

Zanesljivost preiskav, ki se izvajajo pred operacijo, za načrtovanje zdravljenja raka endometrija v UKC Ljubljana

Reliability of preoperative investigations in the treatment of endometrial cancer at the University Medical Centre Ljubljana

Katja Jakopič Maček, Maja Krajec, Ivan Verdenik

Ginekološka klinika,
Univerzitetni klinični
center Ljubljana, Ljubljana,
Slovenija

Korespondenca/ Correspondence:

Katja Jakopič Maček, e:
katja.jakopic@gmail.com

Ključne besede:

rak endometrija;
transvaginalni ultrazvočni
pregled; ekspertni
ultrazvok; razrast raka
v miometriju (invazija);
histopatološka preiskava

Key words:

endometrial cancer;
transvaginal ultrasound;
expert ultrasound;
myometrial invasion;
hystopathological
examination

Prispelo: 2. 3. 2020

Sprejeto: 18. 1. 2021



Izvleček

Izhodišča: Slovenska priporočila za obravnavo bolnic z rakom endometrija svetujejo različen obseg preiskav za kirurško oceno o napredovanju bolezni glede dileme, ali ob standardni odstranitvi maternice s priveski opustiti limfadenektomijo oz. opraviti zgolj biopsijo varovalne bezgavke, ali pa opraviti kompletno pelvično in paraaortno limfadenektomijo glede na stopnjo tveganja za širjenje bolezni zunaj maternice. Bolnice razvrstimo v različne skupine glede tveganja na podlagi histološkega gradusa po biopsiji maternice ter glede na slikovno oceno razširjenosti bolezni (magnetno resonančno slikanje ali ekspertna ultrazvočna preiskava). V Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana smo leta 2015 uvedli ekspertno ultrazvočno preiskavo (TVUZ) za oceno razširjenosti rakavih bolezni. Naš namen je bil oceniti zanesljivost preiskav, ki jih opravimo ob diagnozi raka endometrija v UKC Ljubljana pred operacijo.

Metode: Pregledali smo dokumentacijo 79 bolnic s histološko potrjenim rakom endometrija, ki so opravile TVUZ od januarja 2016 do septembra 2017. Histološko diagnozo pred posegom in oceno razrasta (invazije) s TVUZ v miometriju in stromo materničnega vratu smo primerjali s končnim histološkim izvidom.

Rezultati: Ultrazvočna ocena razrasta (invazije) raka v miometriju je imela 76 % (95 % IZ, 58 – 89 %) občutljivost in 81 % (95 % IZ, 67 – 91 %) specifičnost. Ultrazvočna ocena razrasta raka (invazije) v stromo materničnega vratu je imela 54,5 % (95 % IZ, 23 – 83 %) občutljivost in 75 % (95 % IZ, 63 – 85 %) specifičnost. Ocena histološke stopnje diferenciacije je bila po operaciji višja (*angl.* upgrading) v 11,3 %, nižja (*angl.* downgrading) pa v 7,5 %. Ocena ujemanja preiskav pred operacijo z dokončnim izvidom z uporabo koeficienta kappa je bila za histopatološko preiskavo 0,699, za razrast v miometriju 0,564 in za razrast v stromo materničnega vratu 0,203. Ena bolnica je prestala na osnovi izvidov pred operacijo preobsežno zamejitveno operacijo; ostale pa so bile ustrezno kirurško obravnavane.

Zaključki: Kot najbolj zanesljiva se je izkazala patohistološka preiskava, sledi ji ultrazvočna ocena razrasta (invazije) v miometriju, medtem ko je bila ultrazvočna ocena razrasta (invazije) v stromo materničnega vratu manj zanesljiva.

Abstract

Background: Slovenian recommendations for the diagnosis, treatment and follow-up of patients with endometrial carcinoma recommend a varied extent of surgical evaluation of disease progression: standard hysterectomy and adnexectomy without lymphadenectomy or with only sentinel lymph node biopsy respectively, or concomitant complete pelvic and para-aortic

lymphadenectomy. Classification of patients into risk groups of disease progression outside uterus is based on histological grading and the assessment of the depth of myometrial invasion and cervical stromal invasion by image analysis, and is crucial for planning the extent of surgery. The objective of our study was to define the reliability of preoperative investigations of endometrial carcinoma treatment.

Methods: Data of 79 patients with histologically confirmed endometrial cancer, who underwent expert transvaginal ultrasound (TVUS) examination in the period between January 2016 and September 2017 at The Division of Gynecology and Obstetrics at the University Medical Centre Ljubljana, were analysed. Preoperative histological diagnosis and TVUS evaluation of myometrial invasion and cervical stromal invasion were compared with the definite histological report.

Results: The ultrasound evaluation of myometrial invasion reached a sensitivity of 76% (95% CI, 58–89%) and specificity of 81% (95% CI, 67–91%). The sensitivity of ultrasound evaluation of cervical stromal invasion was indicated to be 54.5% (95% CI, 23–83%) and specificity 75% (95% CI, 63–85%). The histological differentiation grade was postoperatively upgraded in 11.3% and downgraded in 7.5%. Using kappa coefficient to interpret the consistency of preoperative findings with postoperative ones, the results were 0.699 for histology, 0.564 for invasion into the myometrium and 0.203 for invasion into the cervical stroma. One patient was surgically overtreated; in all others staging was adequate.

