

BÖLÜM 31

JİNEKOLOJİK KANSER HASTALARINDA ALT EKSTREMİTE LENFÖDEMİ

Çağlar YILDIZ¹

GİRİŞ

Lenfödem, proteinden zengin lenf sıvısının interstisyel dokularda birikimi ile olan kronik inflamatuvar bir durumdur ve etkilenen vücut bölgesinde şişliğe neden olur (1,2). Lenfödem izole ya da diğer hastalıklarla ilişkili olabilir. Akut, geçici ya da kronik olarak görülebilir (3). Lenfödem etyolojisine göre primer ve sekonder olarak sınıflandırılır. Primer lenfödem nadirdir, tipik olarak yaşamın erken dönemlerinde ortaya çıkar ve başlangıç yaşına göre sınıflandırılır. Sekonder lenfödem, lenfatik sistemin hastalık sonrası ya da iyatrojenik olarak bozulmasıdır, primer lenfödemden daha sıktır, kadınlarda daha sık görülür ve tahmini prevalansı 1/1000'dir (4,5). Dünyada yaklaşık 140-200 milyon lenfödem hastası vardır, gelişmekte olan ülkelerde sekonder lenfödemin en sık nedeni filariasisken, gelişmiş ülkelerde en sık onkolojik cerrahi ve kanser tedavisini takiben ortaya çıkar (6).

Kanserle ilişkili lenfödem genellikle cerrahi ya da kanser tedavisini takiben 12-18 ay içerisinde başlar, hastaların $\frac{3}{4}$ 'ünde ilk üç yıl içerisinde görülür. Sonrasında görülme riski azalsa da yaşam boyu devam eder (7). En yaygın cerrahi neden bölgesel lenfadenektomidir ve radyoterapiyle kemoterapi uygulamaları riski daha da artırır (8). Kanserle ilişkili lenfödemin %70'ten fazlası meme kanseri ile ilişkilidir geri kalanı sırasıyla baş-boyun kanserleri, genitoüriner kanserlerle ilişkilendirilmiştir (6).

Jinekolojik kanser tedavisi görüp hayatta kalan kadınların %1-49'unda yaşam kalitesini etkileyen, estetik ve psikolojik komplikasyonlara neden olan sekonder lenfödem görülür (9). Sekonder lenfödemle ilgili çalışmaların büyük

¹ Doç. Dr., Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD., dr_caglaryildiz@yahoo.com

bir kısmı meme kanseriyle ilişkili lenfödemde yapılmıştır ve jinekolojik kanserlerden sonra görülen sekonder lenfödemle ilgili çok daha az şey bilinmektedir (10). Bu derleme jinekolojik kanserlere bağlı gelişen sekonder lenfödem üzerine odaklanmıştır.

JİNEKOLOJİK KANSERLE İLİŞKİLİ SEKONDER ALT EKSTREMİTE LENFÖDEMİ

Kadınlarda görülen yeni kanser vakalarının %10'undan fazlasını jinekolojik kanserler oluşturmaktadır ve kanser tedavisi gören bu hastalarda alt ekstremite lenfödem insidansı tanısal teste göre değişmekle birlikte yaklaşık %20-45 arasındadır (1,11).Jinekolojik kanserle ilişkili lenfödem asemptomatik ya da bacaklarda ağırlık hissi, kızarıklık ve ağrı gibi semptomlarla birlikte görülebilir (10).

Jinekolojik kanser cerrahisinde yapılan pelvik ve inguinal lenfadenektomi lenfödem gelişimiyle direkt ilgilidir ve çıkarılan lenf nodu sayısı riski etkilemektedir. Bu nedenle terapötik protokol seçimi, daha iyi prognoz ve daha düşük lenfödem riski ile komorbiditelerin insidansını azaltmak için, bölgesel lenf nodu diseksiyonu konusunda ikilemde kalmaktadır. Hastalarda ağrı, duyu kurları, kilo alımı, hareketlerde zorlanma, uyku bozuklukları, hatta anksiyete, depresyon ve özgüven azalması görülebilir (9).

Son dönemlerde kanser tedavisinde hem cerrahi prosedürü kolaylaştırmak hem de olabilecek morbiditeyi azaltmak için sistemik lenfadenektomi yerine sentinel lenf nodu (SLN) biyopsisi öne çıkmaktadır. SLN haritalaması ilk olarak 1977'de peniste, kanser cerrahisinde ise ilk kütanöz melanomada 1990'lı yıllarda yapılmıştır. Jinekolojik onkolojide SLN haritalaması 1980'li yıllarda vulva ve serviks kanserinde yapılmıştır. Sonrasında ise endometrium kanserinde haritalama tanımlanmıştır. Jinekolojik kanserlerde SLN haritalama ile ilgili tecrübeler yeni oluşmaya başlasa da ciddi klinik faydalar yaratmaktadır (12). SLN haritalamanın tek başına jinekolojik malignitelerde alt ekstremite lenfödem riskini %10'un altına düşürdüğü gösterilmiştir (8).

