

## ІНТРА- ТА РАННІ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНІ РЕЗУЛЬТАТИ ПРИ ВИКОНАННІ БІОПСІЇ СИГНАЛЬНИХ ЛІМФАТИЧНИХ ВУЗЛІВ ПІД КОНТРОЛЕМ ICG МАРКУВАННЯ У ХВОРИХ НА РАК ЕНДОМЕТРІЯ ПОЧАТКОВИХ СТАДІЙ

ГЛАДЧУК І.З., РОЖКОВСЬКА Н.М., КОЖАКОВ В.Л., КІР'ЯКОВА Д.А.

Кафедра акушерства та гінекології,  
Одеський національний медичний університет, м.Одеса, Україна

*Біопсія сторожових лімфатичних вузлів (СЛВ) із застосуванням індоціанину зеленого (ICG) як індикатора, стає стандартним методом оцінювання лімфатичного колектора при раку ендометрія (РЕ) у хворих на ранніх стадіях.*

*Мета дослідження.* Провести порівняльну оцінку інтраопераційних та ранніх післяопераційних результатів у хворих з раком ендометрія початкових стадій при виконанні системної лімфаденектомії та ICG маркування для виявлення СЛВ.

*Матеріали та методи.* В дослідження було включено 98 пацієнток (2017-2022 рр.) з морфологічно верифікованим раком ендометрія з низьким та середньо-проміжним ризиком метастазування. Вилучення ЛВ проводили у два способи: 1) системна лімфаденектомія (1 група); 2) ICG маркування для виявлення тазових СЛВ (2 група).

*Результати.* Тривалість операції для 1 групи склала  $(63.7 \pm 14.8)$  хв., для другої -  $(36.4 \pm 8.9)$  хв. У 1 групі мала місце інтраопераційна у травма обтураторного нерва у 2 пацієнток (4.5%) та післяопераційні ускладнення: лімфокісти 3 (7.5%), лімфостаз 2 (5.5%), тривала лімфорей 4 (9.5%) У 2 групі ускладнень не було. В обох групах не було кровотеч та інтраопераційних ушкоджень органів малого таза. В 1 групі середній показник вилучених ЛВ склав  $8,5 \pm 2$  з кожного боку; позитивні ЛВ виявлені у 3 (8%) хворих, решта 38 (92%) - негативні. Ідентифікація локалізації ЛВ не проводилася, тому що їх евакуація з черевної порожнини виконувалась єдиним блоком у 32 (80%) хворих, фрагментарно - у 8 (20%) пацієнток, отже ідентифікувати локалізацію ЛВ не було можливим. В 2 групі метастазів в ЛВ виявлено не було. У 40 (70%) хворих СЛВ були виявлені з обох боків, у 11 (20%) - з одного боку та у 6 (10%) - не виявлені. Цим 10% хворим було виконано системну лімфодисекцію. Найпоширені локалізації СЛВ - зовнішні клубові судини і обтураторна ділянка з обох боків.

*Висновки.* Біопсія СЛВ повинна більш часто використовуватися при раку ендометрія ранніх стадій. Техніка СЛВ може бути застосована у пацієнток з низьким і середньо-проміжним ризиком лімфатичних метастазів для зменшення частоти ускладнень, асоційованих з системною лімфаденектомією. Ця методика може бути використана і для пацієнток з вищим ризиком метастазування (зокрема середній та високо-середній) у разі наявності супутньої коморбідної патології. Її перевагами є: зменшення травматичності процедури, хірургічної коморбідності (лімфорей, лімфокісти, травма судин та нервів), зменшення часу хірургічного втручання (що зменшує ризик інфекційних ускладнень), зменшення крововтрати, скорочення тривалості госпіталізації, більш швидке відновлення, покращення косметичного ефекту та еквівалентність онкологічних результатів.

*Ключові слова:* рак ендометрія; ICG маркування; лімфаденектомія; сторожові лімфатичні вузли; прогнози.

