

Mikroprzerzuty w wartowniczym węźle chłonnym u chorych na raka endometrium

Micrometastases in sentinel lymph node in endometrial cancer patients

Sambor Sawicki¹, Juliusz Kobierski¹, Marcin Liro¹, Szymon Wojtylak², Piotr Lass^{3,4}, Dariusz Wydra¹

¹ Katedra i Klinika Ginekologii, Ginekologii Onkologicznej i Endokrynologii Ginekologicznej, Gdański Uniwersytet Medyczny, Polska

² Katedra i Klinika Patomorfologii, Gdański Uniwersytet Medyczny, Polska

³ Katedra Medycyny Nuklearnej i Informatyki Radiologicznej, Gdański Uniwersytet Medyczny, Polska

⁴ Instytut Fizyki Doświadczalnej, Uniwersytet Gdański, Polska

Streszczenie

Wstęp: Technika identyfikacji węzła wartowniczego (SLNB) pozwala na dokładną ocenę zaawansowania choroby w obrębie układu limfatycznego, jednak kliniczna przydatność tej metody nie została jeszcze jednoznacznie określona.

Cel pracy: Celem pracy jest określenie częstości mikroprzerzutów w wartowniczych węzłach chłonnych (SLN) oraz analiza wczesnych wznów u pacjentek z rakiem endometrium.

Materiał i metoda: Analizie poddano 54 pacjentki z endometroidalnym rakiem błony śluzowej trzonu macicy, u których wykonano usunięcie macicy z przydatkami, (miedniczą i przyaortalną limfadenektomię u pacjentek wysokiego ryzyka) oraz SLNB z wykorzystaniem dwóch metod detekcji: doszyjkowego podania albuminy znakowanej ^{99m}Tc lub błękitu metylenowego oraz podsurowicówkowego podania błękitu metylenowego w obrębie dna macicy. Węzły wartownicze poddano procedurze ultrastaging z wykorzystaniem immunohistochemii (AE1/AE3, odstępy 150 μm).

Wyniki: Przynajmniej jeden SLN wykryto w 94,4%, obustronna detekcja SLN wyniosła 80,4%. U 3 pacjentek wykryto makroprzerzuty w węzłach chłonnych (6,3%): w dwóch przypadkach SLNB umożliwiła prawidłowe wykrycie makroprzerzutów; u trzeciej pacjentki po wykonaniu ultrastaging wykryto mikroprzerzuty w SLN (co pozwoliło na właściwą ocenę zaawansowania choroby w układzie limfatycznym i uniknięcie fałszywie negatywnego wyniku SLNB). U 48 pacjentek, u których wykryto SLN w usuniętych 184 SLN stwierdzono 4 mikroprzerzuty (8,3%) oraz 4 ogniska izolowanych komórek nowotworowych (ITC) (8,3%). Nie stwierdzono korelacji pomiędzy czynnikami ryzyka (inwazja podścieliska szyjki, mięśniówki, grade, zajęcie przestrzeni limfatyczno-naczyniowej) a obecnością mikroprzerzutów lub ITC.

Wnioski: Detekcja mikroprzerzutów pozwala zmniejszyć częstość występowania przypadków fałszywie ujemnych, a tym samym zwiększyć bezpieczeństwo SLNB.

Słowa kluczowe: **rak endometrium / biopsja wartowniczego węzła chłonnego / mikroprzerzuty w węzłach chłonnych /**

Adres do korespondencji:

Sambor Sawicki

Katedra i Klinika Ginekologii, Ginekologii Onkologicznej i Endokrynologii Ginekologicznej, Gdański Uniwersytet Medyczny

Polska, 80-402 Gdańsk, ul. Kliniczna 1a

tel.: +48 58 349 34 41

e-mail: sambor@amg.gda.pl

Otrzymano: 27.09.2014

Zaakceptowano do druku: 21.10.2014

Abstract

Background: Detection of micrometastases in sentinel lymph nodes (SLN) extends our knowledge of lymphatic spread in endometrial cancer, although its clinical significance has not yet been confirmed.

Objectives: The aim of study was to determine the incidence of SLN micrometastases and to analyze the association between micrometastases and disease relapse.

Material and methods: Fifty-four patients with endometrioid endometrial cancer underwent routine surgical therapy and sentinel lymph node biopsy (SLNB). SLNB was performed using two techniques: cervical injection of ^{99m}Tc -labelled albumin or blue dye and fundal injection of blue dye. SLNs were subjected to ultrastaging with immunohistochemistry (AE1/AE3, 150 μm).

