfatiklerin iç duvarını, tek sıra, yassı endotel hücreler oluşturmaktadır. Dış katmanında ise devamlılığı olmayan bazal membran bulunmaktadır. Endotel hücrelerinin çapı, perinükler alanda 2-4 µm, uçlarda ise 0,1 µm kadardır. Endotel hücreleri arasında bulunan 10-25 nm genişliğindeki porlar, doku aralığı sıvı basıncının artmasıyla açılarak, plazma proteinlerinin ve partiküllerin lümenine geçmesine izin vermektedir [13, 14].

Endotel hücreleri oblik olarak üst üste gelerek bir kapak görevi görmektedir. Bu kapaklar, lenf sıvısının lümenine geçişine izin verirken, intraluminal basınç artışında kapanarak, lenf sıvısının lümen dışına çıkması engellemektedir. Ayrıca endotel hücreleri, pinositoz yoluyla 30 nm den daha büyük partiküllerin, lümenine geçmesinde rol oynamaktadır [13, 14]. Başlangıç lenfatikleri, Şekil 1’de şematik olarak gösterilmiştir [15].

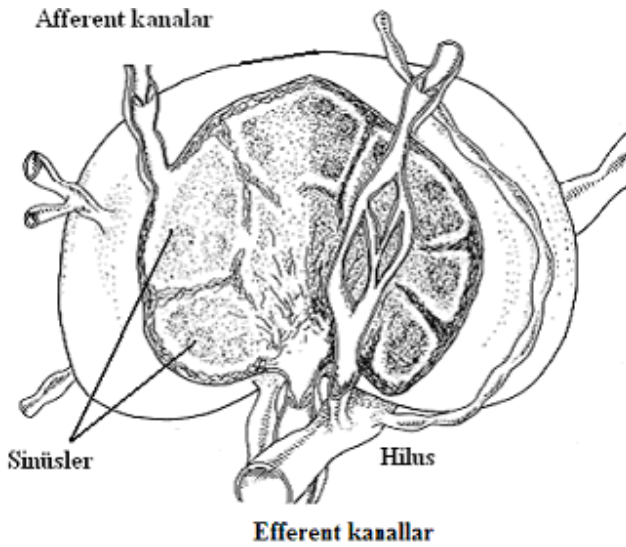


Şekil 1: Deri mikrolenfatiklerinin şematik gösterimi

Lenfatik damarların yapısı başlangıç lenfatiklerine benzemektedir ancak, biküspid kapaklara sahiptir. Lenf noduna lenf sıvısı taşıyan damarlara ‘afferent’, lenf nodundan çıkan

damarlara da 'efferent' damarlar denir. Lenfatik damarlar, anatomik yerleşimlerine göre 'yüzeysel ve derin lenfatikler' şeklinde isimlendirilmektedir. Baş boyun lenfatik sisteminde yüzeysel lenfatik sistem yüzeysel fasya ile derin fasya arasında; derin lenfatik sistem ise derin servikal fasyanın tabakaları arasında internal juguler ven ve karotid arterin oluşturduğu kılıf ve aksesuar sinir çevresinde lokalize olmaktadır. Derin lenf damarları yüzeysel lenfatiklere oranla daha kalındır ve intimal kıvrımların oluşturduğu kapaklara sahiptir. Lenf damarlarında bulunan kapaklar, lenf akımının tek yönlü olmasından sorumludur [16]. Baş boyun mukozal skuamöz hücreli karsinomlarında en sık metastaz saptanan lenf nodları jugulodigastrik (Kutner), juguloomohyoid, Delphian ve Roviere lenf nodlarıdır.

Bir tarafı hafif basık, küçük fasülye şeklindeki lenf nodları, lenfatik sistem boyunca belirli aralıklarla bölgesel olarak yerleşmiştir. Bölgesel lenf gruplarındaki lenf nodları birbirleriyle bağlantılıdır. Lenf nodunun dış kesimi korteks, iç kesimi ise medulla olarak adlandırılır. Korteks, hilusta izlenmemektedir. Lenf nodu, en dışta fibröz bir kapsül ile çevrilidir. Kapsülün hemen altında bulunan sinüsler, germinal merkezleri çevrelemektedir. Germinal merkezlerde çok sayıda fagositer hücre bulunmaktadır. Afferent lenfatikler ile gelen lenf sıvısı, buradan sinüslere dökülüp, korteksi ve medullayı geçerek hilustaki efferent lenfatiklere ulaşır. Böylece lenf sıvısı için bir filtre görevi gören lenf nodları, tümör hücreleri de dahil her türlü yabancı partikülü ve bakteriyi tutarak, immün sistemin önemli bir parçasını oluştururlar. Ancak bazen lenf sıvısı, lenf nodu içinden veya üzerinden geçerek, doğrudan hilusa ulaşabilir. Bu durum, ilk lenf nodu yerine bir sonraki lenf nodunda konaklayabilen skip metastazı açıklayabilir. Lenf nodu Şekil 2'de şematik olarak gösterilmiştir [17].



Şekil 2: Lenf nodunun şeması

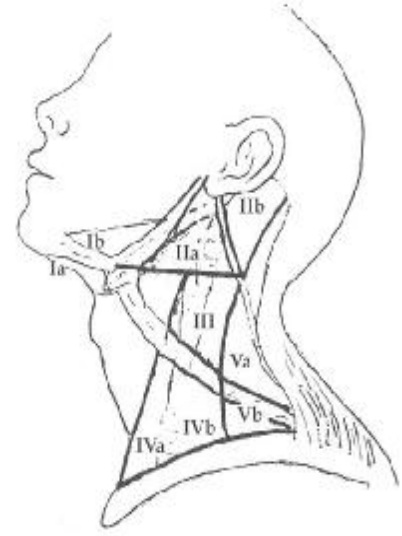
2- Lenfatik sistem anatomisi:

a-) Boyun bölgeleri:

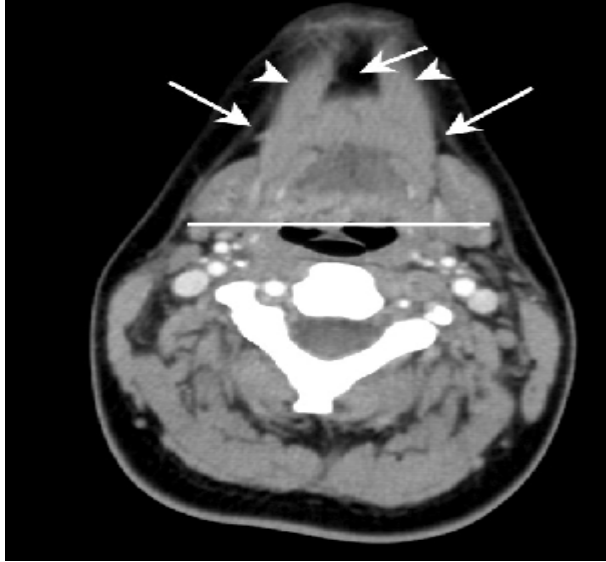
I.bölge:

Ia (Submental üçgen); her iki digastrik kas ön karınları ile hyoid kemik arasında bulunur,

Ib (Submandibular üçgen); digastrik kas ön ve arka karınları ile mandibula cismi arasında bulunur (Şekil 3 ve Şekil 4)[18].



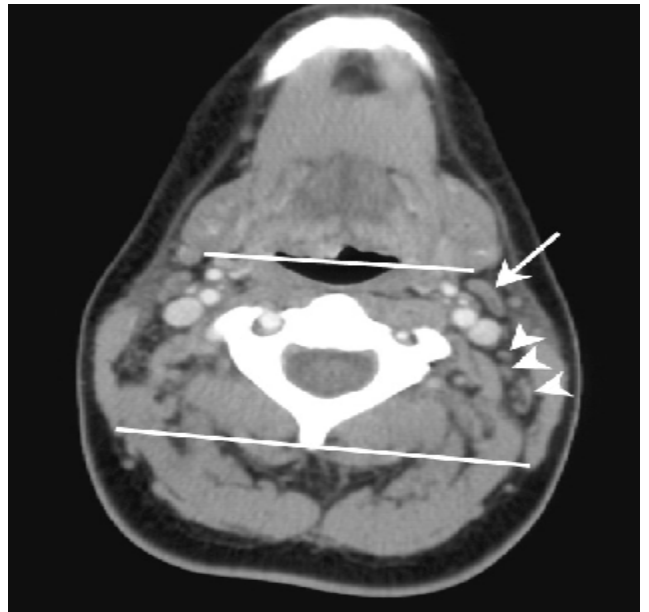
Şekil 3: Boyun bölgeleri



Şekil 4: I. bölge LN

II.Bölge [üst juguler]:

V. Jugularis Interna 1/3 üst bölümü ve XI. sinir etrafındaki lenf nodlarıdır. Bu seviye karotis bifurkasyonu veya hyoid kemik ile kafa tabanı arasında yer alır. Arka sınırını Sternokleido-mastoid kası (SKM), ön sınırını ise stilohyoid kası lateral kenarı yapar (Şekil 3). Seviye II lenf nodları SKM'nin posteriorlarını birleştiren çizgi

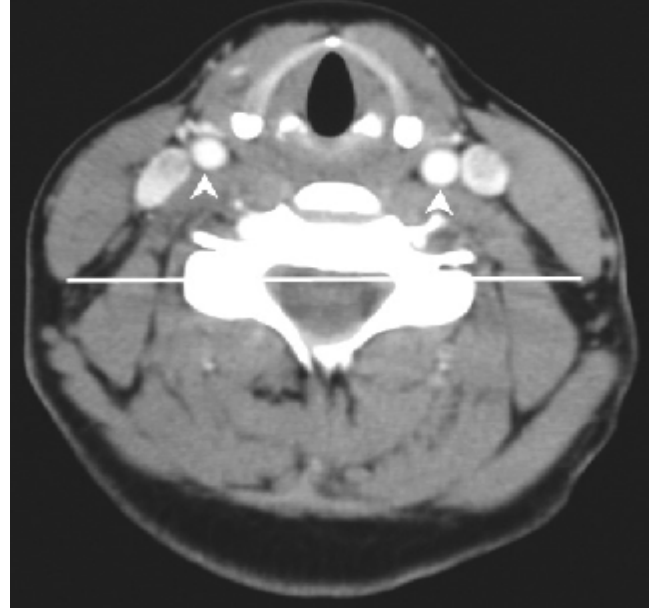


Şekil 5: II. Bölge LN

(uzun çizgi)ve submandibular bezin posterior köşelerini birleştiren çizgi (kısa çizgi) ile sınırlanır. Seviye IIA LN internal jugular venin (ok) anterior, medial veya lateral kesimlerinde yer alırken seviye IIB LN ise internal jugular venin posterior'unda yer alırlar. Ven ile aralarında belirli bir yağ planı bulunmaktadır (ok başları) (Şekil 5) [18].

III. Bölge [orta juguler]:

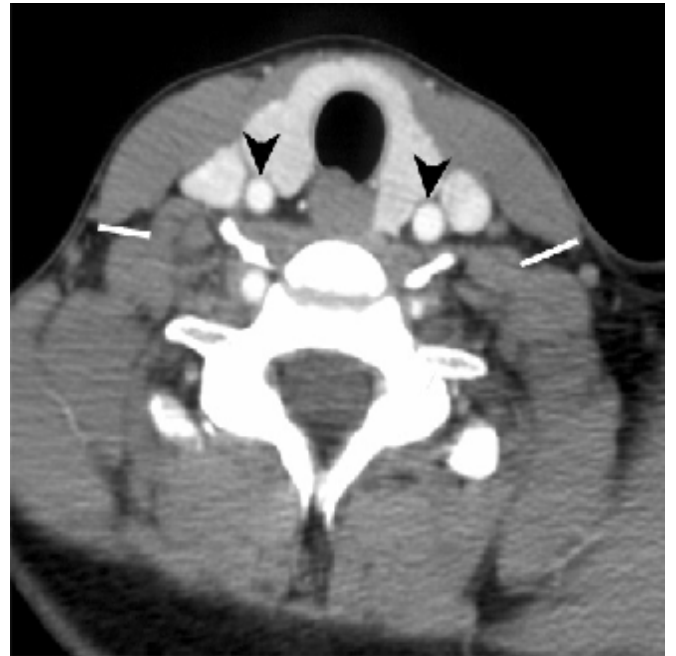
V. Jugularis Interna 1/3 orta kısmı etrafındaki lenf nodlarını içerir. Sınırlarını üstte karotid bifurkasyonu, altta omohyoid kas veya krikotiroid çentik sınırlar. Arka sınırını SKM kası, ön sınırını ise sternohyoid kas lateral kenarı yapar (Şekil 3). Seviye III LN SKM'nin posterior marjini birleştiren çizginin anteriorunda ve common carotid arter veya internal carotid arterin (ok başları = internal carotid arterler) çevresinde bulunur (Şekil 6) [18].



Şekil 6: III. Bölge LN

IV. Bölge [alt juguler]:

V. Jugularis Interna 1/3 alt kısmı lenf nodlarını içerir. Yukarıda omohyoid kasta başlayıp aşağıda klavikula kadar uzanır. Arka kenarını SKM kası ön sınırını ise sternohyoid kası lateral kenarı yapar (Şekil 3). Level IV LN'ı SCM'nin posterior kenarı ile anterior skalen kasın posterolateral kenarlarını oblik birleştiren çizginin medial ve anteriorunda carotid arter'in (ok başları) lateralinde bulunur (Şekil 7) [18].



Şekil 7: IV. Bölge LN

V.Bölge [arka üçgen]:

XI. Sinir alt yarımı ile transvers servikal arter ve supraklavikuler lenf nodlarını içerir. Arka sınırı trapez kasının ön kenarı, ön sınırını SKM kası ve alt sınırını klavikulanın yaptığı tepesi yukarıda tabanı aşağıda bir üçgendir (Şekil 3). Seviye VA LN'ı kafa tabanı ile cricoid cartilajı arkının alt sınırı arasında bulunur. SKM'nin posteriorunda (ok başları) ve trapezius'un anteriorunda (oklar) bulunur. (Şekil 8). Seviye VB LN'ı krikoid cartilaj arkın alt sınırı ve kalavikula arasında bulunur. SKM'nin posterior kenarı ile anterior skalen kasın posterolateral kenarlarını oblik birleştiren çizginin posteriorunda bulunurlar (Şekil 9) [18].



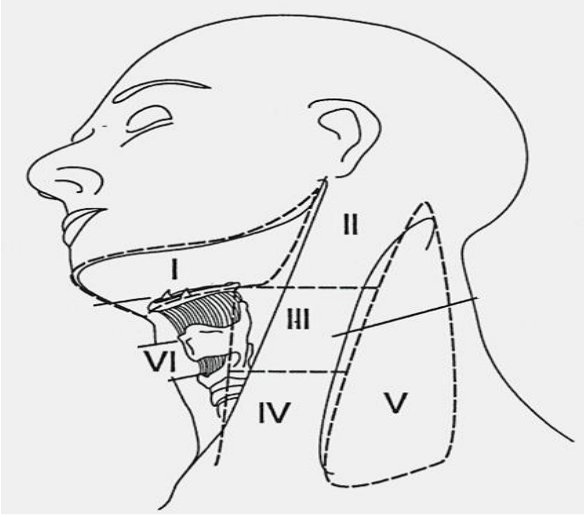
Şekil 8: VA bölgesi LN



Şekil 9: VB bölgesi LN

VI. Bölge [ön kompartman]:

Boyun orta çizgisi etrafında yer alan lenf nodlarıdır. Yukarıda hyoid kemikten aşağıda suprasternal çentiğe kadar uzanan alanı kapsar. Her iki lateral sınırını karotis kılıfının iç yan kenarı yapar. Bu kompartmanda peritiroid, paratrakeal, prekrikoid {delphian nodu} ve rekürren sinir etrafındaki lenf nodları bulunur (Şekil 10). LN'ı sağ ve sol common arter (ok başları) veya internal karotid arterlerin medialinde yerleşir (Şekil 11) [18].



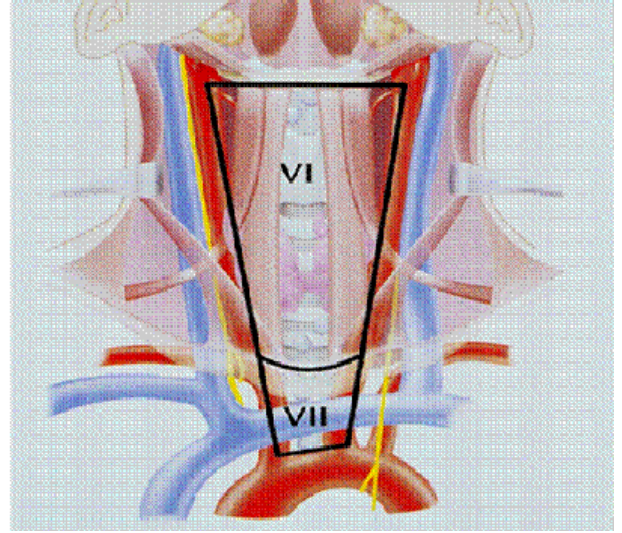
Şekil 10: Şematik olarak VI. Bölge LN



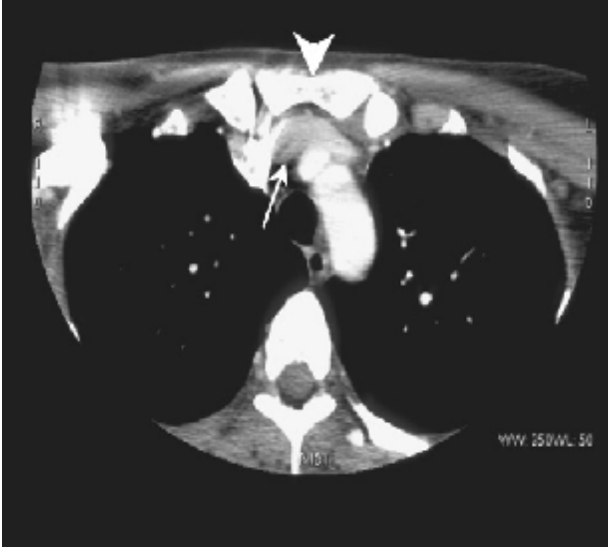
Şekil 11:VI. Bölge LN

VII. Bölge:

Bu grup lenf nodları; manubrium sterni üst kenarı ile superior mediastinum arasında kalan, lateralden sağ ve sol karotid arter medial kenarları tarafından sınırlandırılan alana oturur (Şekil 12) [18].



Şekil 12: Şematik olarak VII. Bölge LN



Şekil 13: VII. Bölge LN

Level VII LN'ı manubrium (ok başı) boyunca, sağ ve sol common carotid arterlerin ve innominate vein (ok= innominate ven) arasında yerleşir (Şekil 13) [18].

b-) Boyun lenfatik akımı:

Dudak, bukkal mukoza, alveoler kavis, retromolar trigon, ağız tabanı, dilin ön 2/3'ü, sert damak, gingiva ve dişler oral kaviteyi oluşturmasına rağmen bu yapıların lenfatik drenajı farklılık göstermektedir. Üst dudak preauriküler, infraparotid, submental ve submandibuler lenf nodlarına, alt dudak medial bölümü submental, lateral bölümü submandibuler lenf nodlarına, bukkal mukoza ve alveoler kavis ise, submental ve submandibuler lenf nodlarına drene olmaktadır. Retromolar trigon ve dil üst derin servikal, ağız tabanının ön bölümü submental ve üst derin servikal, arka bölümü submandibuler ve üst derin servikal, sert damak üst derin servikal ve retrofarengeal, gingivanın üst ve alt arka bölümü submental lenf nodlarına drene olurlar [18]. N evrelemesi tedavi çeşidini değiştirdiği için patolojik lenf nodunun düzeyi önemlidir [19]. BBK'de metastatik olma olasılığı bulunan lenf nodları tümör yerleşim alanlarına göre değişiklik gösterir (Tablo 1).

Tablo 1: BBK'de metastatik lenf nodlarının tümör yerleşim alanlarına göre dağılımı

Tümör yerleşimi	Risk altındaki lenf nodu gurubu
Oral kavite	Bölge I, II, III
Orofarenks	Bölge I, II, III ve IV
Hipofarenks	Bölge II, III, IV ve VI
Larenks	Bölge II, III IV ve VI
Submandibuler bez	Bölge I, II, III
Baş boyun cildi ön bölümü	Preauriküler, peri-intrparotid, Bölge II, III ve IV
Baş boyun cildi arka bölümü	Postauriküler, suboksipital, Bölge II, III, IV ve V
Tiroid	Bölge III, IV, V ve VI
Parotis	Preauriküler, peri-intrparotid, Bölge II, III ve V

Fizyolojik lenfatik drenajın bozulması: Bazı hasta gruplarında lenf nodu metastazları beklenen lokalizasyondan farklı alanlarda olabilmektedir. Bunun nedeni, fizyolojik drenajın değişmesi ya da bozulmasıdır. Enfeksiyon, cerrahi girişimler, radyoterapiye sekonder fibrotik değişiklikler, kollateral lenf damarları, tümör invazyonu gibi nedenler lenf akımını değiştirebilir. Örneğin orofarengeal karsinom nedeni ile boyun diseksiyonu yapılan hastalarda beklenen alandan farklı bölgelerde lenf nodu metastazı saptanmıştır [20, 21]. Olası metastatik boyun

bölgelerinden farklı alanlarda metastazı açıklayan 3 mekanizma ortaya konmuştur. Birinci mekanizma kollateral lenfatik damarların mevcut olmasıdır, ikinci mekanizmada ileri evre kanserlerde tümör embolilerine sekonder lenf akımının yön değiştirmesidir, üçüncü mekanizmada ise primer lezyonun normalin varyansı olarak bilateral lenf akımının olmasıdır [22].

B- ORAL KAVİTE KANSERLERİNDE EVRELEME:

1. Oral kavite kanserlerinde (primer tümör)T evrelemesi:

T1: En büyük çapı 2 cm veya daha küçük tümör

T2: En büyük çapı 2 cm'den büyük, ancak 4 cm'den küçük olan tümör

T3: En büyük çapı 4 cm'den büyük tümör

T4a: Tümör larenks, dilin derin/ekstrinsik kası medial pterogoid, sert damak veya mandibulaya invaze

T4b: Tümör lateral pterogoid, pterogoid plate, lateral nazofarenks veya kafa tabanına invaze veya carotid arteri sarmakta

2. Oral kavite kanserlerinde Lenf nodu (LN) evrelemesi: (Şekil 14)

Nx: Bölgesel lenf nodları değerlendirilemez

N0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok

N1: Aynı taraflı tek ve en büyük çapı 3 cm veya daha küçük olan lenf nodunda metastaz

N2: Aynı taraflı en büyük çapı 3 cm'den büyük ancak 6 cm'den küçük tek lenf nodu metastazı veya aynı taraflı hiç birisi 6 cm'den büyük olmayan multipl lenf nodu yada bilateral veya kontralateral hiç birisi 6 cm'den büyük olmayan lenf nodu metastazı (ları)

N2a: Aynı taraflı en büyük çapı 3 cm'den büyük ancak 6 cm'den küçük tek lenf nodu metastazı

N2b: Aynı taraflı hiç birisi 6 cm'den büyük olmayan multipl lenf nodu metastazları

N2c: Bilateral veya kontralateral hiç birisi 6 cm'den büyük olmayan lenf nodu metastaz (lar) 1

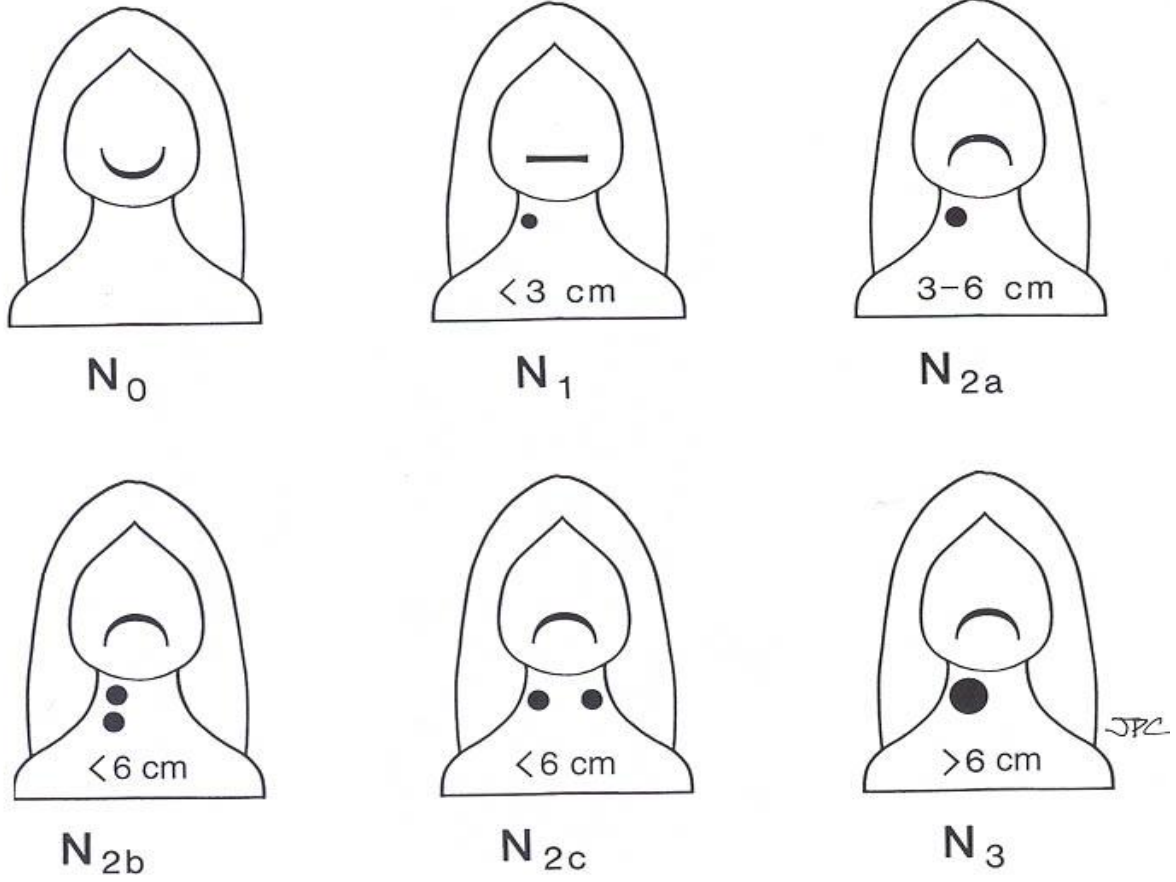
N3: En büyük çapı 6 cm'den büyük lenf nodu metastaz (lar) 1

3. Uzak Metastaz (M)

Mx: Uzak metastaz değerlendirilemiyor

M0: Uzak metastaz yok

M1: Uzak metastaz var



Şekil 14: Lenf nodu evrelemesinin şematik gösterimi

Evre gruplaması; Orofarenks, hipofarenks

Evre 0	Tis	N0	M0
Evre I	T1	N0	M0
Evre II	T2	N0	M0
Evre III	T3	N0	M0
	T1,2,3	N1	M0
Evre IVa	T4a	N0	M0
	T4a	N1	M0
	T1,2,3,4a	N2	M0
Evre IVb	T4b	N1,2	M0
	T1,2,3,4	N3	M0
Evre IVc	T1,2,3,4	N1,2,3	M1

C- BOYUN EVRELEMESİNDE KULLANILAN YÖNTEMLER:

Radyolojik görüntüleme yöntemlerinden önce LN evrelemesi için sadece klinik muayene kullanılmaktaydı. Ancak, klinik muayene ile evrelemede yanlış pozitiflik oranı %30–50, yanlış negatiflik oranı %25–15 arasında değişmektedir [23]. Radyolojik görüntüleme tekniklerinin ilerlemesi ile bu oran oldukça gerilemiştir. BBK'nin N evrelemesinde USG, BT, MRG rutin kullanılan tarama yöntemleridir. İleri radyolojik yöntemlerden F–18 FDG PET-BT, dekstran kaplı ferrum oksid supermagnetik kontrastlı MRG, US eşliğinde ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) ve SLNB son zamanlar kullanıma girmiştir. Tüm BBK'leri beraber değerlendirildiğinde klinik olarak N0 olguların %20-40'ında histolojik olarak lenf nodu metastazı saptanmaktadır. N (+) lik nüks/ metastatik hastalık gelişiminde ve hastaliksız sağ kalım oranında en belirleyici faktör olmasından dolayı tedavi öncesi radyolojik evreleme çok önemlidir. Metastatik lenf nodlarında metastazların oluşturduğu histolojik değişiklikler lenf nodunun boyutunun artmasına, santral nekrozun oluşmasına ve lenf nodunun sınırlarının silinmesine neden olursa ve bunlar gross değişiklikler ise radyolojik olarak tespit edilebilir. Mikrometastazlarda oluşan histolojik değişikliklerin radyolojik olarak tespit edilmesi zordur. Bu nedenle radyolojik yöntemlerin belli bir yanlışlık oranı mevcuttur. MR ve BT'de yalancı-negatiflik oranları %10–30 dur [7]. Klinik için patolojik olarak saptanan lenf nodunun önemi büyüktür, çünkü tedavi seçeneğini ve takibini değiştirebilir.

