

## Limfadenektomia miednicza i okołaortalna w przypadku raka endometrium

Pelvic and periaortic lymphadenectomy in the treatment of endometrial cancer

Тазовая и околоаортальная лимфаденэктомия в случае рака эндометрия

<sup>1</sup> Oddział Ginekologii i Położnictwa, Szpital Specjalistyczny im. Ludwika Rydygiera w Krakowie. Ordynator: dr n. med. Marcin Oplawski

<sup>2</sup> Klinika Ginekologii Onkologicznej, Centrum Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie

<sup>3</sup> Klinika Ginekologii Onkologicznej, Centrum Onkologii im. prof. Franciszka Łukaszczyka w Bydgoszczy; Katedra i Klinika Ginekologii Onkologicznej i Pielęgniarstwa Ginekologicznego, Collegium Medicum UMK

Correspondence to: Dr n. med. Marcin Oplawski, Oddział Ginekologii i Położnictwa, Szpital Specjalistyczny im. Ludwika Rydygiera, os. Złotej Jesieni 1, 31-826 Kraków, tel.: 500 177 291, e-mail: oplawski.m@gmail.com

Source of financing: Department own sources

### Streszczenie

W leczeniu raka błony śluzowej macicy stosuje się leczenie chirurgiczne, radioterapię, chemioterapię, hormonoterapię. Od początku lat dziewięćdziesiątych XX wieku kontrowersje wzbudza rozległość operacji, szczególnie w zakresie usuwania węzłów chłonnych. Obecnie obowiązująca chirurgiczna klasyfikacja stopnia zaawansowania tego nowotworu wskazuje na konieczność oceny występowania przerzutów do węzłów chłonnych miednicy oraz węzłów okołaortalnych (FIGO 2009). Technika oznaczenia węzła wartownika w raku endometrium jest na etapie opracowywania i jest utrudniona z powodu kilku dróg splotu chłonki z macicy. Usunięcie węzłów chłonnych powinno być elementem chirurgicznej oceny zaawansowania tego nowotworu, gdyż poza wartością diagnostyczno-rokowniczą ma także znaczenie decyzyjne. Zaplanowanie terapii uzupełniającej bez takiej oceny jest nieprecyzyjne. Operacyjna ocena rozległości procesu nowotworowego cechuje się znacznie większą dokładnością niż ocena za pomocą badań obrazowych oraz kryteriów klinicznych zaawansowania tego nowotworu, promowanych przez część ośrodków. Zwiększa się liczba placówek uznających usuwanie węzłów chłonnych za niezbędny element leczenia operacyjnego raka endometrium – przy obecnym poziomie wiedzy prawidłowa ocena stopnia zaawansowania raka endometrium wymaga usuwania węzłów chłonnych. Poszerzenie zabiegu nie zwiększa znacznie liczby powikłań, za to zmniejsza częstość stosowania radioterapii, co korzystnie wpływa na jakość życia chorych. W przypadkach, w których usunięto węzły chłonne miednicy mniejszej wraz z węzłami okołaortalnymi, stwierdzono dłuższy czas wolny od wznowy oraz dłuższe przeżycie. Najczęstsze powikłania takich zabiegów to krwawienie śródoperacyjne, incydenty zakrzepowozatorowe, występowanie *lymphocele*. Korzystne wyniki poszerzenia zabiegu są obserwowane głównie w wyspecjalizowanych ośrodkach ginekologii onkologicznej, w których mediana liczby usuniętych węzłów chłonnych miednicy oraz okołaortalnych jest zdecydowanie większa.

**Słowa kluczowe:** rak endometrium, leczenie chirurgiczne, usunięcie węzłów chłonnych, powikłania okołoperacyjne, radioterapia

### Summary

Treatment of endometrial cancer includes surgery, radiotherapy, chemotherapy, and hormonal therapy. Since early 1990s, a matter of much controversy remains the scope of surgery, particularly in the context of excision of lymph nodes. Currently valid surgical classification of clinical stages entails the need to assess the presence of metastases to pelvic and periaortic nodes (FIGO 2009). Technique of mapping sentinel nodes in endometrial cancer is currently being developed and is inherently complicated due to several routes of lymphatic drainage from the uterus. Excision of lymph nodes should be a part of routine surgical staging, as apart from diagnostic-prognostic value, it is of paramount significance for clinical decision-making process. Planning of adjuvant therapy without such an assessment is imprecise. Intraoperative evaluation of extent of the neoplastic process is much more precise than assessment based on imaging studies or clinical criteria of staging, promoted by some centers. An increasing number of centers consider lymphadenectomy as an indispensable component of endometrial cancer management – according to present-day standards, reliable staging of endometrial cancer requires excision and study of lymph nodes. More extensive

procedure is not associated with significant increase of complication rate, while reduces number of patients requiring radiotherapy, affecting favorably the patients' quality of life. Patients undergoing pelvic and periaortic lymphadenectomy benefit from a longer recurrence-free survival and overall survival. Most frequent complication of these procedures is intraoperative bleeding, thromboembolic events and lymphocele. Favorable effects of a more extensive procedure are seen mainly in centers specialized in gynecologic oncology, where median number of excised pelvic and periaortic lymph nodes is significantly higher.

