

Papiller tiroid kanserli hastalarda ^{99m}Tc-nanokolloid ile sentinel lenf ganglionu biyopsisinin proflaktik santral diseksiyon kararı üzerine etkisi

The impact of sentinel lymph node biopsy on the decision of prophylactic central lymph node dissection in papillary thyroid cancer

İsmail Cem Sormaz¹, Onur Bayram², Yalın İşcan¹, İlker Özgür³, Ebru Yılmaz⁴, Fatih Tunca¹, Yasemin Giles Şenyürek¹

¹*İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İstanbul*

²*Muş İli, Kamu Hastaneleri Birliği, Muş Devlet Hastanesi, Genel Cerrahi Birimi, Muş*

³*İlker Özgür; Acıbadem International Hospital, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İstanbul*

⁴*Ebru Yılmaz; İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul*

Özet

Giriş: Papiller tiroid kanseri (PTK) tedavisinde, tanı anında saptanamamış metastatik lenf nodlarının çıkarılabilmesi için proflaktik santral diseksiyon yapılması önerilmektedir. Ancak, rutin proflaktik diseksiyon uygulanan PTK'lı hastaların bir bölümünde histopatolojik incelemede metastaz saptanmamaktadır. Bu çalışmanın amacı ameliyat öncesi lenfosintigrafi yöntemi ile saptanan sentinel lenf ganglionunun (SLN) ameliyat esnasında metastaz açısından patolojik incelenmesinin profilaktik santral ganglion diseksiyonu kararı üzerine etkisini araştırmaktır.

Gereç ve yöntem: İstanbul Tıp Fakültesi Genel Cerrahi A Servisi'nde Ocak 2013 – Mart 2014 tarihleri arasında klinik olarak N0 PTK tanısıyla ameliyat olmuş ve ameliyat öncesi lenfosintigrafi uygulanmış 21 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi. Tüm hastalarda ameliyattan önce malign tiroid nodülü içine USG eşliğinde ^{99m}Tc-nanokolloid enjeksiyonu, sonrasında da lenfosintigrafi görüntüleme yapıldı. Tiroidektomi sonrası gamma prob ile loj taranarak en yüksek sayım alınan ganglion ve bu gangliyondaki sayımın %10'nundan daha yüksek değerlerde sayım alınan ganglionlar SLN

Abstract

Introduction: When planning thyroid surgery for patients with papillary thyroid cancer (PTC), prophylactic central lymph node dissection is recommended to eliminate lymph node metastasis that wasn't detected at the time of diagnosis. However, routine application of prophylactic central dissection is controversial, due to the fact that metastasis can't be detected by histopathological examination by some papillary cancer patients with routine dissection. Thus prophylactic lymph node dissection on these patients would be an unnecessary intervention. The aim of this study is to evaluate the effect of intraoperative pathological examination for sentinel lymph node (SLN) metastasis diagnosed by preoperative lymphoscintigraphy in deciding for a prophylactic central ganglion.

Material and methods: Data from 21 patients who were operated at Istanbul Faculty of Medicine General Surgery Service A between January 2013–March 2014 with a clinical diagnosis of N0 papillary thyroid cancer and preoperative lymphoscintigraphy were retrospectively reviewed. Demographic data, complaints, history, physical examination, laboratory results, imaging findings and pathology results were recorded. All patients were diagnosed by preoperative ultrasonography-guided fine-needle aspiration biopsies taken from suspected nodules. All patients had preoperatively an ultrasonography-guided ^{99m}Tc-nanocolloid injection in malignant thyroid nodules, followed by lymphoscintigraphy imaging. Following thyroidectomy, an intraoperative gamma probe scan was performed and lesions with highest counts and the ones with a counter of 10% more were considered as sentinel lymph node. These lesions were excised and sent for fro-

Yazışma Adresi | Correspondence: İsmail Cem Sormaz;
İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, 34093 Çapa/ Fatih/ İstanbul
e-posta: icsormaz@gmail.com

Başvuru tarihi | Submitted on: 12.10.2015

Kabul tarihi | Accepted on: 26.12.2015

olarak kabul edildi. Bu lezyonlar eksiz edilerek soğuk kesit incelemeye gönderildi ve ardından rutin profilaktik ipsilateral santral lenf gangliyonu diseksiyonu (SBD) uygulandı. Ameliyat sonrası dönemde hastaların patoloji sonuçları retrospektif olarak tarandı ve değerlendirildi. SLN metastazı saptanmasının santral bölgede metastatik hastalığın tahmini açısından duyarlılığı, özgüllüğü, olumlu (PPV) ve olumsuz tahmin değeri (NPV) araştırıldı.

Bulgular: Toplam 21 hastanın 18'i (%86) kadın, 3'ü (%14) erkek olup ortalama yaş 44,6 (16 – 67) idi. Lenfosintigrafi ile SLN saptanma oranı %71 (n=15) bulundu. Bu 15 hastada saptanan 16 lenf nodunun soğuk kesit incelemesinde 2 hastada metastatik SLN saptandı. Tüm grupta ortalama tümör çapı 15 ± 7.5 mm bulundu. Soğuk kesit incelemede metastatik olduğu saptanan SLN'lerin tümünde parafin incelemede de metastaz saptandı. Ameliyat esnasında SLN nonmetastatik saptanan tüm hastaların parafin kesitlerinde de SLN nonmetastatik olarak saptandı. Lenfosintigrafi ile SLN biyopsisinin ipsilateral santral bölge tutulumunu saptamak açısından doğruluk, duyarlılık ve özgüllük değerleri sırasıyla %81, %33 ve %100 olup, PPV ve NPV ise %100 ve %79 olarak bulundu.

