

Mariusz Bidziński¹, *Jakub Rzepka¹, Anna Dańska-Bidzińska², Stanisław Gózdź³

Rola oznaczania węzła wartowniczego w nowotworach narządów płciowych u kobiet

The role of the sentinel lymph node (SLN) in the gynecological malignancies

¹Kliniczny Dział Ginekologii, Świętokrzyskie Centrum Onkologii, Kielce

Kierownik Działu: prof. dr hab. med. Mariusz Bidziński

²II Katedra Położnictwa i Ginekologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Szpital im. ks. A. Mazowieckiej

Kierownik Katedry: prof. dr hab. med. Krzysztof Czajkowski

³Dział Onkologii Klinicznej, Świętokrzyskie Centrum Onkologii, Kielce

Kierownik Działu: dr med. Stanisław Gózdź

Streszczenie

Przerzuty nowotworu do węzłów chłonnych są najważniejszym czynnikiem prognostycznym u kobiet z nowotworami sromu, szyjki i trzonu macicy, dlatego limfadenektomia stanowi integralną część leczenia tych nowotworów. Usunięcie węzłów chłonnych obarczone jest dużym odsetkiem powikłań. Powszechne zastosowanie procedury węzła wartowniczego w leczeniu nowotworów narządu rodowego u kobiet może przyczynić się do ograniczenia rozległości zabiegów operacyjnych, zmniejszenia ilości powikłań lub rezygnacji z leczenia operacyjnego na rzecz leczenia alternatywnego. Obecnie prowadzone badania dotyczące węzła wartowniczego mają obiecujące wyniki. W artykule przedstawiono współczesne poglądy i fakty wynikające z badań klinicznych pozwalające ocenić przydatność techniki węzła wartowniczego w ginekologii onkologicznej.

Słowa kluczowe: węzeł wartowniczy, rak szyjki macicy, rak sromu

Summary

Lymph node status is the most important prognostic factor in women with vulvar, cervical and endometrial cancer. Local lymphadenectomy is an integral part of the surgical treatment of these diseases. The general applying of the sentinel lymph node (SLN) concept in the treatment of gynecological malignancies can decrease the scope of the surgical procedures as well as reduce the postoperative morbidity or even can lead to the replacement the surgical procedures by the alternative treatment. Contemporary opinion and facts from clinical trials focused on sentinel node usefulness in gynecological malignancies are presented in this article.

Key words: sentinel node, cervical cancer, vulvar cancer

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 chirurgii i jego rozległość jest uzależnione m.in. od klinicznego stopnia zaawansowania nowotworu, planów prokreacyjnych i wieku pacjentki. Zastosowanie rozszerzonych procedur operacyjnych, pomimo ewidentnych korzyści dla skuteczności leczenia, niesie możliwość wielu trudno leczących się powikłań, np. torbieli i obrzęków limfatycznych, uszkodzeń nerwów i powikłań naczyniowych. **Obecnie limfadenektomia biodrowo-zastonowa pozostaje złotym standardem.**

Próby ograniczenia rozległości zabiegów operacyjnych podczas leczenia nowotworów narządów

płciowych oraz innych narządów organizmu, 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 węźle chłonnym – tak zwanym węźle wartowniczym. Wyodrębnienie ww. 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 są stosowane następujące metody:**

- metoda izotopowa z użyciem substancji radioaktywnej Technetu (^{99m}Tc),
- metoda z użyciem barwnika – błękitu metylenu,
- metoda skojarzona barwnikowo-izotopowa,
- metoda z zastosowaniem śródoperacyjnej fluorescencji.

W metodzie z zastosowaniem substancji radioaktywnej Technetu (^{99m}Tc) znacznik jest podawany w okolicę guza na dzień przed zabiegiem (1, 2) lub w dniu zabiegu (3), a następnie wykonywana jest limfoscintygrafia przedoperacyjna z oznaczeniem spływu chłonki. Celem lokalizacji dróg spływu chłonki oraz dla uwidocznienia węzła wartowniczego po ostrzyknięciu ogniska guza nowotworowego preparatem Technetu (^{99m}Tc) standardowo jest wykonywana limfoscintygrafia – badanie planarne. Badanie to daje orientacyjny obraz miejsca, w którym następuje gromadzenie się radioizotopu. Dla dokładnego anatomicznie określenia miejsca gromadzenia się znacznika rozpoczęto stosowanie badania SPECT-CT. Badanie to może umożliwić precyzyjne uwidocznienie gromadzenia się znacznika Technetu (^{99m}Tc) w ściśle określonej w badaniu grupie węzłów chłonnych. Następnie dokonuje się oznaczenia gromadzenia znacznika podczas operacji poprzez wykrycie aktywności izotopu za pomocą 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.

