



İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

**TİROİD VE PARATİROİD REOPERASYONLARINDA İNTRAOPERATİF
LOKALİZASYON YÖNTEMLERİNİN ETKİN REZEKSİYON ÜZERİNE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. İNANÇ ŞAMİL SARICI

TEZ DANIŞMANI:

Prof. Dr. YASEMİN GİLES ŞENYÜREK

İSTANBUL 2012

ÖNSÖZ

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve becerilerimin gelişmesinde emeği geçen Genel Cerrahi Anabilim Dalı eski Başkanı Prof. Dr. Ali Akyüz'e, Genel Cerrahi Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Selçuk Mercan'a ve değerli hocalarıma teşekkür ederim.

Eğitim sürem boyunca bilgisi, hoşgörüsü ve engin deneyimleriyle her zaman desteğini gördüğüm ve mesleki gelişmeye değerli katkılarda bulunan, tezimi hazırlamamda bilgi ve tecrübelerini paylaşan, yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım Prof. Dr. Yasemin Giles Şenyürek'e teşekkürü borç bilirim.

Çalışmaktan büyük zevk aldığım, her türlü zorluğu paylaştığım asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Yoğun çalışma temposu içinde zaman zaman ihmal ettiğim, desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, eşim Kübra Sarıcı'ya, yaşamım boyunca hep yanımda olan ve bugünlere gelmemi sağlayan sevgili annem Gülşen Sarıcı'ya, babam Eyyup Lutfi Sarıcı'ya teşekkürlerimi sunarım.

KISALTMALAR

PTK: Papiller tiroid kanseri

SBD: Sanral boyun diseksiyonu

US: Ultrasonografi

RGC: Radioguided cerrahi

ROLL: Radioguided okult lezyon lokalizasyonu

İİAB: İnce iğne aspirasyon biyopsisi

RAI: Radyoaktif iyot

HPT: Hiperparatiroidi

MTK: Medüller tiroid kanseri

TSH: Tiroid stimulan hormon

PMK: Papiller mikrokanser

Anti Tg: Anti Tiroglobulin

Tg: Tiroglobulin

Anti TPO: Antitiroid peroksidaz antikoru

T3: Triiyodotreonin

T4: Tetraiyodotreonin

İ: İyot

İ 131: İyot 131

VKP: Vokal kord paralizi

rhTSH: Rekombinant human TSH

TABLÖLAR

Tablo 1.ROLL grubundaki hastalarda önceki girişimler ve reoperasyon endikasyonları

Tablo 2.ROLL grubunda eksize edilen lezyonların özellikleri ve yerleşimi

Tablo 3. ROLL tekniğiyle ile reoperasyon uygulanan nüks papiller kanserli 9 hastada ameliyat öncesi ve sonrası serum Tg düzeyleri

Tablo 4. ROLL tekniğiyle reoperasyon uygulanan nüks HPT 4 hastada ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası (3. hafta) kalsiyum ve parathormon düzeyleri

Tablo 5. US grubundaki hastalarda önceki girişimler ve reoperasyon endikasyonları

Tablo 6: İntraoperatif US grubunda eksize edilen lezyonların özelliği ve yerleşimi

Tablo 7: İntraoperatif US tekniğiyle reoperasyon uygulanan 6 nüks papiller kanserli hastada ameliyat öncesi ve sonrası serum Tg düzeyleri

ŞEKİLLER

Şekil 1. Tiroid kanserinde lenfatik metastaz açısından santral bölgenin anatomisi

Şekil 2. Tiroid kanserinde lenfatik metastaz açısından lateral bölgenin anatomisi

Şekil 3:Ektopik paratiroid adenomlarının yerleşimi

Şekil 4. Paratiroid reoperasyonlarında ameliyat öncesi lokalizasyon algoritması

Şekil 5: İşaretli lezyon alanındaki eksizyon öncesi ve eksizyon sonrası gama sayımı ortalaması

RESİMLER

Resim 1. Anjiografi ile paratiroid adenomunun görüntülenmesi

Resim 2:ROLL tekniğinde US eşliğinde lezyonun radyoizotopla işaretlenmesi

Resim 3:ROLL tekniğinde işaretli lezyon lojunda yüksek radyoaktivite sayımı

Resim 4:ROLL tekniğinde işaretli lezyon eksizyonu sonrası rezeksiyon alanında düşük radyoaktivite sayımı

İÇİNDEKİLER

ÖZET

ABSTRACT

BÖLÜM-I: GİRİŞ

BÖLÜM-II: GENEL BİLGİLER

BÖLÜM-III: GEREÇ VE YÖNTEM

BÖLÜM-IV: BULGULAR

BÖLÜM-V: TARTIŞMA

BÖLÜM-VI: SONUÇ

KAYNAKLAR

ÖZGEÇMİŞ

ÖZET

Giriş: Tiroid ve paratiroid hastalıklarında cerrahi girişim ve adjuvan tedavilere rağmen ilk cerrahi girişimin yetersizliği veya hastalığın seyrine bağlı olarak inatçı veya nüks hastalık nedeniyle tekrar girişimler gerekebilir. Geçirilmiş ameliyatlara bağlı olarak gelişen fibröz dokular arasında nüks lezyonları saptamak ve önemli anatomik yapılara zarar vermeksizin tamamen çıkarmak genellikle teknik olarak zordur. Bu gibi durumlarda ameliyat esnasında kullanılan bazı yöntemler daha etkin ve emniyetli diseksiyona olanak sağlar. Bu yöntemler esas olarak radioguided cerrahi (RGC), intraoperatif ultrasonografi (US), tel ile işaretleme ve boya enjeksiyonudur.

Gereç ve Yöntem: Çalışma kapsamına İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı A servisinde Ocak 2010- Ocak 2011 tarihleri arasında tiroid kanseri veya hiperparatroidi (HPT) nedeniyle reoperatif girişim endikasyonu olan ve boyun US ile hastalığa bağlı patolojik lezyon görüntülenebilen 27 hasta alındı. Tiroid veya paratiroid patolojisi nedeniyle reoperasyon uygulanan hastalar ameliyat esnasında lokalizasyon amacıyla kullanılan yardımcı yöntemlere göre iki gruba ayrılarak incelendi. Ameliyat esnasında radioguided okult lezyon lokalizasyonu(ROLL) uygulanan 17 hasta ROLL grubu, intraoperatif US uygulanan 10 hasta ise US grubu olarak tanımlandı. Her iki grup patolojik lezyonun eksizyon yeterliliği, ameliyat süresi ve ameliyat sonrası morbidite bakımından karşılaştırıldı.

Bulgular: Reoperasyon uygulanan 27 hastanın 20'sinde papiller tiroid kanseri (PTK), 5'inde nüks hiperparatiroidi (HPT) ve 2'sinde ise nüks medüller tiroid kanseri (MTK) nedeniyle reoperasyon yapıldı. ROLL grubunda 17 hastada toplam 27 lezyon işaretlendi. Nüks tiroid kanseri tanısı ile reoperasyon uygulanan 11 hastanın 6'sında lateral, 4'ünde santral ve 1 hastada ise santral ve lateral bölgede lenf gangliyon nüksü saptandı. Eksizyon sonrası lezyon bölgesinde saptanan ortalama gama sayımları eksizyon öncesi değerlere göre anlamlı olarak daha düşük bulundu ($27,617.8 \pm 7833.4$ vs 859 ± 152 , $p < 0.0001$). Ortalama ameliyat süresi 42 ± 3 dakika olarak saptandı. ROLL grubunda tiroid kanserine bağlı lenf gangliyon nükslerinden toplam 21 gangliyon işaretlendi. Bu hastalarda gangliyonun bulunduğu kompartmana yönelik lenf diseksiyonu uygulandığı için toplam 83 gangliyon eksize edildi. Histopatolojik incelemede gangliyonların 34'ünün metastatik olduğu saptandı. Nüks HPT tanısı ile ameliyat edilen dört hastanın 3'ünde paratiroid adenomu, 1'inde ise nüks paratiroid kanseri saptandı. Tamamlayıcı tiroidektomi yapılan iki hastanın her ikisinde de bakiye tiroid dokusunda papiller tiroid kanseri bulundu. ROLL grubunda ameliyat sonrası morbidite saptanmadı. Ameliyat sonrası nüks PTK tanısı ile 9 hastanın tümünde serum Tg düzeylerinde ameliyat öncesine göre anlamlı düşme saptandı (61 ± 20 ng/ml vs 2.3 ± 1.6 ng/ml, $p = 0.0001$). Tamamlayıcı tiroidektomi yapılan bütün hastaların ameliyat sonrası TSH düzeyleri >30 mIU/L ölçüldü. Nüks MTK sebebiyle ameliyat edilen 2 hastadan birinde ameliyat öncesi kalsitonin değeri 232 pg/ml iken ameliyat sonrası 142 pg/ml'e, diğer hastada 30 pg/ml 'den 12 pg/ml' e düştü. Nüks HPT tanısı ile ameliyat edilen 3 hastada ameliyattan sonra 6.ayda kalsiyum ve parathormon normal sınırlarda saptandı.

US grubunda reoperasyon endikasyonu 7 hastada nüks tiroid kanseri, 2'sinde tamamlayıcı tiroidektomi ve bir hastada ise nüks HPT olarak bulundu. Ameliyat öncesi dönemde US ile 10 hastada toplam 16 lezyon saptandı. Bu lezyonlardan 2'si bakiye tiroid dokusu, biri paratiroid adenomu ve 12 si ise lateral veya santral gangliyonlarda tiroid kanseri

nüksü idi. Ortalama ameliyat süresi 40 ± 5 dakika olarak bulundu. US grubunda bir hastada geçici hipoparatiroidi gelişti. Papiller kansere bağlı gangliyon nüksü tanısı ile ameliyat edilen hastalarda histopatolojik incelemede toplam 56 gangliyon saptandı. Bu gangliyonlardan 20 si metastatik idi. Nüks HPT tanısıyla tekrar ameliyat edilen hastanın histopatolojik incelemesinde tanısı paratiroid adenomu saptandı. Nüks PTK tanısı ile ameliyat edilen hastalarda ameliyat sonrası ortalama serum Tg düzeyi ameliyat önceki değere göre anlamlı olarak daha düşük bulundu (73 ± 21 ng/ml vs 3.5 ± 2.5 ng/ml, $p=0.01$). Tamamlayıcı tiroidektomi yapılan bütün hastaların ameliyat sonrası TSH düzeyleri >30 mIU/L ölçüldü. Paratiroid adenomu tanısıyla ameliyat edilen hasta ameliyat sonrası 6. ayda normokalsemik olup serum parathormon düzeyi normal bulundu.

ROLL ve US grubu arasında ameliyat süresi (42 ± 3 dk vs 40 ± 5 dk, $p=0.9$) ve komplikasyon oranı bakımından anlamlı fark saptanmadı ($\%0$ vs $\%10$, $p=0.1$). Eksizyon yeterliliği kriterlerine göre her iki grup karşılaştırıldığında ROLL ve US grubunda tüm hastalarda yeterli eksizyon olduğu saptandı.

Sonuç: Reoperatif boyun girişimlerinde ROLL ve intraoperatif US karşılaştırıldığında, her iki yönteminde düşük morbidite ile etkin eksizyona olanak sağladığı saptanmıştır.

ABSTRACT

Purpose: In the diseases of thyroid and parathyroid, re-operations might be needed due to persistent or relapsing disease. It is generally difficult to excise the relapsing lesions among the fibrosis tissues in reoperations. Radioguided occult lesion localisation (ROLL) and intraoperative ultrasonography (US) may help safe and effective excision in such cases. The aim of this study was to compare the excision efficiency of intraoperative US and ROLL in reoperative cases of thyroid and parathyroid.

Patients and Methods: Twenty-seven patients who were scheduled for reoperative thyroid and parathyroid surgery were included in this study. The indications for reoperation was recurrent thyroid cancer in 18, recurrent hyperparathyroidism (HPT) in 5, and completion thyroidectomy in 4 patients. The patients were classified into two groups according to the use of intraoperative US or ROLL during the operation. ROLL technique was used in 17 (ROLL group) and intraoperative US in 10 (US group) patients. Both groups were compared in terms of excision sufficiency of the pathologic lesion, operative time and morbidity.

Results: In the ROLL group, 27 lesions were marked in 17 patients. The gamma counts detected in the lesion area after excision were found to be significantly lower compared to the values prior to excision ($27,617.8 \pm 7833.4$ vs. 859 ± 152 , $p < 0.0001$). The average operation duration was determined to be 42 ± 3 minutes. In the ROLL group, no morbidity was determined subsequent to the operation. In patients who were reoperated for recurrent papillary thyroid cancer (PTC) postoperative serum Tg levels were significantly lower compared to the preoperative values (61 ± 20 ng/ml vs. 2.3 ± 1.6 ng/ml, $p = 0.0001$). TSH levels of all the patients who underwent completion thyroidectomy was >30 mIU/L. In 1 of the 2

patients operated due to relapsing MTC, the calcitonin value decreased to 142 pg/ml from 232 pg/ml, and decreased from 30 pg/ml to 12 pg/ml in the other. In patients with recurrent HPT, calcium and parathormone levels were normal at the postoperative 6th month.

In the US group, 16 lesions were determined in 10 patients. The mean operative time was found to be 40±5 minutes. In the US group, temporary hyperparathyroidism developed in one patient. The serum Tg level after the operation was found to be significantly lower than the value prior to the operation in patients operated for recurrent PTC (73±21ng/ml vs. 3.5±2.5ng/ml, p=0.01). PostoperativeTSH levels of all the patients with completion thyroidectomy was >30 mIU/L. The patient with recurrent HPT had normal serum calcium and parathormone level at the postoperative 6th month.

Between the ROLL and US group, no significant difference was detected in terms of operation time (42 ±3min vs. 40 ±5min, p=0.9) and complication ratio was detected (0% vs. 10%, p=0.1). When both groups were compared according to the excision sufficiency, it was determined that in both ROLL and US groups, sufficient excision was achieved in all the patients.

Conclusion: In the reoperative thyroid and parathyroid procedures, when ROLL and intraoperative US are compared, it was determined that both methods ensured low morbidity and effective excision.

BÖLÜM-I

GİRİŞ

Total tiroidektomi ve takiben radyoaktif iyod (RAI) ablasyonu tedavisi uygulanmış olmasına rağmen nüks gelişen diferansiye tiroid kanseri (DTK) veya medüller tiroid kanseri (MTK) nedeniyle yapılan reoperatif girişimler veya subtotal tiroidektomiye takiben tiroid kanseri saptanması nedeniyle uygulanan tamamlayıcı tiroidektomi tiroid cerrahisinde en sık reoperasyon endikasyonlarını oluşturmaktadır. Diferansiye tiroid kanserinde total tiroidektomi ve RAI tedavisine rağmen hastanın prognostik faktörlerine bağlı olarak nüks oranı % 10 ile % 45 arasında değişir. En sık nüks gelişen bölgeler ipsilateral santral ve lateral, ve kontralateral lenf gangliyonları ve tiroid yatağıdır. Diferansiye tiroid kanseri nedeniyle tiroidektomi uygulanmış olan hastaların takibinde serum tiroglobulin (Tg) düzeyi ve boyun ultrasonografisi (US)'nin birlikte kullanımı ile nüksler çok yüksek duyarlılıkla saptanmaktadır. Takipte bu iki yöntemin kombine kullanılmasının diğer bir sonucu da palpe edilemeyen okült nükslerin saptanma oranındaki artıştır. Ancak reoperatif girişimlerde nüks tümörlerin, özellikle de palpe edilemeyen okült nüks kitlelerin, kompartman diseksiyonuna uygun şekilde ve yeterli olarak çıkarılması güçtür. Geçirilmiş ameliyatlara bağlı olarak gelişen fibröz dokular arasında nüks lezyonları saptamak ve önemli anatomik yapılara zarar vermeksizin tamamen çıkarmak genellikle teknik olarak zordur. Bu gibi durumlarda bazı yöntemler daha etkin ve emniyetli diseksiyona olanak sağlar. Bu yöntemlerin başında intraoperatif US ve radyoguided okült lezyon lokalizasyonu (ROLL) gelmektedir. Bu iki yöntemin de amacı yapışıklıklar arasında yer alan ve palpe edilemeyen nüksleri tamamen ve çevre önemli yapılara zarar vermeden çıkarmaktır. İntraoperatif US kesi yapılmadan önce

ameliyathanede boyun US yapılarak lezyonun yerleşiminin saptanması, kesi yapıldıktan sonra US probunun kesiden sokularak palpe edilmeyen lezyonun US rehberliğinde çıkarılması esasına dayanır. ROLL tekniğinde ise görüntüleme ile saptanan metastatik lezyonlara US eşliğinde radyoizotopla işaretlenmiş makro agrege albumin (MAA) doğrudan kitlenin içine enjekte edilir. Radyoizotopun MAA ile birlikte verilmesinin amacı radyoizotopun doku içinde yayılmasını önlemek ve sadece kitlenin içinde izole olarak kalmasını sağlamaktır. Doğrudan kitle içine verilen radyoizotop intraoperatif gamma-probe ile saptanarak lezyon rezeke edilir. Her iki teknikte de ortak nokta palpe edilmeyen nükslerin ameliyatta saptanmasına olanak sağlamasıdır. ROLL tekniğinde enjeksiyon bölgesinde ve 30 cm mesafede ölçülen radyasyon dozları sırasıyla 7 ± 2 and 0.4 ± 0.2 milliroentgen (mR)/saat olup hasta ve cerrahın maruz kaldığı radyasyon dozu genel populasyon için önerilen yıllık radyasyon sınırı olan 50 mSv'nin çok altında kalmaktadır.

Kliniğimizde palpe edilmeyen tiroid kanseri nükslerinde veya paratiroid ameliyatlarında sonra nüks hiperparatiroidide ROLL tekniği ve intraoperatif US kullanılmaktadır. Bu çalışmanın amacı tiroid kanseri veya hiperparatiroidi nedeniyle yapılan reoperatif boyun girişimlerinde ROLL tekniği ve intraoperatif US ile rezeksiyon sonuçlarını araştırmaktır.

BÖLÜM-II

GENEL BİLGİLER

Tiroid ve paratiroid hastalıklarında cerrahi girişim ve adjuvan tedavilere rağmen ilk cerrahi girişimin yetersizliği veya hastalığın seyrine bağlı olarak inatçı veya nüks hastalık nedeniyle tekrar girişimler gerekmektedir. Daha önce boyun bölgesinde ameliyat uygulanan hastalarda tekrar uygulanan cerrahi girişimlerde yapışıklıklar nedeniyle komplikasyon riski yüksektir. İnatçı veya nüks hastalık nedeniyle reoperasyon gereken hastalarda hayati yapılara zarar vermeden patolojik dokunun etkin eksizyonu teknik olarak güçlük gösterir. Bu nedenle boyun bölgesindeki reoperasyonlarda komplikasyon oranını azaltmak ve yeterli eksizyon sağlamak için nüks hastalığın tipine bağlı ameliyat öncesi yaklaşımda dikkat edilmesi gereken bazı noktalar ve ayrıca ameliyat esnasında kullanılan bazı yardımcı teknikler vardır. Yardımcı intaroperatif tekniklerden en yaygın kullanılanlar radio-guided cerrahi (RGC) ve intraoperatif ultrasonografi (US)'dir.

