

BÖLÜM 7

ORAL KAVİTE TÜMÖRLERİNDE RADYOKILAVUZLU CERRAHİ

Özlem ŞAHİN¹

GİRİŞ

Oral kavite tümörleri tüm kanserlerin yaklaşık %2'sini oluşturmakta olup yılda 354.000'den fazla yeni vaka görülmekte ve 177.000'den fazla ölüme yol açmaktadır. Hastalık gelişmekte olan ülkelerde daha sıklıkla görülmektedir. Güney Asya'da ve özellikle Hindistan'da (tüm kanserlerin %36'sı) kümelenme eğiliminde ve bu bölgedeki erkeklerde kansere bağlı ölümlerin başlıca sebebidir (1). Gelişmiş ülkelerde ise sekizinci en yaygın tümördür. Oral kavite tümörlerinin %95'ini skuamöz hücreli karsinomlar oluşturur.

Oral skuamöz hücreli kanserlerin (OSHK) etyolojisinde sigara, çiğneme tütün, alkol gibi kronik kanserojen maruziyetine bağlı genetik değişiklikler rol oynamaktadır (2). En sık ağız tabanında (dil altı) ve azalan sıklıkta alt çene alveoler proçes, dil kenarları, sert ve yumuşak damakta vs. görülür (3).

OSHK'li hastaların %50'den fazlasında lenf nodu metastazı vardır. Sağkalıma etki eden en önemli prognostik gösterge lenf nodu metastazıdır. 5 yıllık hastaliksız sağkalım lenf nodu metastazı olmayan hastalarda %62, metastaz olanlarda ise %36 olarak bildirilmiştir. Ayrıca ektrakapsüler lenf nodu yayılımı olan hastalarda sağkalım daha da düşmektedir (4). Tek bir lenf nodu metastazı 5 yıllık hastaliksız sağkalımı %50 azaltabilir (5). Bu nedenle lenf nodu metastazı varlığını saptamak OSHK'de evreleme, tedavi planlaması ve prognoz için çok önemlidir. Lenf nodu metastazı için tümörün invazyon derinliği en önemli

¹ Dr.Öğr.Üyesi, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Nükleer Tıp AD, drozlemsahin@gmail.com

nin bir avantajı da seri kesit ve İHK ya imkan sağlayarak mikrometastazların tespitini kolaylaştırmasıdır.

Son yıllarda OSHK'da SLNB için yüksek kalitede nükleer tıp prosedürlerinin kullanımını teşvik etmek amacıyla yayınlanan uygulama kılavuzları ile hasta seçimi, uygulama yöntem ve standartları, preoperatif lenfosintigrafi raporlama, cerrahi sırasında gama probla SLN tespiti gibi konularda olan belirsizlikler azaltılmaya çalışılmıştır. 2000'li yılların başlarından itibaren yapılmış çok sayıda çalışma ile SLNB'nin erken evre OSHK hastalarında okült lenf nodu metastazını saptamada ideal bir tanısal doğruluğa sahip olduğu ve EBD'ye ideal bir alternatif olduğu gösterilmiştir.

Özellikle ağız tabanı tümörlerinde, seviye I ve II'de yer alan SLN'lerin tespit edilme oranı ve bu lenf nodlarının sensitivitesi diğer bölge tümörlerinden daha düşüktür. Bu problemleri aşabilmek için yeni radyofarmasötikler ve intraoperatif radyonüklid görüntüleme yöntemleri araştırılmış ve halen çalışılmaya devam etmektedir. Tc-99m Tilmanosept, küçük parçacık boyutu nedeni ile enjeksiyon bölgesinden hızlı temizlenmesi, SLN'de yoğun retansiyon göstermesi, ikinci kademe lenf nodlarına geçmemesi gibi nedenlerle özellikle de ağız tabanı tümörleri için ideal radyofarmasötikler olarak görünmektedir. Yakın zamanda geliştirilmiş olan taşınabilen gama kameralarla ameliyat sırasında da planar görüntüleme yapılabilir. Bu durumda da ilk SLN'nin çıkarılmasından sonra yapılacak görüntüleme ile kalan SLN'ler görüntülenir. Portable gama kameralar son yıllarda hibrit radyoizleyici olan İSY-Tc-99m nanokolloid görüntülemesi için floresan kameralarla birleştirilmiştir. İntraoperatif 3B görüntü sağlayan fhSPECT yöntemi ile geleneksel gama prob, bir kızılötesi optik izleme sistemi ve özel bir veri işleme birimi ile birleştirilmiştir. Bu yöntemle sanal SPECT görüntüleri ameliyathanenin gerçek elemanları ile birleştirilerek cerrahi navigasyon sağlanır. Çok yakın zamanda kullanıma başlanmış olan bu yeni yöntem ve kombine sistemler henüz çok az sayıda hastada uygulanmış olup elde edilen bulguları destekleyecek daha fazla çalışma ve veriye ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancerstatistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality world wide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68:394-424.Doi: 10.3322/caac.21492
2. D'souza S, Addepalli V. Preventive measures in oral cancer: an overview. *Biomed Pharmacother.* 2018;107:72-80. Doi: 10.1016/j.biopha.2018.07.114

