



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
Α Μαιευτική/Γυναικολογική κλινική

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ Δημήτριος Λουτράδης

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

***ΑΝΙΧΝΕΥΣΗ ΚΑΙ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΟΥ ΦΡΟΥΡΟΥ
ΛΕΜΦΑΔΕΝΑ ΣΕ ΚΑΡΚΙΝΟ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΟΥ ΠΡΩΙΜΟΥ
ΣΤΑΔΙΟΥ***

Ιωάννης Μπηλιάτης

Γυναικολόγος Ογκολόγος (RCOG)

ΑΘΗΝΑ 2017

Επιβλέπων **Αλέξανδρος Ροδολάκης**

Καθηγητής

Τριμελής Επιτροπή

1. **Αλέξανδρος Ροδολάκης**

Καθηγητής

2. **Άρης Αντσακλής**

Καθηγητής

3. **Δημήτριος Χαιδόπουλος**

Επίκουρος καθηγητής

Κατά τη διάρκεια εκπόνησης της Διδακτορικής Διατριβής και από τα αποτελέσματα αυτής δημοσιεύτηκαν τα εξής άρθρα σε διεθνή περιοδικά με ανεξάρτητους κριτές:

- 1) Biliatis I, Thomakos N, Koutrouba I, Haidopoulos D, Sotiropoulou M, Antsaklis A, Vlachos G, Akrivos N, Rodolakis A. Subserosal uterine injection of blue dye for the identification of the sentinel node in patients with endometrial cancer. A feasibility study. Accepted for publication in Archives of Gynecology and Obstetrics

Περιεχόμενα

Ευχαριστίες	4
Βιογραφικό σημείωμα	5
Περίληψη	20
Γενικό μέρος	22
Εισαγωγή	23
Η μέθοδος του φρουρού λεμφαδένα στον καρκίνο του ενδομητρίου	25
Η τραχηλική έγχυση	27
Η Υπο-ορογόνιος έγχυση	30
Η Ενδομήτρια έγχυση	32
Ανεπιθύμητες ενέργειες μπλε χρωστικών	34
Μπλε χρωστική vs. Ραδιενεργό τεχνητό	37
Ειδικό μέρος	39
Σκοπός	40
Μέθοδος	41
Αποτελέσματα	44
Συζήτηση	48
Αναφορές	54

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η διδακτορική διατριβή πραγματοποιήθηκε στην Α' Μαιευτική και Γυναικολογική κλινική του Πανεπιστημίου Αθηνών και συγκεκριμένα στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο «Αλεξάνδρα».

Θα ήθελα πρωτίστως να ευχαριστήσω τον επιβλέποντα της διδακτορικής διατριβής Καθηγητή Γυναικολογικής Ογκολογίας Κο Αλέξανδρο Ροδολάκη, ο οποίος συνέβαλε καθοριστικά στο σχεδιασμό και την οργάνωσή της και κυρίως στην πραγματοποίησή της, καθώς διενήργησε τις περισσότερες επεμβάσεις στις ασθενείς οι οποίες συμπεριελήφθησαν στη μελέτη μας. Η υποστήριξη και η καθοδήγησή του ήταν πολύτιμη και συνεχής στη συγγραφή τόσο της ίδιας της διατριβής όσο και του τελικού άρθρου που δημοσιεύτηκε κατά τη διάρκεια αυτής. Επίσης, θα ήθελα να εκφράσω τις ειλικρινείς ευχαριστίες μου στον Καθηγητή Κο Αριστείδη Αντσακλή για την ανάθεση της διδακτορικής διατριβής αλλά και στον Επίκουρο Καθηγητή Κο Δημήτρη Χαϊδόπουλο για τη βοήθεια και υποστήριξή του κατά τη διάρκεια εκπόνησης της μελέτης. Ανεκτίμητη ήταν επίσης η βοήθεια του Καθηγητή Κου Γεωργίου Βλάχου, καθώς και του επίκουρου Καθηγητή Νικόλαου Θωμάκου που σε δύσκολες στιγμές ήταν πάντα εκεί για να βοηθήσει στα τελευταία στάδια της μελέτης. Θα ήθελα ακόμη να ευχαριστήσω θερμά την Διευθύντρια του Παθολογοανατομικού εργαστηρίου του "Γ.Ν.Α Αλεξάνδρα" που είχε την ευθύνη της εξέτασης των παρασκευασμάτων καθώς και τη φίλη και συνειδικευομένη μου, Ιωάννα Κουτρούμπα που βοήθησε τα μέγιστα για την ολοκλήρωση της μελέτης.

Τέλος, ευχαριστώ όλες τις ασθενείς που συμμετείχαν σε αυτή τη μελέτη και οι οποίοι βοήθησαν στην πραγμάτωσή της και έτσι έβαλαν το λιθαράκι τους στην πρόοδο της έρευνας για όφελος μελλοντικών ασθενών.

Ιωάννης Μπηλιάτης

Personal data

Name: Ioannis Biliatis

Nationality: Greek

DOB: 03/01/1976

Address: 5 Munster road
Flat 4
BH14 9PS
Poole

Tel: 07412435183

E-mail: giannisbil@hotmail.com

Registrations

- General Medical Council: 6144862. Specialty register (Obstetrics and Gynaecology) with full license to practice.
- Hellenic Medical Council: Obstetrics and Gynaecology

Memberships

- British Society of Colposcopy and Cervical Pathology
- British Gynaecological Cancer Society
- Hellenic Society of Gynaecological Oncology
- Athens Medical council

Qualifications

- 09/2016: **Certificate of completion of Subspecialty training in Gynaecological Oncology issued by the RCOG**
- 10/2010: **Certificate of completion of Specialist Training**
in Obstetrics and Gynecology by the Prefecture of Athens.
(In accordance with the Directive 2005/36 E.C, Appendix V.5.1.2 and 5.1.3).
- 12/2002: **Degree of Medical School from University of Athens (“ptychion iatrikes”)**

Employment history-Posts held

- 06/2016-To date: Consultant Gynae/Oncology in Poole Hospital, NHS Trust (Responsible for the overall care in terms of outpatient clinics, theatres and MDT's for patients with Gynaecological malignancies). Full time

04/2015-06/2016: (13 months) Subspecialty fellow in Gynaecological Oncology, Royal Marsden Hospital (During my two year training I was responsible for the care of patients with gynaecological cancer, present the MDT, participate in research projects and audits, work efficiently within a multidisciplinary team and advance my surgical and communication skills).

Full time

Supervisor: Mr. Desmond Barton

03/2014-04/2015 (13 months) Subspecialty fellow in Gynaecological

Oncology, Bartshealth NHS Trust (During my 2 year training I was responsible for the care of patients with gynaecological cancer, present the MDT, participate in research projects and audits, work efficiently within a multidisciplinary team and advance my surgical and communication skills)

Full time

Supervisor: Mr. Arjun Jeyarajah

01/2011-02/2014 (38 months): Clinical research fellow, Northern Gynaecological Oncology Centre, Queen Elizabeth Hospital, Gateshead, UK. (I did my first steps in the field of Gynae/Oncology in the UK. I carried out research and I advanced myself in all fields of Gynae/Oncology in order to be ready to apply for the subsequent subspecialty job. I participated in theatres,

MDT, clinical governance meetings, audits, morbidity and mortality meetings).

Full time

Supervisor: Mr. Raj Naik

03/2008-01/2011 (34 months): Training in Obstetrics and Gynecology at “Alexandra” University Hospital of Athens, Athens, Greece. (Basic training in Obstetrics and Gynaecology in a tertiary university hospital of Athens. On call rota for emergency obstetric and gynae cases. Completed the basic skills and the logbook needed to be signed off and get my CCT)

Full time

Supervisor: Prof. Alexandros Rodolakis

07/2006-02/2008 (18 months): Training in Obstetrics and Gynecology at General Hospital of Kalamata, Greece. (Part of my basic training)

Full time

Supervisor: Mrs. Asimina Dagli

08/2005-06/2006 (10 months): Training in Surgery at “Ag.Olga” General Hospital, Athens, Greece. (F2 year in general surgery).

Full time

Supervisor: Mr. Christos Dervenis

07/2003-07/2004 (12 months): Country service as a General Practitioner in “Antikithira” Island of Greece. (F1 year)

03/2003-06/2003 (3 months): Obligatory training in Surgery, Cardiology and Internal Medicine in “Tzaneio” General Hospital, Peireus, Greece.

Gaps in employment

08/2004-07/2005: Obligatory military service in Greece

Awards

1) First award in the 6th Pan-Hellenic congress of Gynaecologic Oncology for the best oral presentation: **“The role of secondary cytoreduction in recurrent ovarian cancer”, Athens 2009**

2) First award in the 7th Pan-Hellenic congress of Gynaecologic Oncology for the best oral presentation: **“Management of early stage vulval cancer”, Athens 2011**

Research Experience

- Prospectively collected data on conservative management of patients with small volume cervix cancer
- Cochrane review on radical trachelectomy
- Systematic review on the use of blue dyes for sentinel node identification in patients with Gynae cancer
- Retrospective analysis of survival in patients with recurrent ovarian cancer undergoing secondary cytoreduction
- Guidelines on conservative management of patients with early stage endometrial cancer.

Publications

Editorial

- 1) Biliatis I, Ratnavelu N. **Predicting ovarian malignancy: the latest model looks promising as a triage tool for women with ovarian masses.**
BMJ. 2014 Oct 16;349:g6076
- 2) Biliatis I. **Pregnancy outcomes after treatment for preinvasive cervical lesions.**
BMJ. 2016 Jul 28;354:i4027

Research

- 1) **Small volume stage 1B1 cervical cancer: Is radical surgery still necessary?**

Biliatis I, Kucukmetin A, Patel A, et al.
Gynecol Oncol. 2012 Jul;126(1):73-7.2.

2) ESGO Task Force for Fertility Preservation: Clinical recommendations for Fertility-sparing Management in young Endometrial Cancer patients.

Rodolakis A, Biliatis I, Morrice P, Reed N, et al.
Int J Gynecol Cancer. 2015 Sep;25(7):1258-65

3) Laparoscopic radical trachelectomy is an alternative to laparotomy with improved perioperative outcomes in patients with early cervical cancer.

Kucukmetin A, Biliatis I, Ratnavelu N, et al.
Int J Gynecol Cancer. 2014 Jan;24(1):135-40

4) Laparoscopically assisted radical vaginal hysterectomy versus radical abdominal hysterectomy for the treatment of early cervical cancer.

Kucukmetin A, Biliatis I, Naik R, Bryant A.
Cochrane Database Syst Rev. 2013 Oct 1

5) Role of chromosome 3q26 gain in predicting progression of cervical dysplasia.

Rodolakis A, Biliatis I, Symiakaki H, et al
Int J Gynecol Cancer. 2012 Jun;22(5):742-7

6) Ten-year outcomes of a one-stop colposcopy clinic: a unique service for low grade cytology.

Ratnavelu N, Biliatis I, Cross P, et al.
Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2013 Jul;169(2):287-91

7) Survival after secondary cytoreduction for recurrent ovarian cancer: which are the prognostic factors?

Biliatis I, Haidopoulos D, Rodolakis A, et al.
J Surg Oncol. 2010 Nov 1;102(6):671-5.1-5.

8) Safety of hormone replacement therapy in gynaecological cancer survivors
Biliatis I, Thomakos N, Rodolakis A, et al. **J Obstet Gynaecol.** 2012 May;32(4):32

9) Ultrasonographic markers and preoperative CA-125 to distinguish between borderline ovarian tumors and stage I ovarian cancer.
Thomakos N, Zacharakis D, Biliatis I, et al.
Acta Obstet Gynecol Scand. 2013 Mar;92(3):285-92

10) Endometrial stromal sarcoma arising from endometriosis of the terminal ileum: the role of immunohistochemistry in the differential diagnosis.
Biliatis I, Akrivos N, Sotiropoulou M, et al.
J Obstet Gynaecol Res. 2012 May;38(5):899-902.

11) The role of intraoperative fluid optimization using the esophageal Doppler in advanced gynecological cancer: early postoperative recovery and fitness for discharge.
Chattopadhyay S, Mittal S, Christian S, Terblanche AL, Patel A, Biliatis I, et al.
Int J Gynecol Cancer. 2013 Jan;23(1):199-207.

12) Isosexual pseudoprecocious puberty in a 2(1/2)-year-old girl presenting with intense skin pigmentation.
Biliatis I, Thomakos N, Faflia CP, et al.
J Pediatr Adolesc Gynecol. 2010 Oct;23(5).

13) Detection and credibility of sentinel node in vulvar cancer: a single institutional study and short review of literature.
Akrivos N, Rodolakis A, Vlachos G, Sotiropoulou M, Papantoniou V, Biliatis I et al.
Arch Gynecol Obstet. 2011 Dec;284(6):1551-6.

14) Prognostic factors for recurrence in early stage adult granulosa cell tumor of the ovary.

Thomakos N, Biliatis I, Koutrouba I et al.

Arch Gynecol Obstet. 2016 Nov;294(5):1031-1036

15) Ultrasonographic markers and preoperative CA-125 to distinguish between borderline ovarian tumors and stage I ovarian cancer.

Zacharakis D, Thomakos n, Biliatis I

Acta Obstet Gynecol Scand. 2013 Mar;92(3):285-92.

