



# Biopsija varovalne bezgavke pri raku endometrija z dvema označevalcema – rezultati prvega dela prospektivne observacijske raziskave SNB-CE

Sentinel lymph-node biopsy in endometrial cancer with two different tracers – first results of the prospective observational SNB-CE study

Maja Pakiž,<sup>1</sup> Goran Buser,<sup>2</sup> Monika Sobočan<sup>3,4</sup>

## Izvleček

**Izhodišča:** Rak endometrija je najpogostejša ginekološka maligna bolezen v razvitih državah. Standardni poseg za določitev stadija bolezni je odstranitev retroperitonealnih bezgavk. Biopsija varovalne bezgavke (SNB) se uveljavlja kot metoda izbire kirurške postavitve stadija pri na videz začetnem karcinomu endometrija po oceni pred operacijo. Na Oddelku za ginekološko onkologijo in onkologijo dojk UKC Maribor smo leta 2014 pričeli izvajati prospektivno observacijsko raziskavo v dveh delih z namenom najprej analizirati stopnjo zaznave SNB in nato določiti občutljivost metode SNB za oceno retroperitonealnih bezgavk, nato pa opraviti pilotno primerjavo teh dveh označevalcev.

**Metode:** V prvi del raziskave SNB-CE je bilo vključenih 45 bolnic z začetnim rakom endometrija v letih 2014–2016. Pri vseh bolnicah smo pred operacijo s slikovnimi preiskavami opredelili lokalni status bolezni in potrdili odsotnost oddaljenih metastaz. Za označevanje varovalne bezgavke smo uporabljali radioaktivni tehnecij (Tc99) in ob koncu raziskovalnega obdobja leta 2016 zeleni indocianin (ICG). Določili smo stopnjo zaznave varovalne bezgavke, obojestranske zaznave varovalne bezgavke in občutljivost biopsije varovalne bezgavke za oceno zajetosti bezgavk.

**Rezultati:** Stopnja zaznave in odstranitve bezgavke ob uporabi radioaktivnega označevalca je bila 63,6 % (CI 95% 55,6–87,1 %). Varovalno bezgavko smo našli obojestransko v 52,3 %. Stopnja zaznave in odstranitve bezgavke z ICG je bila 68,8 % (CI 95% 61,2–95,0 %). Varovalno bezgavko smo našli obojestransko pri vseh bolnicah, pri katerih je bila v odstranjenem

<sup>1</sup> Oddelek za ginekološko onkologijo in onkologijo dojk, Klinika za ginekologijo in perinatologijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Maribor, Slovenija

<sup>2</sup> Ginekološko-porodniški oddelek, Splošna bolnišnica Celje, Celje, Slovenija

<sup>3</sup> Katedra za ginekologijo in porodništvo, Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru, Maribor, Slovenija

<sup>4</sup> Klinika za ginekologijo in perinatologijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Maribor, Slovenija

**Korespondenca / Correspondence:** Monika Sobočan, e: [monika.sobocan@gmail.com](mailto:monika.sobocan@gmail.com)

**Ključne besede:** neoplazme; onkološka kirurgija; indocianin zeleno; tehnecij

**Key words:** neoplasms; surgical oncology; indocyanine green; technetium

**Prispelo / Received:** 23. 5. 2020 | **Sprejeto / Accepted:** 31. 5. 2021

**Citirajte kot/Cite as:** Pakiž M, Buser G, Sobočan M. Biopsija varovalne bezgavke pri raku endometrija z dvema označevalcema – rezultati prvega dela prospektivne observacijske raziskave SNB-CE. Zdrav Vestn. 2021;90(11–12):568–74. DOI: <https://doi.org/10.6016/ZdravVestn.3094>



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

tkivu varovalna bezgavka (100 %). Stopnja zaznave varovalne bezgavke ob uporabi obeh označevalcev je bila 87,5 % (CI 95% 40,0–97,2 %), pri vseh obojestransko. Občutljivost metode varovalne bezgavke za oceno statusa retroperitonealnih bezgavk je bila 66,7 %, le pri eni bolnici je bila varovalna bezgavka lažno negativna (2,4 %).

**Zaključek:** Področje uporabe SNB pri raku endometrija je v zadnjem desetletju odločilno napredovalo. Uporabljena metoda je postala že del protokolov mednarodnih priporočil. Metoda ima dobro občutljivost in zmožnost ocene stadija bolezni brez potrebe po sistematični limfadenektomiji. Nadaljnje raziskave bodo pokazale, ali obstajajo boljši označevalci in boljša mesta apliciranja označevalca ter dolgoročni vpliv na celokupno preživetje bolnic, pri katerih se uporablja zgolj ta metoda.

