

Медицински Университет – Плевен, Факултет по здравни грижи

Катедра „Акушерски грижи“

Клиника по Онкогинекология

Д-р Ангел Данчев Йорданов

Сентинелна лимфна биопсия при пациенти с ендометриален карцином

АВТОРЕФЕРАТ

на дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен

„доктор“

ПЛЕВЕН 2017

Медицински Университет – Плевен, Факултет по здравни грижи

Катедра „Акушерски грижи“

Клиника по Онкогинекология

Д-р Ангел Данчев Йорданов

Сентинелна лимфна биопсия при пациенти с ендометриален карцином

АВТОРЕФЕРАТ

на дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен

„доктор“

Научен ръководител:

Чл. -кор. проф. д-р Григор Ангелов Горчев, д.м.н.

Официални рецензенти:

ПЛЕВЕН 2017

Дисертационният труд е одобрен и насочен за защита от разширен катедрен съвет на катедра „Акушерски грижи“ , МУ – гр. Плевен.

Пациентките включени в проучването във връзка с дисертацията са оперирани и проследявани в клиника по Онкогинекология, МУ – гр. Плевен. Патохистологичните показатели са определяни в катедра „Патологоанатомия“ МУ – гр. Плевен.

Дисертационният труд съдържа 166 страници и е онагледен с 30 таблици, 21 цветни фигури и 6 снимки. Библиографията обхваща 306 литературни източника, от които на кирилица са 9 и 297 на латиница.

Защитата на дисертационния труд ще се проведе наот.....ч. в зала „Амброаз Паре“, ТЕЛЕЦ, МУ – гр. Плевен.

Материалите по защитата са предоставени на разположение на сайта на МУ – гр. Плевен – [www..mu-pleven.bg](http://www.mu-pleven.bg)

Съдържание:

Използвани съкращения

Въведение

Цел и задачи

Материал и методи

1. Изследвани групи пациентки с ЕК включени в проучването

2. Използвани методи

2.1. Хирургичен метод

2.1.1. Хирургия на матката

2.1.2. Хирургия на ЛВ

2.2. Хистопатологични методи

2.3. Методика за аплициране и детекция на СЛВ при пациенти с ЕК чрез използване на РV.

2.4. Статистически методи

Резултати, собствени проучвания и обсъждане

1. Основни характеристики на изследвания контингент

1.1. Разпределение на изследвания контингент според хистологичния вариант на тумора

1.2. Грейдинг на тумора

1.3. Миоетрална инвазия

1.4. Размер на тумора

1.5. Лимфоваскуларна инвазия

1.6. Рискови групи за лимфогенно метастазиране

1.7. Перитонеална цитология

2. Оперативно лечение

2.1. Обем оперативно лечение върху матката

2.2. Обем оперативно лечение върху лимфните възли

3. Оперативни усложнения

3.1. Интраоперативни усложнения

3.2. Ранни интраоперативни усложнения

3.3. Късни интраоперативни усложнения

4. Успеваемост при детекцията на СЛВ

5. Лимфен статус

6. Сентинелни лимфни възли и разпределение им по нива в малкия таз

10. Метастатични ЛВ

11. Анализ на факторите влияещи върху успеха на оцветяване

Изводи и заключения

Публикации във връзка с дисертационния труд

Използвани съкращения:

IB – Izosulfan blue

LVSИ – лимфоваскуларна инвазия

MI – миометрална инвазия

ЛВ – лимфни възли

ЛД – лимфна дисекция

ЛМ – лимфни метастази

ПАЛД – парааортална лимфна дисекция

ПАЛВ – парааортални лимфни възли

ПАЛМ – парааортални лимфни метастази

ПЛД – пелвична лимфна дисекция

ПЛВ - пелвични лимфни възли

ПЛМ - пелвични лимфни метастази

ЕК – ендометриален карцином

СЛВ – сентинелен лимфен възел

СЛБ – сентинелна лимфна биопсия

ТД – туморен диаметър

MSI - Микросателитна нестабилност

Въведение

Ракът на маточното тяло заема 8,6% от всички онкологични заболявания при жената и е на второ място след рака на млечната жлеза.

Честотата на ендометриалния карцином (ЕК) в България се повишава през последните години, като по данни на Националния Раков Регистър за 2013 година е 8.6%.

Новозаболелите са 1293, а около 300 жени умират всяка година. От новодиагностицираните болни около 70% са в I стадий. Прогнозата при тези болни за 5-годишна преживяемост е 85%.

ЕК засяга предимно жени между 50 и 70 години, но 1/3 от случаите са при по-млади пациенти и тази група непрекъснато расте. Поради свързаните с това заболяване коморбидитет, продължителното лечение и чести усложнения, тази туморна локализация се превръща в социален проблем. Невъзможността за скрининг, ниската здравна култура на българката и многото неясноти в лечебната тактика на това заболяване са причини за увеличаващите се рецидиви и смъртност (намаляване на 5-годишната чиста от рецидив и обща преживяемост), а от тук и до повишаващите се разходи за лечение.

Биопсията на сентинелен лимфен възел (СЛВ) е метод, даващ възможност чрез специално маркиране да бъдат открити и изследвани лимфни възли (ЛВ), които са първи по пътя на лимфното дрениране и метастазиране. Те се наричат сентинелни и дават информация за състоянието на целия лимфен басейн.

През последните 30 години идеята за СЛВ е най-бързо развиващата се в клиничната онкология. Според нея, чрез отстраняване и изследване на малък брой ЛВ е възможно да се предскаже наличието или отсъствието на туморна инвазия в регионалния лимфен басейн.

Основната цел на биопсията на СЛВ е да се установи състоянието на регионалния лимфен басейн при определени солидни тумори с лимфогенен метастатичен потенциал. По този начин с отстраняването само на тези ЛВ се избягва тоталната лимфна дисекция и нейните нежелани странични ефекти. Тази концепция доведе до тясно сътрудничество между различни специалисти – хирурзи, патологоанатоми, нуклеарни медици и други.

Броят на публикациите по тази тема непрекъснато расте като се представят различни вариации на методите на маркиране. Тепърва ще се изясни дали биопсията на СЛВ ще се превърне в стандартен диагностичен, терапевтичен и прогностичен метод или ще има значение само при определени заболявания.

За сентинелен лимфен възел (СЛВ) се приема ЛВ, който е първи по пътя на лимфното дрениране и метастазиране (може да е повече от 1). Издание на TNM от 2002 г дефинира СЛВ като първите който поемат оттичащата се лимфа от първичния тумор. За СЛВ в зависимост от използвания метод се смята всеки “горещ” – с отложен в него колоид или всеки оцветен в синьо. Някои автори включват и тези възли, които не са оцветени, но до тях води маркиран лимфен съд (възможно е възела да е блокиран от туморни клетки и затова да остане нецветен) и уголемени, суспектни възли в близост до маркиран в синьо такъв.

Идеята за СЛВ се гради на серийният транспорт и последователното ангажиране на ЛВ.

Принципите, върху които се базира тази идея са дадени от Munz et al:

1. Солидните тумори се дренират към един конкретен и предсказуем лимфен басейн.
2. ЛВ метастазират по определен последователен начин.
3. СЛВ са първите до които достига лимфния дренаж от първичния тумор.
4. СЛВ първи метастазират.
5. Ако СЛВ не е метастатичен и последващите няма да са.
6. Ако СЛВ е метастатичен последващите може да са или да не са с метастази.
7. Ако СЛВ е метастатичен и последващите постепенно ще метастазират.

Начини на маркиране и агенти ползвани за това

Съществуват два метода за детекция на СЛВ в зависимост от използвания маркиращ агент, които могат да се използват по отделно или комбинирано: инжектиране на оцветител и инжектиране на радиоактивен колоид – Тс99m или друг носител. Проникването и предвижването на оцветителите става пасивно, а на радиофармацевтика активно (пиноцитоза) поради размера на частиците на агентите.

Цел и задачи

Цел: Да проучим възможността за детекция на СЛВ чрез използване маркиращо вещество Patent blue V (PV) при пациенти с хистологично доказан ЕК, на които е извършено оперативно лечение – тотална хистеректомия с тазова лимфна дисекция.

Задачи:

1. Да устраним прогностичните фактори при ЕК, влиянието им върху успеваемостта на методиката с оцветител за детекция на СЛВ и да ги оценим количествено.
2. Да изясним анатомо-топографското лимфно метастазиране и оцветяване по нива и локализация при ЕК – в ПЛВ и ПАЛВ.
3. Да представим стандартното хирургично лечение към матката и ЛВ при ЕК и честотата на свързаните с това интра- и постоперативни усложнения.
4. Да оценим валидността на прилагания тест в количествен аспект чрез следните критерии: чувствителност, специфичност, отрицателна и положителна предиктивна стойност.
5. Да се представят и оценят наблюдаваните от нас усложнения при използване на този метод за детекция на СЛВ.
6. Да се оцени ефекта на този метод за детекция на СЛВ, върху количественото намаляване на усложненията от излишна ЛД.
7. Да се определи групата от пациентки с ЕК подходящи да бъдат подложени на този метод за детекция на СЛВ.

Материал и методи

1. Изследвани групи пациентки с ЕК включени в проучването

Изследваният патологичен контингент включва 70 болни с ендометриален карцином, диагностицирани, лекувани и проследени в Клиника по Онкогинекология към УМБАЛ ”Д-р Георги Странски” за периода 2012 – 2016 г. Включващите критерии са: диагноза ЕК, предоперативно стадиране I-ви стадий по FIGO, писмено дадено информирано съгласие за

участие в проучването. Изключващи критерии са: липса на съгласие, анамнестични данни за алергия и общо състояние непозволяващо извървяването на тазова лимфна дисекция.

При всички пациенти диагнозата е поставена след пробно абразио. Средната възраст на пациентките е 60.87 ± 8.67 години в диапазона от 36 до 77 години. Всички случаи са проучени проспективно.

Предоперативното стадиране на болните е извършено след оглед със спекулум, бимануално туше и ултразвуков преглед от онкогинеколог работещ в клиниката. Изключени са всички случаи, които са били суспектни за авансирало заболяване.

Подготовката за оперативно лечение на тези пациенти включва рутинно следните изследвания – пълна кръвна картина, биохимия, урина, рентгенография на бял дроб, ултразвуков преглед на абдомен и малък таз.

На включените пациенти е осъществена пред- или интраоперативна методика за детекция на СЛВ с оцветяване с PV и е извършена различна по обем оперативна интервенция върху матката и тазовите лимфни възли.

2. Използвани методи

2.1. Хирургичен метод

Оперативната интервенция, извършвана при пациенти с ЕК може да се раздели на хирургия на матката и хирургия на лимфните възли. Обема и на двете части се определя от общото състояние на пациента, стадия на заболяването и редица патологоанатомични критерии. Ето защо, лечебният подход при болни с това заболяване трябва да бъде строго индивидуален. Освен това съществуват и различни достъпи за извършването на тази процедура – класически (отворен), лапароскопски и роботизиран. В групата от 70 пациенти, включени в това проучване – 40 са били оперирани с отворен достъп и 30 с роботизирана система Da Vinci S.

При 65 пациенти е извършена тотална хистеректомия клас I и при 5 радикална хистеректомия клас II.

Извършена е и различна по обем лимфна дисекция – биопсия, подвенозна или тотална тазова, което се е определяло от риска за лимфогенно метастазирание при всеки пациент. В 37 случаи се извърши тотална ЛД, в 30 биопсия или подвенозна ЛД и в 3 не беше извършена.

Биопсия от ЛВ се извърши при пациентите с нисък риск за ЛМ . При тях се отстраниха СЛВ, ако такива бяха маркирани.

Подвенозна лимфна дисекция се извърши при пациенти, определени като рискови за интраоперативни усложнения и среднорискови за ЛМ и се отстраниха освен СЛВ без значение на кое ниво и външните илиачни ЛВ.

При всички останали пациенти бе извършена тотална тазова ЛД.

2.2. Хистопатологични методи

Хистологично изследване на оперативните препарати

Хистологичното изследване на оперативните препарати е извършено от от опитни патологоанатоми от клиниката по патоанатомия към УМБАЛ „Д-р Георги Странски“. Отчитани са хистологичен суб тип на карцинома, грейдинг, степен на миометрална инвазия, LVSI, ЛМ (брой, ниво). Обработката на материалите и техниката на хистологично изследване се провежда по следния алгоритъм:

1. Фиксиране в 10%буфериран формалин.
2. Обработка на материала до парафиново блокче.
3. Рязане на срези с дебелина 3-4 микрона.
4. Депарафиниране за 10 мин. при обработка с 3 вида ксилол.
5. Рехидратация чрез преминаване на специмента от възходяща към нискодяща концентрация на спирт – 95, 80, 70 градуса.
6. Измиване на препаратите с течаща вода.
7. Подсушаване и измиване на препаратите с жемалаун за 5-10 мин.
8. Поставят се във вода за 15-20 мин.
9. Оцветяване с еозин за 1-2 мин.
10. Потапяне във вода.
11. Поставяне в 95 градуса спирт.
12. Съхнене.
13. Лакиране/включване под лента.

Поради естеството на проучването, не е използвано срочно хистологично изследване (геффрир) на СЛВ. На всички пациенти е взет перитонеален смив за цитологично изследване и е извършена различна по обем лимфна дисекция. Отстранените матка, аднекси и ЛВсе изпращат за трайно патоморфологично изследване.

2.3. Методика за аплициране и детекция на СЛВ при пациенти с ЕК чрез използване на РV.

На всички включени в проучването 70 пациенти с ЕК е извършено аплициране на Patent Blue V за маркиране и детекция на СЛВ. Интраоперативно се извърши детекция, дисекция и експресно хистопатологично изследване на оцветените в синьо ЛВ. Беше използвано на Patent Blue V на фирмата Buk Gulden Konstanz по 4 мл.

Първите 12 пациенти бяха маркирани по метод описан за първи път от Altgassen и сътрудници (22) през 2006 г.

Етапи на аплицирането на Patent Blue V и детекцията на СЛВ:

1. В операционната зала при присъствието на екип от акушер-гинеколог, анестезиолог-реаниматор, операционна и анестезиологична сестра пациентът се поставя на операционната маса.
2. След въвеждане в анестезията и дезинфекция на предна коремна стена същата се отваря с долна средна лапаротомия.
3. Взема се перитонеален смив за цитологично изследване, експлорира се абдоминалната кухина и се гарнират чревните бримки.
4. На 8 места субсерозно в матката (4 вентрално и 4 дорзално) се инжектират по 0.5 мл Patent Blue V като използваме спинална игла 80 мм, 23 G. Точните места на аплициране са вентрално – пред двата маточни рога и двустранно на нивото на плика весикоутерина и дорзално – зад двата маточни рога и на нивото на сакроутеринните лигаменти.
5. След 10 мин. се клампират маточните тръби, кръглите връзки и *ligg. ovariae proprium* и се отваря ретроперитонеалното тазово пространство.
6. Търсят се оцветени в синьо ЛВ и лимфни пътища и ако такива се намерят се отчитат като СЛВ и се дисецират отделно и изпращат за срочно хистопатологично изследване.
7. Извършва се различна по обем лимфна дисекция и хистеректомия в зависимост от общото състояние на пациента и индивидуалните патологоанатомични особености на тумора.

