

Jinekolojik Kanserlerde Sentinel Lenf Nodu Diseksiyonu Uygulamaları

Application of Sentinel Lymph Node Dissection in Gynecologic Cancers: Review

Hatice BALCI,^a
Aydın KÖŞÜŞ,^a
İkbal KAYGUSUZ,^a
Nermin KÖŞÜŞ,^a
Ayla ESER,^a
Ayşe ALTINDİŞ^a

^aKadın Hastalıkları ve Doğum AD,
Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Ankara

Geliş Tarihi/Received: 10.01.2014
Kabul Tarihi/Accepted: 28.04.2014

Yazışma Adresi/Correspondence:
Hatice BALCI
Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum AD,
Ankara,
TÜRKİYE/TURKEY
drhaticealtuntas@gmail.com

ÖZET Sentinel lenf nodu (SLN), primer tümör lenf akışının ilk bittiği ve dolayısıyla da kanser hücrelerinin ilk metastaz yaptığı yerdir. Lenfatik haritalama hipotezine göre SLN metastaz açısından negatif ise o zaman sentinel olmayan nodların da o anlamda negatif olması beklenir. SLN'yi belirleyen farklı teknikler vardır. Bunlar mavi boya etiketlendirmesi, radio etiketlendirmesi, mavi boya ve teknesyum (Tc) etiketlendirmesinin peş peşe uygulandığı kombine yöntemlerdir. Mavi boya intraoperatif hasarlı dokuya enjekte edildiğinde tümör dokusunu ayırt etmede kullanılan en genel yöntemdir. Jinekolojik kanserlerde SLN diseksiyonu uygulaması daha yaygın olarak vulva ve serviks kanserlerinde kullanılmaktadır. Bu amaçla, özellikle Tc etiketli nanokolloid kullanılan olgularda SLN tespit etme oranı %100 bulunmuştur. SLN'nin serviks kanserindeki tespit oranı %80-86, endometrium kanserinde %50-80, vulva kanserinde de bu oranın biraz daha düşük olduğu bildirilmiştir. SLN metodunun vulva kanseri ve servikal kanser teşhisinde yeri her geçen gün sağlamlaşmaktadır, Ancak SLN diseksiyonu uygulamasında en sık karşılaşılan problem histopatolojik değerlendirmelerde metastaz açısından negatif bulunan fakat ultra-evrelemede mikro seviyede metastaz olduğu anlaşılan olgulardır. Vulva kanserinde temel prognostik etken primer tümörün büyüklüğünden bağımsız olarak nodal metastazdır. İnguinal bölge metastazları vulva kanserli hastalarda ölümcül olduğundan dolayı, tamamlayıcı lenfadenektomi yapılmadan yapılan SLN diseksiyonlarının rutin kullanımında uygunluğu henüz tartışmalıdır. Ancak gelecekte en modern ve ümit vadeden yöntemin SLN biyopsisi olacağı düşünülmektedir. Vulvar melanoma, vajinal, ovarial ve endometriyal kanserler için ise daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Sentinel lenf nod biyopsisi; vulvar tümörler; uterin servikal tümörler; endometriyal tümörler; vajinal tümörler

ABSTRACT Sentinel lymph node (SLN), where the primary tumoral lymphatic flow firstly ends is the place with the highest possibility of tumoral involvement in case of metastasis from the primary tumor. Therefore; according to the lymphatic mapping hypothesis, if the sentinel node is negative in terms of metastasis, non-sentinel nodes are also expected to be negative. Several techniques have been reported to identify the sentinel nodes. These are blue dye labeling, radio labeling and combined labeling that comprise sequential application of blue dye and technetium (tc) labeling. Blue dye is the general procedure when injected into damaged tissue intraoperatively to distinguish the tumor tissue. SLN dissection application is used in vulva and cervix cancers more commonly in gynecologic cancers. For this purpose, in cases where tc-labeled nanocolloid is used, SLN detection rate has been found 100%. It has been reported that SLN detection rate was 80-86% in cervical cancer, 50-80% in endometrial cancer and a little lower than those in vulva cancer. The method of SLN is consolidating its role in the diagnosis of vulvar and cervical cancer day by day. However, the most frequently encountered problems in the application of the SLN are the cases which found negative for metastasis in histopathological examination but understood to have micro level metastases at ultra-staging. The main prognostic factors in vulvar cancer is the nodal metastasis that independent from the primary tumor size. The conformity of routine use of SLN dissection without complementary lymphadenectomy is still controversial because inguinal region metastases is fatal in patients with vulvar carcinoma. However, most modern and promising future method is considering to be SLN biopsy. More studies are required for vulvar melanoma, vaginal, ovarial and endometrial cancers.

Key Words: Sentinel lymph node biopsy; vulvar neoplasms; uterine cervical neoplasms; endometrial neoplasms; vaginal neoplasms

doi: 10.5336/gynobstet.2014-38756

Copyright © 2015 by Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst 2015;25(3):187-94

Sentinel lenf nodu (SLN), primer tümör lenf akışının ilk bittiği ve dolayısıyla da kanser hücrelerinin ilk metastaz yaptığı yerdir. Lenfatik haritalama hipotezine göre SLN metastaz açısından negatif ise o zaman sentinel olmayan nodların da o anlamda negatif olması beklenir.¹ SLN terimine ilk olarak 1960 yılında parotis bezi kanserinde Gould değinmiştir.² 1977 yılında Cabanas SLN konseptini penil kanseri tedavisinde, 1992 yılında Morton malign melanom tedavisinde kullanmıştır.³ 1993 yılında Alex ve Kraig, 1994 yılında Giuliano SLN metodunu uygulamışlardır.^{4,5} Jinekolojik kanserlerde SLN diseksiyonu uygulaması daha yaygın olarak vulva ve serviks kanserlerinde kullanılmaktadır. Endometrium, vajen ve over kanserinde ise vulva ve serviks kanserindeki kadar etkili bulunmamıştır.⁶