Sonuç: Çalışmamızda klinik N0 PTK'lı hastalarda ^{99m}Tc -nanokolloid ile lenfosintigrafi ve SLN biyopsisinin santral bölgedeki metastatik tutulumu saptamak bakımından özgüllüğü ve doğru tahmin oranı yüksek, duyarlılığı ise düşük bulunmuştur. Çalışmaya alınan hasta sayısının az olması nedeniyle PTK'lı hastalarda SLN biyopsisinin SBD kararı üzerine etkisini daha net değerlendirmek için daha fazla sayıda hasta içeren çalışmalar gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Papiller tiroid kanseri, ^{99m}Tc -nanokolloid, sentinel lenf gangliyonu biyopsisi, profilaktik santral diseksiyon

zen section examination, followed by a routine prophylactic ipsilateral central lymph node dissection. After the operation, pathology results were retrospectively reviewed and assessed. Metastasis detection in sentinel ganglion was evaluated for sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV) and negative prediction value (NPV) with regard to prediction of metastatic disease in central neck area.

Findings: A total of 21 patients were involved; 18 women (86%) and 3 men (14%) with an average age of 44,6 (16 – 67). SLN detection rate by lymphoscintigraphy was 71% (n=15). One SLN in 14 (93%) patients and 2 SLN's in one (7%) patient were detected and excised. Nine (56%) of these 16 excised SLN's were detected in pretracheal and 7 (44%) in paratracheal area. Metastatic SLN was detected at frozen section examination of SLN's that were excised from 15 patients. The group had an average tumour diameter of $15 \pm 7,5$ mm. A total of 162 lymph ganglions were dissected from central area, of which 35 (21,6%) were metastatic. Central lymph node metastasis was detected in 6 (28%) patients. The metastaticity of SLN detected at frozen section examination was confirmed with paraffin examination. During paraffin examination in one of the 2 patients where metastasis was found in SLN with frozen section examination, 17 of 23 lymph nodes taken by SLN were found metastatic. From the other patient, 9 lymph node were removed and one metastatic lymph node was found to be SLN. Among the 6 patients where a SLN couldn't be detected intraoperatively, 1 patient had metastasis in all 10 dissected central nodes. All patients with an intraoperative non-metastatic SLN detection also had non-metastatic SLN's detected in their paraffin blocks. However by 3 of these 13 patients (23%), metastasis was detected in non-SLN central lymph nodes. For detection of ipsilateral central area involvement of SLN biopsy by lymphoscintigraphy, the accuracy, sensitivity and specificity values were 81%, 33% and 100% respectively; PPV and NPV were 100% and 79%.

Results: In our study, the specificity and positive prediction values of lymphoscintigraphy with ^{99m}Tc -nanokolloid and SLN biopsy on clinical N0 PTC patients to detect central area involvement was found to be high. But the sensitivity rate of this technique was 33%. The poor aspect of this study is the few number of patients. For a better evaluation of SLN biopsy's effect on N0 PTC patients in determining a SND decision, further studies with a greater number of patients are needed.

Key words: Papillary thyroid cancer, sentinel lymph node biopsy, prophylactic central dissection

Giriş

İyi diferansiye tiroid kanserleri (papiller kanser ve foliküler kanser) tüm tiroid kanserlerinin %90'dan fazlasını oluşturmaktadır¹. Papiller tiroid kanserinin (PTK) prognozu diğer tiroid kanserlerine göre daha iyi olmakla birlikte en önemli klinik özelliği bölgesel lenf gangliyonlarına metastaz yapmasıdır². Boyunda en sık metastaz gelişen lenfatik bölgeler ipsilateral santral ve lateral lenf gangliyonları olup daha az sıklıkta kontralateral lenf gangliyonları tutulur. PTK'lı hastalarda total tiroidektomi ve radyoaktif iyot ablasyon tedavisine rağmen %10-30 oranında bölgesel nüks gelişebilir³. Bölgesel nüks gelişme riski büyük tümör, ileri yaş, tümörün bazı histopatolojik agresif özellikleri ve ilk tanı anında bölgesel lenfatik yayılım olması halinde daha fazladır. Bölgesel lenfatik nüks gelişen hastalarda sağ kalım oranının gelişmeyenlere göre anlamlı şekilde daha az olduğu geniş hasta serilerinde gösterilmiştir³. Santral bölgede gelişen nükslerin reoperasyonlarını takiben gelişen vokal kord paralizisi ve hipoparatiroidi riski yüksektir. Bu nedenle PTK'da güncel cerrahi tedavi olarak total tiroidektomi ile birlikte klinik olarak N0 hastalara rutin profilaktik santral boyun diseksiyonu (SBD) uygulanması önerilmekle birlikte; bu girişimin özellikle hangi grup hastalarda gerçekten lokal nüks ve mortalite oranını azalttığı halen belirsiz olup endikasyonu tartışmalıdır. Bu belirsizliğin en önemli nedeni bu konuda çok sayıda hasta içeren uzun takipli prospektif çalışmaların olmamasıdır. PTK'nın mükemmel klinik seyri ve sağ kalım oranı bu tip çalışmaların yapılmasını zorlaştırmaktadır³. Tiroid ultrasonografisi (USG) lateral servikal lenf gangliyonlarını saptamada çok duyarlı olmasına rağmen santral bölgedeki metastatik gangliyonları saptamak bakımından duyarlılığı düşüktür³. Bu hastalarda düşük morbidite ile doğru cerrahi yaklaşım uygulamak için bazı ek yardımcı tekniklere ihtiyaç vardır. Bu amaçla meme kanseri ve malign melanom cerrahisinde rutin kullanılan sentinel lenf nodu (SLN) biyopsisinin klinik N0 PTK'lı hastalarda da muhtemel metastatik santral lenf gangliyonlarını saptamak açısından klinik değeri araştırılmaktadır. Tümörün kitlenin lenfatik drenajının ilk uğradığı lenf gangliyonu olarak bilinen SLN infiltrasyonu tümörün lenfatik yayılımının başlayıp başlamadığı konusunda bilgi verebilir. Tiroid cerrahisinde SLN biyopsisi için, ameliyat esnasında tümör içine metilen mavisi veya ameliyat öncesi tümör içine USG eşliğinde radyoizotop enjekte edilmek suretiyle iki farklı teknik uygulanabilir. Bu çalışmanın amacı; klinik ve radyolojik olarak bölgesel lenf metastaz bulgusu olmayan klinik N0 PTK'lı hastalarda ameliyat öncesi lenfosintigrafi ile saptanan SLN'nin soğuk kesit inceleme sonucunun, santral bölgedeki metastatik hastalığın saptanmasındaki klinik değerini araştırmaktır.