При останалите 58 пациенти оцветителя бе инжектиран в РVСУ.

Етапи на аплицирането на Patent Blue V и детекцията на СЛВ:

1. В операционната зала при присъствието на екип от акушер-гинеколог, анестезиолог-реаниматор, операционна и анестезиологична сестра пациента се поставя на операционната маса в гинекологично положение.

2. След въвеждане в анестезията и дезинфекция на външни полови органи се поставят предна и задна акушерска валви и с еднозъбец се захваща предна устна на маточната шийка.
3. Под визуален контрол на 3 и 9 часа в PVCU се инжектира по 2 мл Patent Blue V. Използваните инструменти се свалят по обратен ред.
4. Пациента стандартно се подготвя за оперативната интервенция.
5. Предна коремна стена се отваря с долна средна лапаротомия или се използва роботизиран достъп.
6. Взема се перитонеален смив за цитологично изследване, експлорира се абдоминалната кухина и се гарнират чревните бримки.
7. След 20 мин. се отваря ретроперитонеалното тазово пространство и се търсят оцветени в синьо ЛВ и лимфни пътища и ако такива се намерят се отчитат като СЛВ и се дисецират отделно и изпращат за срочно хистопатологично изследване.
8. Извършва се различна по обем лимфна дисекция и хистеректомия в зависимост от общото състояние на пациента и индивидуалните патологоанатомични особености на тумора.

2.4. Статистически методи

Данните са въведени и обработени със статистическия пакет IBM SPSS Statistics 23.0. За ниво на значимост, при което се отхвърля нулевата хипотеза бе прието $p < 0.05$.

Бяха приложени следните методи:

1. Дескриптивен анализ – в табличен вид е представено честотното разпределение на разглежданите признаци, разбити по групи на изследване.
2. Вариационен анализ – за оценка на характеристиките на централната тенденция и разсейване на данните.
3. Графичен анализ – за визуализация на получените резултати.
4. Алтернативен анализ – за сравняване на относителни дялове.
5. Точен тест на Фишер - за търсене на зависимост между две категорийни променливи.
6. Критерии за валидност на тестове.

Резултати, собствени проучвания и обсъждане

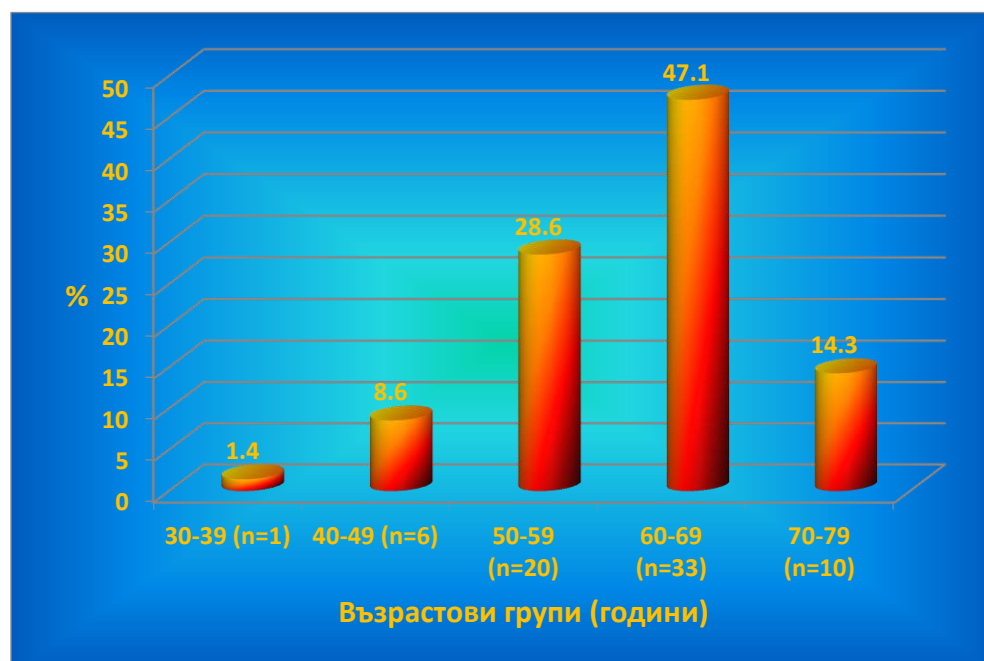
1. Основни характеристики на изследвания контингент

Изследваната група жени се състои от 70 жени с диагностициран ЕК, оперирани в УМБАЛ “Д-р Георгин Странски“ гр. Плевен за период от 5 години от 10.2013 до 08.2016 г. ЕК е втори по честота сред злокачествените заболявания при жената след рака на млечната жлеза.

Средната възраст на пациентките е 60.87 ± 8.67 години в диапазона от 36 до 77 години.

С най-голям относителен дял (47.1%) са болните от възрастова група 60-69 години, следвани от 50-59 години с 28.6%, а с най-малък – 30-39 години с 1.4% (фиг. 1).

Фигура 1: Разпределение на пациентките по възрастови групи



Прави впечатление увеличаване процента на болни във възрастовата група 50-59 години, което означава засягане на хора в трудоспособна възраст. Това се превръща в социален проблем. Същата тенденция се наблюдава и в групата над 70 години, която е свързана с придружаващи заболявания, постоперативни усложнения и затруднения с провеждане на последващото лечение.

Телесното тегло и индекса на телесна маса (ИТМ) имат определена роля в генезата на ЕК, особено тип I. Затлъстяването заедно с артериалната хипертозия и захарния диабет са рискови фактори за появата на ЕК и са обединени под термина *corpus cancer syndrome*.

Препациентите с наднормено тегло се наблюдават завишени стойности на естрогените, които се получават в резултат на периферна ароматизация.

В това проучване пациентите са разпределени според ИТМ по следния начин:

1. нормално тегло (ИТМ до 24.9) - 15,7%
2. наднормено тегло (ИТМ от 25 до 29.9) - 25,7%
3. затлъстяване(ИТМ над 30) -58,6%

Прави впечатление ниския процент пациенти с нормално телесно тегло. Това е тенденция, която се наблюдава в световен мащаб – затлъстяването е втората по честота причина за смъртност в САЩ. Все по-често пациентите с ЕК ще са с висока степен на обезитас и това ще доведе до съответните затруднения както в хирургичното лечение и посоперативно възстановяване, така и в последващото лечение. Доказано е, че при такива пациенти методите на мини инвазивната хирургия са за предпочитане пред отворената такава поради значително по-ниския процент на интра и постоперативни усложнения – увеличена кръвозагуба, дехисценция на оперативната рана, удължен болничен престой и следоперативно възстановяване.

В това проучване пациентите с нормално ИТМ са оперирани предимно с отворена хирургия като няма сигнификанта разлика в групите с аплициране на оцветителя в маточното тяло или маточната шийка, но са значимо повече от тези оперирани с роботизираната система. Трите метода на детекция не се различават сигнификантно по относителните дялове на пациентките с наднормено тегло, но при имащите затлъстяване изследваните методи се различават статистически достоверно по относителните дялове на детектирани пациентки, като сигнификантно най-висок (90%) е процентът при роботизираната хирургия, следван от групата с отворена хирургия и аплициране в маточната шийка с 46.4% и отворена хирургия с аплициране в маточното тяло с 8,3%.(фиг. 5 и табл. 1)

Фигура 2: Честотно разпределение на изследвания контингент по ИТМ и метод на детекция

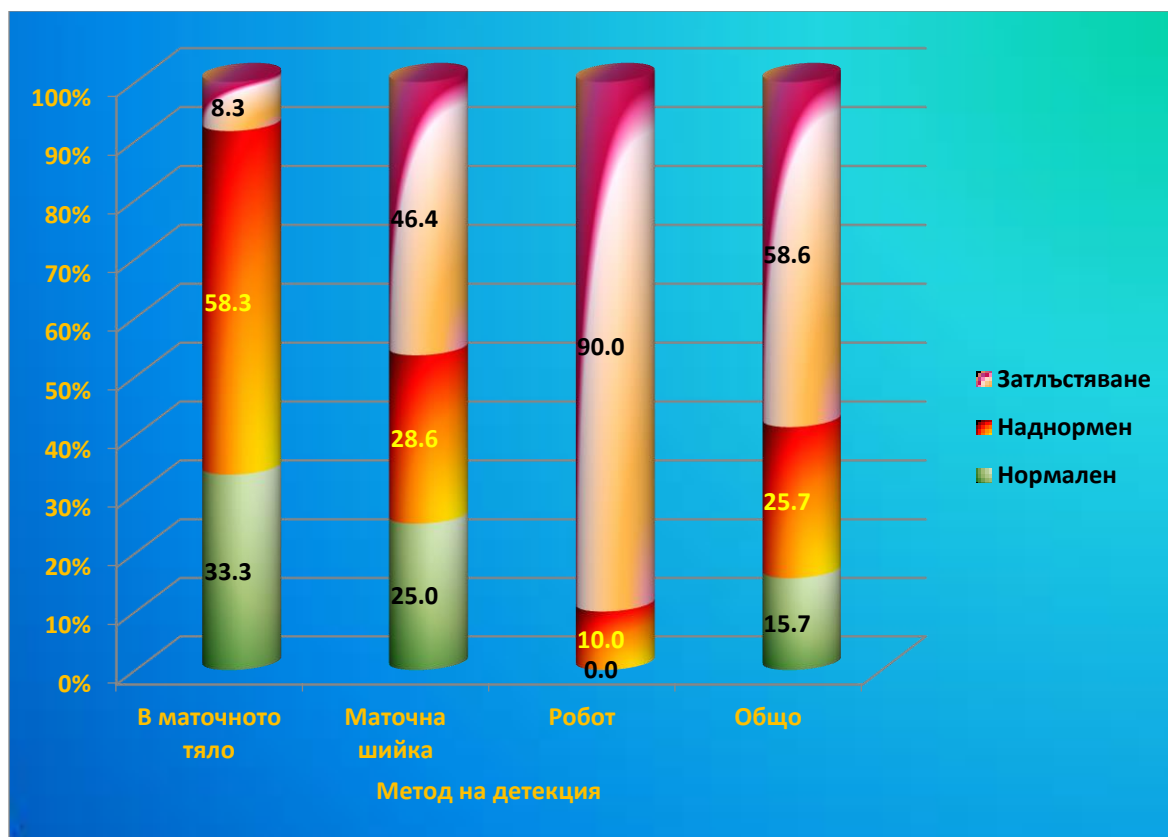


Таблица 1: Честотно разпределение на пациентките по метод за детекция и ИТМ

| ИТМ | Статистика | Метод за детекция | | | Общо |
|--------------|------------|-------------------|-------------------|-------------------|------|
| | | В маточното тяло | Маточна шийка | Робот | |
| Нормален | Брой | 4 | 7 | 0 | 11 |
| | % | 33,3 ^a | 25,0 ^a | 0 ^b | 15,7 |
| Наднормен | Брой | 7 | 8 | 3 | 18 |
| | % | 58,3 ^a | 28,6 ^a | 10,0 ^a | 25,7 |
| Затлъстяване | Брой | 1 | 13 | 27 | 41 |
| | % | 8,3 ^a | 46,4 ^b | 90,0 ^c | 58,6 |
| Общо | Брой | 12 | 28 | 30 | 70 |

% 100,0 100,0 100,0 100,0

* еднаквите букви по хоризонталите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p < 0,05$)

Тези данни се покриват с данните от световната литература, където роботизираната хирургия се превръща в стандарт на лечение на ЕК при пациенти с висок и особено при тези с екстремно висок ИТМ (над 40). Трябва да се има предвид, че някои автори съобщават, че високият ИТМ е рисков фактор за развитие на тип II ЕК. Това не се потвърждава в нашето проучване, но в него са включени ограничен брой пациенти.

1.1. Разпределение на изследвания контингент според хистологичния вариант на тумора

ЕК може да се среща в различни хистологични варианти като всеки един от тях се среща с различна честота, която според СЗО е:

1. Аденокарцином – папиларен вилогландуларен, секреторен, аденокарцином със сквамозна диферинциация. Честотата му е около 80%
2. Муцинозен – 5%
3. Серозен – 4%
4. Светлоклетъчен – под 5%
5. Плоскоклетъчен
6. Недиферинциран
7. Смесен

Различните подвидове ендометроиден аденокарцином нямат специфична разлика в протичането и прогнозата си (306) като изключение прави аденосквамозния рак, но там значение има диферинциацията на glandуларната компонента. Доказано е че, не-ендометроидните ЕК са с по-агресивно протичане, по-лоша прогноза и по-висока смъртност. Те представляват около 20% от всички случаи с това заболяване.

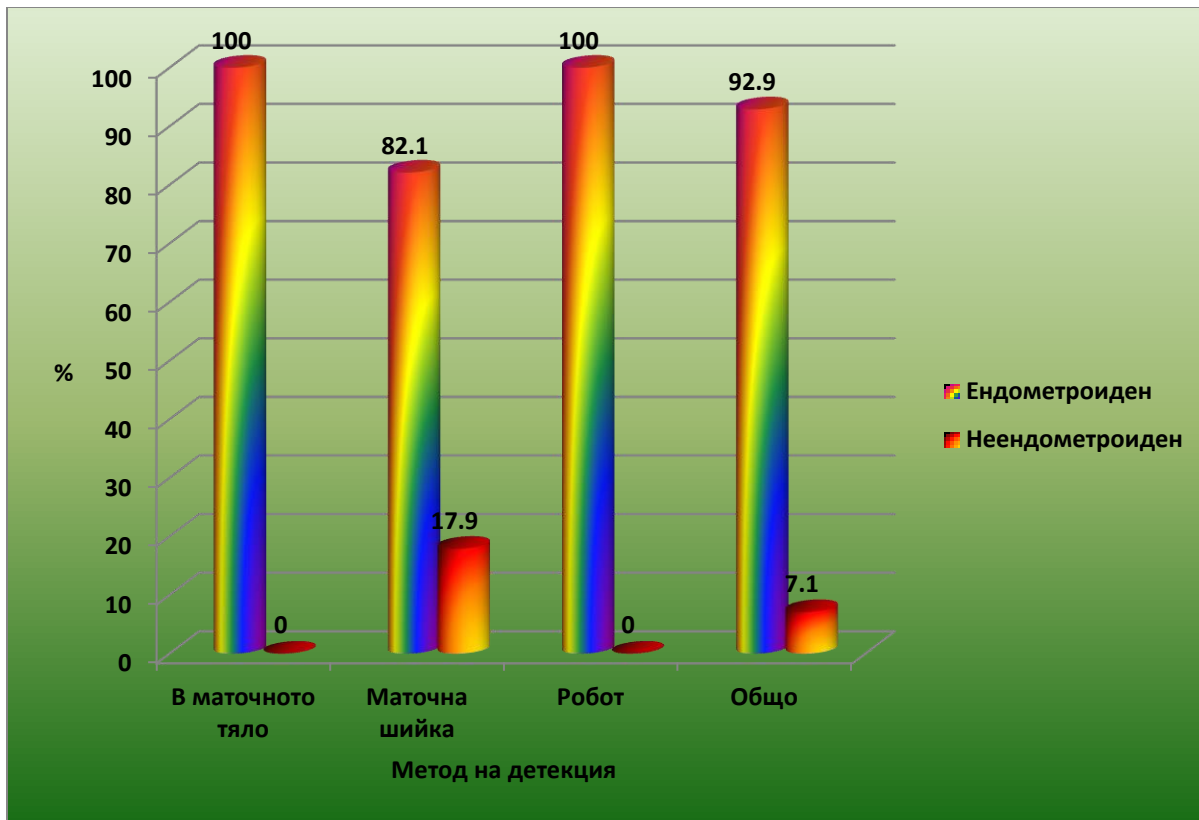
Включените в това проучване пациенти са с ендометроиден ЕК в 92,9% (65 жени). Не са разпределени по субтипове, тъй като не бе сметнато за клинично значимо. Само 5 случаи са с тип II ЕК (7.1%) - 2 светлоклетъчни и 3 серозни. (табл 2, фиг. 3,4)