Рак ендометрія займає перше за частотою місце серед гінекологічного раку, хірургічне ста- діювання якого є важливою складовою для визна- чення подальшої тактики ведення пацієнток [8]. Біопсія сторожових лімфатичних вузлів (СЛВ) із застосуванням індоціанину зеленого (ICG) як індикатора, стає стандартним методом оціню- вання лімфатичного колектора при раку ендометрія (РЕ) у хворих на ранніх стадіях [3,7,11]; та дозволяє виявити навіть невеликі метастази,

які можуть бути пропущені при стандартному оцінюванні. Стає можливим більш точне гістологічне дослідження ЛВ, оминаючи системну тазову лімфаденектомію (ТЛЕ) та пов'язані з нею ускладнення [9,10]. Однак ця мета досягається лише тоді, коли СЛВ визначаються білатерально та відповідні зразки вилучаються для подальшого дослідження. Впровадження органічного барвника ICG в практику обумовлено його хімічною стійкістю, фотостабільністю, малотоксичністю та швидким виведенням з організму [18,19]. Препарат має низьку власну флуоресценцію, що призводить до зменшення фонового сигналу та збільшення реєстрації флуоресцентного маркера. За даними ряду дослідників, радіоактивність, що фіксується датчиком, в СЛВ повинна перевищувати рівень фону в 2 рази [20]. СЛВ - це лімфатичний вузол, до якого, в залежності від анатомічних особливостей лімфатичної системи, виконується відтік лімфи від органа [16]. Він є першим бар'єром на шляху розповсюдження злоякісних клітин та відображає стан всього лімфатичного басейну. Вважається, якщо не виявлені метастатичні зміни в СЛВ, то інші ЛВ інтактні [17].

**МЕТОЮ** дослідження була порівняльна оцінка інтра- та ранніх післяопераційних результатів у хворих з раком ендометрія початкових стадій при виконанні системної лімфаденектомії та біопсії сторожових лімфовузлів, мічених ICG.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

В дослідження було включено 98 пацієнток БМЦ ОНМедУ (дані за останні 6 років, 2017-2022 рр.) з морфологічно верифікованим раком ендометрія з низьким (стадія I ендометріодна карцинома, G1-2, інвазія <50%, LVSI-) та середньо-проміжним (стадія I ендометріодна карцинома, G1-2, інвазія >50%, LVSI-) ризиками метастазування, без підозрілих рентгенологічних проявів метастазів у ЛВ. Передопераційне обстеження включало: збір анамнезу (вагінальні виділення, аномальні маткові кровотечі, біль внизу живота), рентгеноскопію органів грудної клітки, огляд в дзеркалах, вагінальне, ректальне дослідження, ультрасонографію, МРТ, КТ, органів малого таза і черевної порожнини та біопсію ендометрія (пайпель-біопсія або кюретаж матки).

Передопераційно, 25 мг ICG розводили в 20 мл стерильної води, щоб отримати концентрацію 1,25 мг/мл. Безпосередньо перед початком операції ми проводили повільну поверхневу (1–3 мм) і глибоку (1–2 см) інфільтрацію розчину ICG у положеннях 1,5,7,11 (за годинниковою стрілкою)

на шийці матки за допомогою спінальної голки (20 G— 90 мм), що призводить до транспортування барвника до основних шарів лімфатичних каналів шийки матки та тіла, а саме: до поверхневих субсерозних, проміжних стромальних і глибоких підслизових лімфатичних ділянок. Ін'єкція в шийку матки забезпечує проникнення барвника в область маткових судин і основних маткових лімфатичних стовбурів, які локалізуються в параметрії та з'являються в широкій зв'язці, що веде до тазових і іноді парааортальних СЛВ. Далі в порожнину матки встановлювався матковий маніпулятор, проводився розтин очеревини над клубовими судинами та obturatorною ямкою з обох боків. Щоб побачити дифузю ICG (яка починається через 10-15 хвилин після введення розчину), ми використовували спеціальне лапароскопічне обладнання: оптику з інфрачервоним фільтром, джерело світла та камеру високої чіткості. Дифузю можна розділити на три фази: перша (триває кілька секунд) і показує місце інюкуляції та параметрій; друга (через 20–30 хв.) - на якій видно лімфатичну систему, що дренирує місце інюкуляції; і третя (через 1–2 години)- судинна фаза (ICG виходить у судинний кровообіг). Найкращим етапом для операції є друга фаза.