Results: At least one SLN was detected in 51 patients (94.4%) and bilateral SLN detection was achieved in 80.4%. Nodal macrometastases were found in 3 patients (6.3%). SLNB enabled us to detect nodal macrometastases in 2 out of those 3 patients. In the third case, detection of SLN micrometastasis allowed to correctly determine the nodal status, thus avoiding the false negative result of SLNB. In 48 patients with detected 184 SLNs, there were 4 patients (8.3%) with micrometastases and 4 (8.3%) with ITC foci. No significant associations between the presence of risk factors (grade, myometrial invasion, cervical invasion, lymphovascular space invasion) and incidence of micrometastases and/or ITC foci in SLNs were found.

Conclusions: Detection of micrometastases may result in lower false-negative rate, thus increasing SLNB safety.

Key words: **endometrial cancer / sentinel lymph node biopsy / lymph node micrometastases /**

Wstęp

Występowanie przerzutów w obrębie węzłów chłonnych w raku endometrium stanowi jeden z głównych negatywnych czynników rokowniczych w raku trzonu macicy. W retrospektywnej analizie przedstawionej przez Brown i wsp. obejmującej 116 pacjentek z przerzutami do węzłów chłonnych 5-letnie przeżycie wynosiło 51% [1]. W części przypadków wznowa raka trzonu związana jest z przeoczeniem lub niewłaściwym leczeniem przerzutów do węzłów chłonnych. Metodą, która może pozwolić na poprawę wyników leczenia jest detekcja mikroprzerzutów w obrębie węzłów wartowniczych (SLN).

Wykrywanie mikroprzerzutów znalazło zastosowanie w raku piersi gdzie potwierdzono ich negatywny wpływ na rokowanie [2, 3]. Podobne wyniki uzyskano w przypadku raka szyjki macicy oraz raka jelita grubego – obecność mikroprzerzutów w SLN związana była z pogorszeniem całkowitego przeżycia w porównaniu do pacjentek bez przerzutów do węzłów chłonnych [4-7]. Częstość występowania mikroprzerzutów w raku szyjki macicy wynosi 10,1-16% [7, 8].

Powyższe dane pozwalają przypuszczać, że również w raku endometrium występowanie mikroprzerzutów w węzłach chłonnych może wiązać się z gorszym rokowaniem a tym samym może stanowić wskazanie do adjuwantowego leczenia. Obecnie brak jest wiarygodnych danych dotyczących częstości występowania mikroprzerzutów oraz ich klinicznego znaczenia w raku błony śluzowej trzonu macicy.

Cel pracy

Celem pracy jest określenie częstości występowania mikroprzerzutów w wartowniczych węzłach chłonnych u pacjentek z rakiem endometrium

Materiał i metoda

Analizie poddano grupę 54 pacjentek z endometrioidalnym rakiem endometrium, u których wykonano biopsję węzła wartowniczego (SLNB), leczonych w Klinice Ginekologii, Ginekologii Onkologicznej i Endokrynologii Ginekologicznej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego w latach 2011-12.

Kryteria wyłączenia obejmowały: rozpoznanie raka surowiczego oraz jasnokomórkowego (ze względu na wysoką częstość występowania przerzutów do węzłów chłonnych, która mogłaby zaburzyć wyniki analizy dotyczącej typu endometrioidalnego), makroskopowo podejrzane węzły chłonne, oraz stan po limfadenektomii lub radioterapii miednicy.

Zakres operacji obejmował we wszystkich przypadkach usunięcie macicy z przydatkami oraz biopsję węzła wartowniczego. Usunięcie węzłów miedniczych i przyaortalnych wykonywano w przypadku: *grade 3* (ocenianego na podstawie wyniku przedoperacyjnej biopsji, konsultowanego przez dwóch patomorfologów), naciekania mięśniówki >50% (ocenianego na podstawie badań obrazowych oraz makroskopowej oceny w trakcie operacji przez operatora).

W grupie pacjentek zakwalifikowanych wyłącznie do SLNB w przypadku braku detekcji węzła wartowniczego nie wykonywano dodatkowej limfadenektomii. Były to przypadki niskiego ryzyka występowania przerzutów do węzłów chłonnych, bez wskazań do wykonania limfadenektomii (biopsja SLN była procedurą wykonywaną w ramach badania klinicznego).