Таблица 2: Честотно разпределение на пациентките по метод за детекция и хистологичен тип

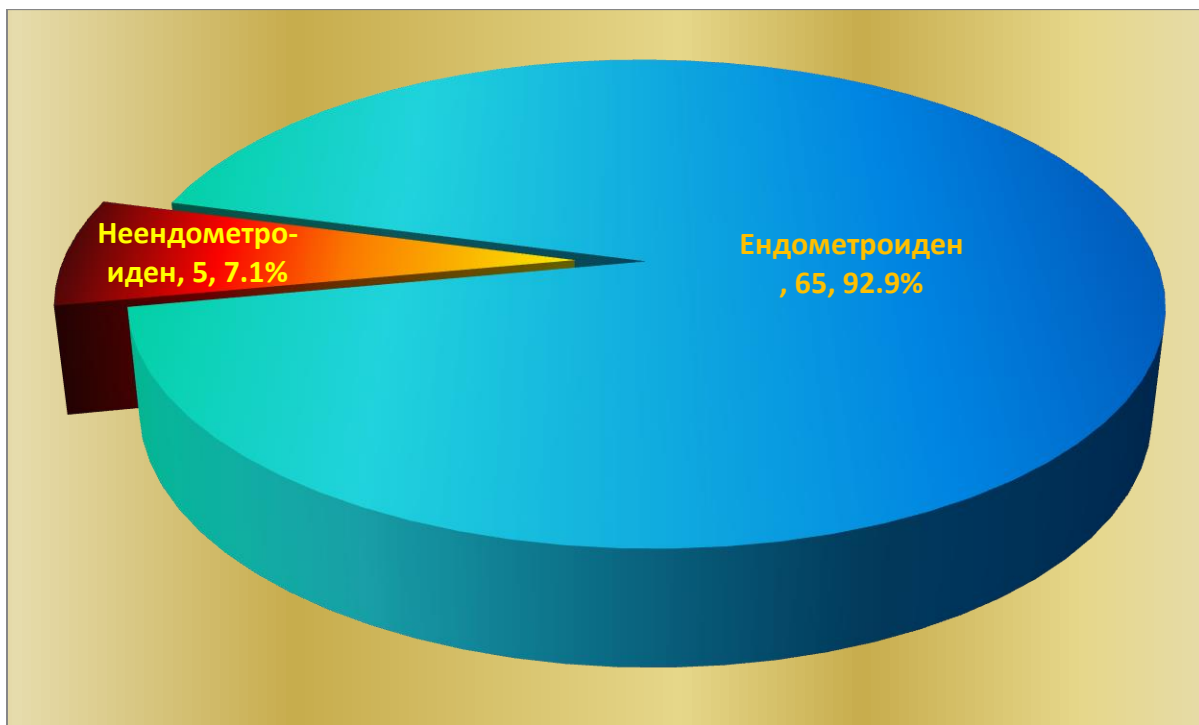
| Хистологичен тип | Статистика | Метод за детекция | | | Общо |
|------------------|------------|--------------------|-------------------|--------------------|-------|
| | | В маточното тяло | Маточна шийка | Робот | |
| Ендометриден | Брой | 12 | 23 | 30 | 65 |
| | % | 100,0 ^a | 82,1 ^b | 100,0 ^a | 92,9 |
| Неендометроиден | Брой | 0 | 5 | 0 | 5 |
| | % | 0 ^a | 17,9 ^b | 0 ^a | 7,1 |
| Общо | Брой | 12 | 28 | 30 | 70 |
| | % | 100,0 | 100,0 | 100,0 | 100,0 |

* еднаквите букви по хоризонталите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p < 0,05$)

Фигура 3: Честотно разпределение на изследвания контингент по хистологичен тип и метод за детекция



Фигура 4: Честотно разпределение на изследвания контингент по хистологичен тип



Серозният ЕК е най-агресивния хистологичен субтип на това заболяване. При него се наблюдават в около 50% от случаите рецидиви и пет годишната преживяемост е 18–27%. Също така е свързан с по-честа МІ и LVSI и интраабдоминално и далечно разпространение. Нашите резултати се покриват напълно със световните тенденции и това бе напълно очаквано. Поради очакваната по-лоша прогноза и по-големия обем оперативна интервенция (тотална тазова ЛД и оментектомия), тези 5 жени бяха оперирани с конвенционален (отворен) метод. Всички са в групата на които аплицирането на оцветителя е било извършено в маточната шийка. Общият брой на пациентите в тази група е 28 и тези с не-ендометриоден ЕК са 17.86%, което значи че, при този метод случаите на ендометриоден хистологичен тип са сигнификантно по-малко, а случаите на неендометриоден тумор са статистически значимо повече от тези на останалите два метода.

1.2. Грейдинг на тумора

Грейдингът при ЕК е от изключително значение за определяне обема на интраперативното и постоперативно лечение, прогнозата и преживяемостта. Така например пет годишната преживяемост за G1, G2 и G3 се променя по следния начин – 89%, 73% и 61%. Всички пациенти които са определени като тип II ЕК са класифицират като нискодиферинцирани. Поради значително по-лошото си протичане и прогноза, някои автори включват към този субтип и ендометриодния аденокарцином G3. Независимо се че тип II ЕК е само около 20 % от всички случаи той е отговорен за 40 % от смъртността при това заболяване.

В нашето проучване пациентите са разпределени по този показател както следва:

1. G1 (високодиферинцирани) – 51.4%
2. G2 (умеренодиферинцирани) – 31.4%
3. G3 (нискодиферинцирани) – 17.1%

Сигнификантна разлика между трите метода на детекция се наблюдават единствено при G1, който е със значимо по-висок процент при пациентите оперирани с роботизирана хирургия спрямо тези оперирани с методите на отворената хирургия и с аплициране на багрилото в маточната шийка, но не се различават от този при които аплицирането е извършено в маточното тяло.(таблица 3, фиг. 5 и 6)

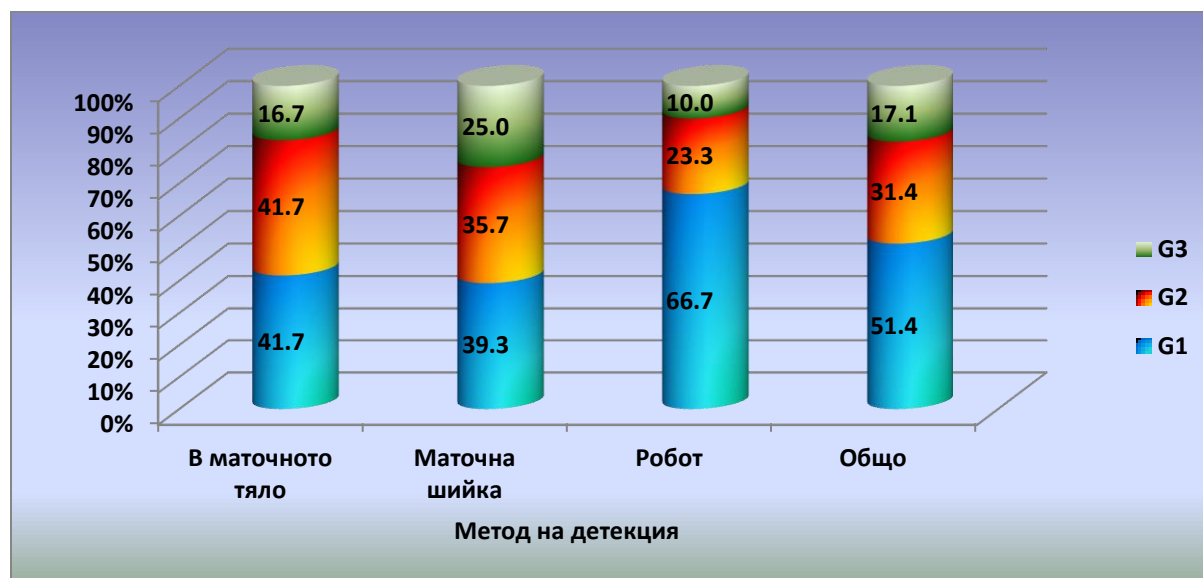
Таблица 3: Честотно разпределение на пациентките по метод за детекция и грейдинг

| Грейдинг | Статистика | Метод за детекция | | | Общо |
|----------|------------|-------------------|---------------|-------|------|
| | | В маточното тяло | Маточна шийка | Робот | |
| | | | | | |

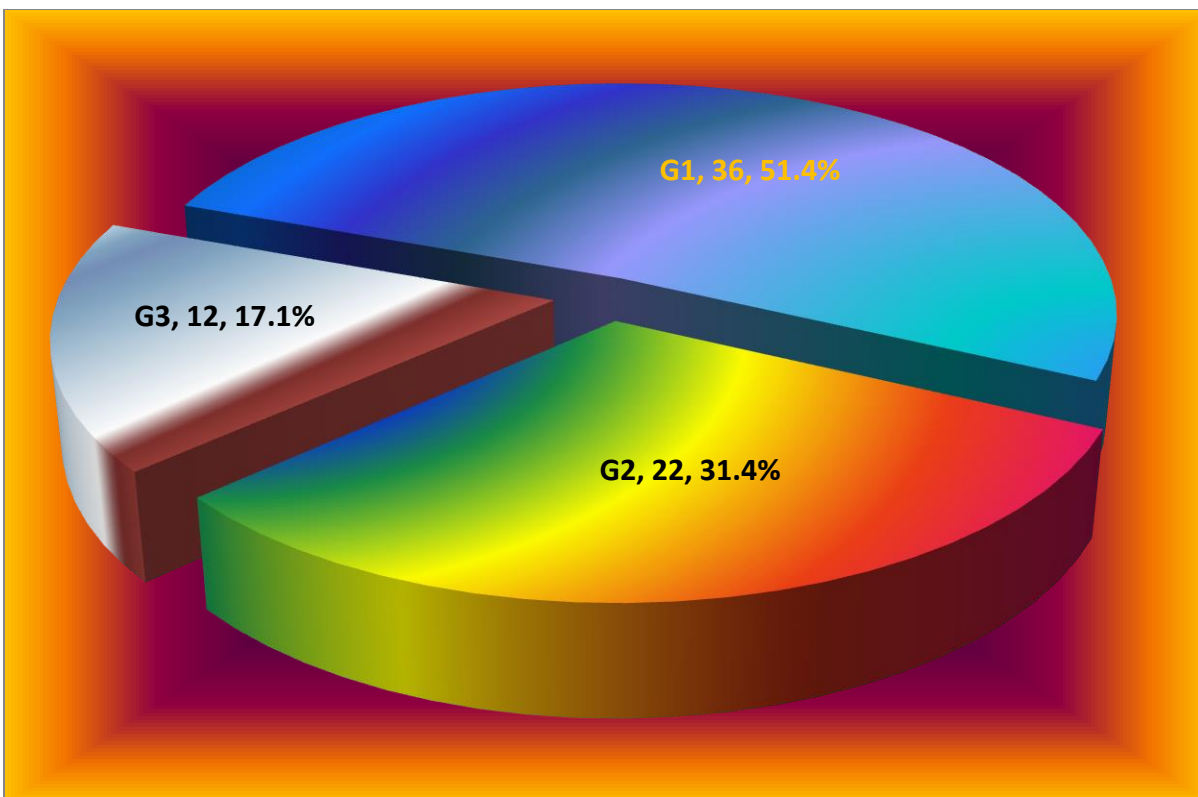
| | | | | | |
|------|------|--------------------|-------------------|--------------------|-------|
| G1 | Брой | 5 | 11 | 20 | 36 |
| | % | 41,7 ^{ac} | 39,3 ^a | 66,7 ^{bc} | 51,4 |
| G1 | Брой | 5 | 10 | 7 | 22 |
| | % | 41,7 ^a | 35,7 ^a | 23,3 ^a | 31,4 |
| G3 | Брой | 2 | 7 | 3 | 12 |
| | % | 16,7 ^a | 25,0 ^a | 10,0 ^a | 17,1 |
| Общо | Брой | 12 | 28 | 30 | 70 |
| | % | 100,0 | 100,0 | 100,0 | 100,0 |

* еднаквите букви по хоризонталите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p < 0,05$)

Фигура 5: Честотно разпределение на пациентките по метод за детекция и грейдинг



Фигура 6: Честотно разпределение на изследвания контингент по грейдинг



1.3. Миометрална инвазия

Миометралната инвазия е самостоятелен прогностичен фактор, като наличието на дълбока такава е свързана с лоша прогноза. В това проучване пациентите са разпределени по този показател както следва:

1. МІ до 50% - 63.8%
2. МІ над 50% - 36.2%

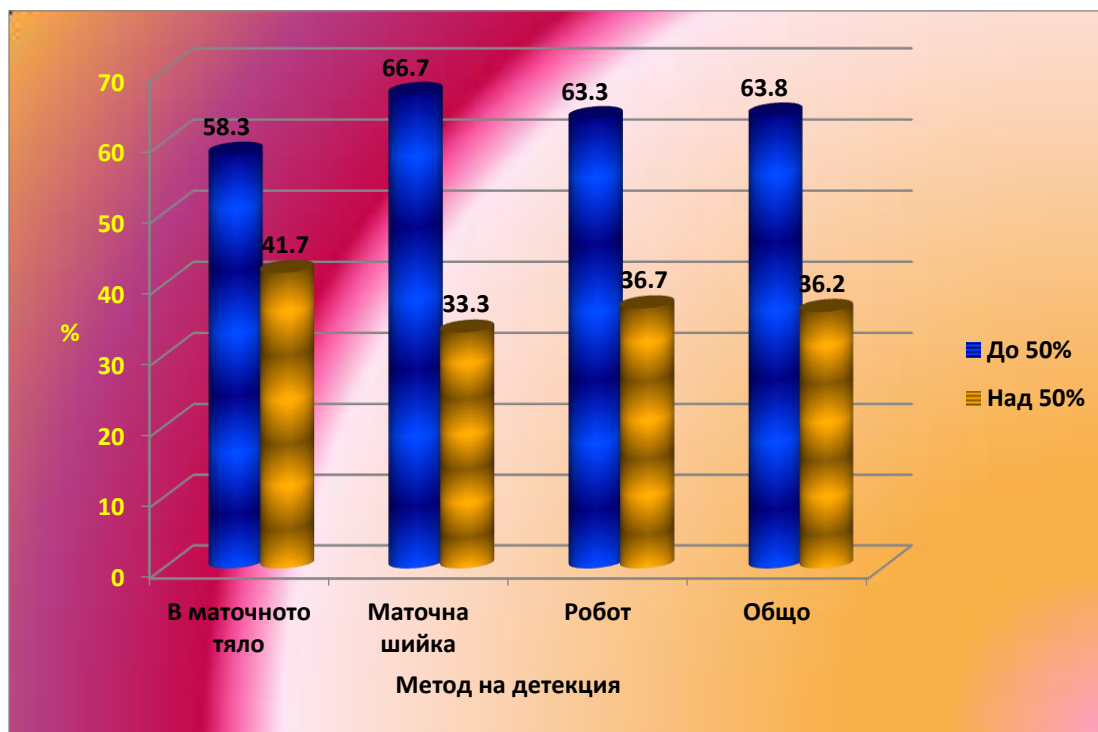
Не сме изваждали в отделна група пациентите с ангажиране само на ендометриума, тъй като сме се водили по последната класификация на FIGO от 2009 г., в която МІ разделя до и над 50%. Това е така, тъй като не е доказана статистически достоверна разлика в преживяемостта при жени без и такива с до 50% МІ. Изключение правят светлоклетъчния и серозния папиларен карцином, които имат метастатичен и рецидивиращ потенциал и без да са ангажирали миометриума. В нашето проучване от петте случаи с тип II ЕК само в един имаме МІ над 50%. И трите метода на детекция не се различават сигнификантно по относителните дялове на пациентките с двата вида миометрална инвазия (таблица 4, фиг. 7 и 8).

