

Bölüm 1

ENDOMETRİUM KANSERİNDE SENTİNEL LENF NODU HARİTALAMASI

Seda ŞAHİN AKER¹

Endometrium kanseri, gelişmiş ülkelerde en sık görülen jinekolojik malignite-
dir. Yıllık yeni vaka sayısı 27,8/100,000 iken ölüm sayısı 4,8/100,000'dir. Vakaların
%67'si erken evre iken %20'si evre 3'tür (1). Evreleme sisteminde FIGO kriterleri
kullanılmaktadır. FIGO kriterleri günümüze kadar çeşitli revizyonlara uğramış
ve 2009'da son halini almıştır. İlk FIGO evrelemesi 2 evreden ibaretti ve evreleme
klinik olarak yapılmakta idi. FIGO 1962'de itibaren endometrium kanserini 4 evre
olarak yeniden tanımlanmış ve 1988'de tibaren de endometrium kanserinin cer-
rahi olarak evrelenmesi yönünde değişiklik yapmıştır.(2) Evreleme, myometrial
invazyon, lokal ve ileri yayılım, tümör derecesi ve lenf nodu metastazı parametre-
lerini içermektedir. Bu evreleme sistemi kullanılarak GOG33 çalışması ile endo-
metrium kanserinde pelvik ve paraaortik lenf nodu tutulum oranları belirlenmiş
oldu. Aynı çalışmada herhangi bir derecede ya da grade 1 endometrium kanseri
olup dış 1/3 altında myometrial invazyonu olan endometrium kanser olgularında
pelvik-paraaortik lenf nodu tutulumu %0-3 iken dış 1/3'den daha fazla tutulumu
olanlarda pelvik-paraaortik lenf nodu tutulum oranı %11-34 olarak bulunmuştur
(3). Çalışmaların neticesinde 2009'da FIGO evre 1'i myometrial invazyon %50 altı
ve üzeri olmak üzere 2 alt gruba ve pelvik ve paraaortik lenf nodu tutulumunu da
evre 3C olarak revize etmiştir.

Endometrium kanseri prognozunda lenf nodu pozitifliği önemli bir paramet-
redir ve postoperatif adjuvan tedavi gerekliliğini belirler. Cerrahi tedavide lenf
nodlarının total olarak eksizyonunun gerekip gerekmediği konusu tartışmalıdır.
Pelvik paraaortik lenf nodu diseksiyonunun yaşam süresi üzerine pozitif etkisi-
nin gösteren çalışmalar olduğu gibi yanında yapılan randomize kontrollü başka
çalışmalarda etkisi olmadığı görülmüştür. Özellikle erken evrede komplet lenf
nodu diseksiyonunun terapötik sağ kalım faydasının olmadığı gösterilmiştir (4).
ASTEC çalışmasında total lenfadenektominin survey üzerine katkısı olmadığı ve
lenfödemi artırdığı gösterilmiştir (5). Lenf nodu diseksiyonu kanama, sinir hasarı,
ameliyat süresinin uzaması, hastanede kalış süresinin artması gibi komplikasyon-

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Ankara Üniversitesi Kadın Hastalıkları Ve Doğum Ana Bilim Dalı.
drsedasahinaker@hotmail.com

larının yanı sıra uzun dönemde hastalarda lenfokist, lenfödem gibi morbiditelere neden olmaktadır ve yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir(6). Endometrium kanseri hastalarının yaşlı ve genellikle obez olması teknik olarak da operasyonu zorlaştırabilmektedir. Yapılan CART çalışmasında da endometrium kanserinde çıkarılan nod sayısının toplam survey üzerine bir etkisi olmadığını, surveyi etkileyenin faktörün hastalığın evresi olduğu gösterilmiştir. Dolayısıyla tutulu olmayan nodların çıkarılmasının hastalık seyrine anlamlı bir katkısı olmadığı görülmüştür (7). Bu sonuçlar metastatik lenf nodunu belirleyerek morbiditeyi azaltan sentinel lenf nodu haritalamasının gelişimini sağlamıştır. Özellikle uterusu sınırlı hastalıkta nod değerlendirmesi için sentinel lenf nodu haritalaması, morbiditeyi azaltarak yeterli patolojik değerlendirmeyi sağlamaktadır. Sentinel lenf nodu nodal metastazı değerlendirmede kabul edilebilir bir yöntem olması nedeniyle 2014 yılında NCCN rehberine girmiştir. NCCN rehberinin güncellenen son versiyonunda da endometrium kanserinde sentinel lenf nodu konseptinin düşük ve yüksek riskli tüm gruplarda uygulanabileceği belirtilmiştir(8).

