

Yüksek Riskli Endometriyum Kanserinde Sentinel Lenf Nodu Biyopsisinin Yeri

The Sentinel Lymph Node Biopsy in High Risk Endometrial Carcinoma

Yağmur Minareci¹, Özgür A. Tosun², Hamdullah Sözen³, Samet Topuz³, M. Yavuz Salıhoğlu³

ÖZET

Özet: Endometriyum kanseri, gelişmiş ülkelerde kadın genital sisteminin en sık görülen kanseri olup, jinekolojik kanserlerin başını çekmekte ve kansere bağlı ölümlerde yedinci sırada yer almaktadır. Endometriyum kanseri, tip 1 ve 2 olmak üzere iki farklı klinikopatolojik alt tipe sınıflandırılarak incelenir. Tip 2 kanser varlığı, erken dönemde metastaz yapmaya yatkın bir tümör davranışına işaret eder, trans tubal yolla peritoneal yüzeylere ve lenfatik yolla retroperitoneal lenf nodlarına hızlıca yayılım eğilimi gösterir. Tip 2 kanserde, nodal yayılım oranının %40'a kadar çıktığını bildiren yayımlar mevcuttur. Bunlar histolojik olarak az diferansiye tümörler olup, prognozları da kötüdür. Tip 2 kanseri olan hastaların üçte ikisinde tanı anında uterus dışında yayılmış hastalığı vardır. Yüksek riskli endometriyum kanseri olarak tanımlanan grupta şu özelliklere sahip tümörler yer almaktadır; • Evre I, Grade 3 endometrioid histoloji, myometriyal invazyon derinliği >%50, lenfovasküler alan invazyonundan (LVAI) bağımsız. • Evre I, Endometrioid dışı histolojiler (seröz, berrak hücreli, andiferansiye tip ve karsinosarkom) • Evre II endometriyum kanseri (histolojik tipten bağımsız). Birçok yabancı jinekolojik onkoloji kılavuzunda (ESGO, NCCN) olduğu gibi, Türk Jinekolojik Onkoloji Derneğinin kılavuzu da; yüksek risk grubundaki endometriyal kanserli hastalara, histerektomi+ bilateral salpingooferektomi (BSO) + omentektomi + pelvik ve para-aortik lenfadenektomi'yi kapsayan tam bir evreleme cerrahisi yapılması önerilmektedir. Ancak, sistematik lenfadenektomi operasyon süresini uzatmakla kalmaz, ciddi kanama gibi operatif komplikasyonlara zemin hazırlar ve post-operatif dönemde (lenfokist oluşumu, lenf ödem gelişimi gibi) morbidite artışına da neden olabilir. Bu bağlamda, sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB) kavramı, hem komplikasyonları hem de morbiditeyi azaltmak için ortaya atılmış yenilikçi ve minimalist bir cerrahi yaklaşımı ifade etmektedir. SLNB, son on yılda endometriyum kanserinde çok sayıdaki özgün çalışmada değerlendirilmiş, birçok meta-analizde etkinliği araştırılmış ve artık yukarıda bahsi geçen yabancı kılavuzlarda yer edinmiştir. Bununla birlikte, literatür incelendiğinde, SLNB'nin sıklıkla düşük ve orta risk grubu üzerinde çalışıldığı göze çarpmaktadır. Yüksek risk grubu ile yapılmış sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Yüksek riskli hastalığın; daha az rastlanırsa, ileri evrede tanı alındığından prognozunun kötü seyretmesi ve SLNB için uygun vaka sayısının kısıtlı olması nedeniyle az sayıda çalışmaya konu olmuştur. Amerikan Ulusal Kapsamlı Kanser veri ağının (NCCN) internet sayfasında, Temmuz 2020'de yayınlanan uterin kanserler kılavuzunun son sürümü incelendiğinde, elimizdeki son kanıtlar, sentinel lenf nodu haritalamasının seröz karsinom, berrak hücreli karsinom ve karsinosarkom gibi yüksek riskli histolojilerde de kullanılabilirliğini göstermektedir' şeklinde güncel bir ifade yer almaktadır. Bu derlemede, konuyla ilgili güncel literatür gözden geçirilmiş ve önemli çalışmaların sonuçları dikkate alınarak değerlendirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Endometriyum kanseri, sentinel lenf nodu, yüksek risk faktörleri, lenfatik haritalama

ABSTRACT

Summary: Endometrial cancer is the most common cancer of the female genital system in developed countries, leading gynecological cancers and ranks seventh in cancer-related deaths. Endometrial cancer is classified into two different clinicopathological subtypes, type 1 and 2. The presence of type 2 cancer indicates a tumor behavior that is prone to metastasis in the early period, it tends to spread rapidly to peritoneal surfaces via the trans tubal route, and retroperitoneal lymph nodes via the lymphatic route. There are some studies reporting that the rate of nodal spread is up to 40% in type 2 cancer. Type 2 cancer is consisted of poorly differentiated tumor histologically and the prognosis is poor also. Two-thirds of patients with type 2 cancer have a disease that has spread beyond the uterus at the time of diagnosis. Tumors with the following characteristics are included in the group defined as high-risk endometrial cancer; Stage I, Grade 3 endometrioid histology, depth of myometrial invasion > 50%, independent of lymphovascular space invasion (LVSI). Stage I, Non-endometrioid histologies (serous, clear cell, undifferentiated type and carcinosarcoma) Stage II endometrial cancer (independent of histological type). Many international gynecological oncology guidelines (ESGO, NCCN), and guideline of Turkish Gynecological Oncology Association recommend a complete staging surgery including hysterectomy + bilateral salpingooferectomy (BSO) + omentectomy + pelvic and para-aortic lymphadenectomy for patients with high-risk endometrial cancer. However, systematic lymphadenectomy not only prolongs the operation time, but also may set stage for operative complications such as severe bleeding, and may cause increased morbidity in the post-operative period such as lymphocyst formation, lymphedema development. Accordingly, the concept of sentinel lymph node Mapping (SLNM) refers to an innovative and minimalist surgical approach that has been put forward to reduce both complications and morbidity. SLNM has been evaluated in many original studies on endometrial cancer in the last decade, its effectiveness has been investigated in many meta-analysis, and it is now included in the above-mentioned international guidelines. However, in the review of literature, it is striking that SLNM is frequently studied on low and medium risk endometrial cancer. There are a limited number of studies conducted with the high risk endometrial cancer. Since it is less common, the prognosis is poor and the number of cases suitable for SLNM is limited, high risk endometrial cancer has been the subject of few studies. If the latest version of the guideline of uterine cancers published on the website of the American National Comprehensive Cancer Data Network (NCCN) was reviewed, it concluded as 'recent evidence indicates that SLN mapping may also be used in high risk histologies ie, serous carcinoma, clear cell carcinoma, carcinosarcoma'. In this review, the current literature on the subject has been reviewed and evaluated considering the results of highlighted studies.