Detekcja węzła wartowniczego przeprowadzona była z wykorzystaniem dwóch miejsc podania znacznika. Przed rozpoczęciem operacji powierzchownie do szyjki macicy (2 wkłucia) podawano albuminę znakowaną ^{99m}Tc (18,5 MBq, Nano-Albumon, Medi-Radiopharma, Węgry, 42 pacjentki, podanie 90-120 minut

Sambor Sawicki et al. Mikroprzerzuty w wartowniczym węźle chłonnym u chorych na raka endometrium.

przed operacją) lub błękit metylenowy (4 ml Oterop Methylenblau, Sterop Pharmacobel, Belgia, 12 pacjentek, podanie po znieczuleniu pacjentki). Następnie, po rozpoczęciu operacji, podawano błękit metylenowy (4ml) podsurowicówkowo w obrębie dna macicy (4 wkłucia). Węzły wartownicze identyfikowano na podstawie ich zabarwienia i/lub radioaktywności (śródoperacyjna sonda Neoprobe 2000 Neoprobe Corporation, USA).

Wszystkie węzły wartownicze zostały poddane procedurze *ultrastaging* w celu detekcji mikroprzerzutów, zgodnie z metodą opisaną w literaturze (8, 9). W pierwszym etapie SLN przecinane były na dwie części a następnie na plastry o grubości 2mm. Cały węzeł umieszczano w bloczku parafinowym i wykonywano jeden preparat pozwalający na ocenę obecności makroprezerzutów (>2mm) w całym SLN. Następnie wykonywano po dwa preparaty w odstępach 150µm: jeden barwiony H&E, drugi barwiony z wykorzystaniem przeciwciał AE1/AE3 (Flex Monoclonal Mouse Cytokeratin Clone; Dako Co., Carpinteria, CA, USA). Pozostałe usunięte węzły chłonne poddano rutynowej ocenie histopatologicznej (H&E, cięcie co 2mm). Mikroprezerzuty identyfikowano jako skupiska komórek nowotworowych o średnicy 0,2-2mm, izolowane komórki nowotworowe jako skupiska komórek nowotworowych o średnicy <0,2mm.

W przypadku stwierdzenia makroprezerzutów lub macicznych czynników ryzyka pacjentki otrzymywały uzupełniającą radioterapię.

Badanie kliniczne zostało zaakceptowane przez Niezależną Komisję Bioetyczną przy GUMed. Wszystkie pacjentki podpisały świadomą zgodę przed włączeniem do badania. Dla oceny statystycznej istotności różnic zastosowano dokładny test Fishera (dane nieparametryczne jakościowe) lub test U Manna-Whitneya (dane ilościowe). Za poziom statystycznej istotności różnic przyjęto $p < 0,05$.

Wyniki

W całej badanej grupie (n=54) przynajmniej jeden węzeł wartowniczy wykryto u 51 pacjentek (94,4%), obustronna detekcja SLN wyniosła 80,4% (41/51). Przaortalne węzły wartownicze stwierdzono w 4 przypadkach (7,8%), w każdym z tych przypadków występowały również SLN w miednicy. W trzech przypadkach w ostatecznym badaniu histopatologicznym nie stwierdzono nowotworu złośliwego. Powyższe 3 pacjentki wyłączone z analizy występowania mikroprezerzutów w wartowniczych węzłach chłonnych jak również 3 pacjentki, u których nie wykryto wartowniczych węzłów chłonnych (n=48). Charakterystyka kliniczna badanej grupy przedstawiona została w tabeli I.

W sumie usunięto 184 węzły wartownicze, (średnio 3,4, zakres 0-9). W 19 przypadkach w których wykonano limfadenektomię usunięto w sumie 434 węzły chłonne, średnio 22,8 (8-39), węzłów miednicznych usunięto w sumie 361 (średnia 19, range 8-31) a paraaortalnych 73 (średnia 4,1, range 0-20).