Baş boyun kanserlerinde boyuna yönelik ileri radyolojik değerlendirme endikasyonları;

1. Klinik olarak N0 boyunlu hastaların metastaz açısından değerlendirilmesi.
2. Klinik olarak değerlendirilemeyen lenf nodu bölgelerin (retrofaringeal, parafaringeal, altıncı bölge lenf nodları, mediastinal lenf nodları) değerlendirilmesi.
3. Palpasyonla N(+) olarak tespit edilen boyunların operabilite açısından değerlendirilmesi (karotis ile ilişki, kafa tabanı ile ilişki, prevertebral fasya ile ilişki).
4. Kontralateral boyun lenf nodlarının değerlendirilmesi.
5. Hasta takibinde.

Ultrasonografik inceleme metastatik lenf nodu saptamada BT ve MRG'ye göre daha yüksek doğruluk oranına sahiptir, daha kolay uygulanabilmesi, ucuz maliyetli olması avantajları iken, rerofarengal alanın değerlendirilememesi ve USG'yi yapan hekimin deneyimine bağlı olması dezavantajlarıdır. Ultrasonografik malignite kriterleri lenf nodundaki hiler heterojenite, lenf nodunun şeklinin yuvalaklaşması sayılabilir. Lenf nodu sınırlarının netliğinin kaybolması ekstrakapsüler yayılım olarak adlandırılır. Dopler ultrasonografide ise lenf nodunun periferik

kanlanması, perfüzyonun fokal alanlarda olmaması, santral damarların olmaması, irregüler perfüzyon paterni patolojik olarak kabul edilir.

USG ile İİAB USG'nin tanısal değerini artırdığı için önemlidir. Ancak çok sık kullanılmamaktadır. Eğer gross metastaz var ise İİAB daha güvenilirdir, ancak mikrometastaz ve metastatik hücre kümeleri olması İİAB'nin yanlış negatif olmasına yol açar. Bu nedenle İİAB'nin doğruluğunu ve sensitivitesini artırmak için lenf nodunun bir kaç yerinden örnek alınması gerekmektedir.

BT boyun evrelemesinde en çok kullanılan yöntemdir. Kistlerin ayırımı ve lenf nodunun kemiğe dekstrüksiyonu belirlemede önemli rol oynar. Santral nekroz kontrastlı BT'de lenf nodunun santral kısmının daha düşük dansitede kontrast tutması ile tanınır. Ancak BT'de santral nekrozun tespit edilebilmesi için nekroz boyutunun en az 3 mm olması gerekmektedir. Ektrakapsuler yayılım kontrastlı BT'de lenf nodunun periferik kısmının kalınlaşması, çevre dokulara invazyon ve çevre dokularla sınırlarının silinmiş olması ile tanınır.

MR ile görüntüleme daha çok çevre yumuşak doku görüntülenmesi için kullanılır. Santral nekroz yağ baskılı T1 sekanslı MR'da düşük intensivlikli parlama kabul edilmektedir. T2 sekanslı MRG görüntülenmesinde ise yüksek intensiflikli parlamalar saptanmaktadır. Yine Ektrakapsuler yayılım yağ baskılı T2 sekanslı MRG'de saptanabilmektedir.

F-18 FDG PET-BT son dönemlerde metabolik görüntüleme yöntemi olarak kullanılmaya başlanmıştır. Kanser hücrelerinde glikoliz metabolizmasının artması sonucu tümör hücresinde radyofarmasötik olarak kullanılan F-18 FDG'nin tutulumu gözlenmektedir. Tümördeki metabolizma artışı sonucu primer tümör ya da metastatik lezyonlar normal dokulara göre daha fazla F-18 FDG tutmaktadırlar. Önceki çalışmalarda FDG-PET'in boyun lenfatik metastazlarını saptamada sensitivitesi %67-96, spesifitesi %82-100 arasında değişmektedir [24-33]. Atenuasyon düzeltmesinin BT ile yapılmaya başlamasından sonra F-18 FDG PET-BT 'nin patolojik lenf nodlarını değerlendirmesinde daha olumlu sonuçlar elde edilmeye başlanmıştır. F-18 FDG-PET BT'in dezavantajları arasında inflamatuvar lezyonlarda F-18 FDG tutulumundaki artış ve diğer radyolojik yöntemlere göre pahalı olması sayılabilir. PET, USG, MRG, BT modalitelerinin okült boyun metastazlarının taramasında gösterdikleri sensitivite, spesifite ve doğruluğu karşılaştırılmış. PET'in en yüksek spesifisite oranına; USG'nin ise en yüksek sensitive ve doğruluk oranına sahip olduğu saptanmıştır (33, 34) (Tablo 2).

Tablo 2: PET, USG, MRG, BT sensitivite, spesifite ve doğruluğu

Yöntem	Sensitivite	Spesifisite	Doğruluk
USG	84	68	76
MR	64	69	66
BT	66	74	70
PET	70	82	75

D- LENF NODUNDA MALİGNİTE KRİTERLERİ

Anatomik görüntüleme yöntemleri ile lenf nodu değerlendirildiğinde malignite kriterleri olarak boyutu, lenf nodunun şekli, lenf nodunun iç yapısının heterojenitesi, lenf nodlarının pake halinde olması gibi özellikleri değerlendirilir.

Boyut kriteri değişiklik göstermekle birlikte, çoğu otöre göre jugulodigastrik lenf nodu için 15 mm'den, retrofaringeal lenf nodlarının 8 mm'den, diğer lenf nodları için ise 10 mm'den büyük olması patolojik kabul edilmektedirler. Bu boyutlar için BT'nin negatif prediktif değeri %84, pozitif prediktif değeri %52'dir. MR'ın negatif prediktif değeri %79, pozitif prediktif değeri %52 olarak bildirilmiştir.

Lenf nodlarının pake yapmış olması metastaz olma olasılığını kuvvetlendirir. Bu kriter için jugulodigastrik bölgede pake yapmış üç veya daha fazla lenf nodunun toplam çapı 8-15 mm, diğer bölgelerde ise 8-9 mm olması gerekmektedir.

Lenf nodlarının şekli; lenf nodları normalde oval şekle sahiptirler. Hipertrofik lenf nodunun radyolojik olarak reaktif olarak değerlendirilmesi için uzunluğunun maksimal aksiyel çapına olan oranının ikiden daha büyük olması gerekir. Bu oranın ikiden daha küçük olması lenf nodunun metastatik olabileceğini göstermektedir [35].

Homojenitesi; Lenf nodunun boyutu dışında metastatik lezyon için en karakteristik bulgu santral nekrozdur.

Ekstrakapsuler yayılım lenf nodunun periferik kısmının kalınlaşması, çevre dokulara invazyon ve çevre dokularla sınırlarının silinmiş olmasıdır. Bu değişiklik cerrahi yada radyoterapi sonrası da görülebildiği için ekstrakapsüler yayılım daha önce cerrahi veya radyoterapi uygulanmamış olgularda değerlendirilir. Ekstrakapsuler yayılım oranı metastatik lenf nodlarının boyutu büyüdükçe artar [35].

E- F-18 FDG (FLOR-18 FLORODEOKSIGLUKOZ) PET-BT:

PET dokuların metabolik aktivitesini, perfüzyonunu, canlılığını yansıtan tomografik görüntüler ve kantitatif parametrelerin kullanıldığı non-invaziv bir görüntüleme yöntemidir. PET'de diğer Nükleer Tıp uygulamalarında olduğu gibi görüntüleme ajanı olarak radyoaktif işaretli bileşikler (radyofarmasötik) veya direkt olarak O^{15} gibi radyoaktif atomun kendisi (radyonüklid) kullanılır. PET görüntülemede kullanılan radyofarmasötik ve radyonüklidlerin en önemli özelliği vücudun temel yapı taşları olan; Karbon (C), Oksijen (O), Flor (F) ve Azot (N) gibi elementleri içermeleri ve vücutta biyolojik olarak bu moleküller gibi davranmalarıdır. İşaretli bileşikler vücutta fizyolojik ve moleküler yollardan geçerek, saldıkları uygun enerjideki ışınlar ile görüntülemede kullanılırlar. Hastalıkların oluşma süreçlerinin hücresel düzeydeki değişikliklerin henüz moleküler düzeyde iken, herhangi bir yapısal değişiklik oluşmadan erken dönemde tespit edilmesine olanak sağlamaktadır [36]. Atom çekirdeğinden salınan pozitron, bulunduğu ortam içerisinde yaklaşık 1-3 mm kadar (F-18 için bu mesafe yaklaşık 2 mm'dir) ilerleyerek ortamda mevcut serbest bir elektron ile birleşir. Bu birleşme sonrasında her iki partikül de enerjiye dönüşür ve birbiri ile yaklaşık 180 derece açı yapan, 511 kilo elektron volt enerjiye sahip iki adet gama fotonu ortaya çıkar. Bu olaya yok olma (Annihilasyon) adı verilir [36]. Bu anihilasyon fotonları görüntüleme için kullanılır.

1. Dedektör ve Kristal Yapıları:

Detektörlerde sintilasyon teknolojisi kullanılmaktadır. Farklı kimyasal yapılardaki (NaI, BGO, LSO gibi) sintilasyon kristallerinin özelliği radyasyon ile etkileştikleri zaman bir foton oluşturmalarıdır. Bu foton sintilasyon kristalinin arkasında bulunan ve pozisyon belirleme özelliği olan foton çoğaltıcı tüpler tarafından algılanır ve çoğaltılarak (amplifiye edilerek) sistem bilgisayarına gönderilir. İdeal bir PET detektörünün gelen gama fotonunu tam olarak durdurabilmesi, kısa süreli ve yüksek şiddette bir foton oluşturması arzu edilir. PET tarama sistemlerinde tam bir halka boyunca binlerce detektör bulunur. Detektörlerin küçük ve çok sayıda olması sistemin uzaysal rezolüsyonuna olumlu yönde katkıda bulunur [37].

2. PET-BT:

Yeni nesil PET tarayıcılar BT ile entegre halde işlev görürler ve bu sistemlere hibrid sistemler denir. Bu sistemde aynı anda hem F-18 FDG PET görüntüleri ve BT'nin X ışınları ile transmisyon görüntüleri elde edilir. Her iki görüntü üst üste çakıştırılarak füzyon görüntüler elde edilir. Bu sistemlerin iki önemli avantajı bulunmaktadır. Birincisi anatomik lokalizasyon sağlamak, ikincisi atenuasyon düzeltilmesi yapmaktır.

3. F-18 FDG Tutulumunun genel özellikleri:

Partikül hızlandırıcıda H_2O^{18} hedefinin protonlarla ışınlanması sonucunda O^{18} (p,n) F-18 reaksiyonu ile elde edilen Flor 18, fiziksel yarı ömrü 109,8 dakika olan radyoaktif bir elementtir. Otomatik sentez ünitesinde "SN₂ Nucleophilic Substitution" yöntemine göre elde edilen F-18 (FDG), izotonik sodyum klorür içinde steril, apirojen, berrak, renksiz veya hafif sarı renkli, I.V. yol ile uygulanmaya hazır bir radyofarmasötiktir. Yayınlanan pozitronun elektronlarla etkileşmesi sonucu oluşan 511 keV enerjili γ ışınları görüntüleme için kullanılır. F-18 FDG birincil enerji kaynağı olarak glikozu kullanan hücrelerde konsantre olur. Bildirilen bir yan etki rapor edilmemiştir. Ancak nadir olsa da geçici hipotansiyon, hipo/hiper glisemi ve alkalin fosfataz düzeyinde artış rapor edilmiştir [38].

Malign hücrelerin normal hücrelerden farklılaşmaları sırasında metabolizmalarında önemli farklılıklar meydana gelir. DNA sentezi, aminoasit kullanımı ve glikolizisteki artış onkolojide FDG-PET kullanımının biyokimyasal temelini oluşturur. Malign hücrelerdeki artmış glikolitik hıza sebep olarak pek çok faktör ileri sürülmüştür [39]. Tümör dokusunda beş adet glukoz taşıyıcı protein (Glut 1-5) tanımlanmıştır. Malign hücrelerin yüzeyindeki glukoz taşıyıcı proteinlerin (özellikle Glut 1 ve Glut 3) ve glikolizisi sağlayan heksokinaz ve fosfofruktokinaz enzimlerinin artışı; glukoz-6-fosfataz enzim aktivitesindeki azalması F-18 FDG'nin hücre içersinde hapsolmasını sağlar [40, 41].

Düşük glukoz-6-fosfataz enzim aktivitesi ile birlikte dokulardaki F-18 FDG konsantrasyonu plato düzeyine ulaştığında, F-18 FDG görüntüleri rölatif glikolizis hızını yansıtır. Bu denge durumuna normal beyin, kalp ve beyin tümörlerinde enjeksiyondan 45-60 dakika sonra ulaşılır [42].

F-18 FDG kanser spesifik bir ajan olmayıp bir çok enfeksiyöz ve enflamatuvar hastalıkta (sarkoidoz, tüberküloz, fungal enfeksiyon ve apse) da artmış tutulum görülebilir. Bununla birlikte malign lezyonlarda geç döneme FDG tutulumunun arttığı izlenirken, benign patolojilerde FDG tutulumunun stabil veya azaldığı dikkati çekmiştir. Bu özellik ayırıcı tanıda kısmen de olsa fayda sağlamaktadır [43].

F-18 FDG tutulumu plazma glukoz düzeyinden etkilenmez. Yüksek glukoz düzeylerinde tümör dokusundaki FDG tutulumunun azaldığı bildirilmiştir [40]. F-18 FDG tutulumunun glukoz tarafından inhibe edilmemesi için en az 4 saat açlık ve kan şekerinin 200 mg/dl altında olması istenir. Myokardial aktivitenin minimum olması ve mediastinel metastazların yüksek duyarlılıkla

dedeksiyonu için tercihen 12 saat açlık gerekmektedir. F-18 FDG ile yapılan onkolojik çalışmalarda 10-20 mCi (370-740 MBq) F-18 FDG'nin intravenöz enjeksiyonundan yaklaşık 60 dakika sonra F-18 FDG PET görüntüleme yapılır. Tüm vücut görüntüleme süresi kullanılan tarayıcıya bağlı olarak ortalama 20-60 dakikadır [36].

4. FDG'nin Normal Vücut dağılımı:

Dolaşımdan glukoz taşıyıcı proteinler aracılığı ile hücre içerisine alınan FDG vücutta glukoz benzeri biyodağılım gösterir. Normalde glukozu absorbe eden böbrekler FDG'yi glukoz gibi algılamazlar. Bunun sonucunda FDG proksimal tübüllerde bir miktar reabsorbsiyona uğramasına karşın büyük oranda filtrasyon ile vücuttan atılır. Diğer organların da büyük bir çoğunluğu hücre içerisine girene kadar FDG'yi glukozdan ayırt edemezler. Enjekte edilen FDG'nin %16'sı ilk bir saat içerisinde, %50'si ise yaklaşık 2 saat içerisinde üriner ekskresyon ile atılır [36, 43, 44].

Serebral korteks glukoz kullanımı nedeni ile genellikle çok yoğun FDG tutulumu gösterir [36]. Myokardial FDG aktivitesi kişinin açlık durumuna ve glisemi düzeyine göre oldukça değişiklik göstermektedir. Myokard toklukta glukoz, açlıkta yağ asitlerini kullandığı için toklukta belirgin, açlık durumunda ise genellikle hafif düzeyde FDG tutulumu beklenir [45].

FDG'nin fizyolojik renal atılımı nedeni ile böbrek ve mesanede yoğun aktivite izlenir. Erkek gonadal organlarında ve menstrüasyon sırasında uterusda da değişik düzeyde aktivite tutulumu saptanabilir. Premenapozal olgular ile hormon replasman tedavisi alanlar veya emziren kadınlarda meme dokusunda da değişik düzeyde FDG tutulumu gözlenebilmektedir [45]. Ayrıca menstruel sıklusa bağlı olarak overlerde ve uterusda da fizyolojik FDG tutulumu görülebilir.

Hafif düzeyde heterojen artmış karaciğer aktivitesi F-18 FDG-PET görüntülemelerde sıklıkla izlenen bir bulgudur. Dalakta normalde hafif düzeyde FDG tutulumu izlenirken granülosit stimülasyon faktörleri kullanılarak yapılan tedaviye bağlı olarak dalakta FDG tutulumu diffüz olarak artabilir [45].

Normalde düşük düzeyde kas tutulumu izlenirken test öncesi yoğun egzersize bağlı olarak artmış kas tutulumu izlenebilir. Benign kemik lezyonları, Paget hastalığı ve iyileşmekte olan kırıklar da artmış FDG tutulumu gösterebilir. F-18 FDG-PET'te kemik iliğinde genellikle hafif düzeyde homojen aktivite tutulumu izlenir [36, 43, 44]. Kemoterapi sonrası yenilenen kemik iliğine bağlı olarak ilk bir ay içerisinde artmış kemik iliği aktivitesi, granülosit stimülasyon faktörleri ile yapılan tedaviye bağlı olarak da kemik iliğinde diffüz artmış FDG akümüasyonu

izlenebilir. Bununla birlikte karaciğerden yoğun kemik iliği aktivitesi hemen her zaman anormal kabul edilmelidir [45].

Boyun bölgesinde de fizyolojik FDG tutulumu görülebilmektedir. Hastada bulunan basit bir üst solunum yolu enfeksiyonu bile oral kavite, nasal kavite ve tonsiller alanda hafif düzeyde FDG tutulumuna neden olabilir. Waldeyer halkasındaki lenfatik doku ile tonsiller ve dil kökünde düşükten orta düzeye kadar, tükürük bezlerinde de sekresyon nedeni ile düşük düzeyde FDG tutulumu izlenebilir. Hastanın soğuğa maruziyeti sonrası boyun bölgesinde kahverengi yağ dokunun ısı üretimi sonucu fokal veya diffüz artmış FDG tutulumu gözlenebilmektedir. Bu durum malignansiyi taklit edebilmekte ve boyun bölgesinin değerlendirilmesini güçleştirmektedir.

5. Standart Uptake değeri (SUV):

F-18 FDG PET'in en önemli özelliklerinden biri bulgularda sayısal değerlendirmenin yapılabilmesidir. Bu amaçla klinik çalışmalarda vizüel değerlendirmeyi desteklemek amacıyla yarı sayısal bir değer kullanılır. Tümörlerdeki FDG tutulumları değişiklikler göstermektedir. Pek çok tümör çeşidi yüksek oranda tutulum gösterirken düşük grade lenfomalar, karsinoid tümör, bronkoalveoler karsinom, renal karsinom, tiroid ve prostat kanserleri gibi kanser tiplerinde FDG tutulumu düşüktür [46].

Bir lezyondaki FDG tutulum oranına standart uptake değeri denilmektedir (SUV: Standart Uptake Value). SUV lezyon karakterizasyonu, prognoz değerlendirmesi ve tedaviye yanıt değerlendirmesinde kullanılan semikantitatif bir parametredir. Bir lezyonun artmış FDG aktivitesine sahip olup olmadığını gösteren ve malign ile benign dokuların ayırımını değerlendirmede kullanılan yarı kantitatif bir kriterdir. SUV değerinin belirlenmesinde ilgi alanı (ROI) içerisindeki FDG akümüasyonu, hastaya enjekte edilen total FDG dozu ve hasta ağırlığı veya vücut yüzey alanına göre normalize edilir. Bu düzeltme sayesinde farklı hastalardaki FDG tutulumunu karşılaştırmak mümkün olmaktadır. SUV değeri seçilmiş bir ROI içerisindeki ortalama aktivitenin (mCi/ml) enjekte edilen doza (mCi/kg) bölünmesi ile elde edilir [46].

$$SUV = \frac{\text{Akt}_{roi} \text{ (mCi/ml)}}{\text{Akt}_{doz} \text{ (mCi)} / \text{Ağırlık (kg)}}$$

Aktif enflamatuvar durumlar ve enfeksiyonlarda da bu oran yükselebilir. Doğruluğu kan glukoz düzeyi, vücut ağırlığı ve kompozisyonu, PET parametreleri (sayım oranı, lezyon şekli, 2D-3D) ve görüntü rekonstrüksiyon parametreleri (filtre backprojeksiyon, iterativ rekonstrüksiyon, filtre seçimi) ile değişir [46].

SUVmax lezyonda en yüksek pixel değerdir. Gürültüden fazla etkilenir ve genelde gerçek değerinin altında hesaplanır. Ancak kişisel değerlendirmelerden bağımsız olması nedeniyle en sık tercih edilen değerdir. SUVmin ise lezyonda hesaplanan en düşük değerdir [46].

F- BAŞ BOYUN KANSERLERİNDE F-18 FDG PET-BT

BBK'de prognoz hastalığın evresine bağlıdır. Uzak metastaz tanısı anında %5 hastada bulunabilir. BBK tanısı anında %40 oranında lokalize hastalık, %60 oranında yaygın hastalık olarak bulunabilir. F-18 FDG PET hastaların %20-30'unda evrelemeyi değiştirmektedir [45]. BBK evrelemesinde PET'in BT ve MR'a üstünlüğü yoktur. Fakat lenf nodları normal boyutlarda ise F-18 FDG PET, BT ve MR'a katkı sağlayabilir. Ancak BBK'li hastalarda yeniden evrelemede ise F-18 FDG PET'in konvensiyonel görüntüleme modalitelerine göre üstünlüğü gözükmemektedir. Ayrıca postoperatif boyun değerlendirmesi, simetrik dokuların kaybı nedeniyle oldukça zordur, F-18 FDG PET-BT postoperatif boyun değerlendirmesinde katkı sağlayabilir [45].

F-18 FDG-PET'in spesifik kullanım alanları [47]:

1. EVRELEME:

1. N0 boyun (özellikle okült nodal metastaz oranı yüksek olan oral veya orofarengeal kanserli hastalarda):
 - Bu durumda PET'in duyarlılığı değişken olup %33 ile %67 arasındadır.
 - T4 hastalığı olan kişilerde, yanlış negatif sonuç olasılığı yüksektir (Tümör boyutu büyüdüğünde nekroze olur) ve PET çok yararlı olmaz.
 - T1-3 hastalarda daha çok yarar sağlar. F-18 FDG-PET'in bu popülasyonundaki kullanımını okült boyun metastazlarını %15'in altına indirebilir.
 - PET sentinel lenf nodu biyopsisi ile karşılaştırıldığında duyarlılığı düşük ancak yüksek özgüllüktedir. BBK evrelemesinde PET ve diğer konvensiyonel yöntemlerin özgüllüğü tablo 3 ve 4'de gösterilmiştir [48].
 - Negatif PET çalışması sonucunda SLNB; pozitif PET çalışması sonucunda boyun diseksiyonu yapılması PET için potansiyel bir kullanım alanı oluşturmaktadır. Bu yaklaşım gereksiz boyun diseksiyonu sayısını azaltabilir [49].
2. Uzak metastazların saptanması:
 - Özellikle evre 3 ve 4 kanserlerde mediastinel hastalık tespitinde yararlı olmaktadır.
3. Senkron tümörlerin saptanması:
 - Raslantısal olarak ikinci primer tümörlerin toplam insidansı %3-8 dir.