Таблица 4: Честотно разпределение на пациентките по метод за детекция и миоетрална инвазия

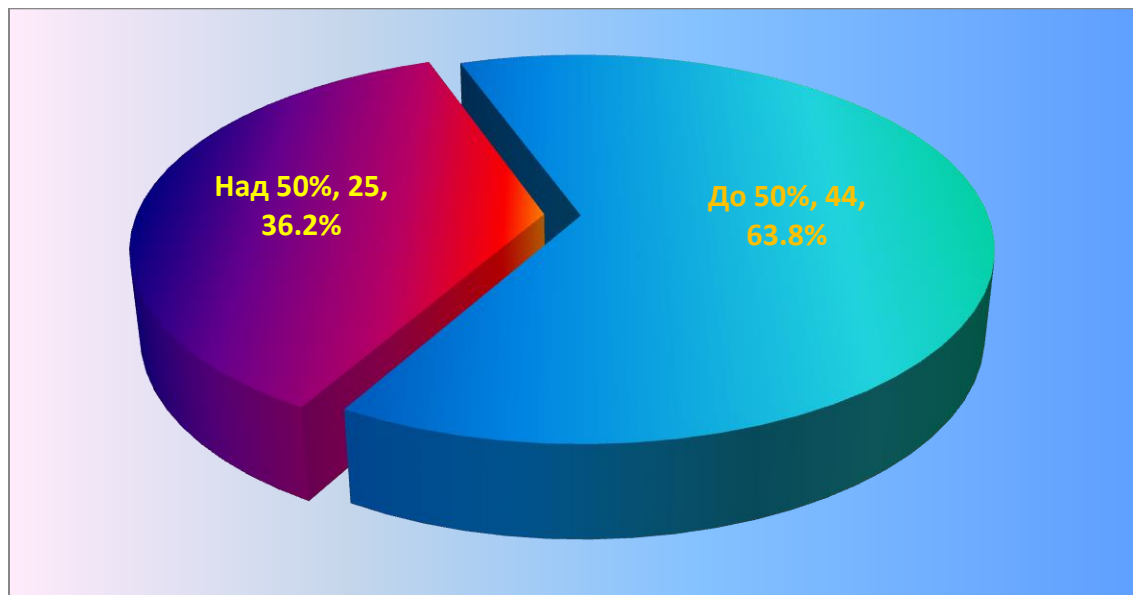
| Миоетрална инвазия | Статистика | Метод за детекция | | | Общо |
|--------------------|------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------|
| | | В маточното тяло | Маточна шийка | Робот | |
| До 50% | Брой | 7 | 18 | 19 | 44 |
| | % | 58,3 ^a | 66,7 ^a | 63,3 ^a | 63,8 |
| Над 50% | Брой | 5 | 9 | 11 | 25 |
| | % | 41,7 ^a | 33,3 ^a | 36,7 ^a | 36,2 |
| Общо | Брой | 12 | 27 | 30 | 69 |
| | % | 100,0 | 100,0 | 100,0 | 100,0 |

* еднаквите букви по хоризонталите означават липса на сигнификантна разлика ($p \geq 0,05$)

Фигура 7: Честотно разпределение на пациентките по метод за детекция и миоетрална инвазия



Фигура 8: Честотно разпределение на изследвания контингент по миоетрална инвазия (липсват данни за една от пациентките)



1.4. Размер на тумора

Установено е, че с увеличаване на туморният диаметър нараства и риска за лимфогенно метастазиране. Туморен диаметър до 2 см се приема за карцином с нисък метастатичен потенциал.

В това проучване е установено, че по-голямата част (60.3%) от пациентките имат размер на тумора над 2 см, а останалите (39.7%) – до 2 см. И трите метода на детекция не се различават сигнификантно по относителните дялове на пациентките с двата вида туморни размери (таблица 5, фиг. 9 и 10).

Таблица 5: Честотно разпределение на пациентките по метод за детекция и размер на т

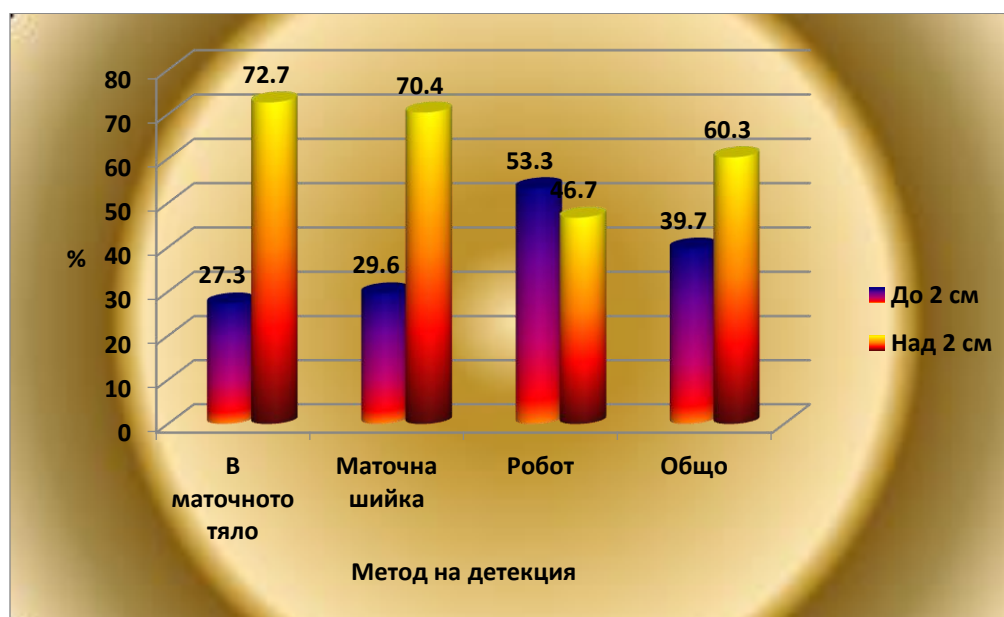
| Размер на тумора | Статистика | Метод за детекция | | | Общо |
|------------------|------------|-------------------|-------------------|-------------------|------|
| | | В маточното тяло | Маточна шийка | Робот | |
| До 2 см | Брой | 3 | 8 | 16 | 27 |
| | % | 27,3 ^a | 29,6 ^a | 53,3 ^a | 39,7 |

| | | | | | |
|----------|------|-------------------|-------------------|-------------------|-------|
| Над 2 см | Брой | 8 | 19 | 14 | 41 |
| | % | 72,7 ^a | 70,4 ^a | 46,7 ^a | 60,3 |
| Общо | Брой | 11 | 27 | 30 | 68 |
| | % | 100,0 | 100,0 | 100,0 | 100,0 |

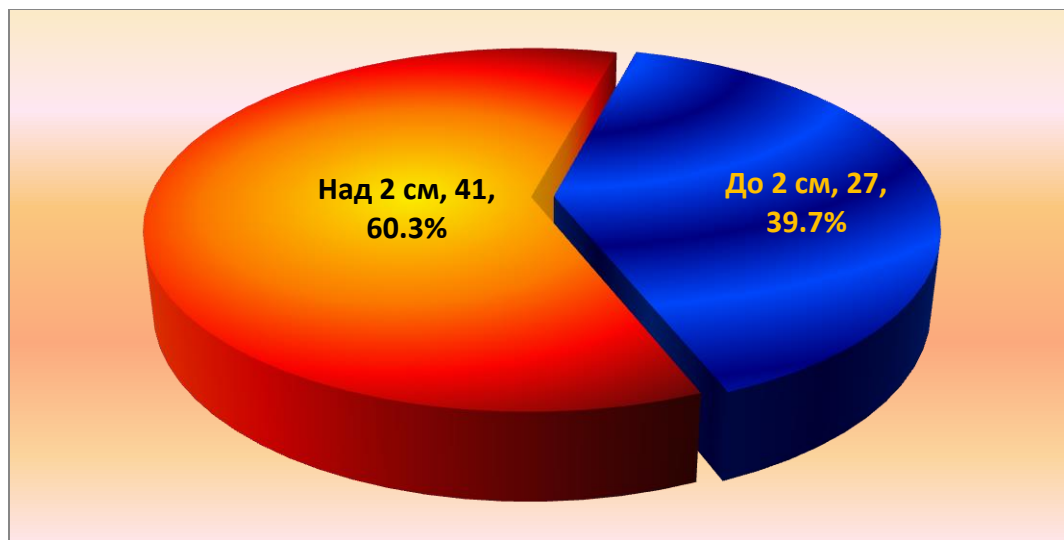
умора

* еднаквите букви по хоризонталите означават липса на сигнификантна разлика ($p \geq 0,05$)

Фигура 9: Честотно разпределение на пациентките по метод за детекция и размер на тумора



Фигура 10: Честотно разпределение на изследвания контингент по размер на тумора (липсват данни за две от пациентките)



1.5. Лимфоваскуларна инвазия

Лимфоваскуларния статус е самостоятелен прогностичен фактор за лимфогенно метастазиране. Пациенти, които са определени като нискорискови за ЛМ, но са с LVSI + имат по-висока честота на лимфогенно метастазиране отколкото бискорисковите, но с LVSI -.

В нашето прочувване 9 пациенти са съобщени с LVSI + (12.9%) като са разпределени по равно в трите групи по метод на аплициране на оцветителя. За останалите 61 няма информация (табл.6).

Таблица 6: Честотно разпределение на пациентките по метод за детекция и лимфоваскуларна инвазия

| Лимфо- васкуларна инвазия | Статис- тика | Метод за детекция | | | Общо |
|---------------------------------|-----------------|---------------------|------------------|-------|-------|
| | | В маточното тяло | Маточна шийка | Робот | |
| Отрицателна | Брой | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | % | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Положителна | Брой | 3 | 3 | 3 | 9 |
| | % | 100,0 | 100,0 | 100,0 | 100,0 |

| | | | | | |
|------|------|-------|-------|-------|-------|
| | Брой | 3 | 3 | 3 | 9 |
| Общо | % | 100,0 | 100,0 | 100,0 | 100,0 |

Трябва да се има предвид и, че в едно мултицентрично проучване е посочено следното: рискът за ЛМ е сходен при пациенти при които LVSI е (-) и когато изобщо не е посочен в патологоанатомичния доклад.

1.6 Рискови групи за лимфогенно метастазиране

Съществуват различни класификации разпределящи пациентите по рискови групи за лимфогенно метастазиране. В нашето проучване използвахме критериите на ESMO (Colombo et al, 2013), а именно:

1. Нисък риск: 1A G1-2, ендометроиден тип
2. Интермедиерен риск: 1A, G3 ендометроиден тип
1B G1-2 ендометроиден тип
3. Висок риск: 1B G3 ендометроиден аденокарцином

Всички не ендометроидни типове

Не използвахме ревизираната класификация от 2014 поради липса на информация от патологоанатомите за LVSI.

Пациентите се разпределят както следва:

1. нисък риск - 38 (54,3%)
2. интермедиерен риск – 23 (32,9%)
3. висок риск – 9 (12,9%)

Трите метода на детекция не се различават сигнификантно по относителните дялове на пациентките с трите вида риск, но най-ниския процент високорискови пациенти се пада на групата оперирана с роботизирана хирургия – 6.7% (таблица 7, фиг. 11 и 12).