W grupie 48 pacjentek w usuniętych węzłach chłonnych znaleziono trzy makroprezerzuty (6,3%): dwa w węzłach wartowniczych i jeden w nie-wartowniczym węźle chłonnym. Szczegółowe dane dotyczące pacjentek, u których wykryto przerzuty do węzłów chłonnych zawarte są w tabeli II. Biopsja SLN umożliwiła wykrycie makroprezerzutów w dwóch z trzech przypadków (przypadki #1 i #2). U pacjentki #3 makroprezerzut był zlokalizowany w nie-wartowniczym węźle chłonnym. W tym przypadku po tej samej stronie wykryto dwa węzły wartownicze,

Tabela I. Charakterystyka pacjentów

Średni wiek (n=54)		62 lat (40-85)
Średnie BMI (n=54)		26,9 (19,4-35,3)
Stopień FIGO (n=54)		
	IA	29 (53,7%)
	IB	10 (18,5%)
	II	11 (20,4%)
	IIIB	1 (1,8%)
	IIIC	3 (5,6%)
Grade (n=51)		
	1	15 (29,4%)
	2	28 (54,9%)
	3	8 (15,7%)
Inwazja mięśniówki (n=51)		
	<50%	28 (54,9%)
	>50%	23 (45,1%)
LVSI (n=51)		
	Tak	5 (9,8%)
	Nie	46 (90,2%)
Inwazja podścieliska szyjki (n=51)		
	Tak	14 (27,4%)
	Nie	37 (72,6%)
Zakres limfadenektomii (n=54)		
	Miednicza i przyaortalna	16 (29,7%)
	Miednicza tylko	3 (5,5%)
	SLNB tylko	35 (64,8%)
Średni czas trwania operacji (n=54)		155 min. (85-310)

SLNB: sentinel lymph node biopsy; BMI: body mass index; FIGO: Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique, LVSI: inwazja przestrzeni limfatyczno-naczyniowej

zawierające w sumie 1 mikroprezerzut oraz 3 ITC. Po przeciwnej stronie w jednym SLN wykryto dwa ITC. Przypadek ten został zakwalifikowany jak fałszywie negatywny, jednak w przypadku włączenia detekcji mikroprezerzutów do analizy, biopsja węzła wartowniczego pozwoliłaby na właściwą ocenę zaawansowania nowotworu w układzie chłonnym.

Opisane powyżej przypadki mikroprezerzutów (przypadki #1-3) nie były ujęte w ocenie całkowitej częstości występowania mikroprezerzutów, ponieważ informacja o obecności makroprezerzutów uzyskiwana była na podstawie wstępnej analizy histopatologicznej (przed wykonaniem *ultrastaging*) i jednoznacznie określała zaawansowanie choroby.

W grupie pacjentek bez makroprezerzutów w węzłach wartowniczych mikroprezerzuty stwierdzono w 4 przypadkach (8,3%) a ITC w kolejnych 4 przypadkach (8,3%), wszystkie występowały w obrębie miednicy. Nie stwierdzono znamiennej statystycznie wpływu podstawowych czynników ryzyka (*grade*, inwazja mięśniówki, inwazja podścieliska szyjki, inwazja przestrzeni limfatyczno-naczyniowej) na częstość występowania mikroprezerzutów oraz ITC w wartowniczych węzłach chłonnych.

Tabela II. Lista pacjentów z przerzutami do węzłów chłonnych

Nr	Typ przerzutu	Typ węzła	Typ detekcji	Grade	Naciekanie mięśniówki	Inne informacje
1	1 makro	SLN	H&E	2	>50%	2 mikro
2	1 makro	SLN	H&E	1	>50%	6 mikro
3	1 makro	non-SLN	H&E	2	>50%	1 mikro, 5 ITC
4	1 mikro	SLN	H&E, IHC	2	>50%	
5	1 mikro	SLN	IHC	2	<50%	
6	2 mikro, 1 ITC	SLN	H&E, IHC	2	>50%	
7	1 mikro	SLN	H&E, IHC	2	>50%	
8	1 ITC	SLN	IHC	2	>50%	
9	1 ITC	SLN	IHC	2	<50%	
10	1 ITC	SLN	IHC	1	<50%	
11	1 ITC	SLN	IHC	3	>50%	

IHC: immunohistochemia, H&E: hematoksylina&eozyjna, MAKRO: makroprzerzut, MIKRO: mikroprzerzut, ITC: isolated tumor cells,

