

Znaczenie węzła wartowniczego w nowotworach narządów płciowych u kobiet – czas na zmianę standardów postępowania?

The role of the sentinel lymph node (SLN) in gynaecological malignancies – is it time to change the management methods?

Adam Paplicki, Anna Dańska-Bidzińska, Piotr Sobiczewski, Mariusz Bidziński

Klinika Nowotworów Narządów Płciowych Kobiety Centrum Onkologii Instytutu w Warszawie;
kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Mariusz Bidziński

Przeгляд Menopauzalny 2011; 5: 368–371

Streszczenie

Powszechne zastosowanie procedury węzła wartowniczego w leczeniu nowotworów narządu rodnego u kobiet może przyczynić się do ograniczenia rozległości zabiegów chirurgicznych, zmniejszenia liczby powikłań lub rezygnacji z leczenia operacyjnego na rzecz leczenia alternatywnego.

Słowa kluczowe: nowotwory narządów płciowych kobiet, węzeł wartowniczy.

Summary

The general application of the sentinel lymph node (SLN) concept in the treatment of gynaecological malignancies can decrease the scope of the surgical procedures as well as reduce the postoperative morbidity or even can lead to the replacement of surgical procedures by alternative treatment.

Key words: gynaecological malignancies, sentinel lymph node.

Próby ograniczenia rozległości zabiegów operacyjnych podczas leczenia nowotworów narządów płciowych oraz innych narządów, a także możliwość skutecznego leczenia alternatywnego doprowadziły do opracowania metody selektywnego wycięcia węzłów chłonnych, w których mogą znajdować się przerzuty nowotworu.

Koncepcja węzła wartowniczego zakłada, iż pierwotne ognisko guza daje przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych w określonej kolejności. Komórki nowotworowe wędrujące w naczyniach chłonnych z zajętego procesem chorobowym narządu osiedlają się najpierw w pierwszym napotkanym na drodze sływu chłonki węzle chłonnym – tzw. węzle wartowniczym. Wyodrębnienie tego węzła, jego wycięcie i poddanie badaniu śródoperacyjnemu pozwala ustalić faktyczny stan węzłów chłonnych. Zaletą tej metody jest ograniczenie zasięgu limfadenektomii w przypadku braku przerzutów do węzła wartowniczego. W celu wykrycia węzła wartowniczego stosowane są następujące metody:

- metoda izotopowa z użyciem substancji radioaktywnej Technetu (^{99m}Tc);
- metoda z użyciem barwnika (błękitu metylenu);
- metoda skojarzona barwnikowo (izotopowa).

W metodzie z zastosowaniem ^{99m}Tc znacznik jest podawany w okolicę guza na dzień przed zabiegiem [1, 2] lub w dniu zabiegu [3], a następnie wykonywana jest limfoscyntygrafia przedoperacyjna z oznaczeniem sływu chłonki. W celu lokalizacji dróg sływu chłonki oraz dla uwidocznienia węzła wartowniczego po ostrzyknięciu ogniska guza nowotworowego preparatem ^{99m}Tc standardowo wykonywana jest limfoscyntygrafia – badanie planarne. Badanie to daje orientacyjny obraz miejsca, w którym następuje gromadzenie się radioizotopu. Dla dokładnego anatomicznie określenia miejsca gromadzenia się znacznika rozpoczęto stosowanie równoczesnego wykonania tomografii emisyjnej pojedynczego fotonu (*single-photon emission-computed tomography* – SPECT) i tomografii komputerowej (*computed*

Adres do korespondencji:

Adam Paplicki, Klinika Nowotworów Narządów Płciowych Kobiety Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa

tomography – CT) – SPECT-CT. Badanie to umożliwia precyzyjne uwidocznienie gromadzenia się ^{99m}Tc w ściśle określonej w badaniu grupie węzłów chłonnych. Następnie dokonuje się oznaczenia gromadzenia znacznika podczas operacji poprzez wykrycie aktywności izotopu za pomocą gamma kamery wprowadzonej w pole operacyjne i wykrycie węzła o najwyższej wartości wychwytu radioizotopu, tj. węzła wartowniczego.