TİROİD HASTALIKLARINDA REOPERASYON ENDİKASYONLARI VE YAKLAŞIM

Total tiroidektomi ve takiben RAI ablasyonu tedavisi uygulanmış olmasına rağmen nüks gelişen DTK veya MTK nedeniyle yapılan reoperatif girişimler veya subtotal tiroidektomiye takiben tiroid kanseri saptanması nedeniyle uygulanan tamamlayıcı tiroidektomi tiroid cerrahisinde en sık reoperasyon endikasyonlarını oluşturmaktadır.

Tiroid kanserinde primer cerrahi girişim ve adjuvan tedavilerden sonra bölgesel veya uzak metastaz şeklinde nüks gelişebilir. Bölgesel nüksler en sık bölgesel lenf gangliyonları veya tiroid yatağında görülür. Diferansiye tiroid kanserinde total tiroidektomi ve RAI ablasyon tedavisine rağmen hastanın prognostik faktörlerine bağlı olarak 10 yıl içerisinde lokal nüks görülme oranı % 5 ile % 30 arasında değişir (1,2). Diferansiye kanserlerden papiller tiroid kanseri (PTK)'da bölgesel nüks görülme oranı foliküler tiroid kanseri (FTK)'ne göre daha yüksektir (3,4). Papiller kanser ön planda lenfatik metastaz yaptığı için bölgesel lenf gangliyonlarını tutma eğilimi gösterir. Dolayısı ile PTK'ya bağlı nüksler sıklıkla bölgesel lenf

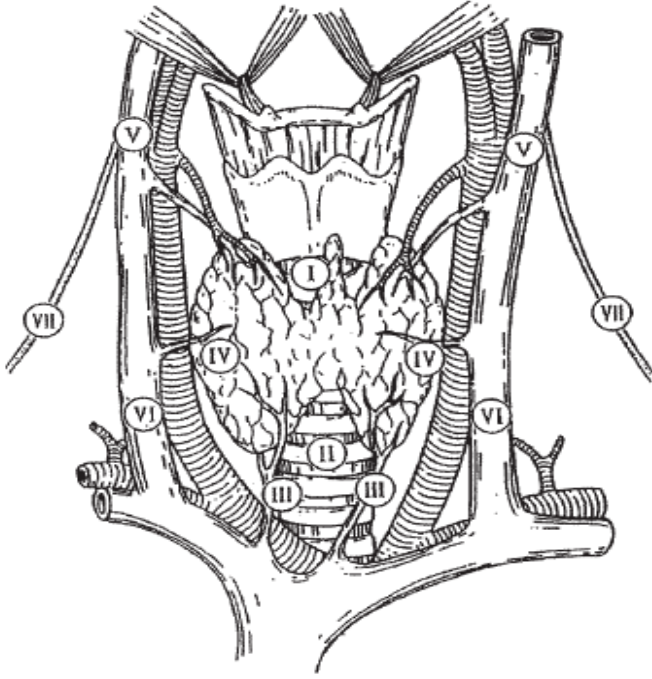
gangliyonlarında gelişir. Oysa FTK hematojen yayılım gösterdiği için bölgesel lenf gangliyonlarını tutma sıklığı PTK'ya göre çok daha az olup uzak metastaz yapma eğilimi daha fazladır. Diferansiye tiroid kanserlerinde bölgesel nüks açısından tümör veya hastaya bağlı bazı prognostik risk faktörleri vardır.

DİFERANSİYE TİROİD KANSERİNDE BÖLGESEL NÜKS AÇISINDAN PROGNOSTİK RİSK FAKTÖRLERİ

Diferansiye tiroid kanseri tanısı ile cerrahi girişim ve RAI ablasyon tedavisi uygulanan hastalarda bölgesel nüks gelişiminde rol oynayan en önemli parametreler tanı anında lenfatik metastaz varlığı, tümörün agresif tip olup lokal invazyon göstermesi, erkek cinsi, ileri yaş ve yetersiz cerrahi girişimdir (5).

Tanı anında bölgesel lenf gangliyon metastazı:

Diferansiye tiroid kanserlerinden özellikle PTK'nın en tipik özelliği bölgesel lenf gangliyonlarına metastaz yapma eğilim olup PTK'lı hastaların %20 ile %90'ında bölgesel lenf gangliyonlarında metastaz saptanır (6-10). Foliküler kanserde ise tanı anında bölgesel lenf gangliyon tutulumu yaklaşık % 5 civarındadır. Tiroid kanserinde lenf gangliyonu metastazının yerleşimini tanımlamak için boyunda santral ve lateral bölge olmak üzere iki esas bölge tanımlanmıştır. Santral bölge yukarıda hyoid kemik, aşağıda jugulum ve lateralde karotis arterler arasında yer alan kısım olup kendi içinde farklı bölgelere ayrılır(Şekil 1).

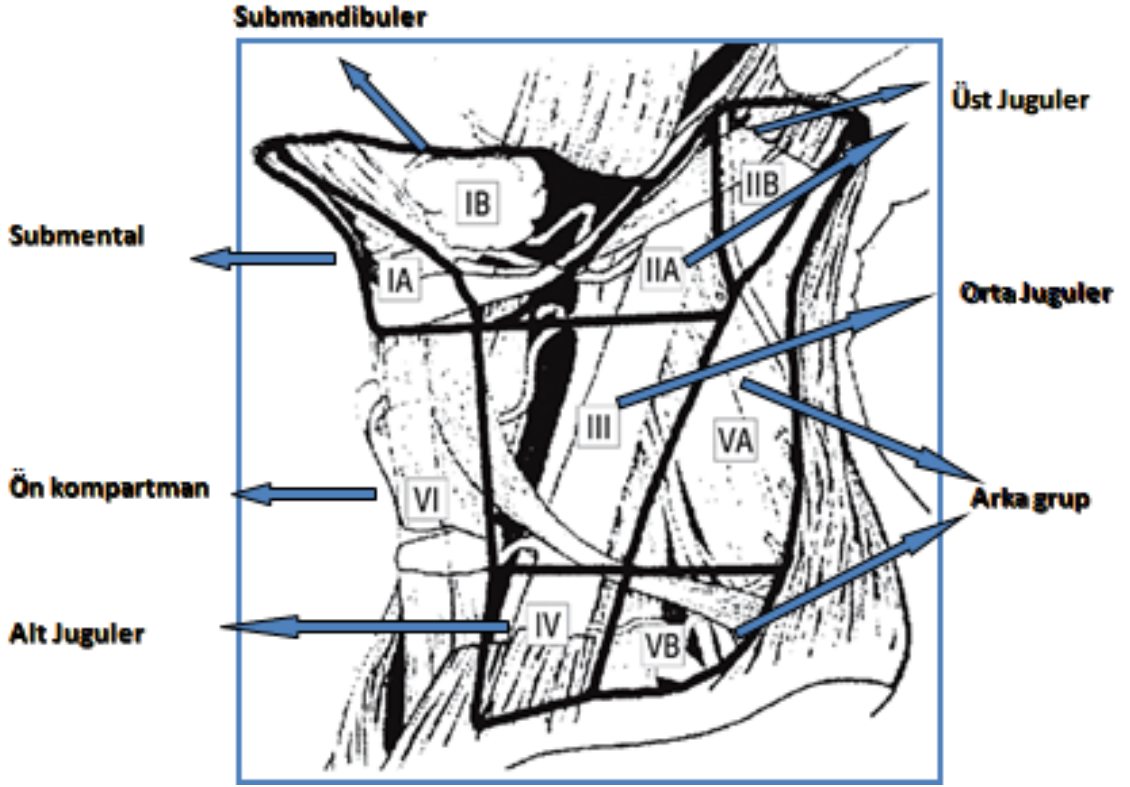


Şekil 1. Tiroid kanserinde lenfatik metastaz açısından santral bölgenin anatomisi

I.Prelarengeal lenf nodları; II.Pretrakeal lenf nodları; III.Paratrakeal lenf nodları; IV.Paraglandular lenf nodları; V.Üst derin servikal lenf nodları; VI.Alt derin servikal lenf nodları; VII.Derin lateral servikal lenf nodları

Santral bölgede en sık metastaz gelişen yer ipsilateral santral bölge metastaz oranı tümörün T evresine göre artmak kaydıyla %14 ile % 45 arasında, kontralateral santral bölgeye ise % 7 ile % 18 arasında değişen oranlarda saptanmıştır (11). Proflaktik amaçlı santral boyun diseksiyonu (SBD) yapılan hastaların yaklaşık % 45’inde , terapötik diseksiyon yapılanların ise % 79’unda santral lenf gangliyonu metastazı saptanmaktadır(12). Santral bölgede en sık metastaz saptanan bölgeler paratrakeal ve pretrakeal lenf gangliyonlarıdır (13-16).

Diferansiye tiroid kanserinde lateral servikal bölge lenf metastazlarını tanımlamak açısından esas olarak 5 bölgeye ayrılır (Şekil 2).



Şekil 2. Tiroid kanserinde lenfatik metastaz açısından lateral bölgenin anatomisi

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 bölgedir (13,16,17).

Bazı çalışmalarda lateral bölge lenfatik tutulumunda tümör yerleşiminin de rol oynadığı ve lateral lenfatik metastaz olan hastaların yaklaşık % 80'inde tümörün üst polde yerleşmiş olduğu vurgulanmıştır (18).

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 (19-22).

Diferansiye tiroid kanserinde ilk tanı anında lenf gangliyon metastazı olması bölgesel nüks oranını arttıran, ayrıca 45 yaş üstü hastalarda sağkalımı olumsuz etkileyen bir faktördür (23).

Tümörün histolojik tipi ve histopatolojik özellikler:

Papiller kanserin histolojik olarak klasik varyant dışında foliküler, onkositik, yüksek silendirik hücreli(tall-cell), insüler, solid, prizmatik (kolumnar) hücreli, berrak hücreli, diffüz sklerozan tip gibi alt grupları mevcuttur. Klasik ve foliküler varyant dışındaki alt grupların klinik seyri daha agresif olup lokal nüks oranı daha yüksektir.

Tümör çapı DTK'de önemli bir prognostik faktördür. Tümör çapı arttıkça bölgesel lenf gangliyonlarında metastaz ve uzak metastaz riski artar ve hastalıklı sağkalım oranları azalır. Çapı >2 cm PTK'larda lateral servikal lenf gangliyon metastaz oranı daha küçük tümörlere göre iki kat daha fazla bulunmuştur (5). Proflaktik lateral lenf diseksiyonu uygulanan PTK'lı hastalarda lateral lenfatik metastaz oranı çapı <2cm tümörlerde %40 iken, daha büyük tümörlerde bu oran yaklaşık % 80 saptanmıştır (5).

Papiller tiroid kanserli hastalarda tümörün tiroid dışındaki çevre dokuda makroskopik invazyon yapmış olması prognozu olumsuz etkileyen en önemli faktörlerden biridir. Tiroid dışı makroskopik invazyon olan hastalarda olmayanlara göre lokal nüks oranı (%48 vs %9) ve mortalite oranı (%71 vs %13) anlamlı olarak daha yüksektir (24). Genel olarak DTK'de nüks riskini arttıran tümöre ait özellikler büyük tümör çapı, agresif histolojik alt grup, histopatolojik olarak yumuşak doku invazyonu, damar invazyonu ve bölgesel lenf gangliyon metastazı olarak özetlenebilir. Hastanın yaşı ve cinsi de nüks riski bakımından önem taşıyan parametrelerdir.

Yaş ve cins:

Tanı anında hastanın 45 yaş üzeri ve özellikle daha ileri yaş grubunda (>60 yaş) olması durumunda genç hastalara göre prognoz daha kötüdür (25,26). Aynı şekilde tanı anında 20 yaşından daha genç olanlarda da tanı sırasında bölgesel ve uzak metastaz olma riski daha yüksek olup klinik seyir daha agresiftir. Ancak çocuklarda tanı anında ileri evre hastalık olasılığı daha fazla olmasına rağmen sağkalım oranı genellikle iyidir. Bu grup hastalarda en iyi prognostik faktör RAI tedavisine olan yanıttır. Ancak bu grubun istisnası 10 yaşından küçük çocuklar olup bunlarda hastalık çok daha hızlı seyrlidir ve mortalitesi yüksektir (27). Çeşitli çalışmalarda erkek cinsin kötü bir prognostik faktör olduğu saptanmıştır. Tiroid dışı dokulara invazyon, bölgesel lenf gangliyon metastazı ve uzak metastaz erkeklerde kadınlara göre belirgin şekilde daha sık görülür.(28). Özellikle 55 yaş üzeri erkek hastalarda kadınlara göre lokal nüks oranı daha yüksek olup sağkalım oranı ise daha düşüktür.

Cerrahi girişimin genişliği:

Papiller tiroid kanserinde ilk ameliyatta küratif cerrahi girişim yapılması lokal nüks ve sağkalım oranının etkileyen önemli bir faktördür. Ameliyat sonrası geride makroskopik metastatik lenf nodu bırakılması en sık nüks veya inatçı hastalık sebeplerinden biridir. Çapı 1 cm'den büyük PTK'lı hastalarda total veya totale yakın tiroidektomi uygulanması daha sınırlı rezeksiyonlara göre lokal nüks oranını, yüksek riskli hasta grubunda ise hastalığa bağlı mortaliteyi azaltır (29). Çapı > 1cm DTK'de lobektomi veya subtotal tiroidektomi uygulanması halinde lokal nüks riski artar. Diferansiye tiroid kanserinde santral ve lateral lenf gangliyonlarında metastaz olması halinde terapötik amaçlı santral ve lateral lenf diseksiyonu uygulanmalıdır. Ancak klinik olarak metastaz saptanmayan hastalarda proflaktik amaçlı lateral servikal lenf gangliyonu diseksiyonunun primer tedavide yeri yoktur. Lokal nüks oranını azaltmak amacıyla profaktik SBD uygulanması ise çok tartışmalı olup bu girişimin lokal nüks oranını azalttığını gösteren prospektif kontrollü çalışmalar yoktur.

DİFERANSİYE TİROİD KANSERİNDE PROGNOZ TAHMİNİ AÇISINDAN EVRELEME SİSTEMLERİ

Diferansiye tiroid kanserlerinde prognozu tahmin etmek için çeşitli evreleme sistemleri oluşturulmuştur(10,30-32).

- **TNM** (tümör boyutu, ganglion metastazı, uzak metastaz)
- **AMES** (yaş, uzak metastaz, tiroid dışı yayılım, tümör boyutu)
- **AGES** (yaş, grade, tiroid dışı yayılım, tümör boyutu)
- **MACIS** (metastaz, yaş, ilk ameliyatın küratif olması, invazyon, tümör boyutu).

Bu evreleme sistemlerinin hepsinin uygulandığı 1225 farklılaşmış tiroid karsinomlu hasta grubunda, TNM sınıflamasının farklı sağkalım eğrilerini belirlemede en iyi sistem olduğu gösterilmiştir (33).

TNM Sınıflaması

Primer Tümör (T)

Tx Primer tümör değerlendirilemiyor

T0 Primer tümöre ait kanıt yok

T1 Tiroid ile sınırlı en büyük çapı 2 cm ve altı tümör

T1a Tiroid ile sınırlı 1 cm ve altı tümör

T1b Tiroid ile sınırlı 1 cm üstü, 2 cm ve altı tümör

T2 Tiroid ile sınırlı 2 cm üstü, 4 cm ve altı tümör

T3 Tiroid ile sınırlı 4 cm ve üzeri tümör veya minimal tiroid dışı yayılım (sternotiroid kasa veya peritiroid yumuşak dokuya)

T4a Herhangi bir boyuttaki tümörün tiroid kapsül dışına çıkarak subkutan yumuşak dokuya, larinkse, trakeaya, özofagusu veya rekürren larengeal sinire yayılım

T4b Tümörün prevertebral fasyaya yayılımı, karotid arter/mediastinal damarları kapaması

Tüm anaplastik tümörler T4 olarak kabul edilir.

T4a İntratiroidal anaplastik karsinom

T4b Belirgin tiroid dışı yayılımla anaplastik karsinom

Bölgesel Lenf Nodları (N)

Nx Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor

No Bölgesel lenf nodlarında metastaz yok

N1 Bölgesel lenf nodlarında metastaz var

N1a Level VI'da metastaz (pretrakeal, paratrakeal, prelaringeal/Delfian lenf nodları)

N1b Unilateral, bilateral, kontralateral servikal (Level I, II, III, IV veya V) veya retrofarengeal veya üst mediastinal (Level VII) lenf nodlarına metastaz

Uzak Metastaz (M)

Mo Uzak metastaz yok

M1 Uzak metastaz var

Diferansiye Tiroid Kanserinde TNM sınıflamasına göre evreleme

	45 yaş altı	45 yaş üzeri
EVRE I	Herhangi T, Herhangi N, M0	T1, N0, M0
EVRE II	Herhangi T, Herhangi N, M1	T2, N0, M0
EVRE III	---	T3, N0, M0 T1, N1a, M0 T2, N1a, M0 T3, N1a, M0
EVRE IVA	---	T4a, N0, M0 T4a, N1a, M0 T1, N1b, M0 T2, N1b, M0 T3, N1b, N0 T4a, N1b, M0
EVRE IVB	---	T4b, Herhangi N, M0
EVRE IVC	---	Herhangi T, Herhangi N, M1

ATA kılavuzuna göre nüks riskini değerlendirmek için üç seviyeli sınıflandırma kullanılabilir;

Düşük riskli hastalar

- 1- Lokal ya da uzak metastaz yok
- 2- Tümör makroskopik olarak tam çıkarılmış
- 3- Çevre dokuda tümör invazyonu yok
- 4- Tümör kötü prognoz işareti olan histolojik alt gruplardan (yüksek silendirik hücreli, insüler, kolumnar hücreli, solid, az diferansiye) değil ve vasküler invazyon yok
- 5- Cerrahi sonrası ilk tüm vücut RAİ taramasında tiroid yatağında tutulumun olmaması.

Orta riskli hastalar

- 1- İlk cerrahide tiroid dışı yumuşak dokulara mikroskopik invazyon varlığı
- 2- Servikal lenf ganglionu metastazı veya remnant ablasyonu amacı ile verilen radyoaktif iyot sonrası yapılan taramada tiroid yatağında tutulum
- 3- Kötü prognoz işareti olan histolojiye sahip tümörler ya da vasküler invazyon varlığı

Yüksek riskli hastalar

- 1- Makroskopik tümör invazyonu
- 2- Tümör rezeksiyonunun inkomplet olması
- 3- Uzak metastaz
- 4- Serum tiroglobulin (Tg) düzeylerinin, tedavi dozunda radyoaktif iyot verilmesi sonrasında tespit edilen tutulumu göre beklenmedik şekilde yüksek bulunması.