## Abstract

**Background:** Endometrial cancer is the most common gynaecologic malignancy in the developed countries. The removal of retroperitoneal lymph nodes is the standard procedure to determine the stage of the disease. Sentry node biopsy (SNB) has been established as a method of choice for surgical staging of preoperatively presumably initial endometrial cancer. In 2014 we started a prospective two-part observational study at the Department of Gynaecological Oncology and Breast Oncology of the University Medical Centre Maribor. Our primary goal was to analyze the rate of SNB detection, while the secondary one was to determine the sensitivity of the SNB method. Our aim was to perform a pilot comparison of the retroperitoneal lymph node evaluation.

**Methods:** The first part of the SNB-CE study included 45 patients with initial endometrial cancer between 2014 and 2016. In all the patients, preoperative imaging was used to determine the local status of the disease and to confirm the absence of metastases. Initially, radioactive technetium (Tc99) and by the end of 2016 indocyanine green (ICG) were used to label the lymph node. We determined the level of lymph node detection, bilateral lymph node detection, and the sensitivity of the SNB to assess lymph node coverage.

**Results:** The rate of detection and removal of the sentinel lymph nodes using Tc99 was 63.6% (CI 95% 55.6 – 87.1%). The nodes were found bilaterally in 52.3%. ICG detection and removal rates were 68.8% (CI 95% 61.2 – 95.0%). Sentinel lymph nodes were found bilaterally in all patients with lymph nodes present in the removed tissue (100%). The detection rate of sentinel lymph nodes using both markers was 87.5% (CI 95% 40.0 – 97.2%), all of them bilateral. The sensitivity of the SNB method to assess the status of retroperitoneal lymph nodes was 66.7%, a false negative lymph node occurred in one patient (2.4%).

**Conclusion:** There has been great progress in the last decade regarding the use of SNB in endometrial cancer. SNB is already incorporated into protocols of international guidelines. It has been demonstrated that the method has appropriate sensitivity with the ability to appropriately evaluate the stage of disease without systematic lymphadenectomy. Further research will show the feasibility of better tracers, better sites of tracer application as well as the long-term impact on the overall survival rate of patients treated using this method alone.

## 1 Uvod

Rak endometrija je najpogostejša ginekološka maligna bolezen v razvitih državah z incidenco 13,6/100.000 žensk. 80 % bolnic se diagnosticira v zgodnji fazi. 5-letno preživetje pri zgodnji, regionalni in oddaljeni bolezni znaša 95 %, 68 % in 17 % (1). Zdravljenje na videz začetnega raka endometrija, ko slikovne metode ne pokažejo bolezni zunaj maternice, je kirurško z odstranitvijo maternice in priveskov (2). Zaradi možnosti zasevkov v področnih bezgavkah tudi pri zgodnjem stadiju raka endometrija se svetuje še kirurška postavitev stadija bolezni, kar se klasično izvaja z limfadenektomijo.

Biopsija varovalne bezgavke (SNB) se uveljavlja kot metoda izbire kirurške opredelitve stadija pri na videz začetnem raku endometrija. Njena prednost je manjša invazivnost v primerjavi s pelvično in paraaortno

limfadenektomijo, pa tudi boljša možnost podrobne preiskave (*angl.* ultrastaging) varovalne bezgavke ter s tem prepoznavanje mikrometastaz ali zgolj izoliranih tumorskih celic. SNB je sprejemljiv kompromis med obsežnejšo limfadenektomijo (LND), ki ima za posledico večjo obolevnost, ne izboljša pa celokupnega preživetja, ter operacijo brez kirurške postavitve stadija bolezni. V preteklosti so raziskovali različna mesta apliciranja kontrastnih sredstev, s katerimi označujemo varovalno bezgavko. Najbolj dostopno mesto z visoko stopnjo zaznave varovalne bezgavke se je izkazal maternični vrat. Kontrastna sredstva, ki se uporabljajo in raziskujejo za prepoznavanje varovalnih bezgavk pri raku endometrija, so radioaktivni tehnecij-99 (Tc-99), modro barvilo (metilensko in izosulfansko) in zeleni indocianin (ICG).

Na Oddelku za ginekološko onkologijo in onkologijo dojk UKC Maribor smo leta 2014 pričeli izvajanje prospektivne observacijske raziskave v dveh delih s primarnim namenom določiti stopnjo zaznave varovalne bezgavke, sekundarno pa določiti občutljivost biopsije varovalne bezgavke za oceno retroperitonealnih bezgavk pri bolnicah z rakom endometrija ter nato pilotno primerjati dva različna označevalca. V članku predstavljamo rezultate prvega dela raziskave, ki se je z vključevanjem bolnic zaključil konec leta 2016.

## 2 Metode

V raziskavo, poimenovano SNB CE, so bile vključene vse zaporedne prihajajoče bolnice z začetnim rakom endometrija med letoma 2014 in 2016, ki so se strinjale z raziskavo in podpisale ozaveščeni pristanek. Pri vseh bolnicah smo pred operacijo s slikovnimi preiskavami (ginekološki UZ pregled, rentgensko slikanje prsnega koša in UZ pregled trebušnih organov) opredelili lokalni status bolezni in potrdili odsotnost oddaljenih metastaz. Za označevanje varovalne bezgavke smo uporabljali radioaktivni izotop Tc99, ob koncu raziskovalnega obdobja konec leta 2016 pa smo pridobili ustrezno tehnično podporo za uvedbo drugega označevalca, to je zeleni indocianin (ICG). Zato smo odtlej uporabili oba označevalca.