Overall publications in peer-reviewed journal: 24

Total citations:170

H-Index:9

Oral presentations in international meetings

1.Video presentation of robotic sentinel node identification

1st MISGO meeting, Athens 2016

2. Radical hysterectomy and its evolvement over the years.

2nd laparoscopic course, Athens 2014

3. Management of early stage vulval cancer

7th Panhellenic Gynae/Oncology meeting, Athens 2012

4. Small volume cervical cancer. Is radical surgery still necessary?

IGCS meeting, Vancouver, 2012

5. Isosexual pseudoprecocious puberty in a 2 ½ year old girl due to an estrogen producing ovarian cyst.

11th World congress on COGI-Paris 2008

6. Lymphadenectomy in apparent early-stage endometrial cancer. Clinical utility and cost effectiveness.

13th Biennial meeting, IGCS 2010 Prague

Continuing Professional Development

- Delegate at advanced laparoscopic course, Gateshead 2012
- Laparoscopic suturing course, London 2012
- 14th IGCS meeting, Vancouver 2012
- Advanced laparoscopic course in live pigs, Hamburg 2013
- Medical statistics course, London 2013
- BGCS course, London 2014
- Basic colposcopy course, Athens 2014
- Advanced communication skills course, London 2015
- Training the trainer course, London 2015
- ESGO meeting, Lisbon 2016
- Cytoreductive surgery and HIPEC course, Hamburg 2017

Conferences attended

1. 14th UEGW meeting, Berlin 2006
2. 15th UEGW meeting, Paris 2007

3. 11th COGI meeting, Paris 2008
4. 16th ESGO meeting, Belgrade 2009
5. 13th IGCS meeting, Prague 2010
6. 14th IGCS meeting, Vancouver 2012
7. BGCS, Belfast 2013
8. BGCS, London 2014
9. 17th ESGO, Lisbon 2016

Courses and workshops

- | | |
|----------|--|
| 11/2006: | ALSO (Advanced Life Support in Obstetrics). |
| 05/2007: | Workshop in colposcopy, 5 th European seminar in colposcopy, Athens, Greece |
| 10/2009: | Course in basic hysteroscopy, “Alexandra” Hospital, University of Athens, Greece |
| 10/2010: | Course in basic laparoscopy, “Alexandra” Hospital, University of Athens, Greece |
| 11/2012: | “Advanced laparoscopic” course, Gateshead NHS Trust |
| 04/2013: | “Advanced laparoscopic” course in live pigs, Hamburg |
| 04/2013: | “Medical statistics course”, London (4 days) |
| 06/2014: | “Basic colposcopy” course, Athens |

09/2014: GTD course in Sheffield

08/2015: “Training the trainer” course

11/2015: Faculty at Advanced laparoscopic course, Gateshead

01/2015: “Advanced communication skills” course

03/2017: “Advanced intraperitoneal malignancy” course, Hamburg

03/2017: Faculty at Advanced Laparoscopic course, Gateshead

Audit

I have actively participated in a number of audits at all stages of their development. One example is a re-audit for the colposcopy clinic in Gateshead. In detail an audit was undertaken to examine the default rate of the follow up patients in the colposcopy clinic. It showed that the default rate was higher than the set standard. After these results the protocols changed and a re-audit showed improved outcomes with reduced default rate.

The audits are very important to control and safeguard daily practice as well as ensure proper establishment of research results

- Audit on percentage of “not attending” in a busy colposcopy setting, Gateshead NHS trust
- Morbidity and Mortality audit at the Royal Marsden Hospital, London

- Audit on percentage of patients with advanced ovarian cancer that were not offered a debulking operation in the last 5 years at Poole NHS Trust

Teaching Experience

I believe that teaching is one of the most important aspects of a persons character, not only in the medical field, but in science and life in general. Being able to educate others and disseminate knowledge is important not only because it improves medical practice, but because at the same time it makes you feel happy and improves yourself as well. My experience in teaching is mainly through the day by day clinical practice on the ward, at the clinic and in theatres, where I am taking advantage of every little opportunity to teach medical students, young doctors, nurses or whoever is interested to learn. In addition, I have made a large amount of teaching presentations in the field of gynaecologic oncology, both in our training sessions and in international meetings. Very recently I was honored to be an invited speaker in the 7th Panhellenic Gynecologic oncology meeting where I gave a presentation for managing early stage vulval cancer and won the first prize. I have also been a faculty in an advanced laparoscopic course in cadavers at Gateshead NHS Trust where I was training international and UK consultants on how to perform advanced procedures in Laparoscopy.

I have also attended a teach the teachers course in London where I learned about all the different learning styles and how to adapt and tailor my teaching to them. Some of the teaching sessions I have performed include the following:

- 1) Management of Borderline Ovarian tumors.**
- 2) Postoperative care.**
- 3) Ultrasonography for the evaluation of ovarian cysts.**
- 4) Safety of hormone replacement therapy in gynaecologic cancer survivors.**
- 5) The role of secondary cytoreduction in recurrent ovarian cancer.**
- 6) Perioperative complications and morbidity.**
- 7) Diabetes mellitus during pregnancy.**
- 8) Hypertensive disorders of pregnancy.**

Management experience

Management and leadership are very important aspects of NHS consultants. I am capable in managing and solving issues with junior staff. I had to manage a situation with a difficult junior member of the team as he was behaving a bit aggressively and was not taking into consideration the nursing staff on the ward. Initially I tried to understand and realize what was the cause of his aggressiveness because he was behaving normally to all other senior members. I had long discussions with him and I kept all consultants and other members of the team informed. Since he was newly appointed in the NHS I tried to highlight and explain to him in detail how the NHS works and the principles of equality amongst its staff. I also warned him that if this attitude continues then the consultants will not extend his contract. After a lot of work with this member I managed to convince him about his unacceptable behavior. Over the next few months he improved massively and managed to regain the trust of the nursing staff.

- Managing efficiently theatre time and space
- Managing rota in several instances in my employment
- Managing the MDT's

Procedures

Practical experience	Under senior supervision	Independently
Total laparoscopic radical hysterectomy/trachelectomy	18	9
Laparoscopic and Robotic simple hysterectomy	46	38

Practical experience	Under senior supervision	Independently
Laparoscopic/Robotic pelvic lymph node dissection/Laparoscopic paraaortic lymphadenectomy	30/9	18/2
En block resection of the uterus and rectosigmoid colon/end to end anastomosis with stapler/Open paraaortics	15/1	9/11
Liver mobilisation/ striping of diaphragm/stripping of Morissons pouch/resection of diaphragm	9	7
Small bowel resection and re-anastomosis/ right hemicolectomy and side to side anastomosis	12/4	8/2
Infragastric omentectomy/splenectomy	35/8	50/1
Bilateral groin node dissection/LEER	12/4	6/0

Extra activities

- Reviewer in peer-reviewed journals including BMJ, BJOG, BJC, JCP.
- Poster presentations in international meetings: 49

Faculty

- Advanced laparoscopic course, NGOC, Gateshead 11/2014
- Advanced laparoscopic and open cadaveric course, Gateshead 12/2016
- Advanced laparoscopic and open cadaveric course, Gateshead 03/2017

Περίληψη

Σκοπός: Να υπολογίσουμε το ποσοστό ανίχνευσης, την ευαισθησία αλλά και την αρνητική προγνωστική αξία της μεθόδου του φρουρού λεμφαδένα σε ασθενείς με καρκίνο του ενδομητρίου.

Μέθοδος: Μεταξύ 2010 και 2014 ασθενείς με καρκίνο του ενδομητρίου που παρουσιάστηκαν στην 1^η Πανεπιστημιακή γυναικολογική κλινική υπεβλήθησαν σε υποορογόνια έγχυση μπλε σκιαγραφικού κατά τη διάρκεια υστερεκτομής. Το χειρουργείο πραγματοποιήθηκε σε κάθε περίπτωση από την ίδια ομάδα δύο γυναικολόγων ογκολόγων και ενός ειδικευομένου. Όλες οι απαραίτητες κλινικοπαθολογικές πληροφορίες από τους ασθενείς κατεγράφησαν προοπτικά. Οι φρουροί λεμφαδένες που ανιχνεύθηκαν, εξαιρέθηκαν και στάλθηκαν προς εξέταση ξεχωριστά. Σε όλες τις περιπτώσεις ακολούθησε συστηματική αμφοτερόπλευρη λεμφαδενεκτομή. Απλές στατιστικές μέθοδοι χρησιμοποιήθηκαν για τον υπολογισμό της ευαισθησίας και της αρνητικής προγνωστικής αξίας της μεθόδου.

Αποτελέσματα: Πενήντα τέσσερις ασθενείς δέχθηκαν να λάβουν μέρος στη μελέτη. Τουλάχιστον ένας λεμφαδένας ανιχνεύτηκε σε 46 από αυτές δίνοντας ένα ποσοστό ανίχνευσης 85.2%. Αμφοτερόπλευρη ανίχνευση επιτεύχθηκε μόνο σε 31 γυναίκες (57.6%). Ο μέσος αριθμός φουρων λεμφαδένων που εξαιρέθηκε ήταν 2.6 ανά ασθενή και το πιο συχνό σημείο ανίχνευσης αυτών ήταν η περιοχή της έξω λαγονίου αρτηρίας και φλέβας σε ποσοστό 66%. Έξι ασθενείς βρέθηκαν με θετικό λεμφαδένα και σε 5 αυτός ήταν και ο φρουρός λεμφαδένας, δίνοντας μια ευαισθησία στην ανίχνευση μεταστατικής νόσου στο 83.3% και

μια αρνητική προγνωστική αξία στο 97.5%. Το συνολικό ποσοστό ανίχνευσης βελτιώθηκε σημαντικά μετά τα πρώτα 15 περιστατικά αλλά δεν συνέβη το ίδιο με το ποσοστό αμφοτερόπλευρης εντόπισης.

Συμπέρασμα: Τα αποτελέσματα της μελέτης μας είναι σε συμφωνία με άλλες μελέτες σχετικές με το φρουρό λεμφαδένα στον καρκίνο του ενδομητρίου και ενισχύουν τη θέση της μεθόδου στην αντιμετώπιση τέτοιων ασθενών. Στην σημερινή εποχή, που υπάρχουν ερωτηματικά για την καταλληλότητα της συστηματικής πυελικής λεμφαδενεκτομής για τον καρκίνο του ενδομητρίου, πιστεύουμε ότι η μέθοδος του φρουρού λεμφαδένα είναι μια άριστη εναλλακτική πρόταση που θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο σε εξειδικευμένα κέντρα και κάτω από αυστηρά κριτήρια επιλογής ασθενών.

Γενικό μέρος

Εισαγωγή

Η χαρτογράφηση του λεμφικού συστήματος του ανθρώπου και η εισαγωγή του όρου φρουρός λεμφαδένας το 1960 (1) έδωσε στους ερευνητές την ευκαιρία να καταλάβουν και να μελετήσουν καλύτερα τη σύνδεση ενός πρωτοπαθούς όγκου με τη λεμφική του αποχέτευση. Ο φρουρός λεμφαδένας θεωρείται ο πρώτος λεμφαδένας που δέχεται τη λέμφο από τον πρωτοπαθή όγκο και για το λόγο αυτό είναι πιο πιθανό να κρύβει και μεταστατική νόσο. Από εκείνο το σημείο η λογική πίσω από τη χρησιμοποίηση του όρου φρουρός λεμφαδένας παραμένει η ίδια και σκοπεύει ουσιαστικά στο να κατηγοριοποιήσει τους ασθενείς σε δύο ομάδες: Η πρώτη, η οποία περιλαμβάνει ασθενείς με θετικό φρουρό λεμφαδένα και έχει χειρότερη πρόγνωση, ενώ παράλληλα μπορεί να χρειάζεται επιθετική χειρουργική θεραπεία ή συμπληρωματική θεραπεία και η δεύτερη, που περιλαμβάνει ασθενείς με αρνητικό φρουρό λεμφαδένα, έχει πολύ καλύτερη πρόγνωση και μπορεί να αντιμετωπιστεί με συντηρητικότερο χειρουργείο, μειώνοντας έτσι τη νοσηρότητα και τις επιπλοκές.

Το επόμενο βήμα στην περαιτέρω κατανόηση της λεμφικής αποχέτευσης ήρθε από εργαστηριακές μελέτες. Από χρόνια η αναγνώριση των λεμφαγγείων κατά τη διάρκεια ενός χειρουργείου ήταν προβληματική λόγω δύο κύριων καταστάσεων. Πρώτον, η διάμετρος των λεμφαγγείων είναι πολύ μικρή και δεν μπορούν να αναγνωριστούν εύκολα και δεύτερον το υγρό που κυκλοφορεί μέσα τους είναι άχρωμο. Για να υπερπηδήσουν αυτά τα προβλήματα οι ερευνητές άρχισαν να εγχέουν μπλε χρωστικές κατά τη διάρκεια του χειρουργείου και περίξ του όγκου, σε μια προσπάθεια να αναγνωρίσουν τα λεμφαγγεία και τον λεμφικό ιστό. Αυτή αποτελούσε κοινή τακτική στα μέσα του 20^{ου} αιώνα και χρησιμοποιούνταν διαφορετικά είδη μπλε χρωστικών όπως το india ink ή το sky-blue (2).

Η μελέτη της χρήσης μπλε χρωστικών για την σκιαγράφιση των λεμφαγγείων άρχισε αρκετά νωρίς τον 20^ο αιώνα και επετεύχθη κυρίως με πτωματικά πειράματα. Το 1923 οι Leveuf και Godard έκαναν έγχυση μπλε χρωστικής στους τραχήλους νεκρών θηλέων βρεφών και παρατήρησαν ότι η χρωστική σκιαγραφούσε ένα συγκεκριμένο λεμφαδένα κοντά στην έξω λαγόνιο αρτηρία και φλέβα. Ονόμασαν αυτόν τον λεμφαδένα ως τον "κύριο λεμφαδένα".

Ο συνδυασμός της γνώσης που είχε συσσωρευτεί από τις παραπάνω πειραματικές μελέτες πάνω στη χαρτογράφηση του λεμφικού συστήματος και την αναγνώριση του φρουρού λεμφαδένα ως του ενός λεμφαδένα με μεγαλύτερη πιθανότητα να περιέχει μεταστατική νόσο, οδήγησε τους Riveros et al. στη δημοσίευση μιας από τις μελέτες σταθμό (3). Περιέγραψαν την έγχυση μπλε του μεθυλενίου στην ραχιαία επιφάνεια του πέους σε 8 εθελοντές και 4 ασθενείς με καρκίνωμα πέους και κατάφεραν να αναγνωρίσουν και να εξαιρέσουν τον φρουρό λεμφαδένα στη βουβωνική χώρα. Μετά τη μελέτη αυτή πολλές άλλες ειδικότητες, όπως η γυναικολογική ογκολογία, η χειρουργική του μελανώματος και άλλες ενσωμάτωσαν τη μέθοδο του φρουρού λεμφαδένα στην αντιμετώπιση των ασθενών τους με σκοπό να μειώσουν τη ριζικότητα του χειρουργείου και άρα τη νοσηρότητα αυτού. Η σημαντικότερη ίσως μελέτη που εγκαθίδρυσε την τεχνική του φρουρού λεμφαδένα και την έκανε ευρέως γνωστή στην ιατρική κοινότητα δημοσιεύτηκε από τους Morton et al το 1992 . Η ομάδα αυτή έκανε έγχυση μπλε χρωστικής γύρω από πρωτοπαθή εστία μελανώματος και αναγνώρισε το φρουρό λεμφαδένα στο 82% των περιπτώσεων. Ανακοίνωσαν μόνο 2 θετικούς μη φρουρούς λεμφαδένες ανάμεσα σε ένα σύνολο 3079 λεμφαδένων που αφαιρέθηκαν δίνοντας έτσι ένα πολύ χαμηλό ποσοστό ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων της τάξης του 1%. Μετά από αυτήν τη μελέτη, η χρήση της λεμφικής χαρτογράφησης για την αναγνώριση φρουρών λεμφαδένων έγινε πολύ δημοφιλής και η χρήση της διευρύνθηκε σε πολλούς τομείς της χειρουργικής ογκολογίας.