4. Prognoz: Tedavi öncesi SUV değeri bağımsız bir prognostik faktör olabilir.

Tablo 3: BBK hastaların tanı anında PET ve diğer konvensiyonel yöntemlerin özgüllüğü

Referans	Yıl	Duyarlılık		Özgüllük	
		PET	CT/MR	PET	CT/MR
Manolodis	1998	87	88	80	50
Nowak	1999	87	67	67	44
Di martino	2000	95	68	92	69
Popperl	2002	85	88	100	75
P value		0.46		0.06	

Tablo 4: BBK hastalarda rejyonel metastatik lenf nodu saptanmasında PET ve diğer konvensiyonel yöntemlerin özgüllüğü ve duyarlılığı

Referans	Yıl	Duyarlılık		Özgüllük	
		PET	CT/MR	PET	CT/MR
Braams	1995	91	36	88	94
Benchaou	1996	72	67	99	97
Laubenbacher	1995	90	78	96	71
Rege	1994	88	81	89	89
Myers	1998	78	57	100	90
Adams	1998	90	82	94	85
Wong	1997	67	67	100	25
Manolidis	1998	82	57	84	77
Mattei	1998	87	53	99	87
Novak	1999	80	80	92	84
Di martino	2000	82	82	87	94
Stuckensen	2000	70	66	82	74
Hannah	2002	82	81	94	81
Popperl	2002	71	74	86	57
Kresnik	2001	100	58	91	58
McGuirt	1995	83	95	82	86
Paulus	1998	50	40	100	100
P value		0.01		0.01	

2. NÜKS:

PET, BT/MR boyunda operasyon/tedavi sonrası sınırlı kaldıklarından nüks hastalık açısından oldukça değerlidir. Nüks hastalıkta tanısında, PET'in genel duyarlılığı %84-100, özgüllüğü %61-93; PET'in bölgeye göre, lokal hastalıkta duyarlılığı % 97, özgüllüğü %79; bölgesel hastalıkta duyarlılığı % 92, özgüllüğü %95; uzak hastalıkta duyarlılığı %94, özgüllüğü %96 olarak bildirmiştir. PET negatif ise biyopsi gerekli değildir. PET pozitif ise takip çalışması yapılmalıdır. Takip çalışmasında aktivitede azalma saptanmışsa ilk sonucun muhtemelen

enflamatuvar bir süreç nedeniyle yanlış pozitif olduğunu gösterir [47]. Rezidü ya da rekürren hastalığın saptanmasında PET ve diğer konvensiyonel yöntemlerin özgüllüğü ve duyarlılığı tablo 5’de gösterilmiştir [48].

Tablo 5: Rezidü ya da rekürren hastalığın saptanmasında PET ve diğer konvensiyonel yöntemlerin özgüllüğü ve duyarlılığı

Referans	yıl	duyarlılık		özgüllük	
		PET	CT/MR	PET	CT/MR
Anzai	1996	88	25	100	75
Greven	1997	80	58	81	100
Lapela	2000	95	91	83	78
Rege	1994	90	60	100	57
Lonneux	2000	96	73	61	50
Farber	1999	86	71	93	33
Li	2001	91	53	86	79
Slevin	1999	88	88	100	92
Popperl	2002	83	67	76	52
Kresnik	2001	88	63	57	57
Wong	1997	100	75	100	80
Cheon	1999	97	73	88	85
Paulus	1998	73	100	91	82
Lowe	2000	100	38	93	86
Haaenggeli	2000	100	88	74	83
P value		0.01		0.02	

3. TEDAVİYE YANIT VE PROGNOZ:

PET, radyoterapi veya kemo-radyoterapi sonrası tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde ve/veya rezidüel hastalığın değerlendirilmesinde faydalı olmaktadır. Fakat radyoterapi sonrası erken dönemde PET yapılırsa enflamatuvar reaksiyonlar nedeniyle yanlış pozitif sonuçlar ortaya çıkabilir. Bu yüzden tedaviye yanıtı değerlendirmek için 12 hafta veya daha uzun süreler gerekmektedir. Fakat radyoterapi sonrası boyun diseksiyonu düşünülüyor ise bu süre daha aza indirilebilir [47, 50]

Primer tümörde ölçülen SUV değeri (>10) kötü prognoz ile ilişkilidir [47]. Lenf nodlarındaki SUV değeri prognozda bir öngörüsü yoktur. 1 kür kemoterapi veya irridasyon döngüsü sonrası düşük metabolik aktivite tam remisyon ve daha uzun sağ kalımı öngörür. Tedavi sonrası yüksek SUV değeri, lokal nüksü ve kısalmış sağ kalımı öngörür [47].

G- BAŞ BOYUN KANSERLERİNDE SENTİNEL LENF NODU SAPTAMA VE PATOLOJİK İNCELEME

Sentinel lenf nodu kavramı: Sentinel lenf nodu vücudun herhangi bir bölgesinden lenf akımının drene olduğu ilk lenf nodudur. Teorik olarak lenfatik metastaz ilk olarak sentinel lenf nodunu tutmaktadır. Malign hücreler daha sonra diğer lenf nodlarına yayılmaktadır. Bu hipoteze göre sentinel lenf nodu biopsi yöntemi geliştirilmiştir.

Cabanas ve arkadaşları penisin lenfatik drenajında bir sentinel nodun varlığını gözlemlemiştir [51]. Böylece sentinel nodların kesin yerleri lenfanjiyografik çalışmalarla ortaya çıkarılmıştır. Chiappa ve ark. lenfanjiyografik çalışmalar ile primer testiküler lenf merkezlerinin varlığını gösterdiklerini farzetmişlerdir [52].

Kett ve ark. areolar mavi boya enjeksiyonu yardımıyla görüntüledikleri meme lenfatiklerine kontrast madde uygulamışlardır [53]. "Sorgius" adını verdikleri izole bir lenf noduna akım gözlemlemişler ve sonrasında aksiller ven çevresindeki birçok toplayıcı lenf kanalı ve lenf noduna drene olduğunu göstermişlerdir. Christensen ve ark. 1980 yılında meme lenfosintigrafisi kullanarak primer drene olan nodları gözlemlemişlerdir [54].

Sentinel lenf nodu biopsisi malign melanom ve meme kanserlerinde başarıyla rutin olarak kullanılmaya başladıktan sonra diğer tümör gruplarında denemeye başlandı. Bu gruplardan birisini de baş boyun mukozal kanserleri oluşturmaktadır.

Baş boyun mukozal kanserlerinde sentinel lenf nodu biyopsisi;

1. Tek başına boyun evrelendirilmesi için
2. Boyun diseksiyonu ile beraber daha detaylı evreleme yapmak için
3. Kontralateral boyunun durumunu kontralateral boyun diseksiyonu yapmadan değerlendirmek amacı ile kullanılabilir.

SLNB'sinde lenf nodunda metastaz saptanmaması durumunda boyuna ek tedavi yapılmasına ihtiyaç duyulmaması SLNB'sinin bir avantajıdır. Boyunda minimal skar ve boyun diseksiyonu morbiditesinden kaçınılması diğer bir avantajıdır. Ayrıca SLNB maliyeti azaltan etkin bir yöntemdir.

Sentinel lenf nodu biyopsisi prosedürünün aşamaları;

1. Radyofarmasötik enjeksiyonu
2. Preoperatif lenfosintigrafi
3. İntraoperatif gamma prob kullanarak sentinel lenf nodu tespiti ve eksizyonu
4. İntraoperatif ve postoperatif patolojik çalışma

1-SLNB’de kullanılan radyokolloidler:

Lenf kanallarının ve nodlarının tespitinde çoğunluğu koloidal yapıda olmak üzere pek çok radyofarmasötik kullanılmıştır. Tablo 6’da lenfosintigrafide kullanılan radyokolloidler gösterilmiştir [55].

Tablo 6: Lenfosintigrafide kullanılan radyofarmasötikler.

Radyokolloidler	Partikül boyutu
Au 198	9-15 nm
Tc-99m HSA Nanokolloid(nanoagrega)	10-80 nm
Tc 99m HSA	2-3 nm
Tc 99m sülfür kolloid	100-300 nm
Tc 99m sülfür minikolloid	10 nm
Tc 99m antimon sülfid kolloid	3-30 nm
Tc 99m renium kolloid	3-15 nm
Tc 99m HSA mikrokolloid(mikroagrega)	200-1000 nm
99m kalay fitat	in vivo kolloid formasyon

Radyokolloidlerin ortak özellikleri; partiküler yapıda olmaları ve partikül boyutlarının belli aralıkta olmasıdır. Partikül boyutları çok küçük ajanlar, lenfatik sisteme geçmeden önce, enjeksiyon alanından sistemik dolaşıma hızla geçerken çok büyük ajanlar ise enjeksiyon alanında kalmaktadır. Lenfosintigrafi için ideal partikül boyutu 1-100 nm (optimum <24 nm) arasında olması gerekmektedir. Küçük partiküller ile yapılan çalışmalarda, birden fazla ‘aktif’ sentinel olmayan lenf nodu izlenmektedir. Büyük boyuttaki partiküllerle yapılan çalışmalarda ise lenf geçişi ve lenf düğümleri daha geç izlenirken, ‘aktif’ sentinel olmayan lenf nodları daha az görülmektedir. Ayrıca, işaretlenen kolloid miktarı, aktif nodül sayısını etkilemektedir. Makrofajların fagositoz kapasitesinin üstüne çıkılmasıyla artan kolloid, diğer lenf nodları tarafından tutulabilmektedir [55].

Lenfosintigrafi için ideal radyokolloid; homojen, uniform, küresel yapıda, partikülleri negatif yüklü, in vivo ve in vitro ortamlarda topaklaşmayan özellikte olmalıdır. Partiküllerin negatif yüklü olması, doku aralığından hızla lenfatik sisteme geçişi sağlamaktadır [56].

Radyokolloidlerin makrofajlar tarafından fagosite edilmeleri, lenf nodlarının görüntülenmesine ve cerrahi olarak çıkarılmasına olanak sağlamaktadır. Eğer lenf nodu tümör hücreleri ile istila edilmişse, fagositoz yapacak normal doku kalmadığı için lenf nodları görüntülenmemektedir [57].

Radyokolloidler makrofajlar tarafından, gerek negatif elektrik yükleri gerekse de opsonizasyon mekanizması (radyokolloidlerin yüzeyinin, C3, C4b, C5 α ve β globülinlerle

kaplanması sonucu) üzerinden fagosite edilmektedir. Opsonize olan radyokolloidler, membran bağımlı reseptörlere tutunarak, makrofajlar tarafından hücre içine alınmaktadır. Bununla birlikte, elektriksel yük, antijenik özellik, partikül boyutu ve sayısı gibi faktörler fagositozu etkilemektedir [58-60].

Lenfosintigrafide kullanılan ilk ajan Au 198 (altın)'dır. Partikül boyutu 9-15 nm arasındadır. Fakat uzun yarı ömürlü olması ve (2,7 gün) ve beta yayması nedeniyle klinik kullanımdan kalkmıştır [61].

Lenfosintigrafide sık kullanılan radyokolloidler arasında, Tc99m nanokolloid, Tc99m sülfür kolloid ve Tc99m antimoni sülfid kolloid sayılabilir.

Kimyasal ismi albümin nanoagregat olan Tc99m nanokolloid, Avrupa'da yaygın olarak kullanılmaktadır. Albümin nanoagregat, %1'lik human serum albüminin (HSA) alkali (Ph:10.0) ortamda ısıtılması ile elde edilir. Oda sıcaklığında indirgenmiş Tc ile kolaylıkla işaretlenebilmektedir. Bağlanma etkinliği %95'in üzerinde olup, hazırlandıktan sonra ilk 6 saat içinde kullanılabilir. Partikül boyutu 10-80 nm arasında değişmektedir. İntravenöz (IV) verildiğinde, hızla (yarı zaman 2,6 dakika) retiküloendotelial sistem tarafından (karaciğer, dalak ve kemik iliği) dolaşım sisteminden alınarak, doku makrofajları tarafından fagosite edilir. Kemik iliği uptake oranı %10-15 aralığında değişen nanokolloid diğer radyokolloidlere oranla kemik iliğinde daha fazla tutulmaktadır. Nanokolloid, subkütan veya intradermal verildiğinde ise hızla lenfatik sistem tarafından alınmaktadır. 24 saatlik lenfatik uptake, enjeksiyon dozunun %1-35'i arasında değişmektedir. Bununla birlikte, ortalama enjeksiyon miktarının %2,1'nin sentinel lenf nodunda tutulduğu bildirilmiştir. Sentinel lenf nodlarında aktivite miktarı, zaman içinde artarak en yüksek seviyeye 18. saatte ulaşmaktadır. Nanokolloidin lenf nodlarından atılımı yavaş olup, hareketle beraber artmaktadır. Akut toksisite izlenmemekle birlikte, hipersensitif hastalarda alerjik reaksiyonlara neden olabilmektedir. Lokal anestetikler, lenfanjiografi için kullanılan iyotlu kontrastlar ve hyolorinidaz, nanokolloidin lenfatikler tarafından alınımını olumsuz etkilemektedir. Sentinel lenf nodu görüntülemesi için kullanılacak Tc99m nanokolloid miktarı, 0,1-0,5 ml hacminde ve 0,8-2 mCi aktivitede olmalıdır. Çocuk dozu ise yetişkin dozunun yaklaşık %10'u kadar önerilmektedir. Enjeksiyon sırasında, ağrıya neden olabileceğinden yavaş enjeksiyon yapılması uygundur. 1 mCi subkütan verildiğinde enjeksiyon yeri 400-700 mGy, lenf nodları ise 22-27mGy radyasyon almaktadır. Multidoz vialler şeklinde pazarlanan nanokolloidler 2-8 °C arasında saklanmalıdır [62].

Tc99m sülfür kolloid, Amerika Birleşik Devletleri'nde yaygın olarak kullanılmaktadır. Sülfür kolloid, jelatin, polijel veya manitol gibi bir stabilizörün içindeki tiosülfatın üzerine asidik perteknetatın eklenmesi ile elde edilir. Partiküllerin oluşması için 100 C⁰'de 5-10 dakika ısıtılması gerekmektedir. Hazırlama koşulları, partikül büyüklüğü üzerinde etkili olmakla birlikte, sülfür kolloidinin filtre edilmediği durumda, ortalama partikül boyutu 100-1000 nm arasında değişmektedir. 0,1 µm çaplı filtreleme sonrası, partiküllerin % 90'ının 50 nm'den daha küçük olduğu görülmüştür. Sülfür kolloid, doku aralığına enjeksiyonu sonrası, lenfatikler ve lenf nodları tarafından hızla alınır. Enjeksiyon alanında 13,9 saatlik bir yarı ömürde temizlenir. Filtre edilmemiş sülfür kolloidinin, sentinel lenf nodundaki uptake oranı enjeksiyon dozunun yaklaşık % 0,5'i olduğu görülmüştür [63].

Tc99m antimonü sülfid kolloid, Avustralya'da yaygın olarak kullanılmaktadır. Antimonü sülfid, sıcak satüre sıvı hidrojen sülfid üzerine, potasyum antimoniltartratın yavaşça eklenmesi ile elde edilir. Perteknetatın kolloide bağlanma etkinliğini arttırmak amacıyla hidroklorik asit eklenerek 100 C⁰'de kaynatılması gereklidir. Doku aralıklarına verildiğinde lenfatik sistem tarafından hızla alınarak, 2-4 saate kadar sentinel lenf nodunda tutulabilmektedir [63].

Sentinel lenf nodunun, gama prob tarafından tesbitinde en önemli faktörlerden biri de lenf nodundaki aktivite miktarıdır. Tavşan deneyleri, partikül boyutunun küçülmesi ile sentinel lenf nodu uptake'in arttığını göstermektedir [64].

Sülfür kolloid, nanokolloid ve HSA'nin karşılaştırılmasında, HSA'nin lenfatik geçişi en hızlı olmakla birlikte sentinel lenf nodu uptake'nin daha az olduğu gözlenmektedir. Sentinel lenf nodu/zemin oranı, sülfür kolloid ve nanokolloide oranla daha düşüktür. Ancak, radyokolloidler tarafından tespit edilen sentinel lenf nodu sayısının ise birbirine yakın olduğu bildirilmiştir [65].

SLNB için kullanılan diğer bir yöntemde mavi boyadır. Mavi boyayı malign melanomda ilk defa Morton, invaziv meme kanserinde Guilliano kullanmıştır. Mavi boyanın sentinel lenf nodunu tespit oranı radyokolloide oranla daha düşüktür. Mavi boya uygulamasının SLNB'deki başarı oranı ortalama %70-80 arasında bildirilmektedir [66, 67]. Buna neden olarak, mavi boyanın çevre dokulara dağılımının fazla olması, ortam hemorajisi ve lenfatik sistemden hızla geçmesi gösterilmektedir.

Radyokolloidlerin alerjik reaksiyon yapma potansiyeli oldukça düşüktür. Fakat nadiren de olsa alerjik yakınlara neden olabilirler. Özellikle organik kökenli olan radyokolloidlerin, ürtiker ve kaşıntıya neden olduğu bildirilmiştir [68]. Mavi boyanın radyokolloidlere oranla yan etki potansiyeli daha fazladır. Tc99m nanokolloidinin, 70 kg ağırlığındaki yetişkine 1mCi Tc-99m

nanocolloid enjeksiyonundan sonra tüm vücut ve çeşitli organlara verilen radyasyon miktarı tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 7: 1 mCi Tc-99m nanocolloid enjeksiyonundan sonra tüm vücut ve çeşitli organlara verilen radyasyon miktarı

Organ	Absorbsiyon dozu ($\mu\text{Gy}/\text{MBq}$)
Enjeksiyon yeri	0,35
Lenf nodu	<80
Gonad	
Overler	2,4
Testis	0,62
Karaciğer	17,4
Dalak	20,2
Böbrekler	12,4
Mesane	16,9
Diğer organlar	4

2- Lenfosintigrafi:

Lenfosintigrafi; uygun büyüklük ve özellikteki radyokolloidlerin veya radyoişaretli makromoleküllerin, doku planlarına verilmesinden sonra lenfatik kanallar aracılığıyla alınarak, bölgesel lenf nodlarında depolanıp lenfatik sistemin anatomisi ve fonksiyonları hakkında bilgi edinmemizi sağlayan minimal invaziv bir görüntüleme yöntemidir. Bu görüntüleme intraoperatif sentinel lenf nodunu bulmada lokalizasyonda ve lenf nodlarının sayısını tespit etmede kolaylıklar sağlar. Lenfosintigrafi cerrahın nereye bakması gerektiğini işaret ederek, olası zaman kaybını ve hatalı değerlendirmeleri önlemektedir.

Daha çok radyokolloidin lenf sisteminde tutulması, sistem boyunca lenf akımı ve lenf nodunun fagositer fonksiyonu hakkında önemli bilgi vermektedir. Radyokolloid doku aralığına verildikten sonra, partiküller başlangıç lenfatiklerinde gerek porlar gerekse de pinositoz yoluyla lümene geçer. Lümene giren partikül, lenf noduna doğru lenf kanalları boyunca akar. Lenf nodunda, doku makrofajları tarafından fagosite edilirler. Burada uzunca bir süre stabil kalan radyokolloid, görüntüleme olanağı sağlamaktadır. Enjeksiyon sonrası hareket, lenfatik akımı artırarak radyokolloidlerin lenfatik tutulumunu arttırmaktadır [55].

Lenfosintigrafinin zamanlaması önemlidir. Lenf akımının lenf noduna ilk ulaştığı anı yakalamak olası ikinci lenf noduna ulaşmadan görüntülenmelidir. Bu zaman süresi farklı

çalışmalarca 30 dakikadan 120 dakikaya kadar belirtilmektedir. Lenfosintigrafinin zamanlaması radyofarmasötüğün özellikleri ve lenf sıvısının hızı lenfosintigrafiyi etkilemektedir. Bundan dolayı doğru sentinel lenf nodu için tek statik sintigrafik görüntü yerine dinamik sintigrafi uygulanması daha çok tercih edilir. Bu yöntemde lenfosintigrafik görüntüler enjeksiyondan 3-4 dakika sonra alınmaya başlanır ve sentinel lenf nodu görüntülenene kadar statik görüntüler ile takip edilir. Baş boyun kanserlerinde boyuna olan metastazlar derin faysal planlarda lokalize olabildikleri için multipl projeksiyonlar tercih edilmelidir. Oral kavite ve orofarengeal lezyonlarda sintigrafi yapılmasının bir takım zorlukları mevcuttur ki bunlardan en başta geleni primer lezyon ile SLN'unun yakınlığıdır. Bu yakınlıktan dolayı her zaman sentinel lenf nodunu görüntülemek mümkün olmamaktadır. Bazen görüntülenen lenf nodu birinci sıra lenf nodu değil ikinci sıra lenf nodu olmaktadır. Böyle durumu tespit etmek için dinamik sintigrafi ve belli zaman aralıkları ile uygulanan statik sintigrafi sonuçlarının dikkatli incelenmesi gerekir. Birinci sıra lenf nodunun görüntülenmesi için yeterli süre beklendikten sonra alınan sintigrafik görüntüde halen SLN'u görüntülememişse bunun sebepleri arasında radyofarmasötüğün bağlanma yüzdesinin düşük olması, enjeksiyon sırasında olan bir yanlışlık veya primer lezyonun sentinel lenf noduna yakınlığı sayılabilir. Bu durumda SLN görüntülenmesi için çok sayılı projeksiyonlarda sintigrafi uygulanması gerekmektedir. Buna rağmen SLN görüntülenmesi alınamıyorsa lokalizasyon açısından eşzamanlı anatomik görüntüleme modaliteleri (Lenfosintigrafi-SPECT, Lenfosintigrafi-CT) ile sintigrafinin kombinasyonu kullanılabilir. Larinks ve hipofarinks kanserlerinde radyofarmasötik enjeksiyonu genel anestezi altında operasyon günü yapıldığı için preoperatif lenfosintigrafi yapılamamaktadır. Larinks ve hipofarinks kanserlerinde lokal radyofarmasötik enjeksiyonu yöntemlerinin geliştirilmesi ileride bu tip lezyonlarda da preoperatif lenfosintigrafinin yapılmasını mümkün kılacaktır [55,69].

Lenfosintigrafi için hasta hazırlığı gerekmemektedir. Aktivite miktarı enjeksiyon tekniğine göre değişiklik gösterebilir. Gama kamera duyarlılığının ve rezolüsyonunun düşük olduğu göz önüne alındığında, derin enjeksiyonlarda yüksek aktivite verilmesi uygundur. Bu durum, radyoaktif saçılma riskini de beraberinde getirmektedir. Yüzeysel enjeksiyon uygulamasında, 0,1-0,5 ml hacminde 150-200µCi radiokoloid optimal görüntüleme için yeterlidir. Enjeksiyon sonrası, gama kamera altında, düşük/ enerjili genel veya yüksek rezolüsyonlu kolimatör kullanılarak dinamik ve statik görüntüler alınmaktadır. Anterior görüntüleme, hasta supin pozisyonda yatarken kollar yanda iken boyun hafif ekstensiyonda olacak şekilde yapılır. Statik görüntüler için 256x256, dinamik görüntüler için 64x64 matrikste

görüntülerin alınması uygundur. Dinamik görüntüleme için 10 saniyeden 30 frame, statik görüntüleme için ise 3-5 dakika veya 400-500 kcount yeterlidir. Lenf nodları, enjeksiyondan ortalama 20 dakika sonra izlenmeye başlar. Lenfosintigrafi görüntülerini yorumlamak kolaydır. Lezyon/zemin oranı yüksek olduğundan lenf nodları kolaylıkla ayırt edilebilirler. Eksternal kaynak (Tc99m, Co-57) kullanılarak vücut sınırlarının çizilmesi, önerilmektedir [55,69].

Lenfosintigrafi, mavi boya ile kıyaslandığında sentinel lenf nodlarının gösterilmesinde daha başarılıdır. Operasyon alanındaki hemorajiden etkilenmemektedir. Kullanılan radyoaktivite miktarının çok düşük olması nedeniyle hasta ve cerrah tarafından alınan doz miktarı da minimum düzeydedir [70].

Lenfosintigrafinin sentinel lenf nodu saptama oranları %75-98 arasında değişmektedir [71]. Bu orana etki eden faktörler arasında, gama kameraların duyarlılık ve rezolüsyonunun düşük olması, radyokolloid aktivitesi, partikül boyutu ve uygulanan enjeksiyon tekniği başta gelmektedir. İntraparankimal enjeksiyon ve partiküler boyutu büyük (filtre edilmemiş sülfür kolloid 300-600 nm) radyokolloidlerle yapılan çalışmalarda, preoperatif lenfosintigrafinin başarısı %40-70 arasındadır [72]. Sentinel lenf nodlarının ortaya çıkış zamanları, 18-24 saate kadar uzamaktadır. Ancak, partiküllerin boyutu küçüldüğünde ve yüzeysel enjeksiyon yapıldığında preoperatif lenfosintigrafinin, sentinel lenf nodunu saptamadaki başarısı artmıştır [73]. Boyun bölgesine cerrahi operasyon öyküsü, radyoterapi, deri implantları, lenf ödem, sentinel lenf nodunun bölge dışında olması lenf kanallarının tümör tarafından obstrüksiyonu ve nadir de olsa enjeksiyon alanında lenfatik yolların bulunmaması, lenfosintigrafinin başarısızlığına neden olabilmektedir [74,75].

Baş boyun tümörlerinde sentinel lenf nodu saptanmasında enjeksiyon zamanı ile operasyon arasındaki süre ile ilgili çalışma olmamasına rağmen meme kanseri için yapılan lenfosintigrafide, özellikle intraparankimal enjeksiyon ve filtre edilmemiş kolloidlerle yapılan çalışmalarda, sentinel lenf nodlarının saptanma zamanının uzaması nedeniyle, enjeksiyonun operasyondan bir gün önce yapılması gerektiği bildirilmiştir. Ancak partikül boyutu küçük radyokolloidlerle yapılan çalışmalarda, enjeksiyonun operasyon sabahı yapılması uygun görülmektedir. Enjeksiyon ile operasyon arasında geçen sürenin uzaması, ikincil lenf nodlarının sayısını arttırabileceği düşündürmekle birlikte, 4. saat ve 16-18. saat görüntülerde fark izlenmemiştir [76].