Key words: Endometrial cancer, sentinel lymph node, high risk factors, lymphatic mapping

Geliş Tarihi: 07/10/2020

Kabul Tarihi: 24/01/2021

¹Eskişehir Şehir Hastanesi, Jinekolojik Onkoloji Kliniği, Eskişehir

²Medeniyet Üniversitesi, Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Jinekolojik Onkoloji Kliniği, İstanbul

³İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Jinekolojik Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul

İletişim: Yağmur Minareci

Eskişehir Şehir Hastanesi, B blok, 1. Kat, Jinekolojik Onkoloji Polikliniği, 26080/Odunpazarı/Eskişehir

Tel: +90 505 357 4361

E-posta: dryagmurminareci@gmail.com

Giriş

Endometriyum kanseri, gelişmiş ülkelerde kadın genital sisteminin en sık görülen kanseri olup, jinekolojik kanserlerin başını çekmekte ve kansere bağlı ölümlerde yedinci sırada yer almaktadır. Ulusal Kanser Daire Başkanlığının 2015 verilerine göre, ülkemizde kadınlarda en sık görülen dördüncü kanserdir. Bununla birlikte hastaların büyük çoğunluğu erken evrede (evre I) tanı alır ve beş yıllık sağkalım oranları %90'ın üzerine çıkmaktadır (1). Endometriyum kanseri iki farklı klinikopatolojik alt tipe sınıflandırılarak incelenir. Tip 1 endometriyum kanseri; östrojen ilişkili tip olup, karşılanmamış östrojen etkisine neden olan her hangi bir patoloji varlığına sahip, genellikle genç, perimenopozal dönemdeki, öncesinde endometriyal hiperplazi öyküsü olan kadınlarda görülmekte ve endometriyum kanserlerinin yaklaşık beşte dördünü oluşturmaktadır. Tip 2 endometriyum kanseri ise; östrojen bağımsız olup, daha yaşlı ve görece zayıf hasta grubunda izlenir, hastalar sıklıkla postmenopozal ve tip 1 kanserin aksine atrofik endometriyuma sahiptirler, öykülerinde radyoterapi geçmişi de saptanabilir (2). Endometriyum kanseri vakalarının %20'sini oluşturan tip 2 kanserler, histolojik açıdan incelendiğinde genellikle non-endometrioid (başlıca seröz ve berrak hücreli) alt tipte olup, genetik açıdan incelendiğinde p53 mutasyonları ve kromozomal instabilite'ye sahiptirler, bunlar az diferansiye tümörler olup, prognozları da kötüdür. Yazının başında belirtilen aksine, tip 2 kanseri olan hastaların üçte ikisinde tanı anında uterus dışına yayılmış hastalığı vardır (ki bunun anlamı hastaların tanı anında evre III olduğudur) ve beş yıllık sağkalım; seröz histolojili alt tip varlığında %53, berrak hücreli alt tip varlığında %62'dir(3). Tip 2 kanser varlığı, erken dönemde metastaz yapmaya yatkın bir tümör davranışına işaret eder, trans tubal yolla peritoneal yüzeylere ve lenfatik yolla retroperitoneal lenf nodlarına hızlıca yayılım eğilimi gösterir. Tip 2 kanserde, nodal yayılım oranının %40'a kadar çıktığını bildiren yayınlar mevcuttur(4). Endometriyum kanseri, güncel ESMO-ESGO-ESTRO konsensüs kılavuzunda dört ana risk grubu altında değerlendirilmekte olup, bunlar; düşük, orta, orta-yüksek ve yüksek riskli grup olarak sınıflandırılmıştır (5). Yüksek riskli endometriyum kanseri olarak tanımlanan grupta aşağıdaki özelliklere sahip tümörler yer almaktadır;

- Evre I, Grade 3 endometrioid histoloji, myometriyal invazyon derinliği >%50, lenfovasküler alan invazyonundan (LVAI) bağımsız.
- Evre I, Endometrioid dışı histolojiler (seröz, berrak hücreli, andiferansiye tip ve karsinosarkom)
- Evre II endometriyum kanseri (histolojik tipten bağımsız)

