



Diferansiye Tiroid Kanserlerinde Rezidüel veya Rekürren Nodal Hastalıkta Seçeneklerimiz ve Yardımcı Cerrahi Teknikler

Options and Auxiliary Surgical Techniques in Residual or Recurrent Nodal Disease in Differentiated Thyroid Cancers

✉ Mustafa Özdeş Emer¹, ✉ Semra İnce²

¹Güven Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, Ankara, Türkiye

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, Ankara, Türkiye

Öz

Çok iyi prognozlarına karşın diferansiye tiroid kanserlerinde (DTK) hastaların yaklaşık %30'unda rezidüel veya rekürren nodal hastalık görülebilmektedir. Nodal hastalık en sık boyunda görülür ve cerrahi, radyoaktif iyot tedavisi ve lokal tedavi yöntemleri ile genellikle düşük morbiditeyle tedavi edilebilir. Günümüzde düşük volümlü nodal hastalığın daha az agresif tedavisine yönelik artan bir eğilim olduğunu görmekteyiz. Bu derlemenin amacı DTK'de rezidüel veya nüks servikal lenf nodu metastazlarına güncel yaklaşımı özetlemek ve yardımcı cerrahi teknikler ve lokal tedaviler hakkında bilgi sağlamaktır.

Anahtar Kelimeler: Diferansiye tiroid kanseri, rekürrens, lenf nodu metastazı

Abstract

Despite their very good prognosis, residual or recurrent nodal disease can be seen in approximately 30% of patients in differentiated thyroid cancers (DTC). Nodal disease is most common in the neck and it can be treated with surgery, radioactive iodine therapy and local treatment methods, usually with low morbidity. Nowadays, we see an increasing trend towards less aggressive treatment of low-volume nodal disease. The purpose of this review is to summarize the current approach to residual or recurrent cervical lymph node metastases in DTC and to provide information about auxiliary surgical techniques and local treatment methods.

Keywords: Differentiated thyroid cancer, recurrence, lymph nodes metastasis

Giriş

Diferansiye tiroid kanserlerinde (DTK) servikal lenf nodu metastazı sık görülmesine karşın, net bir prognostik belirteç olmaması nedeniyle nodal metastazların yönetiminde literatürde görüş ayrılıkları mevcuttur (1). Yeni tanı alan DTK'lerin çoğu düşük risk grubunda intratiroidal tümörlerden oluşmasına karşın bir kısmında tanı anında zaten bölgesel lenf nodlarında tutulum vardır. Nodal metastaz prevalansı, DTK'nin çeşitli histolojik alt tipleri arasında değişkenlik gösterebilir. DTK'li hastalarda

postoperatif dönemde rezidüel veya rekürren (nüks) nodal hastalık oranı %30 civarında bildirilmiş olup olup, nükslerin %66'sı ilk tedaviden sonraki 10 yıl içinde tespit edilmektedir (2).

Tanımlar

DTK'de başlangıç tedavisi sonrası tespit edilen nodal metastazın persistan veya rekürren hastalık ayırımını yapmak zordur. Klinik pratikte tespit edilen nodal hastalığın önemli ölçüde rezidüel hastalık olduğu

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Semra İnce, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, Ankara, Türkiye

E-posta: drsemra@gmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0001-9633-052X

©Telif Hakkı 2021 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

kabul edilir. Tanım olarak başlangıç tedavisi sonrası 1 yıl hastaliksız dönemin ardından yapısal veya biyokimyasal hastalık tespit edilmesi gerçek “rekürrens” olarak tanımlanır. Biyokimyasal hastalık serum tiroglobulin (Tg) düzeylerinde artış veya Tg antikorlarının sonradan pozitifleşmesi şeklinde olabilir. Tiroid yatağında veya rezidü tiroid dokusunda hastalık saptanırsa “lokal rekürrens”, santral veya lateral servikal lenf nodlarında saptanırsa “rejyonel rekürrens” olarak sınıflanır. İlk cerrahi sonrası 1 yıl içinde yapısal veya biyokimyasal hastalığın tespit edilmesi ise “persistan” hastalık olarak tanımlanır (1).

Rezidü/Nüks Nodal Hastalık İçin Risk Faktörleri

DTK’de öneri hastaların ömür boyu takip edilmesidir. Nüks gelişme riski düşük olan hastaları daha yüksek riskli hastalardan ayırmak zaman ve maliyet açısından oldukça önemlidir. Amerikan Tiroid Derneği’nin (*American Thyroid Association* - ATA) 2015 yılında revize edilen rehberinde hastalar nüks riskini tahmin etmek için düşük, orta ve yüksek risk gruplarına ayrılmıştır (3). Nodal hastalık durumu da risk sınıflandırmasında önemli özelliklerden birisidir. Buna göre; klinik N0 veya 5 ve daha az lenf nodunda mikrometastaz (<0,2 cm) düşük risk grubunda, klinik N1 veya 5 ve daha fazla lenf nodu metastazı (<3 cm) orta risk grubunda, ≥3 cm metastatik lenf nodu varlığı ise yüksek risk grubunda sınıflandırılmıştır. ATA risk sınıflamasına göre düşük risklilerin %3’ünde, orta risklilerin %21’inde ve yüksek risklilerin %69’unda nüks hastalık görülmektedir (3). Ekstratiroidal uzanım (ETE) varlığı bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmemekle birlikte, nüks hastalık riskini artırdığı belirtilmiştir. Ayrıca ilk cerrahi sonrası makroskopik tümör invazyonu, gross rezidüel hastalık varlığı ve 4 odaktan fazla vasküler invazyon görülmesi de nüks hastalık gelişimi için yüksek riskli grupta değerlendirilmiştir.