Gereç ve yöntem

Bu çalışma kapsamına İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı A Servisi'nde Ocak 2013- Mart 2014 tarihleri arasında ameliyat edilen 21 PTK'lı hasta alındı. Tüm hastalarda preoperatif tiroid fonksiyon testleri yapıldı. Klinik veya subklinik hipertiroidi saptanan hastalara tiroid sintigrafisi uygulandı. Tüm hastalarda preoperatif dönemde tiroid ve boyun USG yapıldı. Tüm hastalarda USG eşliğinde malignite şüpheli nodüllere ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) uygulandı. Çalışma kapsamına, tiroid İİAB sitolojisi ile PTK saptanan ve preoperatif klinik ve radyolojik olarak patolojik lenf gangliyonu saptanmadığı için klinik olarak N0 kabul edilen hastalar dahil edildi. Klinik veya radyolojik olarak santral veya lateral boyun alanlarında lenf gangliyonu metastazı şüphesi olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Tüm hastalara ameliyattan en az 3 saat önce Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda lenfosintigrafi uygulandı. Tiroid bezindeki malign nodül içine USG eşliğinde ^{99m}Tc ile işaretli renyum sülfid molekülü (^{99m}Tc -nanokolloid) (Nanocis® IBA Molecular) enjekte edildi. Tümör içine tek dozda enjektörle 1-2 ml serum fizyolojik içinde 4-6 MBq ^{99m}Tc -nanokolloid verildi. Enjeksiyonu takiben gamma kamera (Siemens ECAM) ile boyun bölgesinden 300 saniyelik anterior statik görüntü alındı. Daha sonra, en son görüntü enjeksiyonu takiben 90. dakikada olmak kaydıyla lenfosintigrafi görüntüleri alındı. Görüntülerde fokal aktivite belirlenen alanın cilt üzerindeki izdüşümü silinmeyen kalem ile işaretlendi. Bu işlemleri takiben hasta ameliyathaneye alındı. Ameliyat esnasında öncelikle total tiroidektomi uygulandı. Ameliyat esnasında sentinel node araştırması gamma prob (Europrobe3, Bright Technologies Ltd.) ile yapıldı. Gamma-prob steril torba ile sarıldı ve her iki santral bölge yüksek sayım açısından incelendi. En yüksek sayım alınan gangliyon ve bu gangliyondaki sayımın %10'nundan daha yüksek değerde sayım alınan gangliyonlar SLN kabul edilerek eksize edildi ve soğuk kesit inceleme uygulandı. Soğuk kesit uygulama sonucundan bağımsız olarak ipsilateral paratrakeal, pretrakeal ve prelaringeal alanları içeren SBD uygulandı. Ameliyat sonrası kesin histopatolojik incelemede tümörün histopatolojik özellikleri, SLN ve santral bölgeden eksize edilen diğer gangliyonlarda metastaz olup olmadığı incelendi.

Ameliyat sonrası morbidite olarak tanımlanan parametreler vokal kord paralizisi, hipoparatiroidi, hematoma, seroma ve yara enfeksiyonu olarak belirlendi. Ameliyat sonrası gelişen hipoparatiroidiyi saptamak için ameliyat sonrası 1. gün ve 3. hafta serum kalsiyum ve parathormon değerleri incelendi. Ses kısıklığı gelişen hastalara ameliyat sonrası 3. haftada indirekt laringoskopi ile vokal kord muayenesi yapıldı. Ameliyatı izleyen 6 ay içinde düzelen vokal kord paralizisi geçici, 6. aydan

sonra devam eden ise kalıcı olarak değerlendirildi. Geçici hipoparatiroidi ameliyat sonrası 6 aylık süre içinde hipokalsemik semptomlarla birlikte serum kalsiyum düzeyinin 8.6 mg/dL'nin altında olması olarak tanımlandı. Ameliyattan itibaren 6. aydan sonra kalsiyum replasmanı yapılmadığı takdirde serum kalsiyum düzeyinin 8.6 mg/dL'nin altına düşmesi kalıcı hipoparatiroidi olarak değerlendirildi. Geçici hipoparatiroidi gelişen hastalarda oral kalsiyum replasmanı yapıldı, ancak serum kalsiyum düzeyi 8.0 mg/dL'nin altında olan semptomatik hastalarda intravenöz kalsiyum infüzyonu uygulandı.

Histopatolojik olarak sentinel lenf gangliyonu ve ipsilateral santral lenf diseksiyonu sonuçlarının değerlendirilmesi

Ameliyat esnasında SLN soğuk kesit inceleme sonuçları ile ipsilateral bölgeden eksize edilen lenf gangliyonlarının parafin inceleme sonuçları karşılaştırıldı. Histopatolojik inceleme sonuçlarına göre; gerçek pozitif sonuç (GP) ameliyat esnasında SLN bulunmuş ve soğuk kesit incelemede metastatik olarak saptanmış hastada parafin incelemede SLN ve/veya diseke edilen diğer lenf gangliyonlarında metastaz saptanması; yanlış pozitif sonuç (YP), ameliyat esnasında SLN bulunmuş ve soğuk kesit incelemede metastatik olarak saptanmış hastada parafin incelemede SLN ve/veya diseke edilen diğer lenf gangliyonlarında metastaz saptanmaması; gerçek negatif sonuç (GN), ameliyat esnasında SLN bulunmamış veya bulunmuş ancak soğuk kesit incelemede metastaz saptanmamış hastada parafin incelemede SLN ve/veya diseke edilen diğer lenf gangliyonlarında metastaz saptanmaması; yanlış negatif sonuç (YN) ameliyat esnasında SLN bulunmamış veya bulunmuş ancak soğuk kesit incelemede metastaz saptanmamış hastada parafin incelemede SLN ve/veya diseke edilen diğer lenf gangliyonlarında metastaz saptanması olarak kabul edildi.