V maternični vrat bolnic smo vsaj dve uri pred operacijo (vendar največ 16 ur pred njo) vbrizgali radioaktivni označevalec Tc99. Štiri brizge, ki so vsebovale 1 mCi (40 MBq), smo pod sluznico vbrizgali v štiri kvadrante materničnega vratu na mestih 3., 6., 9. in 12. urinega kazalca. Kumulativni odmerek radioaktivnega označevalca je bil torej 4 mCi (150 MBq), uporabili smo NANOCOLL 500 mcg komplet (GE Healthcare, Chicago, Illinois, ZDA).

Na začetku operacije smo (v primerih, ko se je uporabil ICG) v maternični vrat na mestu 3. in 9. urinega kazalca injicirali 4 ml ICG (4 mg / ml), 2 ml na vsakem mestu. V stromo materničnega vratu smo vbrizgali 1 ml na globini 1–2 cm, preostali 1 ml pa v subepitelno plast strome materničnega vratu. Med injiciranjem ICG smo biti previdni, da smo preprečili razlitje označevalca v kanal materničnega vratu.

Med operacijo smo za prisotnost varovalne bezgavke pregledali predel medenice in spodnji paraaortni del (pod spodnjo hipogastrično arterijo). Peritonej smo odprli nad fluorescenčnimi ali z radioaktivnim označevalcem Tc99 označenimi limfnimi vodi in/ali bezgavkami. Če pred odpiranjem peritoneja takšnih mest nismo odkrili, smo dostopali do retroperitonealnega prostora

nad zunanjim in skupnim iliakalnim žiljem, paravezikalni in lateralni pararektalni prostori pa so se skrbno secirali za podrobnejši pregled. Med posegom so se pred disekcijo posameznih mest stopenjsko najprej iskala radioaktivna področja.

Pomembno je bilo, da smo najprej poslikali in zabeležili radioaktivna območja, preden smo vklopili infrardečo svetlobo (pri bolnicah, pri katerih smo uporabili tudi ICG). Po tem smo vklopili infrardečo lučko in poiskali ICG pozitivna področja. Šele po umestitvi vseh radioaktivnih/fluorescirajočih varovalnih bezgavk ločeno na vsaki strani medenice smo vse bezgavke ločeno odstranili v treh skupinah: a) radioaktivne; b) fluorescirajoče; c) radioaktivne in fluorescirajoče. Nato smo te tri skupine pripravili za patološki pregled.

Po odstranitvi varovalne bezgavke je bila narejena sistematična pelvična LND, ki je vključevala: zunanji iliakalni predel, obturacijsko območje in skupno iliakalno območje. Napravljena je bila disekcija tipa I, kot se predlaga pri standardizaciji posega (3). Pri vseh bolnicah je bila narejena totalna histerektomija z obojestransko adneksektomijo.

Sledila je statistična obdelava podatkov. Določili smo stopnjo zaznave varovalne bezgavke, ki je bila definirana kot delež bolnic, pri katerih smo našli varovalno bezgavko, ter stopnjo obojestranske zaznave varovalne bezgavke, ki je bila definirana kot delež bolnic, pri katerih se je varovalna bezgavka našla v obeh hemipelvisih. Izračunali smo občutljivost biopsije varovalne bezgavke za oceno statusa retroperitonealnih bezgavk in odstotek lažno negativnih varovalnih bezgavk. Uporabili smo deskriptivno statistiko v programu SPSS.

Raziskavo je odobrila etična komisija ustanove (UKC-MB-KME-10/14, 19. marec 2014).

## 3 Rezultati

V raziskavo smo vključili 45 žensk z rakom endometrija. Osnovne značilnosti bolnic so predstavljene v **Tabeli 1**. Večina bolnic je imela rak endometrija tipa I (endometrioidni tip karcinoma), ostale so imele tip II.

Med 45 bolnicami, ki so sodelovale v raziskavi, je 29 (64,4 %) bolnic prejelo radioaktivni označevalec (Tc99), 8 (17,8 %) ICG in 8 (17,8 %) oba označevalca.

