



# Jinekolojik Malignitelerde Sentinel Lenf Nodu Uygulamaları

## Sentinel Lymph Node Procedures in Gynecological Malignancies

Hamdullah Sözen<sup>1</sup>, Zeynep Gözde Özkan<sup>2</sup>

<sup>1</sup>İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Jinekolojik Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup>İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

### Öz

Meme kanseri ve malign melanom gibi malignitelerde yıllardır başarı ile kullanılan sentinel lenf nodu (SLN) haritalama yöntemleri yaklaşık iki dekattır jinekolojik malignitelerde de kullanıma girmiştir. Günümüze kadar oluşan tecrübe bu alanda da SLN kullanımı ile ilgili başarılı sonuçlarla desteklenmektedir. Derlememizde vulva, serviks ve endometrium kanserlerindeki SLN kullanımı, teknik bilgilerin yanı sıra, kliniğe katkısı ve güncel kılavuzlardaki yeri ile incelenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Sentinel lenf nodu, vulva kanseri, serviks kanseri, endometrium kanseri

### Abstract

Sentinel lymph node (SLN) mapping procedures have been used for many years in malignancies like breast carcinoma and malignant melanoma. For two decades, there has been an effort to use these procedures in gynecological malignancies. Experience is growing with successful results from investigations. In our review, we discussed the technical aspects of SLN procedures with regard to the effects on clinical management and its place in guidelines.

**Keywords:** Sentinel lymph node, vulva carcinoma, cervix carcinoma, endometrium carcinoma

### Giriş

Sentinel lenf nodu (SLN) tümörün bulunduğu organın, dokunun ilk drene olduğu lenf nodunu veya bir grup lenfoid dokuyu tarif etmektedir. SLN biyopsisi de tümörün drene olduğu ilk lenf nodunun eksizyonunu tanımlamaktadır. Sistemik lenfadenektomi yerine SLN biyopsisi yapılması cerrahi prosedürün zorluğunu azaltması yanında morbiditeyi de azaltarak birçok cerrahın tercihi olarak son dönemlerde öne çıkmaktadır. Yine SLN incelemesi ile atipik lokalizasyondaki lenf nodları ve mikrometastazlar da histopatolojik olarak saptanabilir.

SLN haritalaması ilk olarak 1977 yılında peniste başarılmıştır (1). SLN incelemesi tümöral olarak ilk kez kütanöz melanomada 1990'lı yılların başında uygulanmaya başlanmıştır. SLN incelemelerinin çok geniş yer tuttuğu meme kanserinde yapılan araştırma

çalışmaları 1990'lı yıllarda başlamasına rağmen ancak son yıllarda aksiller lenfadenektomi yerine SLN uygulamaları rutine girmiştir (2,3).

SLN haritalaması ile ilgili ilk çalışmalar vital boyalar (isosülfan mavisi, patent mavi V ve metilen mavisi) ile yapılmıştır (4,5). Su bazlı olan ve temel olarak safra yoluyla atılan bu boyalara bağlı yan etkiler az olarak saptanmakla birlikte, operasyon öncesi görüntülemeye imkan vermemesi önemli bir dezavantaj oluşturmaktadır. Bu sebeple artık rutin pratikte radyokolloid ile birlikte kullanımı söz konusudur. Bu sayede hem operasyon öncesi görüntüleme, hem de operasyon sırasında gama prob aracılıklı lokalizasyon imkanı doğar. Son yıllarda kullanıma girmiş olan yakın kızılötesi (NIR) floresans uygulamaları da sağladığı gerçek zamanlı görüntüleme imkanı sayesinde SLN haritalamasında kendine yer bulmuştur.

### Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Zeynep Gözde Özkan, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

**E-posta:** zgozdeozkan@yahoo.com **ORCID ID:** orchid.org/0000-0003-0360-358X

©Telif Hakkı 2017 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Jinekolojik onkolojide SLN haritalamaları 1980'li yıllarda ilk olarak serviks ve vulva kanserinde başlamıştır. Endometrium kanserinde SLN haritalaması ise ilk olarak 1996 yılında Burke ve ark. tarafından tanımlanmıştır (6). Jinekolojik onkolojide endometriyal kanser ve serviks kanserinden farklı olarak vulva kanserinde SLN uygulamaları rutin bir şekilde uygulamaya girmiş bulunmaktadır. Çok az sıklıkla görülen vajina kanseri ve teknik açıdan tartışmaların bulunduğu over kanserinde ise SLN haritalama ile ilgili çok az veri bulunmaktadır. Biz de bu derlemede vulva, serviks ve endometrium kanserlerindeki SLN uygulamaları ve bunların kliniğe yansımalarından bahsedeceğiz.

### Vulva Kanseri

Vulva kanseri nadir görülen jinekolojik maligniteler arasında yer almaktadır. En sık karşılaşılan histolojik alt tipi skuamöz hücreli karsinom olup bu karsinomun insidansı yüzbinde 2-3 arasında değişmektedir (7). Bölgesel lenf nodlarının durumu prognostik açıdan önemlidir. Beş yıllık sağkalım nod negatif hastalarda %94,7 iken, bu oran nodların pozitif olduğu hastalarda %62'dir (8). İnguinal lenf nodu metastazı sıklığı evre artışı ile artmakla beraber erken evre vulva kanserinde metastaz sıklığı %35 leredir (7).

Vulva kanserinde cerrahi, radikal vulvektomi veya geniş lokal eksizyon sonrasında ipsilateral veya bilateral inguinofemoral lenfadenektomiye içermektedir. Literatürde inguinal diseksiyon yapılan hastalarda inguinal insizyonda enfeksiyon ve ayrışma oranı %20-30, bacakta lenfödem görülme sıklığı da %30-70 arası verilmiştir (9). Bu yüksek morbidite sebeplerinden ötürü vulva kanseri ve SLN araştırmaları jinekolojik onkolojide merak edilen konulardan olmuştur.

1990'lı yıllarda vulva kanserinde Levenback ve ark.'nın yaptığı ilk SLN çalışmaları sadece mavi boya enjeksiyonu ile yapılmış olup, takip eden yıllarda DeCesare ve ark. ile de Hullu ve ark. tarafından radyokolloid enjeksiyonu ile yapılmış çalışmalar da yayımlanmıştır (10,11,12,13). Bu öncü çalışmaların ardından yapılan pek çok çalışmanın dahil edildiği 2014 yılında yayımlanmış bir derlemede SLN deteksiyon oranları sadece mavi boya ile %68,7, sadece radyokolloid ile %94 ve iki yöntemin birlikte kullanıldığı kombine yöntem ile de %97,7 olarak bildirilmiştir (14). Bu sonuçlar doğrultusunda mavi boyanın tek başına kullanımını önerilmemektedir.

2014 yılında yayımlanmış olan Avrupa Nükleer Tıp Derneği'nin (EANM) jinekolojik kanserlerdeki lenfosintigrafi ve sentinel nod lokalizasyon kılavuzu

vulva kanserlerinde lezyon çevresinden her biri 0,1 mL olan 2-4 adet radyokolloid enjeksiyonu yapılmasını ve total enjekte edilecek dozun 20-150 MBq arasında olmasını önermektedir (15). Yapılan çalışmalar seçilen radyokolloidin boyutunun SLN saptama konusunda bir etkisi olmadığını göstermektedir (16). Bu sebeple radyokolloid seçiminde bölgesel erişilebilirlik daha çok rol oynamaktadır (15). Lokal anestetik (örneğin; %5 lidokain) içeren kremlerin enjeksiyondan 1 saat önce uygulanması enjeksiyona bağlı ağrının azaltılmasında yardımcı olur (17).

