



Tiroid Kanserinde Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi Uygulamaları

Sentinel Lymph Node Biopsy in Thyroid Cancer

Seyfettin Ilgan¹, Serdar Özbaş²

¹Güven Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, Ankara, Türkiye

²Güven Hastanesi, Endokrin Cerrahi Kliniği, Ankara, Türkiye

Öz

Papiller tiroid kanseri (PTK) özellikle santral boyun bölgesi olmak üzere rejyonel lenf nodlarına sıkça metastaz yapar. Lenf nodu diseksiyonunun prognostik önemi halen tartışmalı olmakla birlikte, lokal rekürrensi azalttığı bilinmektedir. PTK'li hastaların tedavi ve takiplerinde önemli olan ve mevcut kılavuzlar tarafından önerilen bir konu da hastaların doğru evrelendirilmesidir. Ultrasonografinin santral lenf nodu metastazlarını görüntüleme rolü sınırlıdır ve bu nedenle hastalığı evrelendirmek için iyi bir yöntem olamamaktadır. Sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB) ise birçok malignitenin tedavisinde etkinliği kanıtlanmış olan bir yöntemdir ancak PTK'nin tedavisinde ve evrelendirilmesindeki rolü tartışmalıdır. Tiroid kanserine yaklaşımda SLNB açısından yanıt aranması gereken sorular şöyle sıralanabilir; SLNB için ideal yöntem nedir? SLNB okült nodal metastazı belirlemede yeterince güvenilir midir? Santral kompartmanda SLNB'nin morbiditesi profilaktik santral lenf nodu diseksiyonuna kıyasla daha az mı risk içerir? Lateral servikal bölgede SLNB nasıl yönetilmelidir? **Anahtar Kelimeler:** Papiller tiroid kanseri, sentinel lenf nodu biyopsisi, evrelendirme

Abstract

Papillary thyroid cancer (PTC) has a high propensity to spread to the regional lymph nodes, especially to the central neck region. The prognostic significance of lymph node dissection is still controversial, however, it has positive effect on the decrease of local recurrences. Most of the current guidelines point out the importance of appropriate patient staging in PTC patients. Unfortunately, preoperative ultrasound has a lower rate of detection of metastatic lymph nodes in central compartment and it is not a proper method for staging. Sentinel lymph node biopsy (SLNB) is widely accepted as the standard of care in many malignancies but its role in thyroid cancer surgery and staging remains open to debate. The most important issues of SLNB in thyroid cancer management are; finding the ideal method for SLNB, the reliability of detection of occult nodal metastasis, the morbidity in comparison with prophylactic central lymph node dissection and finding the right strategy in lateral cervical region.

Keywords: Papillary thyroid cancer, sentinel lymph node biopsy, staging

Giriş

Tümörlerde lenf nodu metastazının varlığı evreleme, tedavi seçimi ve prognozu belirleyen en önemli kriterler arasındadır. Nodal metastazların tümü cerrahi olarak tedavi edilmese de birçok tümör tipinde primer tümörle birlikte bölgesel metastatik lenf nodlarının temizlenmesi metastaz/rekürrens oranlarını düşürür ve

sağkalımı artırır. Ancak her hasta için geniş bölgesel lenf nodu diseksiyonunun sağlayacağı avantaj ile cerrahiye sekonder potansiyel morbidite optimal bir dengede olmalıdır.

Sentinel lenf nodu (SLN) kavramı ilk kez Gould tarafından parotis bezi tümörlerinde tanımlanmıştır (1). Bu düşünceye göre lenfatik akım rastgele değildir ve belli bir yol izler. Bir bölgenin lenfatik akımının ulaştığı ilk lenf

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Serdar Özbaş, Güven Hastanesi, Endokrin Cerrahi Kliniği, Ankara, Türkiye

E-posta: sozbas@yahoo.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-8019-8015

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

bezi SLN olarak isimlendirilir. Sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB) tümörün lenfatik akımını toplayan ilk lenf nodunun örneklenmesi yoluyla nodal metastazı olanlar ile olmayanları güvenilir biçimde birbirinden ayırmayı hedefler. Teorik olarak eğer sentinel nodda metastaz yoksa diğer lenf nodlarında da metastaz olmayacaktır. Böylece potansiyel olarak geniş cerrahiden fayda görecektir hasta grubu büyük bir doğrulukla belirlenerek lenf nodu metastazı olmayan olgular gereksiz cerrahinin risklerinden korunmuş olacaktır. Bu cerrahi riskler diseksiyon alanına göre farklılıklar gösterir.

Tarihsel açıdan SLNB'nin ilk uygulamaları kutanöz melanoma (2) ve erken evre meme kanseridir (3). Bu tümör tiplerinde yöntemin bölgesel nodal hastalığı belirlemedeki yüksek doğruluğu kanıtlanmıştır. En yaygın klinik uygulama alanı halen bu tümör tiplerinde olmakla birlikte SLNB tekniği akciğer, jinekolojik, gastrointestinal, baş-boyun, kolorektal ve tiroid kanserleri gibi birçok farklı tümör tipinde uygulanmıştır (4,5,6,7,8,9,10,11). Tiroid kanserlerinde SLNB tekniği ile ilgili değerlendirmeye geçmeden önce tekniğin tiroid kanserleri yönünden klinik önemini tartışmamızı kolaylaştıracak bazı bilgileri hatırlamak uygun olacaktır.