**Key words:** endometrial cancer, surgery, lymphadenectomy, postoperative complications, radiotherapy

## Содержание

В лечении рака эндометрия применяется хирургическое вмешательство, радиотерапия, химиотерапия, гормонотерапия. С начала девяностых годов XX века вызывает споры масштаб хирургического вмешательства, особенно в области удаления лимфоузлов. Действующая на данный момент хирургическая классификация стадий данной опухоли указывает на необходимость проведения анализа перебарывания метастазов на тазовые и парааортальные лимфатические узлы (FIGO 2009). Техника обозначения сторожевого лимфоузла рака эндометрия находится на этапе разработки и является нечто осложненной из-за нескольких путей стока лимфы из матки. Удаление лимфоузлов должно быть элементом хирургической оценки развития этой опухоли, поскольку кроме диагностически-прогностического значения имеет также значение принятия решения. Планирование дополнительной терапии без такой оценки является неточным. Операционная оценка стадии рака характеризуется значительно большей подробностью чем оценка с помощью образных исследований и клинических критериев развития этого новообразования, популярная в некоторых центрах. Увеличивается количество центров, признающих удаление лимфоузлов в качестве необходимого элемента операционного лечения рака эндометрия – при нынешнем уровне знаний правильная оценка стадии рака эндометрия требует удаления лимфоузлов. Расширение процедуры не увеличивает значительным образом количество осложнений, но уменьшает частоту использования радиотерапии, что благоприятно влияет на качество жизни больных. В случаях, когда удалялись тазовые лимфатические узлы вместе с парааортальными узлами, обнаружены более продолжительные временные промежутки без рецидивов и более высокая выживаемость. Самые частые осложнения таких процедур – это кровоточивость во время операции, тромбэмболические события, наличие *lymphocele*. Положительные результаты расширения процедуры наблюдаются, главным образом, в специализированных центрах онкологической гинекологии, в которых медиана количества удаленных тазовых и парааортальных лимфоузлов преимущественно больше.

**Ключевые слова:** рак эндометрия, хирургия, удаление лимфатических узлов, периоперационные осложнения, радиотерапия

## WPROWADZENIE

**W**prowadzenie przez Międzynarodową Federację Położników i Ginekologów (FIGO) w 1989 roku klasyfikacji patomorfologiczno-chirurgicznej raka błony śluzowej trzonu macicy jest wraz z tendencją do radykalizacji postępowania operacyjnego. Świadczy o tym zalecanie przez FIGO oceny węzłów chłonnych oraz rozszerzonego usuwania macicy nawet we wczesnych stopniach klinicznego zaawansowania. W 2009 roku FIGO uwzględniła w tej klasyfikacji zajęcie zarówno węzłów chłonnych miednicy, jak i, osobno, węzłów okołoaortalnych. Usunięcie węzłów chłonnych jako element chirurgicznej oceny zaawansowania raka endometrium ma nie tylko wartość diagnostyczno-rozpoznawczą, ale także – przede wszystkim – znaczenie decyzyjne<sup>(1-4)</sup>. Bez tej oceny niemożliwe staje się zaplanowanie terapii uzupełniającej. Określenie rozległości procesu nowotworowego podczas operacji cechuje się znacznie większą precyzją niż ocena dokonana podczas badania klinicznego. Coraz więcej ośrodków uznaje usuwanie

## INTRODUCTION

**P**athological-surgical classification of endometrial cancer introduced by the International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) in 1989 reflected the trend towards a more radical surgical strategy. This is further confirmed by FIGO recommendation concerning assessment of lymph nodes and extended hysterectomy even at early clinical stages. In 2009, FIGO included in this classification both invasion of pelvic nodes and, separately, periaortic nodes. Excision of lymph nodes as a component of surgical assessment of progress of endometrial cancer not only has great diagnostic-prognostic value, but is of paramount significance in clinical decision-making<sup>(1-4)</sup>. Planning of adjuvant treatment appears impossible without such an evaluation. Intraoperative determination of extent of the disease is much more precise than any assessment performed based on clinical examination. More and more centers consider lymphadenectomy as an indispensable component of endometrial cancer treatment<sup>(5)</sup>. At present, several research

węzłów chłonnych za niezbędny element leczenia operacyjnego raka endometrium<sup>(5)</sup>. Obecnie część projektów badawczych koncentruje się na ocenie stopnia zaawansowania nowotworu na podstawie badań obrazowych, głównie nuklearnego rezonansu magnetycznego. Podkreśla się przydatność MRI w nowotworach o potencjalnie niskiej złośliwości<sup>(6,7)</sup>. W ponad 70% przypadków raka endometrium usuwane są węzły chłonne, w których nie stwierdza się przerzutów komórek nowotworowych, dlatego badacze poszukują kryteriów przedoperacyjnych tak samo przydatnych w ocenie rozległości zabiegu jak „kryteria Mayo” czy – jak chcą Kang i wsp. – połączenie badań histopatologicznych z MRI i PET<sup>(8-13)</sup>. Ocenia się, iż odsetek przerzutów do węzłów chłonnych miednicy w raku endometrium wynosi 9–35%<sup>(14-16)</sup>, zaś odsetek przerzutów węzłowych okołoaortalnych – do 29%<sup>(17)</sup>. Nasuwa się pytanie, w jakim stopniu radykalność operacji poprawia 5-letnie przeżycie oraz jaki ma wpływ na jakość życia. O rozległości zabiegu operacyjnego często decydują wiek oraz obciążenia ogólnozdrowotne<sup>(17,18)</sup>. W badaniach randomizowanych stwierdzono, że występowanie przerzutów w węzłach chłonnych pogarsza rokowanie co do przeżycia i czasu wolnego od wznowy<sup>(19,20)</sup>. W przypadku raka endometrium proponowane są trzy różne sposoby postępowania, czyli rezygnacja z usuwania węzłów chłonnych, systemowe usuwanie węzłów chłonnych (najczęściej miednicy) oraz pobieranie jedynie zmienionych węzłów (zwykle okołoaortalnych).