Dyskusja

W badaniu uzyskaliśmy wysoki całkowity odsetek detekcji SLN (94,4%) jak i obustronnej detekcji (80,4%), co potwierdza skuteczność wybranych metod podania znaczników. W analizowanej populacji częstość występowania makroprzerzutów była niska (6,3%), obserwacja ta jest zgodna z charakterystyką raka trzonu macicy [11]. Kim i wsp. w publikacji oceniającej zastosowanie SLNB w raku endometrium obejmującej 508 przypadków określiła częstość występowania makroprzerzutów na podobnym poziomie: 6,9% [11]. Zastosowanie metody *ultrastaging* umożliwiło w naszej grupie rozpoznanie dodatkowych 16,6% przypadków z mikroprzerzutami i/lub ITC. Dane dostępne w literaturze są porównywalne i wynoszą 4,5-16,7% [12-18]. Najbardziej miarodajne wyniki pochodzą z publikacji Kim i wsp. gdzie po wykonaniu procedury *ultrastaging* mikroprzerzuty/ITC rozpoznano w 4,5% [12]. W pracy Kim i wsp. interesująca jest niska częstość występowania mikroprzerzutów (0,8%) i wyższy odsetek ITC (3,7%). Uzyskane wyniki mogą zależeć od odstępów między kolejnymi preparatami – w pracy Kim et al. wynosiły one 50µm, co mogło zwiększyć częstość detekcji ITC. W pozostałych pracach opublikowanych przez Niikura i wsp. oraz Ballester i wsp., oceniających co najmniej 100 przypadków, odstęp wynosił 100-200µm a odsetek detekcji mikroprzerzutów wynosił 6,0% i 6,3% a częstość ITC wynosiła 0,9% i 3,0% [15, 18]. W pracy Raimond i wsp. w grupie 136 pacjentek przy wykorzystaniu odstępów równych 200 µm wykryli mikroprzerzuty w 11% natomiast nie stwierdzono obecności SLNs zawierających wyłącznie ITC (współwystępowały tylko wraz z mikroprzerzutami) [16]. Wymienione rozbieżności mogą być związane z różnicami między poszczególnymi populacjami ale wymagają dalszej analizy w celu określenia optymalnego sposobu detekcji mikroprzerzutów/ITC.

W naszej pracy w 37,5% przypadków detekcja była możliwa na podstawie rutynowej oceny H&E (dotyczyło to tylko

mikroprzerzutów). Pozostały jeden mikroprzerzut oraz 4 przypadki ITC były wykryte dopiero po zastosowaniu IHC. W pracy Ballester i wsp. wszystkie przypadki mikroprzerzutów i ITC zostały wykryte przy wykorzystaniu IHC [18]. W publikacji Raimond i wsp. (136 przypadków) z 15 mikroprzerzutów w 11 przypadkach (73,3%) wykryto za pomocą IHC [16]. Powyższe dane potwierdzają, że optymalnym postępowaniem ograniczającym koszt analizy jak i pozwalającym uzyskać najwyższą dokładność jest wykorzystanie w pierwszym etapie barwienia H&E a w przypadku niestwierdzenia mikroprzerzutów wykonanie barwienia IHC.

W raku endometrium brak jest jednoznacznych danych dotyczących znaczenia prognostycznego mikroprzerzutów oraz ITC. Co więcej, kryteria podziału na mikroprzerzuty oraz ITC zostały przejęte z klasyfikacji dotyczącej raka piersi i nie zostały zweryfikowane w raku endometrium. W literaturze dane analizujące wpływ obecności mikroprzerzutów na występowanie wznowy i przeżycie w raku trzonu macicy są skąpe. Raimond i wsp. porównali wyniki leczenia 22 pacjentek z makro- i mikroprzerzutami oraz 96 pacjentek bez przerzutów do SLN. W grupie z przerzutami do SLN stwierdzono 2 przypadki (9,1%) wznów (wyłącznie odległych) a w grupie bez przerzutów do SLN odległe wznowy wystąpiły w 9,6% – nie stwierdzono znamienych różnic między grupami [16]. Autorzy tego badania kwalifikowali przypadki mikroprzerzutów w węzłach wartowniczych do leczenia adjuwantowego. Z tego powodu brak różnic w występowaniu wznów mógłby być interpretowany jako korzystny efekt leczenia adjuwantowego. Z drugiej strony takie postępowanie nie jest uzasadnione żadnymi badaniami i może stanowić jedynie tzw. „*overtreatment*”. Interesującą analizę przedstawili Erkanli i wsp. – dokonano retrospektywnej analizy występowania wznów w grupie 47 pacjentek z negatywnymi węzłami chłonnymi (bez SLNB) w rutynowym badaniu patologicznym (H&E). Autorzy poddali ponownej analizie 1319 węzłów chłonnych za pomocą IHC