Tiroid Kanserlerinde Lenfatik Metastaz

Baş-boyun bölgesi lenfatik dolaşımdan zengin bir bölge olup vücudumuzdaki yaklaşık 500 lenf nodundan 200'ü bu bölgede yer almaktadır (12). Bu lenf nodlarının boyundaki yerleşimi 6 farklı kompartmanda tanımlanmıştır (13). Seviye 6 tiroid bezi ile birlikte çevresindeki lenf nodlarını içerir ve sınırları yukarıda hyoid kemik, altta brakiosefalik arter ve lateralde karotis kılıfı ile sınırlıdır. Seviye 2, 3 ve 4 lenf nodları iki tarafta juguler zincir boyunca yer alır ve sınırlarını anteromedialde seviye 6, lateralde ise sternokleidomastoid kası posterior kenarı oluşturur. Seviye 3'ü üstte hyoid kemik, altta ise krikoid kartilaj sınırlar. Seviye 3'ün üstü seviye 2, altı ise seviye 4 olarak isimlendirilir. Seviye 1 lenf nodu kompartmanı submental ve submandibular lenf nodlarıdır. Sınırlarını üstte mandibula, arkada stilohyoid kası ve karşıda diğastrik kasın anterior bölümü oluşturur. Posterior üçgen olarak da adlandırılan seviye 5 ise sternokleidomastoid kası lateral kenarı ile trapezius kası arasında kalan spinal aksesuar, transvers servikal ve supraklavikular lenf nodlarından oluşur.

Diferansiye tiroid kanserlerinde ve özellikle bu grubun yaklaşık %90'ını oluşturan papiller tiroid kanserlerinde bölgesel lenf nodu metastazları sıktır. İntratiroidal tümörler ve mikrokarsinomlar da dahil

olmak üzere papiller karsinomlarda lenf nodu metastazı standart patoloji tekniklerinin kullanıldığı çalışmalarda %20-50 gibi yüksek oranlarda bildirilmektedir (14,15,16,17,18). Uygulanan yöntemin duyarlılığına bağlı olmak üzere mikrometastaz (<2 mm) sıklığı ise %90'lara dek ulaşabilir (19,20). Cinsiyet, yaş, tümör çapı, multifokalite, bilateralite, ekstrakapsüler invazyon ve lenfovasküler invazyon bölgesel nodal metastaz için risk faktörü olarak kabul edilmektedir.

Tiroid bezi istmusta birleşen zengin bir intratiroidal lenfatik ağ içerir. Lenfatik akım genellikle venöz drenaj yolunu takip eder ve sıklıkla önce ipsilateral seviye 6 lenf nodlarına ulaşır. Tiroid bezinin üst polü, piramidal lob ve istmus yerleşimli tümörlerin santral kompartmanı atlayarak doğrudan seviye 2-3 lenf nodlarına drene olması mümkündür. Lobların lateral yüzlerinde yerleşimli olan tümörler önce seviye 3-4, diğer yandan lob alt kesimlerinde yerleşimli tümörler önce seviye 6 ve ardından seviye 4 lenf nodlarını tutabilirler. Lateral servikal metastazı olan grupta yapılan çalışmalarda nodal metastazın genellikle çok seviyeli olduğu (%80,7) ve santral kompartmanın da sıklıkla pozitif olduğu (%84,6) gösterilmiştir (21,22). Bu nedenle lateral servikal metastazı olanlarda santral kompartman diseksiyonunun rutin olarak yapılması önerilmektedir. İzole lateral servikal metastaz oranı ise düşüktür (%9,6).

Klinik çalışmaların çoğunda rekürrenslerin genellikle bölgesel lenf nodlarında olduğunu kanıtlanmıştır. On yıllık izlemde nodal rekürrens riski bazı serilerde %30-50 gibi yüksek oranlarda bulunmuştur. Başlangıçta nodal metastazı olan grupta nodal nüks oranları olmayanlardan daha yüksektir (%19 ve %2). Nodal nükslerin temel nedeninin başlangıç cerrahisinde gözden kaçan okült nodal metastaz olduğu kabul edilmektedir (8).

Lenf Nodu Metastazlarının Klinik Önemi ve Tedavisi

Diferansiye tiroid kanserlerinde en etkin tedavi yöntemi cerrahidir. Başlangıç cerrahisindeki temel hedefler primer tümörü, varsa ekstratiroidal hastalığı ve klinik olarak önemli sayılabilecek metastatik lenf nodlarını çıkartarak persistan/rekürren hastalık oranlarını en aza indirmek, gerektiğinde postoperatif radyoaktif iyot uygulamasını kolaylaştırmak, doğru risk değerlendirmesi ve evreleme yapmak olarak özetlenebilir (23). Lenf nodu metastazı varlığı persistan/rekürren hastalık yönünden en önemli bağımsız risk faktörü olduğundan varsa bölgesel nodal metastazların tespit edilerek başlangıç cerrahisi sırasında çıkartılması büyük önem taşır.

Bölgesel lenf nodu metastazlarının prognostik önemi ve optimal yönetimi konusunda tartışmalar sürmekle birlikte bulgular nodal metastaz ve lokal rekürrens sağkalımı olumsuz etkilediğini göstermektedir (24). Amerikan Tiroid Birliği (ATA) 2015 rehberinde nodal metastazlar konusundaki önemli değişiklik 5 ve daha az sayıdaki nodal mikrometastazların (<0,2 cm) düşük risk, ≥ 3 cm çaplı nodal metastazın yüksek risk ve diğerlerinin orta risk olarak sınıflandırılmasıdır (23). Lateral nodal metastazların ilk cerrahi sırasında kompartman usulü diseksiyonu konusunda görüş birliği vardır. Santral kompartmandaki nodal metastazların yönetimi daha tartışmalı bir konudur. ATA 2015 rehberinde santral kompartmanda klinik olarak nodal metastaz tespit edilenlere total tiroidektomi ile birlikte santral lenf nodu diseksiyonu önerilmektedir. Diğer yandan primer tümörü ileri evre (T3-T4) veya lateral servikalde klinik olarak tespit edilmiş nodal metastazı olanlarda veya bu bilgi daha sonraki tedaviyi belirlemekte kullanılacaksa proflaktik santral diseksiyon (tek veya çift taraflı) önerilmektedir (23).