## WARTOŚĆ LIMFADENEKTOMII MIEDNICZEJ

Podratz i wsp.<sup>(21)</sup> wykazali, w oparciu o materiał własny, wartość terapeutyczną limfadenektomii. Podobny pogląd prezentują Mohan i wsp.<sup>(22)</sup> Za poszerzonym leczeniem operacyjnym ze względów terapeutycznych przemawiają również retrospektywne badania Bristowa i wsp.<sup>(23)</sup>, wskazujących na pozytywne efekty każdej cytoredukcji. Zgadza się z tym Morrow i wsp.<sup>(8)</sup>, którzy odnotowali, iż przeżywalność w grupie pacjentek, u których wykonano limfadenektomię i nie zastosowano radioterapii, była wyższa niż u chorych poddanych napromienianiu bez limfadenektomii. Badania potwierdzają także lepszą jakość życia pacjentek niepoddawanych radioterapii. Część autorów za korzystne uznaje usuwanie powiększonych węzłów chłonnych z przerzutami<sup>(24)</sup>. Z kolei w badaniach Carierra i wsp.<sup>(25)</sup> różnica między wskaźnikami przeżywalności w grupie pacjentek z rakiem endometrium, w zależności od wykonanej lub nie limfadenektomii, nie była istotna statystycznie. W dwóch badaniach Trimble i wsp.<sup>(26,27)</sup> nie wykazują korzyści terapeutycznych płynących z usunięcia węzłów chłonnych w tym nowotworze. Przełomem dotyczącym znaczenia terapeutycznego usuwania węzłów chłonnych miednicy było randomizowane badanie ASTEC pod kierownictwem Kitchenera i wsp.<sup>(28)</sup> Badanie przeprowadzono w Ameryce Północnej

projects focus on assessment of cancer extent based on imaging studies, mainly nuclear magnetic resonance imaging (MRI). Role of MRI in staging of potentially low malignancy tumors is being emphasized<sup>(6,7)</sup>. However, in over 70% of endometrial cancer cases, excised lymph nodes do not contain metastatic cancer cells, so there is on-going search for preoperative criteria similarly useful to assess the extent of surgery as “Mayo criteria” or – as suggest Kang *et al.* – a combination of histological and imaging studies, e.g. MRI and PET<sup>(8-13)</sup>. Incidence rate of metastases to lymph nodes in endometrial cancer is estimated at 9–35%<sup>(14-16)</sup>, while that of metastases to periaortic nodes – at up to 29%<sup>(17)</sup>. Question arises, how extent of surgery improves 5-years’ survival rate and how does it affect the patients’ quality of life. Extent of surgery is often determined by patient’s age and pre-existing comorbidity<sup>(17,18)</sup>. Randomized trials have demonstrated that presence of lymph node metastases negatively affects prognosis concerning overall and recurrence-free survival<sup>(19,20)</sup>. In the case of endometrial cancer, three strategies are currently suggested, i.e. abstaining from lymphadenectomy, systemic lymphadenectomy (usually pelvic) and excision of grossly abnormal nodes only (usually periaortic).

## ROLE OF PELVIC LYMPHADENECTOMY

Podratz *et al.*<sup>(21)</sup>, based on own material, confirmed the therapeutic value of lymphadenectomy. A similar view is presented by Mohan *et al.*<sup>(22)</sup> The idea of a more extensive surgery for therapeutic reasons is also supported in retrospective studies by Bristow *et al.*<sup>(23)</sup>, who emphasize beneficial effects of every cytoreduction. Morrow *et al.*<sup>(8)</sup> agree with this view, denoting that survival in the group of patients undergoing lymphadenectomy without radiotherapy was superior to that seen in those who underwent radiotherapy without lymphadenectomy. Studies confirm better quality of life of non-irradiated patients. Some authors consider beneficial excision of only enlarged (potentially metastatic) lymph nodes<sup>(24)</sup>. On the other hand, in the study by Carierra *et al.*<sup>(25)</sup>, the difference between survival indices in the group of endometrial cancer patients depending on whether lymphadenectomy has been performed or not, was not statistically significant. Two studies by Trimble *et al.*<sup>(26,27)</sup> have not shown any therapeutic benefits from excision of lymph nodes in this malignancy. A breakthrough concerning therapeutic significance of pelvic lymphadenectomy came with publication of randomized ASTEC trial, coordinated by Kitchener *et al.*<sup>(28)</sup> performed in North America and Europe (including Poland). Looking at recurrence-free survival and overall survival, the authors noticed lack of therapeutic benefit of pelvic lymphadenectomy and associated therewith increase of perioperative risk. A Korean meta-analysis by Kim *et al.*<sup>(29)</sup> revealed that excision of lymph nodes does affect survival and planning of future therapy in high-risk

oraz w Europie (m.in. w Polsce). Analizując czas wolny od wznowy oraz przeżycia pacjentek, autorzy stwierdzili brak korzyści terapeutycznych limfadenektomii miedniczej oraz zwiększone ryzyko okołoooperacyjne. W metaanalizie koreańskiej Kim i wsp.<sup>(29)</sup> stwierdzili, że usuwanie węzłów chłonnych ma wpływ na przeżycie oraz planowanie przyszłej terapii w przypadku pacjentek o podwyższonym ryzyku oraz pod warunkiem usunięcia co najmniej 10 węzłów chłonnych. Forde i wsp. w badaniu dotyczącym jakości leczenia raka endometrium wyciągnęli podobne wnioski, przede wszystkim wskazując na konieczność systematyzacji i zdefiniowania systemowej limfadenektomii miedniczej i okołoaortalnej, a także zwracając uwagę na wyszkolenie ginekologów onkologów oraz patologów oceniających preparat<sup>(30)</sup>. We wnioskach w badaniu ASTEC uznano celowość wykonywania limfadenektomii jedynie w przypadku nowotworów gorzej rokujących. Po porównaniu grup uznano, że o wdrożeniu radioterapii decydują inne wskazania kwalifikujące pacjentki do grupy średniego bądź zwiększonego ryzyka, takie jak np. niższy stopień zróżnicowania, nieendometrioidalny typ histologiczny, rozrost brodawczakowaty, wielkość guza czy rozszerzenie się choroby poza trzon macicy. Przerzuty w węzłach są jedynie jednym z wielu, niekoniecznym parametrem wpływającym na wdrożenie uzupełniającej radioterapii. Takie postępowanie rekomendowane jest również przez Marianiego i wsp., a także Creutzberg i wsp., którzy w randomizowanym badaniu PORTEC wykazali brak korzyści stosowania radioterapii w I i II stopniu zaawansowania nowotworu ocenionego klinicznie oraz brak konieczności uzyskania informacji o stanie węzłów chłonnych. Autorzy ci nie potwierdzili pozytywnego wpływu radioterapii na odsetek 5-letnich przeżyć w raku endometrium w I stopniu klinicznego zaawansowania, natomiast zaobserwowali 4-krotnie wyższe ryzyko powikłań po leczeniu promieniami<sup>(31,32)</sup>. Dane te przemawiają przeciwko rutynowemu stosowaniu radioterapii uzupełniającej. W przypadku wznów miejscowych jako leczenie uzupełniające Podratz i wsp. oraz Straughn i wsp. wskazują jedynie brachyterapię<sup>(21,33)</sup>. Selvaggi i wsp.<sup>(34)</sup> usuwali średnio 14 węzłów miedniczych i postulują wykonywanie limfadenektomii ze względów prognostycznych, co jednak nie zwiększa czasu przeżycia chorych. We wnioskach badania ASTEC nie rekomenduje się usuwania węzłów chłonnych we wczesnych stadiach zaawansowania nowotworu. Podobnie wyniki uzyskali Zuurendonk i wsp.<sup>(35)</sup>, określając prawdopodobieństwo przerzutów do węzłów w przypadku młodych kobiet z pierwotnie niskim stopniem zaawansowania jako bliskie zeru. Jednak przypisanie nowotworowi niskiego potencjału złośliwości jest dosyć ryzykowne. W badaniu Frumovitz i wsp.<sup>(20)</sup> w przypadku nowotworów przedoperacyjnie zaliczonych do raków o niskim stopniu złośliwości po zastosowaniu poszerzonego protokołu chirurgicznego 15% zostało zakwalifikowanych do wyższego stopnia zaawansowania FIGO – okazało się, że pierwotna