Lenfödem tanısı özellikle erken dönemlerde zor olabilir ancak lenfödemden erken ve doğru tanısı daha sonraki irreverzibl sekellerin önlenmesi ve tedavisi açısından çok önemlidir. Lenfödemli şiş bir bacak, bacakta şişlik yapan kronik venöz yetmezlik, kalp/böbrek yetmezliği, hipoalbuminemi ve lipödem gibi diğer hastalıklarla karışabilir. Bu hastalıkların bir kısmı aynı zamanda lenfödem için de risk faktörüdür ve eşzamanlı olarak ortaya çıkabileceği ya da tanıyı güçleştirebileceği akılda tutulmalıdır (8).

Lenfödem tanısında öykü ve fizik muayene önemlidir. Öyküde daha önce bulunan hastalıklar, ameliyatlar, tedavi, şişliğin başlangıç zamanı, seyri, gün içerisinde azalıp artması, ağrı gibi eşlik eden semptomlar sorgulanmalıdır. Fizik muayenede şişliğin lokalizasyonu, cilt değişikliği, abdomen, dış genitalde benzer şişlik olup olmadığı değerlendirilmelidir. Hiperkeratoz, papillom gibi cilt değişiklikleri, ısı artışı, ülsere lezyon varlığı ödemin gode (çukurlaşma) bırakıp bırakmadığına bakılmalıdır. Isı farkı 1 derecenin üzerindeyse, belirgin kızarıklık varsa sellülit gibi bir enfeksiyon varlığı araştırılmalıdır. Lenfödem süresi arttıkça ciltaltı dokuda fibrozis gelişmeye başlar ve ciltteki bu değişiklik palpasyonla farkedilir. Stemmer belirtisi hastanın el/ayak 2. parmak üzerindeki derinin kolayca yukarı kaldırılamaması durumunda pozitif kabul edilir ve bunun nedeni ciltte oluşan fibrotik kalınlaşmadır (8, 13). Tanıda aynı zamanda ekstremitte çevre, hacim ya da cildin biyomekanik değişimini ölçen yöntemler de kullanılabilir. Klinik pratikte genellikle elastik olmayan mezura ile çevre ölçümü yapılarak hastalar takip edilir. Perometre, tonometre, bioimpedans spektroskopisi, lenfosintigrafi, lenfografi, manyetik rezonans görüntüleme, bilgisayarlı tomografi, ultrasonografi ölçüm için kullanılan yöntemlerdir (13). Vücuttaki sıvı kompartmanlarının bileşimini karşılaştırmak için elektrik akımına direnç kullanan bir teknoloji olan biyoimpedans spektroskopisi analizi, şüpheli lenfödemli hastaları değerlendirmek ve subklinik lenfödemini tespit etmek için kullanılır (14).

Uluslararası Lenfoloji Derneği'nin lenfödem evreleri Tablo 1'de yine hastanın kliniğini takip etmek için önemlidir (15).

Tablo 1. Uluslararası Lenfoloji Derneği Lenfödem Evreleri

Evre 0: Lenfödem olmaksızın subklinik bozulmuş lenfatik transport. Klinik olarak ekstremitte normaldir.

Evre 1: Elevasyon ile tersine dönen, nispeten yüksek protein ödemi +/-çukurlaşma +/- çoğalan hücrelerde artış

Evre 2: Elevasyon ile kolayca geri dönmeyen dermal fibrozlu yüksek protein ödemi. Genellikle çukurlaşma belirgin.

Geç evre 2'de fibrozis gelişir ve çukurlaşma olmayabilir.

Evre 3. Trofik cilt değişiklikleri: genellikle çukurlaşma olmadan ciltte kalınlaşma, fibrozis, sigilli büyümeler, akantoz, yağ birikintileri. Lenfatik fil hastalığı olarak da bilinir.