Cerrahi sonrası ilk değerlendirmeye göre rezidüel/nüks hastalık risk analizi yapan ATA kılavuzundan farklı olarak, 2010 yılında Memorial Sloan- Kettering Kanseri Merkezi tedaviye yanıt değerlendirmesine göre nüks hastalık risk tahmini yapan bir sınıflandırma önermiştir (4). Buna göre, başlangıçtaki risk tahmininden bağımsız olarak ilk 2 yıl içinde tedaviye mükemmel yanıt (klinik, biyokimyasal ya da yapısal hastalık olmaması) veren hastalar, tedaviye inkomplet yanıt (biyokimyasal veya yapısal hastalık varlığı) verenlere göre daha düşük nüks hastalık gelişme riskine sahiptir (4,5). Cerrahi rezeksiyonun tam yapılması rezidüel/nüks hastalık riskini

ve prognozu belirleyen en önemli faktörlerden birisidir. İlk cerrahi sırasında tespit edilemeyen veya tam olarak çıkarılamayan nodal hastalık, I-131 tedavisinden ve tiroid uyarıcı hormon (TSH) supresyonundan bağımsız olarak rezidüel veya rekürren hastalığın en sık nedenidir (5).

Tanı Yöntemleri

Son birkaç dekatta rezidüel/rekürren hastalığı tespit etmek için kullanılan yöntemlerde önemli değişiklikler olmuştur. İzlemede I-131 tüm vücut taramalarının (TVT) kullanımında net bir düşüş izlenirken, serum Tg ölçümü ve yüksek çözünürlüklü ultrasonografi (USG) kullanımı giderek yaygınlaşmıştır. USG taramalarında Tg seviyesi normal olgularda dahi şüpheli nodal hastalık tanınabilmekte ve USG eşliğinde ince iğne aspirasyon biyopsisi ve Tg yıkama ile tanı konulabilmektedir. Serum Tg düzeyi, total tiroidektomi ve I-131 tedavisinden sonra rezidüel veya rekürren hastalık araştırılmasında kullanılan en hassas belirteç olarak kabul edilmektedir (6). ATA kılavuzu da cerrahi sonrası 3-4. haftalarda en düşük değere ulaşan Tg ölçümünün primer tedaviye yanıtı değerlendirmede ve prognoz tahmininde kullanılmasını önermektedir (3). Takiplerde artan Tg değeri progresif hastalık olarak yorumlanırken Tg değerleri stabil seyreden nodal hastalıkta acil cerrahi müdahale gerekemeyebilir (1). Düşük riskli DTK hastalarında rezidüel veya rekürren hastalığı tespit etmek için USG’nin (%94) TVT’den (%50) daha doğru ve duyarlı olduğu yapılan çalışmalarla teyit edilmiştir (6). ATA 2015 rehberi risk ve Tg durumuna göre, 6-12 aylık sürelerle santral ve servikal lenf nodlarına yönelik boyun USG yapılmasını önermektedir (3). Sonografik olarak servikal lenf nodlarında yağlı hilus kaybı, yuvarlaklaşma, tiroid bezine benzer eko artışı, kistik dejenerasyon, patolojik kanlanma ve mikrokalsifikasyon varlığı malignite için şüpheli kabul edilir (7). Takipte Tg yüksekliği olan fakat USG ile rezidü/rekürren hastalık tespit edilemeyen hastalarda I-131 tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi/bilgisayarlı tomografi (BT) planar görüntülemeye göre lezyon lokalizasyonunu artırmaktadır. Bunun dışında nüks nodal hastalığı saptamada seçili hastalarda BT, manyetik rezonans görüntüleme ve F-18 florodeoksiglukoz (FDG) pozitron emisyon tomografi (PET)/BT’den ve diğer SPECT ve PET ajanlarından yararlanılabilir.

Rezidüel/Rekürren Nodal Hastalıkta Tedavi Seçenekleri

Rezidüel veya rekürren nodal hastalık en sık servikal lenf nodlarında izlenir (%74). Nodal metastaz

ile sağkalım arasında net bir ilişki olmamakla birlikte bu durum tedavi edilmeleri ile ilişkili olabilir. Küçük ve stabil nodal hastalığın tedavi edilmese de prognozu olumsuz yönde etkilemediği gösterilmiştir (8). Rezidüel veya rekürren nodal hastalık tespit edildiğinde en uygun yaklaşım hastaya bağlı değişkenlik göstermekle birlikte tedavi seçenekleri arasında; santral/lateral lenf nodu diseksiyonu, aktif izlem, I-131 tedavisi, eksternal radyoterapi ve cerrahi dışı ablasyon teknikleri [perkütan etanol enjeksiyonu, radyofrekans ablasyon (RFA), perkütan lazer ablasyon (LA)] yer almaktadır.

1. Cerrahi

Boyunda rezidüel/rekürren nodal hastalık tespit edildiğinde cerrahi temel tedavi yöntemi olarak kabul görmüştür. Ancak reoperasyonlar rekürren sinir yaralanması ve paratiroid hasarı başta olmak üzere daha fazla riskler taşıdığından tedavi seçiminde merkezin deneyimi çok öne çıkar. Ancak cerrahi tercih edilecekse kütatif bir cerrahi olup olamayacağı en önemli konudur. Nadiren uzak metastazlı olgularda da kritik organlara invazyonu önlemek amacıyla palyatif cerrahiler yapılabilir.