Trzecią najnowszą metodą jest śródoperacyjne podanie znacznika fluorescencyjnego w obrzeże guza, który płynąc przez naczynia limfatyczne, gromadzi się w węźle wartowniczym. Miejsce podania znacznika oraz jego przepływ przez naczynia chłonne i w końcu gromadzenie się w węźle wartowniczym jest doskonale widoczne po oświetleniu laserem. Oświetlony w ten sposób znacznik emituje promieniowanie o długości fali zbliżonej do podczerwieni (ang. *near infra red* – NIR). Kombinacja absorpcji światła widzialnego o długości fali < 600 nm przez hemoglobinę oraz absorpcja promieniowania podczerwonego o długości fali > 900 nm przez inne tkanki powoduje powstanie tzw. okna, w którym absorpcja światła o długości fali pomiędzy 650 a 900 nm przez ludzkie tkanki jest praktycznie do pominięcia. Pozwoliło to na użycie znaczników, które po odpowiednim pobudzeniu emitują światło o długości fali mieszczącej się właśnie w tym przedziale. Powstałe w ten sposób światło jest rejestrowane przez specjalnie skonstruowaną kamerę. Obrazy powstające przez nałożenie w czasie rzeczywistym są wyświetlane na monitorze (4).

Koncepcja węzła wartowniczego w chwili obecnej jest szeroko stosowana w operacyjnym leczeniu raka piersi, czerniaka z uwagi na wysoką czułość i specyficzność. Zwiększenie specyficzności i czułości ww. metody w raku szyjki macicy czy sromu umożliwi szersze zastosowanie tej procedury, zmniejszy konieczność wykonywania limfadenektomii biodrowo-zaślonowej i pachwinowo-udowej oraz wiążących się z nimi możliwymi powikłaniami.

Wcześniejsze badania z użyciem skojarzonej metody radioizotopowej wraz z barwnikiem wykazywały 75-100% czułość, choć były to badania przeprowadzane na małych grupach pacjentek i we wczesnym stopniu zaawansowania nowotworu (1, 5, 6). Dla porównania czułości ww. metody stosowanej podczas chirurgicznego leczenia raka sutka waha się ona w przedziale 88,6-91,2% (7, 8). **Nowe badania ukierunkowane na zwiększenie czułości procedury węzła wartowniczego w raku szyjki macicy wykazują, iż w przypadku obecności ogniska nowotworu nieprzekraczającego w swym wymiarze 20 mm czułość zwiększa się do 90,9% (2).**

Pierwsze doniesienia w zastosowaniu badania SPECT-CT w ocenie węzła wartowniczego w nowotworach trzonu i szyjki macicy u kobiet potwierdzają wysoką 95-100% skuteczność ww. procedury (9, 10). Ryzyko przerzutów do węzłów chłonnych w IB lub IIA stopniu zaawansowania raka szyjki macicy wynosi 16-17%, zatem w tych przypadkach same leczenie chirurgiczne jest niewystarczające. Zastosowanie u takich chorych pooperacyjnej, uzupełniającej pełnej radioterapii, jest pod względem skuteczności porównywalne do izolowanej radiochemioterapii. W badaniu Landoniego oceniającym wyniki terapii na grupie 343 chorych z rakiem szyjki macicy w stopniu zaawansowania FIGO IB/IIA, zrandomizowano do dwóch grup. W pierwszej zastosowano chirurgię z uzupełniającą radioterapią, w drugiej samodzielną radioterapię (tab. 1).

Tabela 1. Wyniki badania porównującego skuteczność radioterapii i leczenia skojarzonego u chorych na raka szyjki macicy.

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

W innych badaniach oceniających skuteczność ww. metod całkowite przeżycie pacjentek z rakiem szyjki macicy w stopniu IB2, leczonych chirurgicznie + radioterapią, w porównaniu do radioterapii wynosi 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 pięcioletnie przeżycie pacjentek ze śródoperacyjnie pozostawioną macicą wyniosło 45-71% w porównaniu do 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% (14, 16).

Dowody przedstawione przez Landoniego w randomizowanym prospektywnym badaniu wykazują zaś, iż liczba poważnych powikłań, szczególnie urologicznych, u chorych z leczeniem skojarzonym jest ponad dwukrotnie wyższa (tab. 2) (17).