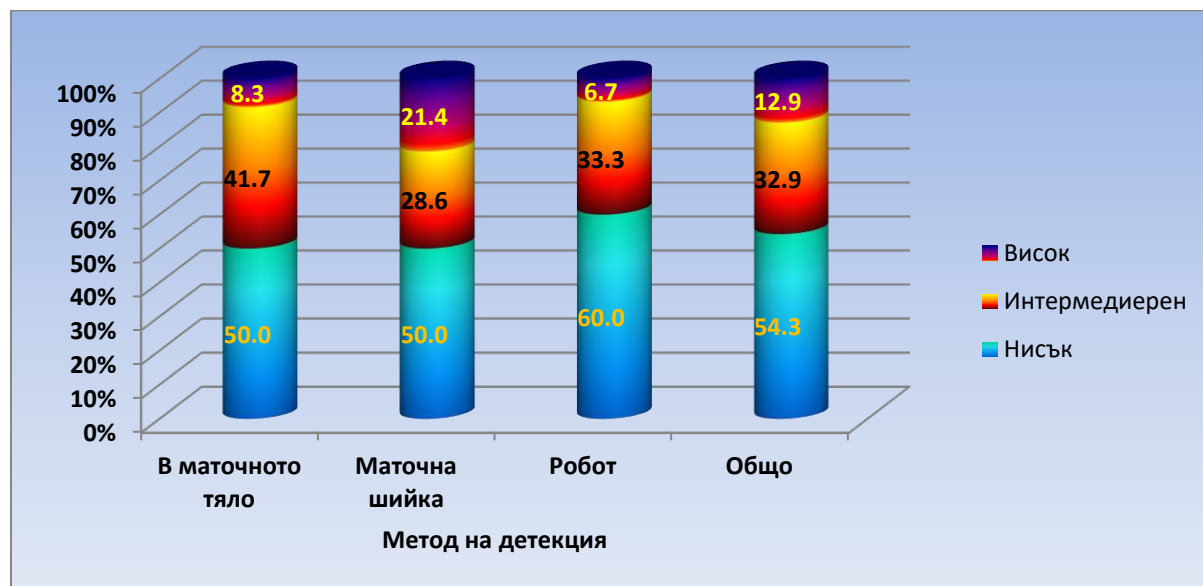
Таблица 7: Честотно разпределение на пациентките по метод за детекция и риск

| Риск | Статистика | Метод за детекция | | | Общо |
|------|------------|-------------------|---------------|-------|------|
| | | В маточното тяло | Маточна шийка | Робот | |
| | | | | | |

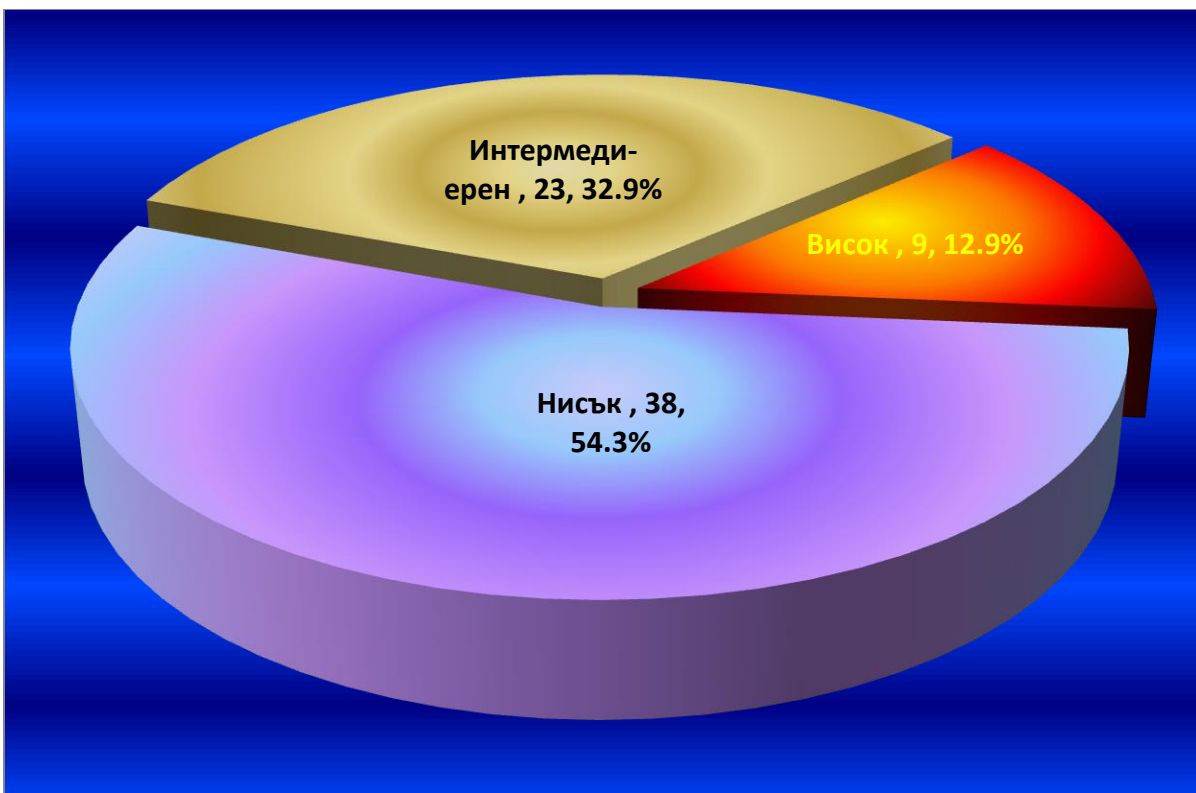
| | | | | | |
|--------------------|------|-------------------|-------------------|-------------------|-------|
| Нисък | Брой | 6 | 14 | 18 | 38 |
| | % | 50,0 ^a | 50,0 ^a | 60,0 ^a | 54,3 |
| Интер- медиерен | Брой | 5 | 8 | 10 | 23 |
| | % | 41,7 ^a | 28,6 ^a | 33,3 ^a | 32,9 |
| Висок | Брой | 1 | 6 | 2 | 9 |
| | % | 8,3 ^a | 21,4 ^a | 6,7 ^a | 12,9 |
| Общо | Брой | 12 | 28 | 30 | 70 |
| | % | 100,0 | 100,0 | 100,0 | 100,0 |

* еднаквите букви по хоризонталите означават липса на сигнификантна разлика ($p \geq 0,05$)

Фигура 11: Честотно разпределение на пациентките по метод за детекция и риск



Фигура 12: Честотно разпределение на изследвания контингент по риск



1.7. Перитонеална цитология

Микроскопското изследване на клетъчен материал от перитонеален смив или съдържимо при оперативно лечение на гинекологични тумори се използва за търсене и детекция на субклинична интраперитонеална дисеминация на заболяването. Туморните клетки при ЕК попадат в абдоминалната кухина през маточните тръби. До 2009 г. полжителния перитонеален смив променяше стадия на заболяването в IIIA стадий. Сега е доказано, че наличието на туморни клетки в смива не променя преживяемостта, ето защо тази находка не променя стадия, но въпреки това трябва да се отчита.

На всички пациенти бе взет перитонеален смив за изследване и при всички бе отчетен като негативен.

.2. Оперативно лечение

Оперативното лечение е основния метод за лечение на ЕК. То може да бъде извършено с методите на класическата отворена хирургия, лапароскопски или с роботизирана система. Различните начини за осъществяването на оперативната интервенция не водят до промяна в преживяемостта ако са извършени в еднакви обеми. Различията са в интра- и ранни постоперативни усложнения. Разделя се на хирургия на матката и хирургия на лимфните възли.

2.1. Обем оперативно лечение върху матката

Съществуват пет нива на радикалност при извършване на хистеректомия, които се определят от нивото на лигиране и визуализирането на определени структури.

В това проучване на всичките 30 пациенти оперирани с роботизирана система Da Vinci бе извършена семпла хистеректомия class I. При останалите 40 оперирани с метода на отворена хирургия в 35 случая бе извършена семпла хистеректомия class I и в 5 (7.14%) радикална хистеректомия class II. И петте случаи бяха в групата на отворена хирургия с аплициране на оцветителя в маточната шийка – за тази група процента е 17.86%

2.2. Обем оперативно лечение върху лимфните възли

Стадирането на ЕК е хирургично, т.е. някакъв обем ЛД трябва да се извърши. За съжаление няма единно мнение нито за мястото, нито за обема на лимфната дисекция при I стадий на ЕК.

Най-общо ЛД при I стадий ЕК може да се раздели на:

1. Външна илиачна ЛД – отстраняват се ЛВ по хода на a. et v. iliaca externa, obturatorните, средните и интерилиачни ЛВ.
2. Вътрешна илиачна ЛД - отстраняват се ЛВ по хода a. et v. iliaca interna.
3. Подвенозно лимфно пробиране (селективна ЛД) – отстраняват се средни и подвенозни ЛВ от външната илиачна група.
4. Тотална тазова ЛД - отстраняват се ЛВ по хода на a. et v. iliaca interna et externa, пресакрални и промоториални ЛВ.
5. Обща илиачна ЛД – отстраняват се ЛВ по хода на общите илиачни съдове и латероаортална, латерокавална и преаортална ЛД.
6. Тотална ЛД
7. Сентинелна лимфна биопсия – отстранява се само маркирания ЛВ.

В това проучване пациентите са разделени по следния начин според ЛД (таблица 8)

Таблица 8: Честотно разпределение на пациентките по вид лимфна дисекция

| Лимфна дисекция | Брой пациентки | Относителен дял (%) | Sp |
|-------------------------------|----------------|---------------------|-----|
| Тотална тазова | 37 | 52,9 | 6,0 |
| Подвенозно пробиране и лимфна | 30 | 42,9 | 5,9 |

| | | | |
|--------------|-----------|--------------|-----|
| биопсия | | | |
| Не извършена | 3 | 4,3 | 2,4 |
| Общо | 70 | 100,0 | |

Разпределението по групи в зависимост от метода на детекция е даден в (таблица 9):

Таблица 9: Честотно разпределение на пациентките по метод за детекция и вид на лимфната дисекция

| Метод за детекция | Статистика | Вид лимфна дисекция | | | Общо |
|-------------------|------------|---------------------|------------|----------------|-------|
| | | Тотална | Селективна | Не е извършена | |
| В маточното тяло | Брой | 10 | 2 | 0 | 12 |
| | % | 83,3 | 16,7 | 0 | 100,0 |
| Маточна шийка | Брой | 21 | 7 | 0 | 28 |
| | % | 75,0 | 25,0 | 0 | 100,0 |
| Робот | Брой | 6 | 21 | 3 | 30 |
| | % | 20,0 | 70,0 | 10,0 | 100,0 |
| Общо | Брой | 37 | 30 | 3 | 70 |
| | % | 52,9 | 42,9 | 4,3 | 100,0 |

При методите отворена хирургия с аплициране на оцветителя в маточното тяло и маточната шийка с най-голям относителен дял е тоталната лимфна дисекция, следвана от селективната, а неизвършени няма. При роботизирана хирургия с аплициране на оцветителя в маточната шийка с най-голям относителен дял е селективната лимфна дисекция, следвана от тоталната, а неизвършените са три.

Високият брой на селективна ЛД или ЛБ се дължи на факта, че 54.3% от пациентите са нискорискови за ЛМ, а в групата на роботизирано оперираните тези пациенти са 60%. Селективната ЛД и ЛБ имат за цел само да стадира пациента. При трите случаи на неизвършване на ЛД се прецени, че пациента няма реален риск за ЛМ, но има твърде висок риск от усложнения при извършването на ЛД.

3. Оперативни усложнения

Радикалната хирургия е свързана с различни по вид, честота и тежест усложнения. Те се диагностицират по различно време в зависимост от извършването ѝ. От една страна те са показател за радикалността на интервенцията, а от друга са доказателство за способностите на хирурга. В зависимост от времето на проява, усложненията се делят на интраоперативни, ранни и късни следоперативни.

3.1. Интраоперативни усложнения

Предвид контингента, включен в това проучване, нямаме отчетени интраоперативни усложнения – нараняване целостта на чревни бримки, уретер, пикочен мехур, obturatorен нерв, магистрални кръвоносни съдове

Поради факта, че само при 5 пациента е извършена радикална хистеректомия class II ние не наблюдавахме усложнения свързани с отстраняването на матката.

3.2. Ранни интраоперативни усложнения

Тези усложнения бяха свързани с ЛД – лимфорея и постоперативна анемия. Те се наблюдаваха в групата на пациентите с извършена тотална тазова ЛД. Нямаше случаи на засегнати уретери или obturatorен нерв. За профилактика на лимфореята при нито един случай не сме перитонизирали малкия таз и във всички случаи сме поставяли коремен дренаж, който бе свален след като отделеното количество лимфа за 24 часа достигне 100 мл. Средната продължителност на аспирационните дни е била 3 дни, което отговаря на проучването на Горчев и колектив от 2003 г. Само при 3 пациенти от тази група (8.11%) бе отчетена по-дълга лимфорея и дренаж бе свален на 5 ден. На 7 пациентки (18.92%) бе извършено следоперативно кръвопреливане поради вторична анемия.

3.3. Късни интраоперативни усложнения

Супурацията и дехисценцията на оперативната рана е рядко срещано усложнение в съвременната хирургия. При нас и двете състояния се наблюдаваха съответно в един (2.5%) и два (5%) случаи като те бяха от групата на пациентите оперирани с отворена хирургия. Лимфоцеле не бе отчетено в нито един случай, като причина за това смятаме, че е неперитонизирането на малкия таз и поставянето на коремен дренаж.

4. Усложнения от аплицирането на оцветителя

Макар и рядко при СЛВ има отчетени странични реакции и усложнения – 1.6%.

Най-често това е алергична реакция – от уртикария до анафилактичен шок и дори смърт. Освен това може да се срещне и кардиоваскуларен колапс, хипотензия, периорален оток, еритема.

В това проучване не сме наблюдавали алергични усложнения, тъй като всички пациенти за анамнеза за алергични заболявания бяха изключени от него. При всички случаи, независимо от мястото на аплициране на агента беше отчетено оцветяване на урината, което продължи 12-24 часа.

Въпреки ниския риск от усложнения е възможно те да са много сериозни. Ето защо е необходимо да се спазят следните предписания:

1. Да се уведоми предварително анестезиологичния екип за прилагания метод и той да е готов да копира евентуални усложнения.
2. Пациентът да се наблюдава активно 30-60 минути след аплициране на маркиращия агент.
3. По преценка на анестезиолог-реаниматора може предварително да се включат антихистаминови блокери за профилактика на алергичните реакции.

5. Успеваемост при детекцията на СЛВ

На всичките пациенти включени в това проучване е аплициран оцветител с цел детекция на СЛВ. На 12 от тях апликацията е извършена в маточното тяло и на 58 в маточната яйкка като 28 от тях са оперирани с методите на отворената хирургия и 30 с роботизирана система Da Vinci.

Успеваемостта на метода се определя от намирането или не на оцветен в синьо ЛВ. Този показател се разглежда като обща – намерен СЛВ независимо къде и като успеваемост за детекция на СЛВ във всяка отделна половина на таза.

Общата успеваемост за целия контингент е изчислена като 80%. В групата с поставяне на маркиращия агент в маточното тяло тя е 91.7%. Само в един случай е отчетен неуспех. Този процент е напълно съпоставим с резултатите на Algassen et al, които дават 92% успеваемост. Въпреки това трябва да се отчете малкия брой пациенти участвали в това рамо. По следните причини се прекрати работа по този метод:

1. Излизането на няколко научни статии даващи много висока успеваемост на детекция на СЛВ при аплициране на маркиращия агент в маточната шийка и най-вече SENTI-ENDO.
2. Не извършването на рутинна ПАЛД в нашата клиника.

3. По-удобното и лесно аплициране в маточната шийка, особено при пациенти оперирани с роботизирана система (това е свързано с естеството на подготовка на системата за работа).