ATA rehberi en kısa çapları santral kompartmanda ≥ 8 mm ve lateral kompartmanda ≥ 10 mm olan şüpheli lenf nodlarının araştırılmasını ve doğrulanmış nodal hastalık için cerrahi uygulanmasını önermektedir. Nodal metastazın tedavi kriterleri olarak belirlenmiş olan bu eşik değerlerin özel bir nedeni bulunmamaktadır.

Servikal nodal metastaz şüphesi olduğunda cerrahi planlanıyorsa mümkün olan her durumda öncesinde hastalık teyit edilmelidir (9). Ancak görüntüleme yöntemleri yüksek olasılıkla nodal metastaza işaret eden ancak biyopsi için uygun yerleşimde olmayan olgularda doğrudan cerrahi uygulanabilir.

Nodal nükslerin %20'den fazlası santral kompartman (seviye VI) lenf nodlarında görülmektedir. Santral alan prelaringeal (Delphian), pretrakeal ve paratrakeal lenf nodlarını içermekte olup, santral kompartmanda nodal hastalık en sık paratrakeal alanda izlenir. Santral nodal metastazda hastalık yüküne göre tek taraflı veya bilateral reoperatif santral lenf nodu diseksiyonu yapılabilir. Santral kompartman reoperasyonlarında en sık komplikasyonlar rekürren larengeal sinir hasarı ve kalıcı hipoparatiroididir (9). Lateral boyunda tespit edilen nodal hastalık için ise kompartman bazlı diseksiyonlar tercih edilir. Bu yöntemle Tg seviyelerine göre %19-73 remisyon oranları bildirilmiştir (10). Genel olarak servikal/lateral kompartman boyun diseksiyonu

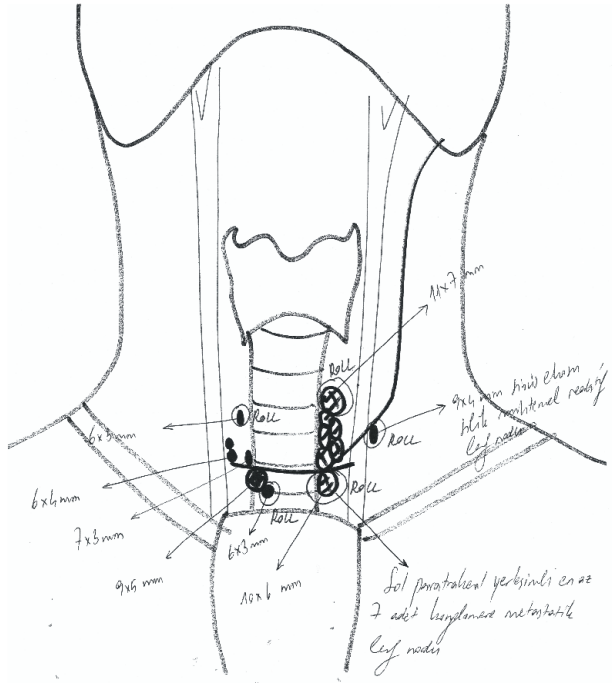
Tg'yi %90'a yakın oranda düşürmekte ve nodal yapısal hastalık yükünü %80 azaltmaktadır. Yalnız hastalıklı lenf nodlarının seçilerek çıkarıldığı "berry picking" yöntemi ise mikrometastazları gözden kaçırdığı düşünüldüğünden büyük ölçüde tercih edilmemektedir. Ancak daha önce opere edilen kompartmanlarda tüm görüntüleme yöntemleri sınırlı nodal hastalığa işaret ediyorsa sınırlı cerrahiler yapılmasında sakınca yoktur. Ancak bu yöntem indolent tümörlerde işe yarayabileceğinden, agresif veya hızlı progrese olan olgularda bölgesel diseksiyonların yerini alamaz. Ayrıca cerrahi sırasında USG ile tespit edilenden daha fazla lenf nodunda metastaz olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Reoperasyon başarısını artırmak ve nüks cerrahinin komplikasyon oranlarını azaltmak için tekrar cerrahilerde yardımcı cerrahi tekniklere sık başvurulur. Bunlar arasında preoperatif boyun haritalaması, gama prob uygulamaları (ROLL ve sistemik radyofarmasötiklerin kullanımı), ROLL ve boyun haritalama kombinasyonu ve diğer işaretleme teknikleri sayılabilir.

