

Kliniczne znaczenie mikroprzerzutów w węzłach chłonnych w raku szyjki macicy

Clinical significance of lymph node micrometastases in cervical cancer

Marcin Śniadecki¹, Sambor Sawicki¹, Szymon Wojtylak², Marcin Liro¹, Dariusz Wydra¹

¹ Katedra i Klinika Ginekologii, Ginekologii Onkologicznej i Endokrynologii Ginekologicznej, Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk, Polska

² Katedra i Zakład Patomorfologii, Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk, Polska

Streszczenie

Przerzuty do węzłów chłonnych większości nowotworów pochodzenia nabłonkowego stanowią najważniejszy czynnik rokowniczy oraz pozwalają przewidzieć wyniki leczenia operacyjnego i adjuwantowego. Informacja o stanie węzłów chłonnych pozwala zaplanować właściwe leczenie. Pomimo postępu w onkologii ginekologicznej wciąż nie zostało ustalone znaczenie, jakie mogą mieć mikroprzerzuty w raku szyjki macicy, a w szczególności mikroprzerzuty znalezione w pozawartowniczych węzłach chłonnych, oceniane metodą ultrastagingu. Celem artykułu jest zapoznanie czytelnika ze stanem aktualnej wiedzy na temat mikroprzerzutów w raku szyjki macicy. Autorzy starają się dać odpowiedź na pytanie o korzyści wynikające z oceny węzłów chłonnych w poszukiwaniu mikroprzerzutów w raku szyjki macicy i omówić wyłaniające się wątpliwości.

Słowa kluczowe: **rak szyjki macicy / mikroprzerzuty / węzły chłonne / rokowanie / znaczenie /**

Abstract

In most cancers of epithelial origin, metastases to the lymph nodes constitute the most important prognostic factor and are predictive of the results of the surgical and adjuvant therapies. Data on the lymph node status allows to design an appropriate treatment plan. Despite advances in gynecologic oncology, the importance of lymph node micrometastases in cervical cancer, especially in nonsentinel lymph nodes which are detected by ultrastaging, has not been fully elucidated. The purpose of the article is to familiarize the reader with the state of current knowledge on cervical cancer micrometastases. The authors attempt to answer the question about the benefits of lymph node assessment in the search for micrometastases in cervical cancer, as well as to address emerging doubts.

Key words: **cervical cancer / micrometastases / lymph nodes / factor predict /**

Adres do korespondencji:

Marcin Śniadecki,
Katedra i Klinika Ginekologii, Ginekologii Onkologicznej i Endokrynologii Ginekologicznej,
Gdański Uniwersytet Medyczny, ul. Kliniczna 1a,
80-402 Gdańsk, Poland.
tel.: 58 349 34 41, fax: 58 341 80 03
E-mail: marcinskiadecki@gumed.edu.pl

Otrzymano: 22.04.2013
Zaakceptowano do druku: 30.07.2013

Wstęp

Obecność przerzutów do węzłów chłonnych jest uznawana za najważniejszy czynnik rokowniczy i predykcyjny większości nowotworów złośliwych pochodzenia nabłonkowego, którym jest także rak szyjki macicy. Przy tym, zarówno liczba zajętych węzłów, wielkość przerzutu, jak i jego lokalizacja w obrębie węzła chłonnego (pozatorebkowa, rozległe zajęcie węzła czy wieloogniskowość przerzutu) wpływają na decyzje o rodzaju leczenia, przewidywaniu jego wyników i rokowaniu [1-6]. Pomimo tego, że w uniwersalnym systemie TNM (*Tumor Node Metastasis*) informacja o statusie węzłów chłonnych stanowi jeden z trzech podstawowych elementów klasyfikacji zaawansowania, nie jest ujęta w klasyfikacji FIGO (*Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique*). Ta niespójność wynika, jak podaje FIGO, z różnych możliwości diagnostyczno-leczniczych krajów zrzeszonych w tej organizacji, ale również z niepewności odnośnie rzeczywistej istotności roli węzłów chłonnych jako osobnej lokalizacji zaawansowania miejscowo-regionalnego pomiędzy przymacicznymi a kostnymi ścianami miednicy. Rozbieżność klasyfikacji odnosi się do każdego aspektu przerzutów do węzłów - makro i mikroprzerzutów, a rosnąca rola węzłów wartowniczych w wielu nowotworach skłania do zastanowienia się, jak dalece ich ocena jest przydatna w postępowaniu w raku szyjki macicy.