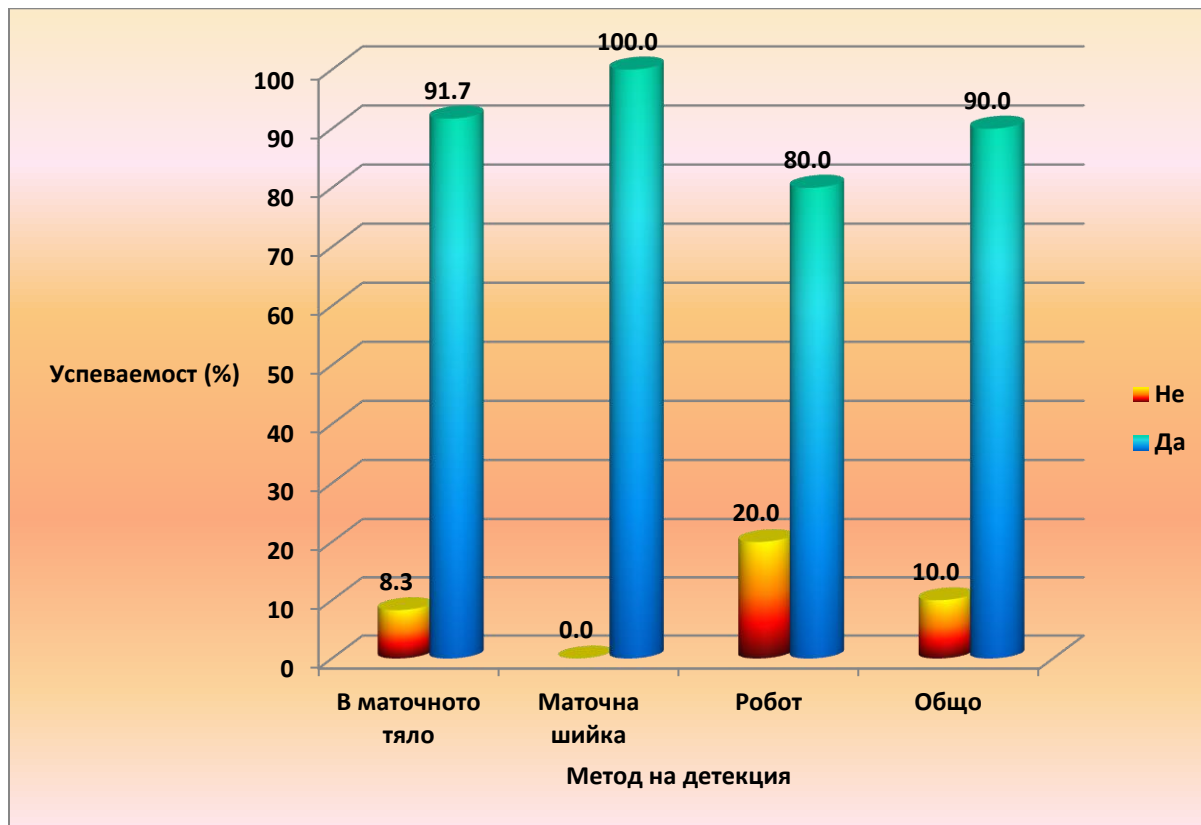
Успеваемостта на детекцията на СЛВ при аплициране на агента в маточната шийка при пациенти оперирани с отворена хирургия в нашето проучване е 100%. Такъв резултат дават само Gargiulo et al, но те са изпозвали и радионуклеоид. Близки резултати съобщават и Pelosi et al, Barranger et al, които също изпозват радиоизотоп. Нашите резултати можем да ги обясним само с малкия брой пациенти и стриктния им подбор. В групата на оперираните с роботизираната система общата успеваемост е 80%, а в 6 случаи (20%) методиката е отчетена като неуспешна. Резултатите ни са напълно съпоставими с Eitan R et al, които използват само оцветител за маркиране на СЛВ. Те отчитат при 46 пациенти 62.1% успеваемост, но отбелязват, че след първите 30 случаи, където успеваемостта е 50%, тя се покачва до 84.6%. Тяхното заключение е, че опита на хирурга и може би ИТМ са с основно значение за резултатността на метода. Нашите наблюдения са абсолютно същите. Сигнификантно повече неуспешни случаи има при роботизирания метод спрямо този в маточната шийка. От друга страна неуспешните случаи са само 7, т.е. групата им няма необходимата статистическа представителност за да се направят достоверни статистически резултати.

Таблица 10: Честотно разпределение на пациентките по метод за детекция и успеваемост, общо

| Успеваемост | Статистика | Метод за детекция | | | Общо |
|-------------|------------|--------------------|---------------------|-------------------|-------|
| | | В маточното тяло | Маточна шийка | Робот | |
| Не | Брой | 1 | 0 | 6 | 7 |
| | % | 8,3 | 0 | 20,0 | 10,0 |
| Да | Брой | 11 | 28 | 24 | 63 |
| | % | 91,7 ^{ac} | 100,0 ^{bc} | 80,0 ^a | 90,0 |
| Общо | Брой | 12 | 28 | 30 | 70 |
| | % | 100,0 | 100,0 | 100,0 | 100,0 |

* еднаквите букви по хоризонталите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p < 0,05$)

Фигура 16: Честотно разпределение на изследвания контингент по успеваемост и метод на детекция, общо



Разгледахме успеваемостта и като разделихме тази на две тазови полвини и изследвахме успеваемостта за всяка една по отделно. Резултатите са дадени на таблици 11 и 12 и фигури 17 и 18. Не се намериха сигнификантни различия.

Таблица 11: Честотно разпределение на пациентките по метод за детекция и успеваемост, лява половина

| Успеваемост | Статистика | Метод за детекция | | | Общо |
|-------------|------------|-------------------|---------------|-------|------|
| | | В маточното тяло | Маточна шийка | Робот | |
| Не | Брой | 1 | 1 | 6 | 8 |
| | % | 8,3 | 3,7 | 20,0 | 11,6 |
| Да | Брой | 11 | 26 | 24 | 61 |

| | | | | | |
|------|------|-------------------|-------------------|-------------------|-------|
| | % | 91,7 ^a | 96,3 ^a | 80,0 ^a | 88,4 |
| Общо | Брой | 12 | 27 | 30 | 69 |
| | % | 100,0 | 100,0 | 100,0 | 100,0 |

* еднаквите букви по хоризонталата означава липса на сигнификантна разлика ($p \geq 0,05$)

Фигура 17: Честотно разпределение на изследвания контингент по успеваемост и метод на детекция, ляво

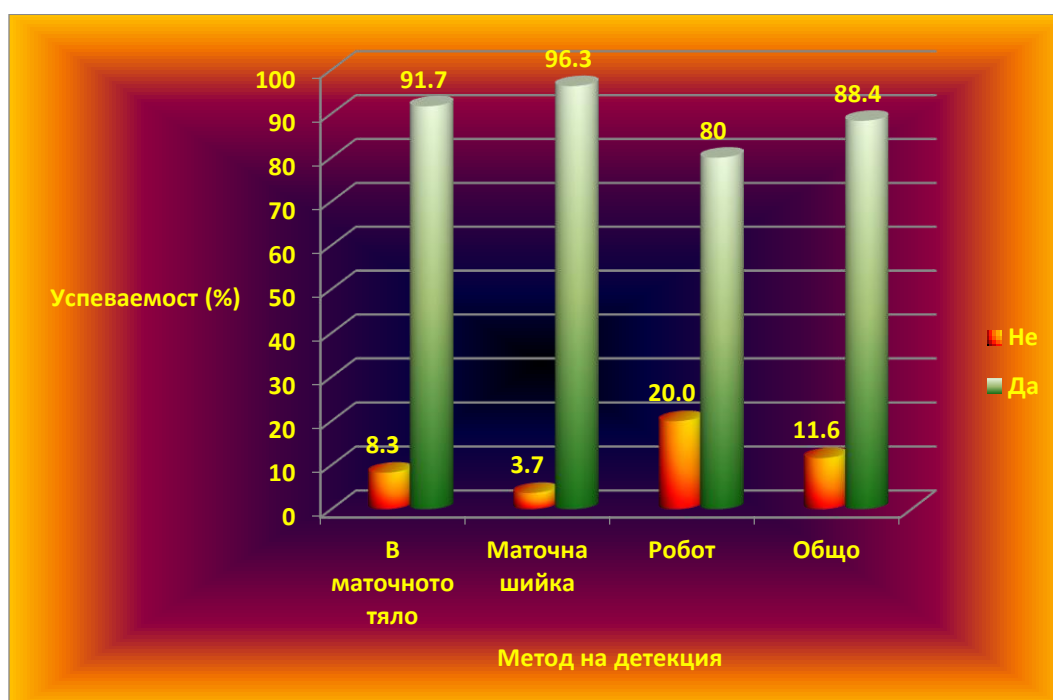


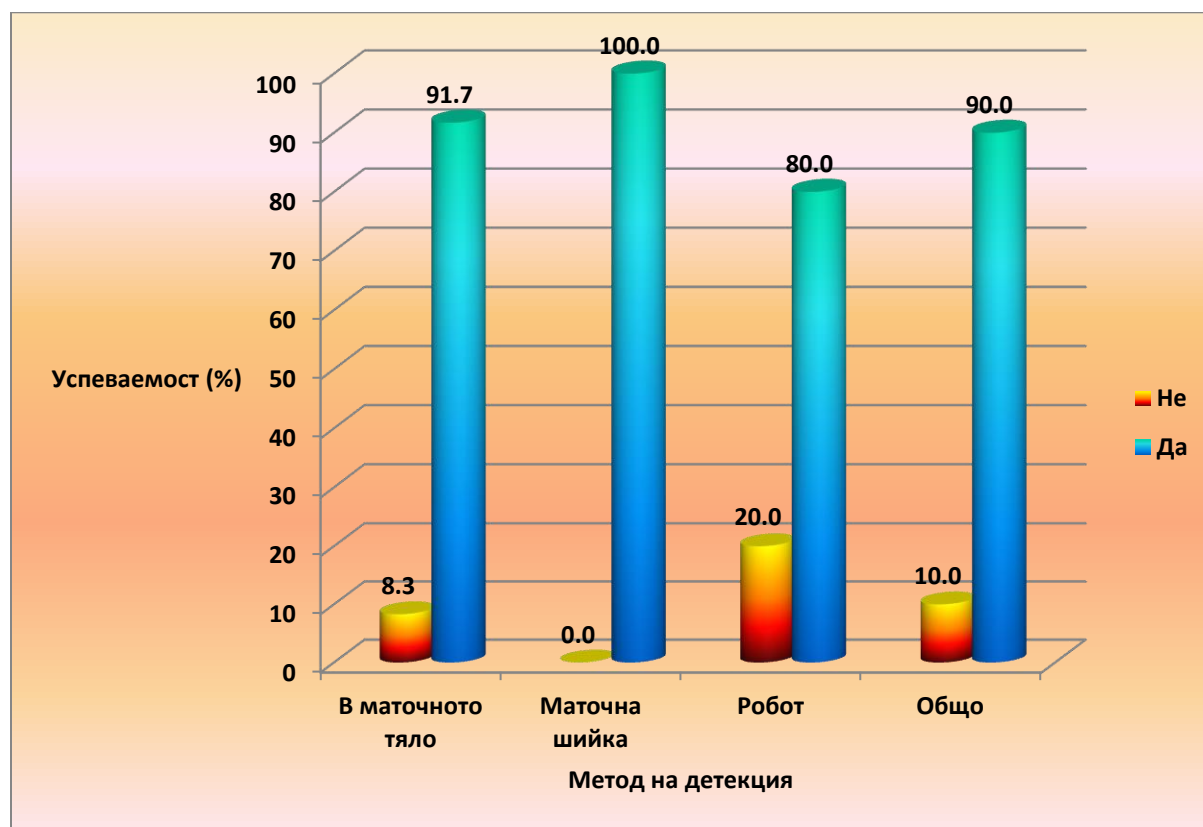
Таблица 12: Честотно разпределение на пациентките по метод за детекция и успеваемост, дясна половина

| Успеваемост | Статистика | Метод за детекция | | | Общо |
|-------------|------------|-------------------|---------------|-------|------|
| | | В маточното тяло | Маточна шийка | Робот | |
| Не | Брой | 1 | 0 | 6 | 7 |
| | % | 8,3 | 0 | 20,0 | 10,0 |

| | | | | | |
|------|------|--------------------|---------------------|-------------------|-------|
| Да | Брой | 11 | 28 | 24 | 63 |
| | % | 91,7 ^{ac} | 100,0 ^{bc} | 80,0 ^a | 90,0 |
| Общо | Брой | 12 | 28 | 30 | 70 |
| | % | 100,0 | 100,0 | 100,0 | 100,0 |

* еднаквите букви по хоризонталата означава липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p < 0,05$)

Фигура 18: Честотно разпределение на изследвания контингент по успеваемост и метод на детекция, дясно



Заклучението, което се налага от изнесените данни дотук е, че няма статистически достоверна разлика в успеваемостта при отворената хирургия независимо от използвания метод за аплициране на агента за детекция на СЛВ. При пациентите, на които е поставен в

маточната шийка успеваемостта достоверно е по-ниска в групата оперитрана с роботизираната система.

Когато успеваемостта се разглежда за дясната половина на малкия таз резултатите са абсолютно същите като общата.

6. Лимфен статус

Лимфогеното метастазиране при ЕК зависи от твърде много фактори – стадий, грейдинг, хистологичен тип, миометрална инвазия, размер на тумора, LVSI. Статуса на лимфните възли е най-важния прогностичен критерий за преживяемост и има огромно значение за последващото лечение на пациентите с това заболяване. На таблица 13 е показана разликата в 5 годишната преживяемост при пациентите стадирано като първи стадий клинично и хирургично.

Таблица 13. Пет-годишна преживяемост за първи стадий при ЕК*

| грейдинг | хирургично | клинично |
|----------|------------|----------|
| G1 | 93% | 60% |
| G2 | 90% | 50% |
| G3 | 79% | 29% |

*Честотата на преживяемост се базира на 5219 пациенти.

(Pecorelli S: Int J Gynecol Obstet 2006;95:S121)

Засега ролята на микрометастазите и единичните туморни клетки все още не е добре оценена. Броя на метастатичните ЛВ също има прогностично значение – колкото по-вече са те, толкова и прогнозата е по-лоша. Няма данни в литературата, че нивото на ангажираните ЛВ има значение за преживяемостта.

В това проучване само 5 пациенти са имали метастатични ЛВ – 7.14%. Разпределени по групи са както следва:

1. Пациент от групата на аплицирани в маточното тяло – 8.33%
3. Пациенти с аплициране в маточната шийка и оперирани с отворена хирургия – 10.71%
1. Пациенти с аплициране в маточната шийка и оперирани с роботизирана хирургия – 3.33%.

7. Общ брой изпратени за трайно хистологично изследване ЛВ

Общият брой, изпратени за трайно хистологично изследване ЛВ в това проучване е 625, тоест по 8.93 ЛВ на пациент. Тази бройка се дължи на големия брой включени нискорискови за лимфни метастази пациенти и съответно големия брой извършени селективни ЛД. Разделени по групи общият брой ЛВ се разпределя по следния начин.

Таблица 14: Сравнителен анализ на използваните методи за детекция по брой лимфни възли, общо

| Метод | Брой пациентки | Брой ЛВ | Среден брой ЛВ на пациент | SD |
|--|----------------|------------|---------------------------|-------------|
| Аплициране на агента в маточното тяло | 12 | 164 | 13,67 ^a | 7,44 |
| Аплициране на агента в маточната шийка (отворена хирургия) | 28 | 373 | 13,32 ^a | 8,52 |
| Аплициране на агента в маточната шийка (роботизирана хирургия)** | 27 | 99 | 3,67 ^b | 2,63 |
| Общо | 67 | 636 | 9,49 | 8,06 |

* еднаквите букви по вертикалите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p < 0,05$)

** липсват данни за 3 от пациентките

Прави впечатление, че няма значима разлика между първите две групи за сметка на третата. Тук отново обеснението е, че с роботизираната система бяха оперирани голям брой нискорискови за лимфни метастази пациенти, а и поради високия им ИТМ и коморбидитет бе извършена по-щадяща оперативна интервенция.