İlk cerrahi sırasında tespit edilen tüm nodal metastazların cerrahi olarak çıkarılması önerilmekle birlikte nodal rekürrenslerin yönetiminde daha konservatif bir yaklaşım izlenmektedir. ATA 2015 rehberinde en kısa çapı santralde ≥ 8 mm ve lateral servikalde ≥ 10 mm nodal rekürrensler için kompartman usulü terapötik diseksiyon, daha küçük metastatik lenf nodları için ise aktif izlem önerilmektedir.

Preoperatif fizik muayenenin hem lateral hem de santral nodal metastazların belirlenmesinde yetersiz kaldığı bilinmektedir. Preoperatif nodal evrelemede en çok tercih edilen yöntem ultrasonografidir (USG). Lateral nodal metastazın değerlendirilmesinde USG'nin duyarlılığı %70-94, özgüllüğü ise %80-84 olarak rapor edilmiştir (25,26). Diğer yandan santral kompartmanın değerlendirilmesinde USG'nin rolü daha sınırlıdır. Tiroid bezinin kendisi ve multinodüler guatr varlığı santral kompartmanın değerlendirilmesini zorlaştırdığı gibi, kısa boyunlu ve ekstansiyonu kısıtlı ve obez hastalarda teknik olarak değerlendirme zordur. Kronik lenfositik tiroiditli olgularda santral kompartmanda benign hiperplastik lenf nodlarının varlığı da nodal değerlendirmeyi zorlaştıran faktörler arasında sayılabilir. Santral lenf nodlarının değerlendirilmesinde USG'nin özgüllüğü yüksek (%95) olmakla birlikte duyarlılığı (%52) düşüktür (27). Hem lateral hem de santral lenf nodlarının değerlendirilmesinde kullanılan USG kriterleri benzerdir. En güvenilir USG kriterleri kistik değişiklik, mikrokalsifikasyon, periferik veya kaotik kanlanma, tiroid

bezi ekosuna benzer şekilde eko artışı olarak sayılabilir. Lenf nodlarının değerlendirilmesinde yuvarlaklık indeksinin artışı, boyut ve ekojenik hilusun kaybı ise daha zayıf kriterler olarak kabul edilir (28).

Lateral servikal metastazların cerrahi tedavisi insizyonun genişletilmesini gerektirdiğinden preoperatif olarak nodal metastazın doğrulanması önemlidir. Lateral servikaldeki şüpheli lenf nodlarının araştırılmasında USG eşliğinde ince iğne biyopsisi ve yıkama sıvısında tiroglobulin (Tg) ölçümü standart incelemesidir. Bu yöntemlerin kombinasyonu tama yakın doğrulukla çalışır. Diğer yandan santral lenf nodlarına USG eşliğinde girişim yapmak lateral servikale kıyasla daha zordur. Santral lenf nodları genellikle daha küçük boyutlardadır ve biyopsi sırasında tiroid bezinden geçme olasılığı yüksek olduğundan Tg yıkama sonuçları yalancı pozitif olabilir. Santral kompartmana tiroidektomi kesisinden ulaşılabildiğinden ve cerrahi sırasında bu kompartman değerlendirilebildiğinden santraldeki şüpheli nodal metastazların preoperatif olarak doğrulanması lateral servikal kadar kritik bir konu değildir.

Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi Tiroid Kanserlerinin Yönetimine Katkı Sağlar mı?

Prognozları mükemmel olmakla birlikte papiller karsinomlarda bölgesel rekürrens sıktır. Nodal rekürrens nedeniyle daha yüksek riskler taşıyan tekrar cerrahiler ve tekrarlayan yüksek doz radyoaktif iyot tedavileri hastaların yaşam kalitesini önemli oranda bozar. Bu nedenle ilk cerrahi sırasında doğru bir nodal evreleme ve varsa tüm nodal metastazların cerrahi olarak çıkartılması konusunda çaba gösterilmelidir.

Diferansiye tiroid kanserlerinde makroskopik nodal metastazların terapötik boyun diseksiyonu ile tedavisi kabul görmüş olmakla birlikte klinik olarak negatif olan boyuna yaklaşım konusunda büyük farklılıklar vardır. Radyoaktif iyot tedavisinin kullanılmasında kısıtlamalar olan Japonya'da klinik olarak negatif olsa bile santral ve lateral servikalde proflaktik diseksiyonlar daha sık uygulanmaktadır. Lateral kompartmandaki okült nodal metastazların proflaktik cerrahi tedavisi Uzak Doğu dışında kabul gören bir yaklaşım değildir. Diğer yandan santral kompartmandaki okült nodal metastazın proflaktik cerrahisi deneyimin yüksek olduğu tüm merkezlerde sıkça uygulanan bir tekniktir. Lenf nodu diseksiyonunun başlıca riskleri hipoparatiroidi (%1-13), rekürren laringeal sinir paralizisi (%1-12), Horner sendromu (%0,8-1,0), spinal aksesuar sinir paralizisi (%0,7-1,0), şilöz fistül (%0,2-1,0), süperior laringeal sinir

hasarı ve skar olarak sayılabilir (29). En sık morbidite nedenlerinin santral kompartman diseksiyonunun yarattığı riskler olduğu söylenebilir.