VULVA KANSERİ

Kadın genital kanserleri arasında dördüncü sıradadır ve %5'ini oluşturur. Vulva kanserinde temel prognostik etken primer tümörün büyüklüğünden bağımsız olarak nodal metastazdır. Öyle ki beş yıllık yaşam oranı inguinal lenf nodu (LN) tutulumu olmayan olgularda %90 iken, iki veya daha fazla LN tutulumu olanlarda %80, üç veya daha fazla LN tutulumu olanlarda ise %12'dir.⁷⁻⁹

Selman ve ark., inguinal LN durumunu tespit etmek için kullanılan yöntemlerin doğruluğunu araştırdığı meta-analizde iğne aspirasyonunun sensitivitesini %72, spesifitesini %100, pozitron emisyon tomografi'nin sensitivitesini %71, spesifitesini %72, manyetik rezonans görüntülemenin sensitivitesini %86 spesifitesini %87, ultrasonografi'nin sensitivitesini %45-100 ve spesifitesini %58-96 olarak bildirilmiştir. Bu nedenle non-invaziv veya mikro-invaziv yöntemlerin umut verici olduğu düşünülmektedir. En modern ve gelecek vadeden yöntemin ise SLN biyopsisi olduğu düşünülmektedir.¹

Levenback ve ark.nın 1995 yılında intraoperatif lenfatik haritalama amaçlı izosulfan mavi boyanın kullanıldığı 21 olguyu inceledikleri çalışmada, intraoperatif SLN yakalama oranının %62 ve bu SLN'lerinin spesifitesi ve sensitivitesinin

ise %100 olduğunu raporlanmıştır. Olgularda yalancı negatiflik bildirilmemiştir.¹⁰ De Hullu ve ark. 1998 yılında yaptıkları 59 olguyu içeren bir çalışmada preoperatif lenfosintigrafi ve intraoperatif mavi boya kullanmışlardır. SLN yakalama oranı %100 olarak rapor edilmiştir, yalancı negatiflik ise bildirilmemiştir.¹¹ 2006 yılında yayımlanan bir derlemede de sadece mavi boya kullanımında SLN yakalama oranı %85, radyoaktif görüntüleme kullanımı ile (mavi boya var ya da yok) %99 olduğu rapor edilmiştir.¹² Puig-Tintore ve ark., 2003 yılında yaptıkları 26 olguyu içeren çalışmasında nanokolloid ile lenfosintigrafi ve mavi boya uygulaması ile SLN yakalama oranını %96 olarak rapor etmişlerdir. Benzer şekilde olgularda yalancı negatiflik bildirmemişlerdir.¹³

LN haritalanması teorik olarak umut verici gibi görünse de, yöntemin başarısına gölge düşüren ve liberal kullanımını engelleyen bazı tarafları da vardır. Bunlardan ilki öğrenme eğrisidir. SLN uygulaması için intraoperatif izosulfan mavi boya kullanılarak yürütülen bir çalışmada toplam 52 hastanın 46'sında SLN tespit edilmiştir. Diğer bir problem ise yanlış negatiflik oranıdır.¹⁴ Ansink ve ark. 1999 yılında yaptıkları 51 olguyu içeren çalışmada, iki olguda yalancı negatiflik, Levenback ve ark. ise 2001 yılında yaptıkları 52 olguyu içeren çalışmada, iki olguda yalancı negatiflik oranı bildirilmiştir.^{15,16} LN haritalanmasında diğer üçüncü ve belki de en sık karşılaşılan problem histopatolojik değerlendirmelerde metastaz açısından negatif bulunan fakat ultra-evrelemede mikro seviyede metastaz olduğu anlaşılan olgulardır. Puig-Tintore ve ark. 2003 yılında yaptıkları çalışmada, negatif SLN'nin bazılarında mikro evreleme ile seri bölünmelerde sitokeratin ile lekelenme, %11'inde mikrometastaz, %21'inde ise Hematoksilin-eozin ile lekelenme gösterdiği bildirilmiştir.¹³

Boran ve ark. 21 vulva kanserli hastayı içeren teknik olarak Tc-99 monokolloid (Tc-99m) kullandıkları çalışmalarında 21 hastanın tümünde bilaterale SLN diseksiyonu yapılırken, 39'unda tamamlayıcı inguinofemoral LN diseksiyonu yapılmıştır. Yirmi üç inguinal bölgede SLN histopatolojik olarak negatif bulunurken, bu 23 bölgenin 21'inde SLN olmayan bölgelerinde negatif olduğu ancak iki böl-

gede SLN olmayan lenf nodlarında metastaz tespit edilmiştir. İnguinal bölge metastazları vulva kanserli hastalarda ölümcül olduğundan, tamamlayıcı lenfadenektomi yapılmadan yapılan SLN diseksiyonlarının rutin kullanımında uygunluğu tartışmalıdır.¹⁷ Terada'nın 2000 yılında yaptığı bir çalışmada, 10 olguda bir tane pozitif SLN diğerlerinde negatif bulunmuştur. Ardından yapılan seri kesit alma ve immünohistopatolojik incelemelerde iki olguda metastaz olduğu bildirilmiştir.¹⁸

Sonuç olarak vulva kanserinde SLN uygulaması, inguinofemoral LN diseksiyonu yapılan olgularda gelişen yara açılması, enfeksiyon ve lenfödem gibi komplikasyonların önlenmesi için geliştirilmiş bir konsepttir. Vulva kanseri diğer jinekolojik kanserler içinde nadir görülse de, son derece yıkıcı bir hastalıktır ve SLN rutin klinik pratikte uygulanabilirliği açısından ümit verici bir yöntemdir.¹⁹