1. Rozwój koncepcji węzła wartowniczego w onkologii ze szczególnym uwzględnieniem potencjalnych korzyści w raku szyjki macicy

Idea węzła chłonnego wartowniczego (*SLN – sentinel lymph node*) polega na wykrywaniu najbardziej prawdopodobnej drogi szerzenia się przerzutu z pierwotnego guza nowotworowego. Została ona po raz pierwszy opisana przez Goulda i wsp. w raku ślinianki [7]. Wprowadzenie tej koncepcji było oparte na założeniach, że 1) inwazja guza do węzła chłonnego należącego do pierwszej stacji wskazuje na stan całego dorzecza węzłowego oraz, że 2) rokowanie wiążące się z usunięciem jedynie węzła chłonnego wartowniczego nie różni się w sposób istotny statystycznie od tego związanego z radykalnym usunięciem węzłów chłonnych [7]. Dalszym etapem rozwoju tej koncepcji było użycie środka kontrastowego podawanego do dróg chłonnych i badania radiologicznego w raku piersi, a technika z użyciem znacznika radioaktywnego i niebieskiego barwnika (błękitu metylenowego lub błękitu patentowego V) została zastosowana z powodzeniem w raku piersi i czerniaku skóry około piętnaście i trzydzieści lat później [1, 8, 9].

Możliwość zrealizowania tej koncepcji została udowodniona w nowotworach, które w pierwszej kolejności dają przerzuty przede wszystkim drogą naczyń chłonnych. Do tej grupy zaliczają się: czerniak skóry, rak piersi, nowotwory narządów płciowych, takie jak rak szyjki macicy i rak błony śluzowej trzonu macicy oraz nowotwory układu pokarmowego, m.in. rak żołądka [10-13]. W odniesieniu do raka piersi czułość metody radioizotopowej z użyciem przedoperacyjnej scyntygrafii i śródoperacyjnego użycia detektora promieniowania gamma (licznika Geigera) służących do identyfikacji węzłów chłonnych wartowniczych, wyniosła 97,5% [8]. Wykonalność tej procedury dała podstawę do uznania biopsji węzła wartowniczego (*SLND – sentinel lymph node dissection*) jako pożądanego elementu oceny zaawansowania kliniczno-patologicznego w tej chorobie. W większości nowo-

tworów, z uwagi na brak wystarczających dowodów naukowych, nie zdefiniowano jeszcze dokładnie grupy chorych mogących odnieść korzyść rokowniczą z *SLND*. W żadnym z nowotworów złośliwych *SLND* nie stanowi również jak dotąd obligatoryjnego elementu postępowania.

W raku szyjki macicy i innych nowotworach korzyści lecznicze i rokownicze mogą płynąć ze zwiększenia dokładności badania węzłów chłonnych, gdyż wszystkie istotne drogi szerzenia się przerzutów mogą potencjalnie zostać wykryte, a węzły w tych drogach dokładnie zbadane, 2) selekcji (*triaging*) pacjentek w kierunku zabiegu chirurgicznego lub radioterapii (lub wyważenia terapii), oraz 3) podnoszonej przez niektórych naukowców potrzebie badań nad *SLN* w nowotworach złośliwych u kobiet również ze względu na fakt, iż znaczna część z nich planuje zajście w ciążę. Ustalenie stanu onkologicznego pacjentki, a z drugiej strony uniknięcie niepotrzebnej limfadenektomii, radio- i chemioterapii (lub niewłaściwych zakresów tych terapii) są w tym względzie bardzo ważne.