patients and providing that at least 10 nodes are excised. Forde *et al.* in a study concerning quality of endometrial cancer treatment have drawn similar conclusions, emphasizing mainly the need of comprehensive and precise definition of systemic pelvic and periaortic lymphadenectomy and the importance of training of gynecologists oncologists and pathologists studying surgical specimens<sup>(30)</sup>. Conclusions from the ASTEC trial include justification for lymphadenectomy only in cases with a less favorable prognosis. Comparison of study groups revealed that use of radiotherapy depends on other indications qualifying patients to intermediate- or high-risk groups, e.g. poor differentiation grade, non-endometrioid histological type, papilloma-like proliferation, tumor size and expansion beyond uterine body. Lymph node metastases are only one out of a multitude, non-obligatory parameters affecting implementation of adjuvant therapy. Such a line of action is also recommended by Mariani *et al.*, and by Creutzberg *et al.* in the randomized PORTEC trial, which showed lack of clinical benefit in using radiotherapy in clinical stages I and II, as well as lack of need to obtain information about lymph node status. These authors did not confirm a positive effect of radiotherapy on 5-year survival rate in FIGO stage I endometrial cancer, while there was a 4-fold increase of complication rate after irradiation<sup>(31,32)</sup>. These data speak against a routine use of adjuvant radiotherapy. In the case of local recurrence, Podratz *et al.* and Straughn *et al.* suggest brachytherapy as the only adjuvant treatment<sup>(21,33)</sup>. Selvaggi *et al.*<sup>(34)</sup> removed a mean of 14 pelvic lymph nodes and postulate lymphadenectomy for prognostic reasons only, which did not improve the patients' survival rates. Conclusions of the ASTEC trial do not recommend lymphadenectomy in early clinical stages. Similar results were obtained by Zuurendonk *et al.*<sup>(35)</sup>, defining probability of metastases to lymph nodes in young women with primary early-stage disease as close to zero. However, attribution of low malignancy potential to a particular tumor case is rather risky. In the study by Frumovitz *et al.*<sup>(20)</sup>, among tumors qualified before surgery as low-grade, 15% had to be re-staged to a higher FIGO stage after extended surgical protocol – it turned out that initial assessment of tumor differentiation grade was imprecise. Similar results were obtained by Boren *et al.*<sup>(16)</sup> assessing patients with tumors initially limited to uterine body with those with invasion of the uterine cervix. They found metastases in pelvic lymph nodes in 17% and 29%, respectively and in periaortic nodes – in 8% and 17%, respectively. These results indicate that pelvic lymphadenectomy should be mandatory in this cancer type if staging is to be reliable, even in spite of lack of evidence as to improved survival after such a procedure.

#### PERIAORTIC LYMPHADENECTOMY

It is estimated that metastases to periaortic lymph nodes are present in 2–10%, and to pelvic nodes – in 50%<sup>(36,37)</sup>

ocena stopnia zróżnicowania nowotworu była nieprecyzyjna. Podobne rezultaty uzyskali Boren i wsp.<sup>(16)</sup> Porównując pacjentki z rakiem pierwotnie ograniczonym do trzonu macicy z grupą, w której zajęta była szyjka macicy, stwierdzili przerzuty w węzłach chłonnych miednicy odpowiednio u 17% i 29%, a w węzłach okołoaortalnych u 8% i 17%. Wyniki te świadczą o tym, że węzły chłonne miednicy w tym raku należy usuwać obligatoryjnie, aby uzyskać prawidłową ocenę stopnia zaawansowania klinicznego, pomimo braku dowodów na zwiększenie przeżywalności po takim zabiegu.