a. Boyun Haritalama ve ROLL Tekniği

Yardımcı cerrahi teknikler içinde en sık kullanılanları preoperatif USG ile boyun haritalaması ve ROLL tekniği ile minimal invaziv cerrahidir (11). ROLL tekniği radyofarmasötik ($Tc-99m$ MAA) doğrudan lezyon içine verildiğinden sistemik dolaşımında aktivite bulunmaz. Cerrahi gama prob uygulaması geri plan aktivite olmadığından sistemik uygulamalara kıyasla çok daha kolaydır. Merkezimizde 2007 yılından bu yana uygulanan ROLL tekniği deneyimi olan merkezlerde rezidüel/rekürren nodal hastalıkta rutin olarak kullanılmaktadır. USG ile preoperatif dönemde yapılan boyun haritası üzerinde lenf nodlarının bilinen topografik işaretler ve anatomik yapılar ile (cerrahi insizyon skarı, karotid arter, juguler ven vb.) ilişkileri gösterilir (11). Ameliyat sabahı boyun haritası üzerinde gösterilmiş olan (Şekil 1) lenf nodlarına boyut ve yerleşim özelliklerine göre 3,7-14,8 MBq (0,1-0,4 mCi) Teknesyum-99m işaretli (ortalama 80-100 bin partikül içeren) makroagregat albümin 0,1-0,2 mL hacim içinde 22 gauge iğne ve tüberkülin enjektörü yardımı ile USG eşliğinde lezyon içi enjekte edilir. Enjeksiyon yapılan lezyonlar çizilen boyun haritası üzerine işaretlenir. ROLL yapılan lezyonlar intraoperatif gama prob ile insizyon öncesi deri üzerinden lokalize edilebilir ve insizyon seviyesi lezyonların yerleşimine göre belirlenebilir. Boyun haritası eşliğinde ROLL yapılan lezyonlar ve topografisi harita üzerinde belirtilen diğer lezyonlar daha kolay bulunabilir. Sayım oranları enjekte edilen aktiviteye ve lezyonun lokalizasyonuna bağlı

olarak değişmekle birlikte genelde 1000-10000 sayım/sn arasında değişebilir. Tekniğin en önemli katkısı ROLL ile işaretlenmiş lenf nodlarının eksizyon sonrası gama prob ile sayılarak preoperatif olarak tespit edilen lenf nodunun çıkartıldığından emin olunabilmesidir (Şekil 2). ROLL tekniği ile çok düşük dozdaki (<0,1 mCi) enjeksiyonlarda bile geri plan aktivitenin olmaması



Şekil 1. Nüks nodal hastalık nedeniyle cerrahi yapılacak hastaya preoperatif USG ile yapılan boyun haritalama izlenmektedir. Referans noktalarının gösterildiği bir şema üzerine malign lezyonlar ve ROLL tekniği ile enjeksiyon yapılan lenf nodları işaretlenmiştir
USG: Ultrasonografi



Şekil 2. Nüks nodal hastalık nedeniyle operasyona alınan hastada ROLL yapılan lezyonlardan gama prob ile insizyon öncesi deri üzerinden alınan sayım izlenmektedir. Ayrıca ROLL ile işaretlenmiş lenf nodundan eksizyon sonrası gama prob ile sayım alınarak preoperatif işaretlenen lenf nodunun çıkartıldığından emin olunması sağlanmıştır

sebebiyle enjeksiyon alanı kolayca saptanabilmektedir. Bu teknikte ile hem hastanın hem de operasyonu yapan cerrahın termoluminesans dozimetre ile ölçülen kümülatif radyasyon dozunun oldukça düşük olduğu (<0,1 mSv) ve yüzey veya cerrahi aletlerde anlamlı bir kontaminasyon olmadığı bildirilmiştir (11).

ROLL tekniğinin kullanılabilmesi için metastatik odağın anatomik olarak görüntülenebilmesi ve girişim için uygun yerleşimde olması gereklidir. Bazı metastatik lenf nodlarında güvenli bir girişim açısı bulunamayabilir. Ayrıca özellikle 1 cm'den küçük lezyonların işaretlenmesinde intralezyoner olarak yapılan enjeksiyon kısmen çevre dokulara sızabilir. Ancak sıklıkla lezyon içerisindeki aktivite çevre dokulardaki geri plan aktiviteye kıyasla belirgin yüksek olacaktır.

b. Sistemik Radyofarmasötikler ile Gama Probe Kullanımı

Cerrahi gama prob uygulamaları için radyofarmasötikler sistemik olarak da uygulanabilir. Kullanılan radyofarmasötikler arasında radyoaktif iyot (I-131 veya I-123), Tc-99m sestamibi ve 18-F FDG sayılabilir (11). Preoperatif görüntülemelerde hangi radyofarmasötik metastatik odakta daha yüksek lezyon/geri plan aktivite oranına ulaşıyor ise cerrahi için o ajan tercih edilebilir. Sistemik uygulamalarda geri plan aktivitesi metastatik odağın bulunmasını zorlaştırabilir.

c. Diğer İşaretleme Teknikleri

Metastatik lenf nodlarının işaretlenmesinde lenf nodlarında renk değişimi yapan başka ajanlar da (Metilen mevisi, charcoal) kullanılabilir (12). Bu tekniklerde işaretlenmiş lenf nodları insizyondan önce ve deri üzerinden yapılamaz. Preoperatif olarak işaretlenmiş lenf nodları ancak diseksiyon sırasında lezyona ulaşıldığında tanınabilecektir. Gama prob gibi bir rehber olmadığından cerrahi sırasında işaretlenmiş ancak atipik yerleşimli lezyonların bulunamaması olasıdır.

Non-palpabl meme lezyonlarının kullanılan tel işaretleme de (hook needle) kullanılacak teknikler arasındadır. Ancak özellikle vasküler yapıya yakın yerleşimli lezyonlarda damar yaralanmaları olabilir. Tel işaretlemede cerrahin teli lezyona dek takip etmesi gereklidir. İşlem sırasında telin yerinden oynaması veya çıkması olasıdır.