Разпределението на броя ЛВ е дадено в следните таблици и по отделно за лява и дясна тазова половина.

Таблица 15: Сравнителен анализ на използваните методи за детекция по брой лимфни възли в лява тазова половина

| Метод | Брой пациентки | Брой ЛВ | Среден брой ЛВ на пациент | SD |
|--|----------------|---------|---------------------------|------|
| Аплициране на агента в маточното тяло | 12 | 82 | 6,83 ^a | 4,04 |
| Аплициране на агента в маточната шийка (отворена хирургия) | 27 | 156 | 5,78 ^a | 3,84 |
| Аплициране на агента в маточната шийка (роботизирана хирургия) | 27 | 45 | 1,67 ^b | 1,14 |
| Общо* | 66 | 283 | 4,29 | 3,76 |

* еднаквите букви по вертикалите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p < 0,05$)

** липсват данни за 4 от пациентките

Таблица 16: Сравнителен анализ на използваните методи за детекция по брой лимфни възли в дясна тазова половина

| Метод | Брой пациентки | Брой ЛВ | Среден брой ЛВ на пациент | SD |
|---|----------------|---------|---------------------------|------|
| Аплициране на агента в маточното тяло | 12 | 82 | 6,83 ^a | 3,61 |
| Аплициране на агента в маточната шийка (отворена хирургия) | 28 | 208 | 7,43 ^a | 5,55 |
| Аплициране на агента в маточната шийка (роботизирана хирургия)* | 27 | 52 | 1,93 ^b | 1,75 |

| | | | | |
|-------------|----|-----|------|------|
| Общо | 67 | 342 | 5,10 | 4,79 |
|-------------|----|-----|------|------|

* еднаквите букви по вертикалите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p < 0,05$)

** липсват данни за 3 от пациентките

При разпределението по тазови полвини няма значима разлика за отделните методи в броя на отстранените ЛВ. По-голяма разлика се наблюдава във втория метод като в дясна тазова полвина са отстранени с 1.87 по-малко ЛВ отколкото в лява. Като заключение може да се каже, че се установява сигнификантна разлика между средното количество ЛВ на пациент при трите метода на детекция, както общо за цялата извадка, така и при двете половини. Те са значимо повече при първите два метода Отворена хирургия с аплициране на оцветителя в маточното тяло и маточната шийка.

8. Сентинелни лимфни възли

Общият брой отстранени СЛВ е 184, което прави средно по 2.63 на пациент.

На следващите таблици е представено разпределението на общия брой СЛВ в зависимост от използвания метод и разпределението им в лява и дясна тазова полвина.

Таблица 17: Сравнителен анализ на използваните методи за детекция по брой сентинелни лимфни възли общо

| Метод | Брой пациентки | Брой СЛВ | Среден брой СЛВ на пациент | SD |
|--|----------------|----------|----------------------------|------|
| Аплициране на агента в маточното тяло | 11 | 52 | 4,73 ^a | 2,97 |
| Аплициране на агента в маточната шийка (отворена хирургия) | 28 | 78 | 2,79 ^b | 0,96 |
| Аплициране на агента в маточната шийка (роботизирана хирургия) | 25 | 54 | 2,16 ^c | 0,47 |
| Общо* | 64 | 184 | 2,88 | 1,64 |

* еднаквите букви по вертикалите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p < 0,05$)

** липсват данни за 6 от пациентките

Таблица 18: Сравнителен анализ на използваните методи за детекция по брой сентинелни лимфни възли в лява тазова половина

| Метод | Брой пациентки | Брой СЛВ | Среден брой СЛВ на пациент | SD |
|--|----------------|----------|----------------------------|------|
| Аплициране на агента в маточното тяло | 11 | 33 | 3,00 ^a | 2,90 |
| Аплициране на агента в маточната шийка (отворена хирургия) | 26 | 38 | 1,46 ^b | 0,71 |
| Аплициране на агента в маточната шийка (роботизирана хирургия) | 25 | 27 | 1,08 ^c | 0,28 |
| Общо* | 62 | 98 | 1,58 | 1,44 |

* еднаквите букви по вертикалите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p < 0,05$)

** липсват данни за 8 от пациентките

Съществува сигнификантна разлика между средното количество СЛВ на пациент при трите метода на детекция. Те са значимо най-много при първия метод отворена хирургия с аплициране на оцветителя в маточното тяло, следвани от тези при отворена хирургия с аплициране на оцветителя в маточната шийка и на последно място от роботизирана хирургия с аплициране на оцветителя в маточната шийка.

Таблица 19: Сравнителен анализ на използваните методи за детекция по брой сентинелни лимфни възли в дясна тазова половина

| Метод | Брой пациентки | Брой СЛВ | Среден брой СЛВ на пациент | SD |
|-------|----------------|----------|----------------------------|----|
|-------|----------------|----------|----------------------------|----|

| | | | | |
|---|-----------|-----------|-------------------|-------------|
| Аплициране на агента в маточното тяло | 11 | 19 | 1,73 ^a | 0,79 |
| Аплициране на агента в маточната шийка (отворена хирургия) | 28 | 40 | 1,43 ^a | 0,74 |
| Аплициране на агента в маточната шийка (роботизирана хирургия)* | 25 | 27 | 1,08 ^b | 0,28 |
| Общо | 64 | 86 | 1,34 | 0,65 |

* еднаквите букви по вертикалите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p < 0,05$)

** липсват данни за 6 от пациентките

Съществува сигнификантна разлика между средното количество СЛВ на пациент при трите метода на детекция. Те са значимо повече при първите два метода отворена хирургия с аплициране на оцветителя в маточното тяло и маточната шийка спрямо роботизирания.

От показаните данни се вижда, че най-много СЛВ са намерени при аплицирането на оцветителя в маточното тяло. Това можем да го обясним с различния път на разпространение на PV, когато се постави по този начин. Няма сигнификантна разлика между отделните методи, когато се разглежда детекцията на СЛВ в ляво и дясно, но прави впечатление малкият брой СЛВ, които се намират при роботизираната хирургия. Смятаме, че причината за това е естеството на самата система, която чрез увеличението си дава много точна визуализация на оцветения ЛВ.

9. Разпределение на СЛВ по нива в малкия таз

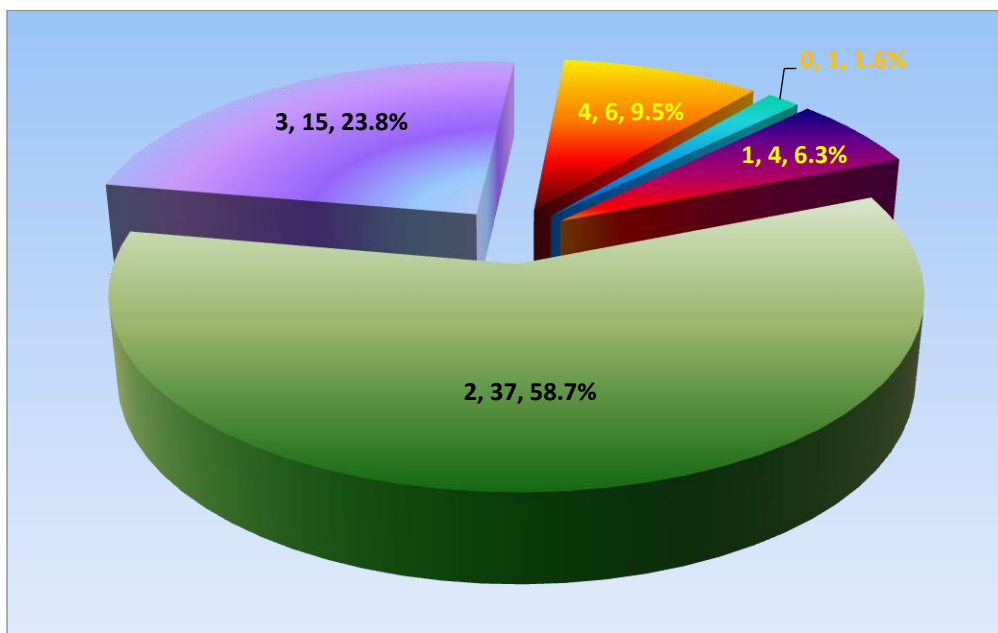
На таблица 20 и фиг. 19 се вижда, че в дясно:

- Пациентките със сентинелни възли са най-много (58.7%) на второ ниво, следвани от тези на трето ниво с 53.8%;
- Най-малко (една или 1.6%) е на нулево ниво.

Таблица 20: Честотно разпределение на пациентките по нива на сентинелния възел, в дясно

| Ниво | Брой пациентки | Относителен дял (%) | Sp |
|-------------|----------------|---------------------|-----|
| 0 | 1 | 1,6 | 1,6 |
| 1 | 4 | 6,3 | 3,1 |
| 2 | 37 | 58,7 | 6,2 |
| 3 | 15 | 23,8 | 5,4 |
| 4 | 6 | 9,5 | 3,7 |
| Общо | 63 | 100,0 | |

Фигура 19: Честотно разпределение на пациентките по нива на сентинелния възел, в дясно



От таблица 21 и фиг. 20 става ясно, че в ляво:

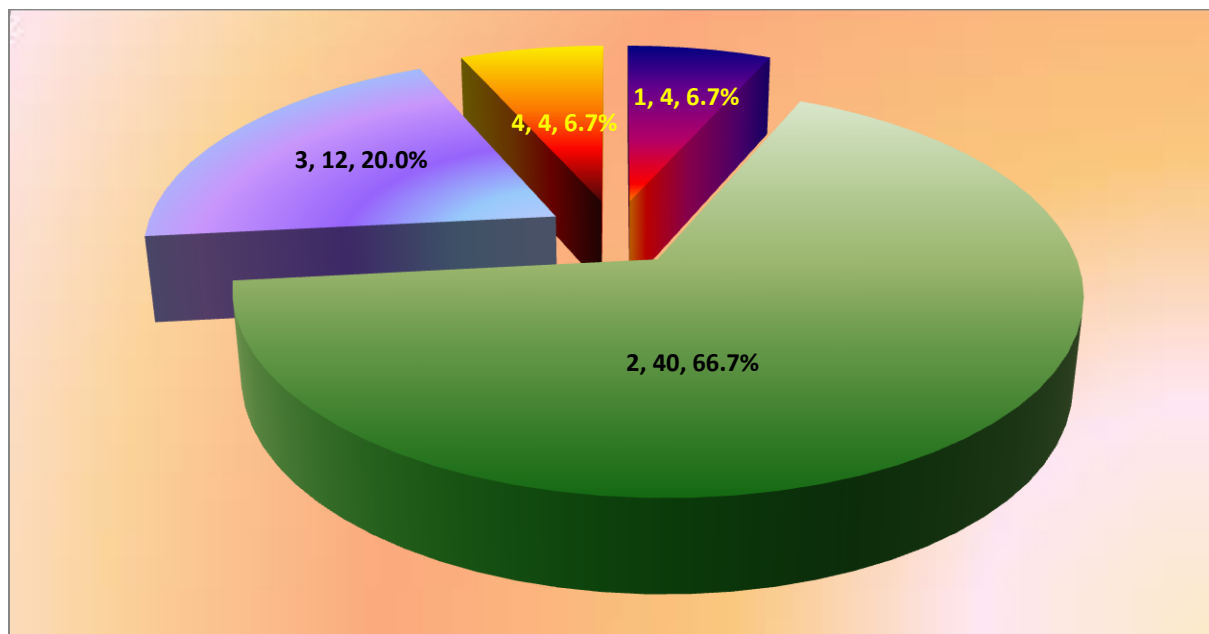
- Пациентките със сентинелни възли са най-много (66.7%) отново на второ ниво, следвани пак от тези на трето ниво с 20.0%;

- На нулево ниво няма пациентки със сентинелни възли, а на първо и четвърто нива са по четири (или по 6.7%).

Таблица 21: Честотно разпределение на пациентките по нива на сентинелния възел, в ляво

| Ниво | Брой пациентки | Относителен дял (%) | Sp |
|-------------|----------------|---------------------|-----|
| 0 | 0 | 0 | |
| 1 | 4 | 6,7 | 3,2 |
| 2 | 40 | 66,7 | 6,1 |
| 3 | 12 | 20,0 | 5,2 |
| 4 | 4 | 6,7 | 3,2 |
| Общо | 60 | 100,0 | |

Фигура 20: Честотно разпределение на пациентките по нива на сентинелния възел, в ляво



Във всички групи СЛВ са намерени най-често на второ и трето ниво, което е и напълно очаквано като се има предвид спецификата на лимфния дренаж на маточното тяло. Трябва да се отбележи, че само при две пациентки имахме детекция на СЛВ на повече от едно ниво като и в двата случая се касаеше за лявата тазова полвина и нивата бяха вътрешни илиачни и общи илиачни ЛВ и външни илиачни и общи илиачни ЛВ.

10. Метастатични ЛВ

Метастатични ЛВ са намерени само в 5 случаи, което е 7.14% от всички пациенти. Това отговаря на данните от световната литература за процента на лимфогенно метастазиране при ЕК.

В групата на аплициране на маркиращия агент в маточното тяло имаме 1 случай – 8.33%. Той е с дълбока миометрална инвазия над 50%, G2, LVSI+ и с размерна тумора над 2 см. При този пациент има открити 3 броя СЛВ в ляво и отстранени още 5 ЛВ в тази тазова полвина без метастази. В дясно на ниво 2 има намерен маркиран 1 СЛВ, който е метастатичен и са отстранени още 7, в които има 1 метастатичен. И в двете тазови полвини СЛВ са на 2 ниво. (табл. 22, фиг.21 и 22)

В групата с аплициране на маркиращия агент в маточната шийка и оперирани с отворена хирургия имаме 3 случая. Те са описани както следва:

1. Миометрална инвазия под 50%, G3, LVSI+ и с размерна тумора под 2 см. Двустранно са намерени по 1 метастатичен СЛВ, като в ляво отстранените 6 не СЛВ са били метастатични, а в дясно от отстранените 20 не СЛВ 10 са били с метастази. СЛВ са маркирани в дясно на 2, а в ляво на 1 ниво.

2. Миометрална инвазия под 50%, G2 и с размерна тумора над 2 см. В ляво са намерени маркирани 1 СЛВ без метастаза и са отстранени още 4 ЛВ без метастази. В дясно са маркирани 3 метастатични СЛВ и са отстранени яще 5 не СЛВ без метастази. СЛВ са маркирани в дясно на 3, а в ляво на 2 ниво.

3. Миометрална инвазия под 50%, G3, LVSI+ и с размерна тумора над 2 см. Двустранно са намерени по 1 СЛВ с микрометастази като в последващо отстранените в ляво 7 ЛВ не са открити метастази, а последващите 4 ЛВ в дясно – 1 не СЛВ с микрометастаза. СЛВ са маркирани в дясно на 3, а в ляво на 2 ниво.

В групата оперирани с роботизирана хирургия има 1 отчетен случай с ЛМ – 3.33%. Той е с дълбока миометрална инвазия над 50%, G2, LVSI+ и с размерна тумора над 2 см. Тук имаме двустранно намерени по 1 СЛВ, които са метастатични и двустранно метастатични не СЛВ. СЛВ не са отбелязани на по ниво.