Drugą możliwością zlokalizowania węzła wartowniczego jest podanie barwnika (błękitu metylenu) w okolicę guza i obserwacja wybarwienia się dróg i węzłów chłonnych. Obie metody można łączyć w celu uzyskania większej skuteczności. Koncepcja węzła wartowniczego w chwili obecnej jest szeroko stosowana w operacyjnym leczeniu raka piersi i czerniaka z uwagi na wysoką czułość i specyficzność. Zwiększenie specyficzności i czułości tej metody w raku szyjki macicy czy sromu umożliwi szersze zastosowanie tej procedury, zmniejszy konieczność wykonywania limfadenektomii biodrowo-zastonowej i pachwinowo-udowej oraz wiążących się z nimi możliwymi powikłaniami.

Rak szyjki macicy jest drugim pod względem częstości występowania nowotworem złośliwym rozpoznawanym u kobiet. Wczesne postacie raka można leczyć radykalnie – zarówno chirurgicznie, jak i radiochemioterapią. Zastosowanie postępowania chirurgicznego i jego rozległość jest uzależnione m.in. od klinicznego stopnia zaawansowania nowotworu, planów prokreacyjnych i wieku pacjentki. Wdrożenie rozszerzonych procedur operacyjnych – pomimo ewidentnego wpływu na skuteczność leczenia – niesie ze sobą ryzyko wielu

trudno leczących się powikłań, np. torbieli i obrzęków limfatycznych, uszkodzeń nerwów i powikłań naczyniowych. Obecnie limfadenektomia biodrowo-zastonowa pozostaje złotym standardem w operacyjnym leczeniu raka szyjki macicy. Jest to wynik niewystarczającej czułości metody węzła wartowniczego, wynoszącej ok. 77,4% [1], oraz średnim poziomem wykrycia przynajmniej jednego węzła wartowniczego u ok. 84% pacjentek, a wahającym się w szerokim zakresie 60–100% chorych [3–5]. Dla porównania – czułość tej metody stosowanej podczas chirurgicznego leczenia raka sutka waha się w przedziale 88,6–91,2% [6, 7]. Nowe badania ukierunkowane na zwiększenie czułości procedury węzła wartowniczego w raku szyjki macicy wykazują, iż w przypadku obecności ogniska nowotworu nieprzekraczającego 20 mm czułość zwiększa się do 90,9% [1]. Pierwsze doniesienia o zastosowaniu badania SPECT-CT w ocenie węzła wartowniczego w nowotworach trzonu i szyjki macicy u kobiet potwierdzają wysoką (95–100%) skuteczność omawianej procedury [8, 9]. Ryzyko przerzutów do węzłów chłonnych w IB lub IIA stopniu zaawansowania raka szyjki macicy wynosi 16–17%, więc w tych przypadkach samo leczenie chirurgiczne jest niewystarczające. Zastosowanie u takich chorych pooperacyjnej, uzupełniającej pełnej radioterapii jest pod względem skuteczności porównywalne do izolowanej radiochemioterapii. W badaniu z randomizacją Landoniego i wsp. oceniano wyniki terapii w grupie 343 chorych w stopniu zaawansowania raka IB/IIA, które przydzielono do dwóch grup. W pierwszej zastosowano chirurgię z uzupełniającą radioterapią, w drugiej – izolowaną radioterapię [10]. Wyniki badania przedstawiono w tabeli I.

W innych badaniach oceniających skuteczność obu metod całkowite przeżycie pacjentek chorych na raka szyjki macicy w stopniu IB2 leczonych chirurgicznie w połączeniu z radioterapią w porównaniu z izolowaną radioterapią wyniosło 79,6–85% vs 78,9–90% [11, 12]. W przypadku potwierdzonego śródoperacyjnie przerzutu raka szyjki macicy do węzłów chłonnych miedniczych w stopniu IB średnie 5-letnie przeżycie pacjentek za śródoperacyjnie pozostawioną macicą wyniosło 45–71% w porównaniu ze 35–69% ze śródoperacyjnie radykalnie wyciętą macicą [13, 14]. W innych badaniach ocena 5-letniego przeżycia po leczeniu chirurgicznym w połączeniu z radioterapią jest porównywalna do leczenia samą tylko radioterapią i w przypadku zajęcia węzłów chłonnych miednicy mniejszej wynosi ok. 60% [15, 16].