Vulva kanserinin normal lenfatik drenaj paterni inguinofemoral lenf nodları olup, drenaj önce süperfisyel, ardından derin lenf nodlarına olmaktadır. Hastaların %10-20'sinde ise nodal tutulum yeri pelvik bölge olabilmektedir (15). Bu sebeple radyokolloid enjeksiyonu sonrası görüntü alınması önerilmektedir. Lezyonların yüzeysel yerleşimi sebebiyle kolaylıkla yapılabilen radyokolloid enjeksiyonu sonrası supin pozisyonda kameraya yatırılan hastada, ön-arka pozisyonda 10 dakika boyunca 10-30 saniyelik dinamik görüntüler kaydedilir. Bu sayede lenfatik akış ve radyokolloidin drene olduğu ilk lenf nodu saptanabilir. Dinamik kayıt bittiğinde hasta hiç hareket ettirilmeden aynı pozisyonda erken statik görüntüler ve enjeksiyondan 2 saat sonra geç statik görüntüler 3-5 dakika boyunca alınır. Orta hat veya orta hattın 2 cm distaline kadar yerleşim gösteren tümörlerde bilateral drenaj beklenmektedir (18). Görüntülemelerde unilateral drenaj saptandığında daha yüksek volümlü yeni enjeksiyonlar yapmak veya tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi/bilgisayarlı tomografi (SPECT/BT) görüntüleme yapmak önerilmektedir (18). Bu durum haricinde, aberran drenajın az görülmesi ve genellikle lenf nodlarının yüzeysel yerleşimi nedeniyle vulva kanserlerinde SPECT/BT'nin katkısı kısıtlıdır (19). Orta hattan 2 cm'den daha lateralde lokalize olan tümörlerde unilateral drenaj beklenen bir durumdur. Görüntülemeler sonucunda saptanan lenf nodlarının izdüşümleri deri üzerine işaretlenebilir.

Ameliyat masasına alınan hastaya anestezi indüksiyonunu takiben 0,5-1 mL volümünde mavi boya enjeksiyonu lezyon çevresinden, ameliyattan yaklaşık 10-20 dakika önce yapılır (15). Genellikle 5-15 dakika içinde lenf nodlarında maviye boyanma gerçekleşir ve 45 dakika kadar devam eder (15). Lenfosintigrafi görüntüleri ve deri üzerindeki işaretler kılavuzluğunda, gama prob ile en yüksek sayımın alındığı yerden deri insizyonu yapılır. Cerrahi teknik nedeniyle vulva kanserlerinde standart gama problemleri kullanılabılır. Cerrah, probu kullanarak radyoaktif sayımın alındığı lenf nodunu/nodlarını diseke

eder. Prob kullanırken probu enjeksiyon yerinden veya fizyolojik olarak yüksek sayım verebilecek mesane gibi yerlerden uzağa çevirmek unutulmaması gereken bir noktadır. Mavi boya, cerrahın vizüel değerlendirmesinde kolaylık sağlar. Lenfosintigrafi görüntülerinde herhangi bir lenf nodunun lokalize edilemediği durumlarda bile prob desteği ve mavi boya yardımıyla ameliyat esnasında lenf nodları saptanabilir. Ancak vulva kanserli hastaların %1-3'ünde hiç lenf nodu saptanamaz ve bu durumda standart anatomik lenfadenektominin yapılması gerekliliktir (15).

Lenf nodunun/nodlarının eksizyonu bittikten sonra cerrahi saha prob ile kontrol edilir. Zemin sayımı, çıkarılan en yüksek sayımın kaydedildiği lenf nodundan alınan sayımın %10'undan az olmalıdır. Daha yüksek sayımların alınması durumunda prob yardımıyla diseksiyona devam edilmelidir.

SLN haritalamasında son yıllarda indosiyenin (ICG) gibi, NIR emisyonu yapan floresans maddelerin kullanımı da söz konusudur. Yüzeysel lenfatik drenajı sayesinde, jinekolojik tümörler içinde bu uygulama ilk olarak vulva kanserinde denenmiştir (19,20,21). Ameliyat masasında yapılan enjeksiyonu takiben, özel olarak geliştirilmiş floresans kameralar sayesinde gerçek zamanlı drenaj ve lenf nodu görüntüleri elde edilmektedir. Mavi boyaya göre ICG'nin doku penetrasyonu daha fazla olmakla birlikte 10 mm'yi geçmemektedir (18). Bu sebeple radyokolloid kombine kullanımı denenmekte olup Tc-99m albümin nanocolloid ile bağlanmış hibrid floresans maddeler de geliştirilmektedir (22). Altın standart olarak mavi boya ile radyokolloid enjeksiyonunun alındığı ve radyokolloid ile bağlı hibrid ICG ile izole ICG'nin karşılaştırıldığı 24 vulva kanserli hastanın dahil edildiği bir çalışmada detekte edilen 35 lenf nodunun tamamının radyoaktif olduğu ve floresans yaydığı saptanırken sadece 27 tanesinin (%77) mavi boyalı olduğu bildirilmiş (23). Hibrid ve izole ICG arasında da anlamlı bir fark saptanmamış. ICG'nin rutin kullanımı konusunda yorum yapmadan önce daha fazla hastayı içeren, yeni çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Vulva kanserinde SLN belirleme oranı, sensitivite ve negatif prediktif değer ile ilgili en geniş çalışma Levenback ve ark. tarafından 2012 yılında yayınlanmıştır (24). Bu çalışmada 452 hasta değerlendirilmiş ve SLN biyopsisinin sensitivitesi %91,7 olarak bulunmuştur. 4 cm altındaki tümörlerde negatif öngörü değeri %2; 4 cm üstü tümörlerde, ise %7,4 olarak belirlenmiştir. Aynı çalışmada yanlış negatiflik oranları mavi boyada %2, radyokolloidde %7,8; radyokolloid ile mavi boyanın beraber değerlendirilmesinde ise %1,6 olarak bulunmuştur.

2008 yılında Van der Zee ve ark.'nın 259 hasta ile yaptıkları çalışmalarında 4 cm altı tümörü olan unifokal yerleşimli skuamöz hücreli kanserlerde SLN uygulaması yapmış ve total inguinofemoral diseksiyon uygulamamıştır. Üç yıllık takip sonucunda nüks sıklığı %2,3 olarak çıkmış olup, bu oran aynı grup hastadaki nüks gelişim sıklığı ile eş olarak değerlendirilmiştir (7). Aynı çalışmada SLN'de mikrometastaz saptanan hastalardaki non SLN metastaz sıklığı %7 olarak verilmiştir. Bu sebeple SLN metastazı bulunan hastalara adjuvan olarak inguinofemoral diseksiyon önerilmektedir. Yazarlar SLN biyopsisi yaptıkları hasta grubunda hem yakın dönem (yara yeri ayrışması, selülit), hem de uzak dönem (lenfödem) morbiditede lenfadenektomi grubuna göre azalma olduğunu vurgulamışlardır.

Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (NCCN), vulvar skuamöz hücreli kanseri bulunan, klinik ve radyolojik şüpheli lenf nodu olmayan, primer lezyonun 4 cm'den küçük ve unifokal olduğu, daha önce vulvar cerrahi uygulanmamış hastalarda SLN uygulamalarını önermektedir. Bu hasta grubunda eğer SLN saptanamazsa ipsilateral inguinofemoral diseksiyon yapılması önerilmektedir. İpsilateral SLN pozitif olarak gelirse lenfadenektomi tamamlanmalı ve diğer inguinal bölge de değerlendirilmelidir (9).