2. Znaczenie kliniczne identyfikacji mikroprzerzutów w węzłach chłonnych w raku szyjki macicy

Czy można opierać się tylko na leczeniu chirurgicznym w przypadku ograniczonej choroby węzłowej (*minimal lymph node disease*)? Konsensus *Gynecologic Oncology Group* (GOG) ustalony przed ponad 30 laty stwierdzał, że pooperacyjna radioterapia w przypadku raka szyjki macicy IB wg FIGO z 1 do 3 dodatkimi węzłami chłonnymi nie poprawia przeżycia w porównaniu do samego leczenia chirurgicznego [14]. Koncepcja ta ulegała dalszym modyfikacjom [5] aż do poddania w wątpliwość tej tezy i wykazania, że każda ilość dodatknych węzłów ma znaczenie i wymaga zastosowania radioterapii pooperacyjnej w celu poprawy rokowania [15, 16]. W badaniu Garg i wsp., którzy analizowali decyzje członków *Society of Gynecologic Oncologists* odnośnie radykalnego usuwania macicy przy dodatknych węzłach chłonnych wykrytych w czasie operacji wykazano, że częstość wykonywania przez nich tej procedury rosła w miarę stanu zaawansowania węzłowego choroby [17]. W tym kontekście rola mikroprzerzutów staje się kolejnym tematem dyskusji, gdyż mikroprzerzuty mogą także należeć do grupy przerzutów o znaczeniu predykcyjnym i rokowniczym. Powstała również i rozwinęła się koncepcja dokładniejszej oceny histologicznej węzłów chłonnych w *ultrastagingu* polegającym na seryjnym cięciu skrawków co 40 do 250 μm i barwieniu ich hematoksyliną oraz eozyną z lub bez użycia technik immunohistochemicznych [18], co pozwoliło na pewne wykrywanie mikroprzerzutów. Ich wykrycie w węzłach chłonnych (*SLN* i pozawartowniczych – *nSLN*) może podnieść łączną liczbę dodatknych węzłów chłonnych. Mogą być one także jedynymi znalezionymi przerzutowymi węzłami. Pomimo udanych prób precyzowania znaczenia *SLN*, nie zostało jednak udowodnione znaczenie przerzutów do *nSLN*. Ze względu na czas, w jakim pojedyncze węzły chłonne mogą być zbadane metodą *ultrastagingu*, ich śródoperacyjne znaczenie może być ograniczone.

W około 4-15% wykrywa się mikroprzerzuty w węzłach chłonnych określonych jako ujemne w badaniu rutynowym [19]. Poza dokładną oceną *SLN* jaką oferuje metoda *ultrastagingu*, istotne może się okazać jej znaczenie w określaniu zasięgu operacji dotyczącej węzłów chłonnych. Podobne kontrowersje nie

Marcin Śniadecki et al. *Kliniczne znaczenie mikroprzerzutów w węzłach chłonnych w raku szyjki macicy.*