Dowody przedstawione przez Landoniego i wsp. w prospektywnym badaniu z randomizacją wykazują zaś, iż liczba poważnych powikłań, szczególnie urologicznych, u chorych z leczeniem skojarzonym jest ponad dwukrotnie większa (tab. II) [10].

Negatywnym czynnikiem prognostycznym jest również czas pooperacyjnej rekonwalescencji oddalający konieczną uzupełniającą radioterapię [17].

Tab. I. Porównanie skuteczności leczenia chirurgicznego połączonego z radioterapią z izolowaną radioterapią u pacjentek chorych na raka szyjki macicy

	Leczenie chirurgiczne + radioterapia	Radioterapia
5-letnie przeżycie		
dla guzów < 4 cm	87%	90%
dla guzów > 4 cm	70%	72%
wznowa choroby	25%	26%

Tab. II. Powikłania leczenia chirurgicznego w połączeniu z radioterapią w porównaniu z radioterapią izolowaną

	Leczenie chirurgiczne + radioterapia	Radioterapia
powikłania	28%	12%
wodonercze	13%	5%
niedrożność jelit	5%	1%
dysfunkcja pęcherza moczowego	13%	5%
torbiele limfatyczne	7%	0%

Reasumując, zastosowanie leczenia skojarzonego u chorych z pozytywnym wynikiem węzłów chłonnych jest mocno dyskusyjne. Wykazano również 100-procentowy brak obecności przerzutów raka szyjki macicy w węzłach chłonnych niewartowniczych, po obustronnej identyfikacji i stwierdzeniu negatywnych węzłów wartowniczych z następczą obustronną limfadenektomią biodrowo-zastonową [18]. Z tego też powodu należy kontynuować badania nad podniesieniem skuteczności i czułości wykrycia węzła wartowniczego w raku szyjki macicy oraz podjąć próbę dyskusji nad koniecznością wprowadzenia obowiązkowego stosowania oznaczenia węzła wartowniczego, odstępowania od leczenia chirurgicznego przy wykryciu zmian przerzutowych w węzłach wartowniczych na rzecz radioterapii oraz możliwości ograniczenia limfadenektomii biodrowo-zastonowej w przypadku potwierdzenia obustronnie negatywnego węzła wartowniczego.

Rak sromu to drugi nowotwór narządu rodowego, w przypadku którego na szerszą skalę wprowadza się procedurę oznaczania węzła wartowniczego.

Obecnie standardem leczenia jest radykalne usunięcie guza wraz z selektywnym wycięciem węzłów chłonnych pachwinowo-udowych. Częstość wczesnych powikłań, jak zakażenia rany pooperacyjnej i jej rozejście się, krwiak, martwica rany oraz torbiele limfatyczne, rośnie wraz z rozległością zabiegu chirurgicznego i znacznie wzrasta w przypadku radykalnego wycięcia sromu z limfadenektomią pachwinowo-udową [19, 20], a późne trudno leczące się obrzęki limfatyczne występujące u ok. 28% pacjentek [20] mogą znacznie obniżyć ich jakość życia. Wycięcie węzła chłonnego wartowniczego w raku sromu jest obecnie oceniane jako mniej inwazyjny *staging* węzłów chłonnych. Wykrywalność węzłów chłonnych wartowniczych w raku sromu w limfoscyntygrafii przedoperacyjnej wynosi 95%, a śródoperacyjna – ok. 98% [21–23]. Fałszywie negatywne węzły wykryto w 7,7% przypadków, wszystkie u pacjentek, u których guz zajmował pozycję blisko linii pośrodkowej ciała [22].

W prospektywnym badaniu Van der Zee i wsp. [24], do którego włączono 403 pacjentki chore na raka płaskonabłonkowego sromu, wielkością guza T1/T2 poniżej 4 cm średnicy i inwazją powyżej 1 mm wykazano, iż zastosowanie procedury węzła wartowniczego z następowym pozostawieniem węzłów chłonnych pachwinowo-udowych w przypadku negatywnego węzła wartowniczego powoduje małą liczbę wznów – 3% dla zmian wieloogniskowych i 2,3% dla zmian jednoogniskowych oraz 97-procentowe przeżycie w 3-letnim okresie obserwacji. Sugeruje to, iż procedura węzła wartowniczego w raku sromu jest bezpieczną alternatywą dla selektywnego wycięcia węzłów chłonnych pachwinowo-udowych w wyselekcjonowanej grupie chorych [21, 24]. Wykazano również, iż ryzyko przerzutu raka sromu w węzle chłonnym niewartowniczym zwiększa się wraz z rozmiarem przerzutu w węzle chłonnym wartowni-