Tabela 2. Odsetek powikłań u chorych leczonych radioterapią i metodą skojarzoną u chorych na raka szyjki macicy.

	Lecz. chirurgiczne + radioterapia	Radioterapia
Powikłania:	28%	12%
w tym: wodonercze	13%	5%
niedrożność jelit	5%	1%
dysfunkcja pęcherza	13%	5%
torbiele limfatyczne	7%	0%

Negatywnym czynnikiem prognostycznym jest również czas pooperacyjnej rekonwalescencji oddalający konieczną uzupełniającą radioterapię (18).

Reasumując, zastosowanie leczenia skojarzonego u chorych z pozytywnym wynikiem węzłów chłonnych jest mocno dyskusyjne. Wykazano również 100% brak obecności przerzutów raka szyjki macicy w węzłach chłonnych niewartowniczych, po obustronnej identyfikacji i stwierdzeniu negatywnych węzłów wartowniczych z następczą obustronną limfadenektomią biodrowo-zasłonową (19). 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 obligatoryjnego stosowania oznaczenia węzła wartowniczego, odstępowania od leczenia chirurgicznego przy wykryciu zmian przerzutowych w węzłach wartowniczych na rzecz radioterapii oraz możliwości ograniczenia limfadenektomii biodrowo-zasłonowej w przypadku potwierdzenia obustronne negatywnego węzła wartowniczego.

Rak sromu to drugi nowotwór narządu rodnego, gdzie 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 operacyjnego i znacznie wzrasta w przypadku radykalnego wycięcia sromu z limfadenektomią pachwinowo-udową (20, 21), a późne trudno leczące się obrzęki limfatyczne kończyn występujące u ok. 28% pacjentek (21) 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 wy-

nosi 95%, a śródoperacyjna – 92,3-100% (22-24). Fałszywie negatywne węzły wykryto w 7,7% przypadków, wszystkie u pacjentek gdzie guz zajmował pozycję bliższą linii pośrodkowej ciała (23).

W prospektywnym badaniu Van der Zee, do którego włączono 403 pacjentki z rakiem płaskonabłonkowym sromu, wielkością guza T1/T2 poniżej 4 cm średnicy i inwazją powyżej 1 mm wykazano, iż zastosowanie procedury węzła wartowniczego z następowym pozostawieniem ww. chłonnych pachwinowo-udowych w przypadku negatywnego węzła wartowniczego powoduje małą liczbę wznów – 3% dla zmian wieloogniskowych i 2,3% dla zmian jednoogniskowych oraz 97% 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 (22, 25). Wykazano również, iż ryzyko przerzutu raka sromu w węzle chłonnym niewartowniczym rośnie wraz z rozmiarem przerzutu w węzle chłonnym wartowniczym. Znacznie gorsze rokowanie jest dla pacjentek z przerzutem w węzle wartowniczym powyżej 2 mm (26). 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 84-87,7% (27-29). Możemy stosować tu metodę skojarzoną (radioizotop z błękitem metylenu), jak i obie metody samodzielnie. Podanie znacznika może być wykonywane podsurowiczkowo/domięśniowo w trzon macicy, w szyjkę macicy lub podczas histeroskopii w okolicę guza endometrium (30). Ostatnia metoda jest kwestionowana z powodu możliwości rozsiewu procesu nowotworowego do jajowodów i otrzewnej jamy brzusznej.

Złożoność dróg sływu chłonki w raku trzonu macicy została potwierdzona w badaniu 42 pacjentek z rakiem endometrialnym trzonu macicy w stopniu FIGO I, w którym węzły wartownicze wykryto w 90% w grupie węzłów biodrowych zewnętrznych, wewnętrznych i zasłonowych, w 6% w węzłach biodrowych wspólnych i w 4% w węzłach okołoaortalnych (28), gdzie wykonanie jedynie limfadenektomii biodrowo-zasłonowej 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 do limfadenektomii miednicy mniejszej we wczesnym raku trzonu macicy (IA) i niskim/średnim stopniu zróżnicowania histopatologicznego. Zasadność stosowania procedury węzła wartowniczego w raku trzonu macicy nadal nie została jednoznacznie określona i wymaga dalszych badań.