VULVAR MELANOM

Vulva da ikinci sıklıkla görülen kanserdir. Tek etkilili tedavisinin cerrahi olduğu elektif lenfadenektominin rolünün tartışmalı olduğu bildirilmiştir.²⁰ De Hullu ve ark.nın yaptığı bir çalışmada SLN uygulaması yapılan iki olguda rekürrens olduğunu bildirilmiştir.²¹ Bir diğer çalışmada Abramova ve ark., altı vulvar melanomlu hastada Tc-99m-sülfür kolloid kullanmıştır ve SLN saptamadaki başarısı yaklaşık %100 olarak bildirilmiştir.²²

Vulvar melanomda gizli LN tutulumu sıklığı lezyon 1 mm'den küçük ise %5'ten az, 4 mm'den büyük ise %70'ten fazladır. Bu yüzden SLN biyopsisi ile değerlendirilmesinin tümör kalınlığı 1-4 mm arasında olan hastalar için yapılması gerektiği söylenmektedir.²³

SERVIKS KANSERİ

Serviks kanseri, tüm dünyada 40 yaş altı kadınlar arasında ikinci en sık görülen kanserdir. Erken evre serviks kanserlerinde en sık uygulanan tedavi radikal histerektomi ve pelvik lenfadenektomidir. Pelvik lenfadenektomi yapılan hastaların %90'ında LN metastazı bulunmamaktadır. Yapılan lenfadenektominin birçok hastaya katkısı olmamaktadır, diğer

tarafından lenfadenektomiye bağlı morbiditenin artma riski vardır. Son yıllarda serviks kanserli olgularda lenfatik haritalama yöntemi kullanılarak seçilmiş hastalarda cerrahi lenfadenektomi ekleyip, diğer hastalarda lenfadenektomi komplikasyonlarından kaçınmayı amaçlayan çalışmalar yapılmıştır.²⁴

Uygun cerrahi tedavi yapılan erken evre serviks kanserinde pelvik nodal tutulumun Evre 1a'da %0-4,8, Evre 1b'de %17, Evre 2a'da %12-27, Evre 2b'de %25-30 olduğu bildirilmiştir. Gerçekleştirilen LN diseksiyonu uzun süren cerrahi müdahale, kan kaybı, kan transfüzyonu, lenfödem gibi komplikasyonlara neden olacağından SLN uygulaması serviks kanserinde de vulva kanserinde olduğu gibi önem kazanmıştır. SLN biyopsisi daha az invaziv, daha ucuz ve daha az morbidite oranı olan bir yöntemdir. Ancak klinik pratikte uygulanabilmesi için bazı ciddi kısıtlamaların netleşmesi gerekmektedir. Bu kısıtlamaların en önemlileri; serviks kanserinde lenf nodlarının daha geniş bir alana dağılımı, servikste oluşan tümör lokalizasyonunun düşük tespit oranı ve daha yüksek yalancı negatiflik oranı olduğu bildirilmiştir. Serviks kanserinde lenf dağılımı üç farklı yolla oluşmaktadır. Bunlardan birincisi lateralden eksternal iliak ve common iliak lenf nodlarına, ikincisi internalden hipogastrik nodlara, üçüncüsü ise posteriordan presakral ve preaortik lenf nodlarıdır. Bu nodların çoğu eksternal ve internal iliak lenf nodlarına lokalize olmuştur.²⁵

Rhim ve ark., erken evre serviks kanserli 26 olguda kombine teknik kullanarak SLN tutulumunu incelemiştir. SLN tutulumunun 18'inin eksternal iliak LN, 12'sinin obturator LN, sekizinin internal iliak LN, sekizinin parametrial LN, ikisinin kommon iliak LN ve birinin de inguinal LN olduğunu bildirmiştir.²⁶ O'Boyle ve ark. SLN tutulumunun %62'sinin eksternal iliak lenf nodlarında olduğunu göstermiştir.²⁷ Martinez Palones ise 26 olguyu içeren çalışmada, SLN tutulumunun %40'ının internal iliak, %25'inin eksternal lenf nodlarında olduğunu bildirilmiştir. Bir başka çalışmada Barranger SLN tutulumunun %67'sinin eksternal iliak lenf nodlarına olduğunu rapor etmiştir. Bader ve ark., 619 olguyu içeren radikal histerek-

tomu serilerinde 61 hastada tek LN, 59 hastada ise iki LN pozitif bulmuşlardır. Tek LN pozitif olanların %43'ü eksternal iliak, %26'sı obturatar, %21'i parametriumdadır.²⁸ Sonuç olarak birçok çalışmadan yola çıkılarak SLN tutulumlarının en yaygın olarak eksternal iliak lenf nodlarına olduğu, bunu kommon iliak ve parametrial lenf nodlarının izlediği anlaşılmıştır.²⁷

Rhim ve ark., 21 olgu içeren çalışmasında SLN tespit etme oranını %94, toplam doğruluk oranını %97 ve yalancı negatiflik oranını %4,76 olarak tespit etmiştir.²⁶ Bir başka çalışmada Hauspy ve ark., yaklaşık 800 olguyu incelemişler ve SLN biyopsisindeki yanlış negatiflik oranının çok az olduğunu bildirmişlerdir. Yüz altmış bir LN metastazından sadece 13'ünde yanlış negatiflik bulmuşlar.²⁹ Diaz ve ark., 81 erken evre serviks kanseri olan hastada (Evre 1a1 ve Evre2a) intraoperatif boya ve Tc-99m enjeksiyonu ile yapılan çalışmada SLN tespit sensitivitesini %95 olarak bildirmişlerdir.³⁰