MEDÜLLER TİROİD KANSERİNDE BÖLGESEL NÜKS AÇISINDAN RİSK FAKTÖRLERİ

Medüller tiroid kanseri tiroid kanserlerinin yaklaşık % 5-%10'nunu oluşturur. Olguların % 75'i sporadik olup, % 25'i hereditör tiptir (34). Medüller tiroid kanserinde tanı anında bölgesel lenf gangliyon metastazı oranı yüksek olup hastaların %42-%52'sinde tanı anında palpable metastatik lenf gangliyonları vardır. Medüller kanserli hastaların yaklaşık %80'inde santral bölgede, %70'inde ipsilateral lateral ve % 50'sinde ise kontralateral lateral bölgede lenf gangliyon metastazı vardır (35,36). Medüller kanserde lenf gangliyon metastazı tümör çapından daha önemli bir prognostik faktör olup tanı anında lenf gangliyon metastazı varlığı lokal nüks riskini arttıran en önemli faktördür. Primer cerrahi girişimde yetersiz lenf gangliyon diseksiyonu da lokal nüks oranını arttırır. Medüller kanserli hastalarda 10 yıllık sağkalım oranları %60-%80 arasında değişir (37). Lenf gangliyon metastazı dışında diğer önemli kötü prognostik faktörler uzak metastaz ve ameliyat sonrası yüksek kalan serum kalsitonin düzeyidir. Medüller kanserli hastalarda klinik ve radyolojik olarak lenf gangliyon metastazı şüphesi olmasa dahi total tiroidektomi ile birlikte profilaktik SBD uygulamak gerekir (38). Profilaktik amaçlı lateral servikal lenf diseksiyonu ise tartışmalı olmakla birlikte bazı gruplar tarafından önerilmektedir (35-37). Medüller kanserde cerrahi tedaviden sonra nüks veya inatçı hastalık oranı yüksek olup yaklaşık % 50'dir (39). Nüks veya inatçı MTK'da en önemli tedavi seçeneği cerrahi olarak tümör odaklarının eksizyonudur. Çünkü DTK'da çok etkin bir adjuvan tedavi olan RAI ablasyonu MTK'da etkisizdir (39).

TAMAMLAYICI TİROİDEKTOMİ

Subtotal tiroidektomi uygulanmış olan bir hastada ameliyattan sonra histopatolojik incelemede RAI ablasyonu gerektiren DTK veya MTK saptandığında bakiye dokunun

çıkarılması gerekir. Çünkü DTK'de RAI ablasyon tedavisinin başarılı olması için serum tiroid stimulan hormon (TSH) düzeyinin 30 mIU/L' nin üzerinde olması ve bakiye tiroid dokusu bulunmaması veya minimal doku olması gerekir. Ameliyat sonrası RAI ablasyon tedavisinin amacı bakiye tiroid dokusunun ablasyonu olmayıp boyunda olması muhtemel okült DTK metastazlarını yoketmektir. Eğer, ilk ameliyattan sonra tiroide ait bakiye doku fazla ise RAI bu dokuda yoğunlaşarak esas tedavi işlevini yerine getiremez (40). İlk ameliyatı tek taraflı lobektomi olan hastalarda karşı loba dokunulmadığı için tamamlayıcı tiroidektomi teknik olarak sorun çıkarmaz. Ancak ilk ameliyatta bilateral eksplorasyon yapılan hastalarda bakiye dokunun çıkarılması oluşan skatris dokusu nedeniyle güçlük arzeder ve bu ameliyatlarda komplikasyon riski artar.

TİROİD KANSERİNDE NÜKS PARAMETRELERİ VE NÜKS AÇISINDAN GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

A. BİYOKİMYASAL PARAMETRELER

Serum Tg düzeyi:

Total tiroidektomi ve RAI ablasyon sonrası serum Tg değerleri DTK'nın takibinde nükslerin saptanması bakımından en duyarlı biyokimyasal parametredir. Periferik kandaki Tg tiroid foliküler hücrelerine spesifik bir ürün olup tiroid bezi olmayan bir hastada serum Tg değerinin yükselme eğiliminde olması nüks DTK açısından çok spesifik bir göstergedir (41). Tiroglobulinin oluşumu TSH bağımlıdır. Bu nedenle tiroid hormonu replasman tedavisi kesildiği zaman veya rekombinan TSH uyarısı altında serum Tg düzeyi yükselir. Diferansiye tiroid kanserinde tiroidektomi ve RAI ablasyonundan sonra uyarılmış Tg düzeyi <0.5ng/ml olması %98 oranında takipte nüks olmayacağını göstergesidir (42). Han ve ark., takip esnasında uyarılmış Tg düzeyi ≥ 1 ng/ml olan DTK'lı hastalarda nüks gelişme oranını Tg düzeyi <1ng/ml olan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğunu saptamıştır (43). Uyarılmış Tg düzeyinin <1ng/ml olması biyokimyasal remisyon olarak tanımlanmaktadır. Güncel kılavuzda (ATA) nüks tümör açısından cut off değer olarak uyarılmış serum Tg düzeyi 2ng/ml olarak kabul edilmektedir. Serum Tg düzeyi ile nüks takibinde çok duyarlı bir parametre olduğu halde bu parametre ile takipte bazı sorunlar olabilir. Tiroidektomi ve RAI ablasyon tedavisinden sonra serum Tg düzeyi belli bir düzeyin altına düşmeyebilir (44). Bu şekilde belli seviyede ancak stabilolan serum Tg düzeyi her zaman nüks ile ilişkili değildir. Buna karşın, serum Tg düzeyinin düşük olması da her zaman DTK bakımından hastalıksız bir

durumun göstergesi olmayabilir. Kötü diferansiye foliküler hücre kaynaklı tümörlerin bir kısmında Tg sentezi olmaz ve nüks olsa bile serum Tg düzeyi yükselmeyebilir (45). Ayrıca hastaların yaklaşık %20'sinde otoimmün tiroiditlere bağlı olarak serum anti-tiroglobulin (Anti-Tg) düzeyi yüksek olabilir. Serumda Anti-Tg yüksekliği Tg ölçümünde hata oluşmasına neden olur ve serum Tg düzeyi yanlış olarak yüksek veya düşük çıkabilir.

Serum kalsitonin ve karsino embriyojenik anjijen düzeyi :

Kalsitonin MTK açısından en özgül ve duyarlı tümör belirteçidir (46). Kalsitonin 32 aminoasitli polipeptid bir hormon olup hemen hemen tamamı tiroid parafoliküler C hücreleri tarafından üretilir. Kalsitonin için normal kan değerleri 10 pg/ml nin altındadır. Kalsitoninin üretilmesi ve salgılanması ekstrasellüler kalsiyum konsantrasyonu ile düzenlenir. Pentagastrin, beta adrenerjik agonistler, büyüme hormonu ve gastrointestinal peptidler de kalsitoninin C hücrelerinden salgılanmasını uyarabilir (47). Yüksek bazal serum kalsitonin değerleri MTK için tanı koydurucudur. Bununla birlikte bazı fizyolojik ve patolojik durumlarda da kalsitonin yükselebilir. Kalsium glukonat veya pentagastrin enjeksiyonundan sonra yapılan ölçümlerde 100 pg/ml nin üzerindeki değerler MTK için tanısaldır. C hücre hiperplazisi, hashimoto tiroiditi ve diğer bazı nöroendokrin tümörlerde bu artış iki kattan fazla değildir (48). Serum karsino-embriyojenik antijen (CEA) genellikle MTK diffüz olduğunda veya uzak metastaz bulunduğu yükselir. Serum CEA düzeyi pentagastrin ile uyarılmaz. Hastalığın takibi esnasında MTK'da ilerleme varsa yükselir ve CEA yükselmesi kötü bir prognostik bulgudur. Medüller tiroid kanserinde ameliyat sonrası serum kalsitonin veya CEA düzeyinin yükselme eğiliminde olması nüks göstergesidir.

B. GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

Ultrasonografi :

Tiroid kanserinde primer cerrahi tedavi sonrası nüks takibi açısından en önemli görüntüleme yöntemi yüksek rezolüsyonlu cihaz ile yapılan boyun US'dir. Tiroidektomiden önce patolojik santral lenf gangliyonlarını saptamak bakımından US'nin duyarlılığı düşük olmakla birlikte tiroidektomi sonrası santral bölgedeki lokal nüksler saptamak açısından duyarlılığı yüksektir (49). Sonografide anormal olarak değerlendirilen lenf gangliyonu veya dokudan US eşliğinde iğne aspirasyon biopsisi (İİAB) veya US eşliğinde yapılan aspirattan Tg tayini yapılarak metastaz varlığı doğrulanır.

Radyoaktif iyot (I-131) sintigrafisi:

I-131 ile tüm vücut sintigrafisi, süpresyon tedavisi ya da TSH uyarısı altında Tg degerinde yükseklik saptanan hastalarda yüksekliğe neden olabilecek tümör dokusunu göstermek için kullanılır. Diferansiye tiroid kanserinde nüks hastalığın gösterilmesinde duyarlılığı %50-90, özgüllüğü %80- 100'dür (50). İşlem için tiroid hormonu replasman tedavisi 4-6 hafta kesilerek hasta hipotiroid hale gelmeli,ve1-2 hafta düşük iyotlu diyet alınmalıdır. İyot kullanılan tıbbi uygulamalardan uzak durulmalı ve serum TSH düzeyi >30 mU/L olmalıdır. Serum TSH düzeyi replasman tedavisi kesilmeden rekombinan TSH enjeksiyonu ile de yükseltilebilir. Verilen I-131 dozu 1-10 mCi arasında değişir. Düşük doz I-131 ile tüm vücut sintigrafisinin duyarlılığı %40-80, özgüllüğü %90-100 arasındadır (51). Bakiye tiroid dokusu varlığında metastatik lezyonlar sintigrafide görülmez. Total veya totale yakın tiroidektomiden sonra verilen ablasyon dozu ile tiroid kalıntısı ortadan kaldırıldıktan 6 ay sonra yapılacak I-131 sintigrafisimetastatik lezyonu göstermek bakımından daha duyarlıdır (52). Serum Tg ölçümü ve RAI taraması birbirini tamamlayıcı yöntemler olarak değerlendirilmelidir. İyi diferansiye tiroid kanserlerinin postoperatif takibinde, özellikle Tg seviyesi yüksek olup I-131 sintigrafisi negatif olan hastalarda, hastalığın lokalize edilmesinde ¹⁸-fluoro-2-deoxyglucose (¹⁸ F-FDG) ve Tc-99m-metoksi izobutil izonitril (Tc-99m-MIBI) önemli rol oynamaktadır.

¹⁸F-FDG pozitron emisyon tomografisi:

¹⁸ F-FDG pozitron emisyon tomografisi (¹⁸ F-FDG PET) tiroidektomi ve ablasyon tedavisini takiben Tg degeri >10 ng/ml olup I-131 ile tüm vücut sintigrafisindeyüksekliği açıklayabilecek bulgu saptanmadığında yapılır (53). Enjeksiyon sırasında hastanın aç olması, diyabetik ise kan sekerinin regüle olması gerekir. Serum TSH düzeyi yüksek olan hastalarda ötiroid olanlara göre ¹⁸ F-FDG PET ile daha iyi sonuç alınır. Tümörün diferansiasyonu kötüleştikçe ¹⁸ F-FDG PET'in duyarlılığı ve özgüllüğü artar. Tümör tipi ile¹⁸ F-FDG PET'in duyarlılığı değişkenlik gösterir. Duyarlılık, PTK'da %73, FTK'da %78 ve Hürthle hücreli tiroid kanserinde ise %85 olarak saptanmıştır (54). Genel olarak¹⁸ F-FDG PET'in duyarlılığı %70 ile %100, özgüllüğü ise %75ile %95 arasında değişir.I-131 ile tarama sonuçları negatif hastalarda duyarlılığı %70-85, özgüllüğü %75-90'dır (54,55). Kalsitonin yüksekliği olan MTK'lı hastalarda nüks taraması bakımından¹⁸ F-FDG PETönemli yer teşkil etmektedir. Kalsitonin yüksekliği bulunan MTK'lı hastalarda farklı görüntüleme yöntemleri karşılaştırılarak yapılan çalışmalarda ¹⁸F-FDG PET'in duyarlılığı %78, özgüllüğü %79 olarak bulunmuştur (54,55).

Tc-99m-metoksi izobutil izonitril :

Serum Tg değeri yükselen DTK'lı hastalarda I-131 ile yapılan tüm vücut sintigrafisi negatif ise nüks kitleyi saptamak için Tc-99m-MIBI ile tüm vücut taraması uygulanabilir. Tc-99m-MIBI'nin uptake'i kan akımı ve mitokondrial konsantrasyon ile orantılıdır. Önemli bir avantajı tiroid hormon ile baskılayıcı tedavi altındaki hastalarda tarama yapılabilmesidir. Duyarlılığı %60-90, özgüllüğü ise %90-100 arasındadır. Özellikle lenf gangliyonu metastazlarını tanımlamada önemli katkı sağlar. Bakiye dokuyu göstermek veya akciğer metastazlarını saptamak bakımından değeri daha sınırlıdır (51).

Talyum-201 klorid:

Serum Tg değeri yükselen hastalarda I-131 ile yapılan tüm vücut sintigrafisi yeterli bilgi vermediği durumlarda uygulanması düşünülebilir. Nüks hastalık tanısında duyarlılığı %45-60 özgüllüğü ise %80-95 arasındadır. Bakiye tiroid dokusunu saptamak açısından duyarlılığı düşük olmakla birlikte PTK'nın lenf gangliyon metastazları ve mikronodüler akciğer metastazlarını tanımlamak bakımından dahayüksek duyarlılığa sahiptir (51).

Tc-99m(V)-Dimerkaptosüksinik Asit :

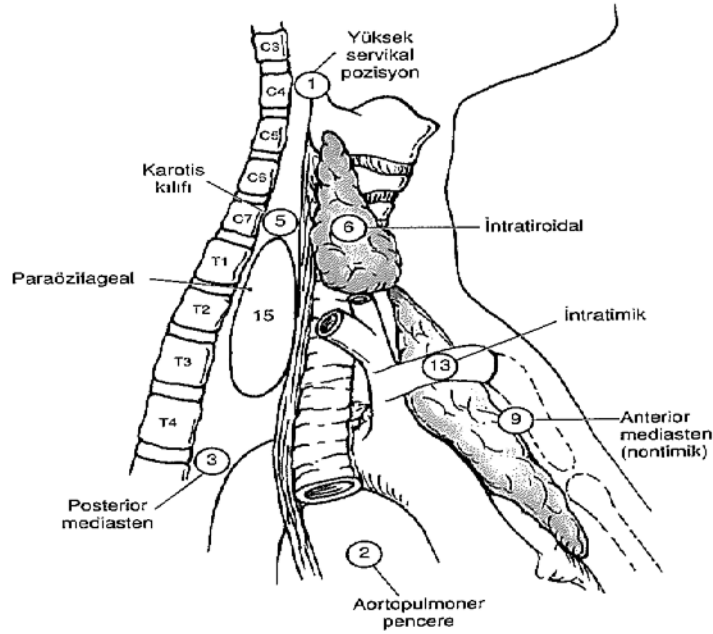
Tc-99m(V)-Dimerkaptosüksinik Asit (DMSA) başlangıçta genel tümör görüntüleme ajanı olarak bulunmuş, fakat daha sonra MTK'da lokal nüks veya uzak metastazları göstermek için yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Primer ve nüks MTK'lı hastalarda duyarlılığı %50 ile %80 arasında değişir (56).

Oktreotid Sintigrafisi:

Medüller tiroid kanseri nöroendokrin tümör olup %30-50 oranında somatostatin reseptörü içerir. Bu nedenle Indium-111 ile oktreotid sintigrafisi kalsitonin ve CEA düzeyi yüksek olan nüks MTK'lı hastalarda nüksü saptamak için kullanılmaktadır. Duyarlılığı %65 civarındadır (57,58).

PARATİROİD HASTALIKLARINDA REOPERASYON ENDİKASYONLARI VE YAKLAŞIM

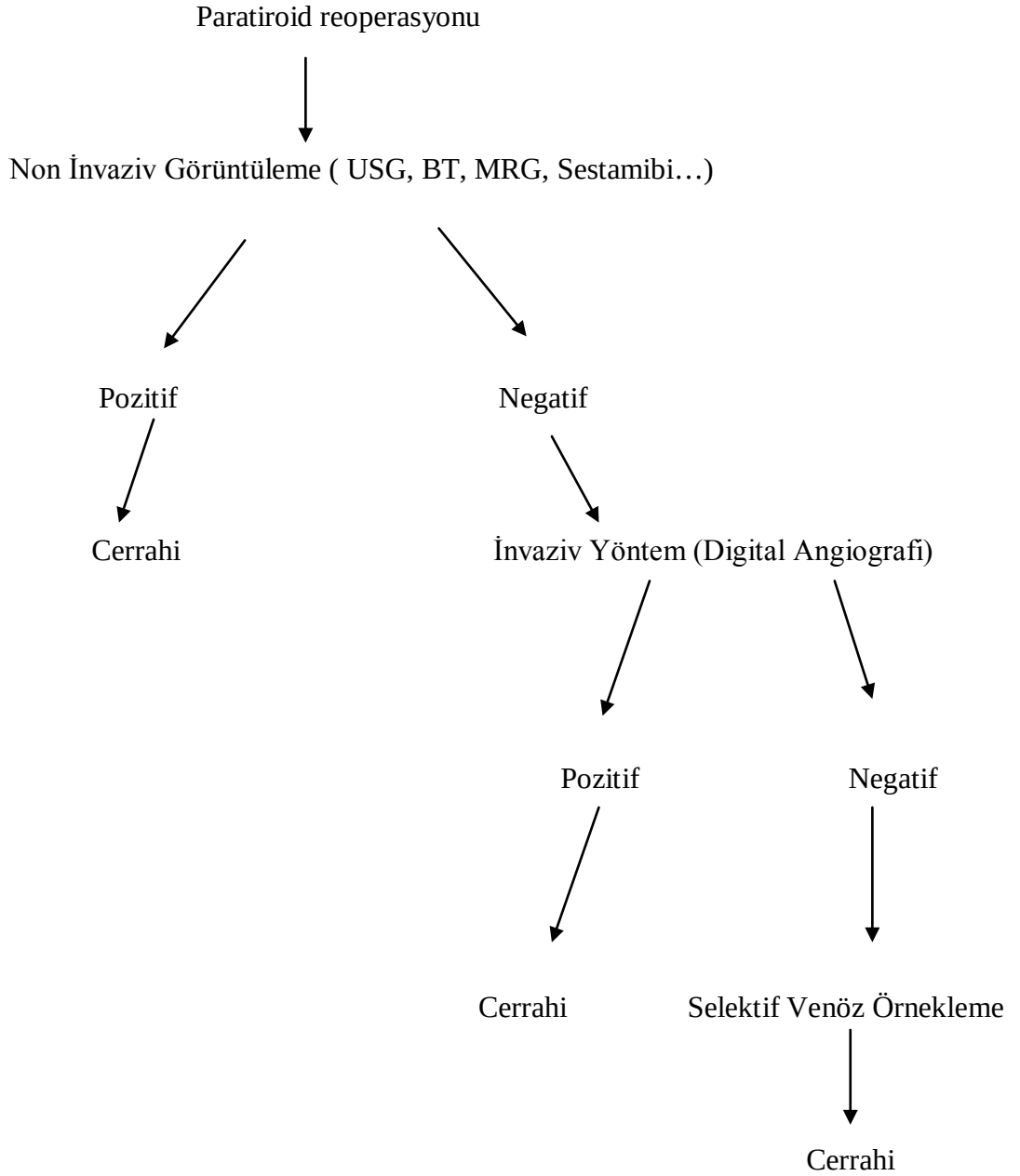
Paratiroid cerrahisinde ise reoperasyon nedenleri inatçı veya nüks hiperparatiroidi (HPT)'dir. İnatçı HPT paratiroidektomiden sonra düzelmeyen hiperkalsemi olarak, nüks HPT ise en az 6 aylık biyokimyasal olarak belgelenmiş bir normokalsemi döneminden sonra HPT gelişmesi olarak tanımlanır. İnatçı veya nüks HPT'nin en sık nedenleri ektopik paratiroid bezleri, normalden fazla bez bulunması, yetersiz eksplorasyon veya anormal paratiroid bezlerin yetersiz rezeksiyonudur. Paratiroid bezlerin en sık ektopik yerleşim alanları paraözofageal (%28), mediastinal (%26), intratimik (%24), intratiroidal (%11), karotis kılıfı (%24) ve inmemiş ya da yüksek servikal (%2) bölgelerdir (Şekil 3). Daha ender görülen nüks HPT nedenleri ise paratiroid karsinomu ve paratiromatozistir. İnatçı veya nüks HPT nedeniyle ameliyat edilen hastaların büyük kısmında reoperasyonda anormal bez boyunda bulunur.