Lenfosintigrafi ile SLN biyopsisinin santral bölgedeki muhtemel metastatik hastalığın saptanması açısından duyarlılık, özgüllük, olumlu tahmin değeri (PPV) ve olumsuz tahmin değeri (NPV) araştırıldı. Doğruluk, duyarlılık, özgüllük, PPV ve NPV aşağıdaki şekilde hesaplandı:

Duyarlılık = Gerçek pozitif (GP)/GP+Yanlış negatif (YN)

Özgüllük = Gerçek negatif (GN)/GN+Yanlış pozitif (YP)

PPV = GP/GP+YP

NPV = GN/GN+YN

Bulgular

Ameliyat öncesi bulgular

Toplam 21 hastanın 18'i (%86) kadın, 3'ü (%14) erkek olup ortalama yaş 44,6 (16 – 67) olarak bulundu. Hiçbir hastanın özgeçmişinde boyun bölgesine radyoterapi anamnezi olmayıp, 4 (%19) hastanın aile öyküsünde tiroidektomi sonrası saptanan PTK tanısı olan birinci dereceden akrabaları olduğu saptandı. Hastaların tümü başvuru anında ötiroid idi. Tüm hastalarda İİAB sonucunda papiller kanser saptanan tek bir tiroid nodülüne ^{99m}Tc –nanokolloid enjeksiyonu yapıldı. Enjeksiyon yapılan malign nodüllerin ortalama çapı 16,7±7,7 mm olarak saptandı. Enjeksiyon sonrası alınan lenfosintigrafi görüntülerinde 15 (%71,4) hastada SLN ile uyumlu görünüm gözlemlendi (*Şekil 1*).

Ameliyat bulguları

Tüm hastalara total tiroidektomi uygulandı. Tiroidektomi sonrası gamma prob ile bilateral santral bölge taranarak en yüksek sayım alınan santral bölgedeki lenf gangliyonu diseke edilerek eksize edildi. Ayrıca en yük-



Şekil 1. Sol paratrakeal bölge ile uyumlu alanda SLN görüntülenen lenfosintigrafi örneği

sek sayımın %10'undan daha fazla sayım alınan diğer bölgelerdeki gangliyonlar da eksize edildi. Lenfosintigrafide tutulum olmayan 6 (%28.6) hastada ameliyat esnasında santral bölgede gamma prob ile tarama sonucu yüksek sayım bulunan herhangi bir gangliyon saptanmadı. Kalan 15 hastanın 14'ünde (%93) bir ve 1 (%7) hastada ise iki SLN olmak üzere toplam 16 SLN saptanarak eksize edildi. Eksize edilen toplam 16 SLN'nin 9'u (%56) pretrakeal ve 7'si (%44) ise paratrakeal alanda saptandı. SLN eksizyonu yapılan 15 hastanın 2'sinde soğuk kesit incelemede SLN'de metastaz saptanırken, 13 hastadan eksize edilen sentinel gangliyonlarda soğuk kesit inceleme ile metastaz saptanmadı.

Ameliyat sonrası bulgular

Morbidite

Ameliyat sonrası dönemde hiçbir hastada ses kısıklığı, hematoma, seroma veya yara yeri infeksiyonu gelişmedi. Ameliyat sonrası geçici hipoparatiroidi oranı %33 (n=7) olarak saptandı.

Histopatolojik bulgular

Ameliyat sonrası histopatolojik inceleme sonucuna ortalama tümör çapı 15 ± 7.5 mm bulundu. Histopatolojik alt grup olarak foliküler varyant ve klasik varyant PTK oranı aynı olup her ikisi de %48 saptandı. Bir hastada (%4) ise Warthin benzeri PTK görüldü. Toplam 21 hastanın 14'ünde (%66) PTK'nın multisentrik, 8'inde (%38) ise bilobar tutulum olduğu gözlemlendi. Santral lenf diseksiyonu uygulanan tüm hastaların histopatolojik incelemesinde; santral bölgeden diseke edilen lenf gangliyonlarının toplam sayısı 162 olup, hasta başına diseke edilen gangliyon sayısının ortalama değeri $7,7 \pm 4,6$ olarak bulundu. Diseke edilen 162 gangliyondan 35'inde (%21,6) metastaz saptandı.

Ameliyat sonrası histopatolojik incelemede 6 (%28) hastada santral lenf gangliyonu metastazı saptandı. Histopatolojik inceleme sonucu santral bölgede metastaz saptanan 6 hastanın 2'sini, soğuk kesit incelemede metastatik SLN saptanan hastalar oluşturuyordu. Bu iki hastanın birinde santral bölgede SLN dışında da lenfatik tutulum olduğu halde, diğer hastada santral bölgedeki hastalık sadece SLN ile sınırlı bulundu. Histopatolojik inceleme ile santral bölgede metastaz saptanan 6 hastanın 4'ünde ise lenfosintigrafi santral lenfatik tutulum tahmini bakımından sonuçsuz bulundu. Bu 4 hastanın birinde lenfosintigrafi ile tutulum görülmedi ve ameliyat esnasında gamma prob ile SLN saptanamadı. Diğer 3 hastada ise SLN nonmetastatik bulunduğu halde, histopatolojik olarak SLN dışındaki santral lenf gangliyonlarında metastaz saptandı. Lenfosintigrafide tutulum olmadığı için ameliyat esnasında SLN eksizyonu yapılmayan (n=6), veya SLN nonmetastatik saptanan (n=13) toplam 19 hastanın 4'ünde

(%21) histopatolojik olarak santral bölgede metastaz saptandı. Lenfosintigrafi ile SLN biyopsisinin ipsilateral santral bölge tutulumunu saptamak açısından duyarlılık ve özgüllük değerleri sırasıyla %33 ve %100 olup, PPV ve NPV ise %100 ve %79 olarak bulundu.