Lenfatik haritalamada temel olarak iki yöntem kullanılmaktadır. Mavi boya (intraoperatif) ve sintigrafik yöntemler (preoperatif) veya bu ikisinin kombinasyonudur. Preoperatif lenfosintigrafi de tümör çevresine dört kadrana 1-1,5mL Tc-99m (yarı ömrü altı saat) enjekte edilir. İlk sintigrafiler 30 dakika sonra alınır ve SLN saptanması için üç saate kadar uzatılabilir. İntraoperatif lenfatik haritalamada boyanın verilmesi ile parametrial lenfatiklere ve pelvik lenf nodlarına geçiş arasında 5-10 dakika pencere dönemi vardır. Hasta jinekolojik pozisyonda iken, batına girmek için laparoskopi veya laparotomi kullanılır. Retroperitoneal alan disseke edilip lenf nodları açığa çıkartılır. Vajinal spekulum takılarak 1,5-4 mL izosulfan mavi veya patent blue violet (PBV) lezyonun hemen yanındaki stromaya saat 3, 6, 9, 12 olmak üzere dört kadrandan enjekte edilir. Açığa çıkan lenf nodlarının boya ile boyanıp boyanmadığı kontrol edildikten sonra kombine yöntem kullanılacaksa diğer el ile gama sayacı kullanılarak radyoaktif lenf nodları saptanır. Çıkarılan lenf nodlarının aktivitesi vücut dışında ölçülür. Zemindeki aktivitesinden 10 kat fazla ise SLN olarak kabul edilir. Biyopsi sonucu pozitif ise lenfadenektomiye devam edilir, negatif ise lenfadenektomiye son verilir.²⁷ SLN çalışmalarının

daki en başarılı sonuçlar kombine yöntemle elde edilmiştir. Malur ve ark., yaptıkları 50 hastayı içeren çalışmalarında, SLN saptama oranını, boyama yönteminde %55,5, radyoizotop kullanımında %76,2, kombine yöntemde ise %90 olarak saptamışlardır.³¹

Serviks kanseri olgularını içeren SLN araştırmalarında mikrometastazların varlığı rapor edilmiştir. SLN'lerindeki mikrometastazları saptamak için moleküler, biyolojik ve immün histokimyasal yöntemler kullanılarak ileri evre inceleme yapılmaktadır.²⁴ Silva ve ark. SLN ile ilgili yaptıkları çalışmada 99mTc işaretli fitat kullanmışlar ve SLN'nin %5,1'inde mikrometastazların sitokeratin immünohistokimyasal yöntem ile pozitif olduğunu ve bunların Hemotoksilen-eozin boyama ile negatif olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada SLN'nin %44'ünün eksternal iliak, %39'unun obturatar, %8,3'ünün internal iliak lenf nodlarını tuttuğunu, çalışmanın sensitivitesinin %87,5, yanlış negatiflik oranının %11 olduğunu rapor etmişlerdir.³² Ying ve ark. benzer bir çalışmada sensitiviteyi %75, spesifiteyi %100 ve doğruluk oranını ise %95 olarak bildirmişlerdir.³³

SLN uygulamalarında sadece mavi boya kullanımı değil aynı zamanda marker olarak radyoaktif izotop kullanımı da SLN tespit etme oranını etkiler. Kullanılan boyanın miktarı da önemlidir. Dargent ve ark., yaptıkları çalışmada 1,5 mL'den az boya kullanımında SLN'nin %50'sini, 4 mL boya kullandıklarında yaklaşık SLN'nin %90'ını bulmuşlardır.³⁴

Prosedürü daha az invaziv hale getirebilmek için SLN biyopsisi uygulamalarında laparoskopik yaklaşım da araştırılmıştır. Barringer ve ark. yaptıkları 13 hastayı içeren bir çalışmada laparoskopik pelvik lenfadenektomiye bitirmeden önce endoskopik gama probu ile radyoaktif izotop taraması yapmış ve aynı seansta PBV boyası vermişlerdir. On üç hastadan 12'sinde SLN saptanmış sadece birinde immünohistokimyasal inceleme ile mikrometastaz bulunmuştur. Sonuç olarak, lenfosintigrafiye mavi boya eklendiği zaman SLN tespit etme oranı, sensitivite, spesifite oranlarının arttığı, yanlış negatiflik oranlarının ise azaldığı tespit edilmiştir.³⁵

Servikal kanserlerde SLN uygulamasında radyoizotop ve laparoskopinin beraber kullanımı, yöntemin başarısını arttıran güvenli bir yöntem olarak tespit edilmiştir.³⁶

Kara ve ark. 2008 yılında servikal kanserli 32 hastada yaptıkları çalışmada yöntem olarak preoperatif lenfosintigrafi, intraoperatif gama prob ve mavi boya kullanmıştır. Hastalarda %75 skuamöz hücreli karsinom, %9 adenokarsinom, %3 adenoskuamöz karsinom ve daha az olarak mukoepidermoid küçük hücreli karsinom, adenoid bazal hücreli karsinom, papiller epidermoid karsinom tespit edilmiştir. On beş hasta Evre 1b1, 10 hasta Evre 1b2, dört hasta Evre 2a, üç hasta Evre 1a2 olarak değerlendirilmiştir. Lenfosintigrafi ile SLN tespit oranı ise %87,5'tir. Tümör boyutu 4 cm'ye eşit ya da küçük olan 19 hastanın 17'sinde, 4 cm'den büyük 13 hastanın 11'inde SLN tutulumu pozitif bulunmuştur. Mavi boya hastaların 16'sında uygulanmıştır ve SLN hastaların 11'inde bulunmuştur. Mavi boyanın başarı oranı %68,8 olarak rapor edilmiştir. Gama prop tekniği ile tümör boyutu 4 cm'ye eşit ya da küçük olan yedi hastanın yedisinde, 4 cm'den büyük dokuz hastanın dördünde SLN tutulumu pozitif bulunmuştur. Gama prob tekniğinin başarı oranı ise %100 olarak rapor edilmiştir.³⁷