### LIMFADENEKTOMIA OKOŁOAORTALNA

Szacuje się, że przerzuty w węzłach okołoaortalnych występują u 2–10%, zaś przerzuty do węzłów miednicy u 50%<sup>(36,37)</sup>. W badaniu Abu-Rustuma i wsp.<sup>(38)</sup> izolowane przerzuty do węzłów okołoaortalnych zidentyfikowano jedynie w 1% przypadków. W japońskim badaniu SEPAL<sup>(5)</sup> na dużej grupie pacjentek przerzuty do węzłów chłonnych miednicy i okołoaortalnych stwierdzono u 18% leczonych kobiet, jednocześnie wydzielając grupę średniego i dużego ryzyka – 29% pacjentek. W badaniu wykazano korzystny wpływ systemowej limfadenektomii miedniczej oraz okołoaortalnej. W projekcie brały udział dwie wysoko wyspecjalizowane jednostki onkologiczne, w których jakość zabiegów była kontrolowana, a limfadenektomia bardzo precyzyjna. We wnioskach odniesiono się do badania ASTEC i stwierdzono, że nie było tak dokładnych wytycznych co do zakresu i jakości limfadenektomii. Również Turan i wsp.<sup>(39)</sup> postulują, aby zakres limfadenektomii w raku endometrium sięgał do żyły nerkowej lewej. Smith i wsp.<sup>(40)</sup> stwierdzają, że największy wpływ na korzyści w przypadku limfadenektomii ma jakość wykonywanego zabiegu. Z kolei w japońskim badaniu Ueda i wsp.<sup>(41)</sup> nie potwierdzili korzyści terapeutycznych oraz prognostycznych limfadenektomii okołoaortalnej w bardzo zaawansowanych nowotworach. Podane wyniki świadczą o konieczności przeprowadzania operacji w wysoko wyspecjalizowanych ośrodkach onkologicznych, gdzie jakość zabiegów chirurgicznych jest poddawana stałej i rzetelnej ocenie.

### WYKORZYSTANIE TECHNIKI WĘZŁA WARTOWNIKA

Zastosowanie techniki węzła wartowniczego w przypadku raka endometrium jest skomplikowane. Procedura mapowania układu chłonnego następuje z trudnością, a sposób podania znacznika wiąże się ze sposobem przerzutowania raka endometrium. Stosuje się kilka dróg podania znacznika – histeroskopowo lub śródoperacyjnie podsurowicówkowo<sup>(42–44)</sup>. Podając znacznik podsurowicówkowo, Frumovitz i wsp. nie uzyskali zadowalających wyników<sup>(45)</sup>. Coraz więcej zwolenników ma podawanie znacznika podśluzówkowo pod kontrolą histeroskopu,

of the cases. In the study by Abu-Rustuma *et al.*<sup>(38)</sup>, isolated periaortic nodal metastases were identified in 1% only. In the Japanese SEPAL trial<sup>(5)</sup> on a large group of patients, metastases to pelvic and periaortic lymph nodes were seen in 18% of women, although an intermediate- and high-risk group has been identified, where corresponding value rose to 29%. This study documented a beneficial effect of systemic pelvic and periaortic lymphadenectomy. The project recruited two highly specialized oncologic centers with controlled quality of surgical procedures and a very precise lymphadenectomy. In conclusion, the authors state that the ASTEC trial was flawed by lack of so precise guidelines concerning scope and quality of lymphadenectomy. Also Turan *et al.*<sup>(39)</sup> suggest that scope of lymphadenectomy in endometrial cancer should reach left renal vein. Smith *et al.*<sup>(40)</sup> state that the greatest impact on benefits associated with lymphadenectomy has quality of the procedure. On the other hand, Japanese trial by Ueda *et al.*<sup>(41)</sup> did not confirm therapeutic and prognostic benefits of periaortic lymphadenectomy in far-advanced cases. Presented results indicate that such procedures should be performed in specialized oncologic centers, where quality surgery is subject to continuous and reliable control.

### ROLE OF SENTINEL NODE TECHNIQUE

Use of sentinel node technique in the case of endometrial cancer is rather complicated. Procedure of mapping the lymphatic system is fraught with problems, while technique of marker application is associated with mechanism of spread of endometrial cancer. Several routes of application are currently used: hysteroscopic or subserous during surgery<sup>(42–44)</sup>. Using the subserous route, Frumovitz *et al.* did not obtain satisfactory results<sup>(45)</sup>. Increasingly popular becomes the submucosal hysteroscopic route, although the mere application technique needs standardization<sup>(46)</sup>. Also, assessment of further management and role of micrometastases in the setting of sentinel node are still ambiguous<sup>(47)</sup>. Large multicenter trial SENTI-ENDO<sup>(44)</sup> is currently underway, with the primary goal to assess applicability of sentinel node technique in patients at low risk of primary diagnosis of endometrial cancer, which should significantly reduce the scope of surgery and aid in planning the most appropriate therapy.

### SUMMATION

In most authors' opinion, the decision about extending the scope of surgery to pelvic and periaortic lymphadenectomy is based on such factors as moderate and low histological differentiation grade (G2, G3), tumor size > 2 cm, other than endometrioid histological type, infiltration of myometrium of over > 50%, estrogen-independent tumor and papillomatous and solid tumor types.

niemniej technika podania wymaga standaryzacji<sup>(46)</sup>. Niejednoznaczna jest również ocena dalszego postępowania i roli mikroprzerzutów w przypadku węzła wartowniczego<sup>(47)</sup>. Obecnie prowadzone jest duże międzyośrodkowe badanie SENTI-ENDO<sup>(44)</sup>, którego głównym celem jest ocena możliwości zastosowania techniki węzła wartowniczego w przypadku niskiego ryzyka pierwotnego rozpoznania raka endometrium, co powinno ograniczyć zakres zabiegu chirurgicznego i pomóc zaplanować prawidłową terapię.