Türk Jinekolojik Onkoloji Derneğinin (TRSGO) 2018'de yayınladığı jinekolojik kanserler yönetim kılavuzunda; yüksek risk grubundaki hastalara, uterus dışı yayılım olasılığı yüksek olduğu için histerektomi + bilateral salpingooferektomi (BSO) + omentektomi + pelvik ve para-aortik lenfadenektomi'yi kapsayan tam bir evreleme cerrahisi yapılması önerilmektedir(6). Bununla birlikte, agresif cerrahinin; hem operasyon süresini uzattığı, hem de operatif komplikasyonlara ve operasyon sonrasında da morbidite artışına neden olduğu kaçınılmaz bir gerçektir. Pelvik ve özellikle para-aortik lenfadenektominin cerrahiye dahil edilmesi, evrelemenin ayrılmaz bir parçası olmakla beraber; cerrahi esnasında kanama, cerrahi sonrası erken dönemde enfeksiyon ve geç dönemde (özellikle adjuvan radyoterapi alan hastalarda) lenfödem gibi istenmeyen sonuçlarla birlikte gösterebilmektedir (7). Ayrıca obesite, endometriyal kanserde sık görülen bir komorbidite olup, lenfadenektomiye teknik olarak güçleştiren önemli bir engel olarak karşımıza çıkmaktadır. Son olarak, lenf nodlarının immün organlar olduğu ve bunların çıkartılmasının, anti-tümör immünite üzerinden kanser hücrelerinin çoğalmasına karşı savunmayı sekteye uğrattığı ve gelecek vaad eden hedefe yönelik tedavi seçeneklerinden olan immünoterapi'nin etkinliğine olumsuz etkisi olduğu iddia edilmektedir (8). Bu bağlamda, sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB) kavramı, hem komplikasyonları hem de morbiditeyi azaltmak için ortaya atılmış yenilikçi ve minimalist bir cerrahi yaklaşımı ifade etmektedir. SLNB, son on yılda endometriyum kanserinde çok sayıdaki özgün çalışmada değerlendirilmiş, birçok meta-analizde etkinliği araştırılmış ve artık Avrupa ile Amerikan kılavuzlarında yer edinmiştir. TRSGO jinekolojik kanserler yönetim kılavuzunda, SLNB için; 'cerrahi eksplorasyon sırasında, uterus dışı saptanabilir hastalık varlığında kullanılabilir bir tedavi algoritmasıdır ve kurumsal tecrübesi olan merkezlerde kullanılması faydalıdır' şeklinde bir ifade kullanmıştır (6). Bununla birlikte, endometriyum kanserinde lenfadenektominin, evreyi belirleme amacıyla mı, yoksa küratif amaç için mi yapıldığı sorusuna kesin cevap henüz bulunamamıştır. Diğer bir değişle, lenfadenektominin, evreyi netleştirdiği ve dolayısıyla da adjuvan tedaviyi şekillendirdiği açıktır, ancak bunun sağkalıma katkısı gösterilememiştir (9, 10). Ancak endometriyum kanseri risk gruplarına göre değerlendirildiğinde, lenfadenektominin sağkalım üstüne olan etkinliği de daha anlaşılır hale gelmektedir. Düşük ve orta riske sahip endometriyum kanserli hasta grubu, bu yazının konusu dışındadır, ancak ESMO-ESGO-ESTRO konsensüs kılavuzu; düşük riskli grupta hem nodal metastaz riskinin çok düşük olması (yaklaşık %1) hem de geniş çaplı randomize kontrollü çalışmalar sonucunda sağkalım avantajı gösterilemediği

için lenfadenektomi'nin göz ardı edilebileceğini, ancak orta riskli grupta ise yine sağkalım avantajı gösterilememiş olmakla birlikte, bu grupta evreleme amacıyla lenfadenektominin önerildiğini belirtmiştir (orta-yüksek risk grubu için, orta riskli grupla aynı önerilerde bulunulmuştur). Aynı bildirmede, yüksek riskli hasta grubu da değerlendirilmiş ve (bu hasta grubunda artmış sağkalım ile ilişkili olduğunu bildiren çalışmalar göz önünde tutularak) 'Lenfadenektomi bu hastalara önerilmelidir' şeklinde beyanda bulunulmuştur. (5, 9, 10).

Konuyla ilgili literatür incelendiğinde, SLNB'nin sıklıkla düşük ve orta risk grubu üzerinde çalışıldığı anlaşılmaktadır. Yüksek risk grubu ile yapılmış sınırlı sayıda çalışma mevcuttur, bunun nedeni yüksek riskli hastalığın; daha az rastlanır olması, ileri evrede tanı aldığından prognozunun kötü ve SLNB için uygun vaka sayısının kısıtlı olmasıdır. Bununla birlikte, Amerikan Ulusal Kapsamlı Kanser veri ağının (NCCN) internet sayfasında, Temmuz 2020'de yayınlanan uterin kanserler kılavuzunun son sürümü incelendiğinde (v2. 2020) 'Elimizdeki son kanıtlar, sentinel lenf nodu haritalamasının seröz karsinom, berrak hücreli karsinom ve karsinoid sarkom gibi yüksek riskli histolojilerde de kullanılabilirliğini göstermektedir' şeklinde güncel bir ifade yer almaktadır (11).

SLNB'nin saptanmasında mavi boya (metilen mavisi, patent mavi, izosülfan mavisi), radyonüklid teknesyum-99 kolloid, indosiyanın yeşili (İSY), süper manyetik demiroksit gibi işaretleyici ajanlar kullanılmaktadır. Bu ajanların hepsinin kendine göre avantaj ve dezavantajları mevcuttur, ancak üzerinde en çok çalışılan kolay bulunur, ucuz ve uygulaması basit olması nedeniyle metilen mavisidir. Etkinliği bakımından yaygın kullanılan ajanlar, mavi boya ile eş zamanlı teknesyum-99 kolloid veya tek başına İSY'dir. Güncel meta-analizler incelendiğinde görülmektedir ki; mavi boyanın teknesyum-99 kolloid ile eş zamanlı kullanılması duyarlılığı ve sentinel lenf nodu saptama oranlarını artırmıştır. Diğer taraftan pahalı kamera ekipmanlarına ihtiyaç duyan İSY tek başına kullanılmakta ve sentinel lenf nodunu saptamada mavi boya + teknesyum-99 kolloid kombinasyonuna benzer oranları yakalamakta (%97'ye karşı %100), üstelik iki taraflı sentinel lenf nodunu saptamada bu kombinasyonun önüne geçmektedir (%58'e karşı %85). Son olarak, yüksek riskli hasta grubu üzerinde yürütülen çalışmalarda, işaretleyici ajan olarak sıklıkla İSY ve mavi boya + teknesyum-99 kolloid kombinasyonu kullanılmıştır (12).