Yapılan bir çalışmada, sistematik lenf nodu disseksiyonunun sadece lenfovasküler tutulum olan SLN mevcudiyetinde sağkalımı olumlu yönde etkilediği, SLN'nin negatif ya da makrometastatik olduğu durumlarda sağkalımı etkilemediği gösterildi.³⁸

Yine küçük volümlü Evre 1 servikal kanserde servikal konizasyonla beraber SLN uygulamasının kabul edilebilir bir alternatif olabileceği bildirilmiştir.³⁹

Preoperatif Tek foton emisyon bilgisayarlı Tomografi (SPECT) kullanılması serviks kanserindeki SLN uygulamaları konusunda en yeni gelişmedir. Kushner ve ark. yaptıkları 20 olguyu içeren çalışmada, %33'ünde obturatuvar, %30'unda eksternal iliak, %11'inde kommon iliak, %5'inde parasakral ve %3'ünde paraaortik lenf nodlarının tutulduğunu bildirmişlerdir. Yalnız bu yöntemin geleneksel SLN uygulamalarının yerini alabilmesi için daha çok çalışmaya ihtiyaç olduğu da bildirilmiştir.⁴⁰

Servikal kanserlerde yapılan SLN uygulamaları Tablo 1'de özetlenmiştir.

ENDOMETRİUM KANSERİ

Gelişmiş ülkelerdeki en sık jinekolojik kanserdir. Pelvik ve paraaortik LN tutulumu endometrium kanserlerinde çok önemli bir prognostik parametredir. Evre 1 olgularının %12,4'ünde, Evre 2 olgularının %27,3'ünde LN tutulumu bulunmuştur. Bu nedenle hastanın prognozu ve adjuvan tedavisi için evrenin tam olarak tanımlanması gerekir. Diğer jinekolojik kanserlerde olduğu gibi morbidite artışı ve lenfadenektomi ile ilişkili komplikasyonların olması, daha az invaziv olan SLN konsepti ile ilgili araştırmalara yönlendirmiştir.⁴¹

Uterusun sentinel lenfatik ağı serviks ve vulvaya göre daha karmaşık olması, boya ya da radyo-

TABLO 1: Servikal kanserlerde yapılan sentinel lenf nodu uygulamaları.

Yazar	Yıl	Kullanılan madde	n	SN Tespit oranı (%)	P SN (n)	YN SN (n)
Malur et al.	2001	Albumin-RES	50	80	6	1
Rhim et al.	2002	Kolloid albumin	26	100	5	1
Levenback et al.	2002	Radiokolloid	39	100	8	1
Martinez-Palones et al.	2004	Kolloid albumin	25	92	4	0
O'Boyle et al.	2000	Kolloid albumin	20	60	3	0
Dargent et al.	2000	Kolloid albumin	35	86	8	0
Silva et al.	2005	Radiokolloid	56	93	14	3

LN: Lenf nodu; P: Pozitif; N: Negatif; SN: Sentinel nod; n: Sayı.

izotopun enjekte edileceği bölgeye ulaşılmasının daha zor olmasından dolayı, endometrium kanserlerinde SLN ile ilgili çalışmalar diğer jinekolojik kanserlere göre daha azdır. Burke ve ark., 15 riskli endometriyal kanser olgusunda laparotomi esnasında subserozal izosulfan mavi boya enjeksiyonu ile SLN araştırmıştır. On olguda (%67) boyanmış LN bulunmuştur. Toplam 31 LN diseksiyonu yapılmış, 12'sinin paraaortik alandan, altısının kommon iliak alandan, 13'ünün pelvik bölgeden olduğu rapor edilmiştir. Yine başka bir çalışmada mavi boyanın laparotomi ile rahim duvarına enjekte edildiği bir lenfatik haritalama çalışmasında sekiz olgudan beşinde obturator, internal iliak ve kommon iliak alanlarında SLN olduğu rapor edilmiştir.⁴²

Holub ve ark. yaptıkları bir çalışmada, PBV boyasının enjeksiyon yerine göre SLN tespit etme oranındaki değişimleri araştırmışlardır. Yirmi beş hastadan 13'üne PBV boyasını subserozal miyometriuma, 12'sine de serviko-subserozal miyometriuma enjekte etmişlerdir. Subserozal miyometrium grubunda SLN tespit oranı %61,5 iken, serviko-subserozal miyometrium grubunda bu oran %83,3 olarak bulunmuştur. Bu iki grup arasında istatistiksel olarak bir fark olmasa da, her olgudaki ortalama SLN serviko-subserozal miyometrium grubunda çok daha fazla olduğu rapor edilmiştir.⁴³ Niikure ve ark. da yaptıkları çalışmada erken evre endometrium kanserinde servikal yoldan verilen tekniğin SLN tespitinde daha etkili olduğunu saptamışlardır.⁴⁴

Kuru ve ark. İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesinde yaptıkları 26 endometrium kanserli hastayı içeren çalışmalarında uterus fundusta subserozal miyometriuma 5 cc metilen mavisi vermişlerdir. Çalışmanın seyrinde boyanma oranı yetersiz görüldüğü için servikal ve multipl uterus enjeksiyonu yapılmıştır. Çalışmada SLN pozitifliği %23 olarak tespit edilmiştir. İlk teknikte bu oran 1/16 iken, ikinci teknikte 5/10 olarak bildirilmiştir. Çalışmadan çıkarılan diğer sonuçlara bakıldığında, endometrium kanseri Evre 1 ve Evre 2'de SLN tekniğinin duyarlılığı %23, özgüllüğü %0, pozitif prediktif değeri %100, negatif prediktif değeri %43 olarak tesbit edilmiştir. Pozitif LN bulunmadığından yalancı negatiflik oranı %0 olarak kabul edilmiştir.⁴⁵