Conclusions: Preoperative histological results in our study were most reliable, while TVUS proved moderately reliable in estimating myometrial invasion and poorly reliable in estimating cervical stromal invasion.

Citirajte kot/Cite as: Jakopič Maček K, Krajec M, Verdenik I. Zanesljivost preiskav, ki se izvajajo pred operacijo, za načrtovanje zdravljenja raka endometrija v UKC Ljubljana. Zdrav Vestn. 2021;90(3–4):129–38.

DOI: <https://doi.org/10.6016/ZdravVestn.3044>



Avtorske pravice (c) 2021 Zdravniški Vestnik. To delo je licencirano pod Creative Commons Priznanje avtorstva-Nekomercialno 4.0 mednarodno licenco.

1 Uvod

Rak endometrija po Mednarodni klasifikaciji bolezni (MKB C54) je najpogostejši med malignimi tumorji rodil v razvitem svetu, tudi v Sloveniji, z grobo incidenčno stopnjo 33,2/100.000 (1,2). Stopnja incidence bolezni z leti narašča zaradi epidemije debelosti in daljše življenjske dobe (3). Večino bolnic (75 %) odkrijemo v zgodnjih stadijih bolezni (FIGO stadij I in II), 5-letno preživetje pa je 74–91 % (4). Standardni pristop zdravljenja je kirurški, in sicer z odstranitvijo maternice, njenih priveskov in kirurško oceno napredovanja bolezni

(*angl.* staging) (5). Pri raku endometrija je najpomembnejši napovedni dejavnik zasevanje v področne bezgavke. Histopatološki dejavniki v maternici, kot so globina prodiranja v miometrijo, stopnja histopatološke diferenciacije, razrast v limfo-vaskularni prostor in v stromo materničnega vratu pa povečujejo tveganje za zasevanje v področne bezgavke (6–9).

Bolnice z oceno globine prodiranja < 50 % debeline miometrija in dobro (G1) ali zmerno (G2) stopnjo diferenciacije endometrioidnega karcinoma pred

operacijo spadajo v skupino z nizkim tveganjem za zasevanje v področne bezgavke. Bolnice s prodiranjem $\geq 50\%$ in dobro (G1) ali zmerno (G2) stopnjo diferenciacije sodijo v skupino s srednjim tveganjem za zasevanje v področne bezgavke. Pri bolnicah z nizkim in srednjevisokim tveganjem rakom endometrija je po smernicah ESGO-ESTRO-ESMO iz leta 2015 (endometrioidni adenokarcinom G1 in G2, brez limfo-vaskularne invazije, prodiranja v miometrij do 50% ali več, a omejena na maternico) verjetnost zasevanja v bezgavke okrog 1% (10). Odstranitev bezgavk ni potrebna, saj nima terapevtskega učinka (10,11,12). Pri raku endometrija z visokim tveganjem za zasevanje v področne bezgavke (skupine po slovenskih priporočilih: stadij IA in IB endometrioidni tip G3, stadij II, stadij III – endometrioidni tip, brez ostanka bolezni, neendometrioidni tip) vključuje del kirurškega zdravljenja poleg odstranitve pelvičnih bezgavk tudi odstranitev paraaortnih bezgavk do ledvičnega žilja in infrakolično odstranitev omentuma (pri seroznem histopatološkem tipu) (11,13).

Odstranitev bezgavk podaljša čas operacije in predstavlja tveganje za obsežnejšo krvavitv. Posledica je lahko limfedem spodnjih udov in tvorba limfocist (14). Po podatkih iz literature je pojavnost limfedema 5–38% (15,16). Kompromis med standardno odstranitvijo pelvičnih bezgavk, ki se je izvajala do leta 2015, in opustitvijo odstranitve bezgavk pri bolnicah z nizkim in srednje visokim tveganjem, je odstranitev varovalne bezgavke. Če je ta negativna, se predvideva, da v ostalih bezgavkah zasevkov ni. Z oceno bolezni v varovalni bezgavki lahko zadostimo zahtevam po kirurški oceni napredovanja bolezni in znižamo pojavnost zapletov pri odstranjanju bezgavk (17). Algoritem

za biopsijo varovalne bezgavke se kot obetajoča možnost zdravljenja omeinja v ameriških smernicah National Comprehensive Cancer Network (NCCN) in v priporočilih ESGO-ESTRO-ESMO (5,13,17). Odstranitev varovalne bezgavke omogoča bolj individualen pristop k zdravljenju bolnic z rakom endometrija in večjo varnost, če se opusti pelvična odstranitev bezgavk pri bolnicah z nizkim in srednje visokim tveganjem za ponovitev bolezni. Izbira bolnic za opustitev odstranitve bezgavk je diagnostični izziv, saj je lahko histološka stopnja diferenciacije po odstranitvi maternice višja za 19% kot pred operacijo (*angl.* upgrading), stadij pa višji v 18% (*angl.* upstaging) (18,19).