Şekil 3: Ektopik paratiroid adenomlarının yerleşimi

İNATÇI VEYA NÜKS HİPERPARATİROİDİZMDE GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

Primer HPT’de ameliyat öncesi paratiroid bez veya bezlerin yerleşimini saptamak şart değildir. Ancak özellikle odaklanmış cerrahi düşünülen olgularda US ve sestamibi (MIBI) sintigrafi yapılabilir. Nüks veya inatçı HPT tanısı ile ameliyat edilecek olan olgularda ise patolojik bezin yerleşimi saptanana kadar non invaziv olandan en invaziv olana doğru uzanan bir süreçte görüntüleme yöntemlerini uygulamak şarttır (Şekil 4).



Şekil 4. Paratiroid reoperasyonlarında ameliyat öncesi lokalizasyon algoritması

Ultrasonografi :

Boyun US'nin paratiroid adenomlarını saptamak bakımından duyarlılığı %70-80 arasında değişmekle birlikte, US yapanın deneyimine göre farklılık gösterir. Akustik gölgelenme sebebiyle substernal, retrotrakeal ve retroözefageal yerleşimli adenomlarda US ile lokalizasyon güç olup duyarlılığı %30 civarındadır (59). Ayrıca paratiroid adenomları boyunda özellikle lenf ganglionu başta olmak üzere diğer bir çok yapı ile karışabilir. Bu nedenle US'nin paratiroid adenomunu saptamak bakımından özgüllüğü daha değişken olup %40 ile %100 arasındadır (60). Eşlik eden tiroid nodülü olan hastalarda veya nüks HPT'de US eşliğinde İİAB veya parathormon wash out ile adenom lokalizasyonu kesinleştirilebilir.

Teknesyum-99m sestamibi sintigrafisi:

Paratiroid lokalizasyon çalışmaları içinde 99mTc ile işaretlenmiş sestamibi tanısal değeri çok yüksek bir yöntem olup duyarlılığı %80'nin üzerindedir (61). Yalancı pozitif sonuçlar sestamibiye affinitesi olan tiroid nodüllerin varlığında, yalancı negatif sonuçlar ise kistik paratiroid adenomları nedeniyle ortaya çıkabilir. Sestamibi sintigrafisi bulgularının US sonuçları ile birlikte değerlendirilmesi lokalizasyon açısından duyarlılık ve özgüllüğü artırır. Primer HPT'de her iki yöntemle aynı lokalizasyonda adenom saptanırsa bu bulgunun duyarlılığı %90'nın üzerindedir. Bu tekniğin esası başlangıçta ve enjeksiyondan iki saat sonrakalan aktivitenin tayinine dayanmaktadır. Sestamibi hem tiroid hem de paratiroid dokular tarafından tutulur. Tiroid iki saatte bu maddeden hızla temizlendiğinden kalan aktivite paratiroide ait olmaktadır. Talyum-teknesyum subtraction sintigrafisine göretek radyoaktif madde kullanılması, kısa yarı ömür, yüksek enerji profili, yan oblik ve üçboyutlu görüntü elde edilebilmesi gibi üstünlüklerinin yanı sıra son yıllarda yapılan çalışmalarda % 95'e ulaşan oranlarda doğru lokalizasyon sonuçları saptanmıştır (62,63).

Single foton emisyon tomografisi:

Single foton emisyon tomografisi (SPECT) son yıllarda paratiroid görüntülemesinde çok yaygın kullanıma giren bir yöntemdir. Düzlemsel sestamibi sintigrafisiye tomografi görüntüsü eklenerek paratiroid adenomu görüntülenme olasılığı artmaktadır. Bu tarama yöntemi özellikle boyunda derin planlarda ya da mediastende yerleşmiş ektopik paratiroid adenomunu göstermek bakımından çok başarılıdır. Özellikle adenomun ön ya da arka mediastende yerleşmiş olduğunu ayırt edebilmektedir. Adenomlar için pozitif tahmin değeri yaklaşık %95'tir (64).

Bilgisayarlı Tomografi ve Manyetik Rezonans Görüntüleme:

Primer HPT’de özellikle ektopik yerleşimli adenomların saptanması için ameliyat öncesi değerlendirmede kullanıldığı gibi nüks veya inatçı HPT’de de sıklıkla bilgisayarlı tomografi (BT) veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kullanılmaktadır. Her iki yöntem de mediastenial yerleşimli ektopik bir adenomun topografik konumunun tayini ve cerrahi seçimini belirlemede önemlidir. Alt boyun, retrotrakeal, retroözofageal, mediastinal bölgelerde de BT görüntüleme US’ye göre daha özgündür. Tomografinin duyarlılığı %46 ile %58 arasında değişir (65,66).

Talyum teknesyum sintigrafisi:

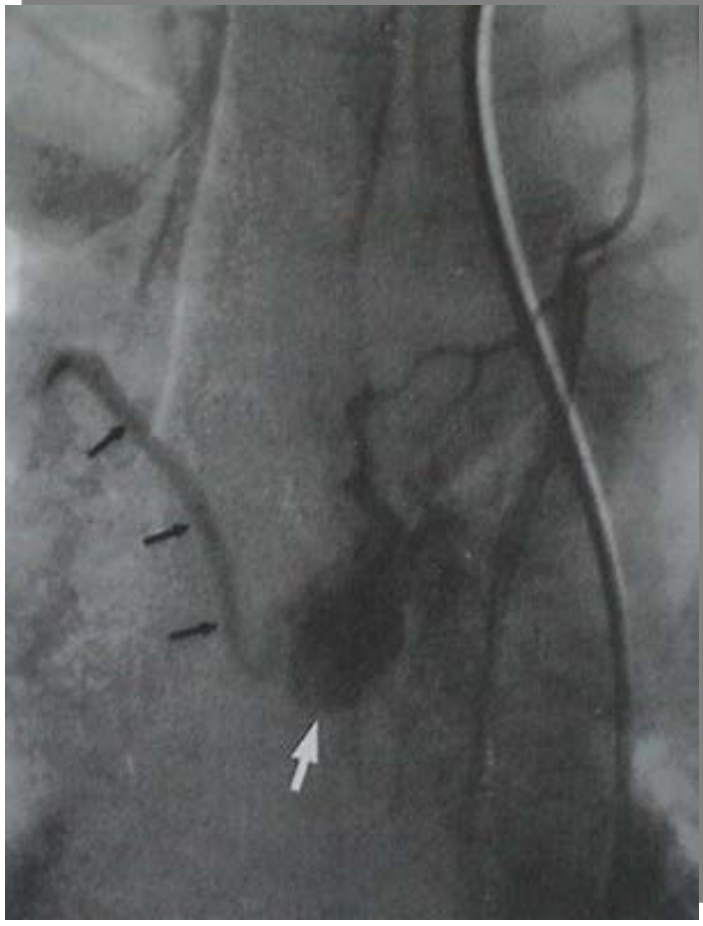
Bu yöntem talyumun hem tiroid hem paratiroid tarafından, teknesyumun ise yalnızca tiroid tarafından tutulması esasına dayanır. Teknesyum görüntüleri talyum görüntülerinden bilgisayar yardımı ile çıkartılarak paratiroid görüntüleri elde edilir. Kuramsal olarak paratiroid görüntülemesi için çok uygun bir yöntem izlenimi vermesine karşın, tek başına kullanıldığında duyarlılığı diğer görüntüleme yöntemlerinden daha düşüktür (67).

Selektif venöz kataterizasyon:

Selektif venöz kataterizasyon ile venöz örneklemede parathormon (PTH) tayini, özellikle diğer lokalizasyon çalışmalarının sonuç vermediği nüks HPT olgularında önem kazanan bir yöntemdir. Kataterizasyon bölgesindeki venöz parathormon düzeyinin periferdekinden iki kat daha fazla olması tanısal değer taşır. Venöz örnekleme net lokalizasyondan ziyade lateralizasyon bulgusu verir.

Digital Angiografi:

Paratiroid lezyonları hipervasküler lezyonlar olduğundan angiografi ile görüntülenebilir. Angiografi sırasında özel bir katater yardımıyla inferior ve superior tiroid arter ya da internal mamarial arter içine girilerek kontrast madde verilir. Bu sırada seri biçimde grafiler alınır. Hipervasküler paratiroid lezyonları kontrast madde ile boyanır. Son dönemde geleneksel angiografiye göre daha hızlı ve daha güvenilir bir yöntem olan dijital subtraksiyon angiografisi (DSA) kullanılmaya başlanmıştır. Digital subtraksiyon angiografisinde kontrast madde verilmeden önce çekilen görüntüden kontrast madde uygulandıktan sonra alınan görüntü çıkarılır. Bu çıkarma işleminin sonucunda paratiroid lezyonları kontrast madde ile dolu damarların üstündeki yapılardan bağımsız olarak görüntülenebilir (Resim 1). Test esnasında kontrast madde toksisitesi, emboli ve nörolojik hasar oluşabilir (68,69).



Resim1. Anjiografi ile paratiroid adenomunun görüntülenmesi

REOPERATİFTİROİD VE PARATİROİD OPERASYONLARINDA İNTRAOPERATİF YARDIMCI LOKALİZASYON YÖNTEMLERİ

Geçirilmiş ameliyatlara bağlı olarak gelişen fibröz dokular arasında nüks lezyonları saptamak ve önemli anatomik yapılara zarar vermeksizin tamamen çıkarmak genellikle teknik olarak zordur. Bu gibi durumlarda ameliyat esnasında kullanılan bazı yöntemler daha etkin ve emniyetli diseksiyona olanak sağlar. Bu yöntemler esas olarak RGC, intraoperatif US, tel ile işaretleme ve boya enjeksiyonudur.

RADIO-GUIDED CERRAHİ

Radioguided cerrahi kavramı radyasyon saptayan bir probe yardımı ile ameliyattan önce verilen radyoizotopların ameliyat esnasında saptanmasına dayanır. Radioguided cerrahi radyoizotopların sistemik olarak veya tümör içine verilmesi şeklinde iki ayrı yöntemle gerçekleştirilebilir (70). Reoperatif tiroid ameliyatlarında RGC'nin en yaygın uygulanma şekli radyoizotopun ameliyattan önce sistemik olarak verilmesi olup bu takdirde başarı oranı hedef tümörün verilen radyoizotopu tutma yeteneğine bağlıdır. Radyoizotopun US eşliğinde doğrudan tümör içine verilerek ameliyat esnasında gamma-probe yardımı ile saptanması ve çıkarılması ise radyo-guided okült lezyon lokalizasyonu (ROLL) olarak adlandırılır.

Radio-guided cerrahi endikasyonları:

Primer tiroid cerrahisinde esas olarak RGC'nin yeri olmamakla birlikte tiroid kanserinin primer cerrahisinde sentinel lenf gangliyonu biyopsisi amacıyla gamma-probe kullanımı ile ilgili sınırlı sayıda çalışmalar vardır (71). Tiroid cerrahisinde RGC'nin esas uygulama alanını total tiroidektomi ve takiben RAI ablasyonu tedavisi uygulanmış olmasına rağmen nüks gelişen DTK nedeniyle yapılan reoperatif girişimler oluşturur (70,72-76). Bunun dışında subtotal tiroidektomiye takiben çeşitli endikasyonlar ile uygulanan tamamlayıcı tiroidektomilerde bakiye dokunun işaretlenerek rezeksiyonu amacıyla da kullanılabilir (77,78). Tiroid kanserlerinde sistemik RGC için bazı protokoller belirlenmiştir. Bu protokoller ve kullanılan radyofarmasötikler tümör tipine göre farklılık gösterir. İyodu tutan veya tutmayan DTK veya MTK'da farklı protokol ve radyofarmasötikler kullanılır.

SİSTEMİK RADYOİZOTOP UYGULANMASI İLE RADIO-GUIDED CERRAHİ

Sistemik RGC'de kullanılan radyoizotop dokuya özgün, hasta ve tedavi ekibi için emniyetli ve gamma-probe ile saptanma özelliklerine sahip olmalıdır. Bu amaçla tiroid reoperasyonlarında en yaygın olarak kullanılan radyoizotoplar sodyum iyodür (^{131}I veya ^{123}I), Teknesyum -99m ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) ve Teknesyum-99m sestamibi ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ sestamibi)' dir (70,72). İyodu tutan DTK nükslerinde RGC için en sık kullanılan radyoizotop ^{131}I ' dir (70,72). İyodu tutmayan DTK veya MTK nüksleri için uygulanan RGC de ise ağırlıklı olarak $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ve ^{111}In (Indium (^{111}In)) ile işaretlenmiş radyofarmasötik ajanlar, ve ^{18}F -FDG kullanılır (70,72). Medüller kanserde CEA düzeyi yüksek olduğu için MTK nüksleri için yapılan RGC'de CEA'ya spesifik antikorlarla işaretlenmiş $^{99\text{m}}\text{Tc}$ veya ^{111}In kullanılabilir (70,72).

RADİO-GÜİDED CERRAHİDE KULLANILAN RADYOFARMASÖTİKLERİN ÖZELLİKLERİ

Sodyum iyodür

Sodyum iyodür normal tiroid dokusu ve iyod tutan DTK'leri tarafından tutulur. ¹³¹Iveya ¹²³I olmak üzere iki formu vardır. ¹³¹I RGC'de sık kullanılmakla birlikte yarılanma ömrü uzun (8 gün) olup dokular üzerindeki radyasyon dozu yüksektir (70,72). Bu dezavantajının yanısıra gamma enerjisinin yüksek olması nedeniyle probe ile saptanması optimal olmaz. ¹²³I 'ün ise yarılanma ömrü kısa (13 saat) olup probe ile saptanma açısından ideal gamma enerji düzeyine sahiptir (70,72). Ayrıca ¹²³I tümör dokusunda sersemleme ('stunning') etkisine yol açmayarak daha sonra ablasyon gereken hastalarda ablatif tedaviyi olumsuz etkilemez. Ancak, bu radyoizotopun en önemli desavantajları ise pahalı olması ve teminindeki güçlütür (72).

Teknesyum-99m sestamibi

^{99m}Tc sestamibi'nin hücreler tarafından tutulumu hücrel mitokondiriyal içerik ve metabolizmaya bağılı olup iyod tutmayan DTK nükslerinde yüksek duyarlılığa sahip olduğı gösterilmiştir (79).

¹⁸fluorine-fluoro-2-deoxyglucose

¹⁸F-FDG yüksek aerobik glikoliz olan dokular tarafından tutulduğı için pek çok tümör dokusunda birikir. Dediferansiye olduğı için iyod tutmayan tiroid tümörlerinde hızlı büyüme ve metabolik aktivite olduğı için ¹⁸F-FDG tutulumu özellikle yüksektir (80-82).

İndiyum-111 pentetreotide

¹¹¹In-pentetreotide bir somatostatin analogu olup yüksek oranda somatostatin reseptörleri olan MTK nükslerinde lokalizasyon ve RGC için kullanılır (83).

RADİO-GÜİDED CERRAHİ PROTOKOLLERİ

DİFERANSİYE TİROİD KANSERİ

Diferansiye tiroid kanserli hastalarda tedavi amaçlı verilen yüksek doz RAI tedavisinden sonra yapılan sintigrafide tedavi öncesi sintigrafide saptanmayan bazı tümör odaklarının görülebildiği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Diferansiye tiroid kanseri nükslerinde sistemik yüksek (terapötik) doz veya düşük (diagnostik) doz RAI verilerek RGC uygulanabilir. Bu çalışmaların tümünde bu protokol ile RGC uygulanması halinde daha etkin rezeksiyon yapıldığı sonucuna varılmıştır. Ancak, RGC için hasta seçiminde daha önce tiroidektomi ve sistemik lenfadenektomi yapılmış olması ve takiben bir veya daha fazla RAI tedavisine rağmen inatçı veya nükseden hastalık olması şartı aranmalıdır. Bu yöntemin hastalığın primer tedavisinde yapılması gereken total tiroidektomi ve sistemik lenfadenektomiye alternatif bir yöntem olarak kullanılması doğru bir yaklaşım değildir (40). Radio-guided cerrahi yeterli primer cerrahi girişim ve bunu takiben uygulanan RAI tedavilerine rağmen nükslerle seyreden hastalar için seçilmesi gereken bir cerrahi tedavi yöntemidir.

İYODU TUTMAYAN DİFERANSİYE TİROİD KANSERİ

Nükslerle seyreden DTK'li hastaların yaklaşık % 40'ında tümör iyod tutma özelliğini kaybeder. Tümörün bu şekilde diferansiyasyonu ve iyodu tutmamasına yolaçan risk faktörleri ileri yaş, agresif tümörler ve az diferansiye tümör alt gruplarıdır (84). Bu tip tümörlerde RGC için iyod yerine ^{99m}Tc, ¹¹¹In ile işaretlenmiş radyofarmasötikler ve ¹⁸F-FDG kullanılır (79-82).