zostały rozwiane u pacjentek z rakiem piersi. Według definicji *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* ustalonej dla raka piersi, mikroprzerzuty to depozyty nowotworowe w węzłach chłonnych wielkości od 0,2 mm lub więcej niż 200 komórek nowotworowych do 2 mm włącznie [20]. Przy tak zdefiniowanym przedziale brak różnicy w znaczeniu rokowniczym może nie być rzeczywisty, zwłaszcza gdy przerzut ma blisko 0,2 mm lub nieco mniej niż 200 komórek. Zadane pytanie powinno więc brzmieć następująco: czy w którymkolwiek węzle chłonnym występują przerzuty (jeśli przerzuty oznaczają także występowanie bardzo drobnych ognisk, ale nie pojedynczych komórek)? Częściowo na to pytanie odpowiedział Cibula i wsp. w pracy oceniającej znaczenie rokownicze „choroby węzłowej o małej objętości” albo „przerzutów o małej objętości do węzłów” (*low volume sentinel lymph node disease* lub *minimal lymph node disease* - nie ma jeszcze ogólnie przyjętego terminu polskiego), definiując ją jako mikroprzerzuty i izolowane komórki nowotworowe, nie jako liczbę mikro- lub/i makroprzerzutowych węzłów [21]. W grupie 645 chorych z wczesnym rakiem szyjki macicy (stadia FIGO IA – II), używając techniki *ultrastagingu* w ocenie *SLN*, znaleziono 14,7% makroprzerzutów, 10,1% mikroprzerzutów i 4,5% izolowanych komórek nowotworowych. Stwierdzono także, że odsetek mikroprzerzutów wzrasta wraz ze stadium nowotworu – we wczesnym stadium FIGO IA występuje u 3,6% pacjentek, a w średnio-zaawansowanym stadium FIGO II (A i B) – u 12,7%. W 23 (3,6%) przypadkach „choroba węzłowa o małej objętości” została wykryta w *SLN*, a makroprzerzuty wykryto w badaniu rutynowym w pozostałych węzłach chłonnych miednicy. W ostatecznej ocenie stanu węzłów chłonnych autorzy podali odsetki pacjentek w grupach: z negatywnymi pod względem przerzutów węzłami chłonnymi wynoszący 67,9%, makroprzerzutami – 21,1%, mikroprzerzutami – 7,1% i pojedynczymi komórkami nowotworowymi – 3,9%. Odsetek wyników fałszywie ujemnych (makroprzerzuty przy ujemnym *SLN*) wyniósł 2,8%, będąc udziałem 18 na 645 pacjentek [21]. Na podstawie tych wyników powstaje pytanie, jaką liczbę mikroprzerzutów w *nSLN* udałoby się wykryć przy dodatnich, a jaką przy ujemnych *SLN*? Istotne jest również pytanie o właściwe leczenie – czy wykrycie mikroprzerzutów nawet w 3 osobnych węzłach chłonnych (wliczając *SLN*) ma znaczenie rokownicze i predykcyjne oraz wymaga poszerzonej operacji węzłowej, przyjmując jako tło problemu raka piersi i duży odsetek wykrywanych przerzutów w *nSLN* (18% w badaniu europejskim AMAROS) [22]? Stwierdzono także brak różnic w częstości wznów pomiędzy grupami pacjentek z dodatnim pod względem przerzutów *SLN* leczonych radykalnie i tylko z biopsją *SLN* (badanie amerykańskie ACOSOG Z0011) [23]. Odpowiedniki tych badań w raku szyjki macicy zgodnie z wiedzą Autorów jeszcze nie powstały.

Innym zagadnieniem jest ocena przerzutów w węzłach chłonnych podczas badania doraźnego. Zagadnienie to dotyczy przede wszystkim wczesnego raka szyjki macicy. Jeżeli zostaną stwierdzone przerzuty, konieczna jest dalsza operacja usunięcia pozostałych węzłów. W zależności od wyniku badania ostatecznego – przy dodatnich węzłach chłonnych stosuje się leczenie uzupełniające, a w przypadku raka o niskim ryzyku przerzutów do węzłów chłonnych i ujemnym *SLN* rozważenie jego ominięcia. Nie wiadomo, czy przy obecnych tylko 1 do 2 mikroprzerzutach w *SLN* (pobranych obustronnie) i braku innych przerzutów można by zaniechać operacji radykalnej w obrębie węzłów

chłonnych, choć pewna minimalna liczba węzłów chłonnych musiałaby być usunięta. Kwestia konieczności radioterapii (jeśli tak to czy w minimalnym zakresie) w tym przypadku nie jest wyjaśniona i podobnie jak w raku piersi, powinna być zbadana. Nie ulega jednak wątpliwości fakt, że w każdym przypadku raka szyjki macicy *ultrastaging* może służyć poprawie identyfikacji przerzutów i mieć wpływ na postępowanie pooperacyjne [19, 24-27]. (Tabela 1). W odniesieniu do natychmiastowej decyzji o leczeniu problemem może się jednak okazać wysoki odsetek błędnego określania stanu *SLN* pod kątem występowania w nich mikroprzerzutów w warunkach śródoperacyjnych, wynoszący nawet 56,2% według badania Slama i wsp. [28].