Zemin aktivitenin çok düşük olması nedeniyle lenfosintigrafi görüntüleri, hızla yorumlanabilmektedir. Görüntülerin yorumlanmasında nükleer tıp uzmanları arasında %98

oranında uyum bildirilmiştir. Yapılan araştırmalar, tetkikin tekrarlanabilirliğini ve sonuğların uyumunu %88 olarak göstermiştir [77].

3- Gama Prob:

Gama problar, gama ışınlarını algılayabilen taşınabilir gama sayaçlardır. Elle kullanılan ilk intraoperatif radyasyon dedektörü olan Geiger-Müller (GM) cihazı, 1940'larda klinik kullanıma girmiştir [78].

Cerrahi amaçlar için kullanılan gama problar, dedektör, kolimatör, koruyucu kılıf, görüntü ve ses ünitelerinden oluşmaktadır. Gama fotonlarının tespit edildiği dedektörün yapısında ise kristal ve yükselteç bölümleri bulunmaktadır. Şekil 15'de bir gama prob görülmektedir.

Dedektörler sahip oldukları kristalin cinsine göre sintilasyon ve yarı iletken dedektörler olarak gruplandırılırlar. Sintilasyon dedektörleri, genellikle sezyum iyodür (CsI), talyumla zenginleştirilmiş sodyum iyodür (NaI-Tl) veya bizmut germanatdan yapılmaktadır. Foton tespitinde duyarlı olmasına karşın sintilasyon dedektörleri foton çoğaltıcı tüpe gereksinim duyduğu için yarı iletken dedektörlere göre daha kalındır. Bununla birlikte, gama problarda çoğunlukla yarı iletken dedektörler kullanılır. Bu dedektörlerde, kristal genellikle kadmium-tellüritten (CdTe, CdZnTe) veya civa iyodürden (HgI) yapılmıştır. Bu dedektörler, fotonların ortaya çıkardıkları elektiriksel yüklerin kaydedilmesi prensibi temelinde işlev görmektedir. Yarı iletken dedektörler, sintilasyon dedektörlerine göre foton duyarlılığı daha düşüktür. Bununla birlikte, enerji ve uzaysal rezolüsyonu, sintilasyon dedektörlerinden daha iyidir. Ayrıca bu dedektörler, fotoçoğaltıcı tüpe ihtiyaç duymadığı için daha küçük boyutlarda üretilebilir [78-80].

Şekil 15: Gama prob; dedektör ve kayıt ünitesi.



Sentinal lenf nodları, genellikle enjeksiyon aktivitesinin %0.5-2'si oranında düşük aktiviteye sahiptir. Ayrıca 5 cm kadar derin bir alanda yerleşebilmektedir. Bu nedenle, gama probların hedef alanlarını belirleyebilmesi için duyarlılığının yüksek olması gerekir. Dedektör duyarlılığı, kristalin yapısına, kalınlığına ve genişliğine, koruyucu kılıfa, kolimasyona ve enerji ayırımı yapabilme kapasitesine bağlıdır. Kolimatör ve koruyucu kılıf, saçılma ve zemin aktivite etkisinin azaltılmasını sağlayarak uzaysal

rezolüsyonu ve açısal hassasiyeti artırır. Dedektör performansı, dedektör duyarlılığı, uzaysal rezolüsyon, kolimasyon ve radyoaktif saçılma etkisine bağlıdır [78-80].

Kristal kalınlığı, prob çapı ve hasta gama prob mesafesinin artması, dedektör duyarlılığını artırır. Dedektör çapının azalması, kolimatör, koruyucu kılıf ve hasta-dedektör mesafesinin azalması dedektör duyarlılığını azaltırken uzaysal rezolüsyonu iyileştirir. Yani dedektör duyarlılığı ile uzaysal rezolüsyon ters orantılıdır. Bununla birlikte duyarlılığın mı yoksa rezolüsyonun mu önemli olduğu, gama probun hangi amaçla kullanıldığına bağlıdır. Tümörün maksimum ölçüde çıkarılması hedefleniyorsa, gama probun duyarlılığının daha yüksek olması; sentinel lenf nodu çıkarılacak ise, uzaysal rezolüsyonun daha iyi olması gerekir. Böylece dokular, cerrahi işlemde daha az zarar görmektedir [81].

Radyoaktif saçılma ve zemin aktivite, gama probun, hedefi doğru tespitinde sorunlar oluşturmaktadır. Yaygın uygulamaya göre; radyokolloid enjeksiyonundan 2-3 saat sonra operasyonun yapılması, ilgi alanının lineer veya dairesel olarak taranmaktadır. Çıkarılan doku parçasındaki radyoaktif sayımın, enjeksiyon yerinde alınan sayımın en az 1/10 olması gerekmektedir. Gama problemlerinin, periyodik olarak kalibre edilmeleri gerekir. Kalibrasyon için standart Tc99m veya Co57 kaynağı kullanılmalıdır [82].

Gama probun, küçük alanlarda çalışmaya uygun büyüklükte, hafif ve ergonomik olması; ses ve görüntü ünitesinin ise kullanışlı olması gerekmektedir. Aşırı gürültü çıkararak rahatsız edici olmamalıdır. Sentinel lenf nodu uygulamalarının yaygınlaşmasıyla, gama probun klinik kullanımı artmıştır. Kullanımının basit, eğitiminin kolay ve anlaşılır olması nedeniyle gama prob, bu denli çabuk kabul görmektedir [82]. PET'in yaygınlaşmasıyla, intraoperatif PET problemlerinin gelecekte daha yaygın olarak kullanılması muhtemeldir [83].

4- PET Probe:

İntraoperatif probun, 1990'lerden beri yoğun olarak klinik kullanımda olmasına karşın PET probun klinik kullanımını yenidir (Şekil 16). Bu nedenle, standartları konusunda görüşbirliği yoktur [84].

Şekil 16: PET probe



PET prob, PET radyonüklidlerinden yayılan 511 keV gibi yüksek enerjili fotonların tespitine yarayan, bir gama dedektörüdür. İntraoperatif gama probun başarısı, radyofarmasötiklerin doku uptake, vücut klirensi ve problemlerin dedeksiyon etkinliğine bağlıdır. Tümörün normal dokudan, cerrah tarafından ayırt edilebilmesi için hedef/zemin oranının minimum 1,5 olması gerekir.

Malign lezyonların ayırıcı tanısında yüksek hassasiyete sahip olan FDG, intraoperatif hedef/zemin oranının yüksek olmasını sağlamaktadır. Bundan dolayı PET prob, radyoguided cerrahinin gelişiminde önemli bir aşamadır [85].

Yapılan çalışmalarda, SUV'un (standart uptake değeri) 3'ün ve tümör boyutunun 8 mm nin üzerinde olması, PET prob başarısını arttırmaktadır. Tümörün FDG avid olup olmaması, lokalizasyonu, enjeksiyon ve operasyon zamanları, cerrahın deneyimi ve probun teknik özellikleri, PET probun başarısını etkileyen faktörlerdir. PET probun, cerrah tarafından görülemeyen veya palpe edilemeyen okült lezyonların çıkarılmasında, faydalı olacağı bildirilmektedir. Özellikle, skarın, fibröz dokuların geliştiği tekrarlayan operasyon durumlarında, mediasten ve abdomen gibi operasyonun komplike olduğu koşullarda, PET prob metastatik veya tekrarlayan tümör odakları için yol gösterici olabilir [86].

5- Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi (SLNB):

SLNB minimal invaziv bir yöntemle bölgesel lenf nodlarının malign ya da benign özelliği hakkında doğru bilgi verir. Tanısal yöntemlerin gelişmesiyle birçok kanser vakası erken dönemde teşhis edilebilmesine karşın tümörün metastatik davranışı hakkında hala ek yöntemlere ihtiyaç duyulmaktadır. Lenf nodlarının patolojik olması hastanın evresini ve dolayısıyla tedavisini değiştireceği için malign ya da benign ayırımı önemlidir. Fakat lenf nodlarının cerrahi olarak

çıkarılması, morbidite ve mortalite oranlarını arttırmaktadır. SLNB, çıkarılması gereken lenf nodlarını işaretleyerek, cerrahi girişimin etkinliğini arttırırken, operasyonun sınırını daraltarak yan etkilerini de en aza indirmektedir. SLNB günümüzde, malign melanomda, meme kanserinde, baş-boyun tümörlerinde, kolorektal kanserlerde, gastroözefageal kanserlerde, akciğer kanserinde, jinekolojik kanserlerde ve prostat kanserinde klinik uygulama ve standartların oluşturulma sürecinde yer almaktadır [87, 88].

Bu patolojik değerlendirmeye göre hastanın ileri tedavisi planlanmaktadır. Metastaz açısından pozitif saptanan SLNB prosedüründe terapötik boyun diseksiyonu uygulanmaktadır. Metastaz açısından negatif saptanan SLNB prosedüründe hastanın boyun tedavisi bekle gör politikasına bırakılır. SLNB önemli olan sentinel lenf nodunun doğru tespit edilmesi ve intraoperatif patolojik değerlendirmenin doğru yapılmasıdır. Okült metastaz terimi klinik olarak saptanamayan lenf nodu metastazını göstermek için kullanılmaktadır [89, 90].

Lenf nodunun patolojik değerlendirilmesi klasik yöntem ve ince kesit alınarak yapılabilmektedir. Klasik yöntem olarak tabir edilen her lenf nodundan alınan bir veya birkaç kesit alınarak inceleme yöntemi genelde boyun diseksiyonu piyesini incelenmesi için kullanılsa da sentinel lenf nodunun patolojik incelenmesi için kullanılmamaktadır. İnce kesit yöntemi ile patolojik değerlendirme zamanı alınan kesitlerin kalınlığı incelemeyi yapan merkezlerin tercihinine göre 0.15mm'den 0.25 mm'ye kadar değişmektedir. Baş boyun mukozal kanserlerinde sentinel lenf nodu biopsisine dair birinci uluslararası konferansta ince kesit inceleme için önerilen kesit kalınlığı 150 µm olarak kabul edilmiştir. Patolojik inceleme yöntemleri kesit kalınlıklarına ek olarak boyama tekniklerine göre farkları vardır. Boyama yöntemleri klasik hematoksilen eozin boyaması, immunohistokimyasal boyama, moleküler yöntemlere ayrılmaktadırlar. Genelde intraoperatif inceleme için hematoksilin eozin ve immunohistokimyasal (sitokeratin) boyama beraber kullanılmaktadır. Hematoksilin Eozin boyaması metastazların saptanmasında yeterli olmaktadır, fakat mikrometastazların saptanması için çoğu zaman immunohistokimyasal boyama gerekmektedir. Klasik boyama tekniği ile step serial sectioning ve immunohistokimyasal boyama teknikleri karşılaştırıldığında bu yöntemler ile klasik yöntemle saptanamayan %5-%8 ek mikrometastaz saptanabilmiştir [89, 90]. N0 olgularda ileri inceleme yöntemleri kullanarak mikrometastaz saptanması üzerine boyunun bir üst evre olarak değerlendirilip değerlendirilmeyeceği konusunda literatürde karmaşa vardır. Bu karmaşa içerisinde en çok kullanılan yöntem amerikan patologlar derneğinin önerisine uygun olarak immunohistokimyasal

yöntemle mikrometastaz saptanan lenf nodlu boyunu N0'dan N1 evresine yükseltmek için bu mikrometastazı hematoksilen eozin boyası ile boyayıp kanıtlama yöntemidir.

Frozen çalışılmış lenf nodunun patolojik değerlendirilmesi için kullanılan konvensiyonel yöntemle ince kesit immunohistokimyasal boyama tekniklerinin kıyaslanması ile literatürde bir takım çalışmalar yapılmıştır. Civantos ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada konvensiyonel (her lenf nodundan 2 kesit alınarak inceleme yapılmıştır). "Frozen section" yöntemi uygulandığında mikrometastazın gözden kaçtığı saptanmıştır. 18 vakalık bu seride 4 sentinel lenf nodu "konvensiyonel frozen section" yöntemi ile değerlendirilirken metastaz yönünden negatif saptanmıştır. Kesin inceleme sonucu bu lenf nodlarının metastatik olduğu saptanmıştır [91]. Laurent ve arkadaşlarının N0 boyunlu oral ve orofaringeal kanserli 31 olguyla yaptığı çalışmada ince kesit immunohistokimyasal boyama kullanılarak yapılan frozen section çalışmasının negatif prediktif değeri %94, sensitivitesi %93 olarak bulunmuştur. Literatürde olan veriler genelde Laurent ve arkadaşlarının çalışması ile uyumludur [92]. Frozen section yöntemine alternatif olarak araştırılan yöntem **imprint sitoloji yöntemidir**. Bu yöntemde lenf nodundan alınan kesitler lam üzerine alınır bu sürüntü 5-6 dakika kurutularak Janner-Giemza boyası ile boyatılıp mikroskopik inceleme yapılır. Yöntemin felsefesi metastatik hücrelerin lam üzerine sürüntü alınırken yapışmasıdır. Bu yöntemle yapılan çalışmalara göre yöntemin sensitivitesi %87.5, spesifitesi %95.4, doğruluğu %93.3, pozitif prediktif değeri %87.5, negatif prediktif değeri %95.4 olarak saptanmıştır [93]. İmprint sitolojisinde bu oranlar frozen section sonuçlarına göre düşük olmasına rağmen daha ucuz ve daha az zaman gerektiren (15 dakika) bir yöntem olası avantajıdır [94].

Mikrometastazın klinik önemi; sentinel lenf nodu biopsisinin rutin kullanıldığı ve daha fazla bilgi birikimi olan meme ve malign melanom olgularında mikrometastazın klinik önemi çok daha iyi anlaşılmıştır. Gershenwald ve arkadaşlarının malign melanomda mikrometastazların prognostik önemi ile ilgili çalışmalarında mikrometastazın ileri incelemelerle ortaya konmasının ve tedavinin buna göre planlanmasının rekürrenslerin önleminde yardımcı olduğunu bildirmişler [95]. Meme kanserinde çalışmaların sonucu tek mikrometastazın bile prognozu kötü yönde etkilediğini göstermektedir. Ludwig ve arkadaşlarına göre tek mikrometastaz saptanan hastaların surveyi %50 civarında azalmıştır [96]. Baş boyun kanserlerinde sentinel lenf nodu biopsisi yöntemi daha yeni uygulanmaya başladığı için mikrometastazın klinik önemine dair literatürde veri bulunmamaktadır. Fakat diğer kanserlerle oluşturulan çalışmaların sonucuna

dayanarak baş boyun kanserlerinde de mikrometastazların surveyi kötü yönde etkilediği düşünülmektedir [95].

Baş boyun mukozal kanserlerinde sentinel lenf nodu biopsisinin zorlukları; Bölgenin anatomik özellikleri nedeniyle bu bölgenin SLNB örnekleme maliğn melanom veya meme kanserlerinde uygulanan SLNB'ne göre daha zordur. Bu alanın lenfatik drenajın daha karmaşık olması ve bu bölge kanserlerinin daha zor lokalizasyonlarda olması SLNB'ni güçleştirmektedir. Boyun bölgesinin en önemli özelliğİ ufak bir alandan lenfatik drenajın farklı yönlerde gerçekleşmesidir. Örneğın dil kökündeki T1 evre kanserin lenfatik drenajı aynı anda submental, submandibuler ve üst jugulodigastrik bölgeye olabilmektedir. Anatomik özelliklerinden dolayı ortaya çıkan diğeri bir zorlukta sentinel lenf nodunun eksizyonu sırasında ortaya çıkan lenf noduna ulaşım zorluğudur. Bu ulaşım zorluğU baş boyun kanserlerinde sentinel lenf nodu biopsisini genel anestezi altında yapma zorunluluğunu beraberinde getirmektedir. Sentinel lenf nodunun tespitinde ortaya çıkan diğeri bir zorluk da primer lezyon ile sentinel lenf nodları yakın olduğunda, SLN'nun ve primer lezyonun aynı alanda görülmesi nedeniyle SLN'nun tespit edilememesidir. Bu durum ile en çok ağız tabanı dil kanserlerinde karşılaşılr. Bu nedenle ağız tabanı ve dil kanserlerinde dikkat edilmesi gereken lenfatik bölgelerden biride Rouviere tarafından tanımlanan sublingual lenf nodlarıdır Bu lenf nodları mylohyoid kasın internal yüzünde lokalize olduğU için ne klinik nede radyolojik olarak tespit edilebilmektedirler. Bu lenf nodları dil veya ağız tabanı kanserlerince sıklıkla gizlenmiş olmaktadır ve bazen metastatik tutulumlu olmaktadır. Dinardo ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 41 ağız tabanı kanseri olgusunun 4'ünde bu lenf nodlarında metastaz saptanmıştır [97]. Özeki ve arkadaşları 40 dil kanseri olgusunun 3'ünde lingual lenf nodlarının metastatik olduğunu saptamıştır [98]. Canniesburn ve arkadaşlarının multisentrik bir çalışmasında 3 yanlış sentinel lenf nodu vakasının 3'ü de ağız tabanı olgusu idi. Bunun sebeplerinden biri primer lezyonun 1. bölgeye drene olan lenfatik kanallarını ve 1. bölgede oluşturduğU sentinel lenf nodunu gölgelemesi olabilir. Diğeri bir sebep ise sentinel lenf nodunun sublingual lenf nodu olması ihtimalidir. Ağız tabanı olgularında sentinel lenf nodu prosedürünün daha doğru şekilde yapılması için ileri araştırmalara ihtiyaç vardır. Ağız tabanı dil kanserlerinde 1. Bölgeye yaklaşımda yardımcı olabilecek yöntemlerden biride primer lezyonun SLNB'den önce eksize edilmesi, radyofarmasötığın primer cerrahi alana sınırlı miktarda (çevre dokulara fazla yayılmayacak şekilde) enjekte edilmesidir.

Baş boyun mukazal kanserlerinde sentinel lenf nodu komplikasyonları; Sentinel lenf nodu komplikasyonları içinde yara yeri enfeksiyonu, hematoma, kranyal sinir paralizileri vs. gibi boyun cerrahisinde karşılaşılabilecek komplikasyonlar yer almaktadır.

Sonuç olarak; SLNB'si prosedürü tek başına baş boyun kanserlerinde kullanılabilir bir yöntemdir. SLNB'si negatif saptanan olgularda elektif boyun diseksiyonuna gerek kalmadığı düşünülmektedir. SLNB'si yöntemini hangi durumlarda elektif lenf nodu diseksiyonunun yerini alabileceği literatürde halen netliğe kavuşturulmamıştır. Hangi vakalarda boyun evrelemesi için ek patolojik incelemelerin gerekli olduğuna dair bir fikir birliği yoktur. Gelecekte mikrometastaz saptanması ve bu bulguya göre ileri tedavi protokolleri oluşturulacağı tahmin edilmektedir. Mikrometastazlı ile N1 hastalar arasında prognostik fark anlaşıldıktan sonra N1 olguları için ek adjuvan tedavi uygulamaları düşünülebilir. Günümüzde N1 olgular ek tedavi almamaktadır [99].

Baş boyun kanserlerinde sentinel lenf nodu konseptine dair iki uluslararası konferans düzenlenmiştir. Birinci uluslararası konferansta (Mayıs 2002) 22 merkez 360 hastadaki SLNB deneyimini paylaşmıştır. Bu hastaların 301'de (95%) SLN'u bulunmuştur. Bu 301 olgudan 76'sı N (+), 225 ise N (-) saptanmıştır. SLNB yönteminin sensitivitesi 90% olarak belirtilmiştir. 10 vakadan az deneyimi olan merkezlerde SLNB prosedürünün sensitivitesi 57%, 10 vakadan çok deneyimi olan merkezlerde sensitivite 94% olarak saptanmıştır. Sonuç olarak SLNB boyun evrelemesinde en az boyun diseksiyonu kadar etkili olduğu kabul edilmiştir. İkinci Uluslararası Baş Boyun Mukozal Kanserlerinde SLNB Konferansı, Eylül 2003'te Zürih'te yapılmıştır. Bu konferansta 20 merkez 379 klinik N0 boyunlu hasta üzerindeki deneyimi ile katılmıştır. Sentinel lenf nodu 366 (97%) hastada bulunabilmiştir. 366 hastadan 103'ünde (29%) N (+) olarak, 263'ünde (71%) N (-) olarak saptanmıştır. 263 N (-) hastanın 11'inde (%4 yanlış negatif sonuç) kesin sonuç N pozitif olarak saptanmıştır. Negatif SLN'unun negatif prediktif değeri 96% olarak bulunmuştur. Sonuç olarak SLNB prosedürünün değerlendirilmesinde konvensiyonel hematoxilen/eosin + immunohistokimya (sitokeratin) boyaması 150 µm intervale step kesitleri kullanılması önerilmiştir.

5. AMAÇ:

Bu bilgiler ışığında boyundaki metastatik hastalığı değerlendirmede boyundaki patolojik olabilecek lenf nodunun metabolik aktivitesi ve lenfosintigrafi ile tespit edilen sentinel lenf nodu incelenmesi, boyun diseksiyonu yapılmadan boyunun doğru evrelendirilmesine ve tedavi seçeneğini belirlemede elektif boyun diseksiyonuna iyi bir alternatif yöntem olarak değerlendirilebilir. Biz bu çalışmamızda;

1. N0-3 oral kavite kanserli hastalarda primer tümör alanın ve lenfatik metastazların değerlendirilmesinde F-18 FDG PET-BT'in diagnostik rolünü,
2. SLN'nun LS ile görüntülenmesi, bulunabilirlik oranı ve gama probe ile saptanabilmesini,
3. Bölgesel olarak, boyun bölgelerindeki metastatik lenf nodlarının F-18 FDG PET-BT ile F-18 FDG tutulumlarını,
4. Primer tümör alanındaki F-18 FDG tutulum miktarı ile lenf nodu arasındaki ilişkiyi,
5. Konvansiyonel görüntüleme yöntemleri ile karşılaştırıldığında F-18 FDG PET-BT ve SLNB'nin tedavi yaklaşımında değişikliğe yol açıp açmadığını araştırdık.

6. GEREÇ VE YÖNTEM

A- HASTA GRUBU:

Çalışmaya Dokuz Eylül üniversitesinde 2010-2011 yılları arasında ince iğne aspirasyon biyopsisi ile oral veya orofarengeal squamoz hücreli kanser tanısı almış yaşları 29 ile 81 arasında değişen (ortalama $59.9 \pm 14,4$) toplam 16 hasta (4 Kadın, 12 Erkek) dahil edilmiştir. Daha önce kemoterapi veya baş-boyun bölgesine radyoterapi alan, boyun bölgesine cerrahi girişim öyküsü olan, ikincil tümörü bulunan, uzak metastazı olan ve diabetik hastalar alınmamıştır.

Bu hastalara operasyondan bir hafta önce F-18 FDG PET-BT ve operasyondan iki saat önce de sentinel lenf nodu görüntülenmesi için lenfosintigrafi yapıldı. 14 hastaya da primer tümör lokalizasyonuna göre tek taraflı, 2 hastaya da iki taraflı boyun diseksiyonu uygulandı. Hastaların tanısal BT veya MR görüntülerinde lenf nodlarının patolojik olup olmadığı radyoloji uzmanı tarafından değerlendirildi.

B-PET/BT PROTOKOLÜ:

1. F-18 FDG PET-BT görüntüleme protokolü:

Hastalar F-18 FDG enjeksiyonundan otuz dakika öncesinde 25 ml oral kontrast (%76 urografin) maddeyi 1 litre su içinde almışlardır. Hastalar rutin olarak aydınlatılmış onam formu ile bilgilendirilmiştir. 6 saat açlık sonrası 8-12mCi (296-444 MBq) F-18 FDG (Monrol, Eczacıbaşı) IV olarak enjekte edilmiştir. Enjesiyondan 1 saat sonrasında atenuasyon düzeltme için düşük doz BT kullanılmıştır. BT özellikleri, 50 mAs ve 120kVp değeri, kesit kalınlığı 5mm, rotasyon süresi 0,5sn, yatak hızı 39mm/sn, matriksi 512x512'dir ve supin pozisyonda kranyumdan uyuluğa doğru uygulanmıştır. BT görüntülerini takiben kafa tabanından, proksimal uyuluğa doğru supin pozisyonda 9 yatak pozisyonu, her yatak pozisyonu 2 dakika süreli PET uygulanmıştır. Enjeksiyondan 2.saat sonra baş-boyun bölgesinin PET-BT incelemesi aynı protokol ile tekrarlanmıştır. PET-BT cihazı Philips Gemini TF olup, 3D mod, rezolüsyonu 4.7mm, kristali maddesi LYSO, kristal boyutları 4x4x22mm, kristal sayısı 28.336, dedektör pixelar, transvers FOV 576mm, aksiyel FOV 180mm'dir. Rekonstrüksiyon için iterativ algoritma kullanılmıştır.

2. PET/BT görüntülerinin semikantitatif ve görsel olarak değerlendirilmesi:

F-18 FDG PET-BT'de lenf nodu değerlendirilmesi 3 şekilde gerçekleştirildi,

1. Vizüel olarak normal doku referans alınarak skorlama yapıldı. 1=benign, 2=ilk planda benign, 3= ilk planda malign, 4=kesinlikle malign [100]. Skor 3 ve 4 malign olarak kabul edildi.

2. Transaksiyel kesitlerde malignite açısından şüphelenilen lenf nodlarının SUVmax değerinin en yakın komşu kas dokusunun SUVmax değeri oranına (T/M) bakıldı. T/M oranı 4,4 ve üzeri patolojik olarak kabul edildi [101].

3. Boyutuna göre değerlendirme kriteri: <10 mm lenf nodları için eşik SUVmax değeri 1,9, 10-15 mm lenf nodları için 2,5, ≥15 mm lenf nodları için 3,0 ve üzeri patolojik olarak kabul edildi [102].