Endometrial kanserde sentinel lenf nodunun uygulanmasında bir diğer tartışma konusu, enjeksiyon bölgesi olmuştur. Servikal, subserozal fundal, derin myometriyal ve histeroskopik peritümöral enjeksiyonlar bu amaçla kullanılmaktadır. Serviks haricindeki uygulama

noktaları, daha yüksek oranlarda para-aortik sentinel lenf nodu tespitini sağlarken, servikal enjeksiyon kolay olduğu ve yüksek sentinel lenf nodu saptama oranlarına ulaştığı için tercih edilen uygulama olmuştur. Güncel bir meta-analizde, servikal enjeksiyonun, uterin enjeksiyona göre anlamlı derecede yüksek bilateral sentinel lenf nodu saptama oranı yakaladığını (%56'ya karşı %33, p=0.003) bildirmektedir (13). Bu konuda ileriye doğru atılan en önemli adımın, peritümöral ve subserozal enjeksiyonların servikal enjeksiyon lehine terk edilebileceği görüşü olduğu iddia edilebilir (14).

Kısaca SLNB sistematiği üzerinde durmak gerekirse, birçok kılavuz (NCCN, TRSGO) Memorial Sloan Kettering (MSK) Kanser Merkezi tarafından geliştirilmiş algoritmayı kullanarak lenfatik haritalama yapılmasını önermektedir. Bu algoritmaya göre; öncelikle batın içi peritoneal ve serozal yüzeylerin inspeksiyonu yapılır (batın içinde implant saptanması halinde SLNB yapılmaz), ardından retroperitona girilir ve lenfatik boyanma dikkatle değerlendirilir, sentinel lenf nodları saptandığı takdirde çıkartılır (lenfatik haritalamadan bağımsız olarak büyümüş ve/veya şüpheli görünen lenf nodları da çıkartılır), bununla beraber pelvisin bir tarafında sentinel lenf nodu saptanamazsa (haritalama başarısızlığı), yalnızca o tarafa özgü (ipsilateral) pelvik lenfadenektomi yapılır. Para-aortik lenfadenektomi kararı cerrahın takdirine bırakılmıştır. Farklı bir yaklaşım olarak, İsveç grubunun geliştirdiği bir SLNB algoritması göze çarpmaktadır. Yeni tanımlanmış bu algoritma incelendiğinde, MSK grubuna benzer bir sistematiğe sahip olduğu görülmekte, ancak üç temel farklılığın varlığı göze çarpmaktadır. Bunlardan ilki, şayet ilk enjeksiyondan on dakika geçtiği halde pelvisin hala bir tarafında sentinel lenf nodu gözlenmiyorsa, serviksın aynı tarafına tekrar enjeksiyon yapılması, ikincisi ise, yalnızca İSY ile lenfatik haritalamanın yapılması ve sonuncusu ise, sentinel lenf nodlarının iki tipe ayrılmasıdır (tip 1 olarak tariflenen sentinel lenf nodu, İSY ile boyalı bir afferent lenf kanalını drene eden İSY pozitif bir lenf nodu iken; tip 2 ise, İSY ile boyalı bir afferent lenfatik kanalını drene eden İSY negatif bir lenf nodudur). Yazarlar, bu farklılıkları algoritmanın başarısına sebep olarak göstermişlerdir. MSK ve İsveç grubunun kendi algoritmaları ile yüksek riskli hasta grubunda elde ettiği sonuçlar, yazının aşağıdaki bölümlerinde, sırasıyla Soliman ve ark. ile Persson ve arkadaşlarının çalışmaları içinde verilmiştir (15, 16). SLNB uygulanması ve çıkartılan nodların ultra-staging (ultra evreleme) ile sitokeratin boyası kullanılarak immunohistokimyasal değerlendirilmesi, yalnız hematoksilen+eozin (H+E) boyama ile fark edilemeyen lenf nodlarındaki düşük yoğunluklu tümöral yükleri daha hassas şekilde saptayabilmektedir. SLNB uygulaması; literatüre makrometastaz, mikrometastaz ve izole

tümör hücresi terimlerini katmış olup; lenf nodunda çapı 2 mm'den büyük tümör yükü varlığı makrometastaz, 0.2 -2 mm arasında tümör yükü varlığı mikrometastaz ve <0.2 mm tümör yükü varlığı mevcut ise izole tümör hücresi olarak adlandırılmıştır. Ultra evreleme kavramı, onlarca lenf nodunun yalnızca H+E boyama ile daha yüzeysel incelenmesi yerine, birkaç lenf nodunun immunohistokimyasal olarak sitokeratin boyama ile kapsamlı olarak değerlendirilmesine olanak verir (17). Bu bağlamda, SLNB uygulaması sistemik lenfadenektomiye sekonder uzun operasyon süresi, artmış operatif kanama ve komplikasyon riski ile geç dönemde lenfödem olasılığını azaltmakla kalmayıp, potansiyel pozitif olan lenf nodlarının saptanma ihtimalini de artırmaktadır. Bahsi geçen riskler ortada iken, özellikle yüksek risk grubundaki hastalarda lenf nodlarının cerrahi değerlendirmesinin önemli olduğu da bir gerçektir ve bu grupta nodal metastaz varlığı prognostik olabilir ve adjuvan tedaviye ilişkin kararda belirleyici role sahiptir (18).

Yukarıda belirtildiği üzere literatürde, yüksek riskli hasta grubu üzerinde yapılmış az sayıda çalışma mevcut olup, güncel literatür genel olarak aşağıda veri ve sonuçları özetlenen çalışmaları içermektedir;

Soliman ve arkadaşlarının, yüksek riskli 101 hasta üzerinde yürüttüğü ve yanlış negatiflik oranının asıl sonlanım noktası olarak belirlendiği prospektif kurgulu çalışmasında, sentinel lenf nodunu saptamak için araştırmacılar, MSK algoritması üzerinden hem ISY hem de mavi boya + teknesyum-99 kolloid kombinasyonundan faydalanmışlar ve SLNB duyarlılığını % 95, yanlış negatiflik oranını % 5, NPD'yi % 98.6 ve yanlış negatif prediktif değeri % 1.4 olarak bildirmişlerdir. Ayrıca çalışmada bilateral sentinel lenf nodu saptama oranı %58 olup, çift taraflı lenfatik haritamala başarısı, mavi boya + teknesyum-99 kolloid ikilisi ile en yüksek bulunmuş ve izole pozitif para-aortik lenf nodu oranı %1 olarak bildirilmiştir (15).