3. Sundermann BV, Uhlmann L, Hoffmann J, et al. The localization and risk factors of squamous cell carcinoma in the oral cavity: a retrospective study of 1501 cases. *J Craniomaxillofac Surg.* 2018;46:177–182. Doi: 10.1016/j.jcms.2017.10.019.
4. Gourin CG, Conger BT, Porubsky ES, et al. The effect of occult nodal metastases on survival and regional control in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Laryngoscope.* 2008;118:1191–1194. Doi: 10.1097/MLG.0b013e31816e2eb7.
5. Antonio JK, Santini S, Politi D, et al. Sentinel lymph node biopsy in squamous cell carcinoma of the head and neck: 10 years of experience. *Acta Otorhinolaryngol Ital.*2012;32:18-25.
6. Kane SV, Gupta M, Kakade AC, et al. Depth of invasion is the most significant histological predictor of subclinical cervical lymph node metastasis in early squamous carcinomas of the oral cavity. *Eur J Surg Oncol.* 2006;32:795–803. Doi: 10.1016/j.ejso.2006.05.004.
7. Valdés Olmos RA, Klop WMC, Brouwer OR. (2013) Preoperative and intraoperative lymphatic mapping for radioguided sentinel node biopsy in head and neck cancers. *Atlas lymphoscintigraphy sentinel node mapp.* Springer Milan, Milan, pp 199–223
8. Don DM, Anzai Y, Lufkin RB, et al. Evaluation of cervical lymph node metastases in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Laryngoscope.* 1995;105:669-674. Doi: 10.1288/00005537-199507000-00001
9. Teichgraeber JF, Clairmont AA. The incidence of occult metastases for cancer of the oral tongue and floor of the mouth: treatment rationale. *Head Neck Surg.* 1984;7:15–21. Doi: 10.1002/hed.2890070105
10. D’Cruz AK, Vaish R, Kapre N, et al. Elective versus therapeutic neck dissection in node-negative oral cancer. *N Engl J Med.* 2015;373:521–529. Doi: 10.1056/NEJMoal506 007
11. Myers J. *Oral cancer metastasis.* New York: Springer; 2009.
12. Giammarile F, Schilling C, Gnanasegaran G, et al. The EANM practical guidelines for sentinel lymph node localisation in oral cavity squamous cell carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2018;46:623–637. Doi: 10.1007/s0025 9-018-4235-5
13. Sürücü E, Polack BD, Demir Y, et al. Dual-phase F-18 FDG PET-CT in staging and lymphoscintigraphy for detection of sentinel lymph nodes in oral cavity cancers. *Clin Imaging.* 2015;39:781-786. Doi: 10.1016/j.clinimag.2015.02.004.
14. Bluemel C, Rubello D, Colletti PM, et al. Sentinel lymph node biopsy in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma: current status and unresolved challenges. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2015;42:1469–1480. Doi: 10.1007/s0025 9-015-3049-y
15. Alkureishi LW, Burak Z, Alvarez JA, et al. Joint practice guidelines for radionuclide lymphoscintigraphy for sentinel node localization in oral/oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2009;36:1915–1936. Doi:10.1007/s00259-009-1248-0.
16. NCCN Guidelines Version 3.2019 Cancer of the oral cavity.
17. Munn LL, Padera TP. Imaging the lymphatic system. *Microvasc Res.* 2014;96:55–63. Doi: 10.1016/j.mvr.2014.06.006.