### Serviks Kanseri

Serviks kanseri bölgeden bölgeye farklılık arz etmekle beraber en sık 3. jinekolojik kanser olarak karşımıza çıkmaktadır. Jinekolojik kanserler içerisinde 50'li yaşlardan önce en sık izlenen gruptur. Serviks kanserinde yayılım sıklıkla lokal olarak meydana gelmekle beraber lenfatik yayılım hastalığın evre artışı ile birlikte sıklıkla karşımıza gelmektedir. Genellikle bir sıra izleyerek lenfatik tutulum meydana gelir. İlk önce parametrium ve obturator lenfatikler, ardından iliak eksternal ve internal lenf nodları tutulur. Buradan iliak komünis ve paraaortik lenf yollarına geçer, nadiren duktus torasikus yolu ile sol skalen lenf nodlarına atlar. Bunun dışında hematogen yolla kemik ve karaciğer yayımları izlenebilir. Lenfatik metastaz serviks kanserinde önemli prognostik faktörlerden biri olup, hastalığın yönetiminde de önemli bir durumdur. Serviks kanseri olgularında eş zamanlı bulunan lenfatik metastaz durumunda radikal histerektomi yerine kemoradyoterapi uygulamaları tercih edilmektedir (25). Bu yüzden metastatik lenf nodunun saptanması halinde serviks kanseri yönetimi tamamen değişebilmektedir.

Serviks kanserli hastalarda SLN sıklıkla eksternal iliak ve internal iliak damar arasındaki interiliak bölgede ve obturator fossada saptanmaktadır (26,27,28). Bu bölgelerdeki SLN tutulumları %85'lik kısmı oluşturmaktadır. Hastaların %1'inde ise direkt paraaortik drenaj tarif edilmiştir (29). Vulva kanserinde olduğu gibi serviks kanserinde de bilateral drenaj beklenmekte olup, preoperatif lenfosintigrafide drenajın olmadığı tarafa lenfadenektomi yapılmasının SLN deteksiyonundaki yalancı negatifliği azalttığı vurgulanmıştır (18,30,31). Çalışmalar mavi boyanın tek başına kullanımını önermemekte ve radyokoloid ile kombine kullanımının daha güvenilir sonuçlara yol açtığını göstermektedir (28,32,33).

EANM kılavuzuna göre radyokoloid enjeksiyonu serviks peritümoral/periorifisyel olarak 4 kadranda, 20 veya 22G spinal iğne kullanılarak yapılmalıdır. Daha önce konizasyon yapılmış olan hastalarda mümkünse perisiktrisyel enjeksiyon tercih edilmelidir. Küçük tümörlerde yüzeysel (submukozal) enjeksiyonun seçilmesi, büyük tümörlerde ise tümörün nekrotik kısmına enjeksiyon yapılmaması diğer vurgulanan noktalar (15). Enjeksiyondan hemen sonra görüntülemenin başlatılabilmesi arzu edilen bir durum olduğu için mümkünse enjeksiyonun nükleer tıp bölümünde yapılması için gerekli düzenlemeler yapılmalıdır. Memorial Sloan-Kettering Kanser Merkezi'nde yapılmış bir çalışmada bu durum için kamera odasına jinekolojik muayene masasının yerleştirildiği ve enjeksiyonun jinekolog tarafından yapıldığı açık bir şekilde vurgulanmıştır (34). Aynı çalışmada serviks yapılan radyokoloid enjeksiyonları saat 3 ve 9 yönlerinde olmak üzere 2 adet yapılmıştır.

Enjeksiyon sonrasında görüntülemelere dinamik kayıt ile başlanması ilk drenajın olduğu lenf nodunun saptanabilmesi açısından önemlidir. Ardından yapılacak statik görüntülerde önden ve her iki lateral pozisyonun alınacak görüntüler ile lenf nodlarının lokalizasyonu yapılabilir. Ancak günümüzde SPECT/BT'nin kullanımı doğru lokalizasyon için önerilmektedir (15). Özellikle serviks yapılan radyokoloid enjeksiyonu nedeniyle ayırımın net yapılamayacağı parametrial yerleşimli SLN ve beklenmeyen lokalizasyonlu SLN'ler için SPECT/BT'nin yol gösterici olduğu vurgulanmaktadır (35). EANM kılavuzu SPECT parametreleri için 120 projeksiyon (60 projeksiyon/detektör), 3°, 15-25 sn/projeksiyon, 128x128 matriks ve zoom faktörü 1 önermektedir (15). Serviks ve endometrium kanserli 35 hastayı içeren bir çalışmada konvansiyonel planar görüntüler ile %50 olan SLN deteksiyon oranının SPECT/BT kullanımı ile %91'e

çıktığı, bilateral SLN deteksiyon oranının ise planar ve SPECT/BT için sırasıyla %39 ve %53 olduğu vurgulanmıştır (36). SPECT/BT'nin katkısının incelendiği 50 tane serviks ve endometrium kanserli hastanın dahil edildiği başka bir çalışmada ise SPECT/BT'nin özellikle eksternal ve internal lenf nodları ile obturator lenf nodu ayırımında ve parametrial lenf nodlarının lokalizasyonunda başarılı olduğu vurgulanmıştır (34).

Cerrahi girişimlerin minimal invaziv yöntemlere kaydığı bu dönemde laparotomi ile yapılan ameliyatlarda standart gama prob kullanımı sıkıntı yaratmayacakken, laparoskopik yapılan ameliyatlarda bu işlem için uygun olan bir probun kullanımı gerekliliktir. Bu tarz problemlerde 30-35 cm uzunluğunda bir dış tüp bulunmakta olup, bu tüpün uç kısmına CdTe semikonduktör detektör yerleştirilmiştir (15). Operasyon sırasında gama probun kullanımı özellikle parametrial alanda serviks yapılmış enjeksiyonlar nedeniyle zor olsa da bu durum öncesinde SPECT/BT ile alınmış görüntüler ile kompanse edilebilir (34). Probu sağladığı en önemli avantajlardan biri ise paraaortik alan gibi bölgelerde SLN taramasının kolaylıkla yapılmasına olanak vermesidir.

Serviks kanserli hastalardaki SLN haritalamasında son yıllarda kullanılmaya başlanan ICG'nin deteksiyon oranının mavi boyaya göre üstün olduğu bildirilmektedir (37). Kırk beş çalışmayı ve toplamda 538 tane serviks ve endometrium kanserli hastayı içeren, 2016 yılında yayımlanmış bir meta-analizde de benzer sonuç vurgulanmış olup, ICG'nin hem radyokoloid, hem de mavi boya ve radyokoloid kombinasyonu ile benzer sonuçlar sunduğu vurgulanmıştır (38). Ancak tüm hastaların laparoskopik olarak opere edildiği 211 adet erken evre serviks kanseri hastasının alındığı bir çalışmada hastaların %16,6'sında (35 hasta) preoperatif dönemde yapılan lenfosintigrafi sayesinde bu hasta grubu için rutinde örneklenmeyecek lokalizasyonlarda (25 tanesinde kommon iliak, 2 tanesinde presakral ve 8 tanesinde paraaortik) SLN tespit edildiği bildirilmiş ve Sartori ve ark.'nın vurguladığı, erken evre olup, rutin lenfadenektomi sonrası lenf nodlarının negatif olarak saptandığı, ancak %12-15 olguda rekürrens geliştiği durumun cevabı olabileceği belirtilmiştir (28,39). Bu sebeple ICG ve radyokoloidin başarı oranları eşit olarak gözükse bile radyokoloid sayesinde yapılan lenfosintigrafik görüntüleme serviks kanserli hastalarda önemli klinik sonuçlara yol açmaktadır.

Serviks kanserinde SLN sensitivitesini değerlendiren prospektif randomize en geniş çalışmada (SENTICOL) lenfatik metastaz için sensitivite %92 bulunmuş olup, bu oran bilateral SLN saptanan hastalarda %100'e



çıkılmaktadır (40). SENTICOL çalışmasından başka Cibula ve ark.'nın 2012 yılında yaptıkları çalışmalarında da tüm hastalarda sensitivite %91, bilateral lenf nodu saptanan hastalarda ise %97 olarak bulunmuştur (41). Sensitivite çalışmalarında servikal dokudaki primer tümörün boyutu da önem arz etmektedir. AGO 2008 çalışmasında 2 cm üzeri serviks tümörlerinde SLN'nin sensitivitesi %79 olmakla birlikte, 2 cm altı serviks tümörlerinde bu oran %89'lara ulaşmaktadır (32). Bu bilgiler ışığında serviks kanserli hastalarda SLN uygulamalarının sensitivitesi için bilateral lenfatik drenajın saptanabildiği ve serviksteki primer tümör boyutunun 2 cm'nin altında olduğu durumlarda oldukça yüksek olduğu söylenebilir.