Persson ve ark. tarafından yürütülen ve preoperatif endometrial örneklemede grade 3 endometrioid, seröz, berrak hücreli ve karsinosarkom histolojisi olan toplam 257 hastanın ISY kullanılarak robotik cerrahi ile opere edildiği ve SLNB etkinliğini prospektif olarak değerlendiren çalışmalarında; kendi tarifledikleri algoritmayı kullanmış ve SLNB duyarlılığını %98, yanlış negatiflik oranını %2 ve NPD'yi %99.5 olarak saptamışlardır. Bilateral sentinel lenf nodu saptama başarısını da (tekrar enjeksiyon sonrası) %95 olarak bildirmişler ve uyguladıkları algoritmanın özellikle pelvik lenf nodları için tasarlandığını vurgulamışlardır. Çalışmalarında izole para-aortik lenf nodu pozitifliğinin %1 olduğunu ve hem inframezenterik, hem de supravezenterik yerleşimli para-aortik lenf nodlarının, pelvik lenf nodlarının dre-

naj yolunun devamı olarak kabul edilmesi gerektiğini belirtmişlerdir (15).

Tian ve ark. tarafından yayınlanan retrospektif bir çalışmada, final histopatolojisi grade 3 endometrioid, seröz, berrak hücreli ve karsinosarkom olarak raporlanan 98 yüksek riskli hasta değerlendirmeye alınmış, tüm hastalara yalnız ISY ile MSK algoritması baz alınarak laparoskopik cerrahi yapılmış ve SLNB için lenfatik haritalama duyarlılığı %88.2 ve NPD'yi %97.3 olarak hesaplanmıştır. Çalışmada para-aortik bölgede SLNB saptanma oranı %5 olarak saptanmıştır. Ayrıca yazarlar, lenfatik haritalama başarısını etkileyen tek anlamlı değişkenin LVAI olduğunu bildirmişlerdir (19).

Buda ve ark. tarafından, final patolojisine göre orta-yüksek ve yüksek riskli endometrial kanserli 171 hasta üzerinde yapılmış çok merkezli bir retrospektif çalışmada, yalnız SLNB yapılan grup (n=66) ile SLNB + eş zamanlı sistemik pelvik +/- para-aortik lenfadenektomi yapılan grup (n=105) birbiri ile kıyaslanmış, yine MSK algoritması üzerinden işaretleyici olarak hem ISY hem de mavi boya + teknesyum-99 kolloid ikilisinden faydalanmış olup, algoritma dikkate alındığında SLNB duyarlılığı %91.2, yanlış negatiflik oranı %8.8 ve NPD %96 olarak verilmiştir. Medyan takip süresinin yaklaşık bir buçuk yıl olduğu karşılaştırmada, nüks ve ölüm sıklığının her iki grupta benzer olduğunu ve hastaliksiz sağkalım süresinde istatistiksel fark saptanmadığını (79.2'ye karşılık 81.6, p=0.83) raporlamışlardır. Ayrıca çalışmada izole pozitif para-aortik lenf nodu oranı %5.5 olarak verilmiştir (20).

Ehrisman ve ark. tarafından yapılan ve grade 3 endometrioid, seröz, berrak hücreli ve karsinosarkom histolojisi olan toplam 36 hastanın minimal invazif olarak opere edildiği popülasyonda SLNB'yi retrospektif olarak değerlendiren çalışmalarında; MSK'ın algoritmasına harfiyen uyulduğu takdirde yanlış negatiflik oranının % 0'a indiği ve negatif prediktif değerinin (NPD) %100'e çıktığı, işaretleme amacıyla ISY kullanıldığı takdirde lenfatik haritalama oranlarının %90'a yaklaştığını (mavi boya ile %75) saptamışlardır. Bu çalışma, para-aortik yerleşimli sentinel lenf nodu için yetersiz veriye sahiptir (21).

Ducie ve arkadaşlarının, Mayo Klinik ile MSK Kanseri Merkezi verilerini geriye dönük olarak karşılaştırdığı makalelerinde, 223 seröz ve berrak hücreli histolojiye sahip hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Mayo grubu, uterusu peroperatif frozen ile değerlendirmiş ve sonucuna göre hastalara pelvik + para-aortik lenfadenektomi uygulamışken (n=103), MSK grubu kendi algoritması ile SLNB ve pelvik + para-aortik lenfadenektomi (n=120) uygulamıştır. Çalışmanın sonuçları değerlendirildiğinde, her iki grubun da pelvik lenf nodu metastazlarını saptama oranı benzer olarak bulunmuş (Mayo %22.7 – MSK %23.1, p=0.95) , yine para-aortik lenf nodları

değerlendirmeye alındığında, benzer orandaki hasta da pozitif lenf nodu saptanmıştır (Mayo %15.9 - MSK %17.9, p=0.76). Bunlara ek olarak yazarlar, çalışmanın verilerine dayanarak her iki grupta onkolojik sonuçların değişmediği şeklinde çıkarımda bulunmuşlardır (22).

Touhami ve ark. tarafından grade 3 endometrioid, seröz, andiferansiye, berrak hücreli ve karsinosarkom histolojili 128 hasta ile yapılan retrospektif çalışmada, MSK algoritması üzerinden lenfatik haritalama için çok çeşitli işaretli ajan (yalnız mavi boya, yalnız teknesyum-99 kolloid, yalnız ISY ve mavi boya + teknesyum-99 kolloid ile ISY + teknesyum-99 kolloid kombinasyonlarını) kullanmış, bununla birlikte sentinel lenf nodu saptama oranını % 95.8 ve NPD'yi %98.2 olarak raporlanmıştır (23).