Nodal metastaz için ilk istasyon sayılan santral kompartmanın profilaktik diseksiyonunun rekürren/persistan hastalığı ve postoperatif Tg değerlerini düşürdüğü konusunda önemli kanıtlar bulunmaktadır (30). Klinik nod negatif olgularda rutin santral lenf nodu diseksiyonunu savunan araştırmacıların temel argümanları santralde okült nodal metastaz olasılığının yüksek olması, preoperatif ve intraoperatif olarak santral nodal metastazın belirlenmesi için ideal bir yöntemin bulunmaması, bölgesel nükslerin büyük bir kısmının santral lenf nodlarında gerçekleşmesi ve santral kompartmanda reoperasyonların daha zor ve daha riskli olmasıdır. İlave olarak santral diseksiyon yapılan grupta evreleme daha doğru yapılabilecek, postoperatif Tg değerleri daha düşük olduğundan gereksiz iyot tedavilerinden kaçınılabilecek ve izlem kolaylaşacaktır.

Onkolojik cerrahi perspektifiyle bakıldığında santral lenf nodu diseksiyonu tiroid kanserleri için makul bir yaklaşım olarak görülse de rutin olarak yapılmasına morbiditeyi artırması nedeniyle karşı çıkılmaktadır. Profilaktik diseksiyona karşı görüşün temel argümanı özellikle deneyimsiz merkezlerde rutin santral diseksiyonun yaratacağı morbiditenin potansiyel olarak metastatik santral lenf nodlarının geride bırakılmasının yaratacağı risklerden daha büyük olmasıdır. Okült santral metastazların önemli bir kısmı izlem sırasında hiçbir zaman klinik bir hastalık haline gelmeyebileceğinden rutin diseksiyonun yaratacağı riskler rekürren hastalık tespit edilenlerle sınırlanmış olacaktır. Rutin santral diseksiyon yapılan grupta rekürren sinir hasarı total tiroidektomi grubundan farklı olmamakla birlikte geçici (%8 ve %14) ve kalıcı hipoparatiroidi (%0 ve %4) oranları daha yüksek bulunmuştur (31). Bizim serimizde de rutin santral diseksiyon yapılan 199 hasta, total tiroidektomi yapılan 130 hasta ile karşılaştırıldığında morbidite yönünden temel farklılık geçici (%15,5 ve %2,3) ve kalıcı (%1,5 ve %0) hipoparatiroidi olarak görünmektedir (32). Güncel tiroid cerrahisinde rekürren sinirin görülüp korunması standart yöntem olduğundan iki grupta farklılık izlenmemesi beklenen bir durum olarak kabul edilebilir.

Genel SLNB konseptini tiroid kanserleri yönünden ele alırsak yöntemin temel amacı rutin santral nodal diseksiyondan fayda görecektir hasta grubunu belirleyerek diğerlerinde diseksiyonun yaratacağı risklerden kaçınmaktır. SLNB pozitif bulunan hastalarda primer cerrahi sırasında santral boyun diseksiyonu tamamlanmış

olacağından re-operasyonların doğuracağı daha yüksek riskten kaçınılmış olacaktır.

Tiroid kanseri yönünden SLNB'de yanıt aranması gereken sorular şöyle sıralanabilir:

- SLNB için ideal yöntem nedir?
- SLNB okült nodal metastazı belirlemede yeterince güvenilir midir?
- Santral kompartmanda SLNB yapmak profilaktik diseksiyona kıyasla daha az mı risk içerir?
- Lateral servikal bölgede SLNB nasıl yönetilmelidir?

SLNB için İdeal Yöntem Nedir

Tiroid kanserlerinde SLNB tekniğinin Keleman ve ark. tarafından ilk kez tanımlanmasından bu yana yönetime ilişkin bazı değişiklikler yapılmıştır (8). Bu değişiklikler genel olarak hasta seçimi, kullanılan boya/partikül veya radyofarmasötik tipi, kullanılan enjeksiyon volümü, enjeksiyon yeri, enjeksiyon zamanı ve SLN'nin değerlendirilmesi tekniğine ilişkindir.

Teknik değerlendirmeye geçmeden önce tartışılması gereken en önemli konu hasta seçimidir. SLNB, lateral nodal metastazı olan veya santral nodal metastaz olasılığı yüksek olan hasta grubunda gereksiz kabul edilebilir. Yöntem hem tek hem multifokal tümörlerde kullanılmıştır. Ancak, multifokal ve bilateral tümörlerde her bir tümör için ayrı enjeksiyon yapma gereksinimi SLN sayısının artması ve santral kompartmanda profilaktik diseksiyona yakın bir işlem yapma sonucunu doğurabilir. Multifokal tümörlerde nodal metastaz riski de artmış olduğundan profilaktik diseksiyon da geçerli bir seçenek olarak kabul edilebilir. Bu nedenle, SLNB tekniği sitolojik olarak kanıtlanmış ve USG'de yüksek multifokalite şüphesi olmayan, klinik ve USG incelemede NO olarak değerlendirilen, uzak metastazı olmayan ve daha önce lenfatik akımı etkileyecek servikal bir cerrahi geçirmemiş hastalar için daha uygun olabilir.