SLN patolojik inceleme prosedürlerine en önemli katkı şüphesiz ultrastaging olarak tanımlanan ileri seviye incelemenin kullanılmaya başlanmasıdır. Ultrastaging incelemede ilk olarak hematoksilen-eozin boyama ile değerlendirme yapılır. Ardından 5 mcg kesitler ile daha kapsamlı incelemeyi takiben immünohistokimya ile daha da küçük tümöral hücreler saptanmaya çalışılır (42). İmmünohistokimyasal inceleme ile SLN metastazlarını saptama oranı artırılabilir. Lenf nodu içindeki tümör hücrelerinin kapladığı alan 2 mm'den büyükse makrometastaz, 0,2 mm-2 mm arasında ise mikrometastaz, 0,2 mm'den küçükse izole tümör kümeleri olarak tanımlanır.

Serviks kanseri yönetiminde intraoperatif olarak SLN'lerinin değerlendirilmesi hastalığın yönetiminde önemli bir triaj sağlayabileceği için oldukça merak edilen bir konu olmuştur. Konu ile ilgili prospektif çok merkezli bir fransız çalışmasında intraoperatif değerlendirmenin sensitivitesi %20 gibi oldukça düşük bir oran olarak bulunmuştur (43). Intraoperatif SLN değerlendirmesi güvenilir olmamasından dolayı halen rutin kullanıma girmemiştir. Bunun yerine yukarıda tarifi yapılan ultrastaging uygulamaları yapılmaktadır.

SLN biyopsisinin ultrastaging ile daha kapsamlı bir patolojik incelemeye alınması lenf nodlarında saptanan metastazların artmasına yol açmıştır. Bu metastazlar daha önce de bahsedildiği gibi makrometastaz, mikrometastaz ve izole tümör grupları olarak 3'e ayrılmaktadır. Bu üç farklı grubun sağkalıma etkisini inceleyen en kapsamlı çalışma 2012 yılında yayımlanmıştır. Bu çalışmada 645 hasta değerlendirilmiş makrometastaz, mikrometastaz ve izole tümör grubu saptanan hastaların sıklığı sırası ile %21, %7, %4 olarak bulunmuştur (44). Çalışma sonucunda ortalama sağkalım SLN'de makrometastaz ve mikrometastaz saptanan hastalarda benzer bir şekilde (hazard ratio 6,86-6,85) azalmaktadır. SLN'de izole tümör grubu saptanan hastalarda ise sağkalıma

negatif yönde bir etki izlenmemiştir. Sonuç olarak bu çalışma geleneksel lenf nodu histopatolojik incelemesi ile saptanamayan, fakat SLN'ye yapılan ultrastaging ile saptanabilen mikrometastaz grubunun sağkalımının makrometastaz grubu kadar kötü olduğunu göstermiş ve bu grubun makrometastaz grubu gibi adjuvan tedavi alması sonucunu getirmiştir. Mikrometastaz grubunun %7'lik bir grup olduğunu ve konvansiyonel lenf nodu histopatolojik incelemesi ile saptanamayacağını düşünürsek SLN incelemesinin prognostik değeri anlaşılabilir.

SLN uygulamalarının sağkalıma olan etkisi, bir başka deyişle SLN biyopsisinin geleneksel bilateral pelvik lenfadenektomiyle karşılaştırmalı sağkalım sonuçları yüksek merak uyandırmaktadır. Literatür bu hususta bize yeterli veri sunmamaktadır. 2017 yılında yayınlanmış bir çalışmada 1298 hasta değerlendirilmiş, histopatolojik olarak nod negatif bilateral pelvik lenfadenektomi uygulanan hasta grubu ile bilateral SLN eksizyonu yapılan, histopatolojik olarak (ultrastaging) negatif hastalar karşılaştırılmıştır (45). Sonuç olarak iki grup arasında nüksüz sağkalım farkı bulunamamıştır. SLN uygulamalarının sağkalım sonuçlarını gösteren randomize çalışmalar halen devam etmekte olup, literatürün bu konuda doyurulması serviks kanserinde SLN uygulamalarının rutine girmesi için oldukça önem arz etmektedir. Bu hususta en önemli çalışma 2021 yılında tamamlanması beklenen SENTIX çalışmasıdır. Bu çalışmada SLN incelemesi yapılan hastalarda 24 aylık rekürrens rakamları ve morbidite sonuçları incelenecek, bu değerlerin rutin lenfadenektomi yapılan grup ile karşılaştırılması yapılacaktır.

Özellikle son 5 yılda yapılan birçok çalışma serviks kanserinde SLN uygulamalarının başarılı bir şekilde gerçekleştirilebileceğini göstermektedir (46). Bu çalışmalar sonucunda SLN belirleme hususunda yeni teknikler tanımlanmakta olup bunun dışında bilateral SLN belirlenebilen hastalarda sensitivite rakamları %90'ların üzerinde olduğu gösterilmiştir (40,41). Ne yazık ki SLN'nun intraoperatif değerlendirilmesinde elde edilen sonuçlar hayal kırıklığı yaratmıştır. Yine 2 cm'den büyük primer tümörlerde ultrastaging başarısı azalmaktadır.

NCCN de serviks kanseri olgularında özellikle primer tümörün 2 cm'nin altında olduğu ve bilateral SLN saptanabilengruptaSLN uygulamalarını desteklemektedir (25). NCCN SLN saptanamayan durumlarda ipsilateral lenfadenektominin tam olarak yapılmasını ve SLN haritalamasından bağımsız olarak şüpheli ve büyük lenf nodlarının eksizyonunu önermektedir (25).

## Endometrium Kanseri

Endometrium karsinomu kadın genital yollarının en sık rastlanan kötü huylu tümörü olup gelişmiş ülkelerdeki jinekolojik kanserlerin büyük kısmını oluşturmaktadır. Kadın popülasyonda en sık rastlanan dördüncü kanser türü olup, yedinci en sık kanserden ölüm sebebidir. Endometrium kanserinin iki farklı patogenetik tipi bulunmaktadır. Olguların %75'i tip 1 olarak kabul edilmekte olup, karşılanmamış östrojen maruziyetine bağlı, daha çok genç, perimenopozal kadınlarda görülmektedir. Endometrium kanserlerinin %25'ini oluşturan tip 2 kanserler ise östrojenden bağımsız olarak daha çok postmenopoz, ileri yaş hasta grubunu etkileyen, atrofik endometrium zemininde gelişen kötü prognozlu tümörlerdir. Tip 2 kanserlerde %80 oranında p53 mutasyonu ve %76 oranında p27 gen bozuklukları izlenmektedir.

Endometriyal kanserli hastaların %90'ı erken evrede saptanabilmekte olup, hastaların yaklaşık %10-15'lik grubunda metastatik nodal hastalık izlenmektedir (46). Tip 1 endometriyal kanserlerde nodal yayılım %10-20 iken, tip 2 endometriyal kanserde nodal yayılım %40 oranında izlenebilir. Endometriyal kanserde lenfadenektomi sınırları önemli bir tartışma konusu olmuş olup, lenfadenektomi sınırlarını tümörün histopatolojik özellikleri belirlemektedir. Bu histopatolojik özelliklere göre bir grup hastaya hiç lenfadenektomi yapılmazken bir başka grup hastada sol renal ven altına kadar paraaortik lenf diseksiyonu yapılabilmektedir. Endometriyal kanserli hastalarda yüksek oranda görülen obezite hem lenfatik diseksiyonun morbiditesini artırmakta, hem de yetersiz diseksiyon sonuçları ile jinekolojik onkoloji cerrahlarını karşılaştırabilmektedir. Yetersiz lenfatik diseksiyon, hastaların adjuvan radyoterapi alması ile de sonuçlanabilmektedir (47). Endometriyal kanserli hastalarda yapılan lenfadenektomi sonrası lenfödem sıklığı literatürde %10-40 arasında verilmektedir (48). Bu yüksek morbidite oranları da düşünüldüğü zaman endometrium kanserinde SLN uygulamaları, hastalığın yönetiminde hem morbiditeyi azaltması hem de gereksiz cerrahi prosedürlerden uzaklaşmayı sağlaması nedeni ile oldukça akıllı bir çözüm gibi gözükmemektedir (49).