Tartışma

Bu çalışmada klinik olarak N0 PTK'lı hastalarda lenfosintigrafi tekniği ile SLN biyopsisinin santral bölgede metastatik hastalığın saptanması bakımından değeri incelendi. Bu amaçla 21 klinik N0 PTK'lı hastada ameliyat öncesi tümör içine ^{99m}Tc-nanokolloid verilerek lenfosintigrafi görüntüleri alındı. Ameliyat esnasında gamma prob ile sayım yapılarak SLN biyopsisi ve sonrasında rutin ipsilateral SBD uygulandı. SLN saptanma oranı %71 olarak bulundu. Bu tekniğin santral bölge metastatik hastalığı saptamak bakımından özgüllüğü ve PPV değeri yüksek (%100), ancak duyarlılığı çok düşük (%33) bulundu. Lenfosintigrafi ile SLN saptanamayan veya SLN donmuş kesit incelemede nonmetastatik olan hastaların %21'inde santral bölgede metastatik tutulum saptandı. Bu tekniğin NPV değeri %79 bulundu.

Papiller tiroid kanseri tiroid bezinden kaynaklanan en sık malign tümör olup prognozu mükemmeldir. PTK'nın en tipik özelliği bölgesel lenf gangliyonlarına metastaz yapma eğilimi olup bu hastaların %20 ile %90'ında bölgesel lenf gangliyonlarında metastaz saptanır¹⁻⁴. Santral bölgede en sık metastaz gelişen yer ipsilateral santral bölge olup ipsilateral santral bölgeye metastaz oranı T evresine göre artmak kaydıyla %14 ile %45 arasında, kontralateral santral bölgeye ise %7 ile %18 arasında değişen oranlarda saptanmıştır⁵. Profilaktik amaçlı SBD yapılan hastaların yaklaşık %45'inde, terapötik diseksiyon yapılanların ise %79'unda santral lenf gangliyonu metastazı saptanmaktadır⁶. Santral bölgede en sık metastaz saptanan bölgeler paratrakeal ve pretrakeal lenf gangliyonlarıdır^{7,2-4}. Lateral bölgede en sık metastaz saptanan gangliyonlar üst, orta ve alt juguler lenf gangliyonlarıdır. Arka grup gangliyonlara (VA ve VB) metastaz oranı %10 ile %28 arasında değişmektedir. Birinci bölge yaklaşık %3 oranı ile en nadir metastaz gelişen bölgedir⁸⁻¹⁰.

Bazı çalışmalarda lateral bölge lenfatik tutulumunda tümör yerleşiminin de rol oynadığı ve lateral lenfatik metastazı olan hastaların yaklaşık %80'ninde tümörün üst polde yerleşmiş olduğu vurgulanmıştır¹¹. Lateral bölgede lenf metastazı olan hastaların büyük bölümünde santral bölgede de lenfatik tutulum vardır, ancak santral metastaz olmaksızın lateral bölgeye atlama şeklinde metastaz PTK'lı hastaların yaklaşık %7'sinde görülür^{8,12,13}.

Bu nedenle PTK tanısı ile ameliyat planlanan bir hastada mutlaka ameliyat öncesi USG ile bölgesel lenf

gangliyonlarının durumu incelenmelidir. Preoperatif USG ile olguların yaklaşık 1/3'ünde palpe edilemeyen lenf gangliyonları saptanır¹⁴. Boyun USG'nin patolojik santral ve lateral gangliyonları saptamak bakımından özgülüğü yüksek olmakla birlikte, duyarlılığı sadece lateral gangliyonları görüntülemek açısından yüksektir. Tiroid bezinin varlığı santral bölgedeki patolojik gangliyonların görüntülenmesini engellediği için bu bölgedeki patolojik gangliyonların saptanmasında USG'nin duyarlılığı %50 civarındadır¹⁵. Papiller kanserde santral bölge lenfatik tutulumun ilk durağı olduğundan santral bölgede klinik ve radyolojik metastaz şüphesi bulunmadığı halde profilaktik lenf diseksiyonu uygulanması tartışmalıdır. Güncel kılavuzda santral bölgede metastaz şüpheli gangliyon olmasa dahi T3 ve T4 tümörlerde veya klinik olarak lateral tutulumu olan hastalarda santral bölgeye profilaktik diseksiyon önerilmektedir¹.

Papiller tiroid kanserli hastalarda 20 yılı aşan takip esnasında bölgesel nüks ve hastalığa bağlı mortalite oranları sırasıyla %10 ve %5 olarak bulunmuştur¹⁶. Tanı anında servikal lenf gangliyonu metastazının varlığı lokal nüks riskini arttıran önemli bir prognostik faktördür¹⁷⁻¹⁹. Ayrıca geniş popülasyon çalışmalarında özellikle 45 yaş üstü hastalarda lenf gangliyonu metastazının sağkalımı azaltan bir faktör olduğu vurgulanmıştır²⁰⁻²².

Günümüzde yaygın olarak kullanılan TNM sınıflamasında lenfatik metastaz özellikle 45 yaş üstü hastalarda sağkalım bakımından olumsuz bir prognostik faktör olarak tanımlanmaktadır. Buna göre 45 yaş üstü hastalarda ipsilateral santral lenf gangliyonlarında metastaz saptandığı takdirde tümör evresi T1 olsa dahi, hastalık evresinin evre III'e yükselmesi çelişkili bir tablo oluşturduğu için tartışmalı bir konudur. Bu durumda; profilaktik SBD uygulanmadığı takdirde RAI ablasyon tedavisi uygulanmayacak bir grup hastada, profilaktik SBD sonucu santral metastaz saptandığı takdirde RAI ablasyon endikasyonu doğmakta veya bazı hastalarda RAI tedavisinin dozu artmaktadır²³. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda uzun süreli takipte profilaktik SBD'nin lokal nüksü azalttığı veya sağkalım oranını arttırdığını gösteren prospektif bir araştırma bulunmamaktadır²⁴. Bu nedenle günümüzde PTK'de hangi şartlarda profilaktik diseksiyon uygulanırsa lokal nüks ve sağkalımı olumlu etkileyeceği belirsiz bir noktadır.