Pred operacijo se neinvazivne slikovne diagnostične metode uporabljajo za lokalno oceno obsega bolezni (magnetnoresonančno slikanje – MRI, ekspertni transvaginalni ultrazvok – TVUZ) kot tudi za odkrivanje bezgavk ali oddaljenih zasevkov (računalniške tomografije – CT, PET-CT). TVUZ je prva preiskava, s katero obravnavamo bolnice z nepravilnimi ali pomenopavznimi krvavitvami. Uporablja se za oceno velikosti tumorja, globino prodiranja v miometrij, prizadetost strome materničnega vratu in izključitev bolezni jajčnikov (20,21). Pri bolnicah s histološko potrjenim rakom endometrija TVUZ z oceno širjenja v miometriju in stromo materničnega vratu pomaga uvrstiti bolnice v skupine tveganja, kar spremeni kirurško načrtovanje in potrebo po odstranitvi bezgavk (10,11,22,23). V UKC Ljubljana smo leta 2015 kot del redne obravnave bolnic z ginekološkim rakom pred operacijo uvedli ekspertni UZ, ki se od navadne ultrazvočne preiskave razlikuje v obsegu in natančnosti. Potreben pa je visoko kakovosten ultrazvočni aparat, opravljati pa mora tovrstno preiskavo izobražen

in izkušen specialist, saj se ocenjuje tudi prizadetost neginekoloških tkiv in organov (črevo, bezgavke, mehur ...). Kot ena od možnosti za oceno razširjenosti bolezni se v literaturi omenja tudi ocena z zmrzlim rezom (ZR) med operacijo, vendar je njena uporaba še vedno kontroverzna in predmet nadaljnjih kliničnih raziskav (24-26).

Za klinično odločanje je pomembno, da zdravnik, ki operira, pozna zanesljivost preiskav pred operacijo v svoji ustanovi. S tem poskušamo zmanjšati število neustrezno operiranih bolnic – tistih s preobsežno operacijo, čeprav bi zadoščala že manj obsežna, in tistih, ki nato potrebujejo ponovno operacijo z obsežnejšo odstranitvijo bezgavk.

2 Material in metode

Pregledali smo dokumentacijo bolnic s histološko potrjenim rakom endometrija, zdravljenih v UKC Ljubljana od januarja 2016 do septembra 2017, ki so v tem času opravile ekspertno preiskavo TVUZ. Vse bolnice so privolile v preiskavo in pisno v operacijo. Ekspertni TVUZ je bil opravljen približno en mesec pred operacijo. Preiskavo je izvajal le en zdravnik ginekolog s pridobljenim znanjem o onkološkem ultrazvoku (International Workshop on Ultrasound in Gynecologic Oncology). Preiskavo smo izvajali z aparatom Voluson E8 in z vaginalno sondo 5–9 MHz. Z 2D TVUZ smo subjektivno ocenili globino prodiranja v miometrij (< ali ≥ 50 %) in subjektivno ocenili razrast v stromo materničnega vratu (prisotna ali odsotna). Pridobili smo podatke o histološkem izvidu biopsije endometrija. Podatka o razrastu v limfno žilje z biopsijo pred operacijo ni mogoče pridobiti, zato ga v našo raziskavo nismo vključili. Vsem bolnicam so kirurško odstranili maternico s priveski in glede na oceno

pred posegom opravili različne stopnje odstranitve bezgavk (biopsija varovalne bezgavke, standardna odstranitev pelvičnih bezgavk, pelvična in paraaortna odstranitev bezgavk). Histološko diagnozo in oceno razrasta v miometriju in stromo materničnega vratu pred operacijo s TVUZ smo primerjali z definitivnim histološkim izvidom. Za vrednotenje ujemanja predhodne ocene z dokončnim izvidom smo uporabili koeficient kappa.

Raziskavo je odobrila Komisija Republike Slovenije za medicinsko etiko (številka 0120-353/2020/11), dne 15. 12. 2020.

3 Rezultati

V analizo podatkov je bilo vključenih 80 žensk. Eno bolnico smo izključili, ker končni histološki izvid ni potrdil karcinoma, ampak atipično hiperplazijo endometrija.

3.1 Ujemanje histoloških izvidov

Pred operacijo so pri 63 bolnicah histološko ocenili, da gre za endometrioidni karcinom, pri ostalih 16 bolnicah pa je šlo za neendometrioidne oblike tumorja: v 12 primerih seroznega, v 2 primerih je šlo za karcinosarkom, v 1 primeru pa za stromalni endometrijski karcinom in dediferencirani karcinom. Od 63 bolnic s histološko oceno endometrioidni karcinomom pred operacijo je bilo 40 primerov z G1, 19 primerov z G2 in 4 primeri s stopnjo G3 diferenciacije tumorja.

Pri analizi ujemanja stopenj diferenciacije (G) je bila ta na končnem histološkem izvidu višja v 11,3 % (9/79), nižja pa v 7,5 % (6/79) kot na izvidu biopsije endometrija pred operacijo. Ujemanje med stopnjo diferenciacije pred in po

Tabela 1: Ujemanje histopatologije pred operacijo s končnim patohistološkim izvidom glede na število vseh bolnic v %.

Biopsija pred operacijo	Dokončna histologija			
	G1	G2	G3	
G1	33 (41,8 %)	7 (8,9 %)	0	40
G2	4 (5,1 %)	13 (16,5 %)	2 (2,5 %)	19
G3	0	2 (2,5 %)	18 (22,8 %)	4+16*

Legenda: * neendometrioidne oblike karcinoma.

operaciji znaša 0,699 (koeficient kappa).