Endometrium kanserinde SLN haritalamada mavi boyanın tek başına kullanımı lenfatik zincir çevresindeki fazla miktardaki yağ dokusu nedeniyle boyanın vizüalize edilmesinin zorluğu sonucu önerilmemektedir (18). Radyokolloidin enjeksiyon yeri ve tekniği konusunda da henüz bir görüş birliğine varılmamıştır. Literatürde bahsedilen belli başlı 3 teknik, EANM kılavuzunda da

özetlenmiştir. Bunlar servikal enjeksiyon, histeroskopi eşliğinde yapılan endometriyal peritümöral enjeksiyon ve miyometriyal/subserozal enjeksiyondur (15). Servikal enjeksiyon, serviks kanserinde uygulandığı gibi, periorifisyal olarak 4 kadrana yapılır. Bu yöntemle bildirilen SLN deteksiyon oranları %70-87 arasında değişmekte olup, literatürdeki en yüksek deteksiyon oranıdır (50,51,52,53). Endometriyal enjeksiyon, eğer ameliyatın başında yapılırsa lenfosintigrafik görüntüleme yapılma ihtimali ortadan kalkmakta, ameliyat gününden önce yapılırsa da görüntüleme yapılabilmekle birlikte, hasta için ikinci bir cerrahi girişim anlamı taşımaktadır. Bu yöntemle SLN deteksiyon oranları %40-65 olarak bildirilmiştir (54,55,56). Korpus uteride miyometriyal veya subserozal alana yapılan enjeksiyon da ameliyat esnasında yapılabilmekte ve SLN deteksiyon oranı %45-92 arasında değişmektedir (57,58,59). Literatürde bahsedilen bir diğer enjeksiyon tekniği ise ultrason eşliğinde yapılan transvajinal miyometriyal enjeksiyondur. Bu tekniğin kullanıldığı az sayıdaki çalışmada SLN deteksiyon oranı %88'lere kadar çıkmaktadır (60). Hem EANM kılavuzunda, hem de 2016 yılında yayımlanmış, yaklaşık 200 makalenin incelendiği bir derlemede servikal enjeksiyon tekniğinin en basit ve en yaygın kullanılan yöntem olduğu vurgulanmaktadır (15,61). 2011 yılında yayımlanmış bir meta-analizde de diğer enjeksiyon teknikleri ile karşılaştırıldığında SLN deteksiyon oranlarının yüksekliği vurgulanmıştır (62). Servikal enjeksiyon ile ilgili en önemli endişe paraaortik alana drenajın yetersizliği olmakla birlikte, paraaortik bölge yerleşimli lenf nodlarına yaklaşım henüz netleşmediği için bu durum günlük pratikte büyük bir sorun kaynağı olarak durmamaktadır (61). Enjekte edilecek radyokolloid dozu EANM kılavuzunda 0,5-0,8 mL'de 40-185 MBq olarak bildirilmiştir (15).

Lenfosintigrafi görüntüleme tekniği serviks kanseri ile örtüşmekte olup, korpus uterinin derin yerleşimi ve kendine has lenfatik drenaj yolları SPECT-BT'nin önemini arttırmaktadır. Kırk endometrium kanseri tanılı hastayı irdelikleri çalışmalarında Pandit-Taskar ve ark. planar lenfosintigrafi, gama prob ve izole mavi boya ile karşılaştırıldığında SPECT/BT ile çok daha yüksek SLN deteksiyon oranları (sırasıyla: %75, %93, %83 ve %100) bildirmişlerdir (34).

Diğer jinekolojik malignitelere olduğu gibi endometrium kanserinde de ICG ile ilgili çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalardan biri olan ve prospektif olarak 100 hastanın incelendiği bir çalışmada hem total, hem de bilateral deteksiyon oranları göz önüne alındığında ICG'nin mavi boyaya göre belirgin üstün

olduğu, ancak radyokolloid ile sonuçlarının benzer olduğu vurgulanmıştır (63). Servikal enjeksiyon tekniğini kullanmış olan yazarlar, bu teknikte rutin incelemenin yapılmadığı presakral, hipogastrik ven ve parametrial alanlara da drenajın saptandığını ve mavi boya yerine ICG-radyokolloid kombinasyonunun kullanılabilirliğini vurgulamaktadırlar. Her ne kadar SLN deteksiyon tekniklerindeki ilerlemeler devam etse de, %10-15 endometrium ve serviks kanserli hastada SLN deteksiyonunun mümkün olmadığı ve bu hasta grubunda yapılması gereken şeyin standart lenfadenektomi olduğu EANM kılavuzunda vurgulanmıştır (15).

SLN uygulamalarında hedef lenfoid dokunun belirlenebilmesi en önemli aşamadır. Elli beş adet endometrium kanserli hastada SLN saptanmasını inceleyen bir çalışmada SLN saptama oranı %81, bilateral pelvik SLN oranı %50, paraaortik lenf nodu belirleme oranı da %17 olarak bulunmuş olup, SLN sensitivitesi de %96 olarak bildirilmiştir (64). Barlin ve ark.'nın 2012 yılında yayınlanmış çalışmasında da cerrahi tecrübenin artması ile sensitivitenin %98'lere çıkabileceği belirtilmiştir (65). Nonendometrioid histoloji ve tümörün grade'inin SLN belirleme üzerine etkili olan faktörler arasında olmadığı Bodurtha ve ark. tarafından gösterilmiştir (64).

NCCN, 2014 yılında SLN deteksiyon oranını artırmak üzere bir algoritma yayınlamıştır. Bu algoritmaya uyulması ile beraber SLN saptama oranları artmıştır:

- Cerrahin tecrübesi ve tekniğin detaylarına dikkat edilmesi,
  - Yüzeysel ve derin boya infüzyonu uygulanması,
  - Peritoneal kavitenin tam olarak incelenmesi,
  - SLN incelemesine retroperitoneal boşlukların değerlendirilmesi ile başlanması, lenfatik drenaj yolağının tam olarak izlenmesi ve yolağın en proksimalindeki lenf nodunun eksize edilmesi,
  - SLN incelemesinden bağımsız olarak, şüpheli görülen lenf nodlarının eksize edilmesi, belli olgularda intraoperatif frozen incelemesi yardımı ile gerekirse paraaortik lenfadenektomi uygulanması (rutin SLN frozen uygulaması düşük sensitivite, yüksek maliyet ve ultrastaging başarısında değişikliğe yol açabilme ihtimali sebebiyle önerilmez),
  - SLN haritalamasının başarısız olduğu tarafa pelvik lenfadenektomi uygulanması,
  - Histopatolojik incelemede seri kesitlerin alınması ve immunohistokimyasal yöntemlerin kullanılması.
- SLN uygulamalarının endometrium kanserinde prognoza olan etkisi hususunda literatürde yeterli yayın

bulunmamaktadır. Fakat SLN uygulamaları ile metastatik lenf nodu saptama oranlarının arttığını gösteren yayınlar mevcuttur. Raimond ve ark. SLN eksizyonu ve total lenfadenektomi yapılan hastalarda sadece total lenfadenektomi yapılan hastalara oranla metastatik lenf nodu sayılarının 3 kat arttığını ve adjuvan tedavi kullanımının yükseldiğini göstermiştir (66). How ve ark., SLN incelemesi ve total lenfadenektomi yapılan, endometrioid tip endometrium kanserli hastaları sadece total lenfadenektomi yapılan aynı histolojik yapıda hastalar ile rekürrens gelişimi açısından karşılaştırmış ve sonuç olarak SLN incelemesi yapılan hasta grubunda, pelvik duvar nükslerinin yaklaşık 2,5 kat daha az görüldüğünü saptamış olmasına rağmen, her iki grup arasında nüksüz sağkalım rakamları arasında fark bulamamıştır (67). Başka bir çalışmada miyometriyal invazyonu %50'nin altında olan endometrioid endometrium kanserli hastalarda Mayo Klinik'te rutin lenfadenektomi yapılmış, Memorial Sloan Kettering Kanser Merkezi'nde ise SLN uygulaması yapılmıştır (68). Hastaların demografik özelliklerinde farklılıklar olmak ile beraber pelvik lenf nodu metastazı saptama sıklığı SLN uygulaması yapılan grupta daha yüksek bulunmuştur (%2,6 vs %5,1). İki grup arasında 3 yıllık hastaliksiz sağkalım arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu sonuç miyometriyal invazyonu %50 altındaki endometrioid endometrium kanserinde SLN uygulamaları için önemli bir kaynak olmuştur (69).