2. Radyoaktif İyot Tedavisi

Bilinen rezidüel/rekürren nodal hastalık I-131 tutulumu gösterse bile ilk tedavi her zaman cerrahi olmalıdır. I-131 tedavisi cerrahi sonrası iyot tutan

metastazların tedavisinde cerrahiye ek olarak kullanılmalıdır. Bununla birlikte radyoaktif iyot tutulumu gösteren metastatik nodal hastalıkta yüksek doz I-131 tedavisinin (>8000 cGy) de tedavide tek başına etkin olarak kullanılabileceği yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (13). Özellikle cerrahi açısından yüksek riskli hastalarda, önceden boyun bölgesine eksternal radyoterapi alanlarda, önceden opere olan ve yaygın skar gelişmesi nedeniyle reoperasyon yapılamayan durumlarda ve düşük hacimli nodal hastalıkta tek başına I-131 rezidüel/rekürren nodal hastalıkta alternatif tedavi yöntemi olarak kullanılabilir. Buradaki temel tartışma verilecek I-131 dozunun belirlenmesidir. Düşük radyasyon dozlarında (<3500 cGy) tedavi yanıt oranlarının düşük olduğu göz önünde bulundurulmalıdır. Bununla birlikte malign lenf nodunda absorbe edilen terapötik radyasyon dozunu artırmak için daha yüksek I-131 dozu kullanmak hastada yan etkilerin de artmasına neden olacaktır (5). ATA 2015 rehberi ampirik veya dozimetrik yaklaşımların birbirine üstünlüğü olmadığını belirtirken (3), nüks nodal hastalıkta Avrupa Tiroid Konseyi (EC) rehberi 100 mCi (14), Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (*National Comprehensive Cancer Network*) 100-200 mCi (15), Amerika Nükleer Tıp Birliği (*The Society of Nuclear Medicine*) 150-200 mCi (16) ampirik I-131 dozu uygulanabileceğini önermişlerdir.

3. Aktif izlem

Son 20 yılda DTK'lerde takip standartları da önemli ölçüde değişti. Yapılan çalışmalar daha çok lökorejyonel rekürrens riskini saptamaya yöneldi. Bu risk tahminine göre de uzun dönem takipte ek tedavi veya aktif izlem seçenekleri tartışılmaya başlandı. Her hasta kendi özelinde değerlendirilmeye birlikte, yüksek rekürrens riski olan hastalara adjuvan I-131 tedavisi, TSH supresyon tedavisi, orta riskli hastalara kişiselleştirilmiş adjuvan tedavi seçenekleri önerilirken, düşük riskli hastaların agresif TSH supresyonu yapılmadan ve adjuvan tedavi uygulanmadan takip edilebileceği görüşü ağırlık kazanmıştır (1). Santral ve lateral boyunda rezidü/rekürren nodal hastalık varlığında optimal tedavi kararını vermede göz önünde bulundurulması gereken faktörlerden biri tedavinin sağlayacağı avantaj ile bu tedavinin komplikasyonları arasındaki dengenin sağlanmasıdır.

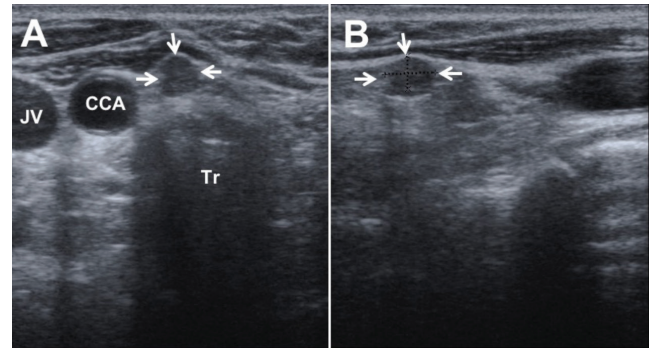
Küçük (<11 mm) postoperatif santral alandaki nodal rezidü/nüksler, cerrahi sonrası hastaların üçte birinde görülmekte olup, bunların çok küçük bir kısmı progresse olmaktadır. Benzer şekilde lateral boyundaki rezidü/nüks lenf nodlarında yapısal hastalık progresyon riski de oldukça düşüktür (ortalama 3,5 yılda sadece %9'unun 5

mm'den fazla büyüdüğü saptanmış) (8). Seçilmiş hasta grubunda seri Tg ölçümleri ve şüpheli veya bilinen malign lenf nodlarının USG ile yakın takibi uygun tedavi seçeneği olabilir. Bu aşamada optimal tedaviye karar vermede hastanın tercihine de önem vermek gerekir. 2016 ATA Kılavuzu'na göre asemptomatik, stabil ya da minimal progresif, nodal metastazlı DTK'lerde hızlı ilerleyen, klinik olarak anlamlı komplikasyonlar gelişmesi çok muhtemel değildir (3). Bu hastalar 3-12 ayda bir seri Tg ve USG görüntülemelerle ve TSH supresyon tedavisi ile izlenebilir.

Kötü prognostik histopatolojik tipler hariç olmak üzere DTK'li olgularda reoperasyon riskli bulunuyor veya hasta cerrahi kabul etmiyor ise sınırlı nodal hastalıkta aktif izlem geçerli bir seçenektir. TSH supresyonu altında lenf nodu boyutlarında ve serum Tg düzeylerinde artış olmadığı sürece izleme devam edilebilir (Şekil 3).