Η λογική πίσω από τη χρήση της τεχνικής του φρουρού λεμφαδένα σε πολλά καρκινώματα είναι να μειώσει τη χειρουργική νοσηρότητα και παράλληλα να δώσει στον θεράποντα τις καλύτερες πληροφορίες για τη σταδιοποίηση της νόσου. Όταν ο εξαιρούμενος φρουρός λεμφαδένας είναι αρνητικός, τότε θεωρείται πώς η πιθανότητα να βρεθεί θετικός κάποιος άλλος λεμφαδένας (μη φρουρός) στο ίδιο λεμφικό διαμέρισμα, είναι πολύ μικρή. Αυτό σημαίνει ότι δυνητικά, θα μπορούσαμε να αφαιρέσουμε και να εξετάσουμε μόνο το φρουρό λεμφαδένα αποφεύγοντας τη σχετικά πιο εκτεταμένη και με μεγαλύτερη επικινδυνότητα επέμβαση της ολικής και συστηματικής αφαίρεσης του όμορου λεμφικού διαμερίσματος. Κατά τη διάρκεια των τελευταίων 30 ετών η τεχνική του φρουρού λεμφαδένα έχει βελτιωθεί σημαντικά. Η χρήση των μπλε χρωστικών ως σκιαγραφικού μέσου είναι η πιο συχνή, οικονομική και εύκολη μέθοδος, ενώ άλλες μέθοδοι σκιαγράφησης χρησιμοποιούν ραδιενεργό τεχνήτιο, πράσινο του ινδοκυανίου (ICG), είτε συνδυασμό όλων των παραπάνω.

Η μέθοδος του φρουρού λεμφαδένα στον καρκίνο του ενδομητρίου

Σε αντίθεση με τους πρωτοπαθείς όγκους του τραχήλου και του αιδοίου, στους οποίους η εφαρμογή του φρουρού λεμφαδένα φαίνεται πολύ λογική και εύκολη, καθώς ο όγκος είναι εύκολα προσβάσιμος και η έγχυση του σκιαγραφικού μπορεί να γίνει γύρω από τον όγκο, στον καρκίνο του ενδομητρίου είναι προβληματικός. Ο όγκος είναι μέσα στην ενδομητρική κοιλότητα, πολλές φορές διηθεί το μυομήτριο και κάνει την έγχυση του σκιαγραφικού εξαιρετικά πολύπλοκη διαδικασία. Ωστόσο, οι ερευνητές έχουν αρχίσει να χρησιμοποιούν τη μέθοδο του φρουρού λεμφαδένα και στον καρκίνο του ενδομητρίου με καλά αποτελέσματα αν και όχι τόσο ενθαρρυντικά όσο των δύο άλλων γυναικολογικών παθήσεων.

Ο καρκίνος του ενδομητρίου είναι ο τέταρτος πιο συχνός καρκίνος στις γυναίκες. Η επίπτωσή του αυξάνεται κυρίως στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες από τα 60 μέχρι τα 79

έτη. Η θεραπεία είναι σχεδόν πάντα χειρουργική για τα αρχόμενα στάδια της νόσου, με πολύ καλά αποτελέσματα επιβίωσης. Η 5ετης επιβίωση είναι πάνω από 80%, ενώ οι υποτροπές και οι απομακρυσμένες μεταστάσεις είναι σχετικά σπάνιες. Στα ενδομητριοειδή καρκινώματα η 5^{ετης} επιβίωση φτάνει μέχρι και το 97% (4). Για το λόγο αυτό ο ρόλος και η έκταση της λεμφαδενεκτομής παραμένει αμφισβητούμενος για τους ασθενείς αυτούς κυρίως λόγω της συσχέτισης ενός τέτοιου χειρουργείου με αυξημένη νοσηρότητα όπως χρόνιο λεμφοίδημα, λεμφοκύστες, χυλώδεις ασκίτη και κακώσεις αγγείων και νεύρων. Έχοντας αυτό στο μυαλό ο ρόλος της παρααορτικής λεμφαδενεκτομής είναι ακόμα πιο προβληματικός ιδίως μετά τη δημοσίευση δύο τυχαιοποιημένων μελετών που έδειξαν ότι η λεμφαδενεκτομή εν γένη στον καρκίνο του ενδομητρίου δεν προσφέρει όσον αφορά την επιβίωση των ασθενών (5, 6).

Τα τελευταία 10 περίπου χρόνια η χαρτογράφηση του φρουρού λεμφαδένα έχει δείξει ότι μπορεί να αποτελέσει μια εναλλακτική επιλογή που θα μπορούσε να αντικαταστήσει την συστηματική λεμφαδενεκτομή και να δώσει πληροφορίες οι οποίες θα βοηθούσαν στην επιλογή της κατάλληλης συμπληρωματικής θεραπείας. Οι Burke et al. περιέγραψαν για πρώτη φορά την εφαρμογή της μεθόδου σε ασθενείς με καρκίνο ενδομητρίου (7). Ο φρουρός λεμφαδένας αντιπροσωπεύει τον λεμφαδένα με τις μεγαλύτερες πιθανότητες μεταστατικής νόσου. Εάν αυτός είναι αρνητικός, τότε οι πιθανότητα κάποιοι άλλοι να είναι θετικοί είναι πολύ μικρή.

Η λεμφική αποχέτευση της μήτρας γίνεται κυρίως μέσω του παραμητρίου αλλά και του κρεμαστήρα συνδέσμου προς τους λεμφαδένες της έξω λαγονίου αρτηρίας και φλέβας, του θυροειδούς βόθρου καθώς και σε ένα μικρό ποσοστό προς τους παρααορτικούς λεμφαδένες. Η ανατομία του λεμφικού συστήματος της μήτρας αναδείχθηκε πολύ καθαρά πολύ πρόσφατα από μελέτες που έγιναν με την έγχυση ICG τόσο στον τράχηλο, όσο και υπο-ορογόνια, κατά τη διάρκεια ρομποτικής υστερεκτομής (8-10). Οι παραπάνω μελέτες ανέδειξαν τρία πιθανά μονοπάτια της λεμφικής αποχέτευσης της μήτρας, τα οποία σκιαγραφούνται τόσο με την

τραχηλική όσο και με την υπο-ορογόνια έγχυση, ενώ για την ενδομήτρια έγχυση δεν υπάρχουν επαρκείς μελέτες και έχει ουσιαστικά εγκαταλειφθεί τα τελευταία χρόνια.

Η τραχηλική έγχυση

Authors	Year	Patients	Injection site	Application	Detection rates (%)			Sensitivity	Negative Predictive Value
					Overall	Bilateral pelvic SN	Para-aortic SN		
Barranger	2004	17	Cervical	PB+TC	94	58	0	100	100
Delpech	2007	23	Cervical	PB+TC	83	48	0	100	100
Bats	2008	43	Cervical	PB+TC	69 (53 for PB, 64 for TC)	53	NR	100	100
Abu-Rustum	2009	42	Cervical and subserosal at fundus	MB or Isosulfan blue+TC	86	NR	4	100	100
Khoury	2009	115	71% cervical 29% cervix and subserosal	36% only blue dye 64% blue dye +TC	85	NR	1-10	83	NR
Barranger	2009	33	Cervical	PB+TC	82	54.5	0	87.5	NR
Mais	2010	34	Cervical	PB	62 (82% for laparoscopy 41% for laparotomy)	NR	NR	100	100
Ballester	2011	125	Cervical	PB+TC	89	69	5	84 pp 100 ps	97 pp 100 ps
Khoury	2011	266	Cervical	PB or isosulfan blue (small percentage +TC)	84	67	5	NR	NR
Holloway	2012	35	Cervical	IB followed by ICG	100 (ICG+Blue dye)	97 (ICG) 77(Blue dye)	NR	90	100
How	2012	100	Cervical	PB+TC	92	72	3	89	99
Barlin	2012	498	Cervical	IB+MB	81	51	4.5	85	98
Vidal	2013	66	Cervical	PB	62	56	0	86	98
Desai	2014	120	Cervical	MB	86	52	0	100	28 NA
Lopez de la Manzanara	2014	50	Cervical	BM+TC	92	37	7	100	100

Mucke	2014	31	Isthmocervical	PB+TC	90.3	57	25	83	96
Eitan	2015	74	Cervical	PB or MB+TC	62	56	NR	100	100
Buda	2015	81 (64 with EC and 17 with CC)	Cervical	MB or ICG	84% for MB 100% for ICG	50% for MB 88% for ICG	NR	100% for MB 100% for ICG	100% for MB 100% for ICG

IB: Isosulfan blue, PB:Patent blue, MB:Methylene blue, TC: Technetium, ICG: Indocyanine greenN/A: Not applicable, N/R: Not reported, pp:Per patient, ps:Per side, SN: Sentinel Node, EC: Endometrial cancer, CC: Cervical cancer

Η οδός της τραχηλικής έγχυσης είναι εύκολη τεχνικά, με χαμηλό κόστος και με πολύ καλά ποσοστά ανίχνευσης του φρουρού λεμφαδένα που κυμαίνονται από το 80 μέχρι το 100% , όπως φαίνεται στον παραπάνω πίνακα.

Ωστόσο, φαίνεται να είναι λιγότερο αποτελεσματική στην σκιαγράφιση των παρααορτικών φρουρών λεμφαδένων (0-27%), Abu-Rustum et al. σε μια προοπτική μελέτη 42 ασθενών με σταδίου 1 καρκίνο ενδομητρίου, έδειξαν ότι το ποσοστό ανίχνευσης του φρουρού λεμφαδένα έφτανε το 89%. Οι παρααορτικοί φρουροί λεμφαδένες που βρέθηκαν θετικοί για μεταστατική νόσο έφτασαν το 3.7%. Στους μισούς από τους ασθενείς εκτός από την τραχηλική έγχυση αποφάσισαν να κάνουν και υπο-ορογόνια έγχυση για να δουν εάν ο συνδυασμός εγχύσεων μπορεί να αναγνωρίσει περισσότερους φρουρούς λεμφαδένες και ιδίως στον παρααορτικό χώρο. Ωστόσο, δεν διαπίστωσαν διαφορά στα ποσοστά ανίχνευσης του φρουρού λεμφαδένα χρησιμοποιώντας το συνδυασμό έγχυσης (11). Η ίδια ομάδα δημοσίευσε μια από τις μεγαλύτερες σειρές φρουρού λεμφαδένα στον καρκίνο του ενδομητρίου και συμπεριέλαβε 498 ασθενείς (12). Έδειξαν ότι αν και στην αρχή της μελέτης χρησιμοποίησαν ως σκιαγραφικά τόσο ραδιενεργό τεχνήτιο όσο και υπο-ορογόνια έγχυση μπλε χρωστικής, στην πορεία της μελέτης αυτές οι εγχύσεις εγκαταλείφθηκαν, διότι

διαπίστωσαν ότι τα ποσοστά ανίχνευσης του φρουρού λεμφαδένα ήταν σχεδόν τα ίδια με την έγχυση στον τράχηλο. Συμπεράναν ότι η τελευταία μέθοδος έχει σημαντικότερα πλεονεκτήματα διότι είναι εύκολη τεχνικά, οικονομική και μπορεί να χρησιμοποιηθεί ευρέως. Επίσης, η ασθενής είναι πιο ικανοποιημένη καθώς δεν χρειάζεται να έρθει στο νοσοκομείο την προηγούμενη μέρα για να κάνει μια επώδυνη ένεση ραδιενεργού ισοτόπου και λεμφόγραμμα.

Οι Ballester et al. δημοσίευσαν τη μεγαλύτερη πολυκεντρική προοπτική μελέτη (SENTI-ENDO) όπου 125 ασθενείς με καρκίνο ενδομητρίου σταδίου 1-2 από 9 διαφορετικά κέντρα στη Γαλλία υπεβλήθησαν στη μέθοδο του φρουρού λεμφαδένα χρησιμοποιώντας τραχηλική έγχυση με μπλε χρωστική και ραδιενεργό τεχνήτιο (13). Το συνολικό ποσοστό ανίχνευσης του φρουρού λεμφαδένα ήταν 89%, ενώ η αμφοτερόπλευρη ανίχνευση έφτασε το 69%. Η ανίχνευση φρουρού λεμφαδένα στον παρααορτικό χώρο ήταν 5% στη μελέτη αυτή. Αναλύοντας τα αποτελέσματα με βάση την ημιπύελο η ευαισθησία και η αρνητική προγνωστική αξία της μεθόδου ήταν 100%. Όταν η ανάλυση έγινε με βάση τον κάθε ασθενή, η ευαισθησία και η αρνητική προγνωστική αξία έπεσε στο 84% και 97% αντίστοιχα καθώς σε δύο ασθενείς βρέθηκε θετικός λεμφαδένας ετερόπλευρα σε σχέση με την εντόπιση του φρουρού, ενώ βρέθηκε και ένας ασθενής με θετικό παρααορτικό λεμφαδένα που επίσης δεν ήταν ο φρουρός. Υποστήριξαν ότι η υπο-ορογόνια ή ενδομήτρια έγχυση θα μπορούσε να αυξήσει την εντόπιση φρουρών λεμφαδένων στον παρααορτικό χώρο όπως υποστηρίζουν και άλλοι συγγραφείς (7, 14-16). Στη συγκεκριμένη μελέτη, μεταστατική νόσος στους λεμφαδένες βρέθηκε σε 11% των περιπτώσεων καρκίνου χαμηλού κινδύνου και στο 15% των ασθενών με ενδιάμεσο κίνδυνο. Ωστόσο ο κίνδυνος μεταστατικής νόσου ήταν πολύ υψηλότερος σε ασθενείς με καρκίνο τύπου 2 τόσο όσον αφορά τους φρουρούς αλλά και τους μη φρουρούς λεμφαδένες. Για το λόγο αυτό πρότειναν να πραγματοποιείται συστηματική

πυελική λεμφαδενεκτομή σε καρκίνο ενδομητρίου υψηλού κινδύνου ακόμα και εάν ο φρουρός λεμφαδένας είναι αρνητικός.

Οι Desai et al. σε μια από τις μεγαλύτερες αναδρομικές σειρές με 120 ασθενείς χρησιμοποίησαν ρομποτική χειρουργική για την ανίχνευση του φρουρού λεμφαδένα ενίοντας τραχηλικά μόνο μπλε του μεθυλενίου. Η επιτυχία της μεθόδου έφτασε στο 86%, ενώ αμφοτερόπλευρα ανιχνεύτηκαν φρουροί λεμφαδένες μόνο στο 52%. Θετικοί λεμφαδένες βρέθηκαν στο 8% των ασθενών και σε όλες τις περιπτώσεις ο θετικός λεμφαδένας ήταν ο φρουρός, δίνοντας έτσι στη μέθοδο ευαισθησία 100%.