Endometrium kanserinde SLN çalışmalarında mikroskobik metastazlar bulunmuştur. Pelosi ve ark., 10 olgunun evre IB ve birinin Evre IIA olduğu toplam 11 olgulu bir laparoskopik SLN çalışmasında, olgulara pre-operatif radioaktif izotop ve intra-operatif mavi boya enjekte etmişler ve altında bilateral ve beşinde unilateral tutulum olduğunu, 17 LN'den üçünde metastaz olduğunu bulmuşlardır.⁴⁶ Yine Pelosi ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada FIGO IB endometriyal kanser olan 16 hastanın 15'inde kommon iliak lenf nodlarında tutulum bulunmuştur (%93,7). Yirmi dört LN'den üçünde mikrometastaz bulunmuş ve takip edilen 12 hastada rekürrens olmadığı rapor edilmiştir.⁴⁷

Fersis ve ark. SLN'yi histeroskopik pre-operatif peritumoral m-Noncolloid enjeksiyonu ve lenfosintigrafi ile araştırdıkları bir çalışmada, %85,7 sentivite rapor etmişlerdir.⁴⁸ Nilkura ve ark. pre-operatif sintigrafi ile SLN saptanmayan dört olguda, intra-operatif gama prob ile SLN saptamışlardır.⁴⁹

Yine Sawicki ve ark., SPECT yöntemini SLN tespitinde kullanmışlardır. Yapılan çalışma sonucunda SPECT yönteminde SLN tespit oranlarının yüksek olmasına rağmen, intraoperatif SLN tespit oranlarıyla farklılık gösterdiği ve bu yüzden henüz intraoperatif gama probun kullanılmasının daha anlamlı olacağı bildirildi.⁵⁰

Süperfisial invazyonu olan düşük gardeli endometrium kanserinde bazı otorler lenf nodu diseksiyonu yapmayı tercih etmezler. Yapılan bir çalışmada bu tür hastalarda SLN uygulamasının mevcut olabilecek nodal hastalığın tespitinde etkili olabileceği bildirildi.⁵¹

Van Dam ve ark., farklı bir olgu rapor etmişler ve SLN konseptine farklı bir boyut getirmişlerdir. Evre IB, grade 2 olan bir endometriyal kanser olgusu total abdominal histerektomi, bilateral salpingooferektomi, pelvik nod örneklemesi ve vajinal kaf radyasyonu ile tedavi edilmiş ve tedaviden sonra mid-vajinal nüksü olmuştur. Bu hasta peritumoral Tc-99m enjeksiyonu ile SLN için araştırılmış ve toplamda üç SLN saptanmıştır. Lenf nodlarından iki tanesi sol obturator fossada ve bir tane sağ ekternal iliak alanda bulunmuştur. Lenf nodu histolojisi normal olan bu hastalara total vaji-

nektomi, parametrektomi ve pelvik lenfadenektomi uygulanmıştır.⁵²

Sonuç olarak yapılan çalışmalar ile endometrium kanserinde SLN araştırmaları umut vadetse de, şu anda vulvar ve servikal kanserde olduğu kadar etkili değildir.

VAJİNAL KANSER

Vajinal kanser hastalarında SLN araştırması yapan çalışmalar oldukça azdır. Bunların içinde ana çalışma Van Dam ve ark.nın yaptığı ve dört olgunun rapor edildiği bir çalışmadır. Bu çalışmada, SLN prosedürü primer ve rekürren vajinal kanser olgularında yapılmıştır. Tüm olgularda, pre-operatif Tc-99m ile enjeksiyonlar saat 3, 6, 9, 12 kadrantlarına, vajinal kanserin hemen yanına enjekte edilmiştir. SLN'leri laparoskopik olarak ve gama el probu yardımı ile disseke edilmiştir. SLN her üç hastanın ikisinde saptanmıştır. SLN bir olguda kasıkta ve obturator alanda saptanmış, diğerinde ise iliak arterlerin bifurkasyonunun hemen aşağısında bulunmuştur. SLN bir hastada lenfosin-

tigrafi ile saptanamamıştır. SLN prosedürü, kemo-radyasyon alan bir hastada altı ay sonra oluşan nüks sonrası uygulanmıştır. Hastada, evreleme esnasında obturator alanda bir SLN saptanmış ve laparoskopik olarak disseke edilmiştir. Bu çalışmada SLN'leri, distal vajinal kanserde eksternal iliak ve inguinal bölgede, proksimal vajinal kanserlerde ise obturator fossa ve eksternal iliak alanda bulunmuştur.⁵³

OVER KANSERİ

Over kanserinde SLN uygulaması henüz araştırma aşamasındadır. Bir çalışmada cerrahi sırasında infundibulopelvik ve proprium ligamentlerden radyoizotop ve boya enjeksiyonu yapıldı. Cerrahi öncesi sintigrafi yapmadan sadece operasyon sırasında boya ya da radyoizotop enjeksiyonunun, vulva kanserinin aksine SLN tespitinde efektif olmayacağı görüşüne varıldı. Operasyon sırasında SLN disseksiyonu yapılan olgularda operasyondan 24 saat sonra tekrar sintigrafi ile değerlendirilmesi önerildi.⁵⁴