Sentinel lenf nodu haritalaması 1960'larda parotis bezi kanserinde kullanılmıştır(9). Ardından 1977 yılında penil kanserlerde kullanılmaya başlamıştır (10). İlerleyen yıllarda ve günümüzde meme ve melanomda halen sıklıkla kullanılmaktadır(11). Jinekolojik malignitelere önce öncelikle vulva ve serviks kanserinde, takiben endometrium kanserinde sentinel lenf nodu haritalaması kullanılmıştır. Endometrium kanserinde sentinel lenf nodu haritalaması ilk kez 1996 yılında Burke ve arkadaşları tarafından uygulanmıştır(12). Sentinel lenf nodu ait olduğu lenf zincirinde ilk metastaza uğrayacak noddur. Sentinel lenf nodunun negatif olması diğer nodların da metastaz açısından negatif olduğunu bize göstermektedir (13).

Sentinel lenf nodu haritalamasında işaretli Teknesyum-99 (Tc-99) kolloidi, metilen mavisi, izosülfan mavisi, patent mavi, indosiyenin yeşili (ICG) işaretleyici ajan olarak kullanılmaktadır. Ajanların avantaj ve dezavantajları mevcuttur. Teknesyum 99 kullanım maliyeti diğer boyalara göre nispeten yüksektir. Nükleer olarak işaretlenmesi, nükleer görüntüleme ve gama prob ile intraoperatif değerlendirme için gerekmektedir. Tc-99'un avantajı mavi boyalarla ve ICG ile kombine kullanım imkanı olmasıdır. SENTI-ENDO çalışmasında Tc99 ile patent mavi kullanılmıştır ve sentinel lenf nodu saptama tek taraflı sensitivitesi %100 ve negatif prediktif değer (NPV) %100 iken iki taraflı sentinel lenf nodu saptama sensitivitesi %84 ve NPV %97 olarak saptanmıştır. Anafilaktik reaksiyon veya herhangi bir komplikasyon İşaretleyici maddeden kaynaklı anafilaktik reaksiyon veya herhangi bir komplikasyon görülmemiştir.

İzosülfan mavisinin dezavantajı pahalı olması ve allerjik reaksiyonlara sebebiyet verme ihtimalidir. İzosülfan mavisinin meme kanseri sentinel lenf nodu ha-

ritalamada kullanımında allerjik reaksiyon oranı %1,6 oranında görülmüştür(15). Metilen mavisi daha ucuz olması nedeniyle daha sık kullanılmaktadır fakat paradoksal methemoglobinemi ve seratonerjik reaksiyona neden olabilmektedir(16) .

İndosiyanın yeşili suda çözünen karaciğerden elimine olan trikarbosiyanin boyasıdır. Sentinel lenf nodu haritalamasında avantajı diğer mavi boyalara göre daha yüksek prediktif değeri olmasıdır. İndosiyanın yeşilinin kullanımında en önemli gereksinim infrared görüntüleme sistemi kullanılmasına ihtiyaç olmasıdır. Açık, laparoskopik ya da laparotomik olarak kullanım şekli mevcuttur. İndosiyanın yeşili kullanımında anaflaksi oranı çok düşüktür fakat ciddi iyodin alerjisi ve karaciğer yetmezliğinde kullanılmamalıdır (17).