Karsinosarkom ve uterin papiller seröz karsinomda SLN ve sağkalımı inceleyen literatürdeki 2017 basımlı az sayıda yayında SLN uygulanan grup ile total lenfadenektomi yapılan grup arasında sağkalım açısından bir fark gösterilememiştir (70,71).

Grade 3 endometrioid karsinom ve tip 2 endometrium kanserlerinde preoperatif görüntüleme yöntemlerinin yardımı oldukça önem arz etmektedir. Bu gruptaki hastalıklarda SLN incelemelerinin güvenini ve etkisini gösteren yeterli yayının literatürde yer almasına kadar total lenfadenektominin SLN prosedürüne eklenmesi kabul edilebilir görülmektedir (69,72).

Endometrium kanseri daha önce de belirtildiği gibi prognostik davranışları ve metastatik potansiyelleri çok farklı alt gruplardan oluşmaktadır. Düşük risk endometrioid karsinom, yüksek risk endometrioid karsinom, seröz tip endometriyal karsinom ve karsinosarkom bu alt grupları örnek olarak verilebilir. SLN'nin endometrium kanserinde kullanımı ile beraber lenfoid metastaz bulunma ve adjuvan tedavi verilme sıklığı da artmış görülmektedir. Her bir alt grupta SLN eksizyonu uygulanan hastaların sağkalım sonuçlarının sadece lenfadenektomi yapılan hastaların sağkalım sonuçları ile karşılaştırılmasını içeren

randomize prospektif çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır. Endometrium kanserinde hangi grup hastalarda SLN uygulamalarının yapılabileceği sıkça tartışılmaktadır. Şu an görülen, düşük risk hasta grubunda (miyometriyal invazyon <%50) zaten nodal metastaz riski de düşük olduğu için SLN uygulamaları yapılabileceği yönündedir (69). Bu grup hastada onkolojik sonuçlarda (sağkalım, rekürrens) eski cerrahi prosedüre göre (total lenfadenektomi yapılan) bir fark olmadığını görmekteyiz (47,68,69). Yüksek grade karsinomlarda ve karsinosarkomda ise uygulanan SLN biyopsisi yöntemi ile onkolojik sonuçların değişmediğini gösteren yayınlar bulunmakla beraber (70,71), kayıtlı prospektif randomize klinik çalışmalar literatüre girene kadar SLN uygulamalarına total lenfadenektomi eklenmesi uygun görülmektedir (69).

SLN uygulamaları yapılan endometrium kanserlerinde bir diğer problem adjuvan tedavinin belirlenmesidir (69). SLN pelvik bölgede belirlenen hastalarda adjuvan tedavi olarak pelvik radyoterapi genellikle seçilmektedir. Fakat pelvik lenf nodu pozitifliği olan hasta gruplarının yaklaşık yarısında paraaortik lenf nodları da tümör ile tutulu olabilmektedir. İşte bu grupta paraaortik radyoterapinin de tedaviye eklenmesi tartışma konusu yaratmıştır (69).

Bir diğer husus da SLN pozitifliği olan hastalarda sentinel dışı lenf nodlarında potansiyel rezidü tümör bulunma olasılığıdır. Endometrium kanseri karakter olarak lenfoid metastaz yaparsa sıklıkla birden fazla lenf nodunu tutma eğiliminde olup, sadece çıkartılan pozitif SLN'ye değil diğer nodlara da yayılabilir. Bu tür hastalarda uygulanacak adjuvan kemoterapinin bu rezidü nodlardaki tümör hücrelerine cevabı bilinmemektedir. Bu konuya da en iyi cevabı randomize klinik çalışmalar verecektir (69).

Ultrastaging yöntemi ile daha detaylı patolojik bilgi alınması ile bu grup hastada adjuvan tedaviyi belirleme aşamasında zorluklar ortaya çıkmıştır. Ultrastaging ile elde edilen detaylı bilgi ile (özellikle izole tümör gruplarında) bu grup hastalara adjuvan tedavi verilip verilmemesi tartışılmaya başlanmış, fakat literatürde yeterli kaynak bulunmaması problemler yaratmıştır.

Önemli bir diğer sorun da izole paraaortik lenf nodu metastazlarıdır. Endometrium kanserinde izole paraaortik lenf nodu pozitifliği %5'in altındadır (73). SLN incelemelerinde paraaortik bölge sensitivitesinin daha az olduğu bilinen bir gerçek olup özellikle yüksek risk taşıyan hastalarda (miyometriyal invazyon >%50, grade 3, tip 2 endometrium kanseri) cerrahın total paraaortik lenfadenektomiye uygulaması da önerilebilmektedir.

SLN uygulamaları 2014 yılında NCCN tarafından tanınmış ve ilgili bültenlerde lenf nodu analizi için uygulanması önerilmiştir. Endometrium kanserinde SLN uygulamaları özellikle uterusu sınırlı hastalıkta ciddi morbidite avantajları sağlayabilmektedir (47). SLN uygulamalarının özellikle konusunda tecrübe sahibi merkezlerde uygulanması önerilmektedir. Fakat henüz çözümlenmemiş konular bulunmaktadır. En önemli konu bu uygulamaların her bir endometriyal kanser alt grubunda sağkalıma etkisini gösteren randomize prospektif çalışmaların bulunmamasıdır. Şu an için düşük-orta risk endometrium kanser grubu SLN uygulamaları için en uygun alt grup olarak görülmektedir (47). Randomize prospektif çalışmalar, SLN eksizyonu ile konvansiyonel total lenfadenektomi yapılan hastaların karşılaştırılması sonucu elde edilecek sağkalım analizleri, endometrium kanserinde SLN uygulamalarının geleceğini belirleyecektir.

Jinekolojik Onkoloji Derneği 2017 Nisan ayında endometrium kanserinde SLN uygulamaları ile ilgili bir konsensus yayınlamıştır (69).

- NCCN SLN algoritması tam olarak uygulanırsa servikal enjeksiyon ile tanımlanan SLN haritalaması pelvik lenf nodu metastazlarını yüksek hassasiyette tanımlamakta, %5'in altında yanlış negatiflik oranı vermektedir.

- ICG kullanımı ile radyokolloid ve mavi boyanın kombine kullanımı eş düzeyde başarılı bulunmuştur. Radyokolloidin mavi boya ile kullanımı kabul edilebilir olmakla beraber, uygun durumlarda ICG ve NIR uygulama tekniği, başarısı, kolaylığı ve güvenilirliği sebebi ile tercih edilmelidir.

- Düşük grade endometriyal karsinomda (grade 1 veya 2) NCCN SLN algoritmasına göre evrelenebilir. SLN örnekleme bu grup hastalarda pelvik lenfadenektomi yerine uygulanabilir.