Sedem bolnic z endometrioidnim adenokarcinomom G1 je imelo pri dokončni histologiji izvid G2, 4 bolnice z G2 pa G1. 2 bolnici z endometrioidnim adenokarcinomom G2 sta imeli pri dokončni histologiji izvid G3. 2 bolnici z G3 sta imeli pri dokončni histološki preiskavi G2. Prehoda stopnje diferenciacije v dokončnem histološkem izvidu iz G1 v G3 ali G3 v G1 ni bilo (Tabela 1).

Če smo upoštevali, v kolikšnem odstotku je bila ta sprememba klinično pomembna (prehod iz skupine bolnic z endometrioidnim adenokarcinomom G1 in G2 v skupine z bolj agresivnimi oblikami – endometrioidni adenokarcinom G3 in neendometrioidni histološki tip), je bila stopnja v dokončnem histološkem izvidu višja v 3,3 % (2/59 primerov bolnic, ki sta bili prej uvrščeni v skupino z nizkim in zmernim tveganjem za zasevanje v bezgavke). Obe sta imeli ustrezno zamejitveno operacijo na osnovi slikovno ugotovljenih višjih stadijev bolezni. Klinično pomembna sprememba iz bolj agresivne histologije pred operacijo v manj invazivno po operaciji pa je bila v 10 % (2/20 primerov). Pri eni bolnici je bila bolezen v višjem stadiju, zato je bila obsežnejša operacija umestna, le ena pa bi lahko imela manj obsežen poseg brez odstranitve bezgavk.

3.2 Ujemanje ocene razrasta v miometriju in stromo materničnega vratu s TVUZ glede na dokončni histološki izvid

Po primerjavi s histološkimi rezultati je bila specifičnost ekspertne TVUZ preiskave za razrast v miometriju 81 % (95-odstotni interval zaupanja (IZ), 67 – 91 %) in občutljivost 76 % (95 % IZ, 58 – 89 %); za razrast v stromo materničnega vratu pa specifičnost 75 % (95 % IZ, 63 – 85 %) in občutljivost 54,5 % (95 % IZ, 23 – 83 %). Ocena ujemanja s koeficientom kappa po primerjavi TVUZ preiskave s histološkimi rezultati za razrast v miometriju (< 50 %, ≥50 %) je bila 0,564, za razrast v stromo materničnega vratu pa 0,203.

Tudi tukaj smo poskušali najti razlike, ki bi klinično pomembno vplivale na odločitve. Endometrioidni adenokarcinomi, zlasti G1 in G2, so običajno odvisni od hormonov, nastajajo iz predrakavih sprememb in rastejo počasneje (27). Ultrazvočni videz je bolj hiperehogen, zato jih je lažje razmejiti od preostalega miometrija. Ostale histološke vrste karcinomov so manj odvisne od hormonov, rastejo hitreje, so agresivnejše in ultrazvočno izo- ali hipoehogene (28-30). Nekatere oblike zgodaj zasevajo v miometriju po posebnem vzorcu mikrocistične elongirane fragmentirane vrste diseminacije (MELF), ki daje ultrazvočno videz povsem tanke sluznice kljub številnim drobnim zasevkom v miometriju (31). Pri teh karcinomih je ultrazvočna ocena globine prodiranja v miometriju zaradi njihovih ultrazvočnih značilnosti manj zanesljiva (32).

Po primerjavi ocene invazije v miometriju pri endometrioidnih adenokarcinomih G1 in G2 ter ostalih histoloških tipih glede na dokončni histološki

rezultat se izvid globine prodiranja v miometriji pri nizko tveganih oblikah (endometrioidni adenokarcinom G1 in G1) ujema v 84,1 %, pri ostalih pa le v 56 % (endometrioidni adenokarcinom G3 in neendometrioidni karcinomi).

4 Razpravljanje

Stopnja ujemanja histološkega izvida biopsije endometrija z dokončnim histološkim izvidom je v primerjavi s tujo literaturo (19 % povišanje histološke stopnje) v našem centru dobra (11,3 % povišanje histološke stopnje, 7,5 % znižanje histološke stopnje) (19). Klinično je bolnice bolj smiselno razvrstiti v dve skupini – tiste z nizkim in srednje visokim tveganjem (endometrioidni adenokarcinom G1 in G2) in ostale histološke oblike (endometrioidni adenokarcinom G3, serozni, svetlocelični, nevroendokrini, mešano-celični, nediferencirani, dediferencirani, karcinosarkomi). V tem primeru je bila sprememba patohistološkega izvida pomembna pri 5 % (4/79) vseh bolnic (v 2,5 % je šlo za klinično pomembno povišanje, v 2,5 % pa za znižanje). Ob upoštevanju slikovnih preiskav je prestala le ena bolnica preobsežno operacijo, ostale pa so bile ustrezno obravnavane. O pomembnosti ujemanja patohistoloških izvidov so v preglednem članku razpravljali tudi drugi domači avtorji (33), vendar so navajali višje ujemanje pri patoloških oblikah z visokim tveganjem. Naši rezultati tega ne potrjujejo; če pogledamo skupino s patohistološko vrednostjo z visokim tveganjem pri preiskavi pred operacijo, je prišlo do klinično pomembnega znižanja kar v 10 % (2/20) bolnic. Na stopnjo ujemanja vpliva tudi način odvzema biopsije (frakcionirana abrazija, biopsija endometrija, ambulantna ali kirurška histeroskopija) (33). Našo preiskovano skupino so že

vkjučili v obsežnejšo analizo, pri kateri so ugotovili, da je najzaneslivejša metoda frakcionirana abrazija (stopnja ujemanja kappa 0,84), sledijo ji ambulantna histeroskopija (kappa 0,77), aspiracijska biopsija (kappa 0,71) in histeroskopija pri operaciji (kappa 0,68) (34). Da ne pride do napačnih rezultatov je pomembno tesno sodelovanje med ginekologom in patologom.