MEDÜLLER TİROİD KANSERİ

Medüller kanser nükslerinde RGC için esas olarak kullanılan maddeler ^{99m}Tc ve ¹¹¹In ile işaretlenmiş radyofarmasötikler, ve CEA'ya spesifik antikorlarla işaretlenmiş radyofarmasötiklerdir (70,83,85,86). Medüller kanser nükslerinde CEA'e spesifik antikorlar kullanılarak RGC gerçekleştirmek için anti-CEA x anti-dietilentriampentaasetikasit indium (anti-CEA/anti In-DTPA) ve ¹¹¹In ile işaretlenmiş DTPA kullanımından oluşan iki aşamalı bir yöntem uygulanır (85,86). Bu yöntemle RGC uygulandığı takdirde palpe edilemeyen küçük kitlelerin veya preoperatif görüntüleme yöntemleri ile saptanamayan okült

metastazların dahi intraoperatif gamma-probe ile rezeksiyonunun mümkün olduğu gösterilmiştir. ^{123}I metaiodobenzylguanidine (^{123}I -MIBG) de MTK'yı lokalize edebilir ve nüks MTK' da gamma-probe yardımıyla eksizyon amacıyla sistemik olarak verilebilir (87-89). Ancak MTK'ların ancak % 25-30'u ^{131}I -MIBG ile görüntülenebildiği için uygulaması sınırlıdır (87,88).

TAMAMLAYICI TİROİDEKTOMİDE SİSTEMİK RADİO-GUIDED CERRAHİ

Sistemik $^{99\text{m}}$ Tc enjeksiyonunu takiben intraoperatif gamma-probe kullanımı ile bakiye doku saptanır ve eksize edilir (77,78). Gamma-probe yardımcı ve klasik tamamlayıcı tiroidektomiye karşılaştıran çalışmalarda gamma- probe ile daha etkin eksizyon yapılabildiğini savunanlar olmakla birlikte deneyimli merkezlerde her iki yöntemle de benzer sonuçlar elde edildiğini vurgulayanlar da vardır (77,78). Ancak, tüm çalışmalarda tamamlayıcı tiroidektomide gamma-probe ile intraoperatif lokalizasyonun cerrah açısından teknik olarak daha konforlu olduğu belirtilmektedir.

RADİOGUIDED OKÜLT LEZYON LOKALİZASYONU (ROLL)

Tiroid kanserinin lokal nükslerinde görüntüleme yöntemleri ile saptanmasına rağmen radyoizotop tutmayan lezyonlar, veya intraoperatif palpasyonla saptanamayacak kadar küçük metastatik kitlelerin rezeksiyonu için ROLL kullanılabilir. Bu amaçla görüntüleme ile saptanan metastatik lezyonlara US eşliğinde radyoizotopla işaretlenmiş makro agreg albumin (MAA) doğrudan kitlenin içine enjekte edilir. Radyoizotopun MAA ile birlikte verilmesinin amacı radyoizotopun doku içinde yayılmasını önlemek ve sadece kitlenin içinde izole olarak kalmasını sağlamaktır. Doğrudan kitle içine verilen radyoizotop intraoperatif gamma-probe ile saptanarak lezyon rezeke edilir. ROLL tekniğinin sistemik uygulamaya olan üstünlüğü radyoizotopun lezyon içinde izole kalması ve background radyoaktivitenin minimal olmasıdır. Bu durumda lokalizasyon daha kolay olur ve eksizyon sonrası rezeksiyonun yeterliliği daha net değerlendirilebilir. Tiroid kanserinde lokal nüks nedeniyle yapılan reoperasyonlarda ROLL kullanımı ilk kez Tükenmez ve ark., tarafından bildirilmiştir (90). Bu çalışmada nüks tiroid kanseri saptanan iki hastada US eşliğinde lezyon içine 20 MBq of $^{99\text{m}}$ Tc rhenium kolloid enjekte edildikten sonra metastatik lenf gangliyonları intraoperatif gamma-probe yardımı ile eksize edilmiştir. Tiroid kanseri nüksü nedeniyle uygulanan lenf diseksiyonunda ROLL tekniğinin etkinliğini araştıran daha geniş hasta sayısı içeren çalışmalarda bu yöntemle etkin eksizyon sağlandığı vurgulanmıştır (91,92). Bu teknikte lateral lenf gangliyonları eksizyonunda amaç sadece işaretlenen lenf gangliyonunun çıkarılması (berry-picking) değil,

bu lezyonun bulunduğu kompartmanın diseksiyonuna yönelik olmalıdır (91). ROLL ile reoperasyon açısından komplikasyon riski yüksek olan santral bölge nükslerinin de etkin ve güvenli şekilde eksizyonu sağlanabilir (91-93) ROLL tekniği ile yapılan diseksiyon sonrası boyunUS'de patolojik lezyon saptanmaması ve serum Tg düzeylerindeki anlamlı düşme bu tekniğin etkin lenf diseksiyonuna yardımcı olduğunu göstermektedir (91,92).

PARATIROID REOPERASYONLARINDA RADİOGÜDED CERRAHİ:

Paratiroid reoperasyonlarında sistemik RGC veya ROLL uygulanabilir. Sistemik RGC için ameliyat gününün sabahı 99mTc-MIBI sintigrafisi ile adenomun preoperatif olarak lokalize edilmesi ve 740-925 MBq (20-25 mCi) 99mTc-MIBI enjeksiyonundan sonra 30 dakika-3 saat içerisinde cerrahi girişim uygulanması önerilmektedir. Adenom dokusunda artmış 99mTc-MIBI tutulumuna bağlı olarak artan radyoaktivite düzeyi ameliyat esnasında gama probyardımı ile saptanır (94,95).

İNTRAOPERATİF ULTRASONOGRAFİ

Hasta genel anestezi altında iken ameliyat pozisyonu verildikten sonra insizyon yapılmadan önce transkutan US veya insizyon yapıldıktan sonra açık insizyondan US yapılarak lezyonun yerinin saptanmasını sağlayan bir yöntemdir. İntraoperatif US, radyoloji uzmanı veya cerrah tarafından yapılabilir. Özellikle nüks tiroid kanserinde patolojik lezyonun saptanması ve eksizyonunu sağlayan etkin bir yöntemdir. Ancak US'nin yapan kişinin deneyimi ile sınırlı olması ve kesi yapıldıktan sonra dokular arasına hava girmesi sonucu optimal görüntü sağlanamaması gibi dezavantajları vardır (96).

BOYA ENJEKSİYONU VE TELLE İŞARETLEME

Ameliyat öncesi patolojik lezyonların US rehberliğinde mavi boya veya telle işaretlenmesi esasına dayanır. Telle işaretlemede tel kılavuzluğunda diseksiyon yapılarak lezyon bulunur. Her iki yöntemle ilgili yapılmış çalışma azdır (97,98).

BÖLÜM-III

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma kapsamına İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı A servisinde Ocak 2010- Ocak 2011 tarihleri arasında tiroid kanseri veya HPTnedeniyle reoperatif girişim endikasyonu olan ve boyun US ile hastalığa bağlı patolojik lezyon görüntülenebilen 27 hasta alındı. Bu 27 hastanın 20'sine nüks PTK, 5'ine nüks HPT ve 2'sine ise nüks MTK nedeniyle reoperasyon yapıldı. Papiller tiroid kanseri nedeniyle reoperasyon uygulanan hastalarda en sık ameliyat endikasyonu nüks PTK (16/20) olup, 4 (%20) hastada ise bilateral subtotal tiroidektomi sonrası saptanan PTK nedeniyle tamamlayıcı tiroidektomi yapıldı. Nüks PTK tanısı ile reoperasyon uygulanan 16 hasta daha önce PTK tanısı ile yeterli primer cerrahi girişim uygulanan ve RAI ablasyonu uygulanan hastalardı.

Tiroid kanseri tanısı ile primer girişimi kliniğimizde uygulanan ve RAI tedavisi gören hastalar nüks açısından tüm vücut sintigrafisi, boyun ultrasonografisi (US) ve tümör belirteçleri ile takip edildi. Tümör belirteçi olarak PTK'lı hastalarda serum Tg ve Anti Tg, MTK'lı hastalarda ise serum kalsitonin ve CEA tayini yapıldı. Tarama amaçlı tüm vücut sintigrafisi PTK'lı hastalarda I-131 ile MTK'lı hastalarda ise penta-dimerkaptosüksinik asit(DMSA) kullanılarak uygulandı. Daha önce PTK tanısı ile yeterli cerrahi girişim ve RAI ablasyonu uygulanan hastalarda lokal nüks kriterleri;

- 1) Görüntüleme yöntemleri ile boyunda nüks lehine patolojik bulgu saptanması ve lezyondan US eşliğinde yapılan İİAB ile histopatolojik olarak tümör nüksü saptanması; veya
- 2) Görüntüleme ile boyunda patolojik lezyon saptanan bir hastada Anti Tg negatif iken uyarılmış serum Tg düzeyi > 2 ng/ml olması veya yükselme eğilimi göstermesi

; veya Anti Tg pozitif olan hastalarda Anti Tg'nin yükselme eğiliminde olması olarak tanımlandı.

Medüller tiroid kanseri olan hastalarda ise görüntüleme yöntemleri ile boyunda patolojik bulgu saptanan bir hastada İİAB ile histopatolojik olarak tümör nüksünün doğrulanması veya serum kalsitonin ve CEA'nın yükselme eğiliminde olması lokal nüks lehine bulgular olarak kabul edildi.

Nüks HPT tanısı ile ameliyat edilen 5 hastanın tümü dış merkezde ilk girişimde bilateraleksplorasyon ile paratiroidektomi uygulanmış hastalar olup bir hastada paratiroid kanseri saptanmıştı. Nüks HPT tanısı ile ameliyat planlanan tüm hastalarda serum kalsiyum, PTH, 25-hidroksi D vitamini tayini ve görüntüleme olarak öncelikle boyun US ve SPECT sintigrafi uygulandı. Sintigrafi ve US ile lezyon saptanamaması durumunda boyun MRG yapıldı. Serum 25-hidroksi D vitamini düzeyi normal olan hastalarda parathormonun normal sınırların üstünde olması ve yükselme eğiliminde olması ile birlikte görüntüleme yöntemleriyle anormal paratiroid dokusu saptanması durumunda nüks HPT tanısı ile reoperasyon planlandı.

Tüm hastalarda ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası 10. günde laringoskopi ile vokal kord fonksiyonları değerlendirildi. Tiroid kanseri nedeniyle reoperasyon uygulanan hastalarda ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası 1. gün, 3. hafta ve 6. ayda serum kalsiyum ve parathormon değerleri incelendi. Tümör belirteçleri düzeyi tayini ise ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası 3. haftada yapıldı. Tümör belirteçleritayini PTK'lı hastalarda tiroid hormon replasman tedavisi üç hafta kesilerek hasta hipotiroid durumda iken incelendi. Medüller kanserli hastalarda ise serum kalsitonin ve CEA düzeyleri belirlenmesi esnasında replasman tedavisi kesilmedi. Nüks tiroid kanseri nedeniyle reoperasyon uygulanan hastalarda ameliyat sonrası morbidite vokal kord paralizi, hipoparatiroidi, hematoma, seroma ve yara enfeksiyonu

olarak belirlendi. 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 hipokalsemiksemptomlarla 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 hipoparatiroidigelişen hastalarda oral kalsiyum replasmanı yapıldı, ancak serum kalsiyum düzeyi 8.0mg/dL'nin altında olan semptomatik hastalarda intravenöz kalsiyum infüzyonu uygulandı.

Nüks HPT tanısı ile ameliyat edilen tüm hastalarda ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası 3. hafta ve 6. ayda serum kalsiyum ve PTH düzeyleri incelendi. Nüks HPT tanısı ile ameliyat edilen hastalarda vokal kord paralizisi, hematoma, seroma ve yara enfeksiyonu ameliyat sonrası morbidite olarak kabul edildi.

Tüm hastalarda ameliyattan iki hafta sonra boyun US yapıldı.

Tiroid veya paratiroid patolojisi nedeniyle reoperasyon uygulanan hastalar ameliyat esnasında lokalizasyon amacıyla kullanılan yardımcı yöntemlere göre iki gruba ayrılarak incelendi. Ameliyat esnasında ROLL uygulanan 17 hasta ROLL grubu, intraoperatif US uygulanan 10 hasta ise US grubu olarak tanımlandı. Her iki grup patolojik lezyonun eksizyon yeterliliği, ameliyat süresi ve ameliyat sonrası morbidite bakımından karşılaştırıldı.

Eksizyon yeterliliği kriterleri

- 1) Nükstiroid kanserinde; ameliyat sonrası tümör belirteçlerinde anlamlı düşme ve görüntüleme yöntemleriyle ameliyat öncesi saptanan patolojik lezyonun görülmemesi
- 2) Tamamlayıcı tiroidektomi amacıyla reoperasyon uygulanan hastalarda; ameliyat sonrası serum TSH düzeyinin >30mIU/L olması

- 3) Nüks HPT tanısı ile ameliyat edilen hastalarda; ameliyat sonrası 3. haftada serum kalsiyum ve PTH düzeyinde anlamlı düşme ve 6. ayda serum kalsiyum ve parathormon düzeyinin normal olması olarak belirlendi.

Radio-guidedokült lezyon lokalizasyon tekniği ile cerrahi girişim

Ameliyattan 30-90 dakika önce boyun US'de saptanan patolojik lezyonun içine US rehberliğinde 0.1 ml (0.2mci) ^{99m}Tc ile işaretlenmiş makroagreg albümin (MAA) enjeksiyonu uygulandı (Resim 2). Daha sonra lezyonun yerleşimine göre kesi uygulandı. Lateralservikal bölgede gelişen lenf gangliyon nüksü dışındaki olgularda eski kocherkesisi üzerinden kesi uygulandı. Lateral servikal lenf gangliyonlarının eksizyonu için ise gerekli olan durumlarda kocher kesisi genişletildi. Platisma tiroid önü kaslardan serbestleştirilerek alt ve üst cilt flepleri hazırlandı. Sternokleidomastoid (SKM) kas tiroid önü kaslardan kaslardan ayrıldı. Tiroid kanserine bağlı santral bölge nükslerinde orta hattan, bakiye tiroid dokusu veya paratiroid adenomu eksizyonu için lateral yaklaşım (strep kasların laterali ve SKM kasın mediali) tercih edildi. Bu aşamada gama probe((Navigator_ surgical g-probe; USSC) ameliyat alanında dolaştırılarak en yüksek ölçüm alınan bölge saptandı. Gama probe ile en yüksek ölçüm yapılan bölgeye doğru diseksiyona devam edildi. Lezyon bulunduğunda lezyon üzerinde ve lezyonun eksizyonundan sonra lezyonun çıkarıldığı bölgede tekrar radyoaktivite sayımı yapılarak sayımın anlamlı olarak düşmesi ile patolojik dokunun yeterli olarak çıkarıldığı doğrulandı. Tiroid kanserine bağlı lenf gangliyon nüksü nedeniyle uygulanan reoperasyonlarda sadece patolojik olan gangliyonun eksizyonundan ziyade bu kompartmana yönelik selektif diseksiyon uygulandı.

Ameliyathane ortamı radyasyon dozu US eşliğinde enjeksiyon uygulanan yerden 0 ve 30. cm mesafede Geiger-Müller(Biodex; Model 2 surveymeter) sayacı ile ölçüldü.



Resim 2:ROLL tekniğinde US eşliğinde lezyonun radyoizotopla işaretlenmesi

İntraoperatif ultrasonografi ile eksizyon tekniği

Intraoperatif US tekniği için 9-mHz yüksek çözünürlüklü US cihazı kullanıldı (LI 9-5; ATL-Phillips, Bothell, Wash). Gri skala ve renkli dopler görüntüleme rutin olarak kullanıldı. Hastaya ameliyat masasında pozisyon verildikten sonra kesi yapılmadan önce US yapılarak patolojik lezyonun ciltten olan uzaklığı saptandı ve cilt üzerindeki iz düşümü işaretlendi. Daha sonra US probusteril kamera kılıfı ile kaplandı. Kesiyi takiben lezyona uygun olarak daha önce tanımlanan diseksiyon yaklaşımları uygulandı. Bu esnada kesi hattından sokulan steril US probu rehberliğinde diseksiyona devam edildi. Kesi sonrası yapılan US’de dokular arasındaki havanın görüntüyü engellemesi durumunda ameliyat sahası serum fizyolojik ile

doldurularak US uygulandı. Eksizyon sonrası US ile lezyonun görülmemesi eksizyon yeterliliği olarak değerlendirildi.

İstatiksel analiz

ROLL uygulanan hastalarda eksizyon öncesi ve sonrası lezyon loju üzerinde yapılan radyoaktivite ölçümleri karşılaştırıldı. ROLL ve US gruplarında tiroid kanseri nüksü nedeniyle ameliyat edilen olgularda ameliyat öncesi ve sonrası tümör belirteçleri, nüks HPT'lı hastalarda ise ameliyat öncesi ve sonrası serum kalsiyum ve parathormon düzeyleri karşılaştırıldı. Ayrıca ROLL ve US grubunda tanımlanan eksizyon yeterliliği kriterlerine göre yeterli eksizyon uygulanan hasta sayısı, ameliyat süresi ve morbidite oranları kıyaslandı. Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, Microsoft Excel 2010 ve istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 16.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri ortalama $\pm$ standart sapma olarak belirtildi ve istatistiksel incelemede Student t testi, Ki-kare ve Mann Whitney U testi kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında değerlendirilirken, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde kabul edildi.

BÖLÜM-IV**BULGULAR****Preoperatif bulgular****ROLL grubu**

ROLL grubunda 17 hastanın 9'u erkek ve 8'i kadın olup yaş ortalaması 42 ± 17 yıl bulundu. Hastalara daha önce uygulanan cerrahi girişimler ve reoperasyon endikasyonları Tablo 1 de özetlenmiştir. Hastaların büyük kısmında (n=14) daha önce bir, 2 hastada 2 ve 1 hastada ise 3 cerrahi girişim uygulandığı saptandı. Bir hastada önceki ameliyatlarda soncu gelişen tek taraflı vokal kord paralizi saptandı.