Baiocchi ve arkadaşları; grade 3 endometrioid, seröz, berrak hücreli ve karsinosarkom histolojiye sahip ve lenfatik haritalama amacıyla tek başına mavi boyanın kullanıldığı 236 hastayı kapsayan çalışmalarında, sentinel lenf nodu saptama oranını % 85.3, SLNB duyarlılığını % 90, NPV'yi %95.7 olarak raporlamışlardır. Yazarlar, izole pozitif para-aortik lenf nodu oranını da % 2.6 olarak belirtmişlerdir (24).

Schiavone ve arkadaşlarının seröz histolojiye sahip endometrium kanser tanılı 248 hasta üzerinde gerçekleştirdiği retrospektif çalışmada, hastalar yalnız lenfadenektomi yapılanlar (n=95) ve SLNB + lenfadenektomi yapılanlar (n=153) olarak iki kola ayrılmış, gruplar arasında iki yıllık hastalıksız sağkalım süreleri arasında istatistiksel fark saptanmamıştır. Nüks görülen hastalarda ise, bölgesel (pelvik veya vaginal) nüks sıklığı SLNB yapılan grupta %9.7 iken, yalnız lenfadenektomi yapılan grupta % 9.1; izole nodal nüks sıklığı ise (yine aynı sırayla) % 16.1'e karşılık % 24.2 olarak gerçekleşmiştir. Yine, Schiavone ve ark. tarafından gerçekleştirilen benzer bir diğer çalışmada, final patolojisi uterin karsinosarkom tanısı almış 136 hastanın geriye dönük olarak analiz edildiği ve bir önceki çalışmada olduğu gibi hastaların iki kola (SLNB + lenfadenektomi ve yalnız lenfadenektomi) ayrıldığı; ilk koldaki hastaların (n=48) medyan hastalıksız sağkalım süresi 23 ay iken, ikinci koldaki hastaların (n=88) ise 23.2 ay olduğu bildirilmiştir (p=0.7). Ayrıca çalışmacılar, nüks görülen hastalarda, uzak ve multifokal metastazların varlığının her iki grupta da baskın bulgu olduğunu raporlamışlardır (yine aynı sırayla %70'e karşılık %74). MSK grubu tarafından literatüre kazandırılan ve sağkalım sonuçlarının asıl sonuç noktası olarak kurgulandığı bu iki çalışma sonucunda, Schiavone ve arkadaşları; SLNB'nin, hem seröz hem de karsinosarkom histolojiye sahip uterin kanserlerde uygulanması sonrasında, sistematik lenfadenektomi grubuyla benzer sağkalım sonuçlarına ulaştıklarını bildirmişlerdir (25, 26).

Yukarıdaki çalışmaların ışığında değerlendirildiğinde, yüksek riskli hasta grubunda SLNB uygulaması, yüksek lenfatik haritalama duyarlılığı (%88.2 - %100) ve yüksek NPD (%96 - %100) ile düşük yanlış negatif oranları (%0 - %8.8) ile ceraset verici sonuçlara sahiptir. SLNB ve ultra evreleme prosedürü ile lenf nodlarının daha ayrıntılı değerlendirildiği, bunun sonucunda daha fazla sayıda metastatik lenf nodunun saptanabildiği ve ultra evreleme yapılan hastalarda adjuvan tedavi oranının daha fazla olduğu da ortadadır (27). Ancak, cevaplanması gereken bir başka soru da; yüksek riskli grupta, mikrometastaz veya izole tümör hücresi saptanmasının prognostik öneminin olup olmadığıdır. SLNB ve ultra evreleme ile ortaya çıkan bu düşük hacimli tümör yüklerinin prognostik önemi, gelecekte yapılacak yeni çalışmalar ile aydınlatılmalıdır. Yüksek riskli hasta grubunda, lenfadenektominin (ve dolaylı olarak SLNB'nin) adjuvan tedavi kararı vermek için belirleyici olup olmadığını netleştirmesi beklenen STATEC çalışması da ne yazık ki yeterli hastanın toplanamaması nedeniyle Eylül 2019'da sonlandırılmıştır. STATEC çalışması, yüksek risk histolojisine sahip (evre I) endometriyal kanserli hastaları hedef alan uluslararası, çok merkezli, randomize prospektif bir çalışma olarak tasarlanmıştır. Çalışmanın bir kolu histerektomi + BSO + sistemik lenfadenektomi yapılan hastaları iken, diğer kolu yalnız histerektomi + BSO yapılan hastaları içermekte idi. İlk kol lenfadenektomi sonucuna göre adjuvan tedavi alırken, diğer kol adjuvan tedavi alacak şekilde planlanmış ve toplam sağkalım ile hastalıksız sağkalım süreleri birincil ve ikincil sonuç noktası kabul edilmişti. (28). Bu konudaki ekşiği dolduracak yeni çalışmalara ihtiyaç olduğu açıktır. SLNB'de bir diğer tartışma konusu; nodal metastazların sadece pelvik bölgede mi sınırlı kaldığı, bir başka deyişle, para-aortik nodal tutulum ile birlikte olup olmadığı konusundaki belirsizliktir. Pozitif pelvik lenf nodu olan hastaların yaklaşık yarısında, hem pelvik hem de para-aortik bölgelerde tutulum vardır (29, 30). Buradaki çıkmaz, sadece pelvik SLNB yapılan hastalarda, lenf nodu pozitifliği nedeniyle adjuvan radyoterapi planlandığında, paraaortik lenf nodlarının durumundaki belirsizlik ve bunun sonucunda radyoterapi sahasının sınırlarının belirlenmesinde ortaya çıkan karmaşıktır. Meta-analizler incelendiğinde, SLNB yapılan hastalarda para-aortik sahada lenfatik haritalama ile sentinel lenf nodu saptama oranı yaklaşık olarak % 10 olarak verilmektedir. Üstelik para-aortik nodal metastazların saptanmasında, SLNB'nin hassasiyet ve yanlış negatiflik oranları tanımlanmamıştır. Yüksek risk grubunda yapılmış çalışmalarda, izole para-aortik lenf nodu pozitifliğinin %1 - %5.5 arasında olduğu rapor edilmiştir (15, 20). İzole para-aortik metastazların, infundibulopelvik lenfatik yoldan yüksek para-aortik sahaya drenajı ile olduğu varsayıl-