V naši raziskavi je bila občutljivost ultrazvočne ocene razrasta v miometriji 76 %, specifičnost preiskave za oceno razrasta v miometriji 81 %. Občutljivost in specifičnost razrasta v stromo materničnega vratu 54,5 % in 75 %. Po podatkih iz literature ima subjektivna ultrazvočna ocena globine prodiranja v miometriji 61–93 % občutljivost in specifičnost 71–92 % (32,35–38), ocena prizadetosti strome materničnega vratu pa ima občutljivost 25–93 % in 85–99 % (32,33,37). Po primerjavi ocene razrasta v miometriji s TVUZ v skupini z nizkim oz. srednjim tveganjem ter skupino z visokim tveganjem z dokončnim histološkim rezultatom se izvid ujema v 84,1 % pri prvih dveh skupinah tveganja, pri skupini z visokim tveganjem pa 56 %. To potrjuje, da so ne-endometrioidni tumorji ultrazvočno slabše vidni, kar pa ne spremeni nadaljnje obravnave bolnic (32,39).

Z TVUZ in MRI ocenjujemo tudi lokalni obseg bolezni. TVUZ ima svoje prednosti in omejitve. Organi medenice so vidni samo do določne globine, pri spremenjenih anatomskih razmerah ni mogoče prikazati celotnih rodil, saj ležijo zunaj vidnega polja transvaginalne sonde (32). Po smernicah Evropskega združenja za urogenitalno radiologijo iz leta 2009 je preiskava MRI najbolj primerne radiološka metoda za oceno globine prodiranja pred operacijo, vendar tudi ekspertna TVUZ preiskava, ki se vedno

bolj uveljavlja, v rokah izkušenegaizvajalca dosega primerljivo natančnost in je učinkovita diagnostična metoda (20,21,32,40). Leta 2008 je Savelli s sodelavci objavil rezultate prospektivne raziskave, v kateri so pred operacijo primerjali natančnost med TVUZ in MRI pri 74 bolnicah z rakom endometrija. Preiskavi sta se izkazali za enakovredni. Občutljivost, specifičnost za ocenjevanje razrasta v miometriju s TVUZ sta bili 84 % in 83 %, za MRI pa 84 % in 81 % (32). Zanimivo bi bilo primerjati rezultate MRI in TVUZ tudi v našem okolju, predvsem pri bolnicah s patohistološkimi oblikami visokega tveganja, ki se z UZ slabše vidijo.

V našem prostoru je UZ preiskava široko dostopna, hitro izvedljiva in cenejša kot MRI. Potrebni so visoko zmogljivi aparati, preiskava pa je odvisna tudi od preiskovalca in njegove izkušenosti. Vse bolnice, ki so se obravnavale v našem centru, so pred posegom opravile UZ preiskavo, ki pa ni enaka ekspertnemu TVUZ. Slabši rezultati naše raziskave, a še vedno primerljivi s tujimi, so lahko tudi posledica učne krivulje zaradi omejenih izkušenj z ekspertnim TVUZ.

Izvajajo se številne raziskave napovednih modelov in vključitve 3D UZ, vendar se je bolj kot natančna doslej izkazala subjektivna ocena izkušenega preiskovalca (30).

Zaradi načrtovanja obsega operacije in seznanitve bolnice z obsegom operacije obstaja velika potreba po visoko občutljivi in specifični preiskavi. Dobro histopatološko in slikovno diagnosticiranje pred operacijo vpliva na ustrežnejšo izbiro bolnic za opustitev odstranitve bezgavk oziroma vsaj za biopsijo varovalne bezgavke. Med letoma 2016 in 2017 je na Ginekološki kliniki v Ljubljani potekala raziskava, pri kateri so beležili stopnjo uspešnosti kirurškega

zaznavanja varovalne bezgavke s cervikalnim vnosom zelenila indocianin pri 32 bolnicah s histološko potrjenim endometrioidnim adenokarcinomom G1 in G2 pred operacijo. Enostranska stopnja odkrivanja je bila 85,7 %, obojestranska pa 80 %, kar je primerljiva stopnja odkrivanja varovalne bezgavke s podatki iz literature, ki je 80 – 90 % (41). Biopsija varovalne bezgavke je po smernicah ESGO-ESMO-ESTRO obetavna metoda, a še vedno le v raziskovalne namene. V UKC Ljubljana je metoda izbire pri bolnicah s predvidoma nizko in srednje tveganim rakom endometrija, ko bi odstranitev bezgavk sicer opustili.