czym. Znacznie gorsze rokowanie jest dla pacjentek z przerzutem w węzle wartowniczym powyżej 2 mm [25]. Przeprowadzone badania skuteczności wykrycia węzła wartowniczego w raku sromu oraz analiza przeżycia pacjentek, u których wycięto tylko węzły wartownicze, pozwala poddać dyskusji potrzebę wykonywania rozległej limfadenektomii pachwinowo-udowej u pacjentek z negatywnym węzłem wartowniczym.

Wykrywalność śródoperacyjna węzła wartowniczego w raku trzonu macicy, w większości badań, mieści się w przedziale 84–88,8% [26–28]. Można stosować tu metodę skojarzoną (radioizotop z błękitem metylenu), jak i obie metody osobno. Podanie znacznika może być wykonywane podsurowicówkowo/domięśniowo w trzon macicy, w szyjkę macicy lub podczas histeroskopii w okolicy guza endometrium [29]. Ostatnia metoda jest kwestionowana z powodu możliwości rozsewu procesu nowotworowego do jajowodów i otrzewnej jamy brzusznej.

Złożoność dróg sływu chłonki w raku trzonu macicy została potwierdzona w badaniu 42 pacjentek chorych na raka endometrialnego trzonu macicy w stopniu I wg klasyfikacji Międzynarodowej Federacji Ginekologów i Położników (*International Federation of Gynecology and Obstetrics* – FIGO), w którym węzły wartownicze wykryto w 90% w grupie węzłów biodrowych zewnętrznych, wewnętrznych i zastonowych, w 6% w węzłach biodrowych wspólnych i w 4% w węzłach okołoaortalnych [27]. Wykonanie w tym przypadku jedynie limfadenektomii biodrowo-zastonowej może nie wykazać zmian przerzutowych. Z uwagi na możliwość pooperacyjnej zmiany *gradingu* i przedoperacyjnego rozpoznania histopatologicznego stosowanie procedury węzła wartowniczego można rozpatrywać również jako alternatywę dla limfadenektomii miednicy mniejszej w wczesnym stadium raka trzonu macicy (IA) i w niskim/środkowym stopniu zróżnicowania histopatologicznego. Zasadność stosowania procedury węzła wartowniczego w raku trzonu macicy nadal nie została jednoznacznie określona i wymaga dalszych badań.

Piśmiennictwo

1. Altgassen C, Hertel H, Brandstädt A, et al. Multicenter validation study of the sentinel lymph node concept in cervical cancer: AGO Study Group. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2943-51.
2. Bats AS, Clément D, Larousserie F, et al. Sentinel lymph node biopsy improves staging in early cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2007; 105: 189-93.
3. Hauspy J, Beiner M, Harley I, et al. Sentinel lymph nodes in early stage cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2007; 105: 285-90.
4. Lavoué V, Bats AS, Rouzier R, et al. Sentinel lymph node procedure followed by laparoscopic pelvic and paraaortic lymphadenectomy in women with IB2-II cervical cancer. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 2654-61.
5. Barranger E, Coutant C, Cortez A, et al. Sentinel node biopsy is reliable in early-stage cervical cancer but not in locally advanced disease. *Ann Oncol* 2005; 16: 1237-42.
6. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, et al. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 546-53.
7. Krag D, Weaver D, Ashikaga T, et al. The sentinel node in breast cancer – a multicenter validation study. *N Engl J Med* 1998; 339: 941-6.