Ayrıca lenf nodlarında erken görüntülerde tümör/karaciğer SUVmax oranına (T/Kc) bakıldı. Portal ven seviyesinde transaksiyel kesitten tüm karaciğere ilgi alanı çizilerek SUVmax değeri elde edildi. Lenf nodundaki SUVmax değeri karaciğerdeki SUVmax değerine oranlanarak T/Kc değeri elde edildi.

C- LENFOSİNTİGRAFI PROTOKOLÜ:

1. Radyokolloid uygulanması ve Görüntüleme:

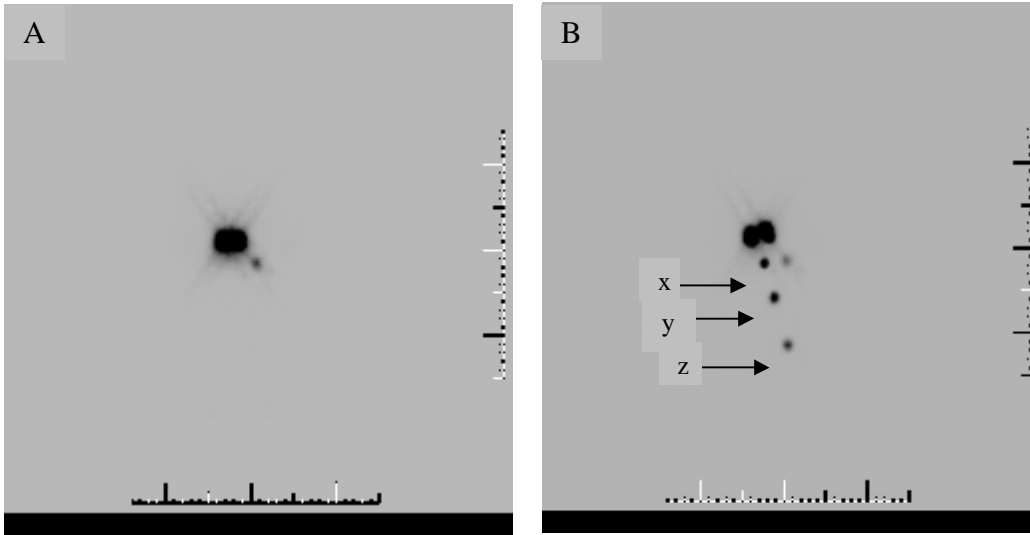
Hastaların hepsine radyokolloid, olarak Tc-99m koloidal rhenium sulphide (nanocolloid) enjeksiyonu yapıldı. Nanokolloid kiti (Nanocis, Iba molecular, Radmed, Fransa) vial A ve B'den oluşmaktadır. Vial A'da gelatin, askorbik asit, sodyum hidrokside, konsantre hidroklorik asit, enjeksiyonluk su, vial B'de sodyumpirofosfat decahidrat, kalay kloridhidrat, sodyum hidroksit içermektedir. Vial B'ye 2 ml enjeksiyonluk su eklendikten sonra vial içindeki maddenin sıvı içinde erimesi için bir miktar çalkalandı. Bu işlemden sonra vialden 0,5 ml alınıp Vial A'ya enjekte edildi. Yine şişe bir miktar çalkalandıktan sonra 10- 20 mCi Tc-99m perteknetat ile bağlanan kit kaynayan suda 15-30 dk kaynatıldı. Tüm hastalar için kullanılan kitler aynı kişi tarafından işleme tabi tutuldu. Kitin bağlanma etkinliği, ITLC-SG (impregnated thin layer chromatography silica gel) kağıtları ile test edildi. Metanol/su (85/15 oranında) karışımında 10-15 dakika bekletildikten sonra fronta giden serbest perteknetat aktivitesi ölçüldü. Serbest perteknetat aktivitesinin miktarı %5'in altında ölçülerek, bağlanma etkinliğinin %95'in üzerinde olduğu görüldü.

Peritümöral enjeksiyon için verilecek dozlar, 0,2-0,4 ml'de 150-200µCi olacak şekilde gauge uçlu enjektöre çekilerek hazırlandı. Operasyondan iki saat önce, cerrahi ekip ile iletişime geçilerek radyokolloid enjeksiyonu yapılmak üzere, hasta hazırlandı. Yapılacak işlem konusunda bilgilendirilen hastaların giysisileri çıkarılarak ön tarafı açık hasta önlüğü giydirildi. Tümörün bulunduğu alana peritümöral olarak lezyon alanına en yakın alandan (0,5 cm'lik alan içinde) 4 enjeksiyon yapıldı (Şekil 17). İşlem sonrası radyoaktif kontaminasyona dikkat edilerek, enjeksiyon alanına hafif masaj yapıldı. Tüm işlemler aynı doktor tarafından yapıldı.

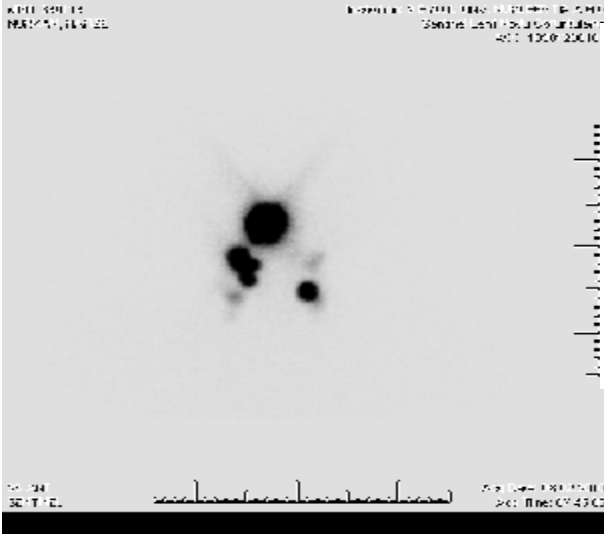


Şekil 17: Dudak kanserli bir hastaya radyofarmasötiğin peritümöral enjeksiyonu

Hastaların tümü enjeksiyondan hemen sonra, genel amaçlı, düşük enerjili kolimatör kullanılarak gama kamerada (Forte-Philips, Holland) görüntüledi. Enjeksiyon yeri ve boyun hafif ekstansiyonda anterior ve lateral pozlarda görüntüledi. Çalışmaya dinamik görüntüleme ile başlandı ve statik görüntüleme ile devam edildi. Dinamik çekim 64x64 matrikste, 10-20 saniyelik framelerle toplam 5 dakika; statik çekimler ise 256x256 matrikste 5 dakika olacak şekilde gerçekleştirildi. İki saat süresince hasta statik görüntülerle takip edildi. Operasyon ekibine gönderilmek üzere, çene, krikoid kıkırdak ve sternal çentik işaretlendi. Ancak iki saat boyunca sentinel lenf nodu izlenememesi durumunda ise, lenfosintigrafi başarısız olarak kabul edildi. Şekil 18-19'da lenfosintigrafi görüntüsü yer almaktadır. Görüntüleme işlemi biten hastalar operasyona gönderildi.



Şekil 18: Sol servikal zincirde 2. bölgede saptanan sentinel lenf nodu (A). Aynı hastanın işaretli görüntüsü, x: mandibula alt ucu, y: krikoid çentik, z: sternal çentik (B).



Şekil 19: Bilateral servikal zincirde multipl odakta sentinel lenf noduna ait aktivite tutulumları.

Dilde scc saptanan bir hastanın lenf drenajının bilateral olduğu görülmektedir.

2. Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi ve Servikal Disseksiyon:

Hastaların hepsine genel anestezi altında primer tümör cerrahisi ve aynı taraf boyun diseksiyonu (gerekli durumlarda çift taraflı) uygulandı. Lenf nodları blok olarak çıkarıldı ve bölgelere ayrıldı. Operasyon sırasında intraoperatif gama prob yardımı ile SLN'ları saptandı. Tespit edilen odaktaki sayım, enjeksiyon alanındaki sayımın en az onda biri veya zemin aktivitesinin en az 4-5 katı ise bu alan, sentinel lenf nodu odağı olarak tanımlandı. Tanımlanan odak veya odaklar ayrı sepesmen olarak patolojik inceleme için gönderildi.

3. Patolojik İnceleme:

Primer tümör alanlarındaki mitoz sayısı ve primer tümörün maksimum derinliği kaydedildi. Sentinel lenf nodları, burada en geniş yerinden 2 veya 3 parçaya ayrıldı. Bu parçalar yağ planları ayrıldıktan sonra işleme tabi tutuldu. Sentinel lenf nodları, mikrotom yardımıyla ortalama 150µm'lik kesitlere ayrıldı. Bu kesitler hematoksilin-Eosin (H&E) ile boyanarak, kanser hücreleri arandı. Metastaz yönünden pozitif olanlara herhangi bir işlem uygulanmadı. Metastaz yönünden negatif olan kesitler ise daha sonra immünohistokimyasal (IHK) çalışmaya tabi tutulmak üzere saklandı. IHK çalışma, kesitlerin sitokeratin (AE1/3) adı verilen bir boya ile boyanması işlemidir. Kesitlerde kanser hücreleri arandı; Şekil 25'de, H&E ve IHK-sitokeratin ile boyanmış metastaz odakları yer almaktadır.

4. İstatistiksel Analiz:

İstatistiksel analizleri ve tanımlayıcı istatistikler yapılırken SPSS for windows 11.0 paket programı (SPSS® 11, Chicago, IL, USA) kullanılmıştır. Sayısal verilerin normal dağılıma uygunluğu histogram eğrileri, Kkolmogorov Smirnov ve Shapiro Wilk testleri kullanılarak analiz edilmiştir. Bağımlı iki grupta normal dağılmayan sayısal veriler karşılaştırılırken Wilcoxon Sign

testi kullanıldı. Bağımsız iki grupta normal dağılan sayısal veriler karşılaştırılırken Independent Samples T test; normal dağılmayan sayısal veriler için ise Man Whitney U testi kullanılmıştır. Malign ve benign dokuların ayırtedilmesinde kullanılacak sayısal verilere ait kesme değerleri ROC analizi kullanılarak tahmin edilmiştir. $P < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Sensitivite, spesifite, pozitif ve negatif prediktif değerler hesaplanırken ise standart tanısal test formülleri kullanılmıştır.

7. BULGULAR

A- TANIMLAYICI BULGULAR:

Bölümümüzde, 2010-2011 yılları arasında oral kavite kanseri tanısı almış F-18 FDG PET-BT ve sentinel lenf nodu tespiti amacıyla lenfosintigrafi yapılmış 16 hastanın dosyası retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların primer tümör lokalizasyonuna bakıldığında 8'i dil, 4'ü bukkal, 2'si ağız tabanı ve 2 tanesi de dudak yerleşimliydi. 16 hastanın ikisine aynı seansta bilateral boyun diseksiyonu uygulandığı için toplam 18 boyun diseksiyon yapılmış oldu. Histopatolojik olarak metastaz saptanan 32 lenf nodunun 5'i 1.bölgede, 17'si 2.bölgede, 9'u 3.bölgede, 1 tanesi de 4.bölgede bulunmaktaydı. Hastalardaki primer tümörlerin histolojik tipini squamoz hücreli kanser oluşturmaktaydı. Hastalara ait veriler tablo 8'de özetlendi.

Tablo 8: Hastalara ait veriler.

	Min	Maks	Ortalama±SD
Yaş	29	81	59,9±14,4
Primer tm maksimum derinlik	2	20	7,4±4,7
N(+) Primer tm maksimum derinlik(mm)	4,5	20	10,5±5,8
N(-) Primer tm maksimum derinlik(mm)	2	12	6,09±3,7

1- F-18 FDG PET-BT bulguları:

16 hastanın primer tümör alanları ve servikal lenf nodları F-18 FDG PET-BT ile değerlendirildi. Primer tümörlerin erken çekimde ortalama SUVmax değeri $8,76 \pm 5,72$ geç çekimde $11,1 \pm 7,45$ olarak saptandı. Primer tümör alanı için erken ve geç çekimler arasında SUVmax değerleri arasında istatistiksel fark saptandı ($p=0.00$). 16 hastanın 5'inde primer lezyon alanı BT (5) veya MR (3) ile belirlenemedi. Bu hastalarda primer tümör alanlarında PET-BT'de F-18 FDG tutulumu izlenmiştir. Primer tümör alanı için F-18 FDG PET-BT'nin doğruluğu %100, BT/MR'ın %69 olarak belirlendi. BT ya da MR'da saptanamayan primer tümör

alanlarının erken çekimde ortalama SUVmax değeri $6,52\pm4,74$, geç çekimde $8,0\pm6,26$ olarak saptandı. Boyuttan bağımsız olarak PET-BT'nin BT'sinde izlenen 43 lenf nodu değerlendirildi. Bu lenf nodlarından 14 tanesi histopatolojik olarak malign, 29 tanesi benign olarak saptandı. Görsel olarak malign olarak değerlendirilen lenf nodlarının SUVmax değeri erken çekimde ortalama $7,67\pm4,95$, geç çekimde $8,0\pm5,68$; benign olarak değerlendirilen lenf nodlarının erken çekimde ortalama SUVmax değeri $1,69\pm0,43$, geç çekimde $1,66\pm0,36$ olarak saptandı. Histopatolojik olarak metastatik lenf nodu saptanan bölgelerdeki lenf nodlarının erken çekimde ortalama SUVmax değeri $8,64\pm4,94$, geç çekimde $10,53\pm5,35$; benign olarak değerlendirilen lenf nodlarının erken çekimde ortalama SUVmax değeri $1,8\pm0,64$, geç çekimde $2,0\pm0,77$ olarak saptandı. Malign lenf nodları için erken ve geç çekimler arasında SUVmax değerleri açısından anlamlı değişiklik ($p=0.00$) saptanırken, benign lenf nodları için erken ve geç çekimler arasında SUVmax değerleri açısından ($p=0.138$) anlamlı değişiklik saptanmadı (Tablo 9).

Tablo 9: Primer tümör alanı ve lenf nodları SUVmax değerleri

	Min	Maks	Ort±SD	p
Primer tümör erken SUVmax değeri	2,3	21,8	$8,8\pm5,7$	0,00*
Primer tümör geç SUVmax değeri	2,7	25,0	$11,1\pm7,5$	
Erken çekimde görsel malign LN'nin SUVmax değeri	2,3	18,9	$7,67\pm4,95$	0,00*
Geç çekimde görsel malign LN'nin SUVmax değeri	2,0	20,4	$8,0\pm5,68$	
Erken çekimde görsel benign LN'nin SUVmax değeri	0,8	2,9	$1,69\pm0,43$	0,385
Geç çekimde görsel benign LN'nin SUVmax değeri	1,0	2,3	$1,66\pm0,36$	
Erken çekimde histopatolojik malign LN'nin SUVmax değeri	2,6	18,9	$8,64\pm4,94$	0,00*
Geç çekimde histopatolojik malign LN'nin SUVmax değeri	3,7	20,4	$10,53\pm5,35$	
Erken çekimde histopatolojik benign LN'nin SUVmax değeri	1,0	4,3	$1,8\pm0,64$	0,138
Erken çekimde histopatolojik benign LN'nin SUVmax değeri	2,1	6,1	$2,0\pm0,77$	

P değeri erken ve geç çekimler arasında SUVmax değeri açısından istatistiksel fark * $p<0,05$ olduğu için anlamlıdır.

T/m oranı dikkate alındığında erken çekimde görsel olarak malign değerlendirilen LN'nin T/m oranı $7,10\pm3,18$ benign olarak malign değerlendirilen LN'nin T/m oranı $1,49\pm0,48$ iken, geç çekimde görsel olarak malign değerlendirilen LN'nin T/m oranı $9,08\pm4,31$, benign olarak değerlendirilen LN'nin T/m oranı $1,66\pm0,69$ olarak saptandı. Histopatolojik metastatik lenf nodu saptanan bölgelerdeki lenf nodlarının erken çekimde ortalama T/m değeri $6,91\pm3,44$, geç çekimde $8,83\pm4,59$; benign lenf nodu saptanan bölgelerdeki lenf nodlarının erken çekimdeki ortalama T/m değeri $1,59\pm0,71$, geç çekimde $1,78\pm1,06$ olarak saptandı. Histopatolojik

metastatik lenf nodu saptanan bölgelerdeki T/m oranının erken ve geç çekimi arasında anlamlı fark bulundu ($p=0.01$). Ayrıca erken çekimde malign LN'nin T/Kc oranı $2,85\pm 1,83$ iken benign LN'nin T/Kc oranı $0,59\pm 0,22$ olarak hesaplanmıştır (Tablo 10).

Tablo 10: Erken ve geç çekimde histopatolojik malign lenf nodlarının T/M ve TKc oranları

	Min	Maks	Ortalama \pm SD	p
Erken çekimde malign LN'nin T/M oranları	1,6	13,5	6,91 \pm 3,44	0.01*
Geç çekimde malign LN'nin T/M oranları	2,6	20,1	8,83 \pm 4,59	
Erken çekimde benign LN'nin T/M oranları	0,8	4,3	1,59 \pm 0,71	0.064
Geç çekimde benign LN'nin T/M oranları	0,9	6,1	1,78 \pm 1,06	
Erken çekimde histopatolojik malign LN T/Kc oranı	0,9	6,8	2,85 \pm 1,83	0,00 [¥]
Erken çekimde histopatolojik benign LN T/Kc oranı	0,3	1,3	0,59 \pm 0,22	

* P değeri erken ve geç çekimler arasında T/M değeri açısından istatistiksel fark $*p<0,05$ olduğu için anlamlıdır

[¥] değeri malign ve benign LN arasında T/Kc açısından istatistiksel fark $*p<0,05$ olduğu için anlamlıdır.

N(+) ve N(-) hastalara ait tanımlayıcı bilgiler tablo 11'de gösterilmiştir. N(+) ve N(-) hastalar arasında yaş, tümör derinliği ve mitoz için fark bulunmazken primer tümör alanı için erken ve geç SUVmax değerleri arasında anlamlı değişiklik saptandı ($P=0,011$).

Tablo 11: N(+) ve N(-) hastaların bulguları

	N(+) hastalar	N(-) hastalar	P değeri
Yaş	65,20 \pm 12,15	57,45 \pm 15,17	0,395
Primer tümör erken SUVmax	13,68 \pm 5,90	6,5 \pm 4,18	0,011*
Primer tümör gec SUVmax	17,28 \pm 7,44	8,29 \pm 5,77	0,011*
Primer tümör derinlik	10,5 \pm 5,76	6,09 \pm 3,7	0,156
Primer tümör mitoz sayısı	29,33 \pm 26,85	32,67 \pm 42,07	0,697

* $p<0,05$ olduğu için anlamlıdır.

F-18 FDG PET-BT'de görsel olarak değerlendirilen servikal lenf nodlarının boyun bölgelerine göre SUVmax değerleri, T/m oranları ve T/Kc oranları tablolar 12-26'de gösterilmiştir.

Tablo 12: Servikal zincir 1. Bölge lenf nodları SUVmax değerleri. M: Malign B:Benign

n=12 lenf nodu 3M, 9B	Erken SUVmax			Geç SUVmax		
	Min	Maks	Ort.±SD	Min	Maks	Ort.±SD
Sağ 1.Böl LN	0,8	13,6	5,17±5,27	1,3	14,8	6,53±6,14
Malign LN	2,6	13,6	8,70±5,60	3,7	14,8	10,8±6,17
Benign LN	0,8	2,3	1,63±0,76	1,3	3,7	2,27±1,27
Sol 1. Böl LN	1,5	2,9	1,92±0,5	1,4	2,1	1,83±0,28
Malign LN	-	-	-	-	-	-
Benign LN	1,5	2,9	1,92±0,5	1,4	2,1	1,83±0,28

Tablo 13: Servikal zincir 1. Bölge lenf nodları T/M değerleri M: Malign B:Benign

n=12 lenf nodu 3M, 9B	Erken T/M			Geç T/M		
	Min	Maks	Ort.±SD	Min	Maks	Ort.±SD
Sağ 1.Böl LN	0,8	9	3,45±3,26	1,1	11,6	4,38±3,98
Malign LN	1,6	9	5,50±3,72	2,6	11,6	6,87±4,52
Benign LN	0,8	2,3	1,40±3,72	1,1	2,8	1,90±0,85
Sol 1. Böl LN	1	2,9	1,63±0,68	1	1,9	1,47±0,36
Malign LN	-	-	-	-	-	-
Benign LN	1	2,9	1,63±0,68	1	1,9	1,47±0,36

Tablo 14: Servikal zincir 1. Bölge lenf nodları T/Kc değerleri M: Malign B:Benign

n=12 lenf nodu 3M, 9B	T/Kc		
	Min	Maks	Ort.±SD
Sağ 1.Böl LN	0,25	4,85	1,70±1,80
Malign LN	0,86	4,85	2,84±2,0
Benign LN	0,25	0,71	0,49±0,23
Sol 1. Böl LN	0,25	0,81	0,57±0,22
Malign LN	-	-	-
Benign LN	0,25	0,81	0,57±0,22

Tablo 15: Servikal zincir 2. Bölge lenf nodları SUVmax değerleri M: Malign B:Benign

n=20 lenf nodu 7M, 13B	Erken SUVmax			Geç SUVmax		
	Min	Maks	Ort.±SD	Min	Maks	Ort.±SD
Sağ 2.Böl LN	1,1	13,5	4,52±3,88	1	14,3	5,07±4,32
Malign LN	5,2	13,5	2,43±1,01	6,3	14,3	10,0±4,03
Benign LN	1,1	3,9	2,43±1,01	1	4,3	2,60±1,23
Sol 2. Böl LN	1,5	18,9	4,94±5,85	1	20,4	5,74±7,20
Malign LN	4,1	18,9	10,5±7,0	4,9	20,4	12,9±7,51
Benign LN	1,2	2,1	1,76±0,26	1	2,1	1,64±0,40

Tablo 16: Servikal zincir 2. Bölge lenf nodları T/M değerleri M: Malign B:Benign

n=20 lenf nodu 7M, 13B	Erken T/M			Geç T/M		
	Min	Maks	Ort.±SD	Min	Maks	Ort.±SD
Sağ 2.Böl LN	1	10,3	3,90±3,10	1,1	11	4,69±3,52
Malign LN	5,2	10,3	7,40±2,62	6,3	11	8,60±2,35
Benign LN	1	4,3	2,14±1,25	1,1	6,1	2,74±1,96
Sol 2. Böl LN	1,1	13,5	4,10±4,53	0,9	20,1	5,17±6,35
Malign LN	4,1	13,5	8,70±4,89	4	20,1	11,35±7,33
Benign LN	1,1	1,7	1,46±0,24	0,9	2,5	1,64±0,61

Tablo 17: Servikal zincir 2. Bölge lenf nodları T/Kc değerleri M: Malign B:Benign

n=20 lenf nodu 7M, 13B	T/Kc		
	Min	Maks	Ort.±SD
Sağ 2.Böl LN	0,47	4,82	1,62±1,44
Malign LN	1,48	4,82	2,92±1,72
Benign LN	0,47	1,34	0,84±0,35
Sol 2. Böl LN	0,48	6,75	1,88±2,37
Malign LN	1,13	6,75	4,09±2,82
Benign LN	0,48	0,72	0,56±0,07

Tablo 18: Servikal zincir 3. Bölge lenf nodları SUVmax değerleri M: Malign B:Benign

n=6 lenf nodu 3M, 3B	Erken SUVmax			Geç SUVmax		
	Min	Maks	Ort.±SD	Min	Maks	Ort.±SD
Sağ 3.Böl LN	1,5	9	4,58±4,84	1,5	13,6	5,33±5,64
Malign LN	3,5	9	7,60±5,80	4,2	13,6	8,90±6,65
Benign LN	1,5	1,7	1,55±0,07	1,5	2	1,75±0,35
Sol 3. Böl LN	1,5	7,4	4,45±4,17	2,0	9,8	5,90±5,22
Malign LN	-	7,4	7,4	-	9,8	9,8
Benign LN	1,5	-	1,5	2,0	-	2,0

Tablo 19: Servikal zincir 3. Bölge lenf nodları T/M değerleri M: Malign B:Benign

n=6 lenf nodu 3M, 3B	Erken T/M			Geç T/M		
	Min	Maks	Ort.±SD	Min	Maks	Ort.±SD
Sağ 3.Böl LN	1,1	9,0	3,84±3,58	1,1	10,4	4,30±4,29
Malign LN	3,5	9	6,25±3,89	4,2	10,4	7,30±4,38
Benign LN	1,1	1,77	1,44±0,47	1,1	1,5	1,30±0,28
Sol 3. Böl LN	1,1	6,1	3,60±3,54	1,1	8,9	5,0±5,52
Malign LN	-	6,1	6,1	-	8,9	8,9
Benign LN	1,1	-	1,1	1,1	-	1,1

Tablo 20: Servikal zincir 3. Bölge lenf nodları T/Kc değerleri M: Malign B:Benign

n=6 lenf nodu 3M, 3B	T/Kc		
	Min	Maks	Ort.±SD
Sağ 3.Böl LN	0,46	4,17	1,55±1,77
Malign LN	1,0	4,17	2,59±2,24
Benign LN	0,46	0,55	0,51±0,06
Sol 3. Böl LN	0,46	2,38	1,42±1,36
Malign LN	-	2,38	2,38
Benign LN	0,46	-	0,46

Tablo 21: Servikal zincir 4. Bölge lenf nodları SUVmax değerleri M: Malign B:Benign

n=2 lenf nodu 1M, 1B	Erken SUVmax			Geç SUVmax		
	Min	Maks	Ort.±SD	Min	Maks	Ort.±SD
Sol 4. Böl LN	1,3	4,2	2,75±2,05	1,6	5,9	3,75±3,04
Malign LN	-	4,2	4,2	-	5,9	5,9
Benign LN	1,3	-	1,3	1,6	-	1,6

Tablo 22: Servikal zincir 4. Bölge lenf nodları T/M değerleri M: Malign B:Benign

n=2 lenf nodu 1M, 1B	Erken T/M			Geç T/M		
	Min	Maks	Ort.±SD	Min	Maks	Ort.±SD
Sol 4. Böl LN	1,18	4,7	2,94±2,49	1,3	8,4	4,85±5,02
Malign LN	-	4,7	4,7	-	8,4	8,4
Benign LN	1,18	-	1,18	1,3	-	1,3

Tablo 23: Servikal zincir 4. Bölge lenf nodları T/Kc değerleri M: Malign B:Benign

n=2 lenf nodu 1M, 1B	T/Kc		
	Min	Maks	Ort.±SD
Sol 4. Böl LN	0,43	1,35	0,89±0,05
Malign LN	-	1,35	1,35
Benign LN	0,43	-	0,43

Tablo 24: Servikal zincir 5. Bölge lenf nodları SUVmax değerleri M: Malign B:Benign

n=3 lenf nodu 3B	Erken SUVmax			Gec SUVmax		
	Min	Maks	Ort.±SD	Min	Maks	Ort.±SD
Sağ 5. Böl LN	1,1	2,0	1,55±0,64	1,4	2,2	1,80±0,57
Malign LN	-	-	-	-	-	-
Benign LN	1,1	2,0	1,55±0,64	1,4	2,2	1,80±0,57

Tablo 25: Servikal zincir 5. Bölge lenf nodları T/M değerleri M: Malign B:Benign

n=3 lenf nodu 3B	Erken T/M			Gec T/M		
	Min	Maks	Ort.±SD	Min	Maks	Ort.±SD
Sağ 5. Böl LN	1,1	2,0	1,38±0,40	1,1	2,0	1,55±0,64
Malign LN	-	-	-	-	-	-
Benign LN	1,1	2,0	1,38±0,40	1,1	2,0	1,55±0,64

Tablo 26: Servikal zincir 5. Bölge lenf nodları T/Kc değerleri M: Malign B:Benign

n=3 lenf nodu	T/Kc		
	Min	Maks	Ort.±SD
3B			
Sağ 5. Böl LN	0,3	0,7	0,5±0,23
Malign LN	-	-	-
Benign LN	0,3	0,7	0,5±0,23

Bölgelere göre bakıldığında 1. bölgede erken ve geç çekimler arasında malign lenf nodları (p=0.109) ve benign lenf nodları (p=0.528) için SUVmax değerleri açısından anlamlı değişiklik saptanmadı. 2. bölgede erken ve geç çekimler arasında malign lenf nodları için SUVmax değerleri açısından anlamlı değişiklik saptanırken (p=0.018), benign lenf nodları için (p=0.838) anlamlı bir değişiklik saptanmadı. 3. bölgede erken ve geç çekimler arasında malign lenf nodları (p=0.109) ve benign lenf nodları (p=0.276) için SUVmax değerleri açısından anlamlı bir değişiklik saptanmadı. 5. bölgede benign lenf nodları için erken ve geç çekimler arasında SUVmax değerleri açısından (p=0.180) anlamlı bir değişiklik saptanmadı (Tablo 27).