18. Govers TM, Hannink G, Merckx MA, et al. Sentinel node biopsy for squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx: a diagnostic meta-analysis. *Oral Oncol.* 2013;49:726–732. Doi:10.1016/j.oraloncology.2013.04.006
19. Van den Berg NS, Brouwer OR, Klop WMC, et al. Concomitant radio- and fluorescence-guided sentinel lymph node biopsy in squamous cell carcinoma of the oral cavity using ICG-99mTc-nanocolloid. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2012;39:1128–1136. Doi: 10.1007/s00259-012-2129-5.
20. Schilling C, Stoeckli SJ, Vigili MG, et al. Surgical consensus guidelines on sentinel node biopsy (SNB) in patients with oral cancer. *Head Neck.* 2019;41:2655-2664. Doi: 10.1002/hed.25739.
21. Heuveling DA, Flach GB, vanSchie A, et al. Visualization of the sentinel node in early stage oral cancer: limited value of late static lymphoscintigraphy. *Nucl Med Commun.* 2012;33:1065–1069. Doi: 10.1097/MNM.0b013e3283571089.
22. Valdés Olmos RA, Rietbergen DD, Vidal-Sicart S, et al. Contribution of SPECT/CT imaging to radioguided sentinel lymph node biopsy in breast cancer, melanoma, and other solid cancers: from “open and see” to “see and open”. *Q J Nucl Med Mol Imaging.* 2014;58:127-39.
23. Chandra P, Dhake S, Shah S, et al. Comparison of SPECT/CT and planar lympho-scintigraphy in sentinel node biopsies of oral cavity squamous cell carcinomas. *Indian J Nucl Med.* 2017;32:98-102. Doi: 10.4103/0972-3919.202244.
24. Tartaglione G, Stoeckli SJ, de Bree R, et al. Sentinel node in oral cancer: The nuclear medicine aspects. A survey from the Sentinel European Node Trial. *Clin Nucl Med.* 2016;41:534-542. Doi: 10.1097/RLU.0000000000001241.
25. Flach GB, van Schie A, Witte BI, et al. Practice variation in defining sentinel lymph nodes on lymphoscintigrams in oral cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2014;41:2249–2256. Doi: 10.1007/s00259-014-2843-2.
26. Broglie MA, Haile SR, Stoeckli SJ. Long-term experience in sentinel node biopsy for early oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2011;18:2732–2738. Doi: 10.1245/s10434-011-1780-6.
27. Atula T, Shoaib T, Ross GL, et al. How many sentinel nodes should be harvested in oral squamous cell carcinoma? *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2008;265:19–23. Doi: 10.1007/s00405-007-0548-x
28. Ross GL, Shoaib T, Soutar DS. The first international conference on sentinel node biopsy in mucosal head and neck cancer and adoption of a multicenter trial protocol. *Ann Surg Oncol.* 2002;9:406-10. Doi: 10.1007/bf02573877
29. Schilling C, Stoeckli SJ, Haerle SK, et al. Sentinel European Node Trial (SENT): 3-year results of sentinel node biopsy in oral cancer. *Eur J Cancer.* 2015;51:2777-2784. Doi: 10.1016/j.ejca.2015.08.023
30. Stoeckli SJ, Pfaltz M, Ross GL, et al. The second international conference on sentinel node biopsy in mucosal head and neck cancer. *Ann Surg Oncol.* 2005;12:919–924. Doi: 10.1245/ASO.2005.11.024
31. Den Toom IJ, Bloemena E, van Weert S, et al. Additional non-sentinel lymph node metastases in early oral cancer patients with positive sentinel lymph nodes. *Eur*