Tablo 1: ROLL grubundaki hastalarda önceki girişimler ve reoperasyon endikasyonları

Hasta	Önceki girişimler	Reoperasyonendikasyonu
1	1. Paratiroidektomi	Nüks hiperparatiroidi
2	1. Total tiroidektomi 2. Unilateral santral+lateral LD†	Nüks papiller kanser
3	1. Total tiroidektomi + Unilateral santral+lateral LD	Nüks medüller kanser
4	1. Total tiroidektomi	Nüks papiller kanser
5	1. Total tiroidektomi + Sol hemiparatiroidektomi	Nüks hiperparatiroidi
6	1. Total tiroidektomi + Unilateral santral+lateral LD	Nüks papiller kanser
7	1. Total tiroidektomi 2. Unilateral santral+lateral LD	Nüks papiller kanser
8	1. Subtotal tiroidektomi	Tamamlayıcı tiroidektomi
9	1. Paratiroidektomi (paratiroid kanseri)	Nüks paratiroid kanseri
10	1. Subtotal tiroidektomi 2. Tamamlayıcı tiroidektomi 3. Unilateral santral+lateral LD	Nüks papiller kanser
11	1. Total tiroidektomi	Nüks medüller kanser
12	1. Paratiroidektomi	Nüks hiperparatiroidi
13	1. Subtotal tiroidektomi	Tamamlayıcı tiroidektomi
14	1. Total tiroidektomi + Unilateral santral+lateral LD	Nüks papiller kanser
15	1. Total tiroidektomi + santral LD	Nüks papiller kanser
16	1. Total tiroidektomi	Nüks papiller kanser
17	1. Total tiroidektomi	Nüks papiller kanser

† LD: Lenf Diseksiyonu

ROLL grubunda 17 hastada toplam 27 lezyon işaretlendi (Tablo2). Nüks tiroid kanseri tanısı ile reoperasyon uygulanan 11 hastanın 6'sında lateral, 4'ünde santral ve 1 hastada ise santral ve lateral bölgede lenf gangliyon nüksü saptandı (Tablo 2). Tiroid kanserine bağlı lenf

gangliyon nüksü olan hastalarda toplam 21 gangliyon işaretlendi. Hiçbir hastada radyoaktif madde enjeksiyon ile ilgili komplikasyon gelişmedi.

Tablo 2: ROLL grubunda eksize edilen lezyonların özellikleri ve yerleşimi

Hasta	Lezyon sayısı n=	Lezyon özelliği	Lezyon yerleşimi
1	1	Paratiroid adenomu	Sol alt
2	1	Lenf gangliyonu	Santral
3	3	Lenf gangliyonu	Lateral
4	2	Lenf gangliyonu	Santral
5	1	Paratiroid adenomu	Sol alt
6	2	Lenf gangliyonu	Lateral
7	1	Lenf gangliyonu	Santral
8	1	Bakiye tiroid dokusu	Sol tiroid yatağı
9	1	Nüksparatiroid kanseri	Sağ alt
10	1	Lenf gangliyonu	Santral
11	4	Lenf gangliyonu	Santral ve lateral
12	1	Tek paratiroid adenomu	Sağ alt
13	1	Bakiye tiroid dokusu	Sol tiroid yatağı
14	2	Lenf gangliyonu	Lateral
15	2	Lenf gangliyonu	Lateral
16	2	Lenf gangliyonu	Lateral
17	1	Lenf gangliyonu	Lateral

Peroperatif bulgular

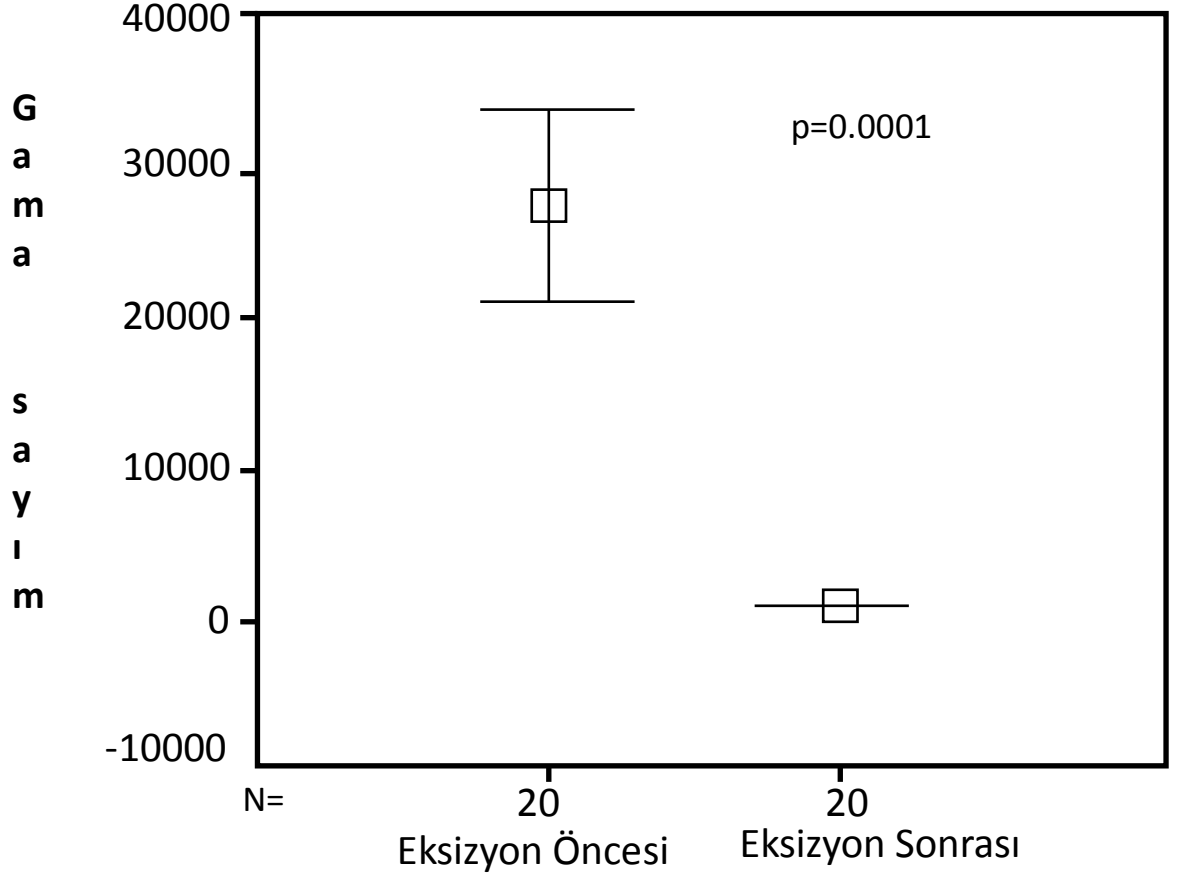
Ameliyat esnasında sağ ve sol omuzdan gama probe background aktivite sayımı yapılarak herhangi bir radyoaktivite saptanmadı. İşaretli lezyonların saptanması için gama probun arama modunda en yüksek sayım olan yer saptandı. Diseksiyonu takiben lezyon bulunduktan sonra gama probe sayım moduna alınarak lezyon üzerinde 10s süre ile aktivite ölçümü uygulandı (Resim 3). İşaretli lezyonların tümü gama probe rehberliğinde başarıyla saptandı ve eksize edildi. Eksizyon sonrası lezyonun eksize edildiği lojda tekrar 10s süre ile aktivite sayımı yapılarak aktivenin anlamlı olarak düştüğü bulundu (Resim 4). Eksizyon sonrası lezyon bölgesinde saptanan ortalama gama sayımları eksizyon öncesi değerlere göre anlamlı olarak daha düşük bulundu ($27,617.8 \pm 7833.4$ vs 859 ± 152 , $p < 0.0001$) (Şekil 5). Tiroid kanserine bağlı lenf gangliyonlarında nüks olan hastalarda bu gangliyonun bulunduğu kompartmana yönelik lenf diseksiyonu uygulandı. Ortalama ameliyat süresi 42 ± 3 dakika olarak saptandı. Enjeksiyon yerinden 0 ve 30. cm deki radyasyon dozları sırasıyla 7 ± 2 ve 0.4 ± 0.2 milliroentgen/saat olarak bulundu.



Resim 3: ROLL tekniğinde işaretli lezyon lojunda yüksek radyoaktivite sayımı



Resim 4: ROLL tekniğinde işaretli lezyon eksizyonu sonrası rezeksiyon alanında düşük radyoaktivite sayımı



Şekil 5: İşaretli lezyon alanındaki eksizyon öncesi ve eksizyon sonrası gama sayımı ortalaması

Postoperatif sonuçlar

ROLL grubunda ameliyat sonrası yapılan laringoskopi sonuçlarına göre reoperasyona bağlı vokal kord paralizisi saptanmadı. Nüks HPT nedeniyle ameliyat edilen olgular dışında hiçbir hastada hipokalsemi gelişmedi.

Tiroid kanserine bağlı lenf gangliyon nüksü olan hastalarda toplam 21 gangliyon işaretlendiği halde bu hastalarda kompartmana yönelik diseksiyon uygulandığı için histopatolojik incelemede toplam 83 gangliyon saptandı. Bu 83 gangliyonun 34'ünde(%40.9) metastaz olduğu saptandı. Çıkarılan lezyonların cerrahi sınırları negatif saptandı. Nüks HPT tanısı ile ameliyat edilen dört hastanın 3'ünde paratiroid adenomu, 1'inde ise nüks paratiroid

kanseri saptandı. Tamamlayıcı tiroidektomi yapılan iki hastanın her ikisinde de çıkarılan bakiye tiroid dokusunda da papiller tiroid kanseri bulundu. ROLL grubundaki hastaların kontrol boyun US'lerinde hiçbirinde ameliyat öncesi saptanan nüks kitle lehine bulgu saptanmadı. Nüks PTK tanısı ameliyat edilen tüm hastalarda serum Tg düzeylerinde ameliyat öncesine göre anlamlı düşme saptandı ($61 \pm 20 \text{ ng/ml}$ vs $2.3 \pm 1.6 \text{ ng/ml}$, $p=0.0001$) (Tablo 3). Tamamlayıcı tiroidektomi yapılan tüm hastaların ameliyat sonrası TSH düzeyleri $>30 \text{ mIU/L}$ bulundu. Nüks MTK nedeniyle ameliyat edilen 2 hastadan birinde ameliyat öncesi kalsitonin değeri 232 pg/ml iken ameliyat sonrası 142 pg/ml 'e, diğer hastada 30 pg/ml 'den 12 pg/ml ' e düştü. Nüks HPT tanısı ile ameliyat edilen hastalarda ameliyat sonrası (3. hafta) serum kalsiyum ve parathormon değerleri ameliyat öncesi değerlere göre anlamlı olarak düşük saptandı ($\text{Ca}: 11.6 \pm 0.4$ vs $9.7 \pm 0.6 \text{ mg/dl}$; $p=0.02$), ($\text{PTH}: 363 \pm 396$ vs $47 \pm 33 \text{ pg/ml}$; $p=0.03$) (Tablo 4). Nüks HPT tanısı ile ameliyat edilen 3 hastada ameliyattan sonra 6.ayda kalsiyum ve parathormon normal sınırlarda saptandı.

Tablo 3: ROLLteknîğiyle ile reoperasyon uygulanan nüks papiller kanserli 9 hastada ameliyat öncesi ve sonrası serum Tg düzeyleri

Serum Tg Düzeyi (ng/ml)		
Hasta	Ameliyat öncesi	Ameliyat sonrası
1	73	0.9
2	31	0.1
3	70	0.1
4	66	3.2
5	204	15
6	83	1.1
7	18	0.1
8	11	0.1
9	15	0.1
Ort±SD	61±20	2.3±1.6

Tablo 4. ROLL tekniğiyle reoperasyon uygulanan nüks HPT 4 hastada ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası (3. hafta) kalsiyum ve parathormon düzeyleri

Hasta	Serum kalsiyum düzeyi (mg/dl)		Serum PTH düzeyi (pg/ml)	
	Ameliyat öncesi	Ameliyat sonrası	Ameliyat öncesi	Ameliyat sonrası
1	11	9.4	1049	38
2	11.8	10.4	161	90
3	11.5	9.1	104	10
4	12	10.1	138	53
Ort±SD	11.6±0.4	9.7±0.6	363±396	47±33

US GRUBU:**Preoperatif bulgular**

İntraoperatif US kullanılan 10 hastadan 8'i kadın ve 2'si erkek olup yaş ortalaması 40 ± 12 yıl bulundu. Sekiz hastada daha önce 1 girişim uygulanmış iken 2 hastada geçmişte 2 cerrahi girişim saptandı (Tablo 5). Önceki ameliyatlarına bağlı hiçbir hastada vokal kord paralizisi saptanmadı. Reoperasyon endikasyonu 7 hastada nüks tiroid kanseri, 2'sinde tamamlayıcı tiroidektomi ve bir hastada ise nüks HPT olarak bulundu.

Tablo 5. US grubundaki hastalarda önceki girişimler ve reoperasyon endikasyonları

HASTA NO	Önceki girişimler	Reoperasyonendikasyonu
1	1. Sol lobektomi 2. Sağ subtotal tiroidektomi	Nüks papiller kanser
2	1. Total tiroidektomi + unilateral santral ve lateral LD	Nüks papiller kanser
3	1. Total tiroidektomi 2. Unilateral santral ve lateral LD	Nüks papiller kanser
4	1. Subtotal tiroidektomi	Tamamlayıcı tiroidektomi
5	1. Subtotal tiroidektomi	Tamamlayıcı tiroidektomi
6	1. Paratiroidektomi	Nüks hiperparatiroidi
7	1. Total tiroidektomi + unilateral santral ve lateral LD	Nüks papiller kanser
8	1. Total tiroidektomi + unilateral santral ve lateral LD	Nüks papiller kanser
9	1. Total tiroidektomi+ unilateral santral ve lateral LD	Nüks papiller kanser
10	1. Total tiroidektomi + unilateral santral LD	Nüks papiller kanser

Ameliyat öncesi dönemde US ile 10 hastada toplam patolojik 16 lezyon saptandı. Bu lezyonlardan 2'si bakiye tiroid dokusu, biri paratiroid adenomu ve 13'ü ise metastatik lateral veya santral lenf gangliyonları idi (Tablo 6).

Peroperatif bulgular

Toplam 16 lezyon intraoperatif US ile bulunarak eksize edildi. Metastatik lenf gangliyonlarında kompartmana yönelik diseksiyon uygulandı. Ortalama ameliyat süresi 40 ± 5 dakika bulundu.

Postoperatif bulgular

Hiçbir hastada vokal kord paralizisi gelişmedi. Bir hastada geçici hipoparatiroidi gelişti. Bu hastada oral kalsiyum replasmanı ile serum kalsiyum düzeyi bir hafta içinde normal sınırlara ulaştı.

Nüks PTK tanısı ile ameliyat edilen hastalarda intraoperatif US ile saptanan 13 gangliyon için kompartmana yönelik diseksiyon uygulandığı için histopatolojik incelemede toplam 56 gangliyon saptandı. Bu gangliyonlardan 20'si metastatik idi. Nüks HPT tanısıyla tekrar ameliyat edilen hastanın histopatolojik incelemesinde paratiroid adenomu saptandı. Hastaların kontrol boyun US' lerindenüks lehine bulgu saptanmadı. Nüks PTK tanısı ile ameliyat edilen hastalarda ameliyat sonrası serum Tg düzeyi önceki değere göre anlamlı olarak düşük bulundu ($73 \pm 21 \text{ ng/ml}$ vs $3.5 \pm 2.5 \text{ ng/ml}$, $p=0.01$) (Tablo 7). Tamamlayıcı tiroidektomi yapılan bütün hastaların ameliyat sonrası TSH düzeyleri $>30 \text{ mIU/L}$ ölçüldü. Nüks HPT tanısı ile ameliyat edilen hastada ameliyat öncesi serum kalsiyum ve PTH düzeyi sırasıyla 11.9 mg/dl ve 142 pg/ml iken, ameliyat sonrası 3. hafta 10 mg/dl ve 8 pg/ml bulundu. Bu hasta ameliyat sonrası 6. aydan normokalsemik olup serum parathormon düzeyi normal bulundu.

Tablo 6: İntraoperatif US grubunda eksize edilen lezyonların özelliği ve yerleşimi

HASTA NO	Lezyon sayısı (n)	Lezyon tipi	Lezyon yerleşimi
1	3	Lenf gangliyonu	Santral ve lateral
2	1	Lenf gangliyonu	Lateral
3	3	Lenf gangliyonu	Santral ve lateral
4	1	Bakiye tiroid dokusu	İsthmus
5	1	Bakiye tiroid dokusu	Sol tiroid yatağı
6	1	Paratiroid adenomu	Sol alt
7	3	Lenf gangliyonu	Lateral
8	1	Lenf gangliyonu	Santral
9	1	Lenf gangliyonu	Lateral
10	1	Lenf gangliyonu	Santral

Tablo 7: İntraoperatif US tekniğiyle reoperasyon uygulanan nüks papiller kanserli hastalarda ameliyat öncesi ve sonrası serum Tg düzeyleri

Serum Tg düzeyi (ng/ml)		
	Ameliyat öncesi	Ameliyat sonrası
1	38	0.7
2	171	18
3	12	0.1
4	37	0.1
5	80	4.7
6	53	1.1
Ort±SD	73±21	3.5±.2.5

ROLL ve İNTRAOPERATİF US tekniğinin karşılaştırılması

ROLL ve US grubu arasında ameliyat süresi ($42 \pm 3\text{dk}$ vs $40 \pm 5\text{dk}$, $p=0.9$) ve komplikasyon oranı bakımından anlamlı fark saptanmadı ($\%0$ vs $\%10$, $p=0.1$) US grubunda bir hastada geçici hipokalsemi saptanırken, ROLL grubunda hiçbir hastada morbidite gelişmedi. Eksizyon yeterliliği kriterlerine göre her iki grup karşılaştırıldığında ROLL ve US grubunda tüm hastalarda yeterli eksizyon olduğu saptandı.

BÖLÜM-V

TARTIŞMA

Bu çalışmada tiroid kanseri veya hiperparatiroidi nedeniyle yapılan reoperatif boyun girişimlerinde ROLL tekniği ve intraoperatif US ile rezeksiyonun etkinliği araştırıldı. Her iki yöntemin de palpe edilemeyen okült nüks kitlelerin lokalizasyonunda ve kompartman diseksiyonuna uygun şekilde yeterli olarak çıkartılmasında etkin ve başarılı olduğu, ortalama ameliyat süresi ve komplikasyon gelişme sıklığı bakımından US ve ROLL arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı saptandı. Her iki yöntemde de nüks tiroid kanseri tanısıyla ameliyat edilen hastalarda tümör belirteçlerinde ameliyat öncesi değerlere kıyasla anlamlı düşme saptandı. Eksizyon etkinliği, ameliyat süresi veya komplikasyon oranları bakımından iki yöntem arasında anlamlı fark saptanmadı.