Tablo 27: Bölgelere göre malign ve benign lenf nodları için erken ve geç çekimler arasında ortalama±SD SUVmax ve p değerleri

	Malign LN			Benign LN		
	Erken	Geç	P değeri	Erken	Geç	P değeri
1. bölge	8,70±5,59	10,80±6,16	0.109	1,82±0,56	1,97±0,70	0.528
2. bölge	9,72±5,62	11,65±6,0	0.018*	2,06±0,76	2,08±0,97	0.838
3. bölge	7,53±4,10	9,20±4,72	0.109	1,53±0,05	1,83±0,28	0.276
5. bölge	-	-	-	1,43±0,40	1,60±0,52	0.180

*p<0,05 olduğu için anlamlıdır.

Bölgelere göre bakıldığında 1. bölgede erken ve geç çekimler arasında malign lenf nodları için (p=0.109), benign lenf nodları için (p=0.588) T/m oranları açısından anlamlı değişiklik saptanmadı. 2. bölgede malign lenf nodları için erken ve geç çekimler arasında T/m oranları açısından anlamlı değişiklik saptanırken (p=0.028), benign lenf nodları için erken ve geç çekimler arasında T/m oranları açısından (p=0.062) anlamlı bir değişiklik saptanmadı. 3. bölgede erken ve geç çekimler arasında malign lenf nodları için (p=0.109), benign lenf nodları için (p=0.317) T/m oranları açısından anlamlı bir değişiklik saptanmadı. 5. bölgede benign lenf

nodları için erken ve geç çekimler arasında T/m oranları arasında (p=0.317) anlamlı bir değişiklik saptanmadı (Tablo 28).

Tablo 28: Bölgelere göre malign ve benign lenf nodları için erken ve geç çekimler arasında ortalama±SD T/m ve p değerleri

	Malign LN			Benign LN		
	Erken	Geç	P değeri	Erken	Geç	P değeri
1. bölge	5,50±3,71	6,86±4,51	0.109	1,55±0,61	1,61±0,55	0.588
2. bölge	8,14±3,83	10,17±5,55	0.028*	1,77±0,89	2,14±1,45	0.062
3. bölge	6,20±2,75	7,83±3,23	0.109	1,32±0,38	1,23±0,23	0.317
5. bölge	-	-		1,28±0,32	1,39±0,55	0.317

*p<0,05 olduğu için anlamlıdır.

Erken çekimlerdeki görsel LN değerlendirmesi ile F-18 FDG PET-BT'nin sensitivitesi %100, spesifisitesi %72, negatif prediktif değeri (NPV) %100, pozitif prediktif değeri (PPV) %63, tanı değeri %81 iken, geç çekimlerdeki vizüel değerlendirme ile F-18 FDG PET-BT'nin sensitivitesi %100, spesifisitesi %54, negatif prediktif değeri %100, pozitif prediktif değeri %50, tanı değeri %68 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada, BT/MR'ın sensitivitesi %80, spesifisitesi %72, NPV %89, PPV %60, tanı değeri %75 olarak saptanmıştır (Tablo 29).

Tablo 29: Lenf nodu evrelemesinde F-18 FDG PET-BT'nin görsel değerlendirme ile erken ve geç çekimlerdeki ve BT/MR'ın sensitivite, spesifisite, NPV, PPV ve tanı değeri

	sensitivite	spesifisite	NPV	PPV	Tanı değeri
Erken F-18 FDG PET-BT	100	72	100	63	81
Geç F-18 FDG PET-BT	100	54	100	50	68
BT/MR	80	72	89	60	75

Erken çekimlerde T/m oranına göre F-18 FDG PET-BT'nin sensitivitesi %100, spesifisitesi %100, NPV'i %100, PPV'i %100, tanı değeri %100 olarak saptanırken; geç çekimlerde T/m oranına göre F-18 FDG PET-BT'nin sensitivitesi %100, spesifisitesi %91, NPV'i %100, PPV'i %83, tanı değeri %93 olarak saptanmıştır (Tablo 30). 2. Bölgede metastatik lenf nodu olan bir hastanın diğer lenf nodunda T/m oranı erken 4,1 ve geç çekimde 4,0 idi. Bu hastada aynı bölgede metastatik lenf nodu bulunması nedeniyle pozitif kabul edildi. Diğer bir hastanın 3. Bölgede lenf nodunda T/m oranı erken çekimde 3,5 olarak hesaplandı. Geç çekimde

bu oranın 4,6 olması ve bu hastanın diğer lenf nodu bölgelerinde metastatik lenf nodu bulunması nedeniyle pozitif kabul edildi.

Tablo 30: F-18 FDG PET-BT'nin T/m oranına göre erken ve geç çekimlerde sensitivite, spesifisite, NPV, PPV ve tanı değeri

	sensitivite	spesifisite	NPV	PPV	Tanı değeri
Erken	100	100	100	100	100
Geç	100	91	100	83	93

Boyutuna göre SUVmax değeri gözönüne alındığında metastatik lenf nodu saptanan bölgelerdeki lenf nodlarının erken çekimde ortalama SUVmax değeri $6,44 \pm 4,92$, geç çekimde $6,87 \pm 5,61$, benign olarak değerlendirilen lenf nodlarının erken çekimde ortalama SUVmax değeri $1,56 \pm 0,34$, geç çekimde $1,51 \pm 0,29$ olarak saptanmıştır. Boyuta göre SUVmax değeri gözönüne alındığında F-18 FDG PET-BT'nin erken çekimde sensitivitesi %100, spesifisitesi % 54, negatif prediktif değeri %100, pozitif prediktif değeri % 50, tanı değeri % 68, geç çekimde sensitivitesi %100, spesifisitesi % 36, negatif prediktif değeri %100, pozitif prediktif değeri % 41, tanı değeri % 56 olarak saptanmıştır (Tablo 31).

Tablo 31: F-18 FDG PET-BT'nin boyuta göre SUVmax değeri göz önüne alındığında erken ve geç çekimlerde sensitivite, spesifisite, NPV, PPV ve tanı değeri

	sensitivite	spesifisite	NPV	PPV	Tanı değeri
Erken	100	54	100	50	68
Geç	100	36	100	41	56

Tüm malign lenf nodlarının ortalama SUVmax değerleri T/m oranı ve T/Kc oranları tablo 32'de ve tüm kriterler için sensitivite, spesifisite, NPV, PPV ve tanı değeri tablo 33'de özetlenmiştir.

Tablo 32: Malign lenf nodlarının ortalama SUVmax değerleri T/m oranı ve T/Kc oranları

	SUVmax			T/m oranı			T/Kc oranı		
	Min	Maks	Ort±SD	Min	Maks	Ort±SD	Min	Maks	Ort±SD
Malign LN erken	2,6	18,9	8,64±4,94	1,6	13,5	8,24±3,09	1	6,75	2,95±1,86
Malign LN geç	3,7	20,4	10,53±5,35	2,6	20,1	9,51±4,18	-	-	-

Tablo 33: Tüm kriterler için ve T/Kc 1 eşik değeri için sensitivite, spesifisite, NPV, PPV ve tanı değeri

	sensitivite	spesifisite	NPV	PPV	Tanı değeri
Visüel erken F-18 FDG PET-BT	100	72	100	63	81
Visüel geç F-18 FDG PET-BT	100	54	100	50	68
Erken T/M oranına göre	100	100	100	100	100
Geç T/M oranı göre	100	91	100	83	93
Boyuta göre erken SUVmax	100	54	100	50	68
Boyuta göre geç SUVmax	100	36	100	41	56
BT/MR	80	72	89	60	75
T/Kc 1 eşik değeri için	100	82	100	71	88

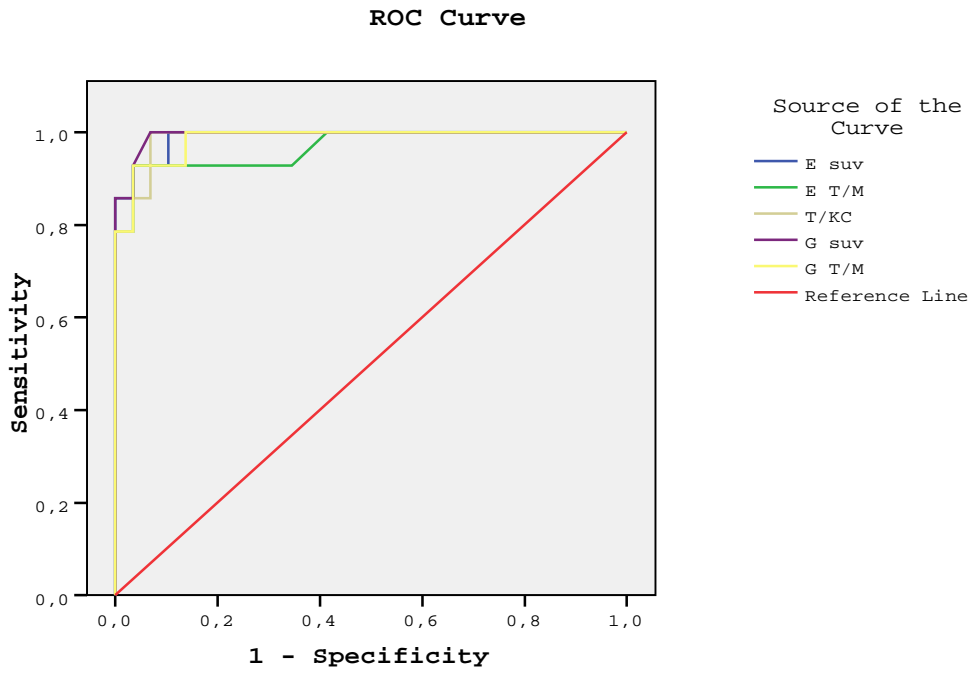
ROC analizi sonucunda benign-malign lenf nodu ayrımında erken çekimde SUVmax 3,4 eşik değeri için sensitivite % 93, spesifisite %96 (Area under the curve= Eğri altında kalan alan (AUC) =0.990, p<0.00), Geç çekimde SUVmax 4,0 eşik değeri için sensitivite % 93, spesifisite %96 (AUC=0.990, p<0.00) olarak saptanmıştır. Erken çekimde T/m dokusu oranına bakıldığında 3,2 eşik değeri için sensitivite % 93, spesifisite %96 (AUC=0.968, p<0.00), geç çekimde T/m oranına bakıldığında 3,8 eşik değeri için sensitivite % 93, spesifisite %96 (AUC=0.985, p<0.00) olarak saptanmıştır. T/Kc oranı için 1 eşik değeri için sensitivite ve spesifisite % 93 (AUC=0.988, p<0.00) olarak saptanmıştır. (Tablo 34-35) (Sekil 20). Bizim çalışmamızda T/Kc oranı için 1 eşik değeri için sensitivite %100, spesifisite % 82, negatif prediktif değer %100, pozitif prediktif değer % 71, tanı değeri % 88 olarak saptanmıştır.

Tablo 34: Benign ve malign ayrımında SUV değerleri için AUC değerleri (AUC=Area under the curve= Eğri altında kalan alan)

Test Değişkenleri	Alan	Std. Hata(a)	Asymptotic Sig.(b)	Asymptotic 95% Confidence Interval	
				Upper Bound	Lower Bound
Erken çekimde SUVmax	,990	,010	,000	,970	1,010
Geç çekimde SUVmax	994	,007	,000	,979	1,008
Erken çekimde T/m oranı	,968	,028	,000	,913	1,023
Geç çekimde T/m oranı	,985	,014	,000	,958	1,012
T/Kc oranı	,988	,012	,000	,964	1,011

Tablo 35: ROC eğrisinde SUVmax değeri, T/m ve T/Kc oranları için kesme noktasına göre duyarlılık ve özgüllük

	Kesme noktası	Duyarlılık	Özgüllük
erken çekimde SUVmax	3,4	93	96
Geç çekimde SUVmax	4,0	93	96
Erken çekimde T/m oranı	3,2	93	96
Geç çekimde T/m oranı	3,8	93	96
T/Kc oranı	1	93	93



Sekil 20: SUVmax değeri, T/m ve T/Kc oranları için ROC analizi

2- Lenfosintigrafi, gama probe ve SLN biyopsi bulguları:

Lenfosintigrafi ile toplam 40 adet, ortalama 3 adet lenf nodu görüntülendi. Gama probe ile sentinel lenf noduna ait olabilecek toplam 31 adet, ortalama 2 adet aktivite tutulumu saptandı ve histopatolojik inceleme için gönderildi (3'den fazla lenf nodu görüntülenen hastalarda sentinel lenf nodu olarak 3 tanesi histopatolojik incelemeye gönderildi). 3 hastada iki saatlik takip boyunca lenfosintigrafi ile sentinel lenf noduna ait aktivite saptanamadı.

N(+) hastalığı olan 5 hastada toplam 32 adet metastatik lenf nodu saptandı. 3 hastada lenfosintigrafi ve gama probe ile saptanan 5 adet lenf nodunda metastaz saptandı. SLN biyopsisi metastaz açısından pozitif olan 5 lenf nodunun 2'sinde H&E boyaması (Şekil 25A) ile metastaz

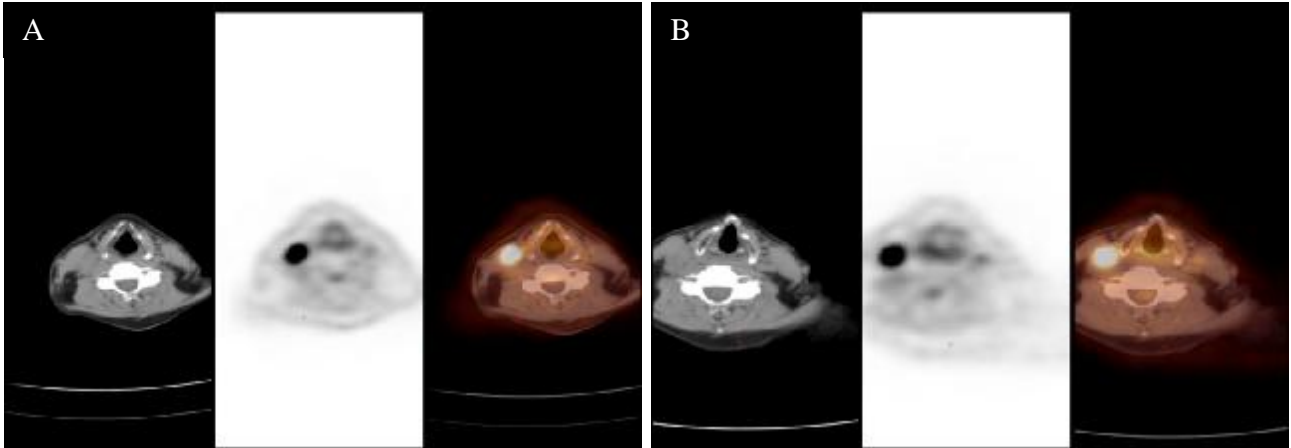
saptanırken, 3'ünde immunohistokimya ile metastatik odak saptanmıştır (Şekil 25B). 2 hastada SLN'da metastaz saptanmazken, diğer boyun bölgelerinde de metastatik lenf nodu bulunmaktaydı (skip metastaz).

5 N(+) hastalıkta F-18 FDG PET-BT pozitif saptanırken, SLNB'si sadece 3 hastada pozitif bulundu (Tablo 36). F-18 FDG PET-BT bu hastaların tümünde pozitif bulunurken SLNB'si sadece 3 hastada pozitif bulundu. SLNB ile kaçırılan skip metastazlar F-18 FDG PET-BT ile saptanabilmiştir.

Erken çekimde F-18 FDG PET-BT 3 hastada yanlış pozitif, geç çekimde ise 5 hastada yanlış pozitif sonuç bildirirken, tanısal BT/MR 3 hastada yanlış pozitif, 1 hastada yanlış negatif sonuç bildirdi. SLNB ise 2 hastada yanlış negatif sonuç bildirdi.

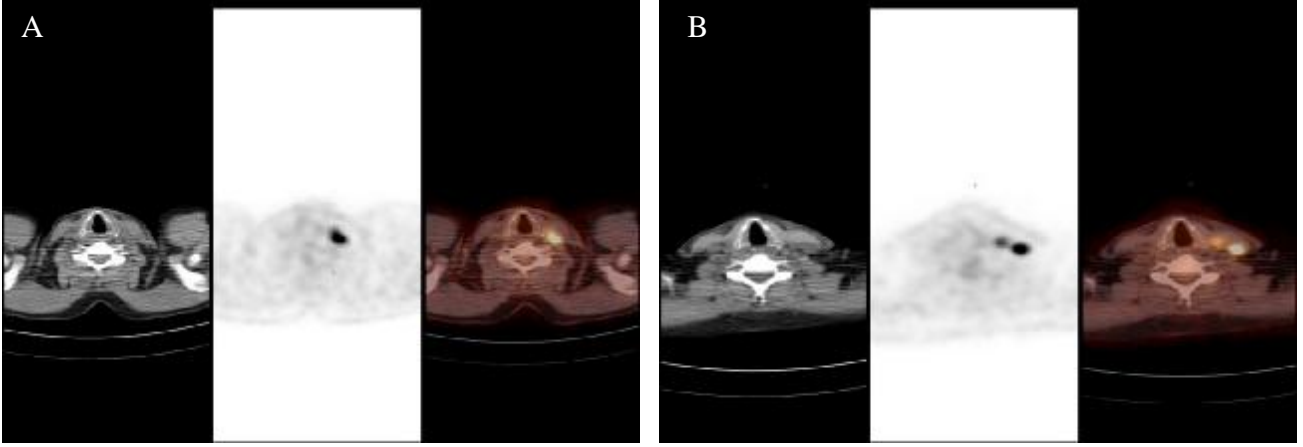
Tablo 36: SLNB'nin F-18 FDG PET-BT'ye katkısı

Modalite	Hasta sayısı
SLNB (+), F-18 FDG PET-BT (+)	3
SLNB (+), F-18 FDG PET-BT (-)	0
SLNB (-), F-18 FDG PET-BT (+)	2
SLNB (-), F-18 FDG PET-BT (-)	0



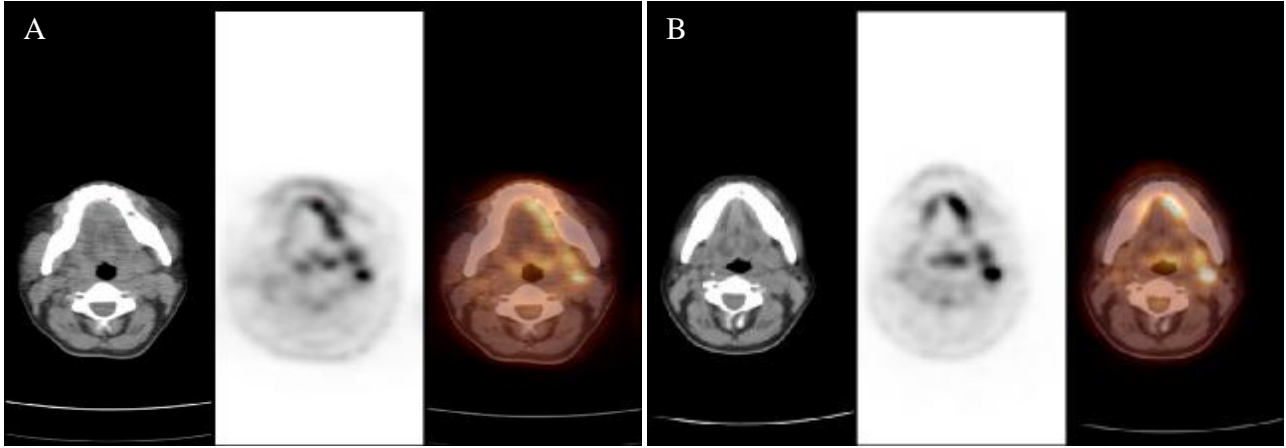
Şekil 21: 67 yaşında erkek hasta, ağız tabanında SCC. Sırasıyla BT, BT ile atenüe edilmiş PET ve füzyon PET/BT.

Sağ 3. bölgede erken çekimde SUVmax değeri 11,7, T/M oranı 9, T/Kc oranı 4,17 olarak saptanan lenf nodu (A). Aynı lenf nodunun geç çekimde SUVmax değeri 13,6, T/M oranı 10,4 olarak saptanmış (B). Operasyon sonrası 3. bölgede metastatik lenf nodu tespit edilmiş.



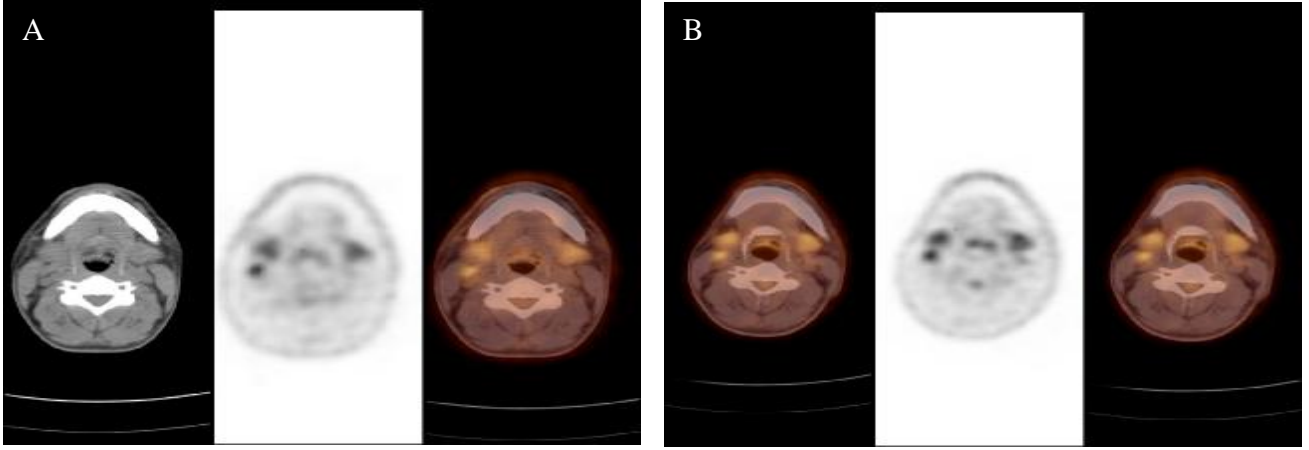
Şekil 22: 57 yaşında erkek hasta, ağız tabanında SCC. Sırasıyla BT, BT ile atenüe edilmiş PET ve füzyon PET/BT.

Sol 4. bölgede erken çekimde SUVmax değeri 4,2, T/M oranı 4,7, T/Kc oranı 1,35 olarak saptanan lenf nodu (A). Aynı lenf nodunun geç çekimde SUVmax değeri 5,9, T/M oranı 8,4 olarak saptanmış (B). Operasyon sonrası 4. bölgede metastatik lenf nodu tespiti dılmış.