- Arch Otorhinolaryngol. 2017;274:961-968. Doi: 10.1007/s00405-016-4280-2.
32. Denoth S, Broglie MA, Haerle SK, et al. Histopathological mapping of metastatic tumor cells in sentinel lymph nodes of oral and oropharyngeal squamous cell carcinomas. *Head Neck*. 2015;37:1477-1482. Doi:10.1002/hed.23782.
 33. Sloan P. Head and neck sentinel lymph node biopsy: current state of the art. *Head Neck Pathol*. 2009;3:231-237. Doi: 10.1007/s12105-009-0132-3.
 34. Garau LM, Muccioli S, Caponi L, et al. Sentinel lymph node biopsy in oral–oropharyngeal squamous cell carcinoma: standards, new technical procedures, and clinical advances. *Clinical and Translational Imaging*, 2019;7:337-356. Doi: 10.1007/s40336-019-00338-z
 35. Vorburger MB: Validity of frozen section in sentinel lymph node biopsy for the staging in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *J Surg Oncol*. 2012;106: 816-819. Doi: 10.1002/jso.23156.
 36. Ferris RL: Intraoperative qRT-PCR for detection of lymph node metastasis in head and neck cancer. *Clin Cancer Res*. 2011;17:1858-1866. Doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-3110.
 37. Goda H, Nakashiro K, Oka R, et al. One-step nucleic acid amplification for detecting lymph node metastasis of head and neck squamous cell carcinoma. *Oral Oncol*. 2012;48:958-963 Doi: 10.1016/j.oraloncology.2012.03.026.
 38. Koch WM, Choti MA, Civelek AC, et al. Gama probe-directed biopsy of the sentinel node in oral squamous cell carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1998;124:455-459. Doi: 10.1001/archotol.124.4.455
 39. Alkureishi LW, Ross GL, Shoab T, et al. Sentinel node biopsy in head and neck squamous cell cancer: 5-year follow-up of a European multicenter trial. *Ann Surg Oncol*. 2010;17:2459-2464. Doi:10.1245/s10434-010-1111-3.
 40. Broglie MA, Haile SR, Stoeckli SJ. Long-term experience in sentinel node biopsy for early oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2011;18:2732–2738. Doi: 10.1245/s1043 4-011-1780-6
 41. Melkane AE, Mamelle G, Wycisk G, et al. Sentinel node biopsy in early oral squamous cell carcinomas: a 10-year experience. *Laryngoscope*. 2012;122:1782-1788. Doi:10.1002/lary.23383
 42. Dequanter D, Shahla M, Paulus Pet al. Long term results of sentinel lymph node biopsy in early oral squamous cell carcinoma. *Onco Targets Ther*. 2013;6:799-802. Doi: 10.2147/OTT.S43446
 43. Flach GB, Bloemena E, Klop WMC, et al. Sentinel lymph node biopsy in clinically N0 T1–T2 staged oral cancer: the Dutch multicenter trial. *Oral Oncol*. 2014;50:1020-1024. Doi: 10.1016/j.oraloncology.2014.07.020
 44. Liu M, Wang SJ, Yang X, et al. Diagnostic efficacy of sentinel lymph node biopsy in early oral squamous cell carcinoma: a meta-analysis of 66 studies. *PLoS One*. 2017;12:1–18. Doi: 10.1371/journal.pone.0170322
 45. Surasi DS, O'Malley J, Bhambhani P. 99mTc-tilmanocept: a novel molecular agent for lymphatic mapping and sentinel lymph node localization. *J Nucl Med Technol*. 2015;43:87-91. Doi: 10.2967/jnmt.115.15596 0