4. Cerrahi Dışı Ablasyon Teknikleri

Reoperasyon riskinin yüksek olduğu geniş skar dokusu bulunan, komorbidite nedeniyle genel anestezi için uygun olmayan veya ameliyatı reddeden ve kötü prognoz gösteren histopatolojik alt gruba (tall cell varyant, kolumnar varyant, diffüz sklerozan varyant, hurtle hücreli varyant) sahip olmayan DTK'li hastalarda, kanıtlanmış santral veya lateral rezidüel/rekürren nodal hastalık varlığında cerrahi dışı ablasyon teknikleri kullanılabilir. Bu teknikler içerisinde günümüzde en sık



Şekil 3. Tiroid papiller karsinom tanısı ile başka merkezde opere edilen ve ardından yüksek doz RAİ uygulanan 57 yaşında kadın hasta. Supresyon altında hafif Tg yüksekliği (0,482 ng/mL) ile tetkik edilirken Kasım 2015 tarihinde sağ santral kompartmanda 5,9x3,8 mm boyutlarında şüpheli metastatik bir lenf nodu saptanarak nodal metastaz İİAB ve Tg yıkama ile doğrulanmıştır. Tg değerleri izlem boyunca 0,152-0,519 ng/mL arasında stabil seyreden olgu 6 yıldır aktif izlemededir. Son kontrolünde serum Tg değeri 0,193 ng/mL ve lenf nodu boyutu 4,8x4,8 mm ölçülmüştür

RAİ: Radyoaktif iyot, Tg: Tiroglobulin, İİAB: İnce iğne aspirasyon biyopsi

kullanılanları, perkütan etanol enjeksiyonu, RFA ve LA tedavileridir.

a. Perkütan Etanol Enjeksiyonu

Perkütan etanol enjeksiyon tedavisi, %99,9'luk etanol çözeltisinin tiroid içerisindeki benign kistler ve adenomlar gibi servikal lenf nodu metastazlarına enjekte edildiği bir tekniktir. Bu teknik 1980'lerde küçük hepatosellüler kanserlerin palyatif tedavilerinde kullanılmaya başlanmış ve günümüzde diğer tümörlerde de kullanımı yaygınlaşmıştır. Etanol (C₂H₆O) iki karbonlu bir monoalkoldür. Etanol uçucu, renksiz bir sıvıdır. Proteinleri denatüre edici etkisi nedeniyle temas ettiği hücrelerin membran bariyerlerini ortadan kaldırarak hücre ölümüne neden olur. Dolayısıyla enjekte edildiği malign lezyon içerisinde bulunan tümör hücrelerinin de membranlarını parçalayarak hücre lizisine neden olmaktadır.

Etanol enjeksiyonu sırasında sıklıkla 22 gauge'luk (siyah uçlu) ve uygulanacak volüme göre tüberkülin enjektörü veya 2-5 mL'lik standart enjektörler kullanılır. İşlem öncesinde enjeksiyonun uygulanacağı lenf nodunun boyutları ölçülerek volümü hesaplanır ve cm³ olarak not edilir. USG eşliğinde lezyon santraline ulaşılarak lezyonun genel ekojenitesi azalana kadar lezyon volümü ile aynı miktarda %99,9'luk etanol yavaş bir şekilde enjekte edilir. Lezyon dışına sızıntı görülür veya hastada şiddetli ağrı meydana gelirse enjeksiyon sonlandırılır. İzlemede Tg düzeylerinde azalma ve lezyon çapında %50'den fazla gerileme tedavi başarısı olarak yorumlanır.

Perkütan etanol enjeksiyonunun avantajları, cerrahiye göre çok daha az invaziv bir prosedür olması ve ciddi komplikasyon olmaksızın tekrarlanabilmesidir (17,18). Perkütan etanol enjeksiyon tedavisi ile ilgili yapılan çalışmalarda %79-100 başarı oranları bildirmiştir. Bununla birlikte, bu tür çalışmaların çoğunda takip süreleri kısadır (18-65 ay) (19,20,21). Perkütan etanol enjeksiyonu küratif bir uygulama olmamasına rağmen, cerrahi riski yüksek olgularda lokal kontrolü sağlamak için kullanılabilir. Lenf nodlarının boyutlarında anlamlı gerileme sağlayabilir (22,23). Doppler görüntülerinde nodal perfüzyon kaybolana dek 3-6 aylık periyotlar halinde tedavi tekrarlanabilir.

Cerrahi ile kıyaslandığında perkütan etanol enjeksiyonunda rekürrens oranları daha yüksektir. Ancak yan etki profili reoperasyonlardan daha iyidir (19). Perkütan etanol enjeksiyonu da rekürren laringeal sinir hasarı, deri nekrozu, trakea nekrozu ve etanol ekstrasvazyonuna bağlı ağrı gibi yan etkilere sahiptir (24).

b. Radyofrekans Ablasyon

RFA, iğne şeklindeki transducer'lar kullanılarak USG eşliğinde lezyona girilerek radyofrekans dalgalarıyla hedef dokuda ısının 60-100 °C arasına yükseltilmesi işlemidir. Bunun sonucunda proteinler koagüle olarak hücre içi enzimlerinde ve nükleer DNA'da irreversibl hasar oluşmakta ve hücre ölümü gerçekleşmektedir.

Perkütan etanol enjeksiyonunda olduğu gibi tedavinin amacı hedef lezyonun, boyutunun küçültülmesi, Doppler incelemede vaskülarizasyonun kaybolması ve serum Tg düzeylerinde düşüş sağlanmasıdır.

RFA, özellikle karaciğer kanseri olmak üzere çeşitli tümörler için daha yaygın kullanılmaktadır. Tiroid hastalıkları için de, RFA kullanımı kabul görmüştür (25,26,27,28). Yakın tarihli bir meta-analize göre lokal rekürrens saptanan tiroid kanserinde USG eşliğinde RFA tedavisinin, terapötik başarısı %100 bulunmuş ve serum Tg'de %71,6 azalma saptanmıştır (29). Revize edilmiş ATA Kılavuzu, USG eşliğinde RFA'yı metastatik tiroid kanserinin cerrahi rezeksiyonuna faydalı bir alternatif olarak önermektedir (3).