Na wysokie ryzyko obecności przerzutów w węzłach chłonnych mogą wpływać podobne czynniki co w innych nowotworach (np. czerniaku i raku piersi): inny niż najczęstszy typ histologiczny (*adenocarcinoma*), wielkość guza pierwotnego (>2 cm), liczba i wielkość przerzutów w obrębie węzła lub liczba przerzutowych węzłów chłonnych (przerzut pozatobkowy, liczba węzłów $\geq 2-3$), stwierdzenie naciekania przestrzeni naczyń chłonnych poza guzem (*lymphovascular space invasion – LVSI*), naciekanie przymacicza. Czynniki te mają istotny wpływ na występowanie przerzutów w regionalnym spływie chłonnym i wpływają na rokowanie co do 5-letniego przeżycia [2, 29-31].

2.1. Węzły wartownicze

Cibula i wsp. wykazali, że mikroprzerzuty mają znaczenie rokownicze odnośnie do przeżycia całkowitego tak jak węzły chłonne z makroprzerzutami, ale nie odnośnie do przeżycia wolnego od wznowy [21]. Mikroprzerzuty jednak różnią się od pojedynczych komórek nowotworowych, które nie wykazały znaczenia odnośnie do całkowitego przeżycia ani czasu do wznowy. W szacowaniu ryzyka względnego, makro- a następnie mikroprzerzuty miały największą wartość rokowniczą [21]. Z kolei w pracy Horna i wsp. (FIGO IB – IIB) skrócony czas do wznowy był udziałem większego odsetka pacjentek z mikroprzerzutami niż bez jakichkolwiek przerzutów [32]. Trzeba jednak zaznaczyć, że analizowana grupa miała już stwierdzone przerzuty węzłowe, z których wydzielono dopiero grupę pacjentek z mikroprzerzutami (22,2%), a chore z negatywnymi pod względem przerzutów węzłami chłonnymi nie były poddane ponownej ocenie [32]. Nie wiadomo zatem, jaki jest rzeczywisty odsetek ujemnych węzłów - także pod względem mikroprzerzutów.

2.2. Węzły pozawartownicze

Istnieją koncepcje mówiące o możliwości uniknięcia całkowitej limfadenektomii u pacjentek z niskim ryzykiem przerzutów do węzłów chłonnych pozawartowniczych w przypadku raka piersi, czerniaka skóry u chorych z minimalnymi zmianami przerzutowymi w *SLN* [2, 33, 34]. Zmiany pierwotne powstałe u chorych w tej grupie wykazują się takimi samymi cechami jak u tych pacjentów, którzy w ogóle nie mają przerzutów do węzłów chłonnych. Idąc w ślad za koncepcją węzła wartowniczego, w tych przypadkach można by zrezygnować z całkowitej limfadenektomii.

W największym do tej pory pod względem liczby pacjentek artykule Cibuli i wsp. nie określono predykcyjnej ani rokowniczej roli przerzutów do *nSLN* [21]. Można tylko przypuszczać, że mają one takie samo znaczenie rokownicze jak mikroprzerzuty w *SLN* wskazując na potrzebę ich wykrywania w ten sam sposób – metodą *ultrastagingu*.

Tabela I. Potencjalne zastosowanie procedury węzła chłonnego wartowniczego na różnych poziomach zaawansowania kliniczno-patologicznego raka szyjki.