46. Agrawal A, Civantos FJ, Brumund KT, et al. [(99m)Tc] tilmanocept accurately detects sentinel lymph nodes and predicts node pathology status in patients with oral squamous cell carcinoma of the head and neck: results of a phase III multi-institutional trial. *Ann Surg Oncol.* 2015;22:3708-3715. Doi: 10.1245/s10434-015-4382-x.
47. Hellingman D, de Wit-van der Veen LJ, Klop WM, et al. Detecting near-the-injection-site sentinel nodes in head and neck melanomas with a high-resolution portable gama camera. *Clin Nucl Med.* 2015;40:11-16. Doi: 10.1097/RLU.0000000000000370.
48. Valdés Olmos RA, Vidal-Sicart S, Manca G, et al. Advances in radioguided surgery in oncology. *Q J Nucl Med Mol Imaging.* 2017;61:247-270. Doi: 10.23736 /S1824-4785.17.02995-8
49. Vermeeren L, Valdés Olmos RA, Klop WM, et al. A portable gama-camera for intraoperative detection of sentinel nodes in the head and neck region. *J Nucl Med.* 2010;51:700-703. Doi: 10.2967/jnumed.109.071407
50. Brouwer OR, Klop WM, Buckle T, et al. Feasibility of sentinel node biopsy in head and neck melanoma using a hybrid radioactive and fluorescent tracer. *Ann Surg Oncol.* 2012;19:1988-1994. Doi: 10.1245/s10434-011-2180-7.
51. Wendler T, Hartl A, Lasser T, et al. Towards intra-operative 3D nuclear imaging: reconstruction of 3D radioactive distributions using tracked gama probes. *Med Imaging Comput Assist Interv.* 2007;10:909-917. Doi: 10.1007/978-3-540-75759-7-110
52. Vetter C, Lasser T, Okur A, et al. 1D-3D registration for intra-operative nuclear imaging in radio-guided surgery. *IEEE Trans Med Imaging.* 2015;34:608-617. Doi: 10.1109/TMI.2014.2363551.
53. Bluemel C, Schnelzer A, Okur A, et al. Freehand SPECT for image-guided sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2013;40:1656-1661. Doi: 10.1007/s00259-013-2473-0.
54. Mihaljevic AL, Rieger A, Belloni B, et al. Transferring innovative freehand SPECT to the operating room: first experiences with sentinel lymph node biopsy in malignant melanoma. *Eur J Surg Oncol.* 2014;40:42-48. Doi: 10.1016/j.ejso.2013.09.005.
55. Heuveling DA, van Weert S, Karagozolu KH, et al. Evaluation of the use of freehand SPECT for sentinel node biopsy in early stage oral carcinoma. *Oral Oncol.* 2015;51:287-290. Doi:10.1016/j.oraloncology.2014.12.001.
56. Schilling C, Gnansegaran G, Thavaraj S, et al. Intraoperative sentinel node imaging versus SPECT/CT in oral cancer: a blinded comparison. *Eur J Surg Oncol.* 2018;44:1901-1907. Doi: 10.1016/j.ejso.2018.08.026
57. Chand M, Keller DS, Devoto L, et al. Furthering precision in sentinel node navigational surgery for oral cancer: a novel triple targeting system. *J Fluoresc.* 2018;28:483-486. Doi: 10.1007/s10895-018-2211-x.
58. Freesmeyer M, Winkens T, Opfermann T, et al. Real-time ultrasound and freehand-SPECT. Experiences with sentinel lymph node mapping. *Nuklearmedizin.* 2014;53:259-264. Doi:10.3413/Nukmed-0680-14-06.
59. Okur A, Hennersperger C, Runyan B, et al. FhSPECT-US guided needle biopsy of

- sentinel lymph nodes in the axilla: is it feasible? *Med Image Comput Comput Assist Interv.* 2014;17:577-584. Doi: 10.1007/978-3-319-10404-1-72
60. Heuveling DA, Visser GW, Baclayon M, et al. 89Zr-nanocolloidal albumin-based PET/CT lymphoscintigraphy for sentinel node detection in head and neck cancer: preclinical results. *J Nucl Med.* 2011;52:1580-1584. Doi:10.2967/jnumed.111.089557.
61. Heuveling DA, Karagozoglu KH, Van Lingen A, et al. Feasibility of intraoperative detection of sentinel lymph nodes with 89-zirconium-labelled nanocolloidal albumin PET-CT and a hand held high-energy gama probe. *EJNMMI Res.* 2018;8:6-11. Doi: 10.1186/s1355 0-018-0368-6
62. Mizokami D, Kosuda S, Tomifuji M, et al. Superparamagnetic iron oxide-enhanced interstitial magnetic resonance lymphography to detect a sentinel lymph node in tongue cancer patients. *Acta Otolaryngol.* 2013;133:418-423. Doi:10.3109/0001648 9.2012.744143