SERVİKS KANSERİNDE LENFÖDEM

Serviks kanseri kadınlarda dördüncü en sık görülen kanser türüdür (16). Serviks kanseri hasta popülasyonu genellikle gençtir ve 5 yıllık sağ kalım %60-98'dir (8,17). Erken evre serviks kanserinin tedavisi tipik olarak ya para-aortik lenfadenektomi ile birlikte veya tek başına pelvik lenfadenektomi ya da SLN haritalaması yoluyla radikal bir histerektomi ve lenf nodu değerlendirmesini içerir. SLN haritalaması kullanımı ve doğurganlığı koruyucu cerrahilerin geliştirilmesiyle birlikte alt ekstremitte lenfödem gelişimi %41'den %24'lere düşmüştür (8).

Cerrahi ve radyoterapi kombinasyonu, tek başlarına radyoterapi ve cerrahiden daha fazla lenfödeme neden olmaktadır (18). Serviks kanserinde lenfödem için ana risk faktörleri lenfadenektominin genişliği ve adjuvan radyoterapidir (16). SLN haritalaması, daha az lenf nodu çıkarılmasına rağmen, lenf nodu metastaz tespiti için daha yüksek duyarlılığa sahiptir ve alt ekstremitte lenfödem gelişme riskini azaltır (19). Bu nedenle SLN haritalaması lenfödem gelişim riskini azaltmada özellikle önemli görünmektedir (20).

ENDOMETRİUM KANSERİNDE LENFÖDEM

Endometrium kanseri gelişmiş ülkelerde en sık görülen jinekolojik kanserdir ve prevalansı artmaktadır (21). Lenfödem tanısında standart bir yöntem ve kriter olmadığı için prevalansını, endometrium kanserinde de tespit etmek zordur ve yapılan farklı çalışmalarda %1-49 arasında bulunmuştur (22). Endometrium kanserinden kurtulanlarda lenfödem, fiziksel ve psikososyal işlevleri ve yaşam kalitesini olumsuz etkiler, ayrıca tedavi maliyetini arttıran önemli bir komplikasyondur (21). Endometrium kanserinde lenfödem gelişimi için risk faktörleri birçok çalışmada rezeke edilen lenf nodu sayısı, metastatik lenf nodlarının varlığı, yaşlılık, yüksek vücut kitle indeksi, adjuvan radyoterapi veya kemoterapi eklenmesi ve azalmış fiziksel aktivite olarak tanımlanmıştır. Yine endometrium kanserinde de lenfödem riski tek başına cerrahiye göre kombine tedavi yöntemlerinde daha fazladır (21).

Endometrium kanseri için en yaygın risk faktörleri arasında olan obezite, metabolik sendrom gibi durumlar kronik venöz yetmezlik ve konjestif kalp yetmezliği gibi alt ekstremitte lenfödeme yol açabilen durumlar için de risk faktörleridir, bu nedenle bu durumlar malignite ile karışabilecek ya da malignite ile şiddetlenebilecek daha yüksek bazal alt ekstremitte lenfödem oranlarına

sahip olabilir. Endometrium kanseri hastalarının çoğunda komorbid olarak bulunan obezite, lenfödemin erken tanısını zorlaştırır ayrıca patogeneze katkıda bulunabilir (8). Endometrium kanserinde lenfödem için en önemli risk faktörleri lenfadenektomi ve adjuvan radyoterapi uygulamalarıdır (22). Serviks kanserinde olduğu gibi endometrium kanserinde de SLN haritalaması kullanılmasıyla alt ekstremitte lenfödem riskinin azaltıldığı gösterilmiştir (8).

OVER KANSERİNDE LENFÖDEM

Over kanseri, tarama programı ya da erken teşhis stratejisi olmadığı için insidansı gittikçe artmaktadır. Ölüm oranı en yüksek jinekolojik kanserdir ve kansere bağlı en yaygın 8. ölüm nedenidir (23). Over kanserinde alt ekstremitte lenfödemi prevalansı %5-41 olarak bildirilmiştir (24). Yine lenfadenektomi en önemli risk faktörüdür. Overlerde lenfatik drenaj yollarının tam anlaşılmasından ve haritalama için yapılacak enjeksiyonun vasküler hasar ya da tümör yayılmasına neden olma riskinden dolayı SLN haritalaması burada kullanılmamaktadır (8).

VULVA KANSERİNDE LENFÖDEM

Vulva kanseri özellikle genç kadınlar arasında insidansı artan bir hastalıktır, bu nedenle alt ekstremitte lenfödemi bu hastalarda daha uzun yaşam beklentisi nedeniyle prevalansı artan bir durumdur. Jinekolojik kanser tedavisinden sonra alt ekstremitte lenfödem insidansı vulva kanseri tedavisinden sonra en yüksektir (25). Yapılan çalışmalar vulva kanserli kadınlarda çıkarılan lenf nodu miktarına bağlı olarak alt ekstremitte lenfödemi oranının %25-75 olduğunu göstermektedir (26).