Stadium rozwoju raka szyjki macicy	Stadium wg FIGO	Szansa znalezienia przerzutów (%), (w tym mikroprzerzutów [%])	Znaczenie	Pozycja piśmiennictwa
Wczesne	IA ₁ (LVSI+) - IB ₁	0 - 17 (4 - 15)	Zwiększenie dokładności oceny zaawansowania; możliwy wpływ na przebieg operacji; uzupełniające napromienianie przy minimalnej chorobie węzłowej?	[19, 24]
Lokalnie zaawansowane	IB ₂ - IIB	12 - 27	Zwiększenie dokładności oceny zaawansowania; rozszerzenie pola napromieniania?	[25, 26]
Zaawansowane	III - IV	90 - 95	Zwiększenie dokładności oceny zaawansowania; poprawa miejscowej kontroli choroby?; rozszerzenie pola napromieniania i zastosowanie chemioterapii?	[27]

3. Metody identyfikacji mikroprzerzutów w węzłach chłonnych

3.1. Aspekt techniczny

Istnieją dwie metody wykrywania węzłów chłonnych: barwnikowa oraz izotopowa. Metodę izotopową można podzielić na dwie techniki – wykrywanie węzłów chłonnych za pomocą limfoscintygrafii i przy użyciu detektora promieniowania gamma. Czułość wykrywania *SLN* w raku szyjki macicy waha się od 60% do 100%, biorąc pod uwagę aspekty kliniczne i patologiczne. Każda z metod osobno pozwala na uzyskanie różnego odsetka wykrywanych węzłów i ma swoje ograniczenia, dlatego powinny być one stosowane nieodłącznie [35]. Na zwiększenie odsetka wykrywania przerzutów w węzłach chłonnych przy-aortalnych ma wpływ łączenie metody radioizotopowej z barwnikową, bez względu na typ histologiczny i zaawansowanie nowotworu [36]. W metodzie izotopowej można nie wykryć drobnych węzłów znajdujących się w przymaciczu – może to dotyczyć do 8,8% chorych z rakiem w stopniu IB1-IIA wg FIGO [37, 38].

3.2. Aspekt histopatologiczny

Niektórzy autorzy sugerują, że jakość przeprowadzonej procedury identyfikacji węzłów chłonnych wartowniczych (wyrażającej się odsetkiem wyników fałszywie ujemnych) zależy jedynie od właściwego („optymalnego”) *stagingu* - znalezienia węzłów wybarwionych bądź/i wykrytych metodą radioizotopową po obu stronach miednicy. Potwierdziły to stwierdzone statystycznie znamienne różnice pomiędzy odsetkami wykrywania mikroprzerzutów w węzłach chłonnych wartowniczych wykrytych po jednej (11,4%) i po dwóch stronach (39,6%). Badacze nie wykonywali jednak *ultrastagingu* wszystkich węzłów chłonnych, a tylko wartowniczych [25].

4. Trudności w identyfikacji węzłów chłonnych wartowniczych

Trudności w identyfikacji mogą polegać na zmienności dróg sływu chłonki z szyjki macicy z uwagi na samą różnorodność przebiegu anatomicznego, rozległość możliwych dróg sływu, interakcje z leczeniem operacyjnym, miejscowo-regionalnym i systemowym, jak również zaawansowanym stadium nowotworu.

4.1. Różne drogi sływu chłonki

Rozmieszczenie regionalnych węzłów chłonnych jest rozległe [39]. Główna droga sływu wiedzie poprzez boczne przymacicza do węzłów chłonnych biodrowych zewnętrznych, międzybiodrowych i zasłonowych. Przedni sływ prowadzi poprzez więzadło pęcherzowo-maciczne do węzłów chłonnych biodrowych zewnętrznych. Tylny sływ wiedzie przez więzadło krzyżowo-maciczne do węzłów biodrowych wspólnych, krzyżowych i przy-aortalnych [39, 40]. Ouldamer i wsp. dokonali przeglądu obejmującego 27 publikacji na temat lokalizacji węzłów chłonnych wartowniczych w różnych stadiach raka szyjki macicy i stwierdzili, że 83,7% *SLN* wykrywa się w typowej lokalizacji: dla węzłów biodrowych zewnętrznych (31,2%), zasłonowych (24,3%) oraz biodrowych wewnętrznych lub międzybiodrowych (19,8%) [40]. Obliczone na podstawie przeglądu dane nie sumują się do 83,7% z braku specyfikacji grup węzłów w niektórych cytowanych pracach. Węzły chłonne biodrowe zewnętrzne stanowią najczęstsze miejsce przerzutowania udokumentowane w większości prac, co podkreśla fakt, że dwie z trzech głównych dróg sływu chłonki prowadzą do tych właśnie węzłów. Występowanie *SLN* nie ogranicza się tylko do ww. typowych miejsc, ale w 6,6% przypadków dotyczy węzłów biodrowych wspólnych, w 2% regionu poniżej odejścia tętnicy kręzkowej dolnej,