maktadır. Persson ve ark. uterin lenfatik drenajın, pelvik lenf nodları yoluyla önce inframezenterik yerleşimli ve sonrasında supramezenterik yerleşimli para-aortik lenf nodlarına olduğunu, bu nedenle inframesenterik yerleşimli bir sentinel lenf nodunu saptayabilmek için, pelvisteki lenfatik yollar boyunca lenf nodu bulunmaması gerektiğini ifade etmiştir. Çalışmalarında (infundibulopelvik lenfatik yoldan) direkt supramezenterik yerleşimli sentinel lenf nodunun gözlenmediğini bildirmişler, bunlara ek olarak, supramesenterik sentinel lenf nodlarının nadiren tanımlanabilir olduğunu vurgulamışlardır (16). Mariani ve ark. 112 hastanın dahil olduğu çalışmalarında, endometriyum kanserinde tümörün pelvik drenaj yolunu atlayıp, izole para-aortik tutulumu yapmasının nadir ve geç dönemde görülen bir durum olduğu belirtmişlerdir (30). Son olarak, pelvik lenf nodları daha ayrıntılı bir patolojik analize (ultra evreleme gibi) tabi tutulursa, düşük yoğunluklu metastazlar tespit edilebilir ve izole para-aortik nodal metastazların varlığı azalabilir. Bu varsayım ile yola devam edildiğinde, önceki çalışmalarda ultra evreleme ile yapılmadan saptanan izole para-aortik lenf nodlarının bir kısmının aslında mikrometastaz veya izole tümör hücreleri barındıran pelvik lenf nodları ile birlikte olduğu ve bu nodların gerçekte yanlış pozitif izole para-aortik lenf nodları olduğu çıkarımı yapılabilir. Burada karşılaşılabilecek en tartışmalı durum, öncesinde para-aortik lenf nodlarının değerlendirilmediği ve pelvik sentinel lenf nodu pozitif çıkan hastalarda, tanı ve tedavi amacıyla lenfadenektomi tamamlamak için yeniden cerrahi olasılığıdır. Bu uygulama, sadece ilk evreleme prosedüründe gözden kaçan büyümüş (bulky) para-aortik lenf nodlarının çıkartılması için veya yeniden cerrahi ile elde edilecek bulgular, adjuvan tedaviyi önemli ölçüde değiştirecekse düşünülmelidir. Son olarak, yüksek risk grubunda, şüpheli para-aortik lenf nodlarını saptamak için operasyon öncesi radyolojik değerlendirme yapılabilir ve şayet saptanırsa bu lenf nodları, lenfatik haritalamadan bağımsız olarak çıkartılmalıdır. Ayrıca, pelvisin bir tarafında sentinel lenf nodu saptanamaması (haritalama başarısızlığı) halinde, bu tarafa yönelik pelvik lenfadenektomi yapılırken para-aortik saha da dikkatle değerlendirilmelidir (31, 32).

Sonuç olarak, her ne kadar yüksek riskli hasta grubunda SLNB'nin etkinliği ile ilgili yüz güldürücü ve cesaret verici veriler olsa da, bu hasta grubunda SLNB ve sistemik lenfadenektomi, genel ve hastalısız sağkalım süreleri üzerinden karşılaştıran geniş çaplı randomize prospektif yayınlara ihtiyaç olduğu da tartışılmaz bir gerçek olarak karşımızda durmaktadır.

Kaynaklar

1. Pecorelli S, ed. FIGO Annual Report, years 1996–98. Int J Gynecol Obstet 2003;83:95.
2. Brinton LA, Felix AS, McMeekin DS, et al. Etiologic heterogeneity in endometrial cancer: Evidence from a Gynecologic Oncology Group trial. Gynecol Oncol. 2013;129:277–284.
3. Creasman WT, Odicino F, Mauseinneuve P, et al. Carcinoma of the corpus uteri. FIGO Annual Report, Vol 26. Int J Gynaecol Obstet. 2006;95(suppl 1):S105–S143.
4. Cibula D, Oonk MH, Abu Rustum NR. Sentinel lymph node biopsy in the management of gynecologic cancer. Curr Opin Obstet Gynecol 2015;27:66-72.
5. Nicoletta Colombo, Carien Creutzberg, Frederic Amant, et al. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer. Int J Gynecol Cancer 2016;26: 2-30.
6. Türk Jinekolojik Onkoloji Derneği (TRSGO) jinekolojik kanserler yönetim kılavuzu el kitabı 2018.
7. Volpi L, Sozzi G, Capozzi VA, Ricco' M, Merisio C, Di Serrio M, Chiantera V, Berretta R. Long term complications following pelvic and paraortic lymphadenectomy for endometrial cancer, incidence and potential risk factors: a single institution experience. Int J Gynecol Cancer. 2019 Feb;29(2):312-319.
8. Lheureux S, Oza AM (2016) Endometrial cancer-targeted therapies myth or reality? Review of current targeted treatments. Eur J Cancer 59:99–108.
9. 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.
10. 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. Journal of the National Cancer Institute. 2008; 100(23):1707–16.
11. NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines), uterine neoplasms, version 2.2020 (24 July 2020), www.nccn.org.
12. Buda A, Crivellaro C, Elisei F, Di Martino G, Guerra L, De Ponti E, Cuzzocrea M, Giuliani D, Sina F, Magni S, Landoni C, Milani R. Impact of Indocyanine Green for Sentinel Lymph Node Mapping in Early Stage Endometrial and Cervical Cancer: Comparison with Conventional Radiotracer (99m)Tc and/or Blue Dye. Ann Surg Oncol. 2016 Jul;23(7):2183-91.
13. Abdelazim IA, Abu-Faza M, Zhurabekova G, Shikanova S, Karimova B, Sarsembayev M, Starchenko T, Mukhambetalyeva G. Sentinel Lymph Nodes in Endometrial Can-