При виконанні системної лімфодисекції парієтальна очеревина розсікалася над областю клубових судин з використанням ультразвукового скальпеля. Проводили обов'язкову візуалізацію сечоводів. Далі вздовж клубових артерій та вен визначали ланцюжки ЛВ, на них з обох боків накладали кліпси та відсікали. Наступним етапом скелетувалася obturatorна ямка з ретельним виділенням obturatorного нерва і єдиним блоком видалялася клітковина разом з ЛВ, та розміщалися у пластиковий ендоконтейнер з подальшою евакуацією з черевної порожнини. Вилучення ЛВ ми проводили у два способи: 1) класичний - системна лімфаденектомія, тобто двобічне білатеральне видалення клітковини в тазу разом з ЛВ в ділянці загальних та зовнішніх клубових судин, і obturatorної ямки (1 група, яка включала в себе 41 пацієнтки); 2) ICG маркування для виявлення СЛВ в області таза (2 група - 57 пацієнтів).

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Тривалість операції для 1 групи була більшою, ніж для другої -  $(63.7 \pm 14.8)$  хв., проти  $(36.54 \pm 8.9)$  хв. У 1 групі спостерігались такі післяопераційні ускладнення: лімфокісти 3 (7.5 %),

лімфостаз 2 (5.5%), тривала лімфорейя 4 (9.5%) та інтраопераційні – ураження obturatorного нерва у 2 пацієнток (4.5%). У 2 групі ускладнень не було. В обох групах не було кровотеч та інтраопераційних ушкоджень органів малого тазу.

В 1 групі середній показник вилучених ЛВ склав  $8,5 \pm 2$  з кожного боку; позитивні ЛВ виявлені у 3 (8%) хворих, решта 38 (92%) – негативні. Ідентифікація локалізації ЛВ не проводилася; так як їх евакуація з черевної порожнини виконувалась єдиним блоком – 32 (80%), у 8 (20%)

– фрагментарно (що все одно не дозволяє ідентифікувати положення ЛВ). В 2 групі метастази не виявлені; у 40 (70%) хворих СЛВ були виявлені з обох боків, 11 (20%) – з одного боку та 6 (10%) – не виявлені (рис.). У цих 10% хворих було виконано системну лімфодисекцію. Найпоширеніші локалізації ЛВ – зовнішні клубові судини і obturatorна ділянка з обох боків. Забарвлення СЛВ відбувалося досить інтенсивно, рівномірно, без затікання препарату в навколишні тканини, з чіткими межами лімфатичних протоків.

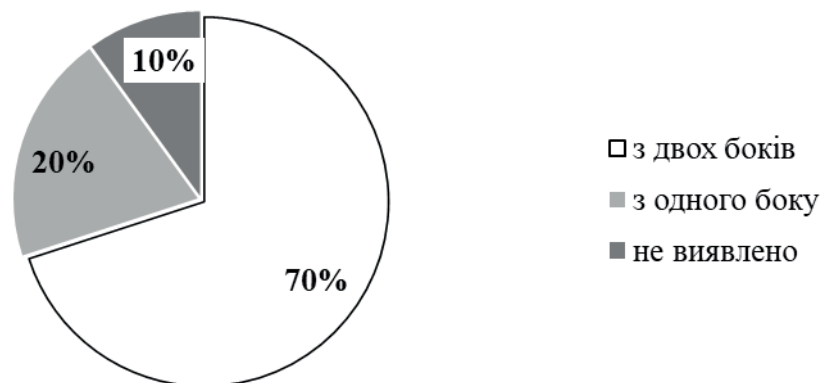


Рис. Частота (у %) виявлення СЛВ у 2 групі

Методика ICG маркування для виявлення СЛВ може бути альтернативою навіть у тих групах хворих, де ризик метастазування є вищим (зокрема середній та високо-середній), коли вони не здатні перенести системну лімфаденектомію. Серед найбільш помітних переваг методики видалення сторожових ЛВ є потенційне зменшення кількості непотрібних системних лімфодисекцій для стадіювання і пов'язаних з ними ускладнень, а також визначення ЛВ в різних локалізаціях. На основі отриманих результатів цієї діагностичної процедури можна більш точно призначити подальше лікування (стає можливим направляти його саме на зону локалізації уражених ЛВ). Хірургічне стадіювання дозволяє мінімізувати використання радіо- та/або хіміотерапії [21,22]. ICG маркування може знизити ризик судинних ускладнень, покращуючи диференціацію між лімфатичними тканинами та навколишніми анатомічними структурами, показує наявність аномалій лімфатичного дренажу. Крім того, повна візуалізація лімфатичних судин і ЛВ може допомогти уникнути руйнування лімфатичних структур із транспортуванням пухлинних клітин, та ураженням кровоносних судин і нервових структур. З урахуванням цих переваг, біопсія СЛВ у поєднанні з малоінвазивним підходом веде до