Marcin Śniadecki et al. *Kliniczne znaczenie mikroprzerzutów w węzłach chłonnych w raku szyjki macicy.*

w 1,26% okolicy przedkrzyżowej i w rzadkich przypadkach (0,07%) okolicy pachwinowej [40].

4.2. Stany zapalne i wcześniejsza konizacja

W jamie brzusznej węzły chłonne mogą być zmienione pod wpływem licznych procesów zapalnych toczących się w czasie życia kobiety oraz przebytych zabiegów operacyjnych, w tym konizacji. Może to spowodować szerzenie się przerzutów z pominięciem tych węzłów. W innym wypadku, węzły chłonne mogą także nie zawierać już komórek nowotworowych, które znajdują się w kolejnej stacji limfatycznej. Potwierdzeniem tego spostrzeżenia mogą być wyniki badania Kato i wsp., którzy wprawdzie nie stwierdzili różnic w odsetkach detekcji pomiędzy grupami pacjentek poddanych i niepoddanych procedurze konizacji, ale węzły chłonne wartownicze najczęściej należały do grupy biodrowych wewnętrznych i zasłonowych, a nie biodrowych zewnętrznych [41].

4.3. Leczenie neoadjuwantowe – chemioterapia, radioterapia

Częstość lokalizacji pierwszych i najczęstszych przerzutów (do *SLN*) może zmieniać się w różnych kontekstach, m.in. po chemioterapii neoadjuwantowej. W jednym z pierwszych badań, Barranger i wsp. u 2 na 13 pacjentek poddanych chemioterapii neoadjuwantowej i laparoskopowej procedurze węzła wartowniczego nie zaobserwowali trudności w wykrywaniu *SLN* [10]. W badaniu SENTICOL mniej oczekiwane dla wczesnego raka szyjki macicy przerzuty poza węzłami chłonnymi biodrowymi i międzybiodrowymi były stwierdzone w ok. 20% [24]. Brak jest jednak badań z randomizacją, które potwierdziłyby lub zaprzeczyły niekorzystnemu wpływowi chemioterapii uniemożliwiającemu lub utrudniającemu optymalną detekcję *SLN*, jak i mikroprzerzutów, zaś doświadczenie kliniczne związane z interwencją chirurgiczną na obszarze wcześniej napromienianym sugeruje jednak wpływ negatywny.

4.4. Zaawansowane stadium raka

Detekcja *SLN* w przypadkach średnio-zaawansowanego raka może być mniej dokładna, co być może wiąże się z faktem zajmowania przez nowotwór przestrzeni naczyń limfatycznych upośledzając rozmieszczanie się znacznika i stając się przyczyną niedoszacowania stanu węzłów chłonnych w miednicy [42].

Opisywane jest także występowanie tzw. przerzutów skaczących (*skip metastases*). Taka sytuacja ma miejsce, gdy pominięta jest jedna stacja na drodze sływu chłonki lub występują przerzuty w węzłach chłonnych przy ujemnych marginesach po resekcji wczesnego raka, bez bliższych przerzutów do węzłów chłonnych. Przerzuty skaczące obserwuje się w ok. 6% przypadków raka szyjki macicy w stopniu IB2-IIB [43, 44].

Podsumowanie

W świetle obecnej wiedzy mikroprzerzuty w raku szyjki macicy pogarszają rokowanie co do 5-letniego przeżycia u chorych na raka szyjki macicy. Ich znaczenie co do rokowania miejscowego nie jest jednak w pełni poznane z uwagi na nieliczne prace traktujące o mikroprzerzutach do wszystkich (w tym do pozawartowniczych) węzłów chłonnych.