Всички пациенти, при които са намерени метастатични ЛВ са високо рискови за лимфогенно метастазиране и няма нито един случай на нискорисков такъв. Прави

впечатление, че само в 1 случай метастазите са само в СЛВ. В останалите 4 имаме метстатични последващи ЛВ. Основно СЛВ са маркирани на 2 ниво, следвани от 3 и 1. Поради малкия брой пациенти не може да се правят заключения от този факт.

Нямаме случай на фалшиво негативен СЛВ. Отново поради малкия брой пациенти с метастатични ЛВ не даваме чувствителност (сензитивност) на биопсията на СЛВ, фалшиво негативна честота, специфичност, негативна предсказуема стойност, позитивна предсказуемост, точност на предсказуемостта.

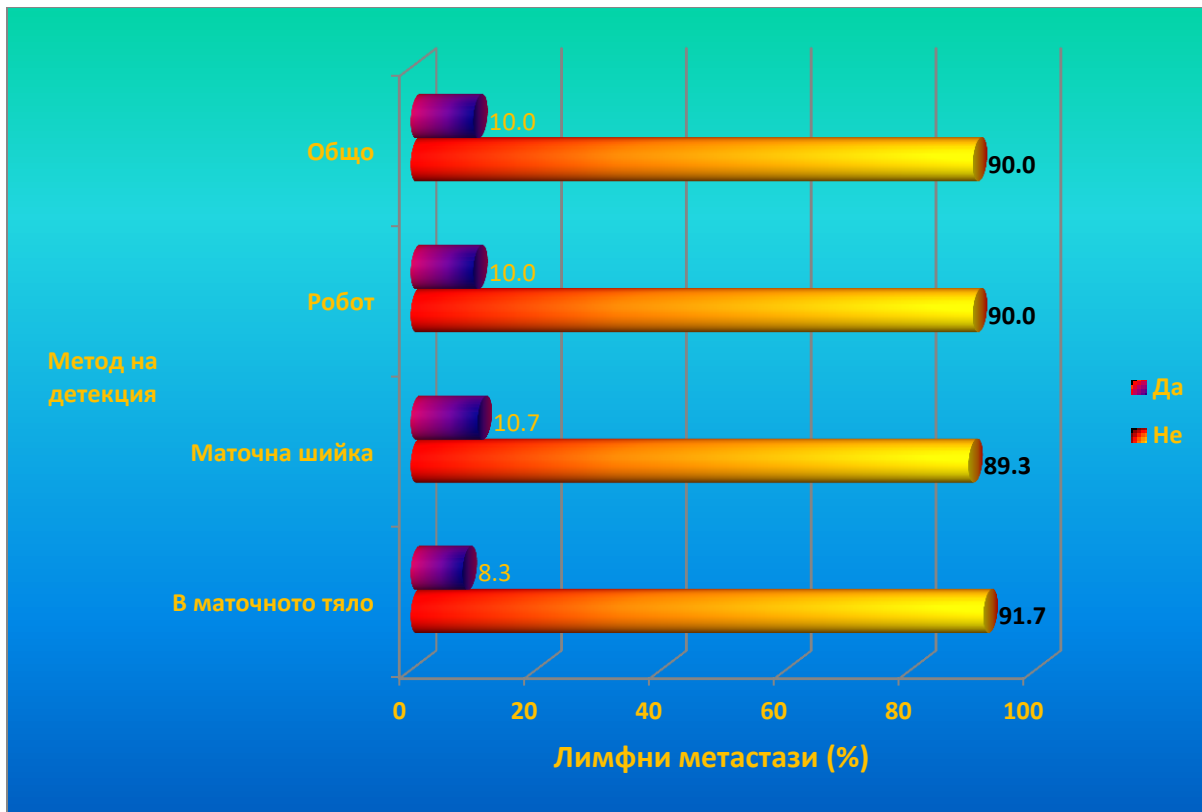
Таблица 22: Честотно разпределение на пациентките по метод за детекция и наличие на лимфни метастази

| Наличие на лимфни метастази | Статистика | Метод за детекция | | | Общо |
|-----------------------------|------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------|
| | | В маточното тяло | Маточна шийка | Робот | |
| Не | Брой | 11 | 25 | 9 | 45 |
| | % | 91,7 | 89,3 | 90,0 | 90,0 |
| Да | Брой | 1 | 3 | 1 | 5 |
| | % | 8,3 ^a | 10,7 ^a | 10,0 ^a | 10,0 |
| Общо | Брой | 12 | 28 | 10 | 50 |
| | % | 100,0 | 100,0 | 100,0 | 100,0 |

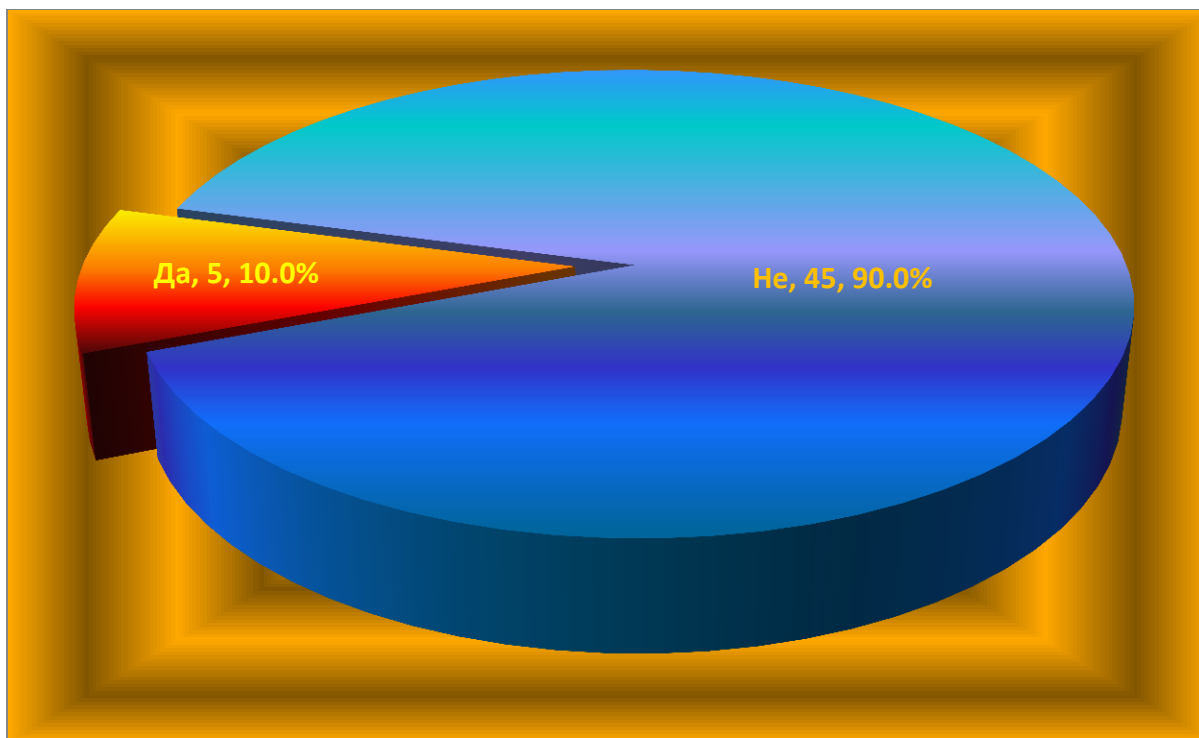
* - еднаквите букви по хоризонталата означават липса на сигнификантна разлика ($p \geq 0,05$)

** - липсват данни за 20 от пациентките

Фигура 21: Честотно разпределение на пациентките по метод за детекция и наличие на лимфни метастази (липсват данни за 20 от пациентките)



Фигура 22: Честотно разпределение на изследвания контингент по наличие на лимфни метастази (липсват данни за 20 от пациентките)



Липсата на информация при 20 пациенти се дължи на факта, че след детекция на СЛВ не е извършена последваща ЛД. Тези пациенти са оперирани с роботизирана система Da Vinci-S и са определени като нискорискови за лимфогенно метастазиране и поради високия риск за интра и постоперативни усложнения се е взело решение за неизвършване на понататъшна десекция.

11. Анализ на факторите влияещи върху успеваемостта на оцветяване

Доказано е, че успеваемостта на методиката за оцветяване на СЛВ зависи от качеството на маркирания агент, използваната техника и място му на инжектиране, както и от опита на хирурга. Не зависи от статуса на ЛВ – дали е метастатичен или не като изключение правят случаите с блокирани от туморния процес лимфни пътища. Различните авторски колективи дават много широка граница на успеваемост – от 50% до 92% (41, 22) като всички са съгласни, че резултатите се подобряват, когато се използва и радиоактивен колоид и успеваемостта може да достигне и 100% (102, 194, 251).

Нашите резултати показват, че статистически достоверна разлика в успеваемостта има при различните видове техники използвани за оперативно лечение – при използване на роботизирана оперативна система имаме сигнификантно по-ниска успеваемост. Това го отдаваме на затрудненията с които се сблъскахме за да усвоим метода. След първите 10 случаи успеваемостта е съпоставима с тази при отворената хирургия.

Необходимо е да се установят факторите влияещи върху успеха на изследваната методика за да се насочат усилията именно към групите пациенти с най-висок шанс за успех на този метод.

От нашите резултати не се намери статистически достоверна разлика в успеваемостта на методиката спрямо следните фактори: възраст, ВМІ, хистологичен вариант на тумора, размера му, миометрална и лимфоваскуларна инвазия, грейдинг.

Трябва да се отбележи обаче, че някои автори смятат, че големия размер на първичния тумора затруднява използването на оцветител за маркиране на СЛВ. Това е така поради блокиране на перитуморните лимфни пътища. Ние не потвърждаваме това твърдение, но смятаме, че това е така поради малкия брой пациенти и тяхното предоперативно подбиране.

Нашите резултати ни карат да заключим, че този метод е подходящ за всички пациенти клинично стадиран като първи стадий.

Изводи и заключения

Целта на настоящата работа бе да се разгледа съвременното хирургично лечение (хирургия на матката и хирургия на ЛВ), както и да се покажат новите тенденции в оперативното лечение на ЕК, а именно концепцията за СЛВ.

Разгледахме подробно стандартните хирургични методи за лечение на това заболяване и свързаните с тях усложнения. Връзката между радикалността на проведеното лечение и преживяемостта е доказана, но също така е доказана и връзката между радикалността и постоперативните усложнения. Тези усложнения нарушават качеството на живот на пациентите, а също така и психичното им състояние.

Бяха разгледани прогностичните фактори, определящи вида и размера на оперативното лечение при ЕК. Използваната от нас методика за детекция на СЛВ с оцветител е използвана при карциноми с различни локализации от по-вече от 30 г. като при ЕК е използваба от 20. При някои заболявания тя е утвърдена като стандарт – меланом, карцином на млечна жлеза. В гинекологичната практика се използва рутинно при рак на вулвата и маточна шийка.

Сентинелната лимфна биопсия е все още нов и неутвърдил се метод при стадирането и лечението на пациенти с ЕК. Той дава възможност да се използва индивидуален подход при определяне обема на ЛД и да се дава точна преценка за прогнозата при всеки пациент. Тази нова метода променя класическите представи за оперативното лечение на ЕК като дава възможност за точното му стадиране без извършване на излишни лимфни дисекции и свързаните с тях усложнения. СЛВ все още не е намерила точното си място в лечението на ЕК и дебатите продължават.

Изводи:

На базата на проведеното изследване можем да направим следните изводи:

1. Независимо от вида оперативна интервенция, която се използва за лечение на ЕК, успеваемостта на метода е много висока.
2. СЛВ се намират в малкия таз, което е напълно резонно като се има предвид, че всички включени пациенти са първи стадий по FIGO.
3. Най-често СЛВ се визуализира на второ, а след това и трето ниво в малкия таз.
4. Има много нисък риск от лимфогенно метастазиране при ниско рискови пациенти.
5. Методът е лесен и безопасен за приложение.
6. Използването на този метод би могъл да предотврати излишните лимфни дисекции и свързаните с тях усложнения без да се нарушава стадирането на пациента.
7. Този метод може да доведе до по-точното стадиране на пациентите с ЕК чрез извършване на допълнителни патологоанатомични изследвания и детекция на микрометастази и единични туморни клетки.
8. Методът е изключително подходящ за пациенти с висок и много висок ВМІ оперирани с роботизирана система Da Vinci S.
9. Препоръчваме използването на този метод като евтин, лесно изпълним, безопасен и с висока чувствителност при пациенти отговарящи на следните критерии – ЕК в първи стадий по FIGO и без анамнестични данни за алергични заболявания.

Приноси:

1. Направена е количествена оценка на факторите, влияещи върху успешното прилагане на метода за оцветяване на СЛВ с метиленово синьо.
2. Количествено е оценена диагностичната ефективност на метода.
3. Определена е групата пациенти, при която метода има най-голям смисъл от приложението му.
4. Определена е честотата на възникналите интра- и постоперативни усложнения в зависимост от обема ЛД.
5. Намерена е връзката между прилагания метод и количественото снижаване на интра- и постоперативни усложнения от излишни оперативни интервенции.

Публикации и научни съобщения свързани с дисертационния труд

1. Йорданов А., Горчев Г., Томов С., Хинкова Н., СЛБ при ендометриален карцином – методи. Акушерство и гинекология. 2014; 3: 55-59
2. Йорданов А., Горчев Г., Томов С., Хинкова Н., СЛБ при ендометриален карцином – мястото и в съвременното оперативно лечение. Акушерство и гинекология. 2014; 5: 41-45
3. Йорданов А., Хинкова Н., Цветков Ч., Стратева Д. Томов С., Горчев Г., Иванов И., Поповска С. Сентинелна лимфна биопсия при ендометриален карцином – наш опит. Акушерство и гинекология. 2014; 6: 25-28
4. А. Йорданов, Г. Горчев, С. Томов, Т. Л. Еленчев, Т. Димитров, Л. Танчев, Д. Стратева, Н. Янев. Сентинелна лимфна биопсия при ендометриален карцином – кратък литературен обзор и представяне на методиката., 16 та Национална конференция по онкогинекология и 2 ра Национална конференция по миниинвазивна гинекологична хирургия, Плевен 1-4.12.2011 г.
5. А. Йорданов, Г. Горчев, С. Томов, Т. Димитров, Л. Танчев, Н. Хинкова, Д. Стратева. Сентинелна лимфна биопсия при пациенти с ендометриален карцином, извършена по време на роботизирана хирургия. IV Национална конференция по миниинвазивна гинекологична хирургия с международно участие, Плевен 7-9.11.2013
6. Хинкова Н., Йорданов А., Г. Горчев, С. Томов. Сентинелна биопсия при ендометриалния карцином – методи, място, значение. VI национална конференция по минимално инвазивна гинекологична хирургия – 2016
7. А. Йорданов, Н. Хинкова, С. Томов, Г. Горчев. Значението на сентинелните лимфни възли при ендометриален карцином. 20-та юбилейна национална конференция по онкогинекология - 2016