Οι Mucke et al. μελέτησαν μια νέα μέθοδο τραχηλικής έγχυσης η οποία γινόταν στο ισθμικό κομμάτι του τραχήλου και όχι στο έξω στόμιο αυτού (17). Η μέθοδος είχε παρόμοια ποσοστά ανίχνευσης με αυτά της τραχηλικής οδού (13, 18, 19), ενώ είχε αυξημένα ποσοστά ανίχνευσης παρααορτικού φρουρού που προσομοίαζαν τα ποσοστά από την υπο-ορογόνια έγχυση (7, 14, 15). Στο πρωτόκολλό τους οι ασθενείς υποβάλλονταν σε προ εγχειρητική εκτίμηση με SPECT/CT η οποία οδήγησε στη βελτίωση του ποσοστού ανίχνευσης των φρουρών λεμφαδένων τόσο στην πύελο όσο και στον παρααορτικό χώρο. Στην ανάλυση που έκαναν με βάση την ημιπύελο, βρήκαν ότι η ευαισθησία και αρνητική προγνωστική αξία της μεθόδου είναι 100% για την λεμφική αποχέτευση της συγκεκριμένης ημιπυέλου.

Η Υπο-ορογόνια έγχυση

Η υπο-ορογόνια έγχυση του σκιαγραφικού στο επίπεδο του πυθμένα της μήτρας έχει δείξει ότι είναι μια πολύ καλή μέθοδος ανίχνευσης του φρουρού λεμφαδένα και ίσως έχει το πλεονέκτημα της ανίχνευσης φρουρών στον παρααορτικό χώρο σε μεγαλύτερο ποσοστό από την τραχηλική, που φτάνει μέχρι και το 23% των περιπτώσεων. Ωστόσο, τα μεγαλύτερα μειονεκτήματα της υπο-ορογόνιας έγχυσης είναι το χαμηλό ποσοστό ανίχνευσης πυελικών

λεμφαδένων, πάντα σε σύγκρισή με την τραχηλική έγχυση, το γεγονός ότι είναι πολύ δυσκολότερη η έγχυση ραδιοϊσοτόπου και τέλος το ότι είναι τεχνικά πιο δύσκολη μέθοδος και περιπλέκεται συχνά από διαφυγή της μπλε χρωστικής προς τους γύρω ιστούς, κάνοντας το όλο χειρουργείο αρκετά πιο δύσκολο.

Authors	Year	Patients	Injection site	Application	Detection rates (%)			Sensitivity	Negative Predictive Value
					Overall	Bilateral pelvic SN	Para-aortic SN		
Burke	1996	15	Subserosal	IB	67	NR	NR	50	75
Frumovitz	2007	18	Subserosal	IB+TC	45	5	22	NA	100
Li B (27)	2007	20	Subserosal	MB	75	73	NA	100	100
Lopes	2007	40	Subserosal	PB	78	NA	23-46	83	96
Altgassen	2007	23	Subserosal	PB	92	NA	13	62.5	92.5
Robova	2009	67	Subserosal	PB+TC	73	67	NR	74	NR

Οι Altgassen et al. περιέγραψαν μια μέθοδο κατά την οποία ενίοτε μπλε χρωστική υποορογόνια σε 8 διαφορετικά σημεία της μήτρας, 4 στον πυθμένα και 4 στην περιοχή του τραχήλου κατά τη διάρκεια λαπαροτομίας (20). Ανακοίνωσαν το μεγαλύτερο ποσοστό ανίχνευσης φρουρού λεμφαδένα το οποίο έφτανε το 82% στη δική τους σειρά. Έχει ενδιαφέρον το γεγονός ότι στη μελέτη τους παρουσιάστηκε το ίδιο πρόβλημα που είχε παρουσιαστεί σε μερικές μελέτες φρουρού λεμφαδένα για καρκίνο τραχήλου μήτρας. Συγκεκριμένα, σε δύο ασθενείς παρατήρησαν ότι είχαν διογκωμένους και πλήρως διηθημένους πυελικούς λεμφαδένες, χωρίς αυτοί να είναι βαμμένοι από τη μπλε χρωστική.

Σε μία από αυτές τις δύο περιπτώσεις βρέθηκαν άλλοι φρουροί λεμφαδένες οι οποίοι ήταν αρνητικοί, ενώ στην άλλη περίπτωση η μέθοδος είχε αποτύχει να ανιχνεύσει κάποιον φρουρό λεμφαδένα. Επίσης, οι συγγραφείς αναφέρουν ότι η τραχηλική έγχυση δεν αντιπροσωπεύει την λεμφική αποχέτευση του οργάνου, διότι αποτυγχάνει να ανιχνεύσει φρουρούς λεμφαδένες στον παρααορτικό χώρο ο οποίος αποτελεί φυσιολογικό χώρο λεμφικής αποχέτευσης του οργάνου (21, 22). Συνιστούν ότι, η λεμφική σκιαγράφιση για ασθενείς με καρκίνο του ενδομητρίου πρέπει να γίνεται είτε με υπο-ορογόνια έγχυση κάποιου σκιαγραφικού, είτε με συνδυασμό αυτής με τραχηλική έγχυση. Μια μικρή μελέτη από τους Holub et al. έδειξε ότι το ποσοστό ανίχνευσης φρουρών λεμφαδένων με συνδυασμένη έγχυση ήταν 83.3%, ενώ όταν η έγχυση ήταν μόνο υπο-ορογόνια, τότε το ποσοστό αυτό έπεφτε στο 61.5% (23).

Η Ενδομήτρια έγχυση

Η ενδομήτρια έγχυση του σκιαγραφικού που γίνεται μέσω της υστεροσκόπησης έχει ένα πολύ καλό ποσοστό ανίχνευσης φρουρών λεμφαδένων τόσο στην πύελο όσο και στον παρααορτικό χώρο.

Authors	Year	Patients	Injection site	Application	Detection rates (%)			Sensitivity	Negative Predictive Value
					Overall	Bilateral pelvic SN	Paraortic SN		
Raspagliesi	2004	18	Hysteroscopic	PB+TC	100 overall (only 33% blue nodes)		NR	NR	NR
Maccauro	2004	26	Hysteroscopic	BD+TC	100 overall		22	100	NR

Gien	2005	16	Hysteroscopic and subserosal	IB	50 overall (0% after 4 first cases with hysteroscopic injection)		NA	NA	NA
Delaloye	2007	60	Hysteroscopic	PB+TC	63	51	33	89	NR

Οι ερευνητές πού υπερασπίζονται τη συγκεκριμένη μέθοδο πιστεύουν ότι είναι η πιο αξιόπιστη για να αναγνωρίσει τον πραγματικό φρουρό λεμφαδένα που απάγει τη λέμφο από την πρωτοπαθή εστία. Επίσης, πιστεύουν ότι με αυτό τον τρόπο περισσότεροι φρουροί ανιχνεύονται παρααορτικά και άρα έχουν καλύτερη σκιαγράφιση της λεμφικής αποχέτευσης του οργάνου. Ωστόσο, η ενδομήτρια έγχυση δεν είναι τόσο δημοφιλής διότι είναι τεχνικά πολύ δύσκολη. Τις περισσότερες φορές πρέπει να γίνει σε δύο στάδια και δεν είναι καλά ανεκτή από τους ασθενείς (15). Επίσης, σε πολλές περιπτώσεις η έγχυση του σκιαγραφικού γύρω από την πρωτοπαθή εστία είναι αδύνατη, διότι ο όγκος γεμίζει ουσιαστικά όλη την ενδομητρική κοιλότητα. Η πιθανότητα να έχουμε διάχυση καρκινικών κυττάρων στην περιτοναϊκή κοιλότητα είναι ένα ακόμα μειονέκτημα της μεθόδου αν και αυτό είναι αμφισβητήσιμο (24, 25). Όταν προτιμάτε αυτή η μέθοδος ανίχνευσης του φρουρού λεμφαδένα, τότε μια χαμηλότερη ενδομητρική πίεση κατά τη διάρκεια της υστεροσκόπησης θα μπορούσε να προφυλάξει τη διαφυγή καρκινικών κυττάρων από τις σάλπιγγες (26). Οι Glien et al. προσπάθησαν να αναδείξουν το φρουρό λεμφαδένα με την παραπάνω μέθοδο σε 4 ασθενείς, αλλά αποτύχαν και στους 4 (27). Στο υπόλοιπο της σειράς των ασθενών τους, έκαναν συνδυασμό με υπο-ορογόνια έγχυση και ανέβασαν το ποσοστό τους στο 50%. Σε αντίθεση με τη μικρή αυτή μελέτη οι Delaloye et al. δημοσίευσαν ένα πολύ καλό ποσοστό ανίχνευσης που έφτανε το 82% όταν χρησιμοποίησαν ενδομήτρια έγχυση μπλε χρωστικής και ραδιοϊσοτόπου. Επίσης βρήκαν παρααορτικούς φρουρούς στο 33% των ασθενών (28).

Ανεπιθύμητες ενέργειες μπλε χρωστικών

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι μια πολύ σημαντική παράμετρος που θα πρέπει να σκεφτούμε όταν σχεδιάζουμε να χορηγήσουμε μια μπλε χρωστική ως σκιαγραφικό μέσο για την ανίχνευση φρουρών λεμφαδένων. Οι ανεπιθύμητες αυτές ενέργειες χωρίζονται σε δύο κατηγορίες, στις αλλεργικές όπως είναι το δερματικό εξάνθημα, η αναφυλαξία και το αναφυλακτικό σοκ αλλά και στις μη αλλεργικές, όπως είναι το βάψιμο του δέρματος, η νέκρωση του δέρματος, ο χρωματισμός των ούρων αλλά και η πλασματική πτώση του κορεσμού ως συνέπεια της αλληλεπίδρασης με το οξύμετρο.

Όλες οι μπλε χρωστικές έχουν συνδεθεί με διάφορου βαθμού αλλεργικές αντιδράσεις που σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις μπορεί να είναι σοβαρές. Μια ανασκόπηση της βιβλιογραφίας σε 7917 ασθενείς που συμμετείχαν στις μελέτες ALMANAC και NEW START, έδειξε ότι 68 ασθενείς (0.86%) παρουσίασαν κάποια αλλεργική αντίδραση μετά την έγχυση patent blue για την ανίχνευση φρουρών λεμφαδένων σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού. Μόνο 5 ασθενείς (0.06%) παρουσίασαν σημαντική πτώση της αρτηριακής πίεσης και χρειάστηκαν εισαγωγή σε μονάδα εντατικής θεραπείας. Επίσης, 16 ακόμα ασθενείς (0.2%) παρουσίασαν επιπλοκές 2^{ου} βαθμού όπως βρογχόσπασμο ή παροδική πτώση της αρτηριακής πίεσης. Μετά από προσωπική επικοινωνία των συγγραφέων με τον κατασκευαστή του patent blue βρέθηκε ότι η επίπτωση των ανεπιθύμητων ενεργειών μέσα σε χρονικό ορίζοντα 5 ετών από το 2002 μέχρι το 2007 ήταν 2 ανεπιθύμητες ενέργειες σε 10000 ασθενείς. Σε αντίθεση με τα παραπάνω ήπια αποτελέσματα από τη χρήση του patent blue, κάποιες άλλες μπλε χρωστικές μπορούν να παρουσιάσουν ακόμα περισσότερες παρενέργειες. Οι Barthlmes et al. συνέλεξαν όλα τα στοιχεία από μελέτες στην Αμερική κατά τις οποίες χρησιμοποιήθηκε isosulphan blue ως σκιαγραφικό. Μεταξύ 8372 ασθενών που υπεβλήθησαν στην έγχυση, 119 (1.4%) παρουσίασαν κάποια παρενέργεια, ενώ σε 37 περιπτώσεις υπήρξε σοβαρή αλλεργική αντίδραση. Τα ποσοστά αυτά είναι αρκετά χειρότερα από τις μελέτες με το patent blue,

ωστόσο ασφαλή συμπεράσματα δεν μπορούν να εξαχθούν καθώς ήταν διαφορετικοί τόσο οι πληθυσμοί αυτών των μελετών όσο και οι δόσεις των μπλε χρωστικών που χρησιμοποιήθηκαν. Συνολικά όμως φαίνεται, ότι το patent blue έχει καλύτερο προφίλ όσον αφορά την ασφάλεια.

Αναλύοντας μια μεγάλη αναδρομική μελέτη 1835 ασθενών που υπεβλήθησαν σε διαφορετικές χειρουργικές πράξεις με έγχυση isosulphan blue βρέθηκε ότι σε 14 περιπτώσεις (0.75%) παρουσιάστηκε σοβαρή παρενέργεια. Η έγχυση στο αιδοίο καθώς και η χρόνια λήψη αναστολέων της αγγειοτενσίνης ήταν κακοί προγνωστικοί παράγοντες εκδήλωσης παρενέργειας. Παρόλα αυτά, τα περιστατικά αντιμετωπίστηκαν όλα με τη χορήγηση αντιαλλεργικών φαρμάκων. Ένα ακόμα ενδιαφέρον αποτέλεσμα της ίδιας ανάλυσης έδειξε ότι όσο μεγαλύτερος είναι ο χρόνος από την έγχυση μέχρι την εμφάνιση της ανεπιθύμητης ενέργειας, τόσο μεγαλύτερες είναι οι πιθανότητες η τελευταία να είναι πολύ ήπια. Ο μέσος χρόνος από την έγχυση μέχρι την εμφάνιση παρενέργειας ήταν 17.5 λεπτά.

Η χορήγηση γλυκορτικοειδών και αναστολέων υποδοχής της ισταμίνης έδειξε ότι μπορεί να μειώσει τη σοβαρότητα των παρενεργειών από τη χορήγηση patent blue ή isosulphan blue, σύμφωνα με αναδρομική μελέτη σε ασθενείς που υπεβλήθησαν σε λεμφική σκιαγράφιση (29). Σε αυτή τη μελέτη μόνο 3 από τους 667 ασθενείς με καρκίνο του μαστού παρουσίασαν ήπιου βαθμού αντίδραση μετά την έγχυση του σκιαγραφικού και αφού τους είχε χορηγηθεί ο παραπάνω προφυλακτικός συνδυασμός. Σε μια παλαιότερη μελέτη από την ίδια ομάδα, ο αριθμός των ασθενών που παρουσίασαν παρενέργειες ήταν 7 από 639 συνολικά ασθενείς (30). Ωστόσο, στην προηγούμενη αυτή μελέτη κατά την οποία δεν χορηγήθηκε ο προφυλακτικός συνδυασμός γλυκορτικοειδών και αναστολέων της ισταμίνης και οι 7 ασθενείς παρουσίασαν σοβαρού βαθμού αλλεργική αντίδραση και έπρεπε να εισαχθούν στη μονάδα εντατικής παρακολούθησης.

Σε μια ανασκόπηση της βιβλιογραφίας στην οποία χρησιμοποιήθηκαν 26 μελέτες σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού, βρέθηκε ότι η χρήση μπλε του μεθυλενίου είχε σημαντικά λιγότερες παρενέργειες και κυρίως σημαντικά λιγότερες σοβαρού βαθμού παρενέργειες σε σύγκριση με το isosulphan blue (31). Για το λόγο αυτό το μπλε του μεθυλενίου ίσως να είναι το καλύτερο ανεκτά σκιαγραφικό για την αντίχνευση των φρουρών λεμφαδένων.