SLNB'de en sık kullanılan ajanlar metilen mavisi (%2), izosülfan mavisi (%2) ve patent mavi (%0,5-2,5) gibi vital mavi boyalardır. Rozanilin boyaları kozmetik, kağıt ve tekstil gibi ticari ürünlerde bulunduğu hastalarda izosülfan mavisine karşı duyarlılık gelişmiş olma olasılığı diğer boyalardan yüksektir. Muhtemelen bu nedenle izosülfan mavisine karşı alerjik reaksiyonlar (%2) diğer boyalara kıyasla daha sıktır. Metilen mavisi daha ucuz olduğundan daha sık tercih edilir (33). Boya kullanımında tatuaj ve nekroz gibi istenmeyen etkiler de söz konusudur. Son zamanlarda lenfatik haritalama amacıyla boyalara alternatif olarak karbon nanopartiküller de kullanılmaya başlanmıştır. Ortalama çapları 150 nm

olan karbon nanopartiküller, 20-50 nm çaplı kapillerler içine giremeyecek kadar büyük, 120-500 nm çaplı lenfatik damarlara girebilecek kadar küçüktürler. Enjekte edildiklerinde boyalar gibi onlar da hızla lenfatikler içine girerek lenf nodlarını siyaha boyarlar (34).

Tiroid kanserlerinde yapılan SLNB çalışmalarının büyük bir kısmı boylarla gerçekleştirilmiş olup az sayıda çalışmada radyokolloidler veya kombine yöntem kullanılmıştır. En sık kullanılan radyofarmasötikler Tc-99m işaretli tin kolloid, sülfür kolloid ve nanokolloiddir.

Tercih edilen enjeksiyon volümü boylar için 0,1-2 mL, radyokolloidler için ise 0,1-0,5 mL (4-20 MBq) arasında değişmekle birlikte genel olarak düşük volüm (0,1-0,3 mL) tercih edilir (33).

Enjeksiyon intratümöral veya peritümöral yapılabilir. Peritümöral enjeksiyonlarda genel olarak tercih edilen birden fazla kadrandan peritümöral enjeksiyon yapılmasıdır. Her iki enjeksiyon tekniğinde de SLN tespit edilme oranları yeterince yüksektir.

Boya enjeksiyonu cerrahi sırasında yapılır. Strap kaslar ayrıldıktan sonra lenfatik akımı değiştirebileceğinden gereksiz diseksiyondan olabildiğince kaçınılarak enjeksiyon yapılır. Yaklaşık 1 dk. beklenir ve boyanan lenfatik kanallar santral kompartmanda takip edilerek boyalı lenf nodları intraoperatif inceleme için eksize edilir. Ardından tiroidektomi yapılır ve santral kompartmanda başka boyalı lenf nodu olup olmadığına bakılır. İlk enjeksiyon sonrası boyalı lenf nodu bulunamazsa tiroidektomi sonrası santral kompartman yeniden değerlendirilir. Radyokolloidler kullanımı boyadan farklıdır. Enjeksiyon preoperatif olarak USG eşliğinde yapılır. Enjeksiyondan hemen sonra gama kamerada dinamik lenfosintigrafi yapılarak sıcak lenf nodları araştırılır. Anterior ve oblik görüntülerle lenfatik akımın önce hangi lenf noduna ulaştığını ve en yoğun lenfatik akımı alan lenf nodu belirlenir. SPECT/BT sistemlerinin kullanımı diğer uygulamalarda olduğu gibi yöntemin duyarlılık ve özgüllüğünü artırır. Enjeksiyon preoperatif olarak yapıldığından cerrahiye bağlı lenfatik hasar ve lenfatik akımda değişme beklenmez. Lenfosintigrafinin bir avantajı da santral kompartman dışındaki sentinel nodları tespit edebilmesidir. Radyokolloidler kullanıldığında teknik olarak enjeksiyon bölgesindeki yoğun aktiviteden kurtulmak amacıyla önce tiroidektomi yapılır. Sonra Tc-99m gama foton enerjisine ayarlanmış intraoperatif gama probe ile en sıcak lenf nodu bulunur. Bu lenf nodu ile birlikte aktivitesi bu lenf nodunun %10'undan fazla olan lenf nodları da sentinel kabul edilerek çıkartılır (35). Intraoperatif incelemede genel olarak sentinel nodların

yarısı frozen inceleme için kalan yarısı ise histopatolojik inceleme için ayrılır.

Özetle teknik olarak radyokolloidler boylara kıyasla daha avantajlıdır. En iyi sonuçlar doğal olarak boya ve radyokolloidler kombinasyonu ile elde edilebilir. Boyaların temel avantajı ise ucuz olmaları ve doğrudan cerrah tarafından intraoperatif kullanılabilme kolaylığıdır.

SLNB Okült Nodal Metastazı Belirlemede Yeterince Güvenilir midir?

Tiroid kanserlerinde SLNB tekniğine ilişkin ideal çalışma sayısı sınırlıdır. SLNB tekniğinin temel amacı santral diseksiyon yapılması gereken hastaların belirlenmesi olduğundan en önemli kalitatif belirleyici yalancı negatiflik oranıdır. Bunun için yöntemin altın standart kabul edilen kontrol boyun diseksiyonu ile karşılaştırılması gereklidir. Kontrol boyun diseksiyonu tüm çalışmalarda yapılmamış olduğundan yalancı negatiflik oranları hepsinde belirlenememiştir.