V skupino, pri kateri je bilo opravljeno označevanje s pomočjo Tc99, smo vključili 37 bolnic. Med operacijo je prišlo pri 4 bolnicah do nenačrtovanih tehničnih težav, zaradi česar smo od nadaljnega iskanja SNB odstopili. V skupini, ki je imela SNB označen s Tc99 (n=33), smo našli mesto sevanja pri 28 ženskah (84,8 %). Pri vseh bolnicah, pri katerih se je našlo mesto sevanja, smo

**Tabela 1:** Značilnosti bolnic.

Povprečna starost (n=45)		65,4 ± 10,7 let
Stadij boleznih bolnic (FIGO)	I	35 bolnic (77,8 %)
	II	3 bolnice (6,7 %)
	III	6 bolnic (13,3 %)
	IV	1 bolnica (2,2 %)
Histološki tip raka	tip I	40 bolnic (88,9 %)
	tip II	5 bolnic (11,1 %)
Prisotnost LVSI		18 bolnic (40,0 %)

Legenda: FIGO – Mednarodna zveza za ginekologijo in porodništvo (*angl.* The International Federation of Gynecology and Obstetrics), LVSI – limfovaskularna invazija.

nato poslali odstranjeno tkivo na histološke preiskave. Dokončna histološka diagnoza je pokazala, da je v 7/28 primerov prišlo do odstranitve tkiva, v katerem ni bilo bezgavke, ampak le maščoba. Celokupno gledano je torej metoda omogočila, da smo ustrezno zaznali vsaj na eni strani bezgavke v 21/33 primerov, torej 63,6 % (CI 95% 55,6–87,1 %). Varovalno bezgavko smo našli obojestransko pri 11 bolnicah, pri katerih je bila odstranjena prava varovalna bezgavka (11/21 bolnic), torej pri 52,3 %.

V skupini bolnic, ki so prejele barvilo ICG za prepoznavo SNB (n=16), smo fluorescirajoče področje prepoznali pri 15 od 16 bolnic (93,75 %). Pri 4 bolnicah (25 %) smo nato po patohistološkem pregledu ugotovili, da v odstranjenem tkivu ni bilo bezgavke, temveč samo maščoba. Stopnja zaznave in odstranitve bezgavke z ICG je bila 68,8 % (CI 95% 61,2–95,0 %). Varovalno bezgavko smo našli obojestransko pri vseh 11 bolnicah, pri katerih je bila v odstranjenem tkivu varovalna bezgavka (100 %).

Pri 8 bolnicah smo vbrizgali in analizirali oba označevalca. S tem pristopom smo SNB prepoznali pri 7/8 (87,5 %) bolnic (CI 95% 40,0–97,2 %). SNB smo uspeli prepoznati z obema metodama pri 5 bolnicah (62,5 %), pri eni bolnici je bila prepoznavna mogoča le z označevalcem Tc99 in pri eni metodi samo z ICG. Pri 1 bolnici nismo našli varovalne bezgavke z nobeno metodo. V primeru najdbe SNB smo bili z uporabo obeh označevalcev uspešni pri obojestranski prepoznavi SNB. Pri 80 % bolnic, pri katerih smo našli varovalno bezgavko z obema označevalcema, so se varovalne bezgavke razlikovale. Različna označevalca sta pokazala torej različne bezgavke. V enem primeru sta se bezgavki tudi histološko razlikovali (radioaktivno označena bezgavka je bila negativna, z ICG označena bezgavka pa pozitivna).

Pri sistematični LND stopnje I, ki je sledila odstranitvi varovalnih bezgavk. Povprečno je bilo odstranjenih

23.1±11 (mediana 22,0) bezgavk. Celokupno smo torej proučili uspešnost označitve SNB pri 41 bolnicah, saj je pri 4 bolnicah prišlo do tehničnih težav, ki so bile nepovezane z označevalcem SNB. Pri 82,9 % bolnic (n=34) smo zaznali in odstranili področje s SNB. Pri 31/41 bolnicah so varovalne bezgavke, najdene s Tc99 ali z ICG, ostale negativne. Pri 2/41 je bila varovalna bezgavka pozitivna, ostale bezgavke negativne, pri 1/41 je bila varovalna bezgavka lažno negativna. Pri 11/45 pa varovalne bezgavke nismo našli oziroma je nismo iskali.

Občutljivost varovalne bezgavke, da pokaže pravilni status bezgavk, je torej bila 2/(2+1), 66,7 %. 1 od 41 bolnic je imela lažno negativno bezgavko (2,4 %).

## 4 Razprava

Naši rezultati so pokazali, da je bila stopnja zaznave varovalne bezgavke nad 80 % in je bila najvišja, če sta bila uporabljena oba označevalca. Stopnja zaznave varovalne bezgavke pri uporabi samo Tc99 je bila 63,6 % in pri uporabi samo ICG 68,8 %. Občutljivost metode varovalne bezgavke za oceno statusa retroperitonealnih bezgavk je bila 66,7 %, v 2,4 % pa je bila varovalna bezgavka lažno negativna.