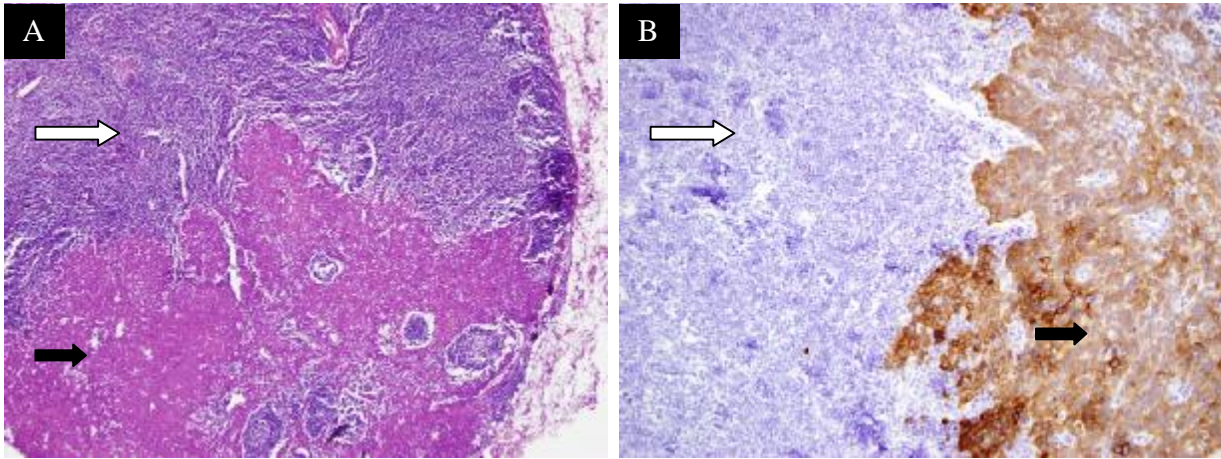
Şekil 23: 41 yaşında kadın hasta, dil sol yarısında SCC. Sırasıyla BT, BT ile atenüe edilmiş PET ve füzyon PET/BT.

Sol 2. bölgede erken çekimde SUVmax değeri 4,1 ve 5,4 T/M oranı 4,1 ve 4,9, T/Kc oranı 1,13 ve 1,5 olarak saptanan 2 adet lenf nodu (A). Aynı lenf nodunun geç çekimde SUVmax değeri 4,9 ve 8,2 T/M oranı 4 ve 6,8 olarak saptanmış (B). Operasyon sonrası 2. bölgede metastatik lenf nodları tespit dılmış.



Şekil 24: 29 yaşında erkek hasta, dil sol yarısında SCC. Sırasıyla BT, BT ile atenü edilmiş PET ve füzyon PET/BT.

Sağ 2. bölgede erken çekimde SUVmax değeri 3,9 T/M oranı 4,3, T/Kc oranı 1,34 olarak saptanan lenf nodu (A). Aynı lenf nodunun geç çekimde SUVmax değeri 4,3, T/M oranı 6,1 olarak saptanmış (B). Operasyon sonrası hatada metastatik lenf nodu tespit edilmemiş (False pozitif).



Şekil 25: Metastatik bir lenf nodunun X4 büyütmede H&E (A) ve x20 büyütmede AE1 (B) ile boyanması. Beyaz ok normal lenfoid doku, siyah ok metastatik tümör hücreleri

8. TARTIŞMA

Oral squamöz hücreli kanser (OSHK) toplumda en sık görülen altıncı malignitedir [103]. Amerika'daki tüm kanser vakalarının %2'sini ve kanser kaynaklı ölümlerin de %2'sini oluşturmaktadır [2]. Ülkemizde malesef kanser kayıtlama ve kanser verilerinin analizleri üzerinde çok fazla çalışma yapılmamaktadır. Bu anlamda ülkemizdeki en geniş tabanlı yapılan çalışmalardan biri İzmir'in kanser verilerini analiz eden KİDEM adlı kanser kayıt merkezidir. KİDEM'in verilerine göre, oral kanserler tüm kanserlerin erkeklerde % 3,2, kadınlarda %2,3, genel olarak ise %2,9'unu oluşturmaktadır. Sıklık açısından Sağlık Bakanlığı'nın en son kayıtlarında oral kanserler 25942 hasta verisinin analizinde erkeklerde ve kadınlarda en sık on kanser içinde yer almazken, KİDEM'in verilerinde erkeklerde 8. sırada yer almış, kadınlarda ise en sık izlenen on kanser içinde yer almamıştır [104-108]. Çalışma grubumuzda E/K oranı 3 dür. Olguların %75'i erkekti ve bu bulgu literatür ile uyumludur.

Oral kavite kanserlerinde LN evrelemesi, hastaların tedavisini yönlendirilmesini, prognozunu etkileyen en önemli parametredir. LN metastazlı hastalarda sağkalım %50 oranında kötüleşmektedir. Tüm baş boyun kanserlerine elektif boyun diseksiyonu önerilmektedir. Ancak bu durum ortalama %70-80 olguda gereksiz boyun diseksiyonuna neden olmaktadır [5]. Bu hem ek morbidite, mortalite, hastane maliyetinin artması ve sağlık sektöründe iş yükünün artmasına neden olmaktadır. Bu nedenle klinik N0 olgular içinde okült metastazlı olguların saptanması gerekmektedir. Sağlık teknolojinin gelişmesine rağmen ileri radyolojik incelemeler belli bir başarı sağlasa da tek başına okült metastazı tespit edebilecek yeterli sensitivite ve spesifisiteye sahip bir yöntem mevcut değildir. Baş-boyun kanserlerinde en sık kullanılan radyolojik yöntemler ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MR) dir. Son dönemlerde F-18 FDG PET-BT baş boyun kanserleri hastaların hem N evrelemesi hem de uzak metastaz değerlendirilmesi amacıyla kullanılmaya başlanmıştır.

Oral kanserler orta yaş- ileri yaş hastalığıdır. Bizim de olgularımızın %94'ü 40 yaş üzerinde idi. Sağlık Bakanlığı'nın verilerinde tüm kanserler göz önüne alındığında olguların %27,6'sı 6. dekatta yer almaktadır [106]. Bizim hasta grubumuzun da yaş ortalaması 60±14,4 olarak saptandı. N(+)hastaların yaş ortalaması 65±12,1, N(-) hastaların ise 57±15,1 idi. Fakat her iki grup arasında yaş açısından anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,395).

N(+) hastaların primer tümörlerinin ortalama maksimum derinliği fazla olmasına rağmen her iki grup arasında tümör maksimum derinliği açısından anlamlı bir fark saptanmadı. Fakat ilginç olarak boyun metastazı bulunan hastaların primer tümör alanında erken ve geç çekimlerde

daha fazla F-18 FDG tutulumu dikkati çekmiştir. N(+) hastalarda primer tümör alanındaki F-18 FDG tutulum miktarı, N(-) hastalardaki tutulumdan anlamlı olarak yüksek bulundu. N(+) ve N(-) hastaların primer tümör maksimum derinlikleri ($p=0,156$) ve primer tümördeki mitoz oranı ($0,697$) arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Bu sonuçlar ile SUVmax yüksekliğinin tümör agresifliğini bağımsız bir faktör olarak gösterdiğini ve N(+) hastalığı öngördüğü söylenebilir. Bilgilerimiz dahilinde primer tümör alanı ile lenf nodu metastazı arasında tanımlanan bu ilişki daha önce bildirilmemişti. Bu bulgu F-18 FDG'nin tutulum mekanizması gözönüne alındığında beklenen bir bulgu olabilir. Metabolik aktivitesi yüksek tümörlerde F-18 FDG tutulumunun arttığı bilinmektedir. Metabolik aktivitesi yüksek tümörlerde metastaz yapma olasılığı artabilir.

Tanı ve tedavi olanaklarındaki gelişmelere rağmen oral kavite kanserlerinde prognoz kötü olup 5 yıllık sağ kalım oranı %50-55 civarındadır [109-112]. Fakat erken evrede tanı ile kür oranını çok yüksektir. Bu nedenle ilk tanı evrelemesi ve tedavi değerlendirmesi çok önemlidir. Literatürde oral kavitedeki primer tümör alanları için F-18 FDG PET'in sensitivitesinin yüksek olduğu bilinmektedir [24, 113, 114]. Shu-Hang ve arkadaşlarının F-18 FDG PET ile yaptığı bir çalışmada [100] bilinen primer tümör alanı için doğruluğu %98,4, BT/MR'ın ise % 85,1 olarak saptamışlar. Bizim çalışmamızda, hastalarımızın 5'inde BT/MR ile primer tümör alanı değerlendirilememiştir. Fakat F-18 FDG PET-BT ile bu alanlar tespit edilebilmiştir. BT/MR'ın doğruluğu %69, F-18 FDG PET-BT'de bu oran %100 olarak hesaplanmıştır. Ancak PET-BT primer tümör alanında operasyon planı için gerekli olan olabilecek tümör derinliği ve çevre dokular ile ilişkisi gibi detaylar hakkında bilgiler sağlayamamıştır. BT/MR'da anatomik rezolüzyon daha iyi olduğundan T evrelemesinde tartışmasız bir üstünlüğü mevcuttur. Bununla birlikte BT/MR'da saptanamayan primer tümör alanları F-18 FDG PET-BT ile tespit edilebilmiş ve bu alanların erken çekimde ortalama SUVmax değeri $6,52\pm 4,74$, geç çekimde $8,0\pm 6,26$ olarak saptanmıştır. Tüm hastalarda primer tümörlerin erken çekimde ortalama SUVmax değeri $8,76\pm 5,72$ geç çekimde $11,1\pm 7,45$ olarak saptanmıştır. Primer tümör için erken ve geç çekimler arasında SUVmax değerleri arasında istatistiksel fark ($p=0.00$) saptanması literatürde geç çekimlerin spesifisiteyi artırabileceği düşüncesini desteklemektedir [45].

Rekürrensler sıklıkla başarısız evreleme ve tedavi sonrası görülmektedir. Şu an için en güvenilir evrelemeyi boyun diseksiyonu sonrası histopatolojik evreleme oluşturmaktadır. Wooglar ve arkadaşları klinik olarak N0 hastaların %28'inde mikrometastaz saptamışlar [115]. Önceki çalışmalar göstermiştir ki lenf nodu metastazında intranodal tümör yükü nodal büyüklüğe göre daha sınırlayıcı bir kriter olmaktadır [33, 116]. Crippa ve arkadaşları 38 hastalık serilerinde

[116] intranodal tümör yükü ile F-18 FDG PET’de lenf nodu metastazı saptama arasında anlamlı bir ilişki saptamazken, Shu-Hang ve arkadaşlarının [100] 124 hastalık serilerinde PET sensitivitesinde belirleyici rolün intranodal tümör yükünün olduğunu belirtmişler ve rezolüsyon sınırı nedeni ile F-18 FDG PET’in 5,5 mm ve daha küçük lenf nodlarını kaçırabileceğini bildirmişler. lenf nodu metastazında intranodal tümör yükün nodal büyüklükten daha önemli bir olması çalışmamızda BT/MR’ın sensitivitesinin düşüklüğünü açıklayabilir.

Malın lenf nodları için erken ve geç çekimler arasında SUVmax değerleri açısından anlamlı değişiklik ($p=0.00$) saptanırken, benign lenf nodları için erken ve geç çekimler arasında SUVmax değerleri açısından ($p=0.138$) anlamlı değişiklik saptanmaması literatürde geç çekimlerin spesifiteyi artırabileceği düşüncesini desteklemektedir [45]. Ancak sensitivite ve spesifite hesaplaması lenf nodu bazında değil hasta bazında yapıldığı için erken çekimde benign olarak değerlendirilen geç çekimde ise malın olarak değerlendirilen LN’nın histopatolojisi benign olarak gelmiştir. Çalışmamızda geç çekimler yanlış pozitifliği arttırdığı için geç çekimlerde SUVmax değerinde ve T/M oranında anlamlı artış görülmesine rağmen F-18 FDG PET-BT’de tüm kriterlerde de spesifitenin düştüğü görülmektedir. Geç çekimlerde background aktivitenin daha hızlı temizlenmesi nedeniyle visüel değerlendirme ile lenf nodunda F-18 FDG tutulumu belirginleşmekte, ayrıca T/M oranı artmaktadır. Bu da yanlış pozitif değerlendirmelere yol açmaktadır. Enfeksiyon/enflamasyonun en çok görülebildiği yerlerden orofarengeal, larengeal ve orta kulak bölgesindeki enfeksiyonlar da boyun bölgesindeki lenf nodlarını etkileyerek F-18 FDG tutulumuna neden olabilmektedir ve spesifitenin düşmesine yol açabilir. Çalışmamızda hasta sayısının az olması da spesifitenin düşmesine yol açan diğer bir neden olabilir. Literatürde son çalışmalarda geç çekimin spesifiteyi artırabileceği düşünülse de [45] bizim çalışmamızda bu üç kritere göre de spesifitenin düştüğü dikkati çekmiştir.

F-18 FDG PET-BT’nin lenf nodu evrelemesinde bu üç kritere göre de sensitivitesi ve NPV’i BT/MR’a üstündür. Ancak, spesifitelerine bakıldığında sadece T/M oranına göre yapılan değerlendirmenin spesifitesi, PPV ve tanı değeri BT/MR’a göre daha iyidir. Bir çok çalışmada, servikal lenf nodu saptamada F-18 FDG PET ‘in spesifitesinin BT/MR’a göre daha iyi olduğu bildirilmektedir [24-27,125,126]. 2 çalışmada ise düşük spesifiteden bahsedilmektedir [29,127]. Ancak, bu iki çalışmada da hasta sayıları diğer çalışmalara göre daha azdır (38 ve 12 hasta). Bizim çalışmamızda da hasta sayımızın az olması spesifitenin düşük çıkmasına neden olmuş olabilir.

Bölgelere göre bakıldığında sadece 2. bölgede malign lenf nodları için erken ve geç çekimler arasında SUVmax değerleri ve T/M oranı açısından anlamlı değişiklik saptanmıştır. Bunu açıklayabilecek sebeplerden bir tanesi en çok malign lenf nodunun (7/14) 2. bölgede izlenmesiydi. Ayrıca, dil kanserlerinde anterior yerleşimli tümörler 3. bölgeye, lateral yerleşimli tümörler 1,2,3. bölgelere, santral yerleşimli tümörler 3. bölgeye drene olurlar. Ağız tabanı kanserlerinde anterior yerleşimli tümörler 1. bölgeye, posterior yerleşimli tümörler 2. bölgeye, bazen de direkt olarak 2. bölgeyi geçerek 3. bölgeye drene olurlar [117-123]. Bizim grubumuzda da 3'ü dil ve 2'si ağız tabanı kanseri olan 5 metastatik hastanın primer tümör lokalizasyonundan dolayı en çok 2. bölgeye drene olması bu bölgedeki malign lenf nodlarının sayısındaki fazlalığının nedenini açıklayabilir. Diğer bölgelerde istatistiksel fark bulunamamasının nedeni metastatik lenf nodu sayısının az olması gösterilebilir.

Biz çalışmamızda F-18 FDG PET-BT'de LN evrelemesinde birden fazla kriterin sensitivite ve spesifisite, NPV, PPV ve tanı değerini karşılaştırdık. Bilgilerimiz dahilinde farklı değerlendirme parametrelerini aynı çalışmada karşılaştıran böyle bir çalışma bulunamamıştır. Çalışmaların çoğunda görsel değerlendirme ve SUVmax değerleri kullanılmıştır. Görsel değerlendirmenin yapıldığı en geniş serili çalışma olan Shu-Hang ve arkadaşlarının 124 hastada F-18 FDG PET ile yaptığı bir çalışmada [100] sadece F-18 FDG PET'in sensitivite ve spesifisite, NPV, PPV ve tanı değeri sırasıyla %75, 93, 94, 72 ve 90, sadece CT/MR'ın %53, 95, 89, 69, 86,4 olarak saptanırken BT/MRI+F-18 FDG PET'in ise sırasıyla %78, 95, 95, 77 ve 91 olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda sensitivite ve spesifisite, NPV, PPV ve tanı değeri sırasıyla %100, 72, 100, 63, 81 saptanmıştır. Shu-Hang ve arkadaşlarının çalışması ile karşılaştırıldığında çalışmamızda sensitivite ve NPV'nin yüksek, spesifisite, PPV ve tanı değerinin ise düşük olduğu dikkati çekmiştir. Bu iki çalışmanın sonuçları arasındaki farkın hasta sayılarının çok fazla olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Ayrıca, bu fark görsel değerlendirmede, değerlendirmeciler arasındaki farklardan da kaynaklanıyor olabilir. Bu nedenle biz çalışmamızda daha nesnel değerlendirme yöntemlerini araştırdık.

Kubota ve arkadaşlarının 37 rekürren hastalıktan şüphelenilen BBK'li hastada F-18 FDG PET ile yaptığı bir çalışmada [101] T/M oranına göre F-18 FDG PET'in sensitivite, spesifisite, NPV, PPV ve tanı değeri sırasıyla %88, 78, 91, 70, 81 iken MR/BT'nin ise %75, 30, 67, 39, 47 olarak saptanmıştır. Görüldüğü gibi T/M oranı NPV dışında diğer değerleri önemli ölçüde artırmıştır. Bizim çalışmamızda da hem erken hem geç değerlendirmede T/M oranına göre belirgin şekilde sensitivite, spesifisite, NPV, PPV ve tanı değerinin artırdığı dikkati çekmiştir.

Murakami ve arkadaşlarının 23 BBK'li hastada F-18 FDG PET-BT'nin nodal evrelemedeki değerini, lenf nodu boyutuna göre SUVmax değerlerini dikkate alarak yaptığı çalışmada [102] sensitivitesi %79 ve spesifisitesi %99 olarak belirtmesine karşın bizim çalışmamızda tüm değerlendirmeler içersinde erken ve geç çekimde de en düşük spesifisiteye (%54,36) sahip modalite olarak karşımıza çıktı.

Bizim çalışmamızda histopatolojik lenf nodu metastazı olan boyun bölgelerinde F-18 FDG PET-BT'de boyuttan bağımsız olarak metastatik olarak değerlendirilen bölgelerdeki lenf nodlarında ROC analizi sonucunda benign-malign lenf nodu ayrımında erken çekimde SUVmax 3,4 eşik değeri için sensitivite % 93, spesifisite %96; geç çekimde SUVmax 4,0 eşik değeri için sensitivite % 93, spesifisite %96 olarak saptanmıştır. Erken çekimde T/M dokusu oranına bakıldığında 3,2 eşik değeri için sensitivite % 93, spesifisite %96; geç çekimde T/M oranına bakıldığında 3,8 eşik değeri için sensitivite % 93, spesifisite %96 olarak saptanmıştır. Bu sonuçlar da göstermektedir ki tanımlanan bu eşik değerler malign benign ayrımında fikir verici olabilir.

Literatürde T/Kc oranının değerlendirildiği başka bir çalışma bulunmamaktadır. F-18 FDG'nin enjeksiyon alanında kalabilmesi, hastanın kilosu gibi nedenler F-18 FDG'nin biyodistribüsyonu etkileyebilir. Bu durumda hasta bazında SUVmax değerlendirmelerinde farklılık görülebilir. Bu nedenle maligniteyi her hastanın kendi F-18 FDG dağılımı üzerinden değerlendirmenin daha objektif olacağı düşünülmüştür. Hasta grubumuzda gerek biyokimyasal değerlendirmeler gerekse radyolojik yöntemler ile karaciğerde F-18 FDG tutulumunu değiştirebilecek patoloji mevcut değildir. Bu nedenle karşılaştırma organı olarak kullanılmıştır. ROC eğrisi ile 1 eşik değeri için sensitivite ve spesifisite % 93 olarak saptanmıştır. T/M oranı ile elde edilen tanısal parametrelerden sonra T/Kc ile elde edilen tanısal parametreler en yüksek ikinci değerlerdir. SUVmax hesaplanmasında hastaya bağlı faktörlerin çok etkili olması nedeniyle T/M ve T/Kc oranları daha bağımsız bir değerlendirme yöntemleri gibi görülmektedir.

Sentinel lenf nodu kavramı 1977'de ilk defa Cabanasın penil kanserde Tc-99m kullanarak temelini attığı 1990 yıllarında Morton ve Kragın meme ve melanom üzerinde yaptığı başarılı çalışmaların yayınlanması sonrası yoğun olarak değerlendirilmeye başlandı. Bugün meme kanserinde ve malign melanomda rutin uygulanmakla birlikte diğer kanser türlerinde de gereksiz lenf nodu diseksiyonlarından kaçınmak için minimal invaziv cerrahi tekniklerine ihtiyaç bulunmaktadır. SLN kavramı baş boyun kanserlerinde de rutin uygulama için araştırmalar devam etmektedir. Baş boyun mukozal kanserlerinde SLNB'si ile ilgili çalışmalar okült metastaz tarama

yöntemi olarak mevcut yaklaşımlar içerisinde en makul yaklaşım olarak gözükmektedir. SLNB'si ile tedavi prensipleri değişebilmekte ve daha kolay evreleme imkanı sağlamaktadır.

Oral ve orofaringeal kanserlerde SLNB prosedürünün üç ana kullanım alanı mevcuttur. Birincisi, erken evrede lateralize olan ve bilateral drenaj paterni düşük olan tümörlerde ipsilateral boyunun değerlendirilmesidir. Bu değerlendirmeye göre N0 boyunlu hastalarda boyun takibe bırakılır, N(+) pozitif hastalarda ise aynı seansta terapötik boyun diseksiyonu uygulanır. İkincisi, orta hatta yakın veya orta hattı geçen lezyonlarda veya bilateral drenaj paterni olan lezyonlarda karşı taraf boyunun değerlendirilmesidir. Her iki taraf boyundan alınan sentinel lenf nodlarından frozen çalışılır, frozen sonuçlarına göre N(+) saptanan tarafa boyun diseksiyonu uygulanır. Üçüncüsü, ipsilateral boyunu klinik olarak N(+) olgularda karşı boynun durumunun değerlendirilmesidir [128].

Çalışmamızda sentinel lenf nodu olarak 18 boyunda (2'si kontralateral boyun) 31 lenf nodu tespit edildi. Bu lenf nodlarından 5'i malign, 26'si benign olarak saptandı. Malign saptanan sentinel lenf nodu oranı % 16 olarak bulundu. Tüm boyun diseksiyonlarında 18 boyunda 574 lenf nodu diseke edildi. Bunların 27'sinde (%4) metastaz tespit edildi. Sadece 3 hastada sentinel lenf nodları malign olarak tespit edilmiştir. SLNB yönteminin negatif prediktif değeri % 85, pozitif prediktif değeri %100 olarak bulunmuştur. İkinci uluslar arası baş boyun mukozal kanserlerinde sentinel lenf nodu biopsisi konferansında 20 merkezin 379 N0 vakası ile yapılan metaanalizde negatif prediktif değer %96 olarak saptanmıştır. Hasta sayımızın az olması sonuçlarımızın literatüre göre düşük bulunmasının nedenini açıklayabilir. SLN tespit edilemeyen hastalarımızın birinde gross metastatik lezyonu bulunmaktaydı. Bazı gross metastatik lezyonu olan lenf nodlarının radyofarmasotik tutmamasının nedeni metastatik hastalığın lenf nodu kanallarını obstrükte etmesidir [129]. Eğer böyle bir lenf nodundan şüpheleniliyorsa bu lenf nodlarından frozen çalışılmalıdır. Kanal obstrüksiyonu sonucu lenfatik akım yönü değişebileceğinden normal drenaj alanının dışına drenaj paterni görülebilmektedir. Bunun önemi ise beklenmeyen yerlerde metastatik lezyonların ortaya çıkma ihtimalinin olmasıdır [129].

Literatürde oral kavite kanserinde SLNB'ye F-18 FDG PET ve PET-BT'yi ekleyen ve iki modalitenin de etkisini araştıran çalışmalar da bulunmaktadır. Literatürde bununla ilgili farklı sonuçlar bulunmaktadır. Kovacs ve arkadaşlarının PET ve SLNB ile yaptığı [49] bir çalışmada PET'in N0 hastalarda daha az yararlı olduğu sonucuna varılmış ve SLN pozitif hastaların sadece %20'sinde PET ile pozitif bulgu elde edilmiş. Bu çalışmada PET ile N0 saptanan hastalara SLNB kavramı önerilmektedir. PET'in SLNB'sinin yerine kullanılmayacağını, çünkü PET rezolüsyonu

nedeni ile mikrometastazları gözden kaçırabileceğini bildirmektedir. Ancak bizim çalışmamızda SLNB'nin negatif olduğu 2 hastada (dil ca) F-18 FDG PET-BT pozitif saptanmıştır. Bunun nedeni metastatik hastalığın lenf nodu kanallarını obstrükte etmesiyle drenajın başka lenf nodlarına doğru yönelmesi olabilir (Skip metastaz). Dil kanserlerinde Byers ve arkadaşları [130] III ve IV bölgeye skip metastaz oranını %15,8, Dias ve arkadaşları [131] elektif boyun diseksiyonlarında skip metastaz oranını %2 olarak, Khafif ve arkadaşları [132] 50 boyun diseksiyonunda 1 hastada IV bölgede skip metastaz bulmuşlardır. Bizim çalışma grubumuzda SLNB'si F-18 FDG PET-BT'ye ek bir katkı sağlamamıştır.

10. SONUÇ:

Bu çalışmada primer tümör alanı ve LN evrelemede F-18 FDG PET-BT'nin tanısal değerini, farklı kriterlere göre inceledik. F-18 FDG PET-BT primer tümör alanını doğru olarak tespit edebilmiştir ve BT/MR'a göre daha duyarlı bir yöntemdir. LN evrelemede F-18 FDG PET-BT semikantitatif parametreler kullanıldığında BT/MR'a göre yüksek tanısal değere sahiptir. F-18 FDG PET-BT'de LN evrelemede özellikle T/M kriteri kullanıldığında en yüksek sensitivite, spesifisite, NPV, PPV ve tanı değerine ulaşılmıştır. Geç görüntüleme sensitivite ve NPV'de değişikliğe neden olmamasına rağmen spesifisite, PPV ve tanı değerini hasta bazında düşürmüştür. Kullanılan semikantitatif parametreler için tanısal güvenilir eşik değerler elde edilebilir. N(+) ve N(-) hastalar arasında primer tümör maksimum derinlikleri ve primer tümördeki mitoz oranı arasında anlamlı bir fark bulunmaması ve N(+) hastalarda primer tümör alanındaki F-18 FDG tutulumunun N(-) hastalara göre anlamlı şekilde daha yüksek olması nedeni ile primer tümör alanında F-18 FDG tutulum yüksekliği LN metastazı oranını arttırdığı söylenebilir. Bu sonuçlar ile SUVmax yüksekliğinin tümör agresifliğini bağımsız bir faktör olarak gösterdiği ve N(+) hastalığı öngördüğü düşünülebilir.