Σε μια ενδιαφέρουσα προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη σε 32 ασθενείς με καρκίνο του μαστού, το μπλε του μεθυλενίου συγκρίθηκε με το isosulphan blue όσον αφορά τις παρεμβολές που προκαλούν στα οξύμετρα και τη μέτρηση του κορεσμού (32). Βρέθηκε ότι η παρεμβολή που προκαλούσε το μπλε του μεθυλενίου ήταν σημαντικά ηπιότερη. Η παρεμβολή αυτή, βέβαια, δεν συνοδεύεται από πτώση της μερικής πίεσης του οξυγόνου στο αρτηριακό αίμα και ο ασθενής δεν παρουσιάζει ταχυκαρδία ή άλλες συστηματικές διαταραχές. Ο μηχανισμός με τον οποίο παρατηρείται αυτή η παροδική πτώση στην μέτρηση του κορεσμού δεν είναι πλήρως διευκρινισμένη (33). Φαίνεται, ότι μετά την έγχυση της οποιαδήποτε μπλε χρωστικής αυτή απορροφάται κατά ένα βαθμό από τη συστηματική κυκλοφορία και "βάφει" τα ερυθρά αιμοσφαίρια παρόλο που αυτά είναι κορεσμένα με οξυγόνο. Η οξυαιμοσφαιρίνη δεν αναγνωρίζεται σωστά από το οξύμετρο και αυτό οδηγεί στην παρεμβολή και λανθασμένη ένδειξη του κορεσμού.

Παρόλο που το μπλε του μεθυλενίου φαίνεται γενικότερα να είναι πιο ήπιο σκιαγραφικό σε σχέση με τα άλλα δύο χρησιμοποιούμενα σήμερα, εντούτοις παρουσιάζει μεγαλύτερο κίνδυνο νέκρωσης του δέρματος (34). Επίσης, φαίνεται ότι και με αυτό το σκιαγραφικό έχουν αναφερθεί περιστατικά αναφυλακτικού σοκ σε διαφορετικά κλινικά σενάρια αν και αυτές οι αναφορές είναι περιορισμένες (35).

Μπλε χρωστική vs. Ραδιενεργό τεχνητίο

Από τις πρώτες μελέτες φρουρού λεμφαδένα σε ασθενείς με καρκίνο του αιδοίου, φάνηκαν τα πλεονεκτήματα που έχει το τεχνητίο όταν χρησιμοποιείται ως σκιαγραφικό σε σύγκριση με τις μπλε χρωστικές (36). Όταν χρησιμοποιήθηκε ως σκιαγραφικό το ραδιενεργό τεχνητίο, τότε το ποσοστό ανίχνευσης του φρουρού λεμφαδένα ήταν 100%. Το ποσοστό αυτό έπεσε στο 61% όταν αντί για τεχνητίο χρησιμοποιήθηκε σε άλλη ομάδα ασθενών μπλε χρωστική. Μετά τη μελέτη αυτή όλες οι επόμενες χρησιμοποίησαν συνδυασμό σκιαγραφικών μέσων με μόνο ένα μικρό μέρος αυτών να χρησιμοποιεί αποκλειστικά το ένα ή το άλλο σκιαγραφικό. Οι περισσότεροι ερευνητές συμφωνούν ότι το ραδιενεργό τεχνητίο δίνει καλύτερα αποτελέσματα ανίχνευσης του φρουρού λεμφαδένα, ωστόσο η προσθήκη της μπλε χρωστικής μπορεί να βελτιώσει τα αποτελέσματα αυτά και για αυτό οι περισσότεροι προτιμούν τη συνδυασμένη έγχυση για τους περισσότερους γυναικολογικούς καρκίνους.

Σε μια αναδρομική μελέτη από τους Rob et al., 183 ασθενείς με καρκίνο τραχήλου μήτρας υπεβλήθησαν στη μέθοδο του φρουρού λεμφαδένα (37). Στους 100 από αυτούς χρησιμοποιήθηκε μόνο patent blue με τραχηλική έγχυση, ενώ οι εναπομείναντες 83 υπεβλήθησαν σε συνδυαστική έγχυση μπλε χρωστικής και ραδιενεργού τεχνητίου. Η μελέτη αυτή έδειξε ξεκάθαρα το πλεονέκτημα της συνδυαστικής έγχυσης καθώς το ποσοστό ανίχνευσης του φρουρού με αυτήν ήταν 97% σε σύγκριση με το 80% όταν χρησιμοποιήθηκε μόνο μπλε χρωστική.

Παρόλα αυτά ο ρόλος των μπλε χρωστικών για την ανίχνευση του φρουρού λεμφαδένα σε γυναικολογικούς καρκίνους παραμένει πολύ σημαντικός. Κατά τη διάρκεια της μελέτης ALMANAC βρέθηκε ότι ένα περίπου 10% των φρουρών λεμφαδένων που εξαιρέθηκαν ήταν μόνο μπλε παρόλο που είχε γίνει και έγχυση ραδιενεργού τεχνητίου (38). Επίσης, σε ένα ποσοστό 4% των ασθενών με θετικό λεμφαδένα αυτός ήταν πάλι μόνο μπλε. Φαίνεται λοιπόν

από αυτή τη μεγάλη μελέτη πόσο σημαντικός είναι και ο ρόλος της μπλε χρωστικής για την ανίχνευση και σωστή χαρτογράφηση των φρουρών λεμφαδένων στους γυναικολογικούς καρκίνους.

Ειδικό μέρος

Εισαγωγή

Η χειρουργική αντιμετώπιση του καρκίνου του ενδομητρίου προσφέρει εξαιρετικά αποτελέσματα επιβίωσης για τις ασθενείς. Η πενταετής επιβίωση φτάνει το 95% για το στάδιο 1Α της νόσου και για όγκους με ανώτερο βαθμό διαφοροποίησης (39). Ωστόσο, η κοινότητα της γυναικολογικής ογκολογίας δεν έχει καταλήξει σε ότι αφορά την έκταση της απαιτούμενης χειρουργικής παρέμβασης. Παρότι η ολική υστερεκτομή μετά των εξαρτημάτων θεωρείται υποχρεωτική, η σταδιοποίηση της νόσου με διενέργεια πυελικής και παρααορτικής λεμφαδενεκτομής αποτελεί ακόμα έδαφος αντικρουόμενων απόψεων ακόμα και στους όγκους υψηλού κινδύνου. Το γεγονός αυτό βασίζεται στα αποτελέσματα δύο τυχαιοποιημένων μελετών που έδειξαν ότι η συστηματική πυελική και παρααορτική λεμφαδενεκτομή δεν προσφέρει σημαντικά στην επιβίωση των ασθενών (5, 6). Επιπρόσθετα, μια τέτοια επέμβαση είναι χειρουργικά πολύ απαιτητική και σχετίζεται με αυξημένη νοσηρότητα, χωρίς ωστόσο εγγυημένο όφελος για την ασθενή. Πολλοί βέβαια ισχυρίζονται, ότι οι δύο αυτές μελέτες είχαν λάθη τόσο στο σχεδιασμό αλλά και στην εκτέλεση της μελέτης (40, 41).

Αφαιρώντας μόνο το λεμφαδένα που απάγει πρώτος τη λέμφο από την πρωτοπαθή εστία (φρουρός λεμφαδένας), φαίνεται να είναι μια καλή εναλλακτική μέθοδος, καθώς ο συγκεκριμένος λεμφαδένας έχει μεγαλύτερες πιθανότητες να περιέχει μεταστατικά κύτταρα. Με τη μέθοδο αυτή θα μπορούσαμε να πετύχουμε μείωση της νοσηρότητας και των επιπλοκών που σχετίζονται με την πλήρη λεμφαδενεκτομή.

Η μέθοδος του φρουρού λεμφαδένα έχει μελετηθεί εκτενώς τα τελευταία χρόνια σε όλο το φάσμα του γυναικολογικού καρκίνου (11, 20, 42-44), ωστόσο μόνο στον καρκίνου του αιδοίου φαίνεται να χρησιμοποιείται ευρέως στα περισσότερα ογκολογικά κέντρα (45).

Το ζήτημα του φρουρού λεμφαδένα στον καρκίνο του ενδομητρίου είναι ακόμα πιο περίπλοκο καθώς δεν έχει αποσαφηνιστεί ποιο είναι το καταλληλότερο σημείο έγχυσης του σκιαγραφικού (ενδοτραχηλικά ή υπο-ορογόνια). Το ζήτημα αυτό έχει να κάνει κυρίως με το αν υπάρχει σημαντική απομονωμένη απαγωγή της μητρικής λέμφου προς τον παρααορτικό χώρο. Πρόσφατα, η μεγάλη πρόοδος στην χειρουργική τεχνολογία με την εγκαθίδρυση της ρομποτικής χειρουργικής και με τη χρήση πράσινου του ινδοκυανίου ως ιχνηλάτη, είχε σαν αποτέλεσμα καλύτερα ποσοστά ανίχνευσης του φρουρού λεμφαδένα καθώς και υψηλή ευαισθησία της μεθόδου στην διάγνωση μεταστατικής νόσου, σε σύγκριση με την κλασική χρήση μπλε χρωστικής (46). Ωστόσο, η νέα αυτή τεχνολογία είναι πολύ ακριβή και για αυτό το λόγο δεν χρησιμοποιείται ευρέως.

Στην δική μας μελέτη, στοχεύσαμε στον υπολογισμό της ευαισθησίας και της αρνητικής προγνωστικής αξίας της μεθόδου του φρουρού λεμφαδένα σε ασθενείς με καρκίνο του ενδομητρίου που αντιμετωπίστηκαν σε ένα ογκολογικό κέντρο αναφοράς και υπεβλήθησαν σε ανίχνευση και εξαίρεση του φρουρού λεμφαδένα με τη χρήση υπο-ορογόνιας έγχυσης μπλε χρωστικής και ακολουθούμενη από συστηματική πυελική λεμφαδεκτομή.

Μέθοδος

Ασθενείς που διαγνώστηκαν με καρκίνου του ενδομητρίου παραπέμφθηκαν στο γυναικολογικό ογκολογικό τμήμα της Α΄ Πανεπιστημιακής Μαιευτικής Γυναικολογικής κλινικής και υπεβλήθησαν στην μέθοδο του φρουρού λεμφαδένα στα πλαίσια διδακτορικής διατριβής. Για να διασφαλιστεί η ομοιογένεια του δείγματος και να οριστεί η καμπύλη εκμάθησης της μεθόδου ταχύτερα, η μέθοδος πραγματοποιήθηκε από την ίδια χειρουργική ομάδα αποτελούμενη από δύο Διευθυντές ογκολόγους και έναν ειδικευόμενο ιατρό. Για το λόγο αυτό οι ασθενείς που συμπεριελήφθησαν στην μελέτη αποτελούσαν μόνο ένα μέρος

από το σύνολο των περιστατικών που αντιμετωπίστηκαν στο προαναφερθέν κέντρο. Η επιλογή των ασθενών εξαρτήθηκε από την διαθεσιμότητα της συγκεκριμένης ομάδας.

Η επέμβαση έγινε μέσω κάθετης ή εγκάρσιας τομής και περιελάμβανε ολική υστερεκτομή μετά των εξαρτημάτων και εξαίρεση των φρουρών λεμφαδένων ακολουθούμενη από συστηματική λεμφαδενεκτομή, η οποία περιοριζόταν στην πύελο, ανεξαρτήτως ιστολογικού τύπου η εκτιμώμενου σταδίου. Όλοι οι ασθενείς είχαν υποβληθεί προεγχειρητικά σε απεικονιστικό έλεγχο με αξονική ή μαγνητική τομογραφία για να αποκλειστεί το ενδεχόμενο τοπικής επέκτασης της νόσου ή απομακρυσμένων μεταστάσεων. Τα κριτήρια εισαγωγής των ασθενών στην μελέτη περιελάμβαναν όλους τους ασθενείς με νόσο σταδίου 1 και 2 ανεξαρτήτως ιστολογικού τύπου και βαθμού διαφοροποίησης. Από την μελέτη εξαιρέθηκαν ασθενείς με γνωστή αλλεργία στην μπλε χρωστική, όσοι είχαν στο παρελθόν υποβληθεί σε μείζονα χειρουργική επέμβαση στην πύελο, ασθενείς με μεγάλα ινομώματα καθώς και ασθενείς με διογκωμένους πυελικούς ή παρααορτικούς λεμφαδένες. Όλοι οι ασθενείς που συμμετείχαν στην μελέτη είχαν προηγουμένως δώσει την συγκατάθεσή τους, αφού πρώτα είχαν ενημερωθεί διεξοδικά για την μελέτη και τις πιθανές επιπλοκές. Η μελέτη είχε εγκριθεί από την επιστημονική επιτροπή και την επιτροπή δεοντολογίας του νοσοκομείου μας.

Η μπλε χρωστική που χρησιμοποιήθηκε για τη μελέτη ήταν methylene blue ή patent blue ανάλογα με τη διαθεσιμότητα. Η έγχυση του σκιαγραφικού γινόταν αμέσως μετά την είσοδο στην περιτοναϊκή κοιλότητα και πριν αρχίσει ο οποιοσδήποτε χειρισμός της μήτρας. Τα βήματα της μεθόδου που χρησιμοποιήσαμε περιγράφονται αναλυτικά στις επόμενες παραγράφους.