- SLN haritalaması rutin lenfadenektomiye oranla ortalama metastaz saptanma sıklığını artırmaktadır. Diğer kanserlerde olduğu gibi potansiyel okült metastaz riski nedeni ile bu hastalar tam olarak değerlendirilmelidir.

- SLN haritalaması pelvik metastazları saptamada oldukça etkiliyken paraaortik SLN saptamada etkisi sınırlıdır. Paraaortik lenf nodu diseksiyonu ekleme kararı, hasta ve tümör karakterine göre cerrahın insiyatifine bırakılmalıdır.

- Her bir SLN'nin histopatolojik incelemesi longitudinal planda 2 mm aralıklarla seri kesitlerle yapılmalı ve bütün kesitler mikroskopik olarak değerlendirilmelidir. Patolojik ultrastaging mikrometastaz ve izole tümör gruplarını daha yüksek oranda saptamaktadır. İzole



tümör gruplarının klinik önemi net olarak bilinmemekte olup iyi dizayn edilmiş klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

- Yüksek grade endometriyal kanserde (grade 3 endometrioid, seröz, berrak hücreli, karsinosarkom) SLN haritalaması uygulanabilir olup belli merkezlerdeki sonuçlar cesaret vericidir. SLN uygulamaları ile ilgili yeterli veriler elde edilene kadar lenfadenektominin tamamlanması ve paraaortik değerlendirme yapılması mantıklı görülmektedir.

### Sonuç

Jinekolojik kanserlerde SLN haritalama ile ilgili tecrübeler her ne kadar yeni oluşmaya başlamış olsa da, vulva kanseri ve endometrium kanserinde SLN kullanılan grupta görülen düşük morbidite oranları ve serviks kanserinde hastanın hem peroperatif hem de postoperatif dönemdeki doğru yönetiminin sağlanması ile ciddi klinik faydalar yaratmaktadır. Gelecek yıllarda biriken tecrübe doğrultusunda SLN'nin jinekolojik malignitelere sıklıkla kullanılacağını düşünmekteyiz.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

**Finansal Destek:** Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

### Kaynaklar

- Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 1977;39:456-466.
- Martelli G, Boracchi P, De Palo M, et al. A randomized trial comparing axillary dissection to no axillary dissection in older patients with T1N0 breast cancer: results after 5 years of follow-up. *Ann Surg* 2005;242:1-6, discussion 7-9.
- Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010;11:927-933.
- Morton DL, Wen DR, Wong JH, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992;127:392-399.
- Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 1994;220:391-398, Discussion 398-401.
- 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;62:169-173.
- Van der Zee AG, Oonk MH, de Hullu JA, et al. Sentinel node dissection is safe in the treatment of early-stage vulvar cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:884-889.
- Burger MP, Hollema H, Emanuels AG, KransM, Pras E, Bouma J. The importance of the groin node status for the survival of T1 ad T2 vulval carcinoma patients. *Gynecol Oncol* 1995;57:327-334.
- National Comprehensive Cancer Network Guidelines Version 1.2017 Vulvar Cancer
- Levenback C, Burke TW, Gershenson DM, Morris M, Malpica A, Ross MI. Intraoperative lymphatic mapping for vulvar cancer. *Obstet Gynecol* 1994;84:163-167.
- Levenback C, Burke TW, Morris M, Malpica A, Lucas KR, Gershenson DM. Potential application of intraoperative lymphatic mapping in vulvar cancer. *Gynecol Oncol* 1995;59:216-220.
- Decesare SL, Fiorica JV, Roberts WS, et al. A pilot study utilizing intraoperative lymphoscintigraphy for identification of the sentinel lymph nodes in vulvar cancer. *Gynecol Oncol* 1997;66:425-428.
- de Hullu JA, Doting E, Piers DA, et al. Sentinel lymph node identification with technetium-99m-labeled nanocolloid in squamous cell cancer of the vulva. *J Nucl Med* 1998;39:1381-1385.
- Meads C, Sutton AJ, Rosenthal AN, et al. Sentinel lymph node biopsy in vulval cancer: systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer* 2014;110:2837-2846.
- Giammarile F, Bozkurt MF, Cibula D, et al. The EANM clinical and technical guidelines for lymphoscintigraphy and sentinel node localization in gynaecological cancers. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014;41:1463-1477.
- De Cicco C, Cremonesi M, Luini A, et al. Lymphoscintigraphy and radioguided biopsy of the sentinel axillary node in breast cancer. *J Nucl Med*. 1998;39:2080-2084.
- El-Ghobashy AE, Saidi SA. Sentinel lymph node sampling in gynaecological cancers: Techniques and clinical applications. *EJSO* 2009;35:675-685.
- Herrmann K, Nieweg OE, Povoski SP. Radioguided Surgery. Springer International Publishing Switzerland 2016, 249-264.
- Matheron HM, van den Berg NS, Brouwer OR, et al. Multimodal surgical guidance towards the sentinel node in vulvar cancer. *Gynecol Oncol* 2013;131:720-725.
- Hutteman M, van der Vorst JR, Gaarenstroom KN, et al. Optimization of near-infrared fluorescent sentinel lymph node mapping for vulvar cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2013;206:89.e1-5.
- Crane LM, Themelis G, Arts HJ, et al. Intraoperative near-infrared fluorescent imaging for sentinel lymph node detection in vulvar cancer: first clinical results. *Gynecol Oncol* 2013;120:291-295.
- Brouwer OR, Buckle T, Vermeeren L, et al. Comparing the hybrid fluorescent-radioactive tracer indocyanine green-99mTc-nanocolloid with 99mTc-nanocolloid for sentinel node