Glavni namen izvedbe SNB je odkritje tiste bezgavke, ki bo v vozlišču prva vpletena v metastatski proces raka-ve bolezni (2). Že opravljene raziskave in njihova metaanaliza so pokazale stopnjo zaznave varovalne bezgavke v 70–100 %, odvisno od označevalca, ki je bil uporabljen, in mesta aplikacije označevalcev. Najvišje stopnje zaznave varovalne bezgavke so bile ob aplikaciji označevalca v maternični vrat ter pri uporabi zelenega indocianina ali kombinacije radioaktivnega označevalca z modrim (4–6). Naši rezultati so podobni prvim objavljenim rezultatom v literaturi v skladu z uvajanjem metode v klinično

prakso, ko se zaradi učne krivulje pričakujejo nižje vrednosti zaznave varovalne bezgavke (5). To je tudi razlog, da smo varovalno bezgavko najpogosteje našli, če smo kombinirali dva označevalca. Pri prvih bolnicah smo imeli sorazmerno visok delež bolnic, pri katerih smo odstranili radioaktivni (7 od 33 bolnic) ali fluorescirajoči del (4 od 16 bolnic), v tkivu pa ni bilo bezgavke, ker je bilo odstranjeno tkivo le maščoba. To je prav tako pričakovani rezultat ob uvajanju metode v klinično prakso. Ob tem je treba poudariti, da je debelost pomemben dejavnik tveganja za najpogostejše endometrioidne karcinome endometrija (7). Debelost in s tem slabša preglednost retroperitoneja pa lahko otežita iskanje varovalne bezgavke (8-10). Tako se lahko z gama kamero zazna radioaktivnost, ki se skriva globlje pod maščobo. Pri uporabi ICG pa se ob prepariranju maščobnega tkiva poškodujejo drobne kapilare kljub skrajni previdnosti, razlita drobna količina krvi pa lahko fluorescira in tako pokaže lažno mesto varovalne bezgavke. Zato smo pri vključenih bolnicah naredili po odstranitvi varovalne bezgavke še pelvično limfadenektomijo stopnje I v skladu s priporočili (3) ter tako nismo vplivali na morebitni slabši onkološki izid zdravljenja.

V obeh hemipelvisih smo z radioaktivnim označevalcem Tc99 našli varovalno bezgavko le pri 52,3 % bolnic, z ICG pa pri 100 % bolnic, pri katerih je bila odstranjena prava varovalna bezgavka. Rezultati so v skladu z objavljenimi v literaturi, kjer se je pokazalo, da je uporaba označevalca ICG ali pa kombinacija več označevalcev povezana z najvišjo stopnjo obojestranske zaznave bezgavke (8,11-17). Nedavno objavljeno poročilo Čas in sod. (18), ki so poročali o izkušnjah z uporabo ICG za prepoznavo SNB, se ujema z našimi izidi. V njihovi analizi je bila prepoznavna SNB s pomočjo ICG enostransko uspešna v 85,7 % primerov in obojestransko pri 80 % bolnic (18).

V literaturi se poudarja pomen obojestranske zaznave varovalne bezgavke, torej da se varovalna bezgavka poišče in odstrani v obeh hemipelvisih. Raziskave so namreč pokazale visok delež lažno negativnih varovalnih bezgavk, v primeru, da se odstrani varovalna bezgavka samo v enem hemipelvisu. Abu-Rustum in sod. so pokazali, da s protokolom, pri katerem so v primeru, da na eni strani niso našli varovalne bezgavke, naredili na tisti strani limfadenektomijo, znižali delež lažno negativnih bezgavk s 15 % na 2 % (4,19,20).

Občutljivost biopsije varovalne bezgavke je po naših podatkih sorazmerno nizka (66,5 %), kar povezujemo z učno krivuljo in majhnim številom vključenih bolnic. Zato je bil tudi delež bolnic s pozitivnimi bezgavkami nizek (4 %). V literaturi poročajo vrednosti občutljivosti

metode 77–98 % z 4,2–23 % lažno negativnih bezgavk (18,20-24). Delež lažno negativnih bezgavk je pri nas bil nizek (2,4 %), kar lahko deloma pripišemo nizkemu številu bolnic in nizkemu deležu bolnic s pozitivnimi bezgavkami.

Vloga sistematične limfadenektomije pri kirurškem zdravljenju zgodnjega stadija raka endometrija še vedno ni jasno določena, saj so raziskave pokazale, da ne vpliva na preživetje, vpliva pa na postavitve stadija boleznin in dopolnilno zdravljenje (obsevanje, kemoterapija) (1,3,26). Indikacije, anatomske vidike in obseg limfadenektomije so še vedno stvar diskusije in individualne odločitve, čeprav se pojavljajo prispevki s predlogom za standardizacijo posega za posamezne karcinome (1,3). Glavni cilj limfadenektomije je torej določitev stadija bolezni. Pri raku začetnem endometrija so dejavniki tveganja za pozitivne bezgavke invazija raka v več kot 50 % globine miometrija, pozitivna peritonealna citologija, prisotnost bolezni materničnega vratu, adneksov ali omentuma ter velikost tumorja več kot 3 cm in ne-endometrioidna histologija (27,28).