Sentinel lenf nodu haritalamasında boyanın enjeksiyon şekli servikal, histeroskopi aracılı subendometrial ve uterin subserozal olabilir. Subserozal enjeksiyon parametrial lenfatik drenajı gösterememekte ve çoğu endometrium kanseri serozaya ulaşmadığı için yeterli görüntüleme imkanı sağlamamaktadır(18). Subendometrial enjeksiyon ise histeroskopi aracılığıyla uygulama gerektirmektedir. Servikal enjeksiyon ile daha yüksek oranda sentinel lenf nodu tespit edebilmekte, uygulaması kolay ve parametriumdan yukarı doğru lenfatik haritalamayı iyi göstermektedir(16). Servikal uygulamada önce yüzeysel (1-3 mm) enjeksiyon takiben derin (1-2 cm) enjeksiyon yapılır. Derin enjeksiyon özellikle paraaortik alana kadar boyanın ulaşmasını sağlamaktadır. Servikal enjeksiyon için spinal iğnesi tercih edilir, enjeksiyon için 2 kadran (saat3-9) ya da 4 kadran (saat 3-6-9-12) uygulaması yapılabilmektedir. Enjeksiyon çok yavaş uygulanmalı her kadran için 5-10 saniye süreyle enjeksiyon yapılmalıdır. Mavi boyalar 4 ml uygulanmakta, indosiyanın yeşili 2-4 ml oranında uygulanmaktadır. Obez hastalarda indosiyanın yeşili diğer boyalardan daha üstün sentinel lenf nodu görüntülemesi sağlamaktadır.

Sentinel lenf nodu haritalamasında Memorial Sloan Kettering kanser merkezinin algoritması yanlış negatiflik oranlarının düşüklüğü(%2) nedeniyle Memorial Sloan Kettering kanser merkezinin algoritması tercih edilmektedir. (19). Algoritmada boyanın servikal enjeksiyonunu takiben peritoneal serozal yüzeyler değerlendirilir ve sitoloji alınır Takiben retroperitoneal alan açılır ve sentinel lenf nodu değerlendirilmesi yapılır. Boyanan sentinel lenf nodları eksize edilir, boyanmasa bile şüpheli ya da büyümüş her nod eksize edilir. Pelvisin bir yarısında boyanan sentinel lenf nodu saptanmaması durumunda ipsilateral pelvik , common iliak ve interiliak lenf nodları total olarak eksize edilir. Paraaortik lenf nodu diseksiyonu ise bu algoritmada klinisyenin tercihine bırakılmaktadır.

Sentinel lenf nodları ultrastaging yöntemi ile seri kesitler alınarak ve sitokeratin ile immünohistokimyasal boyanarak değerlendirilir. Ultrastaging hemotoksilen

ezin ile boyanmayan sentinel lenf nodlarına uygulanır. Böylece düşük yoğunluktaki tümör yükü belirlenir. Ultrastaging sonucunda lenf nodları üç gruba ayrılmaktadır. Tümör hücreleri 2 mm'den büyük ise makrometastaz, 0,2 -2 mm arası tümör yükü veya >200 hücre tümör kümesi varsa mikrometastaz, <0,2 mm tümör yükü veya <200 hücre tümör kümesi varsa izole tümör hücresi olarak tarif edilmektedir (20). İzole tümör hücreleri metastaz olarak kabul edilmez, sadece toplam lenf nodu sayısına eklenir. Mikrometastaz ve makrometastaz, lenf nodu pozitifliği kabul edilerek adjuvant tedavi planlanır.

Sentinel lenf nodu haritalaması cerrahinin süresini kısaltıp, komplikasyonları en aza indirerek amacımıza uygun şekilde metastatik nodlarını belirleyebilme konusunda oldukça başarılı bir methottur. Özellikle minimal invaziv cerrahi ile kombine kullanılabilmesi sentinel lenf nodu haritalamasını kabul edilebilir kılan önemli özelliklerindedir. Endometrium kanseri cerrahi evrelemesinde tüm dünyada yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır ve gelecekte nodal değerlendirme için standart olacaktır.