Büyük tümör çapı (>4cm), lenfovasküler invazyon ve tanı anında lenf gangliyonu tutulumu olması; santral nüks riskini arttıran faktörler olup, santral bölgedeki metastatik tutulumun genişliği tümör çapı ile doğru orantılı olarak artmaktadır²⁵. Kliniğimizde daha önce yapılan retrospektif bir çalışma da SBD yapılmamış PTK'lı hastalarda santral nüks ve mortalite oranı %2 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada, ileri yaş (>60), büyük tümör çapı (>3cm), lateral servikal gangliyon metastazı, tiroid dışı mikroskopik yayılım veya agresif

histolojik alt grupların olması durumunda santral nüks ve mortalite oranının arttığı belirlenmiştir²⁶.

Proflaktik SBD yapılmadığı takdirde santral nüks oranının %0.7 - %5 arasında olduğu düşünüldüğünde, gerçekte rutin diseksiyondan bu %5'lik hasta grubunun fayda göreceği anlaşılmaktadır. Bu noktada ana sorun, rutin SBD'den fayda görececek grubu ameliyat öncesi saptayabilmek ve sadece bu gruba SBD uygulamaktır.

Santral lenf diseksiyonunun rutin uygulanıp uygulanmaması konusunun çok tartışmalı olmasının en önemli nedeni komplikasyon riskidir. Santral diseksiyon sonucu kalıcı hipoparatiroidi ve kalıcı VKP oranları sırasıyla yaklaşık %5 ve %1 olarak saptanmıştır²⁷. Santral diseksiyonun en belirgin morbiditesi geçici hipoparatiroidi olup oranı %14 ile %86 arasında değişmektedir^{19,28-31}. Rutin SBD'yi savunan cerrahlar deneyimli ellerde bu girişimin komplikasyon oranının düşük olduğunu, ayrıca santral bölgede nüks olduğu takdirde bu bölgedeki reoperasyonların komplikasyon riskinin daha yüksek olduğunu vurgulamaktadır²⁷. Santral diseksiyonun selektif yapılması gerektiğini savunanlar ise SBD yapılmayan hastalarda santral nüks oranının yaklaşık %2 olduğunu, dolayısı ile rutin SBD yapıldığı takdirde yaklaşık %98 olguda hastanın gereksiz yere komplikasyon riskine maruz kalabileceğini belirtmektedir³².

Güncel bilgiler ışığında makroskopik santral lenf gangliyonlarının varlığı dışında ameliyat öncesi veya ameliyat esnasında profilaktik SBD'den fayda görececek hastaları tanımlayacak kesin klinik bulgu yoktur. Bu nedenle PTK'lı hastalarda agresif tümör davranışını tahmin etmek ve SBD'den fayda görebilecek hastaları tanımlamak için başka parametrelere gerek duyulmaktadır.

SLN biyopsisi malign melanom ve meme kanseri cerrahisinde rutin uygulanan bir teknik olmakla birlikte; baş - boyun, tiroid, akciğer ve gastrointestinal sistem kanserlerindeki klinik değeri halen incelenmektedir. Klinik olarak N0 olduğu saptanan PTK'lı hastalarda santral bölgedeki muhtemel tutulumun varlığını saptamak için çeşitli yöntemlerle uygulanan SLN biyopsisinin değerini inceleyen çok sayıda çalışma yapılmıştır. Tiroid kanseri cerrahisinde SLN biyopsisi uygulamak için mavi boya veya radyoizotopla lenfosintigrafi tekniği olmak üzere iki esas teknik mevcut olup, bu teknikler birlikte de kullanılabilir³³⁻³⁶. Mavi boya tekniğinde, ameliyat esnasında malign olduğu bilinen tiroid nodülü içine 0.5-2 ml %1'lik metilen mavisi veya izosülfan mavisi enjekte edilir. Mavi renge boyanan lenf gangliyonu SLN olarak kabul edilir. Radyoizotopla lenfosintigrafi tekniğinde ise, ameliyattan en az 3 saat önce malign olduğu bilinen nodül içine USG eşliğinde ^{99m}Tc ile işaretlenmiş nanokolloid enjekte edilir. Takiben yapılan lenfosintigrafide tutulum görülen bölgenin iz düşümü ciltte işaretlenir. Ameliyat esnasında ise gamma prob ile radyoaktivite sayımı yapılarak en yüksek sayım alınan

gangliyon ve bu en yüksek sayımın %10'undan daha yüksek değerde sayım alınan gangliyonlar SLN olarak kabul edilir. Her iki teknikte de SLN eksize edilerek soğuk kesit inceleme yapılır.

Çeşitli çalışmalarda mavi boya tekniği ile SLN saptanma oranı %76 ile %100 arasında değişmektedir^{25,37-44}. Mavi boya tekniği ile SLN biyopsisinde santral bölge metastazi saptanması bakımından duyarlılık %78 ile %100 arasında değişmekle birlikte özgüllük %100 saptanmıştır⁴⁵. Yine aynı teknikte doğruluk ve yanlış negatiflik oranları sırasıyla %86 ile 100 ve %13 ile %33 arasında değişmektedir. Mavi boya enjeksiyonu ile SLN biyopsi tekniğinde bazı sorunlar olabilir. Ameliyat esnasında dokuların dağınık şekilde boyanması halinde rekürren laringeal sinir ve paratiroid bezlerin görülmesi güçleşir.

Radyoizotopla lenfosintigrafi tekniğinin kullanıldığı 4 çalışmayı içeren bir meta-analizde toplam 129 PTK'lı hastada SLN saptanma oranı %97 ile %100 arasında olup, SLN biyopsisinin santral bölge tutulumunun saptanması bakımından duyarlılık, özgüllük, doğruluk ve yanlış negatiflik oranları sırasıyla %67, %100, %88 ve %16 bulunmuştur⁴⁵. Her iki teknik birlikte kullanıldığı zaman duyarlılık ve doğruluk oranının yükseldiği ve yanlış negatiflik oranının azaldığı görülmektedir⁴⁵.