RFA'nın rekürren laringeal sinirde termal hasar sonucu geçici veya kalıcı ses değişikliği, deri yanıkları, hematom ve hedef lezyon rüptürü gibi komplikasyonları bildirilmiştir (25).

c. Lazer Ablasyon

Uzun yıllardır lazer tıp alanında kullanılmaktadır. *In situ* karaciğer kanserinin kanser hücrelerini tedavi etmek için hastalara Neodimyum: Yttrium - Alüminyum - Granat - Lazer (Nd: YAG) uygulanmıştır (30). 1971'de, kuvars elyafının başarılı bir şekilde geliştirilmesi sayesinde, Nd: YAG lazerin tıbbi alanlarda kullanımı hızla gelişmiştir. LA kavramı ilk olarak İngiliz bilim adamı Bown tarafından önerilmiş olup lazer ışığı enerjisinin ısı enerjisine dönüştürülmesi fikrine dayanır. Böylece LA, lokal biyolojik dokunun pıhtılaşmasına ve ayrıca nekroz, karbonizasyon ve gazlaşmaya uğramasına neden olur (31).

LA, karaciğer, tiroid, metastatik lenf nodları, paratiroid adenomları, meme, böbrek, prostat ve diğer vücut organ ameliyatları gibi birçok cerrahi alanda kullanılmaktadır (32,33,34,35). USG eşliğinde LA, minimal invaziv bir termal ablasyon tekniğidir. Prosedür etkilidir, güvenlidir, hastalar tarafından iyi tolere edilir. Fiber optiğin inceliği, hedef nodüle kolay ve doğru bir şekilde ulaşmak için ince bir iğne kullanılmasını mümkün kılar ve lazerin termal enerjisinin neden olduğu nekroz, kontrol edilebilir ve hassas bir şekilde üretilebilir. Tedavide amaç, hedef lezyonun boyutunda gerileme, Doppler incelemede lezyonda kanlanmanın kaybolması ve serum

Tg düzeylerinde düşüştür. Bununla birlikte LA tedavisi için majör ve minör komplikasyonlar bildirilmiştir (36). Majör komplikasyon ses değişikliklerini içerirken minör komplikasyonlar; hematoma, deri yanıkları ve vazovagal reaksiyona bağlı öksürük ve ateş (37,5-38,5 °C) olarak sayılabilir.

Sonuç

DTK'li hastalarda saptanan lokorejyonel rezidüel veya nüks nodal hastalığın prognostik önemi ve ideal tedavi yöntemi halen tartışmalıdır. Cerrahi, I-131 pozitif nodal hastalık da dahil olmak üzere en etkin tedavi seçeneğidir. Reoperasyonlar ilk cerrahiye göre daha önemli riskler içerdiğinden yardımcı cerrahi tekniklerin kullanımı tercih edilir. Boyun haritalaması ve ROLL kombinasyonunu reoperasyonlar için oldukça faydalı buluyoruz. Cerrahi mümkün olmayan durumlarda radyoaktif iyot tedavisi, aktif izlem ve lokal ablasyon tekniklerinin kullanımı, her hasta özelinde ve merkez deneyimine göre farklılıklar gösterebilir.

Kaynaklar

1. Tufano RP, Clayman G, Heller KS, et al. Management of recurrent/persistent nodal disease in patients with differentiated thyroid cancer: a critical review of the risks and benefits of surgical intervention versus active surveillance. *Thyroid* 2015;25:15-27.
2. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med* 1994;97:418-428.
3. 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.
4. Tuttle RM, Tala H, Shah J, et al. Estimating risk of recurrence in differentiated thyroid cancer after total thyroidectomy and radioactive iodine remnant ablation: using response to therapy variables to modify the initial risk estimates predicted by the new American Thyroid Association staging system. *Thyroid* 2010;20:1341-1349.
5. Ersoy R, Dirikoç A, Ögmen B. Diferansiye Tiroid Kanseri Lokorejyonel nüks. In: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Tiroid kanseri Güncel Yaklaşım. 1st. Edition. Çakır B, Editor. Ankara: Akademisyen Kitabevi; 2020. p.295-312.
6. Pacini F, Molinaro E, Castagna MG, et al. Recombinant human thyrotropin-stimulated serum thyroglobulin combined with neck ultrasonography has the highest sensitivity in monitoring differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3668-3673.
7. Lebouleux 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.
8. Robenshtok E, Fish S, Bach A, Domínguez JM, Shaha A, Tuttle RM. Suspicious cervical lymph nodes detected after thyroidectomy for papillary thyroid cancer usually remain stable over years in properly selected patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:2706-2713.
9. Urken ML, Milas M, Randolph GW, et al. Management of recurrent and persistent metastatic lymph nodes in well-differentiated thyroid cancer: a multifactorial decision-making guide for the Thyroid Cancer Care Collaborative. *Head Neck* 2015;37:605-614.
10. Steward DL. Update in utility of secondary node dissection for papillary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:3393-3398.
11. Ilgan S, Öztürk E, Yıldız R, et al. Combination of preoperative ultrasonographic mapping and radioguided occult lesion localization in patients with locally recurrent/persistent papillary thyroid carcinoma: a practical method for central compartment reoperations. *Clin Nucl Med* 2010;35:847-852.
12. Harari A, Sippel RS, Goldstein R, et al. Successful localization of recurrent thyroid cancer in reoperative neck surgery using ultrasound-guided methylene blue dye injection. *J Am Coll Surg* 2012;215:555-561.
13. Maxon HR, Thomas SR, Hertzberg VS, et al. Relation between effective radiation dose and outcome of radioiodine therapy for thyroid cancer. *N Engl J Med* 1983;309:937-941.
14. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, et al. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol* 2006;154:787-803.
15. Pfister DG, Spencer S, Adelstein D, et al. Head and Neck Cancers, Version 2.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2020;18:873-898.
16. Silberstein EB, Alavi A, Balon HR, et al. The SNMMI practice guideline for therapy of thyroid disease with ¹³¹I. *J Nucl Med* 2012;53:1633-1651.
17. Dralle H, Machens A. Surgical management of the lateral neck compartment for metastatic thyroid cancer. *Curr Opin Oncol* 2013;25:20-26.
18. Heilo A, Sigstad E, Fagerlid KH, et al. Efficacy of ultrasound-guided percutaneous ethanol injection treatment in patients with a limited number of metastatic cervical lymph nodes from papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:2750-2755.
19. Fontenot TE, Deniwar A, Bhatia P, Al-Qurayshi Z, Randolph GW, Kandil E. Percutaneous ethanol injection vs reoperation for locally recurrent papillary thyroid cancer: a systematic review and pooled analysis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2015;141:512-518.