Sambor Sawicki et al. Mikroprzerzuty w wartowniczym węzle chłonnym u chorych na raka endometrium.

i wykryli 14,9% mikroprzerzutów. W grupie pacjentek bez mikroprzerzutów czas wolny od wznowy oraz całkowite przeżycie było znamienne dłuższe. Znaczącym ograniczeniem tej analizy jest również niska liczebność grupy oraz retrospektywny charakter badania [17]. Określenie negatywnego rokowniczego wpływu mikroprzerzutów posiada kluczowe znaczenie ponieważ może stanowić wskazanie do uzupełniającego leczenia (radio- lub chemioterapia) – obecnie nie ma dostępnych danych pozwalających by węzły chłonne zawierające mikroprzerzuty traktować jako dodatnie i na tej podstawie rozpoczynać leczenie adjuwantowe.

Kluczowym elementem określającym kliniczną przydatność SLNB jest częstość występowania przypadków fałszywie negatywnych. W raku trzonu macicy w badaniach o odpowiedniej liczebności zawiera się ona w zakresie od 7,7% do 16% [13, 18-23].

W naszej badanej grupie w oparciu o rutynową analizę histopatologiczną możliwe było wykrycie tylko dwóch z trzech przerzutów do węzłów chłonnych. Dopiero wykonanie procedury *ultrastaging* z wykorzystaniem IHC umożliwiło wyeliminowanie tego jednego przypadku fałszywie negatywnego. Przypadek nr 3 w którym w węzłach wartowniczych stwierdzono mikroprzerzuty a w nie-wartowniczym obecność makroprzerzutu stanowi bardzo dobry przykład obrazujący korzyści związane z zastosowaniem *ultrastagingu* w SLNB w raku endometrium. Współwystępowanie mikroprzerzutów w SLN z makroprzerzutami w innych węzłach chłonnych zostało dobrze opisane w raku piersi. W przypadku stwierdzenia mikroprzerzutów w SLNs częstość występowania makroprzerzutów w węzłach nie-wartowniczych wynosi 16-29,6% [24, 25]. Równie wysoką częstość występowania tego zjawiska przedstawił Cibula i wsp. w analizie 645 pacjentek z rakiem szyjki macicy. W 24,5% pacjentek z mikroprzerzutami lub ITC występowały makroprzerzuty w nie-wartowniczych węzłach chłonnych [7]. W raku sromu w badaniu GROINSS-V Oonk i wsp. w grupie 43 pacjentek z mikroprzerzutami lub ITC w SLNs stwierdzili makroprzerzuty w nie-wartowniczych węzłach chłonnych w 3 przypadkach (6,9%) [26]. W raku trzonu macicy częstość opisanej powyżej zależności nie jest określona. W naszej serii wystąpił tylko jeden taki przypadek w całej grupie (12,5% przypadków z mikroprzerzutami/ITC). W trzech badaniach oceniających występowanie mikroprzerzutów w SLN, obejmujących w sumie 755 pacjentek, nie opisano takich przypadków [12, 16, 18]. Zagadnienie to wymaga dalszej analizy ponieważ stanowi jeden z kluczowych argumentów potwierdzających korzyści związane z wykonywaniem procedury *ultrastaging* w SLN. Jeżeli zależność między występowaniem mikroprzerzutów w SLN a makroprzerzutów w nie-wartowniczych węzłach chłonnych potwierdzi się to w przypadku wykonania wyłącznie SLNB rozpoznanie mikroprzerzutów będzie wskazaniem do wykonania radykalnej limfadenektomii i/lub adjuwantowego leczenia (teloradioterapia/chemioterapia).