KAYNAKLAR

- Selman TJ, Luesley DM, Acheson N, Khan KS, Mann CH. A systematic review of the accuracy of diagnostic tests for inguinal lymph node status in vulvar cancer. *Gynecol Oncol* 2005;99(1):206-14.
- Gould EA, Winship T, Philbin PH, Kerr HH. Observations on a "sentinel node" in cancer of the parotid. *Cancer* 1960;13:77-8.
- Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 1977;39(2):456-66.
- Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992; 127(4):392-9.
- Alex JC, Krag DN. Gamma-probe guided localization of lymph nodes. *Surg Oncol* 1993; 2(3):137-43.
- Balega J, Van Trappen PO. The sentinel node in gynaecological malignancies. *Cancer Imaging* 2006;6:7-15.
- Loar PV 3rd, Reynolds RK. Sentinel lymph node mapping in gynecologic malignancies. *Int J Gynaecol Obstet* 2007;99(1):69-74.
- Hacker NF. Vulvar cancer. In: Berek JS, Hacker NF, eds. *Practical Gynaecologic Oncology*. 3rd ed. Baltimore: Williams&Wilkins; 2000. p.553-96.
- Homesley HD, Bundy BN, Sedlis A, Yordan E, Berek JS, Jahshan A, et al. Assessment of current International Federation of Gynecology and Obstetrics staging of vulvar carcinoma relative to prognostic factors for survival (a Gynecologic Oncology Group study). *Am J Obstet Gynecol* 1991;164(4):997-1003; discussion 1003-4.
- Levenback C, Burke TW, Gershenson DM, Morris M, Malpica A, Ross MI. Intraoperative lymphatic mapping for vulvar cancer. *Obstet Gynecol* 1994;84(2):163-7.
- de Hullu JA, Doting E, Piers DA, Hollema H, Aalders JG, Koops HS, et al. Sentinel lymph node identification with technetium-99m-labeled nanocolloid in squamous cell cancer of the vulva. *J Nucl Med* 1998;39(8):1381-5.
- Hakim AA, Terada KY. Sentinel node dissection in vulvar cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2006;7(2):85-91.
- Puig-Tintoré LM, Ordi J, Vidal-Sicart S, Lejárcegui JA, Torné A, Pahisa J, et al. Further data on the usefulness of sentinel lymph node identification and ultrastaging in vulvar squamous cell carcinoma. *Gynecol Oncol* 2003;88(1):29-34.
- Podratz KC, Symmonds RE, Taylor WF, Williams TJ. Carcinoma of the vulva: analysis of treatment and survival. *Obstet Gynecol* 1983;61(1):63-74.
- Ansink AC, Sie-Go DM, van der Velden J, Sijmons EA, de Barros Lopes A, Monaghan JM, et al. Identification of sentinel lymph nodes in vulvar carcinoma patients with the aid of a patent blue V injection: a multicenter study. *Cancer* 1999;86(4):652-6.
- Levenback C, Coleman RL, Burke TW, Bodurka-Beyers D, Wolf JK, Gershenson DM. Intraoperative lymphatic mapping and sentinel node identification with blue dye in patients with vulvar cancer. *Gynecol Oncol* 2001;83(2): 276-81.
- Boran N, Cırık DA, İşıkdoğan Z, Kır M, Turan T, Tulunay G, et al. Sentinel lymph node detection and accuracy in vulvar cancer: Experience of a tertiary center in Turkey. *J Turk Ger Gynecol Assoc* 2013;14(3):146-52.
- Terada KY, Shimizu DM, Wong JH. Sentinel node dissection and ultrastaging in squamous cell cancer of the vulva. *Gynecol Oncol* 2000;76(1):40-4.