Diferansiye tiroid kanserinde total tiroidektomi ve RAI tedavisine rağmen hastanın prognostik faktörlerine bağlı olarak nüks oranı % 10 ile % 45 arasında değişir (99). En sık nüks gelişen bölgeler ipsilateral santral ve lateral, ve kontralateral lenf gangliyonları ve tiroid yatağıdır. Ablasyon tedavisine rağmen nüks gelişen hastaların yaklaşık % 40'ında nüks tümör dokusu iyod tutma yeteneğini kaybedebilir ve bu nedenle RAI tedavisine dirençli hale gelir (100). Bu tip hastalarda iyodu tutan DTK'li hastalarda olduğu gibi RAI ile etkin ablasyon şansı olmadığı için en etkin tedavi şekli boyun veya mediastende lokalize nüks tümör dokularının cerrahi olarak çıkarılmasıdır. Reoperatif boyun ameliyatlarında, özellikle santral diseksiyon gerektirenlerde, bozulmuş anatomi ve oluşmuş olan skar dokusu nedeniyle rekürren larengeal sinir ve paratiroid bezi yaralanma riski artmaktadır. Primer tiroid cerrahisi sırasında rekürren larengeal sinir yaralanması oranı % 0-5.6 arasında değişmekte iken bu oran reoperasyonlarda 12'ye kadar çıkmaktadır (101,102). Reoperasyonlarda geçici hipoparatiroidi oranı %0.3-15, kalıcı hipoparatiroidi oranı ise %0-3.5 arasındadır (102,103).

Reoperasyonlarda daha etkin ve emniyetli diseksiyon için kullanılan bazı yardımcı teknikler olup bunların başında intraoperatif US, RGC, tel ile işaretleme ve boya enjeksiyonu gelmektedir. Bu yöntemlerin hepsinde amaç yapışıklıklar arasında yer alan ve palpe edilemeyen nüksleri tamamen ve çevre önemli yapılara zarar vermeden çıkarmaktır.

Cerrahide gamma- probe kullanımı son yıllarda giderek yaygınlaşmakta olup özellikle kanser cerrahisinde önemli yer tutmaktadır (70). Radio-guided cerrahinin sağladığı avantajlar hastalığın yerleşimi ve genişliği ile ilgili bilgi sağlayarak yeterli rezeksiyona imkan tanınmasının yanı sıra tümörün yerleşimini saptayarak bazı olgularda minimal invaziv girişimlere olanak vermesidir.

Diferansiye tiroid kanserli hastalarda tedavi amaçlı verilen yüksek doz RAI tedavisinden sonra yapılan sintigrafide tedavi öncesi sintigrafide saptanmayan bazı tümör odakları saptanabilir (104,105). Bu bilginin ışığında Travagli ve ark. DTK nükslerinin cerrahi rezeksiyonu için bir RGC protokolü uygulamıştır (106). Bu protokole DTK nedeniyle tiroidektomi ve takiben çeşitli dozlarda RAI tedavisi uygulanmasına rağmen tüm vücut sintigrafisinde tiroid yatağı dışında tutulum saptanmayan hastalar dahil edilmiştir. Çalışmada hastalar hipotiroid duruma iken 100 mci RAI verilip dört gün sonra boyun sintigrafisi ve bunun ertesi günü ise RGC uygulanmıştır. Back-ground aktivitenin 1.5 veya daha fazla katı aktivite saptanan bölgeler anormal kabul edilerek bu dokular rezeke edilmiştir. Daha önce diseksiyon uygulanmamış kompartmanlar tamamen, önceden diseksiyon uygulanan kompartmanlarda ise sadece tümöral doku çıkarılmıştır. Rezeksiyonu takiben gamma-probe ile ölçüm yapılarak rezeksiyonun yeterli olduğu doğrulanmıştır. Ameliyattan 2 gün sonra çekilen tüm vücut sintigrafisi ameliyat öncesi sintigrafi ile karşılaştırılarak rezeksiyonun yeterliliği kontrol edilmiştir. Bu protokol ile özellikle ameliyat öncesi sintigrafide görülmeyen veya anormal yerleşimli, veya skatris dokusuna gömülü nüks kitlelerin gamma-probe tarafından saptanarak çıkarılması mümkün olmuş ve hastaların % 86'sında gamma-probe

kullanımı ameliyat esnasında büyük fayda sağlamıştır (106). Az sayıda hastada ise ameliyat öncesi sintigrafide saptanan kitlelerin ameliyat esnasında gamma-probe ile saptanması mümkün olmamış veya submandibuler bez veya timusa ait yalancı pozitif tutulumlar gözlenmiştir. Yalancı pozitif tutulum olan hastalar dışlandığında remisyon oranı % 93 olup, hastaların % 73'ünde tedaviden 1 yıl sonra serum Tg düzeyi ölçülemeyen düzeyde bulunmuştur. Bu çalışmada cerrahın sağ ve sol elinin ve boyun bölgesinin maruz kaldığı radyasyon dozu sırasıyla 40 μ Sv, 70 μ Sv ve 13-15 μ Sv ölçülmüştür (106).

Rubello ve ark. ise küçük değişiklikler yaparak 31 hastada benzer protokol uygulamıştır. Bu çalışmada cerrahlar gamma-probe kullanımının hastaların 1/5 inde intraoperatif karar verme konusunda etkin, hastaların yaklaşık % 60'ında ise faydalı olduğunu belirtmiştir (76). Ayrıca, rezeke edilen metastatik odakların % 41.3'nün ameliyat öncesi sintigrafide görülmediği halde sadece intraoperatif gamma-probe ile saptanan lezyonlar olduğu vurgulanmıştır (76). Bu çalışmada yer alan 31 hastanın altısında metastatik lezyonların iyodu tutma yeteneği kaybolduğu için ameliyat öncesi sintigrafî ve intraoperatif gamma-probe ile saptanamadığı ve bu protokolün iyodu tutmayan tümörlerde etkin olmadığı belirtilmiştir. Negele ve ark., benzer bir protokolü daha düşük doz RAI vererek uygulamıştır. Araştırmacılar nüks veya inatçı tümör kitlelerinde RGC ile daha etkin rezeksiyon sağlandığını ve bunun yanısıra ameliyat esnasında daha önceden saptanamayan ek lenf gangliyonlarının da saptanıp çıkarılmasının mümkün olduğunu belirtmiştir (40).

Radioguided cerrahi için hasta seçiminde daha önce tiroidektomi ve sistemik lenfadenektomi yapılmış olması ve takiben bir veya daha fazla RAI tedavisine rağmen inatçı veya nükseden hastalık olması şartı aranmalıdır. Radioguided cerrahinin, hastalığın primer tedavisinde yapılması gereken total tiroidektomi ve sistemik lenfadenektomiye alternatif bir yöntem olarak kullanılması doğru bir yaklaşım değildir (40). Bu yöntem yeterli primer

cerrahi girişim ve bunu takiben uygulanan RAI tedavilerine rağmen nükslerle seyreden hastalar için seçilmesi gereken bir cerrahi tedavi yöntemidir.

Nükslerle seyreden DTK'li hastaların yaklaşık % 40'ında tümör iyod tutma özelliğini kaybeder. Bu tip tümörlerde RGC için iyod yerine ^{99m}Tc , ^{111}In ile işaretlenmiş radyofarmasötikler ve ^{18}F -FDG kullanılır (79-82). İyod tutmayan DTK nüksü olan hastalarda ^{99m}Tc kullanarak RGC uygulanması ile ilgili en geniş hasta serisini içeren çalışmanın sonuçları Rubello ve ark. tarafından 2007 yılında yayınlanmıştır (79). Bu çalışmaya total tiroidektomiye takiben en az iki kez RAI ablasyonu uygulanmış, ^{131}I ile tüm vücut sintigrafisinde tutulum olmadığı halde MIBI sintigrafide ve boyun ultrasonografisinde lokal nüks saptanan 58 hasta dahil edilmiştir. Bu çalışmada toplam rezeke edilen 147 metastatik odağın 123'ü (% 84) intraoperatif gamma-probe ile saptanmıştır. Ancak son histopatolojik incelemede saptanan 24 (% 16) metastatik odak gerek preoperatif görüntülemeler gerekse intraoperatif gamma-probe kullanımı ile saptanamamıştır. Preoperatif ^{99m}Tc -sestamibi ve ultrasonografi, ve intraoperatif gamma-probe kullanımına rağmen metastatik lezyonların %16'sında yalancı negatif sonuç elde edilmiştir. Bu çalışmada RGC'nin özellikle fibrotik doku içinde veya büyük damarların arkasında yer alan metastatik odakların saptanmasında çok faydalı olduğu vurgulanmıştır.

İyod tutmayan DTK nükslerinin intraoperatif saptanması amacıyla kullanılan diğer bir radyofarmasötik ^{18}F -FDG olup bu konuyla ilgili ilk çalışmayı Kraeber-Bodere ve ark. yapmıştır (81). Bu çalışma ve ^{18}F -FDG kullanılarak RGC uygulanan diğer çalışmalarda bu yöntemle sadece preoperatif ^{18}F -FDG PET-BT de saptanan metastatik lezyonların intraoperatif gama-probe ile saptanabildiği, preoperatif PET-BT de görülmeyen lezyonların intraoperatif olarak da saptanamadığı vurgulanmıştır. Ayrıca ^{18}F -FDG verilen hastalarda intraoperatif gamma-probe hem metastatik hem de inflamatuvar kitleleri saptamaktadır. Bu

sınırlamalara karşın ^{18}F -FDG iyod tutmayan DTK nükslerinde RGC amacıyla kullanılabilecek bir radyofarmastök seçeneğidir.

Medüller tiroid kanseri nükslerinde RGC için esas olarak kullanılan maddeler $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ve ^{111}In ile işaretlenmiş radyofarmasötikler, ve CEA'ya spesifik antikorlarla işaretlenmiş radyofarmasötiklerdir (70,83,85,86). Adams ve ark. nüks MTK olan 25 hastada RGC için ^{111}In -pentetreotide ve $^{99\text{m}}\text{Tc(V)}$ dimerkaptosüksinik asit ($^{99\text{m}}\text{Tc(V)}$ -DMSA) kullanmıştır (83). Bu çalışmada RGC yardımı ile preoperatif görüntüleme yöntemleri ve intraoperatif palpasyonla saptanan tümör odaklarından % 30 daha fazla tümör odağı bulunmuştur. Araştırmacılar intraoperatif gamma-probe ile metastatik kitle saptanma oranının (%97) palpasyonla saptanan orana (% 65) göre çok daha yüksek olduğunu vurgulamıştır.

Subtotal tiroidektomi uygulanmış olan DTK'li bir hastada ameliyattan sonra histopatolojik incelemede RAI ablasyonu gerektiren özelliklere sahip tiroid kanseri saptandığında bakiye dokunun çıkarılması gerekir. Bu tip hastalarda bakiye dokunun çıkarılması için sistemik RGC'den faydalanılabilir. Sistemik $^{99\text{m}}\text{Tc}$ enjeksiyonunu takiben intraoperatif gamma-probe kullanımı ile bakiye doku saptanır ve eksize edilir (77,78).

Nüks HPT'de sistemik sestamibi uygulanarak RGC uygulanabilir.

Sistemik RGC uygulamasındaki sorunlar iki ana başlık altında değerlendirilebilir. Bunlardan birisi yanlış negatif sonuçlardan dolayı yetersiz veya yanlış pozitif sonuçlardan dolayı gereksiz cerrahi girişimler uygulanmasıdır. Diferansiye tiroid kanserinde yanlış negatif sonuçların en sık nedeni preoperatif sintigrafi veya intraoperatif gamma-probe ile saptanamayan küçük tümör odaklarıdır. Bu oran % 5 ile % 11.7 arasında değişir (73,75,76). Bu nedenle nüks tümörlerin etkin tedavisi için tüm lenfatik dokunun cerrahi olarak rezeksiyonu esas şarttır. Yanlış pozitif sonuçların en sık nedeni ise ^{131}I 'in timus ve submandibuler bez tarafından tutulmasıdır (73). Ayrıca intraoperatif MTK lokalizasyonunda

kullanılan $^{99m}\text{Tc(V)}$ -DMSA'nın sarkom, osteosarkom, selim ve malign baş boyun tümörleri ve inflamatuvar lezyonlara karşı affinitesi vardır ve bu nedenle yanlış pozitif tutulumlar olabilir (70). Sistemik RGC deki diğer bir sorun ise özellikle DTK' de ^{131}I kullanıldığı zaman hastanın diagnostik dozdan ziyade daha yüksek olan terapötik dozlarda radyasyona maruz kalmasıdır (70). Sistemik olarak verilen radyoizotoplar plasentadan geçebildiği için gebelerde sistemik radyoizotop uygulanmasından kaçınılmalıdır (107,108).

Tiroid kanseri nüksü nedeniyle uygulanan lenf diseksiyonunda ROLL tekniğinin etkilerini araştıran çalışmalarda bu yöntemle etkin eksizyon sağlandığı vurgulanmıştır (91,92). Bu teknikte lateral lenf gangliyonları eksizyonunda amaç sadece işaretlenen lenf gangliyonunun çıkarılması (berry-picking) olmamalı fakat bu lezyonun bulunduğu kompartmanın diseksiyonuna yönelik olmalıdır (91). Rreoperasyon açısından komplikasyon riski yüksek olan santral bölge nükslerinin de etkin ve güvenli şekilde eksizyonu sağlanabilir. ROLL tekniğinde bir veya 3 lezyon işaretlendiği takdirde cerrahın elinin maruz kaldığı doz ortalama 0.07 ± 0.02 veya 0.15 ± 0.05 mSivert/saat (mSv/s)' dir. Senede 100 hasta bu şartlarda ameliyat edilse bile cerrahın elinin maruz kaldığı doz 7-15 mSv/yıl olup genel populasyon için önerilen yıllık radyasyon sınırı olan 50 mSv 'nin çok altında kalmaktadır (91). Gebelerde ROLL tekniği ile fetusün maruz kaldığı radyasyon dozu zararlı dozun çok altında olmasına rağmen çok düşük dozlar bile olumsuz genetik etki açısından risk taşır, ve bu nedenle gebelerde ROLL tekniğinden kaçınmak gerekir (107,108).

İntraoperatif US kesi yapılmadan önce ameliyathanede boyun US yapılarak lezyonun yerleşiminin saptanması, kesi yapıldıktan sonra US ise probunun kesiden sokularak palpe edilmeyen lezyonun US rehberliğinde çıkarılması esasına dayanır. Karwowski ve ark., intraoperatif US'un palpe edilmesi güç santral yerleşimli ve 20mm'den küçük nüks lezyonların eksizyonunda faydalı olduğunu saptamıştır (96). Kelly ve ark. isepalpe edilemeyen

lezyonlar sebebiyle ameliyatı planlanan nüks PTK'lı hastalarda intraoperatif US'nin yeterli rezeksiyon üzerine etkisini araştırmıştır. Araştırmacılar bu amaçla hastaları intraoperatif US kullanılan (19 hasta) ve kullanılmayan (6 hasta) şeklinde iki gruba ayırarak incelemiştir. İntraoperatif US yapılmayan grupta hastaların yarısında lezyonun ameliyat sırasında tespit edilemediği, US kullanılan grupta ise tüm hastalarda lezyonların başarılı şekilde tespit edilip rezeke edildiği belirtilmiştir. Araştırmacılar bu çalışmada intraoperatif US 'nin 6mm'den ufak lezyonlarda bile başarıyla uygulanabileceğini vurgulamıştır (109).

Telle işaretleme ve boya enjeksiyonu reoperasyonlarda kullanılabilecek diğer yardımcı intraoperatif yöntemlerdir. Triponez ve ark. nüks tiroid kanserli 7 hastada santral ve lateral kompartman lenf gangliyonlarını telle işaretleyerek eksize etmiş ve bu yöntemle negatif eksplorasyon riskinin azaldığı vurgulanmıştır (97). Ancak bu çalışmada, bir hastada tel yerleştirilmesi sırasında anterior juguler ven yaralanması sebebiyle kanama gelişmiştir. Rebecca ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada ise nüks tiroid papiller kanserli hastalarda şüpheli lezyon içine US eşliğinde 0.1 ml mavi boya enjeksiyonu yapılarak 1 cm den küçük lezyonlarda bile başarılı eksizyon sağlanmıştır.

BÖLÜM-VI**SONUÇ**

Tiroid kanseri veya hiperparatiroidi nedeniyle yapılan reoperatif boyun girişimleri için intraoperatif yardımcı teknikler tanımlanmış olmasına karşın bu yöntemlerin karşılaştırıldığı bir çalışma yoktur. Bizim çalışmamızda intraoperatif US ve ROLL yöntemlerinin her ikisinin de reoperatif tiroid ve paratiroid girişimlerinde patolojik dokunun etkin ve emniyetli şekilde eksizyonuna olanak sağladığı saptanmıştır. Daha fazla hasta içeren prospektif randomize çalışmaların bu konu üzerinde daha iyi değerlendirme sağlayacağını düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Grant CS, Hay ID, Gough IR, et al. Local recurrence in papillary throid carcinoma: Is extent of surgical resection important? Surgery 104: 954, 1988.
2. Rossi RL, Cady B, Silverman ML, et al. Current results of conservative surgery for differentiated throid carcinoma. World J Surg 10:612,1986.
3. Sadler GP, Clark OH. Thyroid and parathyroid. In Schwartz SI, Shires GT, Spencer FC, Principles of Surgery, 7th ed. New York, Mc Graw Hill. 1999; chap. 36:1661-1715.
4. Hanks JB, Townsend CM, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox KL, Textbook of Surgery, 17th ed. Philadelphia, Elsevier Saunders. 2004; chap. 34:947-983.
5. Yasuhirul, Higashiyama T, Takamura Y, et al. Risk factors for recurrence to the lypmh node in papillary thyroid carcinoma patients without preoperatively detectable lateral node metastasis validity of prophylactic mopdified radical neck dissection. World J Surg 2007.
6. Naidoo D. Boon JM. Mieny CJ. et al. Relation of the external branch of the superior laryngeal nerve to the superior pole of the thyroid gland: an anatomical study. Clinical Anatomy.2007;20:516-20.
7. Medina JE. A Rational Classification of Neck Dissection. Otolaryngol Head Neck Surg,1989 Mar;100(3):169-76.
8. Jemal A, Tiwari RC, Murray T,et al. Cancer statistics, 2004. CA Cancer J Clin 2004; 54:8-29.

9. Hanks JB. Thyroid. In Townsend CM, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox KL, Textbook of Surgery, 17th ed. Philadelphia, Elsevier Saunders. 2004; chap. 34:947-983.
10. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR et al. American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer, Thyroid. 2009 Nov;19(11):1167-1214.
11. Machens A, Hinze R, Thomusch O, Dralle H: Pattern of lymph node metastasis for primary and reoperative thyroid cancer World J Surg 2002.
12. Mulla M, Schulte KM. Central lymph node metastases in papillary thyroid cancer: systematic review of imaging-guided and prophylactic removal of central compartment.
13. 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.
14. Roh JL, Kim JM, Park C. Central cervical nodal metastasis from papillary thyroid microcarcinoma: Pattern and factors predictive of nodal metastasis Ann Surg Oncol 2008;15(9):2482-2486
15. Isaacs JD, McMullen Todd PW, Sidhu SB et al. Predictive value of the Delphian and level VI nodes in papillary thyroid cancer. ANZ J Surg 2010;80:834-838.
16. Wada N, Duh QY, Sugino K et al. Lymph node metastasis from 259 papillary thyroid microcarcinomas. Ann Surg 2003;237(3):399-407.
17. Sivanandan R, Soo KC. Pattern of cervical lymph node metastases from papillary carcinoma of thyroid. Br J Surg 2001;88:1241-1244.