Το διάλυμα του σκιαγραφικού προετοιμαζόταν κατά τη διάρκεια της λαπαροτομίας. Συγκεκριμένα 2 ml μπλε χρωστικής αναμειγνύονταν με 6 ml φυσιολογικού ορού. Το τελικό διάλυμα των 8 ml χωρίζονταν σε δύο σύριγγες που περιείχαν από 4 ml. Για την έγχυση,

χρησιμοποιήθηκε βελόνα μικρού διαμετρήματος. Καθένα από τα 8 ml ενίονταν σε 8 διαφορετικά σημεία της μήτρας περίπου 1 cm κάτω από τον ορογόνο. Τα σημεία της έγχυσης ήταν, τα πλάγια όρια του τραχήλου μπροστά και πίσω, καθώς επίσης και τα σημεία εισόδου των στρογγύλων συνδέσμων στην μήτρα επίσης στην πρόσθια και οπίσθια επιφάνεια αυτών. Μετά την ολοκλήρωση της έγχυσης η επέμβαση σταματούσε για 7 λεπτά για να επιτρέψει στο σκιαγραφικό να κινηθεί προς τον λεμφικό ιστό. Κατά τη διάρκεια της διακοπής, ο πρώτος χειρουργός έκανε μια πρώτη εκτίμηση της ύπαρξης συμφύσεων και όπου αυτές υπήρχαν, καταγράφονταν ως ήπιες, μετρίου βαθμού ή σοβαρού βαθμού. Τα βήματα του χειρουργείου από την έγχυση και μετά είχαν συμφωνηθεί πριν την έναρξη της μελέτης και συμπεριελάμβαναν, απολίνωση και διατομή του στρογγύλου συνδέσμου ακολουθούμενη από την είσοδο οπισθοπεριτοναικά με τη χρήση μονοπολικής διαθερμίας. Η έξω λαγόνιος αρτηρία αναγνωρίζονταν και οι λεμφαδένες της περιοχής εξετάζονταν για την ύπαρξη ή όχι μπλε χρωστικής. Το ίδιο γινόταν όσον αφορά την έξω λαγόνια φλέβα και την περιοχή του θυροειδούς νεύρου. Λεμφικά αγγεία με μπλε χρωστική που συνέχιζαν προς τον παρα-αορτικό χώρο καταγράφονταν. Τα ίδια ακριβώς βήματα ακολουθούνταν και στην αντίθετη πλευρά. Όλοι οι μπλε λεμφαδένες αναγνωρίζονταν ως φρουροί, εξαιρούνταν και αποστέλλονταν προς ιστολογική εξέταση ξεχωριστά. Αφού είχαν αφαιρεθεί όλοι οι φρουροί λεμφαδένες η επέμβαση συνεχίζονταν ανάλογα με την προτίμηση του κάθε χειρουργού και περιελάμβανε ολική υστερεκτομή μετά των εξαρτημάτων καθώς και συστηματική πυελική λεμφαδεκτομή αμφοτερόπλευρα. Η ασθενής μετά το τέλος του χειρουργείου μεταφερόταν στην ανάνηψη. Η μήτρα αποστέλλόταν στο παθολογοανατομικό εργαστήριο και ζυγιζόταν. Η μελέτη του παρασκευάσματος για της ανάγκες της συγκεκριμένης μελέτης γινόταν από συγκεκριμένη παθολογοανατόμο με ιδιαίτερο ενδιαφέρον στην γυναικολογική ογκολογία. Αποφασίστηκε να μην πραγματοποιείται ultra staging των φρουρών λεμφαδένων στην συγκεκριμένη μελέτη. Τα αποτελέσματα της παθολογοανατομικής εξέτασης παρουσιάζονταν

κατά τη διάρκεια του ογκολογικού συμβουλίου όπου και λαμβάνονταν αποφάσεις για την ενδεχόμενη συμπληρωματική θεραπεία της ασθενούς σύμφωνα με τα πρωτόκολλα της κλινικής.

Απλές στατιστικές μέθοδοι χρησιμοποιήθηκαν για τον υπολογισμό της ευαισθησίας της μεθόδου στην ανίχνευση μεταστατικής νόσου καθώς και για τον υπολογισμό της αρνητικής προγνωστικής της αξίας. Η ανάλυση έγινε με βάση τον κάθε ασθενή συνολικά και όχι με βάση το αποτέλεσμα σε κάθε πλευρά της πυέλου ξεχωριστά.

Αποτελέσματα

Από τον Απρίλιο του 2010 μέχρι και τον Ιούλιο του 2014, 54 ασθενείς με καρκίνο του ενδομητρίου χειρουργήθηκαν από δύο γυναικολόγους ογκολόγους με τη μέθοδο του φρουρού λεμφαδένων όπως αυτή παρουσιάστηκε παραπάνω. Τα κλινικοπαθολογοανατομικά χαρακτηριστικά των ασθενών αυτών περιγράφονται στον παρακάτω πίνακα.

Συνολικός αριθμός ασθενών	54
Μέση ηλικία (εύρος)	63 (48-81)
Ιστολογικός τύπος	
• Ενδομητριοειδές	46 (85%)
• Ορώδες	4 (7%)
• Διαυγοκυτταρικό	3 (5%)
• Καρκινোসάρκωμα	1 (2%)
Βαθμός διαφοροποίησης	

• Ανώτερη • Μέση • Χαμηλή	13 (24%) 23 (43%) 18 (33%)
Παρουσία LVSI	16 (30%)
Επέμβαση • Κάθετη τομή • Εγκάρσια	29 (54%) 25 (46%)
ASA • 1 • 2 • 3	17 (31%) 33 (61%) 4 (8%)
Σταδιοποίηση κατά FIGO • 1A • 1B • 2 • 3C	26 (48%) 20 (37%) 2 (4%) 6 (11%)
Μέσο BMI	29.1 (19-41)
Μέσο βάρος μήτρας, γραμμάρια (εύρος)	90.1 (44-250)
Βαθμός συμφύσεων • Χωρίς συμφύσεις • Ήπιες συμφύσεις • Σοβαρές συμφύσεις	37 (69%) 8 (15%) 9 (16%)
Μέσος αριθμός λεμφαδένων	22.7 (2-36)

Το συνολικό ποσοστό ανίχνευσης φρουρού λεμφαδένα έφτασε το 85.2% καθώς ο τελευταίος ανιχνεύθηκε σε 46 από τις 54 ασθενείς. Ωστόσο, αμφοτερόπλευρη ανίχνευση συνέβη μόνο σε 31 γυναίκες (57.4%). Μια λεπτομερής ανάλυση του αριθμού των φρουρών λεμφαδένων που βρέθηκαν καθώς επίσης και του ανατομικού σημείου από όπου εξαιρέθηκαν παρουσιάζεται στον παρακάτω πίνακα:

Συνολικός αριθμός ασθενών	54
Ασθενείς με τουλάχιστον ένα φρουρό	46 (85.2%)
Ασθενείς με αμφοτερόπλευρη ανίχνευση	31 (57.4%)
Μέσος αριθμός φρουρών λεμφαδένων (εύρος)	2.6 (0-13)
Μέσος αριθμός φρουρών λεμφαδένων δεξιά (εύρος)	1.2 (0-5)
Μέσος αριθμός φρουρών λεμφαδένων αριστερά (εύρος)	1.4 (0-13)
Συνολικός αριθμός φρουρών λεμφαδένων	145
Σημείο εντόπισης	
• Έξω λαγόνιος αρτηρία	62 (43%)
• Έξω λαγόνιος φλέβα	34 (23%)
• Θυροειδής βόθρος	29 (20%)

- Κοινή λαγόνιος περιοχή - Προιερή περιοχή	20 (14%) 0
Ασθενείς με θετικούς λεμφαδένες	6 (11%)
Ασθενείς με θετικούς φρουρούς λεμφαδένες	5 (9.2%)
Ευαισθησία	83.3%
Αρνητική προγνωστική αξία	97.5%

Ο μέσος αριθμός φρουρών λεμφαδένων σε κάθε περιστατικό ήταν 2.6 και το σημείο που ανιχνευόταν πιο συχνά ο φρουρός λεμφαδένας ήταν η έξω λαγόνιος αρτηρία και φλέβα κοντά στο διχασμό της κοινής λαγονίου αρτηρίας στο 66% των περιπτώσεων. Στη μελέτη μας δεν ανιχνεύθηκε φρουρός λεμφαδένας στην προϊερή χώρα. Λεμφαγγεία που περιείχαν το σκιαγραφικό και οδηγούσαν στον παρααορτικό χώρο βρέθηκαν σε 5 περιπτώσεις (9.2%).

Έξι ασθενείς βρέθηκαν να έχουν θετικό πυελικό λεμφαδένα (11%). Σε πέντε από αυτές τις περιπτώσεις ο θετικός αυτός λεμφαδένας ήταν και ο λεμφαδένας που είχε αναγνωριστεί ως φρουρός. Στην έκτη περίπτωση ο θετικός λεμφαδένας βρέθηκε ετερόπλευρα από έναν αρνητικό φρουρό λεμφαδένα. Η ευαισθησία της μεθόδου στην ανίχνευση μεταστατικής νόσου είναι 83.3%. Μεταξύ των 40 ασθενών με αρνητικό φρουρό λεμφαδένα, 39 είχαν αληθώς αρνητικό μη φρουρό λεμφαδένα, δίνοντας μια αρνητική προγνωστική αξία στη μεθοδο που φτάνει το 97.5%. Οι περιπτώσεις με θετικό φρουρό λεμφαδένα φαίνονται στον πίνακα 3:

No	Ιστολογικός τύπος	Διαφοροποίηση	Φρουρός	Αριθμός θετικών φρουρών	Εντόπιση

1	Ενδομητριοειδής	3	Ναι	1	Έξω λαγόνιος δεξιά
2	Ενδομητριοειδής	2	Ναι	1	Θυροειδές δεξιά
3	Ορώδες	3	Όχι	1	Θυροειδές αριστερά
4	Ενδομητριοειδής	3	Ναι	2	Έξω λαγόνιος δεξιά και θυροειδές αριστερά
5	Διαυγοκυτταρικό	3	Ναι	1	Θυροειδές δεξιά
6	Ενδομητριοειδές	3	Ναι	1	Έξω λαγόνιος αριστερά

Στα πρώτα 15 περιστατικά του δείγματός μας, καταφέραμε να αναδείξουμε τον φρουρό λεμφαδένα μόνο σε 7 ασθενείς (46.6%). Ωστόσο, στα εναπομείναντα 39 περιστατικά μπορέσαμε να ανιχνεύσουμε τον φρουρό λεμφαδένα σε 38 ασθενείς ενισχύοντας σημαντικά το συνολικό ποσοστό ανίχνευσης στο 97.4%. Φαίνεται λοιπόν πόσο σημαντική είναι η καμπύλη εκμάθησης της μεθόδου.

Αμφοτερόπλευρη ανίχνευση φρουρών λεμφαδένων συνέβη σε 31/54 ασθενείς (57.4%) ή σε 31/46 (67.3%) όπου είχαμε ανίχνευση τουλάχιστον ενός φρουρού λεμφαδένα. Παρότι όπως προαναφέρθηκε, με την πάροδο του χρόνου και την απόκτηση εμπειρίας καταφέραμε να βελτιώσουμε σημαντικά το συνολικό ποσοστό ανίχνευσης, εντούτοις αυτό δεν επαληθεύτηκε για το ποσοστό αμφοτερόπλευρης ανίχνευσης, το οποίο παρέμεινε σταθερό καθόλη τη διάρκεια της μελέτης.

Συζήτηση

Το σημείο έγχυσης του σκιαγραφικού θα μπορούσαμε να πούμε ότι αποτελούσε πάντα σημείο αντιπαράθεσης μεταξύ των ερευνητών. Οι δυο μέθοδοι με την μεγαλύτερη αποδοχή σήμερα είναι, η υπο-ορογόνια έγχυση καθώς και η τραχηλική έγχυση με την τελευταία να είναι πιο διαδεδομένη σήμερα. Αυτό συμβαίνει διότι η τραχηλική έγχυση είναι τεχνικά πιο

εύκολη και τα αποτελέσματά της σε σχέση με την ευαισθησία και την αρνητική προγνωστική αξία είναι πολύ καλά και εύκολα να αναπαραχθούν (47). Το σημαντικότερο μειονέκτημα αυτής της μεθόδου και η κυριότερη κριτική που δέχεται είναι, ότι ανιχνεύει τη λεμφική αποχέτευση του τραχήλου αντί αυτής της μήτρας. Το γεγονός αυτό πιθανό να έχει ως αποτέλεσμα, η μέθοδος να υπολείπεται στη σκιαγράφιση μεμονωμένων παρααορτικών φρουρών λεμφαδένων που δέχονται τη λέμφο μέσα από λεμφαγγεία του κρεμαστήρα συνδέσμου. Οι Kimmig et al. χρησιμοποίησαν υπο-ορογόνια έγχυση ICG και κατάφεραν να αναδείξουν ένα καθαρό μεσονεφρικό μονοπάτι λεμφαγγείων που οδηγεί κατευθείαν στον παρααορτικό χώρο σε συνδυασμό φυσικά με ένα άλλο μονοπάτι μυλλέρειων λεμφαγγείων που απήγαγαν την λέμφο προς το πλάγιο παραμήτριο (8, 9). Επίσης, οι Geppert et al. σε μια πολύ πρόσφατη μελέτη, έγχυσαν ICG σε 90 ασθενείς με καρκίνο του ενδομητρίου(10). Σε 60 από αυτούς, η έγχυση έγινε τραχηλικά και σε 30, υπο-ορογόνια. Έδειξαν λοιπόν, ότι υπάρχουν 3 διαφορετικά μονοπάτια αποχέτευσης της λέμφου και τα ονόμασαν άνω παραμητρικό, κάτω παραμητρικό και το μονοπάτι του κρεμαστήρα. Κατάφεραν επίσης να δείξουν ότι τα μονοπάτια αυτά σκιαγραφούνται ανεξάρτητα από το σημείο της έγχυσης του σκιαγραφικού. Ωστόσο, τα παραμητρικά μονοπάτια σκιαγράφονταν πιο εύκολα με την τραχηλική έγχυση, ενώ το μονοπάτι του κρεμαστήρα πιο εύκολα με την υπο-ορογόνια έγχυση. Συμπεράναν ότι απομονωμένοι παρααορτικοί φρουροί λεμφαδένες είναι πολύ σπάνιοι και ότι και οι δύο μέθοδοι έγχυσης του σκιαγραφικού είναι αποτελεσματικοί στην ανίχνευση του φρουρού λεμφαδένα, ωστόσο η τραχηλική έγχυση είναι τεχνικά πιο εύκολη. Μελέτες από το Sloan kettering έχουν επίσης δείξει ότι, απομονωμένοι παρααορτικοί φρουροί λεμφαδένες είναι πολύ σπάνιοι και συμβαίνουν σε συχνότητα μικρότερη του 1% (48). Στη δικιά μας μελέτη αποφασίσαμε να χρησιμοποιήσουμε την υπο-ορογόνια έγχυση. Αν και παρααορτική λεμφαδενεκτομή δεν έγινε σε κανένα από τα περιστατικά μας, εντούτοις καταγράψαμε ότι σε ένα ποσοστό 9% υπήρχαν μπλε λεμφαγγεία που απήγαγαν τη λέμφο

προς τον παρααορτικό χώρο. Σε όλες αυτές τις περιπτώσεις όμως είχε ήδη ανιχνευτεί πυελικός φρουρός λεμφαδένας και άρα ένας πιθανός παρααορτικός φρουρός λεμφαδένας δεν θα ήταν μεμονωμένος.