Farklı çalışmalarda SLN biyopsisinin doğruluk, duyarlılık ve yanlış negatiflik oranları farklılık göstermektedir⁴⁵. Bu durum büyük oranda çalışmaya alınan hasta gruplarında uygulanan cerrahi girişim şeklinin standart olmamasından kaynaklanmaktadır. Bazı çalışmalarda rutin santral diseksiyon uygulanırken, diğerlerinde sadece SLN biyopsisi soğuk kesit inceleme sonucuna göre santral diseksiyon uygulanmıştır. Rutin santral diseksiyon yapılmayan çalışmalarda santral bölgenin metastatik tutulumu net değerlendirilemediği için SLN biyopsisinin yanlış negatiflik oranını tam olarak saptamak mümkün olmamaktadır. Ayrıca bazı çalışmalarda santral diseksiyona ek olarak modifiye radikal boyun diseksiyonu da uygulandığı görülmektedir⁴⁵. Bu durumda bu çalışmaların bir kısmında sadece klinik N0 hastalar değil, lateral metastaz şüphesi olan hastalara da SLN biyopsisi yapıldığı anlaşılmaktadır. Bizim çalışmamızda SLN saptanma oranı %71 olup literatür ile uyumludur. Ancak literatür ile kıyaslandığında duyarlılık oranı oldukça düşük, %33 olarak bulunmuştur. Bu sonuç çalışmamıza sadece klinik olarak N0 hastaların alınması ve SLN biyopsi sonucundan bağımsız olarak rutin ipsilateral SBD yapılmış olması ile açıklanabilir. Ayrıca çalışma grubu çok küçük olup bu çalışmadan net sonuç çıkarmak mümkün değildir.

Sonuç olarak çalışmamızın verilerine göre klinik N0 PTK'lı hastalarda lenfosintigrafi ile biyopsisinin, santral bölgenin metastatik tutulumunu saptamak açısından özgüllüğü yüksek olmakla birlikte yanlış negatiflik oranı da yüksek ve duyarlılığı düşük bulunmuştur. Kli-

nik N0 PTK'lı hastalarda lenfosintigrafi ile SLN biyopsisinin, santral diseksiyon kararı üzerine etkisi hakkında daha sağlıklı bilgi sağlamak için daha fazla sayıda hasta içeren çalışmalar yapılmalıdır.

Kaynaklar

1. Bryan R. Haugen, Erik K. Alexander, Keith C. Bible, et al. "2015 American thyroid association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer." *Thyroid* 2016;26:1-133.
2. Moo TA, McGill J, Allendorf J, Lee J, Fahey T III, Zarnegar R. Impact of prophylactic central neck lymph node dissection on early recurrence in papillary thyroid carcinoma. *World J Surg* 2010;34:1187-91.
3. Grodski S, Cornford L, Sywak M, Sidhu S, Delbridge L. Routine level VI lymph node dissection for papillary thyroid cancer: surgical technique. *ANZ J Surg* 2007;77:203-8.
4. Moo TA, Umunna B, Kato M, Butriago D, Kundel A, Lee JA, et al. Ipsilateral versus bilateral central neck lymph node dissection in papillary thyroid carcinoma. *Ann Surg* 2009; 250:403-8.
5. Machens A, Hinze R, Thomusch O, Dralle H: Pattern of gang. metastasis for primer and reoperative thyroid cancer *World J Surg* 2002.
6. Mulla M, Schulte KM. Central cervical lymph node metastases in papillary thyroid cancer: a systematic review of imaging-guided and prophylactic removal of the central compartment. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012;76(1):131-6.
7. Jemal A, Siegel R, Xu J, et al. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin*. 2010;60(5):277-300.
8. Roh JL, Kim JM, Park C. Lateral cervical lymph node metastasis from papillary thyroid carcinoma: Pattern of nodal metastases and optimal strategy for neck dissection *Ann Surg Oncol* 2008;15(4):1177-1182.
9. Wada N, Duh QY, Sugino K, Iwasaki H, Kameyama K, Mimura T, Ito K, Takami H, Takanashi Y. Lymph node metastasis from 259 papillary thyroid microcarcinomas. *Ann Surg* 2003;237(3):399-407.
10. Sivanandan R, Soo KC. Pattern of cervical lymph node metastases from papillary carcinoma of thyroid. *Br. J Surg* 2001;88: 1241-1244.
11. Hunt JP, Buchmann LO, Wang L, Abraham D. An analysis of factors predicting lateral cervical nodal metastases in papillary carcinoma of the thyroid. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2011;137(11):1141-5.
12. Gimm O, Rath FW, Dralle H. Pattern of lymph node metastases in papillary thyroid carcinoma. *Br J Surg*. 1998;85(2):252-254.
13. Machens a, Hinze R, Thomusch O, et al. Pattern of nodal metastasis for primary and reoperative thyroid cancer. *World J Surg*. 2002;26(1):22-28.
14. Lew JI, Rodgers SE, Solorzano CC. Developments in the use of ultrasound for thyroid cancer. *Curr Opin Oncol*. 2010 Jan;22(1):11-6.
15. Roh JL, Park JY, Kim JM, Song CJ. Use of preoperative ultrasonography as guidance for neck dissection in patients with papillary thyroid carcinoma. *J Surg Oncol*. 2009;99(1):28-31.
16. Hay ID, McConahey WM, Goellner JR. Managing patients with papillary thyroid carcinoma: Insights gained from the Mayo Clinic's experience of treating 2512 consecutive patients during 1940 through 2000. *Transactions of the American Clinical and Climatological Association* 2002;113:241-260.
17. Roh JL, Park JY, Park CI. Prevention of postoperative hypocalcemia with routine oral calcium and vitamin D supplements in patients with differentiated papillary thyroid carcinoma undergoing total thyroidectomy plus central neck dissection. *Can-*