Ena dodatnih glavnih prednosti iskanja varovalnih bezgavk je odkrivanje metastaz z majhno prostornino ob t. i. »ultrastagingu« varovalne bezgavke. Metastaze z majhnimi količinami rakavih celic vključujejo izolirane tumorske celice in mikrometastaze (29). Ta metoda je omogočila odkrivanje mikrometastaz in s tem dvig stadija bolezni tudi pri raku endometrija nizke stopnje, ko bi se limfadenektomija lahko izpustila (2). V naši preiskovani populaciji so bile mikrometastaze prisotne pri eni bolnici.

Po evropskih smernicah bi lahko bila biopsija varovalne bezgavke kompromis med polnim seciranjem bezgavk na eni strani, kar je povezano s povečano obolevnostjo po operaciji in ne izboljša celokupnega preživetja, in brez limfadenektomije na drugi strani (1). V priporočilih je navedeno, da biopsija varovalne bezgavke povečuje odkrivanje mikrometastaz in posameznih tumorskih celic, čeprav je pomen teh ugotovitev zaenkrat še nejasen (1).

Glede na konsenzne smernice ESMO-ESTRO-ESGO o raku endometrija limfadenektomija ni indicirana pri bolnikih z rakom endometrija z nizkim tveganjem (gradus 1 ali 2 z <50 % invazije v miometriju), ker je tveganje za prizadetost bezgavk pri teh bolnikih majhno (1). Tveganje za širjenje raka se poveča z višjo stopnjo bolezni. Kljub temu ocena tumorja pred operacijo pogosto ni enaka končni oceni stopnje, ki je višja v 15–27 % (26). Nobena od metod, ki jih uporabljamo za oceno globine invazije v miometriju in oceno retroperitonealnih bezgavk (UZ ali MRI) pred operacijo, ne more zanesljivo

nadomestiti kirurško določenega stadija. Ker se pri bolnicah z nizkim tveganjem limfadenektomija ne svetuje več in ker se po odstranitvi maternice lahko zgodi, da je pred operacijo ocenjeni rak kot nizkotvegani kasneje srednje- ali visokotvegani, lahko biopsija varovalne bezgavke prepreči potrebo po ponovni operaciji, ob tem pa sistematična limfadenektomija z vsemi zapleti ni potrebna.

Glede na rezultate naše raziskave svetujemo, naj se ob uvajanju metode biopsije varovalne bezgavke v času učne krivulje še vedno izvaja limfadenektomija pri srednje- in visokotveganih primerih raka endometrija. Metoda je varna in učinkovita torej v primeru, ko center in kirurg opravita zadostno število posegov na leto. Zato se svetuje centralizacija bolnišnic v večje centre. Uporaba biopsije varovalne bezgavke je povezana tudi z dodatnimi tehnološkimi zahtevami, ki so povezane z večjimi stroški, kar ponovno govori v prid centralizaciji. V naši raziskavi smo pokazali tudi, da se lahko varovalni bezgavki, označeni z različnimi označevalci po različnih protokolih, razlikujeta, kar bo potrebno v prihodnosti še raziskati in zahteva previdnost. Zaenkrat svetujemo, da se, če je le možno, uporabita vsaj dva označevalca, saj le-to poviša stopnjo uspešne prepoznavne SNB. Na našem oddelku pa že poteka raziskava SNB-CE 2, pri kateri je primarni izid zaznava varovalne bezgavke z dvema različnima označevalcema, sekundarni pa ugotavljanje ujemanja varovalne

bezgavke, označene z dvema označevalcema po različnih protokolih, ter vpliv protokola na kratkoročni onkološki izid z iskanjem varovalne bezgavke z opustitvijo sistematične limfadenektomije, izvajale pa so se v hemipelvisu, kadar se bezgavka ni našla. Raziskava še ni zaključena.

## 5 Zaključek

Na področju biopsije varovalne bezgavke pri raku endometrija je bil v zadnjem desetletju dosežen velik napredek. Biopsija varovalne bezgavke se v nekaterih centrih že uporablja kot standardna tehnika za postavitve stadija raka endometrija v klinični praksi oziroma ob operacijah. Metoda je že umeščena v protokole mednarodnih priporočil. Označevanje s proučevanimi barvili kaže ustrezno stopnjo občutljivosti z nizko vrednostjo lažno negativnih rezultatov. Izrazitega pomena je možnost ocene stadija bolezni brez sistematične limfadenektomije predvsem pri nizko- in srednjtevanih primerih raka endometrija. Nove raziskave bodo še pokazale, ali obstajajo boljša mesta za apliciranje kontrastnih sredstev, potrebo po uporabi več označevalcev in dolgoročni vpliv na celokupno preživetje bolnic, pri katerih se uporablja zgolj ta metoda.

## Izjava o navzkrižju interesov

Avtorji nimamo navzkrižja interesov.