Ob upoštevanju histološke stopnje diferenciacije pred operacijo, razširjenosti bolezni glede na ekspertni TVUZ in protokola za biopsijo varovalne bezgavke (enostranska/obojestranska pelvična odstranitev bezgavk v primeru, da biopsija varovalne bezgavke ni izvedljiva, odstranitev makroskopsko sumljivih bezgavk ne glede na izvid pred operacijo) je bila pri eni bolnici zamejitvena operacija preobsežna, vse ostale bolnice so bile deležne ustreznega kirurškega zdravljenja.

5 Zaključki

Na osnovi naših izvidov pred operacijo je bila le ena bolnica deležna preobsežnega kirurškega zdravljenja, vse ostale pa so opravile ustrezno zamejitveno operacijo. Najbolj zanesljiva se je izkazala patohistološka preiskava (ujemanje izvidov pred in po operaciji s koeficientom kappa 0,699), sledi ji ultrazvočna ocena prodiranja v miometriju (kappa 0,564), medtem ko je ultrazvočna ocena prodiranja v stromo materničnega vratu slabo zanesljiva (0,203).

Možnosti za izboljšavo izvajanja ekspertnega TVUZ so visoko zmogljivi ultrazvočni aparati, ustrezno usposobljen

preiskovalec, tj z usposobljenostjo za UZ preiskave pri onkoloških bolnicah in z izkušnjami na tem področju. Diagnosticiranje pred operacijo je ključnega pomena za odločitve o načinu kirurškega zdravljenja. Zavedati pa se je

treba, da ni popolno. V centrih, kjer z operacijo zdravijo bolnice z rakom endometrija, je potrebno natančno beleženje in vrednotenje lastnih rezultatov v primerjavi s tujimi ter iskanje izboljšav za individualen pristop k zdravljenju.

Literatura

- Colombo N, Creutzberg C, Amant F, Bosse T, González-Martín A, Ledermann J, et al.; ESMO-ESGO-ESTRO Endometrial Consensus Conference Working Group. ESMO-ESGO-ESTRO consensus conference on endometrial cancer: Diagnosis, treatment and follow-up. *Radiother Oncol.* 2015;117(3):559-81. DOI: [10.1016/j.radonc.2015.11.013](https://doi.org/10.1016/j.radonc.2015.11.013) PMID: 26683800
- Šegedin B, Merlo S, Smrkolj Š, 1971, Bebar S, Blatnik A, Cerar O, et al. Priporočila za obravnavo bolnic z rakom materničnega telesa. Ljubljana: Onkološki inštitut; 2018.
- Register raka Republike Slovenije. Slora: Slovenija in rak. Ljubljana: Onkološki inštitut; 2019 [cited 2019 Nov 23]. Available from: http://www.slora.si/c/document_library/get_file?uuid=2ddea78e-6a5e-4ccc-8edc-df0c4cfabd49&groupId=11561.
- Svetovna zdravstvena organizacija. Mednarodna klasifikacija bolezni in sorodnih zdravstvenih problemov za statistične namene, Avstralska modifikacija (MKB-10-AM). Verzija 6. Ljubljana: Inštitut za varovanje zdravja RS; 2008 [cited 2019 Nov 23]. Available from: https://www.nijz.si/files/uploaded/ks_mkb10-am-v6_v02_splet.pdf.
- Fischerova D. Ultrasound scanning of the pelvis and abdomen for staging of gynecological tumors: a review. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;38(3):246-66. DOI: [10.1002/uog.10054](https://doi.org/10.1002/uog.10054) PMID: 21898632
- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin.* 2015;65(1):5-29. DOI: [10.3322/caac.21254](https://doi.org/10.3322/caac.21254) PMID: 25559415
- National Comprehensive Cancer Network. Uterine Neoplasms. Endometrial carcinoma. Philadelphia: NCCN; 2019 [cited 2019 Nov 23]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uterine.pdf.
- Wright JD, Barrena Medel NI, Sehoul J, Fujiwara K, Herzog TJ. Contemporary management of endometrial cancer. *Lancet.* 2012;379(9823):1352-60. DOI: [10.1016/S0140-6736\(12\)60442-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60442-5) PMID: 22444602
- Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, Homesley HD, Graham JE, Heller PB. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer.* 1987;60(8):2035-41. DOI: [10.1002/1097-0142\(19901015\)60:8+<2035::AID-CNCR2820601515>3.0.CO;2-8](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19901015)60:8+<2035::AID-CNCR2820601515>3.0.CO;2-8) PMID: 3652025
- Boronow RC, Morrow CP, Creasman WT, Disaia PJ, Silverberg SG, Miller A, et al. Surgical staging in endometrial cancer: clinical-pathologic findings of a prospective study. *Obstet Gynecol.* 1984;63(6):825-32. PMID: 6728365
- Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, Lesnick TG, Podratz KC. Surgical stage I endometrial cancer: predictors of distant failure and death. *Gynecol Oncol.* 2002;87(3):274-80. DOI: [10.1006/gyno.2002.6836](https://doi.org/10.1006/gyno.2002.6836) PMID: 12468325
- Vargas R, Rauh-Hain JA, Clemmer J, Clark RM, Goodman A, Growdon WB, et al. Tumor size, depth of invasion, and histologic grade as prognostic factors of lymph node involvement in endometrial cancer: a SEER analysis. *Gynecol Oncol.* 2014;133(2):216-20. DOI: [10.1016/j.ygyno.2014.02.011](https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2014.02.011) PMID: 24548726
- Jakopič K, Smrkolj Š, Kobal B, Brič Š, Krajec M. Ultrazvočna preiskava pri odkrivanju in zdravljenju raka na maternični sluznici. In: Merlo S, Smrkolj Š, Šegedin B. Šola o ginekološkem raku. Rak materičnega telesa. Zbornik. 11. november 2016; Ljubljana, Slovenija. Ljubljana: Združenje za radioterapijo in onkologijo SZD; 2016.
- Abu-Rustum NR. Update on sentinel node mapping in uterine cancer: 10-year experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *J Obstet Gynaecol Res.* 2014;40(2):327-34. DOI: [10.1111/jog.12227](https://doi.org/10.1111/jog.12227) PMID: 24620369
- Abu-Rustum NR, Alektiar K, Iasonos A, Lev G, Sonoda Y, Aghajanian C, et al. The incidence of symptomatic lower-extremity lymphedema following treatment of uterine corpus malignancies: a 12-year experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *Gynecol Oncol.* 2006;103(2):714-8. DOI: [10.1016/j.ygyno.2006.03.055](https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2006.03.055) PMID: 16740298