Radyokolloidler kullanılarak yapılan 99 hastalık bir seride 98 hastada en az bir SLN vizüalize edilebilmiştir. SLN görüntülenen 98 olgunun %17,3'ünde tek SLN, %32,7'sinde iki SLN, %50'sinde ise 3 veya daha fazla SLN tespit edilmiştir. SLN hemen tüm olgularda ipsilateral santral kompartman yerleşimlidir. SLN metastazı bulunan 48/98 hastanın %67'sinde (32/48) en sıcak lenf nodu pozitifken, %33'ünde (16/48) ikinci veya üçüncü en sıcak nodda metastaz saptanmıştır (35). Aynı grubun mavi boya ve intratümöral enjeksiyon ile yaptığı 153 olguluk seride ilginç bir bulgu olarak 4 hastada normal paratiroid bezi, 3 hastada ise fibroadipöz doku boyanmış ve yanlışlıkla eksize edilmiştir (yalancı pozitif). Mavi negatif SLN tespit edilen %30,1 hastanın (46/153) 7'sinde (%15,2) ise takipte mikrometastaz saptanmıştır (36).

Tiroid kanserlerinde SLNB yöntemine ilişkin iki sistematik derleme ve meta-analiz sonuçlarından kısaca bahsetmek istiyoruz. İlk meta-analizde boya ve radyokolloid kullanılan çalışmalar birlikte değerlendirilmiştir. Buna göre SLN tespit edilme oranı ortalama %86,3 (mavi boya %83,7, radyokolloid %98,4) olarak bulunmuştur. SLNB'de metastaz oranı ortalama %42,9 olarak bildirilmiş olup olguların %60,5'inde diseksiyon materyalinde ek nodal metastaz tespit edilmiştir. Yalancı negatiflik oranı mavi boyada %7,7; radyokolloidde %16, kombine teknikte ise %0'dır. Çalışmaların heterojenitesine karşın genel olarak SLNB tekniğinin yalancı negatiflik oranlarının yüksek olduğu söylenebilir (33). Yalancı negatiflik oranı yüksek olduğundan bazı araştırmacılar sentinel nodun tümör

içerip içermemesine bakmaksızın sentinelin bulunduğu kompartmana (ipsilateral santral veya lateral) diseksiyon yapılmasını önermektedir.

Bahse değer ikinci meta-analiz ise sadece radyonüklid yöntemin kullanıldığı çalışmaları değerlendirmeye almıştır (37). Radyoaktif rehberli yöntemlerde intraoperatif SLN tespit edilme oranı %92,1 olarak hesaplanmıştır. SLN olguların %53,1'inde santral kompartmanda, %26,2'sinde lateral kompartmanda, %2,3'ünde hem lateral hem santral kompartmanda, %1,9'unda ise kontralateral kompartmanda bulunmuştur. Radyokolloidler ile yapılan çalışmalarda da yalancı negatiflik oranı diğer meta-analizde olduğu gibi yüksek (%25,4) bulunmuştur.

SLNB tekniğinde santral diseksiyon kararı intraoperatif inceleme sonucuna dayanır. Tiroid kanserlerinde nodal metastazın intraoperatif değerlendirilmesine ilişkin deneyim sınırlı olmakla birlikte mavi boya ile yapılan 300 olguluk çalışmada frozen incelemenin duyarlılığı %68,8, özgüllüğü %100, pozitif belirleyici değeri %100 ve negatif belirleyici değeri %94,4 olarak bulunmuştur. Bu seride %14,3 olguda pozitif SLN bulunmuş olup %23,3 olguda intraoperatif frozen inceleme yalancı negatif olarak değerlendirilmiştir. Global analizde yalancı negatiflik oranları yüksek olmakla birlikte SLN frozen incelemede negatifse santral kompartman %94,4 hastada takip incelemede de negatif olarak bulunmuştur. Bu oranın yüksek olmasının nedeni yalancı negatif olguların bir kısmında sentinel nod dışında metastatik lenf nodu tespit edilmemiş olmasından kaynaklanmaktadır. Bu sonuçlar SLN metastatik olduğunda santral diseksiyon kararının doğru olduğunu göstermekle birlikte diseksiyon yapmama kararının negatif frozen incelemeye dayandırılması konusunda dikkatli olunması gerektiğini göstermektedir (38,39).

Sonuç olarak mavi boya kullanılan tekniklerde lateral kompartman yerleşimli sentinel nodların bulunması mümkün değildir. Hem boya hem de radyonüklid kullanılan çalışmalarda yalancı negatiflik oranı kabul edilemeyecek kadar yüksek görünmektedir.

Santral Kompartmanda SLNB Yapmak Profliktif Diseksiyona Kıyasla Daha Az mı Risk İçerir?

Tiroid cerrahisinde morbiditeyi belirleyen en önemli faktörün deneyim olduğu söylenebilir. Deneyimli merkezlerde rutin santral kompartman diseksiyonunun total tiroidektomiye kıyasla rekürren sinir paralizisi yönünden daha büyük risk taşımadığını

ancak geçici/kalıcı hipoparatiroidi riskinin arttığını daha önce vurgulamıştık. Hipoparatiroidinin temel nedeni paratiroid bezlerinin istenmeden çıkartılması veya diseksiyon sırasında iskemiye maruz kalmalarıdır. Mavi boya kullanılan bir seride sınırlı sayıda da olsa paratiroid bezlerinin boyandığı ve istenmeden çıkartıldığı rapor edilmiştir (36).