W naszym badaniu nie wykazano korelacji pomiędzy wymienionymi powyżej czynnikami – prawdopodobnie ze względu na małą liczbę pacjentek z mikroprzerzutami/ITC. Również w pozostałych badaniach potwierdzona została korelacja tylko z częścią macicznych czynników ryzyka. W publikacji Frimer i wsp. występowanie mikroprzerzutów/ITC związane było z zajęciem przestrzeni limfatyczno-naczyniowej oraz inwazją mięśniówki >50% [27]. Erkanli i wsp. wykazał znamienne większą częstość występowania mikroprzerzutów w grupie pacjentek wy-

sokiego ryzyka (MI>50%, grade 3, inwazja podścieliska szyjki) [17]. Natomiast w pracy Kim et al. zwraca uwagę porównywalna częstość występowania mikroprzerzutów i ITC w grupie pacjentek z MI <50% i >50% (odpowiednio 8,0% i 7,4%). Jedynie przy braku naciekania mięśniówki stwierdzono bardzo niską częstość mikroprzerzutów w węzłach chłonnych (0,8%) [12]. Również w naszej populacji mikroprzerzuty/ITC występowały we wszystkich grupach ryzyka. Obserwacje te wskazują, na konieczność wykonywania SLNB również w grupie pacjentek niskiego i średniego ryzyka.

Wnioski

Zastosowanie procedury *ultrastaging* stanowić może doskonałe uzupełnienie biopsji węzła wartowniczego. Detekcja mikroprzerzutów pozwala zmniejszyć częstość występowania przypadków fałszywie ujemnych (a tym samym zwiększyć bezpieczeństwo SLNB). Wyjaśnienia wymaga kwestia czy rozpoznanie mikroprzerzutów i/lub ITC może stanowić wskazanie do adjuwantowego leczenia.

Obecnie nie posiadamy wystarczających danych by potwierdzić kliniczne znaczenie mikroprzerzutów/ITC i jednoznacznie określić postępowanie w tych przypadkach. Zadanie to będzie trudne ponieważ wymaga zebrania dużej liczby pacjentek i długiego okresu obserwacji.

Oświadczenie autorów:

1. Sambor Sawicki – autor koncepcji i założeń pracy, zebranie materiału, analiza i interpretacja wyników, analiza statystyczna wyników, przygotowanie manuskryptu i piśmiennictwa – autor zgłaszający i odpowiedzialny za manuskrypt.
2. Juliusz Kobierski – zebranie materiału.
3. Marcin Liro – Zebranie materiału.
4. Szymon Wojtylak – wykonanie badań histopatologicznych.
5. Piotr Lass – akceptacja manuskryptu.
6. Dariusz Wydra – uzyskanie funduszy na realizację badań, ostateczna weryfikacja i akceptacja manuskryptu.

Źródło finansowania:

Praca finansowana z badań statutowych Katedry i Kliniki Ginekologii, Ginekologii Onkologicznej i Endokrynologii Ginekologicznej, Gdański Uniwersytet Medyczny – badanie ST74 nr: 502-01-1110140-00257.

Konflikt interesów:

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów oraz nie otrzymali żadnego wynagrodzenia związanego z powstawaniem pracy.

Piśmiennictwo

1. Brown AP, Gaffney DK, Dodson MK et al. Survival analysis of endometrial cancer patients with positive lymph nodes. *Int J Gynecol Cancer*. 2013, 23 (5), 861-868.
2. de Boer M, van Deurzen CH, van Dijk JA, [et al.]. Micrometastases or isolated tumor cells and the outcome of breast cancer. *N Engl J Med*. 2009, 361 (7), 653-663.
3. Colleani M, Rotmensz N, Peruzzotti G, [et al.]. Size of breast cancer metastases in axillary lymph nodes: clinical relevance of minimal lymph node involvement. *J Clin Oncol*. 2005, 23 (7), 1379-1389.
4. Iddings D, Ahmad A, Elashoff D, Bilchik A The prognostic effect of micrometastases in previously staged lymph node negative (N0) colorectal carcinoma: a meta-analysis. *Ann Surg Oncol*. 2006, 13 (11), 1386-1392.
5. Bilchik A, Nissan A, Wainberg Z, [et al.]. Surgical quality and nodal ultrastaging is associated with long-term disease-free survival in early colorectal cancer: an analysis of 2 international multicenter prospective trials. *Ann Surg*. 2010, 252 (3), 467-474

Sambor Sawicki et al. *Mikroprzerzuty w wartowniczym węźle chłonnym u chorych na raka endometrium.*