Χαμηλά ποσοστά ανίχνευσης φρουρού λεμφαδένα αμφοτερόπλευρα έχουν καταγραφεί από όλες σχεδόν τις μελέτες πάνω στο θέμα και μέχρι τώρα δεν μπορεί να εξηγηθεί. Η μήτρα είναι ένα όργανο μέσης γραμμής και θα έπρεπε να απάγει τη λέμφος και προς τα δυο λεμφικά πυελικά συστήματα. Ωστόσο αυτό δεν φαίνεται να συμβαίνει καθώς το ποσοστό αμφοτερόπλευρης ανίχνευσης έχει αναφερθεί και ακόμα στο 5% από κάποιες αρχικές σειρές ασθενών (14). Το ίδιο παρατηρείται και στην δική μας τη μελέτη καθώς παρόλο που το συνολικό ποσοστό ανίχνευσης φτάνει το 85%, η αμφοτερόπλευρη ανίχνευση παραλείπεται σε σημαντικό βαθμό και φτάνει το 57.4%. Για το λόγο αυτό προτείνουμε, όπως και άλλοι ερευνητές, τη διενέργεια πλήρους συστηματικής λεμφαδενεκτομής στην περίπτωση που η μέθοδος αποτύχει να ανιχνεύσει φρουρό λεμφαδένα αμφοτερόπλευρα. Οι Barlin et al. ακολουθώντας αυστηρά κριτήρια κατάφεραν να μειώσουν σημαντικά τα ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα της μεθόδου και να αυξήσουν έτσι την ευαισθησία της (12).

Η μέθοδος του φρουρού λεμφαδένα στον καρκίνο του ενδομητρίου μελετάται τα τελευταία 30 χρόνια και πολλές μελέτες έχουν δημοσιευθεί, κυρίως μικρές αναδρομικές και λίγες προοπτικές (13, 49). Παρόλα αυτά, η μέθοδος του φρουρού λεμφαδένα χρησιμοποιείται ως η βασική μέθοδος για την αντιμετώπιση ασθενών με καρκίνο ενδομητρίου, μόνο από μικρό αριθμό κέντρων στον κόσμο. Πολύ πρόσφατα, δημοσιεύτηκε μια μεγάλη προοπτική μελέτη (FIRES study) που συμπεραίνει ότι η μέθοδος του φρουρού λεμφαδένα πρέπει πλέον να θεωρείται ασφαλής για την αντιμετώπιση ασθενών με καρκίνο ενδομητρίου (50). Στη μελέτη αυτή συμπεριελήφθησαν 340 ασθενείς με όλα τα ιστολογικά είδη του καρκίνου του ενδομητρίου σε αρχόμενο στάδιο και χρησιμοποιήθηκε έγχυση ICG τραχηλικά κατά τη διάρκεια ρομποτικής υστερεκτομής. Σε πάνω από το μισό των ασθενών (58%) έγινε επίσης

συστηματική παρααορτική λεμφαδενεκτομή. Οι συγγραφείς ανακοίνωσαν ένα ποσοστό συνολικής ανίχνευσης του φρουρού λεμφαδένα στο 89% και μια ευαισθησία και αρνητική προγνωστική αξία της μεθόδου στο 97.2% και 99.6% αντίστοιχα. Επίσης, βρήκαν μόνο 3 ασθενείς με απομονωμένο φρουρό λεμφαδένα στον παρααορτικό χώρο. Τα χαμηλά ποσοστά αμφοτερόπλευρης ανίχνευσης επιβεβαιώνονται και από αυτή τη μελέτη και κυμαίνονται στο 57%. Τα δικά μας αποτελέσματα είναι πολύ κοντά σε αυτά της FIRES study παρόλο που χρησιμοποιήθηκε μπλε χρωστική. Ελπίζουμε τα επόμενα χρόνια η μέθοδος του φρουρού λεμφαδένα να αντικαταστήσει την συστηματική λεμφαδενεκτομή, καθώς φαίνεται ότι τα μετεγχειρητικά αποτελέσματα είναι πολύ καλύτερα και με μικρότερη νοσηρότητα.

Η εμπειρία και η καμπύλη εκμάθησης φαίνεται να είναι δύο πολύ σημαντικές παράμετροι όσον αφορά τη μέθοδο του φρουρού λεμφαδένα και επιβεβαιώθηκαν και από τη δική μας μελέτη. Στα πρώτα 15 περιστατικά που αντιμετωπίσαμε μπορέσαμε να ανιχνεύσουμε το φρουρό λεμφαδένα μόνο σε 7 από αυτά. Ωστόσο, στη συνέχεια βελτιωθήκαμε σημαντικά και στους εναπομείναντες 39 ασθενείς, μόνο σε μία περίπτωση δεν μπορέσαμε να ανιχνεύσουμε το φρουρό. Το ίδιο έχει παρατηρηθεί και σε άλλες σειρές ασθενών (51, 52). Οι Khoury et al. μελέτησαν 115 περιπτώσεις ασθενών με καρκίνο ενδομήτριου και έδειξαν ότι το συνολικό ποσοστό ανίχνευσης του φρουρού βελτιώθηκε σημαντικά μεταξύ της πρώιμης και όψιμης περιόδου της μελέτης και έφτασε από το 71% στο 94%. Επίσης, στην πρώτη περίοδο της μελέτης υπήρξαν 2 περιπτώσεις ψευδών αρνητικών, ενώ αυτά δεν επανελήφθησαν στη δεύτερη περίοδο. Τέλος, μελετώντας μεμονωμένους χειρουργούς, παρατήρησαν μια σημαντική διαφορά στην επιτυχή χαρτογράφηση μετά τα πρώτα 30 περιστατικά. Στο ίδιο μήκος κύματος κινείται και μια ακόμα μελέτη από τους Eitan et al. Οι τελευταίοι έδειξαν ότι το ποσοστό ανίχνευσης του φρουρού ενισχύθηκε σημαντικά και έφτασε το 80% μεταξύ του 20^{ου} και 40^{ου} περιστατικού, ενώ έφτασε το 89% όταν τα περιστατικά έγιναν πάνω από 40.

Λόγω όλων των παραπάνω, πιστεύουμε ότι η μέθοδος του φρουρού λεμφαδένα πρέπει να εφαρμόζεται μόνο σε κέντρα αναφοράς που αντιμετωπίζουν ικανό όγκο περιστατικών.

Ένα σημαντικό πλεονέκτημα της μεθόδου του φρουρού λεμφαδένα είναι ότι μπορεί να ανιχνεύσει λεμφαδένες σε περιοχές έξω από τα όρια της κλασσικής πυελικής λεμφαδενεκτομής. Η μελέτη FIRES έδειξε ότι σε 6 από τους 35 ασθενείς με θετικό φρουρό λεμφαδένα, ο τελευταίος είχε βρεθεί έξω από τα όρια της κλασσικής συστηματικής λεμφαδενεκτομής (50). Το γεγονός αυτό ίσως να ερμηνεύει τη σημαντική διαφορά ανίχνευσης μεταστατικής νόσου σε ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με τη μέθοδο του φρουρού λεμφαδένα σε σύγκριση με ασθενείς που υπεβλήθησαν σε συστηματική λεμφαδενεκτομή όπως έδειξαν οι Holloway et al.(53). Στην ανάλυση που πραγματοποίησαν από τις δικές τους σειρές φάνηκε ότι οι ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με το φρουρό λεμφαδένα είχαν μεγαλύτερο ρίσκο να είναι σε μεγαλύτερο στάδιο σε σύγκριση με την ομάδα της συστηματικής λεμφαδενεκτομής. Στη δική μας μελέτη δεν μπορέσαμε να ανιχνεύσουμε φρουρούς λεμφαδένες σε τέτοιες περιοχές, ωστόσο αυτό μάλλον οφείλεται στο μέγεθος του πληθυσμού μας ή στο σκιαγραφικό που χρησιμοποιήθηκε.

Πολλοί ερευνητές είναι πλέον πεπεισμένοι ότι το ICG παρέχει καλύτερα αποτελέσματα όσον αφορά την ευαισθησία αλλά και το ποσοστό ανίχνευσης του φρουρού λεμφαδένα σε σύγκριση με τη μπλε χρωστική (54, 55). Ωστόσο, η τεχνολογία που χρειάζεται για την εφαρμογή της μεθόδου του φρουρού λεμφαδένα με τη χρήση του ICG είναι πολύ ακριβή και για το λόγο αυτό δεν είναι ευρέως προσβάσιμη. Για το λόγο αυτό πιστεύουμε ότι, οι μπλε χρωστικές είναι εξίσου σημαντικές ως σκιαγραφικά και δεν θα χάσουν την αξία τους τα επόμενα χρόνια ιδίως για χώρες με χαμηλούς οικονομικούς πόρους.

Η λεπτομερής παθολογοανατομική εξέταση του φρουρού λεμφαδένα με *ultrastaging* θεωρείται από πολλούς ως απαραίτητο κομμάτι της μεθόδου του φρουρού λεμφαδένα. Η

θεωρία αυτή βασίζεται στην άποψη ότι από τη στιγμή που αφαιρούμε μόνο ένα λεμφαδένα αυτός θα πρέπει να εξεταστεί ενδελεχώς με περισσότερες τομές και με τη χρήση ανοσοιστοχημείας ώστε να ανιχνευθούν μικρομεταστάσεις ή μεμονωμένα καρκινικά κύτταρα (56). Αυτά θα μπορούσαν να παίξουν σημαντικό ρόλο στην πρόγνωση, τη μετεγχειρητική πορεία αλλά και την απόφαση για μετεγχειρητική συμπληρωματική θεραπεία. Πράγματι έχει αποδειχθεί ότι, το *ultrastaging* μπορεί να αυξήσει τη διάγνωση μικρομεταστάσεων και μεμονωμένων καρκινικών κυττάρων από 4.5% έως 54% σε ασθενείς με καρκίνο του ενδομητρίου (50, 57). Ωστόσο, άλλοι ερευνητές πιστεύουν ότι το *ultrastaging* δεν είναι απαραίτητο καθώς η κλινική σημασία τόσο των μικρομεταστάσεων όσο και των μεμονωμένων καρκινικών κυττάρων δεν έχει πλήρως οριστεί και ιδίως όταν ο λεμφαδένας που περιέχει τις παραπάνω βλάβες έχει αφαιρεθεί (58). Επιπρόσθετα, το κόστος του *ultrastaging* είναι σημαντικό βάρος και δυσκολά μπορεί να δικαιολογηθεί ως η μέθοδος εκλογής σε κάθε περίπτωση φρουρού λεμφαδένα. Χρειάζεται ένα σημαντικό μερίδιο πόρων αλλά και ανθρωπίνου δυναμικού. Για τους παραπάνω λόγους αποφασίσαμε να μην διενεργήσουμε *ultrastaging* για τους φρουρούς λεμφαδένες που εξαιρέθηκαν στη μελέτη αυτή.

Η μελέτη αυτή έχει κάποια πλεονεκτήματα όπως και κάποιους περιορισμούς. Θεωρούμε το γεγονός ότι η ίδια ομάδα διενέργησε τη μέθοδο σε κάθε μία από τις ασθενείς που συμμετείχαν, να είναι ένα από τα πλεονεκτήματα της μεθόδου καθώς τα αποτελέσματα είναι πιθανό να δείχνουν με μεγαλύτερη ακρίβεια τη δυνατότητα της μεθόδου αν η τελευταία εφαρμοστεί με αυστηρές οδηγίες. Αυτός μπορεί να είναι ο λόγος που στη δική μας μελέτη παρατηρείται μεγαλύτερο ποσοστό ανίχνευσης σε σύγκριση με άλλες παρόμοιες μελέτες που έχουν χρησιμοποιήσει υποορογόνια έγχυση μπλε χρωστικής. Καταλαβαίνουμε όμως πως το γεγονός αυτό μπορεί και συγχρόνως να αποτελεί και έναν από τους περιορισμούς της μελέτης μας, καθώς μπορεί μέσα στα αποτελέσματα να υπάρχει σφάλμα επιλογής ασθενών

(selection bias) αλλά και του γεγονότος ότι είναι δύσκολο μία και μόνο ομάδα να διενεργεί τη μέθοδο σε κέντρα που δέχονται μεγάλο αριθμό περιστατικών. Ένα άλλο θετικό σημείο της μελέτης μας είναι ότι αυτή έγινε προοπτικά ώστε να ελαχιστοποιήσει τα λάθη και τις παραλείψεις, οδηγώντας σε πιο ισχυρά και αξιόπιστα αποτελέσματα. Περιορισμό της μελέτης, βεβαίως, αποτελεί το γεγονός ότι κράτησε παραπάνω από 4 χρόνια και μπόρεσε να συμπεριλάβει μόνο 54 τυχαίους και όχι συνεχόμενους ασθενείς. Ένας ακόμα περιορισμός είναι, το γεγονός της απουσίας παρα-αορτικής λεμφαδενεκτομής η οποία θα μπορούσε να δώσει πολύ σημαντικά αποτελέσματα ανίχνευσης φρουρών λεμφαδένων στην περιοχή και τα οποία θα μπορούσαν να συγκριθούν με μελέτες που έχουν χρησιμοποιήσει τραχηλική έγχυση σκιαγραφικού.

Συμπερασματικά, θα μπορούσαμε να πούμε ότι η σειρά των δικών μας ασθενών που υπεβλήθησαν στη μέθοδο του φρουρού λεμφαδένα έδωσε σημαντικά αποτελέσματα που επιβεβαιώνουν ουσιαστικά τις προηγούμενες μελέτες με υπο-ορογόνια έγχυση μπλε χρωστικής. Πιστεύουμε ότι τόσο το ποσοστό ανίχνευσης του φρουρού λεμφαδένα, αλλά και η ευαισθησία της μεθόδου είναι σε αποδεχτά επίπεδα ώστε η μέθοδος να θεωρείται πολύ ασφαλής και ωφέλιμη για την ασθενή. Η τελευταία πρέπει να ενημερώνεται επαρκώς και με κάθε λεπτομέρεια για τα πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα της μεθόδου πριν αποδεχθεί να υποβληθεί σε αυτήν. Πιστεύουμε ότι σε ενημερωμένους ασθενείς και σε κέντρα με μεγάλη εμπειρία ο φρουρός λεμφαδένας μπορεί να αντικαταστήσει τη συστηματική λεμφαδενεκτομή προς όφελος των ασθενών.