16. Tada H, Teramukai S, Fukushima M, Sasaki H. Risk factors for lower limb lymphedema after lymph node dissection in patients with ovarian and uterine carcinoma. *BMC Cancer*. 2009;9(1):47. DOI: [10.1186/1471-2407-9-47](https://doi.org/10.1186/1471-2407-9-47) PMID: [19193243](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19193243/)
17. Kobal B, Cvjetičanin B. Kirurško zdravljenje nizko in srednje rizičnega raka materničnega telesa - endometrija. In: Merlo S, Smrkolj Š, Šegedin B. Šola o ginekološkem raku. Rak materičnega telesa: zbornik. 11. november 2016; Ljubljana, Slovenija. Ljubljana: Združenje za radioterapijo in onkologijo SZD; 2016.
18. Abu-Rustum NR, Khoury-Collado F, Pandit-Taskar N, Soslow RA, Dao F, Sonoda Y, et al. Sentinel lymph node mapping for grade 1 endometrial cancer: is it the answer to the surgical staging dilemma? *Gynecol Oncol*. 2009;113(2):163-9. DOI: [10.1016/j.ygyno.2009.01.003](https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2009.01.003) PMID: [19232699](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19232699/)
19. Ben-Shachar I, Pavelka J, Cohn DE, Copeland LJ, Ramirez N, Manolitsas T, et al. Surgical staging for patients presenting with grade 1 endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol*. 2005;105(3):487-93. DOI: [10.1097/01.AOG.0000149151.74863.c4](https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000149151.74863.c4) PMID: [15738013](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15738013/)
20. Antonsen SL, Jensen LN, Loft A, Berthelsen AK, Costa J, Tabor A, et al. MRI, PET/CT and ultrasound in the preoperative staging of endometrial cancer - a multicenter prospective comparative study. *Gynecol Oncol*. 2013;128(2):300-8. DOI: [10.1016/j.ygyno.2012.11.025](https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2012.11.025) PMID: [23200916](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23200916/)
21. Lin MY, Dobrotwir A, McNally O, Abu-Rustum NR, Narayan K. Role of imaging in the routine management of endometrial cancer. *Int J Gynaecol Obstet*. 2018;143(2):109-17. DOI: [10.1002/ijgo.12618](https://doi.org/10.1002/ijgo.12618) PMID: [30306593](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30306593/)
22. Akbayir O, Corbacioglu A, Numanoglu C, Guleroglu FY, Ulker V, Akyol A, et al. Preoperative assessment of myometrial and cervical invasion in endometrial carcinoma by transvaginal ultrasound. *Gynecol Oncol*. 2011;122(3):600-3. DOI: [10.1016/j.ygyno.2011.05.041](https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2011.05.041) PMID: [21700322](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21700322/)
23. Kinkel K, Forster R, Danza FM, Oleaga L, Cunha TM, Bergman A, et al. Staging of endometrial cancer with MRI: guidelines of the European Society of Urogenital Imaging. *Eur Radiol*. 2009;19(7):1565-74. DOI: [10.1007/s00330-009-1309-6](https://doi.org/10.1007/s00330-009-1309-6) PMID: [19194709](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19194709/)
24. Stephan JM, Hansen J, Samuelson M, McDonald M, Chin Y, Bender D, et al. Intra-operative frozen section results reliably predict final pathology in endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2014;133(3):499-505. DOI: [10.1016/j.ygyno.2014.03.569](https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2014.03.569) PMID: [24699308](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24699308/)
25. Kumar S, Medeiros F, Dowdy SC, Keeney GL, Bakkum-Gamez JN, Podratz KC, et al. A prospective assessment of the reliability of frozen section to direct intraoperative decision making in endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2012;127(3):525-31. DOI: [10.1016/j.ygyno.2012.08.024](https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2012.08.024) PMID: [22940491](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22940491/)
26. Kumar S, Bandyopadhyay S, Semaan A, Shah JP, Mahdi H, Morris R, et al. The role of frozen section in surgical staging of low risk endometrial cancer. *PLoS One*. 2011;6(9):e21912. DOI: [10.1371/journal.pone.0021912](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0021912) PMID: [21912633](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21912633/)
27. Sawicki W, Śpiewankiewicz B, Stelmachów J, Cendrowski K. The value of ultrasonography in preoperative assessment of selected prognostic factors in endometrial cancer. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2003;24(3-4):293-8. PMID: [12807243](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12807243/)
28. Mascilini F, Testa AC, Van Holsbeke C, Ameye L, Timmerman D, Epstein E. Evaluating myometrial and cervical invasion in women with endometrial cancer: comparing subjective assessment with objective measurement techniques. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013;42(3):353-8. DOI: [10.1002/uog.12499](https://doi.org/10.1002/uog.12499) PMID: [23640790](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23640790/)
29. Alcázar JL, Galván R, Albelá S, Martínez S, Pahisa J, Jurado M, et al. Assessing myometrial infiltration by endometrial cancer: uterine virtual navigation with three-dimensional US. *Radiology*. 2009;250(3):776-83. DOI: [10.1148/radiol.2503080877](https://doi.org/10.1148/radiol.2503080877) PMID: [19164122](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19164122/)
30. Alcazar JL, Pineda L, Martinez-Astorquiza Corral T, Orozco R, Utrilla-Layna J, Juez L, et al. Transvaginal/transrectal ultrasound for assessing myometrial invasion in endometrial cancer: a comparison of six different approaches. *J Gynecol Oncol*. 2015;26(3):201-7. DOI: [10.3802/jgo.2015.26.3.201](https://doi.org/10.3802/jgo.2015.26.3.201) PMID: [26197857](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26197857/)
31. Stewart CJ, Little L. Immunophenotypic features of MELF pattern invasion in endometrial adenocarcinoma: evidence for epithelial-mesenchymal transition. *Histopathology*. 2009;55(1):91-101. DOI: [10.1111/j.1365-2559.2009.03327.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2009.03327.x) PMID: [19614771](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19614771/)
32. Savelli L, Ceccarini M, Ludovisi M, Fruscella E, De Iaco PA, Salizzoni E, et al. Preoperative local staging of endometrial cancer: transvaginal sonography vs. magnetic resonance imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008;31(5):560-6. DOI: [10.1002/uog.5295](https://doi.org/10.1002/uog.5295) PMID: [18398926](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18398926/)
33. Arko D, Kozar N, Rmuš M, Takač I. Zanesljivost določitve stopnje diferenciacije raka endometrija pred operacijo. *Zdrav Vestn*. 2018;87(3-4):167-75.
34. Kukovič N, Maček Jakopič K, Kobal B, Blaganje M, Drusany Starič K, Kenda Šuster N. Stopnja ujemanja histoloških izvidov predoperativnih preiskav (frakcionirana abrazija, ambulantna in operativna histeroskopija, aspiracijska biopsija) s končno histologijo pri bolnicah z rakom endometrija: [Specialistična naloga]. Ljubljana: UKC Ljubljana, Ginekološka klinika; 2018.