19. Robison K, Steinhoff MM, Granai CO, Brard L, Gajewski W, Moore RG. Inguinal sentinel node dissection versus standard inguinal node dissection in patients with vulvar cancer: A comparison of the size of metastasis detected in inguinal lymph nodes. *Gynecol Oncol* 2006;101(1):24-7.
20. De Cicco C, Sideri M, Bartolomei M, Grana C, Cremonesi M, Fiorenza M, et al. Sentinel node biopsy in early vulvar cancer. *Br J Cancer* 2000;82(2):295-9.
21. de Hullu JA, Hollema H, Hoekstra HJ, Piers DA, Mourits MJ, Aalders JG, et al. Vulvar melanoma: is there a role for sentinel lymph node biopsy? *Cancer* 2002;94(2):486-91.
22. Abramova L, Parekh J, Irvin WP Jr, Rice LW, Taylor PT Jr, Anderson WA, et al. Sentinel node biopsy in vulvar and vaginal melanoma: presentation of six cases and a literature review. *Ann Surg Oncol* 2002;9(9): 840-6.
23. Hoskins WJ, Perez CA, Young RC. Principles and Practice of Gynecologic Oncology. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. p.1-1367.
24. Topuz S, İyibozkurt CA, Akhan S, Salihoğlu Y, Bengisu E, Berkman S. [The value of lymphatic mapping in the management of serival cancer]. *J Ist Faculty Med* 2008;71(4): 130-5.
25. Yessaian A, Magstris A, Burger RA, Monk BJ. Radical hysterectomy followed by tailored postoperative therapy in the treatment of stage IB2 cervical cancer: feasibility and indications for adjuvant therapy. *Gynecol Oncol* 2004; 94(1):61-6.
26. Rhim CC, Park JS, Bae SN, Namkoong SE. Sentinel node biopsy as an indicator for pelvic nodes dissection in early stage cervical cancer. *J Korean Med Sci* 2002;17(4): 507-11.
27. O'Boyle JD, Coleman RL, Bernstein SG, Lifshitz S, Muller CY, Miller DS. Intraoperative lymphatic mapping in cervix cancer patients undergoing radical hysterectomy: A pilot study. *Gynecol Oncol* 2000;79(2):238-43.
28. Bader AA, Winter R, Haas J, Tamussino KF. Where to look for the sentinel lymph node in cervical cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197(6):678.e1-7.
29. Hauspy J, Beiner M, Harley I, Ehrlich L, Rasty G, Covens A. Sentinel lymph nodes in early stage cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2007;105(2):285-90.
30. Diaz JP, Gemignani ML, Pandit-Taskar N, Park KJ, Murray MP, Chi DS, et al. Sentinel lymph node biopsy in the management of early-stage cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 2011;120(3):347-52.
31. Malur S, Krause N, Köhler C, Schneider A. Sentinel lymph node detection in patients with cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2001;80(2): 254-7.
32. Silva LB, Silva-Filho AL, Traiman P, Triginelli SA, de Lima CF, Siqueira CF, et al. Sentinel node detection in cervical cancer with (99m)Tc-phytate. *Gynecol Oncol* 2005;97(2): 588-95.
33. Ying WH, Thakur B. Clinical study of sentinel lymph node biopsy in early uterine cervical carcinoma. *Kathmandu Univ Med J (KUMJ)* 2005;3(4):324-6.
34. Dargent D, Martin X, Mathevet P. Laparoscopic assessment of the sentinel lymph node in early stage cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2000;79(3):411-5.
35. Barranger E, Grahek D, Cortez A, Talbot JN, Uzan S, Darai E. Laparoscopic sentinel lymph node procedure using a combination of patent blue and radioisotope in women with cervical carcinoma. *Cancer* 2003;97(12):3003-9.
36. Liu KJ, Lv XW, Liu Q, Han NN, Ru MF, Wang J, et al. [Application of carbon nanoparticles in the laparoscopic sentinel lymph node detection in patients with cervical cancer]. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao* 2013;35(2): 150-4.
37. Kara PP, Ayhan A, Caner B, Gültekin M, Ugur O, Bozkurt MF, et al. Sentinel lymph node detection in early stage cervical cancer: a prospective study comparing preoperative lymphoscintigraphy, intraoperative gamma probe, and blue dye. *Ann Nucl Med* 2008; 22(6):487-94.
38. Zaal A, Zweemer RP, Zikán M, Dusek L, Querleu D, Lécuru F, et al. Pelvic lymphadenectomy improves survival in patients with cervical cancer with low-volume disease in the sentinel node: a retrospective multicenter cohort study. *Int J Gynecol Cancer* 2014;24(2):303-11.
39. Andikyan V, Khoury-Collado F, Denesopolis J, Park KJ, Hussein YR, Brown CL, et al. Cervical conization and sentinel lymph node mapping in the treatment of stage I cervical cancer: is less enough? *Int J Gynecol Cancer* 2014; 24(1):113-7.
40. Kushner DM, Connor JP, Wilson MA, Hafez GR, Chappell RJ, Stewart SL, et al. Laparoscopic sentinel lymph node mapping for cervix cancer—a detailed evaluation and time analysis. *Gynecol Oncol* 2007;106(3):507-12.
41. Hacker NF. Uterine cancer. In: Berek JS, Hacker NF, eds. *Practical Gynecologic Oncology*. 2nd ed. Philadelphia: Williams&Wilkins; 1994. p.285-327.
42. Burke TW, Levenback C, Tornos C, Morris M, Wharton JT, Gershenson DM. 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(2):169-73.
43. Holub Z, Kliment L, Lukác J, Voráček J. Laparoscopically-assisted intraoperative lymphatic mapping in endometrial cancer: preliminary results. *Eur J Gynaecol Oncol* 2001;22(2):118-21.
44. Niikura H, Kaiho-Sakuma M, Tokunaga H, Toyoshima M, Utsunomiya H, Nagase S, et al. Tracer injection sites and combinations for sentinel lymph node detection in patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2013; 131(2):299-303.
45. Kuru O, Topuz S, Sen S, İyibozkurt C, Berkman S. Sentinel lymph node biopsy in endometrial cancer: description of the technique and preliminary results. *J Turk Ger Gynecol Assoc* 2011;12(4):204-8.
46. Pelosi E, Arena V, Baudino B, Bellò M, Giusti M, Gargiulo T, et al. Pre-operative lymphatic mapping and intra-operative sentinel lymph node detection in early stage endometrial cancer. *Nucl Med Commun* 2003;24(9):971-5.
47. Pelosi E, Arena V, Baudino B, Bellò M, Gargiulo T, Giusti M, et al. Preliminary study of sentinel node identification with 99mTc colloid and blue dye in patients with endometrial cancer. *Tumori* 2002;88(3):S9-10.
48. Fersis N, Gruber I, Relakis K, Friedrich M, Becker S, Wallwiener D, et al. Sentinel node identification and intraoperative lymphatic mapping. First results of a pilot study in patients with endometrial cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 2004;25(3):339-42.
49. Niikura H, Okamura C, Utsunomiya H, Yoshinaga K, Akahira J, Ito K, et al. Sentinel lymph node detection in patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2004;92(2):669-74.
50. Sawicki S, Kobierski J, Łapińska-Szumczyk S, Lass P, Cytawa W, Bianek-Bodzak A, et al. Comparison of SPECT-CT results and intraoperative detection of sentinel lymph nodes in endometrial cancer. *Nucl Med Commun* 2013;34(6):590-6.
51. Kim CH, Khoury-Collado F, Barber EL, Soslow RA, Makker V, Leitao MM Jr, et al. Sentinel lymph node mapping with pathologic ultra-staging: a valuable tool for assessing nodal metastasis in low-grade endometrial cancer with superficial myoinvasion. *Gynecol Oncol* 2013;131(3):714-9.
52. Van Dam P, Sonnemans H, Van Dam PJ, Smet D, Verkinderen L, Dirix LY. Sentinel node detection in a patient with recurrent endometrial cancer initially treated by hysterectomy and radiotherapy. *Int J Gynecol Cancer* 2004;14(4):673-6.
53. van Dam P, Sonnemans H, van Dam PJ, Verkinderen L, Dirix LY. Sentinel node detection in patients with vaginal carcinoma. *Gynecol Oncol* 2004;92(1):89-92.
54. Kleppe M, Van Gorp T, Slangen BF, Kruse AJ, Brans B, Pooters IN, et al. Sentinel node in ovarian cancer: study protocol for a phase 1 study. *Trials* 2013;14:47. doi: 10.1186/1745-6215-14-47.