## 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. *Ann Oncol*. 2016;27(1):16-41. DOI: [10.1093/annonc/mdv484](https://doi.org/10.1093/annonc/mdv484) PMID: 26634381
- Khoury-Collado F, St Clair C, Abu-Rustum NR. Sentinel Lymph Node Mapping in Endometrial Cancer: an Update. *Oncologist*. 2016;21(4):461-6. DOI: [10.1634/theoncologist.2015-0473](https://doi.org/10.1634/theoncologist.2015-0473) PMID: 26961924
- Cibula D, Abu-Rustum NR. Pelvic lymphadenectomy in cervical cancer—surgical anatomy and proposal for a new classification system. *Gynecol Oncol*. 2010;116(1):33-7. DOI: [10.1016/j.ygyno.2009.09.003](https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2009.09.003) PMID: 19837449
- Ballester M, Dubernard G, Lécuru F, Heitz D, Mathevet P, Marret H, et al. Detection rate and diagnostic accuracy of sentinel-node biopsy in early stage endometrial cancer: a prospective multicentre study (SENTI-ENDO). *Lancet Oncol*. 2011;12(5):469-76. DOI: [10.1016/S1470-2045\(11\)70070-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70070-5) PMID: 21489874
- 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(3):522-7. DOI: [10.1016/j.ygyno.2011.08.034](https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2011.08.034) PMID: 21945553
- Rossi EC. Current state of sentinel lymph nodes for women with endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2019;29(3):613-21. DOI: [10.1136/ijgc-2018-000075](https://doi.org/10.1136/ijgc-2018-000075) PMID: 30712017
- Rehnan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet*. 2008;371(9612):569-78. DOI: [10.1016/S0140-6736\(08\)60269-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60269-X) PMID: 18280327
- Sinno AK, Fader AN, Roche KL, Giuntoli RL, Tanner EJ. A comparison of colorimetric versus fluorometric sentinel lymph node mapping during robotic surgery for endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2014;134(2):281-6. DOI: [10.1016/j.ygyno.2014.05.022](https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2014.05.022) PMID: 24882555
- Tanner EJ, Sinno AK, Stone RL, Levinson KL, Long KC, Fader AN. Factors associated with successful bilateral sentinel lymph node mapping in endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2015;138(3):542-7. DOI: [10.1016/j.ygyno.2015.06.024](https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2015.06.024) PMID: 26095896
- Eriksson AG, Montovano M, Beavis A, Soslow RA, Zhou Q, Abu-Rustum NR, et al. Impact of Obesity on Sentinel Lymph Node Mapping in Patients with Newly Diagnosed Uterine Cancer Undergoing Robotic Surgery. *Ann Surg Oncol*. 2016;23(8):2522-8. DOI: [10.1245/s10434-016-5134-2](https://doi.org/10.1245/s10434-016-5134-2) PMID: 26905542
- Holloway RW, Bravo RA, Rakowski JA, James JA, Jeppson CN, Ingersoll SB, et al. Detection of sentinel lymph nodes in patients with endometrial cancer undergoing robotic-assisted staging: a comparison of colorimetric and fluorescence imaging. *Gynecol Oncol*. 2012;126(1):25-9. DOI: [10.1016/j.ygyno.2012.04.009](https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2012.04.009) PMID: 22507531