References

1. Gould EA, Winship T, Philbin PH, Kerr HH. Observations on a "sentinel node" in cancer of the parotid. *Cancer*. 1960;13:77-8.
2. Zeit PR, Wilcoxon G. In vivo coloring of pelvic lymph nodes with India ink. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1950;59(5):1164-6.
3. Riveros M, Garcia R, Cabanas R. Lymphadenography of the dorsal lymphatics of the penis. Technique and results. *Cancer*. 1967;20(11):2026-31.
4. Cooper N, Quinn MJ, Rachet B, Mitry E, Coleman MP. Survival from cancer of the uterus in England and Wales up to 2001. *Br J Cancer*. 2008;99 Suppl 1:S65-7.
5. Benedetti Panici P, Basile S, Maneschi F, Alberto Lissoni A, Signorelli M, Scambia G, et al. Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. *Journal of the National Cancer Institute*. 2008;100(23):1707-16.
6. Kitchener H, Swart AM, Qian Q, Amos C, Parmar MK. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. *Lancet (London, England)*. 2009;373(9658):125-36.
7. Burke TW, Levenback C, Tornos C, Morris M, Wharton JT, Gershenson DM. Intraabdominal lymphatic mapping to direct selective pelvic and paraaortic lymphadenectomy in women with high-risk endometrial cancer: results of a pilot study. *Gynecologic oncology*. 1996;62(2):169-73.
8. Kimmig R, Aktas B, Buderath P, Rusch P, Heubner M. Intraoperative navigation in robotically assisted compartmental surgery of uterine cancer by visualisation of embryologically derived lymphatic networks with indocyanine-green (ICG). *Journal of surgical oncology*. 2016;113(5):554-9.
9. Kimmig R, Aktas B, Buderath P, Heubner M. Robotically assisted peritoneal mesometrial resection (PMMR) in endometrial cancer supported by ICG labeling of the compartmental lymphatic system. *Gynecologic oncology reports*. 2016;16:24.
10. Geppert B, Lonnerfors C, Bollino M, Arechvo A, Persson J. A study on uterine lymphatic anatomy for standardization of pelvic sentinel lymph node detection in endometrial cancer. *Gynecologic oncology*. 2017;145(2):256-61.
11. Abu-Rustum NR, Khoury-Collado F, Pandit-Taskar N, Soslow RA, Dao F, Sonoda Y, et al. Sentinel lymph node mapping for grade 1 endometrial cancer: is it the answer to the surgical staging dilemma? *Gynecologic oncology*. 2009;113(2):163-9.
12. Barlin JN, Khoury-Collado F, Kim CH, Leita MM, Jr., Chi DS, Sonoda Y, et al. The importance of applying a sentinel lymph node mapping algorithm in endometrial cancer staging: beyond removal of blue nodes. *Gynecologic oncology*. 2012;125(3):531-5.
13. Ballester M, Dubernard G, Lecuru F, Heitz D, Mathevet P, Marret H, et al. Detection rate and diagnostic accuracy of sentinel-node biopsy in early stage endometrial cancer: a prospective multicentre study (SENTI-ENDO). *The Lancet Oncology*. 2011;12(5):469-76.
14. Frumovitz M, Bodurka DC, Broaddus RR, Coleman RL, Sood AK, Gershenson DM, et al. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in women with high-risk endometrial cancer. *Gynecologic oncology*. 2007;104(1):100-3.
15. Maccauro M, Lucignani G, Aliberti G, Villano C, Castellani MR, Solima E, et al. Sentinel lymph node detection following the hysteroscopic peritumoural injection of 99mTc-labelled albumin nanocolloid in endometrial cancer. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2005;32(5):569-74.
16. Perrone AM, Casadio P, Formelli G, Levorato M, Ghi T, Costa S, et al. Cervical and hysteroscopic injection for identification of sentinel lymph node in endometrial cancer. *Gynecologic oncology*. 2008;111(1):62-7.
17. Mucke J, Klapdor R, Schneider M, Langer F, Gratz KF, Hillemanns P, et al. Isthmocervical labelling and SPECT/CT for optimized sentinel detection in endometrial cancer: technique, experience and results. *Gynecologic oncology*. 2014;134(2):287-92.

18. How J, Lau S, Press J, Ferenczy A, Pelmus M, Stern J, et al. Accuracy of sentinel lymph node detection following intra-operative cervical injection for endometrial cancer: a prospective study. *Gynecologic oncology*. 2012;127(2):332-7.
19. Pelosi E, Arena V, Baudino B, Bello M, Giusti M, Gargiulo T, et al. Pre-operative lymphatic mapping and intra-operative sentinel lymph node detection in early stage endometrial cancer. *Nuclear medicine communications*. 2003;24(9):971-5.
20. Altgassen C, Pagenstecher J, Hornung D, Diedrich K, Hornemann A. A new approach to label sentinel nodes in endometrial cancer. *Gynecologic oncology*. 2007;105(2):457-61.
21. Lopes LA, Nicolau SM, Baracat FF, Baracat EC, Goncalves WJ, Santos HV, et al. Sentinel lymph node in endometrial cancer. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2007;17(5):1113-7.
22. Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, Homesley HD, Graham JE, Heller PB. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer*. 1987;60(8 Suppl):2035-41.
23. Holub Z, Jabor A, Kliment L. Comparison of two procedures for sentinel lymph node detection in patients with endometrial cancer: a pilot study. *European journal of gynaecological oncology*. 2002;23(1):53-7.
24. Obermair A, Geramou M, Gucer F, Denison U, Graf AH, Kapshammer E, et al. Does hysteroscopy facilitate tumor cell dissemination? Incidence of peritoneal cytology from patients with early stage endometrial carcinoma following dilatation and curettage (D & C) versus hysteroscopy and D & C. *Cancer*. 2000;88(1):139-43.
25. Takac I, Zegura B. Office hysteroscopy and the risk of microscopic extrauterine spread in endometrial cancer. *Gynecologic oncology*. 2007;107(1):94-8.
26. Baker VL, Adamson GD. Threshold intrauterine perfusion pressures for intraperitoneal spill during hydrotubation and correlation with tubal adhesive disease. *Fertility and sterility*. 1995;64(6):1066-9.
27. Gien LT, Kwon JS, Carey MS. Sentinel node mapping with isosulfan blue dye in endometrial cancer. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada : JOGC = Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada : JOGC*. 2005;27(12):1107-12.
28. Delaloye JF, Pampallona S, Chardonens E, Fiche M, Lehr HA, De Grandi P, et al. Intraoperative lymphatic mapping and sentinel node biopsy using hysteroscopy in patients with endometrial cancer. *Gynecologic oncology*. 2007;106(1):89-93.
29. Raut CP, Hunt KK, Akins JS, Daley MD, Ross MI, Singletary SE, et al. Incidence of anaphylactoid reactions to isosulfan blue dye during breast carcinoma lymphatic mapping in patients treated with preoperative prophylaxis: results of a surgical prospective clinical practice protocol. *Cancer*. 2005;104(4):692-9.
30. Albo D, Wayne JD, Hunt KK, Rahlfs TF, Singletary SE, Ames FC, et al. Anaphylactic reactions to isosulfan blue dye during sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *American journal of surgery*. 2001;182(4):393-8.
31. Thevarajah S, Huston TL, Simmons RM. A comparison of the adverse reactions associated with isosulfan blue versus methylene blue dye in sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *American journal of surgery*. 2005;189(2):236-9.
32. Pinero A, Illana J, Garcia-Palenciano C, Canizares F, Canteras M, Canadillas V, et al. Effect on oximetry of dyes used for sentinel lymph node biopsy. *Archives of surgery (Chicago, Ill : 1960)*. 2004;139(11):1204-7.
33. Vieira SC, Sousa RB, Tavares MB, de Abreu BA, Ibiapina JO, de Sousa Oliveira AK, et al. Changes in pulse oximetry after patent blue dye injection into the uterine cervix. *Annals of surgical oncology*. 2008;15(10):2862-6.
34. Masannat Y, Shenoy H, Speirs V, Hanby A, Horgan K. Properties and characteristics of the dyes injected to assist axillary sentinel node localization in breast surgery. *European journal of*

surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology. 2006;32(4):381-4.

35. Ramin S, Azar FP, Malihe H. Methylene blue as the safest blue dye for sentinel node mapping: emphasis on anaphylaxis reaction. *Acta oncologica* (Stockholm, Sweden). 2011;50(5):729-31.

36. Moore RG, DePasquale SE, Steinhoff MM, Gajewski W, Steller M, Noto R, et al. Sentinel node identification and the ability to detect metastatic tumor to inguinal lymph nodes in squamous cell cancer of the vulva. *Gynecologic oncology*. 2003;89(3):475-9.

37. Rob L, Strnad P, Robova H, Charvat M, Pluta M, Schlegelova D, et al. Study of lymphatic mapping and sentinel node identification in early stage cervical cancer. *Gynecologic oncology*. 2005;98(2):281-8.

38. Goyal A, Newcombe RG, Chhabra A, Mansel RE. Factors affecting failed localisation and false-negative rates of sentinel node biopsy in breast cancer--results of the ALMANAC validation phase. *Breast cancer research and treatment*. 2006;99(2):203-8.

39. Kitchener HC. Survival from cancer of the uterine cervix in England and Wales up to 2001. *Br J Cancer*. 0000;99(S1):S63-S4.

40. Amant F, Neven P, Vergote I. Lymphadenectomy in endometrial cancer. *Lancet* (London, England). 2009;373(9670):1169-70; author reply 70-1.

41. Walsh CS, Karlan BY. Lymphadenectomy's role in early endometrial cancer: prognostic or therapeutic? *Journal of the National Cancer Institute*. 2008;100(23):1660-1.

42. Plante M, Renaud MC, Tetu B, Harel F, Roy M. Laparoscopic sentinel node mapping in early-stage cervical cancer. *Gynecologic oncology*. 2003;91(3):494-503.

43. Van der Zee AG, Oonk MH, De Hullu JA, Ansink AC, Vergote I, Verheijen RH, et al. Sentinel node dissection is safe in the treatment of early-stage vulvar cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(6):884-9.

44. Akrivos N, Rodolakis A, Vlachos G, Sotiropoulou M, Papantoniou V, Biliatis I, et al. Detection and credibility of sentinel node in vulvar cancer: a single institutional study and short review of literature. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2011;284(6):1551-6.

45. Te Grootenhuys NC, van der Zee AG, van Doorn HC, van der Velden J, Vergote I, Zanagnolo V, et al. Sentinel nodes in vulvar cancer: Long-term follow-up of the GROningen International Study on Sentinel nodes in Vulvar cancer (GROINSS-V) I. *Gynecologic oncology*. 2016;140(1):8-14.

46. Holloway RW, Bravo RA, Rakowski JA, James JA, Jeppson CN, Ingersoll SB, et al. Detection of sentinel lymph nodes in patients with endometrial cancer undergoing robotic-assisted staging: a comparison of colorimetric and fluorescence imaging. *Gynecologic oncology*. 2012;126(1):25-9.

47. Khoury-Collado F, Murray MP, Hensley ML, Sonoda Y, Alektiar KM, Levine DA, et al. Sentinel lymph node mapping for endometrial cancer improves the detection of metastatic disease to regional lymph nodes. *Gynecologic oncology*. 2011;122(2):251-4.

48. Zahl Eriksson AG, Ducie J, Ali N, McGree ME, Weaver AL, Bogani G, et al. Comparison of a sentinel lymph node and a selective lymphadenectomy algorithm in patients with endometrioid endometrial carcinoma and limited myometrial invasion. *Gynecologic oncology*. 2016;140(3):394-9.

49. Altgassen C, Hertel H, Brandstadt A, Kohler C, Durst M, Schneider A. Multicenter validation study of the sentinel lymph node concept in cervical cancer: AGO Study Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(18):2943-51.

50. Rossi EC, Kowalski LD, Scalici J, Cantrell L, Schuler K, Hanna RK, et al. A comparison of sentinel lymph node biopsy to lymphadenectomy for endometrial cancer staging (FIRES trial): a multicentre, prospective, cohort study. *The Lancet Oncology*. 2017;18(3):384-92.

51. Khoury-Collado F, Glaser GE, Zivanovic O, Sonoda Y, Levine DA, Chi DS, et al. Improving sentinel lymph node detection rates in endometrial cancer: how many cases are needed? *Gynecologic oncology*. 2009;115(3):453-5.

52. Eitan R, Sabah G, Krissi H, Raban O, Ben-Haroush A, Goldschmit C, et al. Robotic blue-dye sentinel lymph node detection for endometrial cancer - Factors predicting successful mapping.

European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology. 2015;41(12):1659-63.

53. Holloway RW, Gupta S, Stavitzski NM, Zhu X, Takimoto EL, Gubbi A, et al. Sentinel lymph node mapping with staging lymphadenectomy for patients with endometrial cancer increases the detection of metastasis. Gynecologic oncology. 2016;141(2):206-10.

54. Holloway RW, Abu-Rustum NR, Backes FJ, Boggess JF, Gotlieb WH, Jeffrey Lowery W, et al. Sentinel lymph node mapping and staging in endometrial cancer: A Society of Gynecologic Oncology literature review with consensus recommendations. Gynecologic oncology. 2017.

55. Ruscito I, Gasparri ML, Braicu EI, Bellati F, Raio L, Sehouli J, et al. Sentinel Node Mapping in Cervical and Endometrial Cancer: Indocyanine Green Versus Other Conventional Dyes-A Meta-Analysis. Annals of surgical oncology. 2016;23(11):3749-56.

56. Oonk MH, van Hemel BM, Hollema H, de Hullu JA, Ansink AC, Vergote I, et al. Size of sentinel-node metastasis and chances of non-sentinel-node involvement and survival in early stage vulvar cancer: results from GROINSS-V, a multicentre observational study. The Lancet Oncology. 2010;11(7):646-52.

57. Kim CH, Soslow RA, Park KJ, Barber EL, Khoury-Collado F, Barlin JN, et al. Pathologic ultrastaging improves micrometastasis detection in sentinel lymph nodes during endometrial cancer staging. International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society. 2013;23(5):964-70.

58. Todo Y, Kato H, Okamoto K, Minobe S, Yamashiro K, Sakuragi N. Isolated tumor cells and micrometastases in regional lymph nodes in stage I to II endometrial cancer. Journal of gynecologic oncology. 2016;27(1):e1.

Περίληψη στα Αγγλικά

Objective: To define the detection rate, sensitivity and negative predictive value (NPV) of the sentinel node technique in patients with endometrial cancer.

Methods: Patients with endometrial cancer after informed consent underwent subserosal injection of blue dye during hysterectomy in a tertiary gynae/oncology department between 2010 and 2014. The procedure was performed in all cases by the same team including 2 Gynae/Oncologist Consultants and one trainee. All relevant perioperative clinicopathological characteristics of the population were recorded prospectively. The identified sentinel nodes were removed separately and a completion bilateral pelvic lymphadenectomy followed in all

cases. Simple statistics were used to calculate the sensitivity and NPV of the method on per patient basis.

Results: Fifty-four patients were included in this study. At least one sentinel node was mapped in 46 patients yielding a detection rate of 85.2%. Bilateral detection of sentinel nodes was accomplished in only 31 patients (57.4%). The mean number of sentinel nodes was 2.6 per patient and the commonest site of identification was the external iliac artery and vein area (66%). Six patients (11%) had a positive lymph node and in five of them this was the sentinel one yielding a sensitivity of 83.3% and a NPV of 97.5%. The overall detection rate improved significantly after the first 15 cases, however this was not the case for the bilateral detection rate.

Conclusion: Our study is in accordance with previous studies of sentinel node in endometrial cancer and further demonstrates and enhances the confidence in the technique. In the current era of an ongoing debate on whether a systematic lymphadenectomy in patients with endometrial cancer is still necessary, we believe that the sentinel node is an acceptable alternative and should be applied routinely in tertiary centres following a strict algorithm.