SLNB tekniği santral kompartmanda sınırlı da olsa cerrahi bir işlem yapılmasını gerektirir ve deneyimli merkezler için bile öğrenme eğrisi olan ileri cerrahi bir uygulamadır. Dünya genelinde tiroid kanseri cerrahisinin yaklaşık %80'inin düşük volümlü (<10/yıl olgu) veya orta volümlü (10-100/yıl olgu) cerrahlar tarafından gerçekleştirildiği dikkate alındığında SLNB tekniğinin bu grupta total tiroidektomiden daha yüksek morbidite riski oluşturması muhtemeldir.

Sonuç olarak SLNB tekniği santral diseksiyona kıyasla daha az invaziv görünmekle birlikte SLN pozitif bulunduğunda santral diseksiyon yapılması gerekeceğinden tekniğin santral diseksiyon konusunda yetkin cerrahlar tarafından gerçekleştirilmesi beklenir. Yüksek volümlü cerrahlar yönünden rutin santral diseksiyonun da düşük morbidite içerdiği zaten bilinmektedir.

Lateral Servikal Bölgede SLNB Nasıl Yönetilmelidir?

Klinik ve sonografik olarak N0 değerlendirilen bir olguda sadece sentinel nod lateral servikalde yerleşimli diye lateral servikal diseksiyon yapılması ancak bir araştırma konusu olduğunda kabul edilebilir bir yaklaşımdır. Lateral servikal diseksiyon daha büyük bir insizyon gerektirir ve kozmetik sonuçları tiroidektomiden daha kötüdür. Cerrahi süresinin uzaması yanında lateral servikal diseksiyonun spinal aksesuar sinir paralizisi ve şilöz fistül gibi kendine özgü morbiditesi söz konusudur.

Lateral kompartmandaki sentinel nodlar sadece radyokolloid yöntem ve lenfosintigrafi ile ortaya konabilmektedir. Çalışmalar sentinel nodun olguların %26,2'sinde izole olarak lateral servikalde yerleşimli olduğunu göstermektedir (37). Bu oran SLNB tekniği kullanılmadan önce tahmin edilemeyecek kadar yüksektir. Yani, nodal metastazı olan olguların yaklaşık 1/4'ünde metastatik lenf nodunun izole olarak lateral servikalde olma olasılığı mevcuttur. Lateral servikal yerleşimli sentinel nodların nasıl yönetileceği konusunda kesin öneri yoktur. Ancak, lenfosintigrafide tespit edilen lateral yerleşimli sentinel nodların iğne biyopsisi ve yıkama sıvısında Tg ölçümü ile ileri incelemesi ve

lateral servikal diseksiyonun kanıtlanmış nodal hastalıklı olgularla sınırlı tutulması mantıklı bir yaklaşım olabilir.

Sonuç

SLNB tekniği tiroid kanserlerinde nodal diseksiyon gerektiren okült nodal metastatik olguların ayırt edilmesini amaçlamaktadır. Günümüze kadar elde edilen veriler değerlendirildiğinde tekniğin yalancı negatiflik oranlarının kabul edilemeyecek kadar yüksek olduğu anlaşılmaktadır. Bu nedenle SLNB'nin yakın gelecekte profilaktik diseksiyonun yerini alması mümkün görünmemektedir. Ancak, şu ana kadar yapılan SLNB çalışmalarının tiroid bezinin lenfatik yapısını daha iyi kavramamıza önemli katkılar sağladığını söyleyebiliriz. Tekniğin tiroid kanseri yönetiminde kendine bir yer bulup bulamayacağına karar vermek için daha geniş serilerde çalışmalara gereksinim vardır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