## PODSUMOWANIE

Według większości autorów decyzja o poszerzeniu zabiegu o limfadenektomię miedniczą oraz okołoaortalną zależy od takich wskazań, jak średnie i niskie zróżnicowanie nowotworu (G2, G3), wielkość guza > 2 cm, inne niż endometrioidalny typy histologiczne, nacieki mięśnia macicy > 50%, nowotwór estrogenoniezależny, brodawczakowaty i lity. Dane tego typu trudno uzyskać w trakcie zabiegu w badaniu śródoperacyjnym, dlatego część autorów uważa, że nie ma możliwości ograniczenia limfadenektomii tylko do tych przypadków. Według Creasmana i wsp.<sup>(14)</sup> w raku endometrium sklasyfikowanym pierwotnie jako I stopień zaawansowania klinicznego odsetek przerzutów do węzłów wynosi 9,6–11,8%, z kolei Frumovitz i wsp.<sup>(20)</sup> aż 15% pacjentek po ocenie chirurgicznej zakwalifikowały do wyższego stopnia zaawansowania FIGO. Zmiana podejścia do klasyfikacji raka endometrium była spowodowana jej niedokładnością, poszerzeniem wiedzy o biologii tego nowotworu oraz lepszym poznaniem dróg szerzenia się poza macicę<sup>(5,9)</sup>. Pomimo 25 lat obowiązywania klasyfikacji chirurgiczno-patologicznej FIGO 1988 oraz modyfikacji w 2009 roku usuwanie węzłów chłonnych, zwłaszcza węzłów okołoaortalnych, w przypadku raka endometrium nadal wzbudza kontrowersje. Problemem, na który wskazuje część autorów w przypadku poszerzonego wycięcia macicy wymagającego rozległej eksploracji przestrzeni zaotrzewnowej, pomimo pewnych jego korzyści, jest zwiększone ryzyko operacyjne, co staje się kolejnym argumentem przeciwko usuwaniu węzłów chłonnych. Chore z rakiem endometrium to najczęściej pacjentki starsze, otyłe, obciążone wieloma schorzeniami internistycznymi (cukrzyca, nadciśnienie tętnicze). Zdaniem niektórych badaczy<sup>(31)</sup> poszerzenie zabiegu o wycięcie węzłów chłonnych zwiększa ogólne ryzyko operacyjne – postulują oni wykonywanie jedynie biopsji podejrzanych makroskopowo węzłów chłonnych. Jednak śródoperacyjna ocena węzłów chłonnych rzadko koreluje z pooperacyjnym rozpoznaniem histopatologicznym<sup>(48)</sup>. Opracowany system oceny skrawków mrożonych w przypadku raka endometrium oparty na głębokości naciekania mięśnia, rozległości procesu nowotworowego oraz stopniu zajęcia naczyń jest zbyt mało precyzyjny, aby stwierdzić konieczność zastosowania terapii uzupełniającej, natomiast technika węzła wartownika jest na etapie

Such data are difficult to obtain during surgery by intraoperative examination, therefore most authors consider that limitation of lymphadenectomy to such cases only is unjustified. According to Creasman *et al.*<sup>(14)</sup>, endometrial cancer initially classified as FIGO stage I, the rate of lymph node metastases is 9.6–11.8%, while Frumovitz *et al.*<sup>(20)</sup> have had to re-stage to a higher grade as much as 15% of their patients after surgical evaluation. Change of approach to clinical classification of endometrial cancer resulted from lack of precision, better understanding of biology of this malignancy and routes of its extrauterine spread<sup>(5,9)</sup>. In spite of over 25 years of using the 1988 FIGO surgical-pathological classification system and its modification in 2009, excision of lymph nodes, mainly periaortic, in the setting of endometrial cancer is still a matter of much controversy. The issue highlighted by some authors in the case of expanded hysterectomy requiring extensive exploration of retroperitoneal space, in spite of its indisputable benefits, is an increased surgical risk, thus becoming another argument against lymphadenectomy. Endometrial cancer patients are most often obese and elderly women, burdened by multiple and severe medical problems (diabetes, arterial hypertension). Some investigators<sup>(31)</sup> consider that addition of lymphadenectomy to baseline surgery increases the overall surgical risk and suggest biopsy of suspicious-looking lymph nodes. However, intraoperative evaluation of lymph nodes rarely correlates with postoperative (final) histological diagnosis<sup>(48)</sup>. Currently used system of assessment of frozen sections in the case of endometrial cancer, based on analysis of depth of infiltration of muscle, extension of cancer and degree of infiltration of blood vessels, is not precise enough, so as to qualify patients to adjuvant therapy, while the sentinel node technique is still at the phase of development<sup>(42,46,47)</sup>. Large-scale studies indicate that expanded hysterectomy with lymphadenectomy, performed by an experienced surgeon, does not increase surgical risk<sup>(5,29)</sup>. An alternative for traditional expanded hysterectomy with lymphadenectomy is laparoscopic radical hysterectomy. This procedure is routinely performed in the French centers. Laparoscopic technique does not compromise effectiveness nor oncologic sterility, while final outcomes are similar to that obtained by traditional open surgery. Laparoscopic procedure is less invasive and less burdensome for the patient, but must be performed by an adequately experienced surgical team<sup>(49,50)</sup>. Surgical treatment of malignant tumors must be maximally effective, which mainly depends on improved detection of the disease at an early stage. A significant progress in correct qualification of patients to most appropriate surgical treatment in the case of endometrial cancer would be the ability to identify cancer metastases to the lymph nodes prior to or during surgery, followed by selective lymphadenectomy. Nevertheless, at present surgery remains the most effective way to detect metastatic cancer cells in the lymph nodes.

opracowywania<sup>(42,46,47)</sup>. Badania na dużych grupach pacjentek wskazują, że rozszerzone usunięcie macicy wraz z węzłami chłonnyymi, wykonywane przez doświadczonego operatora, nie zwiększa ryzyka operacyjnego<sup>(5,29)</sup>. Alternatywą dla tradycyjnego rozszerzonego usunięcia macicy wraz z węzłami chłonnyymi jest laparoskopowe radykalne usunięcie macicy. Takie postępowanie jest rutynowo przeprowadzane w ośrodkach francuskich. Operacja laparoskopowa nie zmniejsza skuteczności postępowania oraz sterylności onkologicznej, a wyniki leczenia są porównywalne z zabiegiem tradycyjnym. Zabieg laparoskopowy jest mniej inwazyjny oraz mniej obciążający dla pacjentki, jednak powinien być wykonywany przez doświadczony zespół operacyjny<sup>(49,50)</sup>. Leczenie operacyjne nowotworów musi być maksymalnie skuteczne, co zależy głównie od zwiększonej wykrywalności wczesnych postaci nowotworu. Dużym postępem w kwalifikowaniu do odpowiedniego postępowania operacyjnego w przypadku raka endometrium byłaby możliwość wykrywania przerzutów nowotworowych do węzłów chłonnych przed lub podczas zabiegu oraz następowo selektywna limfadenektomia. Niemniej jednak obecnie nie ma skuteczniejszej metody wykrycia przerzutów komórek nowotworowych do węzłów chłonnych niż operacyjna. Prawidłowa kwalifikacja do leczenia uzupełniającego wymaga oceny chirurgicznej stopnia zaawansowania nowotworu. Stan węzłów chłonnych miednicy oraz okołoaortalnych w przypadkach raka endometrium ma duże znaczenie w planowaniu leczenia uzupełniającego.