- cer. 2009;115:251–8.
18. Ito Y, Tomoda C, Uruno T, Takamura Y, Miya A, Kobayashi K, et al. Clinical significance of metastasis to the central compartment from papillary microcarcinoma of the thyroid. *World J Surg* 2006;30:91-9.
 19. Palestini N, Borasi A, Cestino L, Freddi M, Odasso C, Robecchi A. Is central neck dissection a safe procedure in the treatment of papillary thyroid cancer? Our experience. *Langenbecks Arch Surg* 2008;393:693-8.
 20. Zaydfudim V, Feuer ID, Griffin MR, Phay JE. The impact of lymph node involvement on survival in patients with papillary and follicular thyroid carcinoma. *Surgery* 2008;144:1070–1077.
 21. Lundgren CI, Hall P, Dickman PW, Zedenius J. Clinically significant prognostic factors for differentiated thyroid carcinoma: a population-based, nested case-control study *Cancer*. 2006;106(3):524-31.
 22. Podnos YD, Smith D, Wagman LD, Ellenhorn JD 2005 The implication of lymph node metastasis on survival in patients with well-differentiated thyroid cancer. *Am Surg* 71:731–734.
 23. David T. Hughes, MD, Matthew L. et al. Influence of prophylactic central lymph node dissection on postoperative thyroglobulin levels and radioiodine treatment in papillary thyroid cancer. *Surgery* 2010;148:1100-7.
 24. Carling T, Long WD, Udelsman R. Controversy surrounding the role for routine central lymph node dissection for differentiated thyroid cancer. *Curr Opin Oncol*. 2010;22:30–4.
 25. Pelizzo MR, Merante IB, Toniato A, et al. The sentinel node procedure with patent blue V dye in the surgical treatment of papillary thyroid carcinoma. *Acta Otolaryngol* 2001;121:421–4.
 26. Giles Y, Tunca F, Boztepe H, et al. The long term outcome of papillary thyroid carcinoma patients without primary central lymph node dissection: Expected improvement of routine dissection. *Surgery* 2009;146:1188-95.
 27. White ML, Gauger PG, Doherty GM. Central lymph node dissection in differentiated thyroid cancer. *World J Surg*. 2007 May;31(5):895-904.
 28. Roh JL, Park JY, Park CI. Total thyroidectomy plus neck dissection in differentiated papillary thyroid carcinoma patients: pattern of nodal metastasis, morbidity, recurrence, and postoperative levels of serum parathyroid hormone. *Ann Surg* 2007;245:604–610.
 29. Sywak M, Cornford L, Roach P, Stalberg P, Sidhu S, Delbridge L. Routine ipsilateral level VI lymphadenectomy reduces postoperative thyroglobulin levels in papillary thyroid cancer. *Surgery* 2006;140:1000-7.
 30. Henry JF, Gramatica L, Denizot A, et al. Morbidity of prophylactic lymph node dissection in the central neck area in patients with papillary thyroid carcinoma. *Langenbecks Arch Surg*. 1998;383(2):167-169.
 31. Pereira JA, Jimeno J, Miquel J, et al. Nodal yield, morbidity, and recurrence after central neck dissection for papillary thyroid carcinoma. *Surgery*. 2005;138(6):1095-1100; discussion 1100-1101.
 32. Forest VI, Clark JR, Ebrahimi A, Cho EA, Sneddon L, Gao K, O'Brien CJ. Central compartment dissection in thyroid papillary carcinoma. *Ann Surg*. 2011 Jan;253(1):123-30.
 33. Gallowitsch HJ, Fellingner J, Mikosch P, Kresnik E, Lind P. Gamma probe-guided resection of a lymph node metastasis with I-123 in papillary thyroid carcinoma. *Clin Nucl Med*. 1997;22(9):591-592.
 34. Carcoforo P, Feggi L, Trasforini G, et al. Use of preoperative lymphoscintigraphy and intraoperative gamma-probe detection for identification of the sentinel lymph node in patients with papillary thyroid carcinoma. *Eur J Surg Oncol*. 2007;33(9):1075-1080.
 35. Catarci M, Zaraca F, Angeloni R, et al. Preoperative lymphoscintigraphy and sentinel lymph node biopsy in papillary thyroid cancer. A pilot study. *J Surg Oncol* 2001;77:21–4.
 36. Lee SK, Choi JH, Lim HI, et al. Sentinel lymph node biopsy in papillary thyroid cancer: comparison study of blue dye method and combined radioisotope and blue dye method in papillary thyroid cancer. *Eur J Surg Oncol* 2009;35:974–979.
 37. Kelemen PR, Van Herle AJ, Giulian AE. Sentinel lymphadenectomy in thyroid malignant neoplasms. *Arch Surg* 1998;133:288–92.
 38. Haigh PI, Giuliano AE. Sentinel lymph node dissection for thyroid malignancy. *Recent Results Cancer Res* 2000;157:201–5.
 39. Johnson LW, Sehon J, Benjamin D. Potential utility of sentinel node biopsy in the original surgical assessment of Hurthle cell tumors of the thyroid: 23-year institutional review of Hurthle cell neoplasms. *J Surg Oncol* 1999;70:100–2.
 40. Dixon E, McKinnon JG, Pasioka JL. Feasibility of sentinel lymph node biopsy and lymphatic mapping in nodular thyroid neoplasms. *World J Surg* 2000;24:1396–401.
 41. Arch-Ferrer J, Velazquez D, Fajardo R, Gamboa-Dominguez A, Herrera MF. Accuracy of sentinel lymph node in papillary thyroid carcinoma. *Surgery* 2001;130:907–13.
 42. Fukui Y, Yamakawa T, Taniki T, Numoto S, Miki H, Monden Y. Sentinel lymph node biopsy in patients with papillary thyroid carcinoma. *Cancer* 2001;92:2868–74.
 43. Roh JL, Park CI. Sentinel lymph node biopsy as guidance for central neck dissection in patients with papillary thyroid carcinoma. *Cancer*. 2008;113(7):1527-1531.
 44. Takami H, Sasaki K, Ikeda Y, Tajima G, Kameyama K. Detection of sentinel lymph nodes in patients with papillary thyroid cancer. *Asian J Surg* 2003;26(3):145148.
 45. Balasubramanian SP, Harrison BJ (2011) Systematic review and meta-analysis of sentinel node biopsy in thyroid cancer. *Br J Surg* 98:334–344.