покращення результатів лікування за рахунок зниження ймовірності лімфатичного набряку нижніх кінцівок, меншим розрізом, покращенням косметичного ефекту. Досвід хірурга має вирішальне значення при проведенні таких операцій, щоб забезпечити збільшення частоти двостороннього виявлення СЛВ та зменшити хибно-негативні результати [12]. Натомість, при системній лімфодисекції рівень інтраопераційних та післяопераційних ускладнень набагато вищий [9,10].

Варто звернути увагу на недоліки ICG або ж його «обмеження», він має досить швидку дифузійну здатність по лімфатичній дренажній системі, що ускладнює розпізнавання справжнього СЛВ. Сигнал флуоресценції легко послаблюється великою кількістю жирової клітковини і дає погану візуалізацію [5,6], отже, залежить від індексу маси тіла пацієнтки. При виконанні системної лімфодисекції збільшується час операції, крововтрата та вірогідність пошкодження сечовивідних шляхів. ICG не утримується макрофагами ЛВ, отже, ін'єкцію необхідно проводити під час операції через його швидке дренивання. Найчастішими анатомічними локалізаціями СЛВ є зовнішні, внутрішні і загальні клубові судини; obturatorна ямка, біфуркаційна ділянка, пара-

аортальна ділянка, менш часто- пресакральна ділянка (в цьому випадку ЛВ важко побачити та вилучити) [16].

Ультростадіювання з ICG маркуванням дозволяє виявити мікрометастази, що є однією із вагомих переваг визначення СЛВ для проведення хірургічного стадіювання [13]. З урахуванням наявності чіткої кореляції частоти метастазування в ЛВ у хворих на рак ендометрія з клінічними групами низького і середньо-проміжного ризику недоцільно виконувати повний об'єм лімфодисекції. Концепція Холстеда [14, 15] передбачає, що поширення пухлинної клітини відбувається послідовно. Прорив етапу не відбувається, пухлинні клітини повинні повністю освоїти попередню метастатичну нішу, щоб підготувати наступну і рухатися далі. Не може бути вражений наступний «етап», якщо раніше не був освоєний попередній. Тому при вилученні СЛВ або будь-якого сигнального колектора та негативній патоморфологічній відповіді подальше розширення обсягу дисекції вважається недоцільним. Також важливо відмітити, що при післяопераційному гістологічному оцінюванні СЛВ, який був розцінений як не уражений за результатами інтраопераційного дослідження, не було виявлено жодного випадку метастатичного ураження.

## ВИСНОВКИ

Біопсія СЛВ повинна частіше використовуватися при раку ендометрія ранніх стадій. Техніка СЛВ може бути застосована у пацієнтів з низьким і середньо-проміжним ризиком лімфатичних метастазів для зменшення частоти ускладнень, асоційованих з системною лімфодисекцією. Ця методика може бути використана і для пацієнок з вищим ризиком метастазування (зокрема середній та високо-середній) у разі наявності супутньої коморбідної патології. Її перевагами є: зменшення травматичності процедури, хірургічної коморбідності (лімфорей, лімфокісти, травма судин та нервів), зменшення часу хірургічного втручання (що зменшує ризик інфекційних ускладнень), зменшення крововтрати, скорочення тривалості госпіталізації, більш швидке відновлення, покращення косметичного ефекту та еквівалентність онкологічних результатів.

Перспективи подальших досліджень полягають в оцінці методу біопсії СЛВ у хірургічному стадіюванні пацієнок з раком ендометрія з вищим ризиком метастазування.

## REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. S6nchez-Izquierdo, N., Vidal-Sicart, S., Campos, F. et al. Detection of the sentinel lymph node with hybrid tracer (ICG-[99mTc]Tc-albumin nanocolloid) in intermediate- and high-risk endometrial cancer: a feasibility study. *EJNMMI Res.* 2021; 11: 123. <https://doi.org/10.1186/s13550-021-00863-x>
2. Lei Ye and others, A Prospective Study of Sentinel Lymph Node Mapping for Endometrial Cancer: Is It Effective in High-Risk Subtypes? *The Oncologist.* 2019, 24 (12): e1381–e1387, <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2019-0113>
3. Abu-Rustum NR, Yashar CM, Bradley K, et al. NCCN Guidelines. Uterine Neoplasms Version 1.2021; 2021.
4. Diagnostic Accuracy and Clinical Impact of Sentinel Lymph Node Sampling in Endometrial Cancer at High Risk of Recurrence: A Meta-Analysis. *J. Clin. Med.* 2020, 9(12): 3874; <https://doi.org/10.3390/jcm9123874>
5. van der Poel HG, Buckle T, Brouwer OR, et al. Intraoperative laparoscopic fluorescence guidance to the sentinel lymph node in prostate cancer patients: clinical proof of concept of an integrated functional imaging approach using a multimodal tracer. *Eur Urol.* 2011; 60:826–33. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2011.03.024>
6. Mathйron HM, van den Berg NS, Brouwer OR, et al. Multimo <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2013.09.007>dal surgical guidance towards the sentinel node in vulvar cancer. *Gynecol Oncol.* 2013; 131:720–5 <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2013.09.007>
7. Park JY, Kim JH, Baek MH, Park E, Kim SW. Randomized comparison between sentinel lymph node mapping using indocyanine green plus a fluorescent camera versus lymph node dissection in clinical stage I-II endometrial cancer: a Korean Gynecologic Oncology Group trial (KGOG2029/SELYE). *J Gynecol Oncol.* 2022; 33(6):e73. doi: 10.3802/jgo.2022.33.e73.
8. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin.* 2015; 65:5–29. <https://doi.org/10.3322/caac.21254>
9. Abu-Rustum NR, Yashar CM, Bradley K, et al. NCCN Guidelines® Insights: Uterine Neoplasms, Version 3.2021. *J Natl Compr Canc Netw.* 2021 1;19(8):888-895. doi: 10.6004/jnccn.2021.0038. PMID: 34416706.
10. Kitchener H, Swart AM, Qian Q, Amos C, Parmar MK ASTEC Study Group. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. *Lancet.* 2009;373:125–136. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61766-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61766-3)

11. Ballester M, Dubernard G, Lăcuru F, Heitz D, Mathevet P, Marret H, et al. Detection rate and diagnostic accuracy of sentinel-node biopsy in early stage endometrial cancer: a prospective multicentre study (SENTI-ENDO) *Lancet Oncol.* 2011; 12: 469–476. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70070-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70070-5)
12. Gedgaudaite M, Paskauskas S, Bartusevicius A, Celiesiute J, Svedas E, Vaitkiene D, Drejeriene E, Inciura A, Gaurilcikas A. Laparoscopic sentinel lymph node mapping with indocyanine green in endometrial cancer: surgeon's learning curve (cumulative sum analysis). *Int J Gynecol Cancer.* 2023; 33(4): 521-527. doi: 10.1136/ijgc-2022-004033.
13. Kim C.H., Soslow R.A., Park K.J. et al. Pathologic ultrastaging improves micrometastasis detection in sentinel lymph nodes during endometrial cancer staging. *Int J Gynecol Cancer* 2013; 23(5): 964–70. DOI: 10.1097/IGC.0b013e3182954da8.
14. Defining the role of lymph node metastasis in systemic breast cancer evolution. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.102852
15. Halsted, W.S. The results of operations for the cure of cancer of the breast performed at the Johns Hopkins Hospital from June 1889 to January 1894. *Johns Hopkins Hosp. Bull.* 1894; 4: 297-323.
16. Wang T, Xu Y, Shao W, Wang C. Sentinel Lymph Node Mapping: Current Applications and Future Perspectives in Gynecology Malignant Tumors. *Front Med (Lausanne).* 2022; 9: 922585. doi: 10.3389/fmed.2022.922585. PMID: 35847801; PMCID: PMC9276931
17. Cabanas, R.M. An approach for the treatment of penile carcinoma . *Cancer.* 1977; 39: 2: 456-466.
18. Zavagno G. et al. A randomized clinical trial on sentinel lymph node biopsy versus axillary lymph node dissection in breast cancer: results of the Sentinella. GIVOM trial. *Ann. Surg.* 2008; 247: 207-210.
19. Joyce N. , Barlin J.N. The importance of applying a sentinel lymph node mapping algorithm in endometrial cancer staging: Beyond removal of blue nodes. *Gynecol. Oncol.* 2012; 125: 531-535.
20. McMasters K.M. et al. Sentinel lymph node biopsy for melanoma: how many radioactive nodes should be removed? *Ann. Surg. Oncol.* 2001; 8 (3): 192-197.
21. Dowdy S.C. et al. Prospective assessment of survival, morbidity, and cost associated with lymphadenectomy in low-risk endometrial cancer. *Gynecol. Oncol.* 2012; 127 (1): 5-10.
22. Burger M.P., Mol B.W. Treatment for patients with stage-1 endometrial carcinoma. *Lancet.* 2000; 356 (9232): 853-854.