PIŚMIENNICTWO

1. Altgassen Ch, Hertel H, Brandstadt A et al.: Multicenter Validation Study of the Sentinel Lymph Node Concept Cancer: AGO Stady Group. *J of Clin Oncol* 2008; 18: 2943-2949.
2. Bast A, Clement D, Laurousserie F et al.: Sentinel lymph node biopsy improves staging in early cervical cancer. *Gyn Oncol* 2007; 105: 187-193.
3. Hauspy J, Beiner M, Harley I et al.: Sentinel lymph nodes in early stage cervical cancer. *Gyn Oncol* 2007; 105: 285-290.
4. Murawa D, Hirsche C, Dresel D, Hunerbein M: Sentinel lymph node biopsy in breast cancer guided by indocyanine green fluorescence. *Br J Surg* 2009; 96: 1289-1294.
5. Lavoue 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(9): 2654-2661.
6. 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(8): 1237-1242.
7. Veronesi U, Paganell 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: 546-553.
8. Krag DN, Weaver DL, Ashikaga T et al.: The sentinel node in breast cancer: A multicenter validation study. *N Engl J Med* 1998; 339: 991-995.
9. Martinez 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(3): 431-435.
10. 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(1): 59-64.
11. Jewell E, Kulasingam S, Myers E et al.: Primary surgery versus chemoradiation in the treatment of IB2 cervical carcinoma: a cost effectiveness analysis. *Gynecol Oncol* 2007; 107(3): 532-540.
12. Perez C, Grigsby P, Camel H 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(4): 703-716.
13. Garg G, Shah J, Liu J: Should radical hysterectomy be aborted on intraoperative detection of nodal tumor metastasis in early stage cervical cancer. *J of Lower Genital Tract Disease* 2010; 14(4): 374-381.
14. Richard S, Krivak T, 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(1): 43-48.
15. González González D, Ketting ML, van Bunningen B et al.: 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(2): 389-395.
16. Bremer G, van der Putten H, Dunselman G et al.: Early stage cervical: aborted versus completed radical hysterectomy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1992; 47(2): 147-151.
17. Landoni F, Maneo A, Colombo A et al.: Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib-Ila cervical cancer. *Lancet* 1997; 350(9077): 535-540.
18. Krynicki 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(6): 483-486.
19. 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(13): 1686-1691.
20. Senn B, Mueller MD, Cignacco EL et al.: Period prevalence and risk factors for postoperative short-term wound complications in vulvar cancer: a cross-sectional study. *Int J Gynecol Cancer* 2010; 20(4): 646-654.
21. Gaarenstroom K, Kenter G, Trimbos J et al.: Postoperative complications after vulvectomy and inguino-femoral lymphadenectomy using separate groin incisions. *Int J Gynecol Cancer* 2003; 13(4): 522-527.
22. Johann S, Klaeser B, Krause T et al.: Comparison of outcome and recurrence-free survival after sentinel lymph node biopsy and lymphadenectomy in vulvar cancer. *Gynecol Oncol* 2008; 110(3): 324-328.
23. 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(2): 282-288.
24. Nyberg R, Livonen M, Parkkinen J et al.: Sentinel node and vulvar cancer: a series of 47 patients. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007; 86(5): 615-619.
25. Van der Zee GJ, Oonk M, De Hullu J: Sentinel Node Dissection is Safe in the Treatment of Early-Stage Vulvar Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2008; 26(6): 884-889.
26. Oonk M, van Hemel B, Hollema H: 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(7): 646-652.
27. Pityński K, Nasta A, Oplawski M et al.: Lymph node mapping and sentinel node detection in carcinoma of the cervix, endometrium and vulva. *Ginekol Pol* 2003; 74(9): 830-835.
28. Abu-Rustum N, Khoury-Collado F, Pandit-Taskar N et al.: Sentinel lymph node mapping for grade 1 endometrial cancer: is it answer to the surgical staging dilemma? *Gynecol Oncol* 2009; 113(2): 163-169.
29. Ballester M, Dubernard G, Lecuru 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(5): 469-476.
30. Zivanovic O, Khoury-Collado F, Abu-Rustum NR et al.: Sentinel lymph node biopsy in the management of vulvar carcinoma, cervical cancer and endometrial cancer. *The Oncologist* 2009; 14(7): 695-705.

otrzymano/received: 24.04.2013
 zaakceptowano/accepted: 05.06.2013

Adres/address:
 *Jakub Rzepka
 Kliniczny Dział Ginekologii
 Świętokrzyskie Centrum Onkologii
 ul. Artwińskiego 3, 25-734 Kielce
 tel.: +48 510-039-600
 e-mail: kuba.rzepka@gmail.com