K O M U N I K A T

6. Sloothaak DA, Sahami S, van der Zaag-Loonen HJ, [et al.]. The prognostic value of micrometastases and isolated tumour cells in histologically negative lymph nodes of patients with colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol.* 2014, 40 (3), 263-269.
7. 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 (3), 496-501.
8. Śniadecki M, Sawicki S, Wojtylak S, [et al.]. Clinical feasibility and diagnostic accuracy of detecting micrometastatic lymph node disease in sentinel and non-sentinel lymph nodes in cervical cancer: outcomes and implications. *Ginekol Pol.* 2014, 85 (1), 10-13.
9. Weaver DL. Pathology evaluation of sentinel lymph nodes in breast cancer: protocol recommendations and rationale. *Mod Pathol.* 2010, 23, Suppl 2, 26-32.
10. Bézu C, Coutant C, Ballester M, [et al.]. Ultrastaging of lymph node in uterine cancers. *J Exp Clin Cancer Res.* 2010, 29, 5. doi: 10.1186/1756-9966-29-5.
11. Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, [et al.]. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer.* 1987, 60 (8 Suppl), 2035-2041.
12. Kim CH, Soslow RA, Park KJ, [et al.]. Pathologic ultrastaging improves micrometastasis detection in sentinel lymph nodes during endometrial cancer staging. *Int J Gynecol Cancer.* 2013, 23 (5), 964-970.
13. Holloway RW, Bravo RA, Rakowski JA, [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), 25-29.
14. Perrone AM, Casadio P, Formelli G, [et al.]. Cervical and hysteroscopic injection for identification of sentinel lymph node in endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2008, 111 (1), 62-67.
15. Niikura H, Kaiho-Sakuma M, Tokunaga H, [et al.]. Tracer injection sites and combinations for sentinel lymph node detection in patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2013, 131 (2), 299-303.
16. 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 (3), 506-511.
17. Erkanli S, Bolat F, Seydaoglu G. Detection and importance of micrometastases in histologically negative lymph nodes in endometrial carcinoma. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2011, 32 (6), 619-625.
18. Ballester M, Dubernard G, Lécure F, [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), 469-476.
19. 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.
20. How J, Lau S, Press J, [et al.]. Accuracy of sentinel lymph node detection following intraoperative cervical injection for endometrial cancer: a prospective study. *Gynecol Oncol.* 2012, 127 (2), 332-337.
21. Bats AS, Buénerd A, Querleu D, [et al.]. SENTICOL collaborative group. Diagnostic value of intraoperative examination of sentinel lymph node in early cervical cancer: a prospective, multicenter study. *Gynecol Oncol.* 2011, 123 (2), 230-235.
22. 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. *Gynecol Oncol.* 2013, 128 (1), 88-94.
23. Solima E, Martinelli F, Ditto A, [et al.]. Diagnostic accuracy of sentinel node in endometrial cancer by using hysteroscopic injection of radiolabeled tracer. *Gynecol Oncol.* 2012, 126 (3), 419-423.
24. D'Eredità G, Troilo VL, Giardina C, [et al.]. Sentinel lymph node micrometastasis and risk of non-sentinel lymph node metastasis: validation of two breast cancer nomograms. *Clinical Breast Cancer.* 2010, 10, 445-451.
25. Cyr A, Gillanders WE, Aft RL, [et al.]. Micrometastatic disease and isolated tumor cells as a predictor for additional breast cancer axillary metastatic burden. *Ann Surg Oncol.* 2010, 17, Suppl 3, 303-311.
26. Onk MH, van Hemel BM, Hollema H, [et al.]. Size of sentinel-node metastasis and chances of non-sentinel-node involvement and survival in early stage vulvar cancer: results from GROINSS-V, a multicentre observational study. *Lancet Oncol.* 2010, 11 (7), 646-652.
27. Frimer M, Khoury-Collado F, Murray MP, [et al.]. Micrometastasis of endometrial cancer to sentinel lymph nodes: Is it an artifact of uterine manipulation? *Gynecol Oncol.* 2010, 119 (3), 496-499.

Praktyczne aspekty badań w diagnostyce prenatalnej kurs i warsztaty



Kołobrzeg,
12-13 czerwca 2015 r.
Marine Hotel *****

Patronat Sekcji Ultrasonografii
Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego

30 punktów do Certyfikatu Podstawowego
Sekcji USG PTG + punkty edukacyjne OIL

KIEROWNIK NAUKOWY KURSU:

prof. dr hab. n. med. **Jacek Brązert**

Klinika Położnictwa i Chorób Kobietych UM im.
Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Rejestracja:

www.usgkolobrzeg.pl


alfakonferencje