İnguinal lenf nodlarının tutulumu vulva kanserinde en önemli prognostik faktördür ve tutulumu anlamanın tek yolu tam bir inguinofemoral lenfadenektomidir. Ancak bu işlemde de birçok hastada alt ekstremitte lenfödem gelişimi kaçınılmazdır (27).

SONUÇ

Alt ekstremitte lenfödemi jinekolojik kanserden kurtulanlarda yaşam kalitesini, öz güveni etkileyen fiziksel ve psikolojik sorunlara yol açan, uyku ve günlük yaşam aktivitelerini kısıtlayan negatif bir etkiye sahiptir. Jinekolojik onkoloji hastalarında özellikle yaşlılarda tanı konmamış alt ekstremitte lenfödemi nadir

değildir (11). Bu hastalar, kanser tedavisine başlamadan önce alt ekstremitte lenfödemi hakkında bilgilendirilmeli ve kanser tedavisi sırasında/sonrasında aralıklı olarak tekrar tekrar bilgilendirilip takip edilmelidir (28).

Jinekolojik kanser tedavisi gören hastalarda alt ekstremitte lenfödemi önemli bir sorundur. Jinekolojik kanser hastalarında erken tanı ve tedavilerdeki gelişmelerle hastaların sağkalım oranları ve sağkalım süreleri artmıştır. Bununla birlikte lenfödem gibi kanser tedavisi sonrası görülen komplikasyonlar da artmaktadır. Lenfödem farkındalığı gittikçe artmasına rağmen bu komplikasyon konusunda hastalar mutlaka bilgilendirilmeli ve önlemler alınmalıdır. Hastaların yaşam kalitelerini arttırmak için lenfödem önlenmesi ya da erken teşhis ve tedavisine odaklanması gerekir. Özellikle alt ekstremitte lenfödem riski yüksek olan jinekolojik kanser hastalarında, erken tanı ve etkili tedaviyle riski mümkün olduğunca azaltarak, uygun hastalarda yüksek riskli cerrahi prosedürlerden kaçınarak yaşam kalitesini iyileştirebiliriz. Gelecekte, tedavi ile jinekolojik kanserden kurtulan hastalarda alt ekstremitte lenfödemi sonucu gelişen fiziksel işlevsellik ve günlük yaşam aktivitelerini düzeltmek için etkili müdahaleleri daha fazla araştıran çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Shallwani S.M, Towers A, Newman A, et al. Feasibility of a Pilot Randomized Controlled Trial Examining a Multidimensional Intervention in Women with Gynecological Cancer at Risk of Lymphedema. *Curr Oncol*; 2021;13;28(1):455-470. doi: 10.3390/curroncol28010048
2. Mahon S.M, Carr E. Lymphedema: Common Side Effect. *Clin J Oncol Nurs*. 2021;1;25(6):29. doi: 10.1188/21.CJON.S2.29
3. Executive Committee of the International Society of Lymphology. The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema: 2020 Consensus Document of the International Society of Lymphology. *Lymphology*. 2020;53(1):3-19. doi: <https://doi.org/10.2458/lymph.4649>
4. Özdemir ÖÇ, Yıldırım B, Köse E. Lenfödemde alternatif tedavi yöntemleri. *IDUHeS*. 2020;3(1): 1-7.
5. Turna İF. Lenfödem Tanı ve Tedavisine Güncel Bakış. *ACU Sağlık Bil Derg* 2020;11(1):14-22. <https://doi.org/10.31067/0.2020.238>
6. Tang N.S.J, Ramakrishnan A, Shayan R. Quality-of-life outcomes after operative management of primary and secondary lymphoedema: a systematic review. *ANZ J Surg*. 2021;91(12):2624-2636. doi: 10.1111/ans.16764.
7. Greene AK, Goss J.A. Diagnosis and Staging of Lymphedema. *Semin Plast Surg*. 2018; 32(1): 12–16. doi: 10.1055/s-0038-1635117
8. Dessources K, Aviki E, Leitao Jr M.M. Lower extremity lymphedema in patients with gynecologic malignancies. *Int J Gynecol Cancer*. 2020;30(2): 252-260. doi: 10.1136/ijgc-2019-001032
9. Iwersen L.F, Sperandio F.F, Toriy A.M, et al. Evidence-based practice in the management of lower limb lymphedema after gynecological cancer. *Physiother Theory Pract*. 2017;33(1):1-8. doi: 10.1080/09593985.2016.1247935