## PIŚMIENNICTWO: BIBLIOGRAPHY:

- Lewin S.N., Herzog T.J., Barrena Medel N.I. i wsp.: Comparative performance of the 2009 International Federation of Gynecology and Obstetrics' staging system for uterine corpus cancer. *Obstet. Gynecol.* 2010; 116: 1141–1149.
- Zaino R.J.: FIGO staging of endometrial adenocarcinoma: a critical review and proposal. *Int. J. Gynecol. Pathol.* 2009; 28: 1–9.
- Petru E., Lück H.J., Stuart G. i wsp.: Gynecologic Cancer Intergroup (GCI) proposals for changes of the current FIGO staging system. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2009; 143: 69–74.
- Zaino R.J.: Lymph-vascular space invasion in endometrial adenocarcinoma: confusion, confessions, and conclusions. *Gynecol. Oncol.* 2002; 87: 240–242.
- Todo Y., Kato H., Kaneuchi M. i wsp.: Survival effect of para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer (SEPAL study): a retrospective cohort analysis. *Lancet* 2010; 375: 1165–1172.
- Duncan K.A., Drinkwater K.J., Frost C. i wsp.: Staging cancer of the uterus: a national audit of MRI accuracy. *Clin. Radiol.* 2012; 67: 523–530.
- Beddy P., O'Neill A.C., Yamamoto A.K. i wsp.: FIGO staging system for endometrial cancer: added benefits of MR imaging. *Radiographics* 2012; 32: 241–254.
- Morrow C.P., Bundy B.N., Kurman R.J. i wsp.: Relationship between surgical-pathological risk factors and outcome in clinical stage I and II carcinoma of the endometrium: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol. Oncol.* 1991; 40: 55–65.
- Convery P.A., Cantrell L.A., Di Santo N. i wsp.: Retrospective review of an intraoperative algorithm to predict lymph node metastasis in low-grade endometrial adenocarcinoma. *Gynecol. Oncol.* 2011; 123: 65–70.
- Dowdy S.C., Borah B.J., Bakum-Gamez J.N. i wsp.: Prospective assessment of survival, morbidity, and cost associated with lymphadenectomy in low-risk endometrial cancer. *Gynecol. Oncol.* 2012; 127: 5–10.
- Kang S., Lee J.M., Lee J.K. i wsp.: How low is low enough? Evaluation of various risk-assessment models for lymph node metastasis in endometrial cancer: a Korean multicenter study. *J. Gynecol. Oncol.* 2012; 23: 251–256.
- Kang S., Kang W.D., Chung H.H. i wsp.: Preoperative identification of a low-risk group for lymph node metastasis in endometrial cancer: a Korean Gynecologic Oncology Group study. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30: 1329–1334.
- Kang S., Togo Y., Odagiri T. i wsp.: A low-risk group for lymph node metastasis is accurately identified by Korean gynecologic oncology group criteria in two Japanese cohorts with endometrial cancer. *Gynecol. Oncol.* 2013; 129: 33–37.
- Creasman W.T., Odicino F., Maisonneuve P. i wsp.: Carcinoma of the corpus uteri. FIGO Annual Report on the Results of Treatment in Gynaecological Cancer. *J. Epidemiol. Biostat.* 1998; 3: 35–61.
- Creasman W.T.: Endometrial cancer: incidence, prognostic factors, diagnosis, and treatment. *Semin. Oncol.* 1997; 24 (supl. 1): S1-140–S1-150.
- Boren T., Lea J., Kehoe S. i wsp.: Lymph node metastasis in endometrioid adenocarcinomas of the uterine corpus with occult cervical involvement. *Gynecol. Oncol.* 2012; 127: 43–46.
- Furberg A.S., Thune I.: Metabolic abnormalities (hypertension, hyperglycemia and overweight), lifestyle (high energy intake and physical inactivity) and endometrial cancer risk in a Norwegian cohort. *Int. J. Cancer* 2003; 104: 669–676.
- Weiderpass E., Persson I., Adami H.O. i wsp.: Body size in different periods of life, diabetes mellitus, hypertension, and risk of postmenopausal endometrial cancer (Sweden). *Cancer Causes Control* 2000; 11: 185–192.
- Nout R.A., Smit V.T., Putter H. i wsp.: PORTEC Study Group: Vaginal brachytherapy versus pelvic external beam radiotherapy for patients with endometrial cancer of high-intermediate risk (PORTEC-2): an open-label, non-inferiority, randomised trial. *Lancet* 2010; 375: 816–823.
- Frumovitz M., Singh D.K., Meyer L. i wsp.: Predictors of final histology in patients with endometrial cancer. *Gynecol. Oncol.* 2004; 95: 463–468.
- Podratz K.C., Mariani A., Webb M.J.: Staging and therapeutic value of lymphadenectomy in endometrial cancer. *Gynecol. Oncol.* 1998; 70: 163–164.
- Mohan D.S., Samuels M.A., Selim M.A. i wsp.: Long-term outcomes of therapeutic pelvic lymphadenectomy for stage I endometrial adenocarcinoma. *Gynecol. Oncol.* 1998; 70: 165–171.
- Bristow R.E., Zerbe M.J., Rosenshein N.B. i wsp.: Stage IVB endometrial carcinoma: the role of cytoreductive surgery and determinants of survival. *Gynecol. Oncol.* 2000; 78: 85–91.
- Soliman P.T., Frumovitz M., Spannuth W. i wsp.: Lymphadenectomy during endometrial cancer staging: practice patterns among gynecologic oncologists. *Gynecol. Oncol.* 2010; 119: 291–294.