- identification: a validation study using lymphoscintigraphy and SPECT/CT. *J Nucl Med* 2012;53:1034-1040.
23. Schaafsma BE, Verbeek FPR, Peters AAW, et al. Near-infrared fluorescence sentinel lymph node biopsy in vulvar cancer: a randomized comparison of lymphatic tracers *BJOG* 2013;120:758-764.
  24. Levenback CF, Ali S, Coleman RL, et al. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in women with squamous cell carcinoma of the vulva: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 2012;30:3786-3791.
  25. National Comprehensive Cancer Network Guidelines Version 1.2017 Cervical Neoplasm.
  26. Rob L, Strnad P, Robova H, et al. Study of lymphatic mapping and identification in early stage cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2005;98:281-288.
  27. Bats AS, Mathevet P, Buenerd A, et al. The sentinel node technique detects unexpected drainage pathways and allows nodal ultrastaging in early cervical cancer: insights from the multicenter prospective SENTICOL study. *Ann Surg Oncol* 2013;20:413-422.
  28. Roy M, Bouchard-Fortier G, Popa I, et al. Value of sentinel node mapping in cancer of the cervix. *Gynecol Oncol* 2011;122:269-274.
  29. Bader AA, Winter R, Haas J, Tamussino KF. Where to look for the sentinel lymph node in cervical cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2013;197:678.e1-7.
  30. Hauspy J, Beiner M, Harley I, Ehrlich L, Rasty G, Covens A. Sentinel lymph nodes in early stage cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2007;105:285-290.
  31. Cibula D, Kuzel D, Sláma J, et al. Sentinel node (SLN) biopsy in the management of locally advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2009;115:46-50.
  32. Altgassen C, Hertel H, Brandstadt A, et al. Multicenter validation study of the sentinel lymph node concept in cervical cancer: AGO study group. *J Clin Oncol* 2008;26:2943-2951.
  33. Marnitz S, Köhler C, Bongardt S, Braig U, Hertel H, Schneider A. Topographic distribution of sentinel lymph nodes in patients with cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2013;103:35-44.
  34. Pandit-Taskar N, Gemignani ML, Lyall A, Larson SM, Barakat RR, Abu Rustum NR. Single photon emission computed tomography SPECT-CT improves sentinel node detection and localization in cervical and uterine malignancy. *Gynecol Oncol* 2010;117:59-64.
  35. Martínez A, Zerdoud S, Mery E, Bouissou E, Ferron G, Querleu D. Hybrid imaging by SPECT/CT for sentinel lymph node detection in patients with cancer of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 2010;119:431-435.
  36. Buda A, Elisei F, Arosio M, et al. Integration of hybrid single-photon emission computed tomography/computed tomography in the preoperative assessment of sentinel node in patients with cervical and Endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2012;22:830-835.
  37. Crane LMA, Themelis G, Pleijhuis RG, et al. Intraoperative multispectral fluorescence imaging for the detection of the sentinel lymph node in cervical cancer: a novel concept. *Mol Imaging Biol* 2011;13:1043-1049.
  38. Ruscito I, Gasparri ML, Braicu EI, et al. Sentinel node mapping in cervical and endometrial cancer: indocyanine green versus other conventional dyes-A meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2016;23:3749-3756.
  39. Sartori E, Tisi G, Chiudinelli F, La Face B, Franzini R, Pecorelli S. Early stage cervical cancer: adjuvant treatment in negative lymph node cases. *Gynecol Oncol* 2007;107:S170-174.
  40. Lecuru F, Mathevet P, Querleu D, et al. Bilateral negative sentinel nodes accurately predict absence of lymph node metastasis in early cervical cancer: results of the SENTICOL study. *J Clin Oncol* 2011;29:1686-1691.
  41. Cibula D, Abu-Rustum N, Dusek L, et al. Bilateral ultrastaging of sentinel lymph node in cervical cancer: lowering the false-negative rate and improving the detection of micrometastasis. *Gynecol Oncol* 2012;127:462-466.
  42. College of American Pathologists, Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Invasive Carcinoma of the Breast. Accessed November 21, 2016. <http://www.cap.org/ShowProperty?nodePath=/UCMCon/Contribution%20Folders/ WebContent/pdf/cp-breast-invasive-16protocol-3300.pdf> 2016.
  43. Bats AS, Buenerd A, Querleu D, et al. Diagnostic value of intraoperative examination of sentinel lymph node in early cervical cancer: a prospective, multicenter study. *Gynecol Oncol* 2011;123:230-235.
  44. Cibula D, Abu-Rustum NR, Dusek L, et al. Prognostic significance of low volume sentinel lymph node disease in early-stage cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2012;124:496-501.
  45. Lennox GK, Covens A. Can sentinel lymph node biopsy replace pelvic lymphadenectomy for early cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2017;144:16-20.
  46. 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.
  47. National Comprehensive Cancer Network Guidelines Version 1.2017 Uterine Neoplasm
  48. Zikan M, Fischerova D, Pinkavova I, et al. A prospective study examining the incidence of asymptomatic and symptomatic lymphoceles following lymphadenectomy in patients with gynecological cancer. *Gynecol Oncol* 2015;137:291-298.
  49. Abu-Rustum NR. Sentinel lymph node mapping for endometrial cancer: a modern approach to surgical staging. *J Natl Compr Canc Netw* 2014;12:288-297.
  50. Ballester M, Dubernard G, Rouzier R, Barranger E, Darai E. Use of the sentinel node procedure to stage endometrial cancer. *Ann Surg Oncol* 2008;15:1523-1529.
  51. Bats AS, Clément D, Larousserie F, et al. Does sentinel node biopsy improve the management of endometrial cancer? Data from 43 patients. *J Surg Oncol* 2008;97:141-145.

52. Barranger E, Delpuch Y, Coutant C, Dubernard G, Uzan S, Darai E. Laparoscopic sentinel node mapping using combined detection for endometrial cancer: a study of 33 cases-is it a promising technique? *Am J Surg* 2009;197:1-7.
53. Mais V, Peiretti M, Gargiulo T, Parodo G, Cirronis MG, Melis GB. Intraoperative sentinel lymph node detection by vital dye through laparoscopy or laparotomy in early endometrial cancer. *J Surg Oncol* 2010;101:408-412.
54. Gien LT, Kwon JS, Carey MS. Sentinel node mapping with isosulfan blue dye in endometrial cancer. *J Obstet Gynaecol Can* 2005;27:1107-1112.
55. Delaloye JF, Pampallona S, Chardonnens E, et al. Intraoperative lymphatic mapping and sentinel node biopsy using hysteroscopy in patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2007;106:89-93.
56. Clement D, Bats AS, Ghazzar-Pierquet N, et al. Sentinel lymph nodes in endometrial cancer: is hysteroscopic injection valid? *Eur J Gynaecol Oncol* 2008;29:239-241.
57. Altgassen C, Pagenstecher J, Jornung D, Diedrich K, Hornemann A. A new approach to label sentinel nodes in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2007;105:457-461.
58. Li B, Li XG, Wu LY, et al. A pilot study of sentinel lymph nodes identification in patients with endometrial cancer. *Bull Cancer* 2007;94:E1-4.
59. Robova H, Charvat M, Strnad P, et al. Lymphatic mapping in endometrial cancer: comparison of hysteroscopic and subserosal injection and the distribution of sentinel lymph nodes. *Int J Gynecol Cancer*. 2009;19:391-394.
60. Torné A, Pahisa J, Vidal-Sicart S, et al. Transvaginal ultrasound-guided myometrial injection of radiotracer (TUMIR): A new method for sentinel lymph node detection in endometrial cancer. *Gynecologic Oncology* 2013;128:88-94.
61. Khoury-Collado F, St. Clair C, Abu-Rustum NR. Sentinel lymph node mapping in endometrial cancer: an update. *The Oncologist* 2016;21:461-466.
62. Kang S, Yoo HJ, Hwang JH, Lim MC, Seo SS, Park SY. Sentinel lymph node biopsy in endometrial cancer: meta-analysis of 26 studies. *Gynecol Oncol* 2011;123:522-527.
63. How J, Gotlieb WH, Press JZ, et al. Comparing indocyanine green, technetium, and blue dye for sentinel lymph node mapping in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2015;137:436-442.
64. Bodurtha AJ, Fader AN, Tanner AJ. Sentinel lymph node assesment in endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2017;216:459-476.
65. Barlin JN, Khoury-Collado F, Kim CH, et al. The importance of applying a sentinel lymph node mapping algorithm in endometrial cancer staging: beyond removal of blue nodes. *Gynecol Oncol* 2012;125:531-535.
66. Raimond E, Ballester M, Hudry D, et al. Impact of sentinel lymph node biopsy on the therapeutic management of early-stage endometrial cancer: results of a retrospective multicenter study. *Gynecol Oncol* 2014;133:506-511.
67. How J, Gauthier C, Abitbol J, et al. Impact of sentinel lymph node mapping on recurrence patterns in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2017;144:503-509.
68. Zahl Eriksson AG, Ducie J, Ali N, et al. Comparison of a sentinel lymph node and a selective lymphadenectomy algorithm in patients with endometrioid endometrial carcinoma and limited myometrial invasion. *Gynecol Oncol* 2016;140:394-399.
69. Holloway RW, Abu-Rustum N, Backes FJ, et al. Sentinel lymph node mapping and staging in endometrial cancer: A society of Gynecologic Oncology literature review with consensus recommendations. *Gynecol Oncol* 2017;146:405-415.
70. Schiavone MB, Zivanovic O, Zhou Q, et al. Survival of patients with uterine carcinosarcoma undergoing sentinel lymph node mapping. *Ann Surg Oncol* 2016;23:196-202.
71. Schiavone MB, Scelzo C, Straight CE, et al. Survival of patients with serous uterine carcinoma undergoing sentinel lymph node mapping. *Ann Surg Oncol* 2017;24:1965-1971.
72. Miller DS. Patients with endometrial cancer at risk for lymphatic metastasis should undergo pelvic and periaortic lymphadenectomy as part of their initial surgery. *Cancer* 2017;123:192-196.
73. Kumar S, Podratz KC, Bakkum-Gamez JN, et al. Prospective assesment of the prevalence of pelvic, paraaortic and high paraaortic lymph node metastasis in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2014;132:38-43.