12. Holloway RW, Ahmad S, Kendrick JE, Bigsby GE, Brudie LA, Ghurani GB, et al. A Prospective Cohort Study Comparing Colorimetric and Fluorescent Imaging for Sentinel Lymph Node Mapping in Endometrial Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2017;24(7):1972-9. DOI: [10.1245/s10434-017-5825-3](https://doi.org/10.1245/s10434-017-5825-3) PMID: [28265777](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28265777/)
13. Buda A, Crivellaro C, Elisei F, Di Martino G, Guerra L, De Ponti E, et al. 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;23(7):2183-91. DOI: [10.1245/s10434-015-5022-1](https://doi.org/10.1245/s10434-015-5022-1) PMID: [26714944](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26714944/)
14. How J, Gotlieb WH, Press JZ, Abitbol J, Pelmus M, Ferenczy A, et al. Comparing indocyanine green, technetium, and blue dye for sentinel lymph node mapping in endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2015;137(3):436-42. DOI: [10.1016/j.ygyno.2015.04.004](https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2015.04.004) PMID: [25870917](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25870917/)
15. Eriksson AG, Beavis A, Soslow RA, Zhou Q, Abu-Rustum NR, Gardner GJ, et al. A Comparison of the Detection of Sentinel Lymph Nodes Using Indocyanine Green and Near-Infrared Fluorescence Imaging Versus Blue Dye During Robotic Surgery in Uterine Cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2017;27(4):743-7. DOI: [10.1097/IGC.0000000000000959](https://doi.org/10.1097/IGC.0000000000000959) PMID: [28375931](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28375931/)
16. Frumovitz M, Plante M, Lee PS, Sandadi S, Lilja JF, Escobar PF, et al. Near-infrared fluorescence for detection of sentinel lymph nodes in women with cervical and uterine cancers (FILM): a randomised, phase 3, multicentre, non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(10):1394-403. DOI: [10.1016/S1470-2045\(18\)30448-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30448-0) PMID: [30143441](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30143441/)
17. Papadia A, Zapardiel I, Bussi B, Ghezzi F, Ceccaroni M, De Ponti E, et al. Sentinel lymph node mapping in patients with stage I endometrial carcinoma: a focus on bilateral mapping identification by comparing radiotracer Tc99m with blue dye versus indocyanine green fluorescent dye. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2017;143(3):475-80. DOI: [10.1007/s00432-016-2297-y](https://doi.org/10.1007/s00432-016-2297-y) PMID: [27812854](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27812854/)
18. Čas S, Maček KJ, Kobal B, Starič KD, Meglič L, Barbič M, et al. Preliminary results of sentinel lymph node removal in the surgical treatment of endometrial cancer. *Zdrav Vestn*. 2019;88(11-12):509-16.
19. Barlin JN, Khoury-Collado F, Kim CH, Leitao MM, Chi DS, Sonoda Y, 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(3):531-5. DOI: [10.1016/j.ygyno.2012.02.021](https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2012.02.021) PMID: [22366409](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22366409/)
20. Touhami O, Grégoire J, Renaud MC, Sebastianelli A, Plante M. Performance of sentinel lymph node (SLN) mapping in high-risk endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2017;147(3):549-53. DOI: [10.1016/j.ygyno.2017.09.014](https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2017.09.014) PMID: [28942993](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28942993/)
21. Sahbai S, Taran FA, Fiz F, Staebler A, Becker S, Solomayer E, et al. Pericervical Injection of 99mTc-Nanocolloid Is Superior to Peritumoral Injection for Sentinel Lymph Node Detection of Endometrial Cancer in SPECT/CT. *Clin Nucl Med*. 2016;41(12):927-32. DOI: [10.1097/RLU.0000000000001414](https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000001414) PMID: [27749429](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27749429/)
22. Soliman PT, Westin SN, Dioun S, Sun CC, Euscher E, Munsell MF, et al. A prospective validation study of sentinel lymph node mapping for high-risk endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2017;146(2):234-9. DOI: [10.1016/j.ygyno.2017.05.016](https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2017.05.016) PMID: [28528918](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28528918/)
23. Papadia A, Gasparri ML, Radan AP, Stämpfli CA, Rau TT, Mueller MD. Retrospective validation of the laparoscopic ICG SLN mapping in patients with grade 3 endometrial cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2018;144(7):1385-93. DOI: [10.1007/s00432-018-2648-y](https://doi.org/10.1007/s00432-018-2648-y) PMID: [29691646](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29691646/)
24. Ehrisman J, Secord AA, Berchuck A, Lee PS, Di Santo N, Lopez-Acevedo M, et al. Performance of sentinel lymph node biopsy in high-risk endometrial cancer. *Gynecol Oncol Rep*. 2016;17:69-71. DOI: [10.1016/j.gore.2016.04.002](https://doi.org/10.1016/j.gore.2016.04.002) PMID: [27453926](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27453926/)
25. Baiocchi G, Mantoan H, Kumagai LY, Gonçalves BT, Badigian-Filho L, de Oliveira Menezes AN, et al. The Impact of Sentinel Node-Mapping in Staging High-Risk Endometrial Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2017;24(13):3981-7. DOI: [10.1245/s10434-017-6132-8](https://doi.org/10.1245/s10434-017-6132-8) PMID: [29058141](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29058141/)
26. Frumovitz M, Bodurka DC, Broaddus RR, Coleman RL, Sood AK, Gershenson DM, et al. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in women with high-risk endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2007;104(1):100-3. DOI: [10.1016/j.ygyno.2006.07.033](https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2006.07.033) PMID: [16963111](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16963111/)
27. Toptaş T, Şimşek T, Karaveli Ş. Prognostic risk factors for lymph node involvement in patients with endometrial cancer. *J Turkish Soc Obstet Gynecol*; 2017. pp. 52-7.
28. Slomovitz BM, Burke TW, Eifel PJ, Ramondetta LM, Silva EG, Jhingran A, et al. Uterine papillary serous carcinoma (UPSC): a single institution review of 129 cases. *Gynecol Oncol*. 2003;91(3):463-9. DOI: [10.1016/j.ygyno.2003.08.018](https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2003.08.018) PMID: [14675663](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14675663/)
29. Kim CH, Khoury-Collado F, Barber EL, Soslow RA, Makker V, Leitao MM, et al. Sentinel lymph node mapping with pathologic ultrastaging: a valuable tool for assessing nodal metastasis in low-grade endometrial cancer with superficial myoinvasion. *Gynecol Oncol*. 2013;131(3):714-9. DOI: [10.1016/j.ygyno.2013.09.027](https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2013.09.027) PMID: [24099838](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24099838/)