18. An Analysis of Factors Predicting Lateral Cervical Nodal Metastases in Papillary Carcinoma of the Thyroid Jason P. Hunt, MD; Luke O. Buchmann, MD; Libo Wang, BS; Dev Abraham, MD.
19. Robbins KT, et al. Standardizing Neck Dissection Terminology. Official Report of The Committee for Head and Neck Surgery and Oncology. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 1991 Jun; 117(6):601-5.
20. Knudsen N, Laurberg P, Perrild H, et al: Risk factors for goiter and thyroid nodules. Thyroid. 2002;12:879.
21. Pemberton HS. Sign of submerged goitre [Letter]. Lancet. 1946; 251:509.
22. 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.
23. Zaydfudim V, Feurer 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.
24. 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.
25. DeGroot LJ, Kaplan EL, McCormick M, et al. (1990) Natural history, treatment, and course of papillary thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 71: 414 – 424
26. Mazzaferi EL, Jhiang SM (1994) Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. Am J Med 97:418 - 428
27. Sipos JA, Mazzaferi EL (2010) Thyroid Cancer Epidemiology and Prognostic Variables Clin Oncol 22:395– 404.

28. Mazzaferi EL, Jhiang SM (1994) Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med* 97:418 – 428.
29. 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.).
30. Suliburk J, et al. Surgical Management of Well-differentiated Thyroid Cancer: State of the Art. *Surg Clin North Am*, 2009 Oct, 89(5):1171-91.
31. Reiners C, et al. Radio-iodine Therapy in Differentiated Thyroid Cancer: Indications and Procedures. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2008 Dec, 22(6):989-1007.
32. Dralle H, et al. Surgical Approaches in Thyroid Cancer and Lymph-node Metastases. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2008 Dec; 22(6):971-87.
33. Verburg FA, Mader U, Kruitwagen CL, et al. (2010) A comparison of prognostic classification systems for differentiated thyroid carcinoma *Clin Endocrinol* 72: 830 – 838.
34. Cohen MS and Moley JF: Surgical treatment of medullary thyroid carcinoma. *J Intern Med* 253: 616-26, 2003.
35. Ito Y, Miyauchi A, Yabuta T, et al: Alternative surgical strategies and favorable outcome in patients with medullary thyroid carcinoma in Japan: experience of a single institution. *World J Surg* 33: 58-66, 2009.

36. Machens A, Hofmann C, Hauptmann S and Dralle H: Locoregional recurrence and death from medullary thyroid carcinoma in a contemporaneous series: 5-year results. *Eur J Endocrinol* 157: 85-93, 2007. *Cancer* 88: 1139-1148, 2000.
37. Kebebew E, Ituarte PH, Siperstein AE, Duh QY and Clark OH: Medullary thyroid carcinoma. Clinical characteristics, treatment, prognostic factors, and a comparison of staging systems.
38. American Thyroid Association Guidelines Task Force, Kloos RT, Eng C, Evans DB, et al: Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid* 19: 565-612, 2009.
39. Jiménez C, Hu MI and Gagel RF: Management of medullary thyroid carcinoma. *Endocrinol Metab Clin North Am* 37: 481-496, 2008.
40. Negele T, Meisetschlager G, Bruckner T, Scheidhauer K, Schwaiger M, Vogelsang H. Radio-guided surgery for persistent differentiated papillary thyroid cancer: case presentations and review of the literature. *Langenbecks Arch Surg*, 2006; 191:178-86.
41. LoGerfo P, Stilman T, Colacchio D, et al. Serum thyroglobulin in recurrent thyroid cancer. *Lancet* 23: 881, 1977.
42. Düren M, Siperstein AE, Shen W, et al. Value of stimulated serum thyroglobulin values for detecting persistent or recurrent differentiated thyroid cancer in high and low risk patients. *Surgery* 104: 954, 1998.
43. Ji Min Han. et al Long-Term Clinical Outcome of Differentiated Thyroid Cancer Patients with Undetectable Stimulated Thyroglobulin Level One Year After Initial Treatment *Thyroid*. 2012 Aug;22(8):784-90.

44. Kim TY, Kim WB, Kim ES, Ryu JS, Yeo JS, Kim SC, Hong SJ, Shong YK 2005
Serum thyroglobulin levels at the time of ¹³¹I remnant ablation just after thyroidectomy are useful for early prediction of clinical recurrence in low-risk patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 90:1440–1445.
45. Clark OH, Hoelting T. Management of patients with differentiated thyroid cancer who have positive serum thyroglobulin levels and negative radioiodine scans. *Thyroid* 4: 501, 1994.
46. Tashjian AH Jr, Melvin EW. Medullary carcinoma of the thyroid gland. Studies of thyrocalcitonin in plasma and tumor extracts. *N Engl J Med* 1968;279-283.
47. Emmersten KK, Nielsen HE, Mosekilde L, Hansen HH. Pentagastrin, calcium and whisky stimulated serum calcitonin in medullary carcinoma of the thyroid. *Acta Radiol Oncol* 1980;19:85-89.
48. Demers LM, Spencer CA. Laboratory medicine practice guidelines: Calcitonin (Ct) and RET proto-oncogene measurements. *Thyroid* 2003;13:68-74.
49. Reading CC, Gorman CA. Thyroid imaging techniques. *Clin Lab Med* 1993;13:711-24.
50. Gallowitsch HJ, Mikosch P, Kresnik E, Unterwiesing O, Gomez I, et al. Thyroglobulin and low dose iodine-131 and technetium-99m-tetrofosmin whole-body scintigraphy in differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med*. 1998 May;39(5):870-5.
51. Haugen BR, Lin EC. Isotope imaging for metastatic thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2001 Jun;30(2):469-92.

52. Ma C, Kuang A, Xie J, Ma T. Possible explanations for patients with discordant findings of serum thyroglobulin and I-131 whole-body scanning. *J Nucl Med*. 2005 Sep;46(9):1473-80.
53. Deichen JT, Schmidt C, Prante O, et al. Influence of TSH on uptake of [18F]fluorodeoxyglucose in human thyroid cells in vitro. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2004 Apr;31(4):507-12. Epub 2004;Jan 14.
54. Wang W, Macapinlac H, Larson SM, et al. [18F]-2 fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography localizes residual thyroid cancer in patients with negative diagnostic (131)I whole body scans and elevated serum thyroglobulin levels. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999 Jul;84(7):2291-302.
55. Diehl M, Risse JH, Brandt-Mainz K. Fluorine-18 FDG-PET in medullary thyroid cancer: results of a multicentre study. *Eur J Nucl Med* 2000;27:490-496.
56. Verga V, Muratori F, Sacco G, Ban F, Libroia A. Role of I-131 Iodine MIBG and Tc-99m(V) DMSA in the diagnostic value of MTC. *Henry Ford Hospital Med J* 1989; 37:175-177.
57. Baudin E, Lumbroso J, Schlumberger M, et al. Comparison of octreotide scintigraphy and conventional imaging in medullary thyroid carcinoma. *J Nucl Med*.1996;37:912-916
58. Krenning EP, Lamberts SJW, Reubi JC, et al. Somatostatin receptor imaging in medullary thyroid carcinoma. *Thyroid* 1991; 1(Supp 1):564.
59. Meola M., Barsotti M., Lenti C., Luperini M., Cavanna L., (1999): Role of color Doppler in the imaging work-up of primary hyperparathyroidism, *J Nephrology* 12, 270-74.

60. Lane MJ, Desser TS, Weigel RJ, Jeffrey RB (1998): Use of color and power doppler sonography to identify feeding arteries associated with parathyroid adenomas, JR, September, 171, 819-23.
61. Thrall J.H., Ziessman H.A.,(2001): Nuclear Medicine “The Requisites in Radiology”, second editions, Mosby Elsevier,USA, ch:9, p:203-7.
62. O’Doherty M.J., Coakley T.J.,(2004):Parathyroid imaging, In: Ell P.J, Gambhir S.S (eds): Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment, Third edition, volume I part 4, 35-44.
63. Dijkstra B., Hely C., Kelly L.M., Mcdermott E.W., Hill A.D.K, O’Higgins N.,(2002): Clinical Review Parathyroid localisation-current practice, J.R. Coll. Edinb., August, 47, 599-607.
64. Lorberboym M., Minski I., Macadziob S., Nikolov G., Schachter P., (2003): Incremental Diagnostic Value of preop. MIBI SPECT in patients with a parathyroid adenoma. Journal of Nuclear Medicine, 44(6), 904-908.
65. Gotway M., Reddy G.P, Webb W.R., Morita E.T., Clark O.H., Higgins C.B., (2001): Head and Neck Imaging “Comparison between MR imaging and Tc99m-sestamibi scintigraphy in the evaluation of recurrent or persistent hyperparathyroidism”, Radiology, March, 783-90.
66. Engin G.(1999):Paratiroid görüntüleme yöntemleri Bilgisayarlı Tomografi Bülteni, Mart, 5(3), sayfa 154-9.
67. Dijkstra B., Hely C., Kelly L.M., Mcdermott E.W., Hill A.D.K, O’Higgins N.,(2002): Clinical Review Parathyroid localisation-current practice, J.R. Coll. Edinb., August, 47, 599-607.

68. Harman M., Algün E., Ayakta H., Sakarya M.E., Etlik Ö., (2004): Paratiroid adenomlarının tanısında çok dedektörlü BT Kontrast tutulum paterninin tanıya katkısı, Tanısal ve Girişimsel Rayoloji, Eylül, 10, 204-9.
69. Miller D.L., Doppman J.L., Krudy A.G., Shawker T.H., Norton J.A., Vucich J.J., Morrish K.A., Marx S.J., Spiegel A.M., Aurbach G.D.İ (1987): Localization of parathyroid adenomas in patients who have undergone surgery: Part II. Invasive procedures. Radiology January 162, 138-41.
70. Povoski SP, Neff RL, Mojzisik CM et al. A comprehensive overview of radioguided surgery using gamma detection probe technology. World J Surg Oncol, 2009; 7:11.
71. Rettenbacher L, Sungler P, Gmeiner D, Kassmann H, Günther G. Detecting the sentinel lymph node in patients with differentiated thyroid carcinoma. Eur J Nucl Med, 2000; 27:1399-1401.
72. Ondik MP, Tulchinsky M, Goldenberg D. Radioguided reoperative thyroid and parathyroid surgery. Otolaryngol Clin North Am, 2008; 41:1185-1198.
73. Travagli JP, Cailleux AF, Ricard M et al. Combination of radioiodine (131I) and probe-guided surgery for persistent or recurrent thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab, 1998; 83:2675–2860.
74. Lippi F, Capezzone M, Miccoli P et al. Use of surgical gamma probe for the detection of lymph node metastases in differentiated thyroid cancer. Tumori, 2000; 86:367–9.
75. Salvatori M, Rufini V, Reale F et al. Radio-guided surgery for lymph node recurrences of differentiated thyroid cancer. World J Surg, 2003; 27:770-5.
76. Rubello D, Salvatori M, Ardito G et al. Iodine-131 radio-guided surgery in differentiated thyroid cancer: Outcome on 31 patients and review of the literature. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2007; 61:477-81.

77. Erbil Y, Barbaros U, Deveci U et al. Gamma probe-guided surgery for revision thyroidectomy: in comparson with conventional technique.J Endocrinol Invest,2005;28:583-8.
78. Tunca F, GilesY, Terzioglu T et al. Does intraoperative radioguided surgery influence the complication rates and completeness of completion thyroidectomy? Am J Surg,2008; 196; 406.
79. Rubello D, Salvatori M, Casara D et al. 99mTc-sestamibi radio-guided surgery of loco-regional 131Iodine-negative recurrent thyroid cancer. EJSO, 2007; 33:902-6
80. Curtet C, Carlier T, Miraille E et al. Prospective comparison of two gamma probes for intraoperative detection of 18F-FDG: in vitro assessment and clinical evaluation in differentiated thyroid cancer patients with iodine-negative recurrence. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2007; 34:1556–62.
81. Kraeber-Bodere F, Cariou B, Curtet C et al. Feasibility and benefit of fluorine 18–fluoro-2-deoxyglucose–guided surgery in the management of radioiodine-negative differentiated thyroid carcinoma metastases. Surgery, 2005;138:1176-82
82. Gulec SA. PET probe-guided surgery. J Surg Oncol, 2007;96:353–357.
83. Adams S, Acker P, Lorenz M, Staib-Sebler E, Hör G.Radioisotope guided surgery in patients with pheochromocytoma and recurrent medullary thyroid carcinoma: a comparison of preoperative and intraoperative tumor localization with histopathologic findings. Cancer, 2001;92:263-70.
84. Rubello D, Mazzarotto R, Casara D. The role of technetium-99m methoxyisobutylisonitrile scintigraphy in the planning of therapy and follow-up of patients with differentiated thyroid carcinoma after surgery. Eur J Nucl Med, 2000;27(4):431-40.

85. de Labriolle-Vaylet C, Cattan P, Sarfati E et al. Successful surgical removal of occult metastases of medullary thyroid carcinoma recurrences with the help of immunoscintigraphy and radioimmunoguided surgery. *Clin Cancer Res*,2000;6:363-371.
86. Barbet J, Peltier P, Bardet S et al. Radioimmunodetection of medullary thyroid carcinoma using indium-111 bivalent hapten and anti-CEA × anti- DTPA-indium bispecific antibody. *J Nucl Med*, 1998;39:1172-1178.
87. Guerra UP, Pizzocaro C, Terzi A et al New tracers or the imaging of medullary thyroid carcinoma. *Nucl Med Commun*. 1989;10(4):285-95.
88. Thomas CC, Cowan RJ, Albertson DA, Cooper MR .Detection of medullary carcinoma of the thyroid with I-131 MIBG. *Clin Nucl Med*, 1994;19(12):1066-8.
89. Shimotake T, Tsuda T, Aoi S, Fumino S, Iwai N. Iodine 123 metaiodobenzylguanidine radio-guided navigation surgery for recurrent medullary thyroid carcinoma in a girl with multiple endocrine neoplasia type 2B. *J Pediatr Surg*, 2005;40(10):1643-6.
90. Tukenmez M, Erbil Y, Barbaros U et al. Radio-guided nonpalpable metastatic lymph node localization in patients with recurrent thyroid cancer. *J Surg Oncol*,2007;96: 534-8.
91. Terzioğlu T, Senyurek YG, Tunca F et al. Excision efficiency of radioguided occult lesion localization in reoperative thyroid and parathyroid surgery. *Thyroid*,2010;20:1271-8.
92. Erbil Y, sarı S, Ağcaoğlu O et al. Radio-guided excision of metastatic lymph nodes in thyroid carcinoma: a safe technique for previously operated neck compartments. *World J Surg*,2010;34(11):2581-8.
93. 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(11).

94. Marina G., Gulec S. A., Rubello D., et al. (2003): Preopr. Localization and radioguide parathyroid surgery, Radioguided Parathyroid Surgery, J Nuc Med, September 4 (9), 1143-58.
95. Martinez D.A., King D.R., Romshe C., et al. (1995): Intraoperative identification of parathyroid gland pathology: A new approach, Journal of Pediatric Surgery, September, 30(9), 1306-9.
96. Karwowski JK, Jeffrey RB, McDougall IR, Weigel RJ. Intraoperative ultrasonography improves identification of recurrent thyroid cancer. Surgery 2002;132:924-9.
97. Triponez F, Poder L, Zarnegar R, Goldstein R, Roayaie K, Feldstein V, et al. Hook needle-guided excision of recurrent differentiated thyroid cancer in previously operated neck compartments: a safe technique for small, nonpalpable recurrent disease. J Clin Endocrinol Metab 2006;91:4943-7.
98. Rebecca S. Sippel et al. Localization of Recurrent Thyroid Cancer Using Intraoperative Ultrasound-Guided Dye Injection World J Surg (2009) 33:434–439
99. Kebebew E, Clark OH. Differentiated thyroid cancer: “Complete” rational approach. World J Surg, 2000; 24:942-51.
- 100.. Rouxel A, Hejblum G, Bernier MO et al. Prognostic factors associated with the survival of patients developing loco-regional recurrences of differentiated thyroid carcinomas. J Clin Endocrinol Metab, 2004;89(11):5362-8.

101. Toniato A, Boschin IM, Piotto A et al (2008) Complications in thyroid surgery for carcinoma: one institution's surgical experience. *World J Surg* 32:572–575.
102. Clark OH, Duh QY, Kebebew E (2005) Occurrence and prevention of complications in thyroid surgery. In: *Textbook of endocrine surgery*, 2nd Edn. Elsevier Saunders, Philadelphia, p 213
103. Roh JL, Park JY, Park CI (2009) 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. *Cancer* 115:251–258.
104. Pacini F, Lippi F, Formica N et al. Therapeutic doses of iodine-131 reveal undiagnosed metastases in thyroid cancer patients with detectable serum thyroglobulin levels. *J Nucl Med*, 1987; 28:1888 –91.
105. Sherman SI, Tielens ET, Sostre S, Wharam MD, Ladenson PW. Clinical utility of post-treatment radioiodine scans in the management of patients with thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*, 1994; 78:629–34.
106. Travagli JP, Cailleux AF, Ricard M et al. Combination of radioiodine (¹³¹I) and probe-guided surgery for persistent or recurrent thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998; 83:2675–860.
107. Links MJ .Radiation Physics. In: Braverman LE, Utiger RD, eds, *Werner and Ingbar's The Thyroid: A Fundamentals and Clinical Text*, 7th edition. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1996:330-341.
108. Steenvorde P, Pauwels EKJ, Harding LK, Bourguignon M, Marière B, Broerse JJ. Diagnostic nuclear medicine and risk for the fetus. *J Nucl Med*, 1998; 25:193-199.
109. Kelly L. McCoy, et al. Same-day ultrasound guidance in reoperation for locally recurrent papillary thyroid cancer. *Surgery* 2007; 142:965-72.

ÖZGEÇMİŞ

Ad:	İNANÇ ŞAMİL
Soyad:	SARICI
Doğum Yeri:	ANKARA
Doğum Tarihi:	07.02.1984
Görev Yeri:	İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ GENEL CERRAHİ A.B.D
Yabancı Dil:	İNGİLİZCE
E-Posta Adresi	isamilsarici@hotmail.com

Tarih	Eğitim
1990-1995	ARI KOLEJİ
1995-1998	ARI KOLEJİ
1998-2001	DR.RIDVAN EGE ANADOLU LİSESİ
2001-2007	CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
2007-2012	İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ GENEL CERRAHİ A.B.D

Akademik Ünvanları
TIPTA UZMANLIK ÖĞRENCİSİ