25. Carriero C., Nappi L., Melilli G.A. i wsp.: Prognostic factors and selective use of vaginal hysterectomy in early stage endometrial carcinoma. *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* 1999; 20: 408–411.
26. Trimble E.L.: Saving the lymph nodes. *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* 2000; 21: 13–16.
27. Trimble E.L., Kosary C., Park R.C.: Lymph node sampling and survival in endometrial cancer. *Gynecol. Oncol.* 1998; 71: 340–343.
28. ASTEC study group; Kitchener H., Swart A.M., Qian Q. i wsp.: Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. *Lancet* 2009; 373: 125–136.
29. Kim H.S., Suh D.H., Kim M.K. i wsp.: Systematic lymphadenectomy for survival in patients with endometrial cancer: a meta-analysis. *Jpn. J. Clin. Oncol.* 2012; 42: 405–412.
30. Forde G.K., Carlson J.W., Downey G.O. i wsp.: A quality process study of lymph node evaluation in endometrial cancer. *Int. J. Gynecol. Pathol.* 2011; 30: 335–339.
31. Mariani A., Webb M.J., Keeney G.L. i wsp.: Low-risk corpus cancer: is lymphadenectomy or radiotherapy necessary? *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2000; 182: 1506–1519.
32. Creutzberg C.L., van Putten W.L.J., Koper P.C.M. i wsp.: Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma: multicentre randomised trial. PORTEC Study Group. *Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma.* *Lancet* 2000; 355: 1404–1411.
33. Straughn J.M., Kleinberg M.J., Leath C.A. i wsp.: Conservative management of endometrial carcinoma with myometrial invasion after surgical staging. *Gynecol. Oncol.* 2001; 80: 275–279.
34. Selvaggi L., Loizzi V., Lorusso M. i wsp.: Lymphadenectomy versus no lymphadenectomy in endometrial carcinoma: a retrospective analysis of 410 patients. *J. Gynecol. Surg.* 2010; 26: 93–98.
35. Zuurendonk L.D., Smit R.A., Mol B.W.J. i wsp.: Routine pelvic lymphadenectomy in apparently early stage endometrial cancer. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2006; 32: 450–454.
36. Dowdy S.C., Mariani A.: Lymphadenectomy in endometrial cancer: when, not if. *Lancet* 2010; 375: 1138–1140.
37. Yokoyama Y., Maruyama H., Sato S., Saito Y.: Indispensability of pelvic and paraaortic lymphadenectomy in endometrial cancers. *Gynecol. Oncol.* 1997; 64: 411–417.
38. Abu-Rustum N.R., Gomez J.D., Alektiar K.M. i wsp.: The incidence of isolated paraaortic nodal metastasis in surgically staged endometrial cancer patients with negative pelvic lymph nodes. *Gynecol. Oncol.* 2009; 115: 236–238.
39. Turan T., Hizli D., Sarici S. i wsp.: Is it possible to predict para-aortic lymph node metastasis in endometrial cancer. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2011; 158: 274–279.
40. Smith D.C., Macdonald O.K., Lee C.M., Gaffney D.K.: Survival impact of lymph node dissection in endometrial adenocarcinoma: a surveillance, epidemiology, and end results analysis. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2008; 18: 255–261.
41. Ueda Y., Okazawa M., Enomoto T. i wsp.: Dissection of unsuspected para-aortic lymph nodes does not improve prognosis of advanced endometrial carcinoma with intra- or extra-abdominal metastasis. *Anticancer Res.* 2011; 31: 4513–4517.
42. Pityński K., Basta A., Oplawski M. i wsp.: Znakowanie węzłów limfatycznych i poszukiwanie węzła wartowniczego w raku szyjki macicy, raku endometrium i raku sromu. *Ginekol. Pol.* 2003; 74: 830–835.
43. Kuehn T., Krienberg R.: Sentinel node mapping in gynecologic malignancies. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2000; 264: 113–115.
44. Ballester M., Dubernard G., Lécuru F. i wsp.: Detection rate and diagnostic accuracy of sentinel-node biopsy in early stage endometrial cancer: a prospective multicentre study (SENTI-ENDO). *Lancet Oncol.* 2011; 12: 469–476.
45. Frumovitz M., Bodurka D.C., Broaddus R.R. i wsp.: Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in women with high-risk endometrial cancer. *Gynecol. Oncol.* 2007; 104: 100–103.
46. Delaloye J.F., Pampallona S., Chardonnens E. i wsp.: Intraoperative lymphatic mapping and sentinel node biopsy using hysteroscopy in patients with endometrial cancer. *Gynecol. Oncol.* 2007; 106: 89–93.
47. Delpech Y., Coutant C., Darai E., Barranger E.: Sentinel lymph node evaluation in endometrial cancer and the importance of micrometastases. *Surg. Oncol.* 2008; 17: 237–245.
48. Petersen R.W., Quinlivan J.A., Casper G.R., Nicklin J.L.: Endometrial adenocarcinoma – presenting pathology is a poor guide to surgical management. *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynecol.* 2000; 40: 191–194.
49. Eltabbakh G.H., Shamonki M.I., Moody J.M., Garafano L.L.: Hysterectomy for obese women with endometrial cancer: laparoscopy or laparotomy. *Gynecol. Oncol.* 2000; 78: 329–335.
50. Eltabbakh G.H., Shamonki M.I., Moody J.M., Garafano L.L.: Laparoscopy as the primary modality for the treatment of women with endometrial carcinoma. *Cancer* 2001; 91: 378–387.

## Szanowni Prenumeratory!

Uprzejmie przypominamy, że zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dn. 6 października 2004 roku w sprawie sposobów dopełnienia obowiązku doskonalenia zawodowego lekarzy i lekarzy dentystów prenumerata czasopisma „**Current Gynecologic Oncology**”

– indeksowanego w Index Copernicus – umożliwia doliczenie 5 punktów edukacyjnych do ewidencji doskonalenia zawodowego.

Podstawą weryfikacji jest dowód opłacenia prenumeraty lub zaświadczenie wydane przez Wydawcę.