8. Martínez A, Zerdoud S, Mery E, et al. Hybrid imaging by SPECT/CT for sentinel lymph node detection in patients with cancer of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 2010; 119: 431-5.
9. Pandit-Taskar N, Gemignani ML, Lyall A, et al. Single photon emission computed tomography SPECT-CT improves sentinel node detection and localization in cervical and uterine malignancy. *Gynecol Oncol* 2010; 117: 59-64.
10. Landoni F, Manco A, Colombo A, et al. Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib-IIa cervical cancer. *Lancet* 1997; 350: 535-40.
11. Jewell EL, Kulasingham S, Myers ER, et al. Primary surgery versus chemotherapy in the treatment of IB2 cervical carcinoma: a cost effectiveness analysis. *Gynecol Oncol* 2007; 107: 532-40.
12. Perez CA, Grigsby PW, Camel HM, et al. Irradiation alone or combined with surgery in stage IB, IIA, and IIB carcinoma of uterine cervix: update of a nonrandomized comparison. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31: 703-16.
13. Garg G, Shah JP, Liu JR. Should radical hysterectomy be aborted on intraoperative detection of nodal tumor metastasis in early stage cervical cancer? *J Low Genit Tract Dis* 2010; 14: 374-81.
14. Richard SD, Krivak TC, Castleberry A, et al. Survival for stage IB cervical cancer with positive lymph node involvement: a comparison of completed vs. abandoned radical hysterectomy. *Gynecol Oncol* 2008; 109: 43-8.
15. González González D, Ketting BW, van Bunnigen B, van Dijk JD. Carcinoma of the uterine cervix stage IB and IIA: results of postoperative irradiation in patients with microscopic infiltration in the parametrium and/or lymph node metastasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 16: 389-95.
16. Bremer GL, van der Putten HW, Dunselman GA, de Haan J. Early stage cervical cancer: aborted versus completed radical hysterectomy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1992; 47: 147-51.
17. Krynicky R, Panek G, Jońska J, et al. Prognostic value of the time interval between surgery and adjuvant radiotherapy in patients treated for early stage invasive cervical cancer. *Nowotwory* 2002; 52: 483-6.
18. Lécuru F, Mathevet P, Querleu D, et al. Bilateral negative sentinel nodes accurately predict absence of lymph node metastasis in early cervical cancer: results of the SENTICOL study. *J Clin Oncol* 2011; 29: 1686-91.
19. Senn B, Mueller MD, Cignacco EL, Eicher M. Period prevalence and risk factors for postoperative short-term wound complications in vulvar cancer: a cross-sectional study. *Int J Gynecol Cancer* 2010; 20: 646-54.
20. Gaarenstroom KN, Kenter GG, Trimbos JB, et al. Postoperative complications after vulvectomy and inguinofemoral lymphadenectomy using separate groin incisions. *Int J Gynecol Cancer* 2003; 13: 522-7.
21. Johann S, Klaeser B, Krause T, Mueller MD. Comparison of outcome and recurrence-free survival after sentinel lymph node biopsy and lymphadenectomy in vulvar cancer. *Gynecol Oncol* 2008; 110: 324-8.
22. Hampl M, Hantschmann P, Michels W, et al. Validation of the accuracy of the sentinel lymph node procedure in patients with vulvar cancer: results of a multicenter study in Germany. *Gynecol Oncol* 2008; 111: 282-8.
23. Nyberg RH, Iivonen M, Parkkinen J, et al. Sentinel node and vulvar cancer: a series of 47 patients. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007; 86: 615-9.
24. Van der Zee AG, Oonk MH, De Hullu JA, et al. Sentinel node dissection is safe in the treatment of early-stage vulvar cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 884-9.
25. Oonk MH, van Hemel BM, Hollema H, et al. Size of sentinel-node metastasis and chances of non-sentinel-node involvement and survival in early stage vulvar cancer: results from GROINSS-V, a multicentre observational study. *Lancet Oncol* 2010; 11: 646-52.
26. Pityński K, Basta A, Oplawski M, et al. [Lymph node mapping and sentinel node detection in carcinoma of the cervix, endometrium and vulva]. *Ginekol Pol* 2003; 74: 830-5.
27. Abu-Rustum NR, Khoury-Collado F, Pandit-Taskar N, et al. Sentinel lymph node mapping for grade 1 endometrial cancer: is it the answer to the surgical staging dilemma? *Gynecol Oncol* 2009; 113: 163-9.
28. Ballester M, Dubernard G, Lécuru F, et al. Detection rate and diagnostic accuracy of sentinel-node biopsy in early stage endometrial cancer: a prospective multicentre study (SENTI-ENDO). *Lancet Oncol* 2011; 12: 469-76.
29. Zivanovic O, Khoury-Collado F, Abu-Rustum NR, Gemignani ML. Sentinel lymph node biopsy in the management of vulvar carcinoma, cervical cancer, and endometrial cancer. *Oncologist* 2009; 14: 695-705.