10. Biglia N, Zanfagnin V, Daniele A, et al. Lower Body Lymphedema in Patients with Gynecologic Cancer. *Anticancer Res.* 2017;37(8):4005-4015. doi: 10.21873/anticancer.11785
11. Wong M, Eaton P.K, Zanichelli C, et al. The prevalence of undiagnosed postoperative lower limb lymphedema among gynecological oncology patients. *Eur J Surg Oncol.* 2022;48(5):1167-1172. doi: 10.1016/j.ejso.2021.12.464
12. Sözen H, Özkan ZG. Jinekolojik Malignitelere Sentinel Lenf Nodu Uygulamaları. *Nuclear Medicine Seminars / Nükleer Tıp Seminerleri* 2017;3:140-150. doi:10.4274/nts.2017.014
13. Özdemir O. Lenfödemde Tanısal Değerlendirme. *Türkiye Klinikleri J PM&R-Special Topics.* 2016;9(4):19-25.
14. Warren AG , Janz BA , Slavin SA , et al. The use of bioimpedance analysis to evaluate lymphedema. *Ann Plast Surg* 2007;58:541-3. doi: 10.1097/01.sap.0000244977.84130.cf.
15. Executive Committee. The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema: 2016 consensus document of the International Society of Lymphology. *Lymphology* 2016;49:170-184.
16. Bona A.F, Ferreira K.R, Carvalho R. B. De M., et al. Incidence, prevalence, and factors associated with lymphedema after treatment for cervical cancer: a systematic review. *Bona AF, et al. Int J Gynecol Cancer.* 2020;30(11):1697-1704. doi: 10.1136/ijgc-2020-001682
17. Torre LA, Islami F, Siegel RL , et al. Global cancer in women: burden and trends. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2017;26:444-457. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-16-0858
18. Landoni F, Maneo A, Colombo A, et al. Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage IB-IIA cervical cancer. *Lancet* 1997;350:535-540. doi: 10.1016/S0140-6736(97)02250-2
19. Wisner KPA, Ahmad S, Holloway RW. Indications and techniques for robotic pelvic and para-aortic lymphadenectomy with sentinel lymph node mapping in gynecologic oncology. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2017;45:83-93. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2017.04.006
20. Niikura H, Okamoto S, Otsuki T, et al. Prospective study of sentinel lymph node biopsy without further pelvic lymphadenectomy in patients with sentinel lymph node-negative cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2012;22:1244-1250. doi: 10.1097/IGC.0b013e318263f06a
21. Lee SJ, Myong JP, Lee YH, et al. Lymphedema in Endometrial Cancer Survivor: A Nationwide Cohort Study. *J Clin Med.* 2021;10(20):4647. doi: 10.3390/jcm10204647
22. Wedin M, Stalberg K, Marcickiewicz J, et al. Risk factors for lymphedema and method of assessment in endometrial cancer: a prospective longitudinal multicenter study. LASEC study group. *Int J Gynecol Cancer.* 2021;31(11):1416-1427. doi: 10.1136/ijgc-2021-002890
23. Lim MC, Moon EK, Shin A, et al. Incidence of cervical, endometrial, and ovarian cancer in Korea. 1999–2010. *J Gynecol Oncol* 2013;24(4):298–302. doi: 10.3802/jgo.2013.24.4.298
24. Zhang X, McLaughlin EM, Krok-Schoen JL, et al. Association of Lower Extremity Lymphedema With Physical Functioning and Activities of Daily Living Among Older Survivors of Colorectal, Endometrial, and Ovarian Cancer. *JAMA Netw Open.* 2022;5(3):e221671. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.1671
25. Huang J, Yu N, Wang X, et al. Incidence of lower limb lymphedema after vulvar cancer: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(46):e8722. doi: 10.1097/MD.00000000000008722
26. Ince C, Temple-Oberle C, Leitao Jr M.M, et al. Immediate lymphatic reconstruction: the time is right to prevent lymphedema following lymphadenectomy for vulvar cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2021;31(6):943. doi: 10.1136/ijgc-2021-002666
27. Hacker N.F, Barlow E, Morrell S, et al. Medial Inguino-Femoral Lymphadenectomy for Vulvar Cancer: An Approach to Decrease Lymphedema without Compromising Survival. *Cancers (Basel).* 2021;13(22):5806. doi: 10.3390/cancers13225806
28. Dunberger G, Lindquist H, Waldenström A.C. et al. Lower limb lymphedema in gynecological cancer survivors—effect on daily life functioning. *Support Care Cancer.* 2013;21:3063–3070. doi: 10.1007/s00520-013-1879-3