SLN oral kavite kanserli hastalarda uygulanabilir ve yüksek oranda tespit edilebilir. Görüntüleme ile tespit edilen LN'ı gama probe ile cerrahi sırasında tespit edilebilmiştir. Ancak skip metastazlar izlenebildiğinden SLN'nin metastatik çıkmaması durumunda skip metastazlar akılda tutulmalıdır. Ancak bu vakalarda F-18 FDG PET-BT skip metastazları göstermede yardımcı olabilir. Bu bilgilerin daha çok hasta sayılı çalışmalar ile desteklenmesi gerekmektedir.

11. KAYNAKLAR

1. Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 1999; 49:33-64 (1).
2. Greenlee RT, Hill-Harmon MB, Murray T, Thun M. Cancer statistics, 2001. *CA Cancer J Clin* 2001; 51:15-36.
3. Kayıhan E, Erişen L, Baş- boyun kanserleri. Nobel Tıp kitapevi, 2003
4. David I. Kutler, Richard J. Wong, Heiko Schoder ve Dennis H. Kraus. Bas ve boyun kanseri hastalarının değerlendirilmesinde ve izlenmesinde pozitron emisyon tomografisinin günümüzdeki yeri *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 14:73-81. © 2006 Lippincott Williams & Wilkins
5. Lindberg R. Distribution of cervical lymph node metastases from squamous cell carcinoma of the upper respiratory and digestive tracts. *Cancer* 1972; 29:1446-1449.
6. Nieuwenhuis EJC, Castelijns JA, Pijpers R, van den Brekel RH, Brakenhoff RH, van der Waal I, et al. Wait-and-see policy for the N0 neck in early-stage oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma using ultrasonography-guided cytology: is there a role for identification of the sentinel node? *Head Neck* 2002;24:282–9.
7. Van den Brekel MW, Stel HV, Castelijns JA, et al. Cervical lymph node metastasis: assessment of radiologic criteria.
8. Jochen A. Werner, Anja A. Düne, Jeffrey N. Myers, Functional anatomy of the lymphatic drainage system of the upper aerodigestive track and its role in metastasis of squamous cell carcinoma. *Head and Neck* april 2003
9. Brasilino de Carvalho M. Quantitative analysis of the extent of extracapsular invasion and its prognostic significance: a prospective study of 170 cases of carcinoma of the larynx and hypopharynx. *Head Neck* 1998;20:16–21.
10. Myers JN, Greenberg JS, Mo V, Roberts D. Extracapsular spread. *Cancer* 2001;92:3030–3036.
11. K Aukland, RK Reed. Interstitial–lymphatic mechanisms in the control of extracellular fluid volume. *Physiol Rev* 1993;(73):1–78.
12. GW Schmid-Schonbein, et al. Microlymphatics and lymph flow. *Physiol Rev* 1990;(70):987–1028.
13. NP Reddy, et al. Lymphatic circulation: physiology, pharmacology and biomechanics. *CRC Crit Rev Biomed Eng* 1986;(14):45–91.

14. F Ikomi, GL Hanna, GW Schmid-Schonbein. Mechanism of colloidal particle uptake into the lymphatic system: basic study with percutaneous lymphography. *Radiology*, 1995;(196):107–113.
15. Kari Alitalo, et. al, Tuomas Lymphangiogenesis in development and human disease . *Nature* 2005;(438);946-953 www.nature.com/.../images/nature04480-f1.2.jpg
16. J.S. Thompson. *Core Textbook of Anatomy*; Lippincott Company , 1985.
17. Henry Gray. *Gray’s Anatomy of the human body*, 20ed; 2000. NEW YORK: bartbely.com
18. Suresh K. Mukherji, Sachin Gujar, Frank J. Londy. A Simplified Approach to the Lymph Nodes of the Neck. *Neurographics (online)* Vol. 2, Issue 2, Article 2. Available from: URL: <http://www.neurographics.org/2/2/2/1.shtml>.
19. Pabuççuoğlu HU. Radikal boyun diseksiyonu in Küpeliolu A, Gökden N, Pabuççuoğlu HU et al, (eds): *Patolojide Makroskopik Yöntemler*, İzmir: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilim Araştırma ve Geliştirme Derneği Yayını, 1993, p 21-24.
20. Mahaffey PJ, Sommerlad BC. Tumor spread in a deltopectoral pedicle flap used in reconstruction of the lower jaw: Case report. *Br J Plast Surg* 1985;38:43–45.
21. Badellino F, Berrino P, Campora E, et al. Metastatic spread of floor of the mouth squamous cell carcinoma via pectoralis major myocutaneous flap. *J Surg Oncol* 1988; 38:45–47.
22. Ossoff RH, Sisson GA. Lymphatics of the floor of the mouth and neck: anatomical studies related to contralateral drainage pathways. *Laryngoscope* 1981;91:1847–1850.
23. Som. P. Lymph nodes. *Head and Neck imaging*. 3th ed St Louis: Mosby-Year Book, 1996; 772-93
24. Wong WL, Chevretton EB, McGurk M, Hussain K, et al. A prospective study of PET-FDG imaging for the assessment of head and neck squamous cell carcinoma. *Clin Otolaryngol* 1997; 22:209–14.
25. Laubenbacher C, Saumweber D, Wagner-Manslau C, Kau RJ, et al. Comparison of fluorine-18-fluorodeoxyglucose PET, MRI, and endoscopy for staging head and neck squamous cell carcinomas. *J Nucl Med* 1995;36:1747–57.
26. Adams S, Baum RP, Stuchensen T, Bitter K, et al. Prospective comparison 18F-FDG PET with conventional imaging modalities (CT, MRI, US) in lymph node staging of head and neck cancer. *Eur J Nucl Med* 1998;25:1255–60.
27. Benchaou M, Lehman W, Slosman DO, et al. The role of FDG PET in the pre-operative assessment of N staging in head and neck cancer. *Acta Otolaryngol* 1996;116:332–5.

28. Myers LL, Wax MK, Nabi H, Simpson GT, et al. Positron emission tomography in the evaluation of the N0 neck. *Laryngoscope* 1998;108:232–6.
29. Braams JW, Pruijm J, Freling NJM, Nikkels PG, et al. Detection of lymph node metastases of squamous cell cancer of the head and neck with FDG PET and MRI. *J Nucl Med* 1995;36:211–6.
30. Rege S, Maass A, Chaiken L, et al. Use of positron emission tomography with fluorodeoxyglucose in patients with extracranial head and neck cancers. *Cancer* 1994;73:3047–58.
31. McGuirt WF, Williams DW, Keyes JW, Greven KM, et al. A comparative diagnostic study of head and neck nodal metastases using positron emission tomography. *Laryngoscope* 1995;105:373–5.
32. Stokkel MPM, ten Broek F-W, Hordijk G-J, Koole R, et al. Preoperative evaluation of patients with primary head and neck cancer using dual-head 18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Ann Surg* 2000;231:229–34.
33. Stuckensen T, Kovacs AF, Adams S, Baum RP. Staging the neck in patients with oral cavity squamous cell carcinomas, a prospective comparison of PET, ultrasound, CT and MRI. *J Cranio-Maxillofac Surg* 2000;28:319–24
34. Mahmood. F. Mafee, Galdino E. Valvassori, Minerva Becker, *İmaging of the Head and Neck. İkinci baskı* 788-794
35. Steinkamp HJ, Hosten N, Richter C, ve ark Enlarged servical lymph nodes at helical CT radiology 1995; 195; 715-20
36. Özgüven MA, Öztürk E, Günalp B, et al. *Pozitron Emisyon Tomografisi Temel Prensipler ve Klinik uygulamalar*, GATA Basımevi, Ankara, 2004.
37. Humm JL, Rosenfeld A, Del Guerra A. From PET Detectors to PET Scanners. *Eyr J Nucl Med Mol İmaging*. 2003; 30: 1574-97
38. <http://www.monrol.com.tr//urun.asp.Product ID=10>. 2009-05-20.
39. Weber G. Biochemical Strategy of cancer and the design of chemotherapy. *GHA Clowes Memorial Lecture Cancer Res.*1983; 43: 3466-92.
40. Delbeke D. Oncological application of FDG-PET imaging: Brain tumors, colorectal cancer, lymphoma and melanoma. *J Nucl Med*. 1999; 40: 591- 603.
41. Higashi K, Ueda Y, Sakuma T, et al. Comparison of (18F) FDG PET and 201 TI SPECT in evaluation of pulmonary nodules. *J Nucl Med*. 2001; 42: 1489-96.
42. Som P, Atkins HL, Bandoypadhyay D. A fluorinated glucose analog 2-Fluoro- 2-Deoxy- D-Glucose (F-18) Non- toxic tracer for rapid tumor detection. *J Nucl Med*. 1980; 21: 670-5.

43. Kılbas Z, Kolorektal Kanserli Olgularda FDG-PET'in Preoperatif hasta Yönetimine Katkısı. Uzmanlık Tezi, GATA Genel Cerrahi AD, Ankara, 2006
44. JAMA Council on Scientific Affairs, PET Panel. Cyclotrons and radiopharmaceuticals in PET. JAMA; 1988; 259: 1854-60.
45. Ziessman H, O'Malley J. Nuclear Medicine The Requisites in Radiology. Third edition. 2006; 302-346.
46. Soret M, Bacharach SL. Partial-Volume Effect in PET Tumor Imaging. J Nucl Med. 2007; 48: 932-45
47. Lin EC, Alavi A. PET and PET-BT ceviri editoru: Basoglu T, Mavi A. İkinci baskı, syf127-135.
48. Vermeersch H, Loose D, Ham H, Otte A, Van de Wiele C. Nuclear medicine imaging for the assessment of primary and recurrent head and neck carcinoma using routinely available tracers. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2003 Dec;30(12):1689-700.
49. Kovacs AF, Dobert N, Gaa J, et al. Positron emission tomography in combination with sentinel node biopsy reduces the rate of elective neck dissections in the treatment of oral and oropharyngeal cancer. J Clin Oncol 2004;22(19):3973-3980.
50. Andrade RS, Heron DE, Degirmenci B, Filho PA, Branstetter BF, Seethala RR, Ferris RL, Avril N. Posttreatment assessment of response using FDG-PET/CT for patients treated with definitive radiation therapy for head and neck cancers. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006 Aug 1;65(5):1315-22.
51. Cabañas RM: An approach for the treatment of penile carcinoma. Cancer 1977, 39:456-466.
52. Chiappa S, Uslenghi C, Bonadonna G, Marano P, Ravasi G: Combined testicular and foot lymphangiography in testicular carcinomas. Surg Gynecol Obstet 1966, 123:10-14.
53. Kett K, Varga G, Lukács L: Direct lymphography of the breast Lymphology 1970, 1:3-12.
54. Christensen B, Blichert-Toft M, Siemssen OJ, Nielsen SL: Reliability of axillary lymph node scintiphotography in suspected carcinoma of the breast. Br J Surg 1980, 67:667-668.
55. Robert E. Henkin, Nuclear Medicine 1996; p1505.
56. Giuliano Mariani et al. Radioguided Sentinel Lymph Node Biopsy in Breast Cancer Surgery J Nucl Med 2001; 42:1198-1215.
57. Bartolomei M, et al. Sentinel node localization in cutaneous melanoma: lymphoscintigraphy with colloids and antibody fragments versus blue dye mapping. Eur J Nucl Med. 1998;25:1489 - 1494.

58. Moghimi SM, et al. Differential properties of organ-specific serum opsonins for liver and spleen macrophages. *Biochim Biophys Acta*. 1989;984:379–383.
59. Moghimi SM, et al. Surface engineered nanospheres with enhanced drainage into lymphatics and uptake by macrophages of the regional lymph nodes. *FEBS Lett*. 1994;344:25–30.
60. Atkins HL, Hauser W, Richards P. Factors affecting distribution of technetium sulfur colloid. *J Reticuloendothel Soc*. 1970;8:176–184.
61. Sherman A, et al. Lymph node concentration of radioactive colloidal gold following interstitial injection. *Cancer* 1953;6:1238-1240,
62. Ilse Zole. *Technetium 99m pharmaceuticals* Springer Berlin Heidelberg 2007.
63. Abraham J. Wilhelm. Radiopharmaceuticals in sentinel lymph-node detection –an overview. *Eur J Nucl Med*, 1999;26 (Suppl): S36–S42.
64. Strand SE, Persson BRR. Quantitative lymphoscintigraphy: basic concepts for optimal uptake of radiocolloids in the parasternal lymph nodes of rabbits. *J Nucl Med*. 1979;20:1038 –1046.
65. P Sharkey, et al. Comparison of radiopharmaceuticals utilized in lymphoscintigraphy (abstr). *Melanoma* 1997;Res 7(Suppl 1):S87.
66. Rufino AC, et al. Identification of the sentinel lymph node stained with blue dye in breast cancer patients. *Eur J Gynaecol Oncol* 2003;24(5):387–90.
67. Cserni G, et al. Comparison of vital dye-guided lymphatic mapping and dye plus gamma probe-guided sentinel node biopsy in breast cancer. *World J Surg* 2002;26(5):592–7.
68. Dennis W Chicken. Allergy to technetium-labelled nanocolloidal albumin for sentinel node identification *Ann R Coll Surg Engl* 2007; 89.
69. Giulliano M. Lymphoscintigraphic and Intraoperative Detection of the Sentinel Lymph Node in Breast Cancer Patients: The Nuclear Medicine Perspective *Journal of Surgical Oncology* 2004;85:112–122.
70. JJ Albertini, et al. Intraoperative radiolymphoscintigraphy improves sentinel node identification for patients with melanoma. *Ann Surg* 1996;223:217–224.
71. Brenot-Rossi I, et al. Nonvisualization of axillary sentinel node during lymphoscintigraphy: is there a pathologic significance in breast cancer? *J Nucl Med* 2003;44:1232–7.
72. Moffat F, Gulec S, Sittler S, et al. Unfiltered sulfur colloid and sentinel node biopsy for breast cancer: technical and kinetic considerations. *Ann Surg Oncol* 1999;6:746–755.
73. Omgo E. Nieweg. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in breast cancer *Eur J Nucl Med*, 1999;26 (Suppl): S11–S16.

74. Kern and Rosenber. Preoperative Lymphoscintigraphy During Lymphatic Mapping for Breast Cancer: Improved Sentinel Node Imaging Using Subareolar Injection of Technetium 99m Sulfur Colloid J Am Coll Surg, 2000;Vol. 191, No. 5.
75. R Pijpers, et al. Transport and retention of colloidal tracers in regional lymphoscintigraphy in melanoma: influence on lymphatic mapping and sentinel node biopsy. Melanoma Res 1999;8:413–418.
76. Gildy V. Babiera. Lymphatic Drainage Patterns on Early Versus Delayed Breast Lymphoscintigraphy Performed after Injection of Filtered Tc-99m Sulfur Colloid in Breast Cancer Patients Undergoing Sentinel Lymph Node Biopsy Clinical Nuclear Medicine 2005;Volume 30, Number 1.
77. BAE Kapteijn. Reproducibility of lymphoscintigraphy for lymphatic mapping in patients with cutaneous melanoma. J Nucl Med 37:1996;972–975
78. Edward J. Hoffman, Intraoperative probes and imaging probes European Journal of Nuclear Medicine 1999;Vol. 26, No. 8.
79. Barber HB, et al. Comparison of NaI(Tl), CdTe and HgI₂ surgical probes: physical characterization. Med Phys 1991;18:373-81.
80. Aya Abe, Performance evaluation of a hand-held, semiconductor(CdZnTe)-based gamma camera Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2003;30:805–811.
81. Raghuveer K Halkar; Intraoperative probes. Journal of Nuclear Medicine Technology; Sep 1999; 27, 3.
82. Giuliano Mariani. Ideal probe for radioguided surgery. The Journal of nuclear medicine, 2005;Vol(46)3.
83. Stanley P.L Leong(editor). Atlas of selective sentinel lymphadenectomy for melanoma, breast cancer and colon cancer 2002 Kluwer Academic Publishers.
84. Molina M, Use of PET probe in surgical oncology. Jour. Surg. Onco. Nov 2007.
85. Gulec SA, PET probe-guided surgery: applications and clinical protocol. World J Surg Oncol. 2007 Jun 7;5 :65.
86. Gulec SA, PET-Probe: Evaluation of Technical Performance and Clinical Utility of a Handheld High-Energy Gamma Probe in Oncologic Surgery. Ann Surg Oncol. 2006;Jul 24.
87. Omgo E. Nieweg. Lymphatic Mapping and Probe Applications in Oncology; 2000 by Merckel Dekker AG.

88. Steven T. Rosen, *Selective sentinel lymphadenectomy for human solid cancers* 2005 Springer.
89. Woolgar JA. Micrometastasis in oral/oropharyngeal squamous cell carcinoma: incidence, histopathological features and clinical implications. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1999;37:181–6.
90. Enepekides DJ, Sultanem K, Nguyen C, Occult cervical metastases; Immunoperoxidase analysis of the pathologically negative neck. *Otolaryngol Head and Neck Surg* 1999;10:1221-1226
91. Civantos FJ, Gomez C, Duque C, et al. Sentinel biopsy in oral cavity cancer: correlation with PET scan and immunohistochemistry. *Head Neck* 2003;I:1-9.
92. Laurent Tschopp, Michel Nuyens, Edouard Stauffer, et al The value of frozen section analysis of the sentinel lymph node in clinically N0 squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx. *Otolaryngol. Head and Neck Surg.* 2005;132:99-102
93. Sonal Asthana, S.V. Suryanarayana Deo, Nootan K. Shukla, et al Intraoperative neck staging using sentinel node biopsy and imprint cytology in oral cancer. *Head and Neck.* May 2003
94. Akihiro Terada, Yasuhisa Hasegawa, Yasushi Yatabe, et al Intraoperative diagnosis of cancer metastasis in sentinel lymph node of oral cancer patients. *Oral Oncology* 2008
95. Gershenwald JE, Colome MI, Lee JE, Mansfield PF, Tseng C, Lee JJ, Balch CM, Ross MI. Patterns of recurrence following a negative sentinel lymph node biopsy in 243 patients with stage I or II melanoma. *J Clin Oncol* 1998;6:2253–60.
96. Cote RJ, Peterson HF, Chaiwun B, Gelber RD, Goldhirsch A, Castiglione-Gertsch M, Gusterson B, Neville AM. Role of immunohistochemical detection of lymph node metastases in the management of breast cancer. International Breast Cancer Study Group. *Lancet* 1999; 354: 896–900.
97. DiNardo LJ. Lymphatics of the submandibular space: an anatomic, clinical, and pathologic study with applications to floor-of-mouth carcinoma. *Laryngoscope* 1998;108:206–14.
98. Ozeki S, Tashiro H, Okamoto M, Matsushima T. Metastasis to the lingual lymph node in carcinoma of the tongue. *J Maxillofac Surg* 1985;13:277–81.
99. Ho CM, Lam KH, Wei WI, Lau SK, Lam LK. Occult lymph node metastasis in small oral tongue cancers. *Head Neck* 1992; 14:359–63.
100. Ng SH, Yen TC, Chang JT, Chan SC, Ko SF, Wang HM, Lee LY, Kang CJ, Wong AM, Liao CT. Prospective study of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography and

computed tomography and magnetic resonance imaging in oral cavity squamous cell carcinoma with palpably negative neck. *J Clin Oncol*. 2006 Sep 20;24(27):4371-6.

101. Kubota K, Yokoyama J, Yamaguchi K, Ono S, Qureshy A, Itoh M, Fukuda H. FDG-PET delayed imaging for the detection of head and neck cancer recurrence after radio-chemotherapy: comparison with MRI/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2004 Apr;31(4):590-5.

102. Murakami R, Uozumi H, Hirai T, Nishimura R, Shiraishi S, Ota K, Murakami D, Tomiguchi S, Oya N, Katsuragawa S, Yamashita Y. Impact of FDG-PET/CT imaging on nodal staging for head-and-neck squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007 Jun 1;68(2):377-82.

103. Nagpal JK, Das BR. Oral Cancer: Reviewing the present understanding of its molecular mechanism and exploring the future directions for its effective management. *Oral Oncol* 39: 213-221, 2003.

104. KİDEM (İzmir Kanser Denetim ve İzlem Merkezi): İzmir'in kanser verileri. <http://www.ato.org.tr/konuk/kidem/index.html> . 2003

105. Fidaner C, Eser SY, Parkin DM. Incidence in Izmir in 1993- 1994: first results from Izmir Cancer Registry. *Eur J Cancer*. 2001;37(1):83-92. (PMID: 11165134)

106. T.C. Sağlık Bakanlığı: Kanser istatistikleri. <http://www.saglik.gov.tr/sb/default.asp?sayfa=ozelistatistik&id=131&kelime=&page=>. 1999

107. Isık AU, Imamoğlu M, Caylan R, Bahadır O, Muhtar H. Oral kavite ve orofarenksin yassı hücreli kanserleri. *Turk Arch Otolaryngol* 1998;36:28-31.

108. Werning JW. Ed. *Oral Cancer; Diagnosis, management and rehabilitation*. Thieme, New York; 2007:978-981.

109. Silverman S. Demographics and occurrence of oral and pharyngeal cancers. The outcomes, the trends, the challenge. *J Am Dent Assoc* 132:7S-1S, 2001.

110. Ries LAG, Hankey BF, Miller BA, et al. *Cancer statistics review 1973-1988*. National Cancer Institute, NIH publication No. 91-2789, 1991.

111. Miller CS, Johnstone BM. Human papillomavirus as a risk factor for oral squamous cell carcinoma: A meta-analysis, 1982-1997. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 91:622-635, 2001.

112. Shiu MN, Chen TH, Chang SH, Hahn LJ. Risk factors for leukoplakia and malignant transformation to oral carcinoma: A leukoplakia cohort in Taiwan. *Br J Cancer* 82:1871-1874, 2000.

113. Nowak B, Martino ED, Janicke S, et al. Diagnostic evaluation of malignant head and neck cancer by F-18-FDG PET compared with CT/MRI. *Nuklearmedizin*. 1999;38:312–318.
114. Hannah A, Scott AM, Tochon-Danguy H. Evaluation of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computed tomography with histopathologic correlation in the initial staging of head and neck cancer. *Ann Surg*. 2002;2:208–217.
115. Woolgar JA, Vaughan ED, Scott J, et al. Pathological findings in clinically false-negative and false-positive neck dissections for oral carcinoma. *Ann R Coll Surg Engl*. 1994;76:237–244.K.
116. Crippa F, Leutner M, Belli F, et al. Which kinds of lymph node metastases can FDG-PET detect? a clinical study in melanoma. *J Nucl Med*. 2004;41:1491–1494.
117. Rouvière H. Lymphatic system of the head and neck. Tobias M, Translator. Ann Arbor, MI: Edwards Brothers, 1938.
118. Trotter H. The surgical anatomy of the lymphatics of the head and neck. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1930; 39:384-397.
119. Poirier P, Charpy A, Cuneo B. *Traite d'anatomie humaine*. 2 vol. 2 ed. Paris, France, 1909.
120. Shah JP, Strong E, Spiro RH, Vikram B. Surgical grand rounds. Neck dissection: current status and future possibilities. *Clinical Bulletin* 1981; 11:25-33.
121. Mancuso AA, Harnsberger HR, Muraki AS, Stevens MH. Computed tomography of cervical and retropharyngeal lymph nodes: normal anatomy, variants of normal, and applications in staging head and neck cancer. Part II: pathology. *Radiology* 1983; 148:715-723.
122. Spiro RH. The management of neck nodes in head and neck cancer: a surgeon's view. *Bulletin of the New York Academy of Medicine* 1985; 61:629-637.
123. Som P. An approach to tumors of the head and neck: The role of computed tomography in the staging and follow-up of patients. San Francisco, CA: University of California, 1985
124. Schoder H, Yeung HW, Gonen M, Kraus D, Larson SM. Head and neck cancer: clinical usefulness and accuracy of PET/CT image fusion. *Radiology*. 2004;231: 65–72.
125. Bailet JW, Abemayor E, Jabour BA, et al. Positron emission tomography: a new, precise imaging modality for detection of primary head and neck tumors and assessment of cervical adenopathy. *Laryngoscope*. 1992;102:281–288.
126. Jabour BA, Choi Y, Hoh CK, et al. Extracranial head and neck: PET imaging with 2-[F-18]fluoro-2-deoxy-D-glucose and MR imaging correlation. *Radiology*. 1993;186:27–35.

127. Hlawitschka M, Neise E, Bredow J, Beuthien-Baumann B, Haroske G, Eckelt U, Franke WG. FDG-PET in the pretherapeutic evaluation of primary squamous cell carcinoma of the oral cavity and the involvement of cervical lymph nodes. *Mol Imaging Biol.* 2002 Jan;4(1):91-8
128. Sandro J. Stoeckli MD Sentinel node biopsy for oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma of the head and neck. *The Laryngoscope* vol 117 September 2007.
129. A.J. Schauer, W. Becker, M.Reiser, K. Possinger (2005) *The Sentinel Lymph Node Concept.* Springer
130. Byers RM, Weber RS, Andrews T, McGill D, Kare R, Wolf P. Frequency and therapeutic implications of "skip metastases" in the neck from squamous carcinoma of the oral tongue. *Head Neck.* 1997;19:14–19. [Özet]
131. Dias FL, Lima RA, Kligerman J, Farias TP, Soares JR, Manfro G, Sa GM. Relevance of skip metastases for squamous cell carcinoma of the oral tongue and the floor of the mouth. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006 Mar;134(3):460-5.
132. Khafif A, Lopez-Garza JR, Medina JE. Is dissection of level IV necessary in patients with T1-T3 N0 tongue cancer .*Laryngoscope.* 2001;111:1088-1090. [Özet]

EK-1:

“T1-4 N0-3 M0 oral kavite kanserlerinde sentinel lenf nodunun saptanmasında lenfosintigrafi ve dual faz F-18 FDG PET-BT'nin tanısal değeri ” isimli çalışma Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Değerlendirme Komisyonu tarafından 23.06.2010 tarih ve 102-İOÇ/2010 protokol numaralı 2010/05-20 sayılı karar ile etik kurul onay almıştır.