35. Arko D, Takač I. High frequency transvaginal ultrasonography in preoperative assessment of myometrial invasion in endometrial cancer. *J Ultrasound Med.* 2000;19(9):639-43. DOI: [10.7863/jum.2000.19.9.639](https://doi.org/10.7863/jum.2000.19.9.639) PMID: [10972561](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10972561/)
36. Takač I. Transvaginal ultrasonography with and without saline infusion in assessment of myometrial invasion of endometrial cancer. *J Ultrasound Med.* 2007;26(7):949-55. DOI: [10.7863/jum.2007.26.7.949](https://doi.org/10.7863/jum.2007.26.7.949) PMID: [17592058](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17592058/)
37. Frühauf F, Zikan M, Semeradova I, Dundr P, Nemejcova K, Dusek L, et al. The Diagnostic Accuracy of Ultrasound in Assessment of Myometrial Invasion in Endometrial Cancer: Subjective Assessment versus Objective Techniques. *BioMed Res Int.* 2017;2017:1318203. DOI: [10.1155/2017/1318203](https://doi.org/10.1155/2017/1318203) PMID: [28812010](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28812010/)
38. Šumak R, Pakiž M. Transvaginal sonography in endometrial carcinoma: preoperative assessment of deep myometrial invasion and its impact on surgical planning. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2019;234(11):e21. DOI: [10.1016/j.ejogrb.2018.08.197](https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2018.08.197)
39. Seracchioli R, Solfrini S, Mabrouk M, Facchini C, Di Donato N, Manuzzi L, et al. Controversis in Surgical Staging of Endometrial Cancer. Review article. *Obstet Gynecol Int.* 2010;181963:1-8. DOI: [10.1155/2010/181963](https://doi.org/10.1155/2010/181963)
40. Haldorsen IS, Salvesen HB, Salvesen HB. What Is the Best Preoperative Imaging for Endometrial Cancer? *Curr Oncol Rep.* 2016;18(4):25. DOI: [10.1007/s11912-016-0506-0](https://doi.org/10.1007/s11912-016-0506-0) PMID: [26922331](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26922331/)
41. Čas S, Jakopič Maček K, Kobal B, Drusany Starič K, Meglič L, Barbič M, et al. Začetni rezultati odstranjevanja varovalnih bezgavk pri kirurškem zdravljenju raka endometrija. *Zdrav Vestn.* 2019;88(11-12):509-16. DOI: [10.6016/ZdravVestn.2875](https://doi.org/10.6016/ZdravVestn.2875)