20. Vannucchi G, Covelli D, Perrino M, De Leo S, Fugazzola L. Ultrasound-guided percutaneous ethanol injection in papillary thyroid cancer metastatic lymph-nodes. *Endocrine* 2014;47:648-651.
21. Hay ID, Lee RA, Davidge-Pitts C, Reading CC, Charboneau JW. Long-term outcome of ultrasound-guided percutaneous ethanol ablation of selected "recurrent" neck nodal metastases in 25 patients with TNM stages III or IVA papillary thyroid carcinoma previously treated by surgery and 131I therapy. *Surgery* 2013;154:1448-1454.
22. Lewis BD, Hay ID, Charboneau JW, McIver B, Reading CC, Goellner JR. Percutaneous ethanol injection for treatment of cervical lymph node metastases in patients with papillary thyroid carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 2002;178:699-704.
23. Kim BM, Kim MJ, Kim EK, Park SI, Park CS, Chung WY. Controlling recurrent papillary thyroid carcinoma in the neck by ultrasonography-guided percutaneous ethanol injection. *Eur Radiol* 2008;18:835-842.
24. Mauz PS, Stiegler M, Holderried M, Brosch S. Complications of ultrasound guided percutaneous ethanol injection therapy of the thyroid and parathyroid glands. *Ultraschall Med* 2005;26:142-145.
25. Bernardi S, Dobrinja C, Fabris B, et al. Radiofrequency ablation compared to surgery for the treatment of benign thyroid nodules. *Int J Endocrinol* 2014;2014:934595.
26. Spiezia S, Garberoglio R, Milone F, et al. Thyroid nodules and related symptoms are stably controlled two years after radiofrequency thermal ablation. *Thyroid* 2009;19:219-225.
27. Shin JH, Baek JH, Chung J, et al. Ultrasonography Diagnosis and Imaging-Based Management of Thyroid Nodules: Revised Korean Society of Thyroid Radiology Consensus Statement and Recommendations. *Korean J Radiol* 2016;17:370-395.
28. Ugurlu MU, Uprak K, Akpınar İN, Attaallah W, Yegen C, Gulluoglu BM. Radiofrequency ablation of benign symptomatic thyroid nodules: prospective safety and efficacy study. *World J Surg* 2015;39:961-968.
29. Suh CH, Baek JH, Choi YJ, Lee JH. Efficacy and Safety of Radiofrequency and Ethanol Ablation for Treating Locally Recurrent Thyroid Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thyroid* 2016;26:420-428.
30. Hoyer RC, Riggle GC, Ketcham AS. Laser destruction of experimental tumors: state of the art and protection of personnel. *Am Ind Hyg Assoc J* 1968;29:173-180.
31. Bown SG. Phototherapy of tumors. *World J Surg* 1983;7:700-709.
32. Papini E, Rago T, Gambelunghe G, et al. Long-term efficacy of ultrasound-guided laser ablation for benign solid thyroid nodules. Results of a three-year multicenter prospective randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:3653-3659.
33. de Freitas RMC, Miazaki AP, Tsunemi MH, et al. Laser Ablation of Benign Thyroid Nodules: A Prospective Pilot Study With a Preliminary Analysis of the Employed Energy. *Lasers Surg Med* 2020;52:323-332.
34. Andrioli M, Riganti F, Pacella CM, Valcavi R. Long-term effectiveness of ultrasound-guided laser ablation of hyperfunctioning parathyroid adenomas: present and future perspectives. *AJR Am J Roentgenol* 2012;199:1164-1168.
35. Mauri G, Cova L, Tondolo T, et al. Percutaneous laser ablation of metastatic lymph nodes in the neck from papillary thyroid carcinoma: preliminary results. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:1203-1207.
36. Pacella CM, Mauri G, Achille G, et al. Outcomes and Risk Factors for Complications of Laser Ablation for Thyroid Nodules: A Multicenter Study on 1531 Patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:3903-3910.