- Gould EA, Winship T, Philbin PH, Kerr HH. Observations on a "sentinel node" in cancer of the parotid. *Cancer* 1960;13:77-78.
- Morton DL, Wen DR, Wong JH, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992;127:392-399.
- Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg*. 1994;220:391-398.
- Little AG, DeHoyos A, Kirgan DM, Arcomano TR, Murray KD. Intraoperative lymphatic mapping for non-small cell lung cancer: the sentinel node technique. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;117:220-224.
- Makar AP, Scheistroen M, van den Weyngaert D, Tropé CG. Surgical management of stage I and II vulvar cancer: the role of the sentinel node biopsy. Review of literature. *Int J Gynecol Cancer* 2001;11:255-262.
- Pitman KT, Johnson JT, Edington H, et al. Lymphatic mapping with isosulfan blue dye in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1998;124:790-793.
- Saha S, Wiese D, Badin J, et al. Technical details of sentinel lymph node mapping in colorectal cancer and its impact on staging. *Ann Surg Oncol* 2000;7:120-124.
- Kelemen PR, Van Herle AJ, Giuliano AE. Sentinel lymphadenectomy in thyroid malignant neoplasms. *Arch Surg* 1998;133:288-292.
- Rettenbacher L, Sungler P, Kässmann H, Galvan G, Strasser L. Sentinel lymphadenectomy in papillary thyroid carcinoma by means of preoperative lymph node scintigraphy and intraoperative gamma probe measurement. *Nuklearmedizin* 2000;39:N54-55.
- Dixon E, McKinnon JG, Pasiaka JL. Feasibility of sentinel lymph node biopsy and lymphatic mapping in nodular thyroid neoplasms. *World J Surg* 2000;24:1396-1401.
- Pelizzo MR, Boschin IM, Toniato A, et al. The sentinel node procedure with Patent Blue V dye in the surgical treatment of papillary thyroid carcinoma. *Acta Otolaryngol* 2001;121:421-424.
- 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;77:203-208.
- Robbins KT, Shaha AR, Medina JE, et al. Committee for Neck Dissection Classification, American Head and Neck Society. Consensus statement on the classification and terminology of neck dissection. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2008;134:536-538.
- Nam-Goong IS, Kim HY, Gong G, et al. Ultrasonography-guided fine-needle aspiration of thyroid incidentaloma: correlation with pathological findings. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004;60:21-28.
- Chow SM, Law SC, Chan JK, Au SK, Yau S, Lau WH. Papillary microcarcinoma of the thyroid-Prognostic significance of lymph node metastasis and multifocality. *Cancer* 2003;98:31-40.
- Grebe SK, Hay ID. Thyroid cancer nodal metastases: biologic significance and therapeutic considerations. *Surg Oncol Clin N Am* 1996;5:43-63.
- Ito Y, Uruno T, Nakano K, et al. An observation trial without surgical treatment in patients with papillary microcarcinoma of the thyroid. *Thyroid* 2003;13:381-387.
- Hay ID, Grant CS, van Heerden JA, Goellner JR, Ebersold JR, Bergstralh EJ. Papillary thyroid microcarcinoma: a study of 535 cases observed in a 50-year period. *Surgery* 1992;112:1139-1146.
- Qubain SW, Nakano S, Baba M, Takao S, Aikou T. Distribution of lymph node micrometastasis in pN0 well-differentiated thyroid carcinoma. *Surgery* 2002;131:249-256.
- Arturi F, Russo D, Giuffrida D, et al. Early diagnosis by genetic analysis of differentiated thyroid cancer metastases in small lymph nodes. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1638-1641.
- Roh JL, Kim JM, Park CI. Lateral cervical lymph node metastases from papillary thyroid carcinoma: pattern of nodal metastases and optimal strategy for neck dissection. *Ann Surg Oncol* 2008; 15:1177-1182.
- Roh JL, Kim JM, Park CI. Central cervical nodal metastasis from papillary thyroid microcarcinoma: pattern and factors predictive of nodal metastasis. *Ann Surg Oncol* 2008;15:2482-2486.

23. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2016;26:1-133.
24. Hughes CJ, Shaha AR, Shah JP, Loree TR. Impact of lymph node metastasis in differentiated carcinoma of the thyroid: a matched-pair analysis. *Head Neck* 1996;18:127-132.
25. Hwang H, Orloff L. Efficacy of preoperative neck ultrasound in the detection of cervical lymph node metastasis from thyroid cancer. *Laryngoscope* 2011;121:487-491.
26. Lee D, Ji Y, Sung E, et al. Roles of ultrasonography and computed tomography in the surgical management of cervical lymph node metastases in papillary thyroid carcinoma. *Eur J of Surg Onc* 2013;39:191-196.
27. Kouvaraki MA, Shapiro SE, Fornage BD et al. Role of preoperative ultrasonography in the surgical management of patients with thyroid cancer. *Surgery*. 2003;134:946-954.
28. Leboulleux S, Girard E, Rose M, et al. Ultrasound criteria of malignancy for cervical lymph nodes in patients followed up for differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:3590-3594.
29. Kim MK, Mandel SH, Baloch Z, et al. Morbidity following central compartment reoperation for recurrent or persistent thyroid cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;130:1214-1216.
30. Lee J, Song Y, Soh EY. Central lymph node metastasis is an important prognostic factor in patients with papillary thyroid microcarcinoma. *J Korean Med Sci* 2014;29:48-52.
31. Henry JF, Gramatica L, Denizot A, Kvachenyuk A, Puccini M, Defechereux T. Morbidity of prophylactic lymph node dissection in the central neck area in patients with papillary thyroid carcinoma. *Langenbecks Arch Surg* 1998;383:167-169.
32. AydinOU, Soylu L, OzbasS, et al. The risk of hypoparathyroidism after central compartment lymph node dissection in the surgical treatment of pT1, N0 thyroid papillary carcinoma. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2016;20:1781-1787.
33. Balasubramanian SP, Harrison BJ. Systematic review and meta-analysis of sentinel node biopsy in thyroid cancer. *Br J Surg* 2011;98:334-344.
34. Wang L, Yang D, Lv JY, Yu D, Xin SJ. Application of carbon nanoparticles in lymph node dissection and parathyroid protection during thyroid cancer surgeries: a systematic review and meta-analysis. *Onco Targets Ther* 2017;10:1247-1260.
35. Pelizzo MR, Toniato A, Sorgato N, Losi A, Torresan F, Merante Boschini I. ⁹⁹Tc nanocolloid sentinel node procedure in papillary thyroid carcinoma: our mono-institutional experience on a large series of patients. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2009;29:321-325.
36. Rubello D, Nanni C, Merante Boschini I, et al. Sentinel lymph node (SLN) procedure with patent V blue dye in 153 patients with papillary thyroid carcinoma (PTC): is it an accurate staging method? *J Exp Clin Cancer Res* 2006;25:483-486.
37. Portinari M, Carcoforo P. Radioguided sentinel lymph node biopsy in patients with papillary thyroid carcinoma. *Gland Surg* 2016;5:591-602.
38. Jozaghi Y, Richardson K, Anand S, et al. Frozen section analysis and sentinel lymph node biopsy in well differentiated thyroid cancer. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2013;11:42-48.
39. Amir A, Payne R, Richardson K, Hier M, Mlynarek A, Caglar D. Sentinel lymph node biopsy in thyroid cancer: it can work but there are pitfalls. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2011;145:723-726.