## SUMMARY

### INTRA- AND EARLY POSTOPERATIVE RESULTS OF BIOPSY OF SIGNAL LYMPH NODE UNDER CONTROL OF ICG MAPPING IN PATIENTS WITH ENDOMETRIAL CANCER OF INITIAL STAGES

GLADCHUK I.Z., ROZHKOVSKA N.M., KOZHAKOV V.L., KIRIAKOVA D.A.

Department of Obstetrics and Gynecology, Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

Biopsy of sentinel lymph nodes (SNL) with the use of indocyanine green (ICG) as an indicator is becoming a standard method for evaluating the lymphatic reservoir in endometrial cancer in patients in the early stages.

**The purpose of the study.** To conduct a comparative assessment of intra- and early postoperative results in patients with endometrial cancer of initial stages when performing systemic lymphadenectomy and ICG mapping for the detection of SLNs.

**Materials and methods.** The study included 98 patients (2017-2022) with morphologically verified endometrial cancer with low and medium-intermediate risks of metastasis. Removal of lymph nodes was carried out in two ways: 1) systemic lymphadenectomy (group 1); 2) ICG mapping for detection of SLN in the pelvic area (group 2).

**Results.** The time of the operation for 1 group is longer - ( $63.7 \pm 14.8$ ) min. than for the second - ( $36.4 \pm 8.9$ ) min. In group 1, intraoperative lesions of the obturator nerve were detected in 2 patients (4.5%), postoperative complications also were observed: lymphocysts 3 (7.5%), lymphostasis 2 (5.5%), prolonged lymphorrhea 4 (9.5%) and. There were no complications in group 2. In both groups, there were no bleedings and intraoperative injuries of the pelvic organs. In group 1, the average number of extracted LVs was  $8.5 \pm 2$  on each side; positive LNs were found in 3 (8%) patients, the remaining 38 (92%) were negative. Identification of the localization of LN was not carried out; since their evacuation from the abdominal cavity was carried out in a single block - 32 (80%), in 8 (20%) - fragmentary (which still does not allow identification of the position of the LN). No metastases were detected in group 2; in 40 (70%) patients, SLN was detected on both sides, 11 (20%) - on one side, and 6 (10%) - not detected. In these

10% of patients, systemic lymph node dissection was performed. The most common localizations of LN are the external iliac vessels and the obturator area on both sides.

**Conclusions.** SLN biopsy should be used more often in early-stage endometrial cancer. The SLN technique can be used in patients with low and intermediate risk of lymphatic metastases to reduce the frequency of complications associated with systemic lymph node dissection. This technique can be used for patients with a higher risk of metastasis (in particular, average and high-average) in the

presence of concomitant comorbid pathology. Its advantages are: reducing the trauma of the procedure, surgical comorbidity (lymphorrhea, lymphocysts, vascular and nerve injury), reducing the time of surgical intervention (which reduces the risk of infectious complications), reduction of blood loss, shortening of hospitalization, faster recovery, improvement of cosmetic effect and equivalence of oncological results.

**Key words:** Endometrial cancer; ICG mapping; lymphadenectomy; sentinel lymph nodes; prognosis.