- cer Update 2018. *Gynecol Minim Invasive Ther*. 2019 Aug 29;8(3):94-100.
14. Robert W. Holloway, Nadeem R. Abu-Rustum, Floor J. Backes, John F. Boggess, Walter H. Gotlieb, et. al. Sentinel Lymph Node Mapping and Staging in Endometrial Cancer: A Society of Gynecologic Oncology Literature Review with Consensus Recommendations. *Gynecol Oncol*. 2017 August ; 146(2): 405–415.
 15. Pamela T. Soliman, Shannon N. Westin, Shayan Dioun, Charlotte C. Sun, Elizabeth Euscher, Mark F. Munsel, et al. A prospective validation study of sentinel lymph node mapping for high-risk endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2017 August ; 146(2): 234–239.
 16. Jan Persson, Sahar Salehi, Michele Bollino, Celine Lo'nnnerfors, Henrik Falconer, Barbara Geppert. Pelvic Sentinel lymph node detection in High-Risk Endometrial Cancer (SHREC-trial) the final step towards a paradigm shift in surgical staging. *European Journal of Cancer* 116 (2019) 77-85.
 17. Daraï E, Dubernard G, Bats AS, Heitz D, Mathevet P, Marret H, Querleu D, Golfier F, Leblanc E, Rouzier R, Ballester M. Sentinel node biopsy for the management of early stage endometrial cancer: long-term results of the SENTI-ENDO study. *Gynecol Oncol*. 2015 Jan;136(1):54-9.
 18. Mueller JJ, Pedra Nobre S, Braxton K, Alektiar KM, Leitao MM Jr, Aghajanian C, Ellenson LH, Abu-Rustum NR. Incidence of pelvic lymph node metastasis using modern FIGO staging and sentinel lymph node mapping with ultrastaging in surgically staged patients with endometrioid and serous endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2020 Apr 1.
 19. Tian W, Yuanjing H, Ya H, Peisong S, Zhengchen G. A retrospective validation study of sentinel lymph node mapping for high-risk endometrial cancer. *Arch Gynecol Obstet*. 2019 May;299(5):1429-1435.
 20. Buda A, Gasparri ML, Puppo A, Mereu L, De Ponti E, Di Martino G, Novelli A, Tateo S, Muller M, Landoni F, Papadia A. Lymph node evaluation in high-risk early stage endometrial cancer: A multi-institutional retrospective analysis comparing the sentinel lymph node (SLN) algorithm and SLN with selective lymphadenectomy. *Gynecol Oncol*. 2018 Aug;150(2):261-266.
 21. J. Ehrisman, A. Alvarez Secord, A. Berchuck, P.S. Lee, N. Di Santo, M. Lopez-Acevedo, et al. Performance of sentinel lymph node biopsy in high-risk endometrial cancer. *Gynecologic Oncology Reports* 17 (2016) 69–71.
 22. Ducie JA, Eriksson AGZ, Ali N, McGree ME, Weaver AL, Bogani G, et al. Comparison of a sentinel lymph node mapping algorithm and comprehensive lymphadenectomy in the detection of stage IIIC endometrial carcinoma at higher risk for nodal disease. *Gynecol Oncol*. 2017 Dec;147(3):541-548.
 23. O. Touhami, J. Grégoire, MC. Renaud, A. Sebastianelli, M. Plante, et al. Performance of sentinel lymph node (SLN) mapping in high-risk endometrial cancer. *Gynecologic Oncology* 147 (2017) 549–553.
 24. Baiocchi G, Mantoan H, Kumagai LY, Gonçalves BT, Badigian-Filho L, de Oliveira Menezes AN, Faloppa CC, De Brot L, da Costa AABA. The Impact of Sentinel Node-Mapping in Staging High-Risk Endometrial Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2017 Dec;24(13):3981-3987.
 25. Schiavone MB, Scelzo C, Straight C, Zhou Q, Alektiar KM, Makker V, Soslow RA, Iasonos A, Leitao MM, Abu-Rustum NR. Survival of Patients with Serous Uterine Carcinoma Undergoing Sentinel Lymph Node Mapping. *Ann Surg Oncol*. 2017 Jul;24(7):1965-1971.
 26. Schiavone MB, Zivanovic O, Zhou Q, Leitao MM Jr, Levine DA, Soslow RA, Alektiar KM, Makker V, Iasonos A, Abu-Rustum NR. Survival of Patients with Uterine Carcinosarcoma Undergoing Sentinel Lymph Node Mapping. *Ann Surg Oncol*. 2016 Jan;23(1):196-202.
 27. Plante M, Stanleigh J, Renaud MC, Sebastianelli A, Grondin K, Grégoire J. Isolated tumor cells identified by sentinel lymph node mapping in endometrial cancer: Does adjuvant treatment matter? *Gynecol Oncol*. 2017 Aug;146(2):240-246.
 28. Selective Targeting of Adjuvant Therapy for Endometrial Cancer (STATEC), <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02566811>.
 29. Kumar S , Podratz KC , Bakkum-Gamez JN , Dowdy SC , Weaver AL , McGree ME , et al. Prospective assessment of the prevalence of pelvic, paraaortic and high paraaortic lymph node metastasis in endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2014;132:38–43.24120926.
 30. A.Mariani, M.J.Webb, G.L. Keeney, K.C. Podratz, Routes of lymphatic spread: a study of 112 consecutive patients with endometrial cancer, *Gynecol. Oncol.* 81 (2001) 100–104.
 31. Bodurtha Smith AJ, Fader AN, Tanner EJ. Sentinel lymph node assessment in endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2017 May;216(5):459-476.
 32. Holloway RW, Abu-Rustum NR, Backes FJ, Boggess JF, Gotlieb WH, Jeffrey Lowery W, et al. sentinel lymph node mapping and staging in endometrial cancer: Society of Gynecologic Oncology literature review with consensus recommendations. *Gynecol Oncol*. 2017 Aug;146(2):405-415.