KAYNAKÇA

1. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/corp.html>
2. Mikuta JJ . International Federation of Gynecology and Obstetrics staging of endometrial cancer 1988. Cancer. 1993;71:1460–3.8431880
3. Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, Homesley HD, Graham JE, Heller PB. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. Cancer. 1987;60(8 Suppl):2035-41
4. May K, Bryant A, Dickinson HO, Kehoe S, Morrison J. Lymphadenectomy for the management of endometrial cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2010; 65:1399–1400. doi: 10.1002/14651858.CD007585.pub2.
5. Kitchener H , Swart AM , Qian Q , Amos C , Parmar MK . Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): A randomised study. Lancet. 2009;373:125–36.19070889
6. Benedetti Panici P, Basile S, Maneschi F, Alberto Lissoni A, Signorelli M, Scambia G, et al. Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. J Natl Cancer Inst 2008 Dec 3;100(23):1707-16
7. Barlin JN, Zhou Q, St. Clair CM, et al. Classification and regression tree (CART) analysis of endometrial carcinoma: seeing the forest for the trees. Gynecol Oncol. 2013;130(3):452–456
8. NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines), uterine neoplasms, version 1.2020 (06 march 2020), www.nccn.org.
9. Gould EA, Winship T, Philbin PH, Kerr HH. Observations on a “sentinel node” in cancer of the parotid. Cancer. 1960; 13:77–8.
10. Cabanas RM . An approach for the treatment of penile carcinoma. Cancer. 1977;39:456–66.837331
11. Niebling MG, Pleijhuis RG, Bastiaannet E, Brouwers AH, van Dam GM, Hoekstra HJ. A systematic review and meta-analyses of sentinel lymph node identification in breast cancer and melanoma, a plea for tracer mapping. Eur J Surg Oncol 2016;42:466-73.
12. Burke TW, Levenback C, Tornos C, et al. Intraabdominal lymphatic mapping to direct selective pelvic and paraaortic lymphadenectomy in women with high-risk endometrial cancer: results

- of a pilot study. *Gynecol Oncol.* 1996;62:169–173.
13. Emerson J, Robison K. Evaluation of sentinel lymph nodes in vulvar, endometrial and cervical cancers. *World J Obstet Gynecol.* 2016; 5:78–86. doi: 10.5317/WJOG.v5.i1.78.
 14. Ballester M, Dubernard G, Lécuru F, et al. Detection rate and diagnostic accuracy of sentinel-node biopsy in early stage endometrial cancer: a prospective multicentre study (SENTI-ENDO). *Lancet Oncol.* 2011;12(5):469-476. doi:10.1016/S1470-2045(11)70070-5
 15. Montgomery LL, Thorne AC, Van Zee KJ, et al. Isosulfan blue dye reactions during sentinel lymph node mapping for breast cancer. *Anesth Analg.* 2002;95:385–388.
 16. Holloway RW, Abu-Rustum NR, Backes FJ, et al. Sentinel lymph node mapping and staging in endometrial cancer: A Society of Gynecologic Oncology literature review with consensus recommendations. *Gynecol Oncol.* 2017;146(2):405-415
 17. Sinno AK , Fader AN , Roche KL , Giuntoli RL , Tanner EJ . A comparison of colorimetric versus fluorometric sentinel lymph node mapping during robotic surgery for endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2014;134:281–6.24882555
 18. Abu-Rustum NR. Sentinel lymph node mapping for endometrial cancer: a modern approach to surgical staging. *J Natl Compr Canc Netw.* 2014;12(2):288–297
 19. Barlin JN, Khoury-Collado F, Kim CH, et al. The importance of applying a sentinel lymph node mapping algorithm in endometrial cancer staging: beyond removal of blue nodes. *Gynecol Oncol.* 2012;125:531–535
 20. Compton CC , Byrd DR , Garcia-Aguilar J , Kurtzman SH , Olawaiye A , Washington MK . *AJCC Cancer Staging Atlas.* New York, NY: Springer; 2012