Wydaje się, że wykrywanie mikroprzerzutów w raku szyjki macicy jest pożyteczne z onkologicznego punktu widzenia w każdym ze stadiów zaawansowania. Celowy wydaje się

wymóg wykrywania węzłów wartowniczych po obu stronach miednicy, gdzie powinny znaleźć się węzły chłonne biodrowe zewnętrzne i/lub zasłonowe. Należy precyzyjnie ocenić lokalizację wykrytych węzłów chłonnych. Wybarwienie węzłów chłonnych obecnymi metodami w *ultrastagingu* jest zbyt czasochłonne, by mogło się ono stać metodą śródoperacyjnego wykrywania przerzutów w usuniętych węzłach chłonnych. Optymalny *ultrastaging* może poprawić ogólną wykrywalność przerzutów w węzłach chłonnych, gdyż pozwala na dokładniejsze ich zbadanie. Chora poddana planowaniu terapii operacyjnej powinna być do niej kwalifikowana z myślą o biopsji węzłów wartowniczych badanych pod kątem występowania w nich wszystkich rodzajów przerzutów. W przyszłości być może będzie możliwa stratyfikacja chorych względem grup ryzyka do metod leczenia w oparciu o pełne poznanie znaczenia mikroprzerzutów i przyspieszenie techniki śródoperacyjnego badania węzłów chłonnych.

Piśmiennictwo

1. Cabanas R. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer*. 1977, 39, 456-466.
2. Van Akkoi A, Nowecki Z, Voit C, [et al.]. Sentinel node tumor burden according to the Rotterdam criteria is the most important prognostic factor for survival in melanoma patients: a multicenter study in 388 patients with positive sentinel nodes. *Ann Surg*. 2008, 248, 949-955.
3. Slitzberg K, Meyer A, Stern S, [et al.]. Extracapsular extension of the sentinel lymph node metastasis: a predictor of nonsentinel node tumor burden. *Ann Surg*. 2003, 237, 607-613.
4. Dewar D, Newell B, Green M, [et al.]. The microanatomic location of metastatic melanoma in sentinel lymph nodes predicts nonsentinel lymph node involvement. *J Clin Oncol*. 2004, 22, 3345-3349.
5. Inoue T, Morita K. The prognostic significance of number of positive nodes in cervical carcinoma stages IB, IIA, and IIB. *Cancer*. 1990, 65, 1923-1927.
6. Tinga D, Timmer P, Bouma J, [et al.]. Prognostic significance of single versus multiple lymph node metastases in cervical carcinoma stage IB. *Gynecol Oncol*. 1990, 39, 175-180.
7. Gould E, Winship T, Philbin P, [et al.]. Observations on a „sentinel node“ in cancer of the parotid. *Cancer*. 1960, 13, 77-78.
8. Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V, [et al.]. Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes. *Lancet*. 1997, 349, 1864-1867.
9. Morton D, Wen D, Wong J, [et al.]. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg*. 1992, 127, 392-399.
10. Barranger E, Grahek D, Cortez A, [et al.]. Laparoscopic sentinel lymph node procedure using a combination of patent blue and radioisotope in women with cervical carcinoma. *Cancer*. 2003, 97, 3003-3009.
11. Bats A, Clement D, Larousserie F, [et al.]. Sentinel lymph node biopsy improves staging in early cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2007, 107, 189-193.
12. Sawicki S, Kobierski J, Cytawa W, [et al.]. Sentinel lymph node detection with the use of SPECT-CT in endometrial cancer - analysis of two cases. *Ginekol Pol*. 2012, 83, 703-707.
13. Ichikura T, Morita D, Uchida T, [et al.]. Sentinel node concept in gastric carcinoma. *World J Surg*. 2002, 26, 318-322.
14. Morrow C, Shingleton H, Austin J, [et al.]. Is pelvic radiation beneficial in the postoperative management of stage Ib squamous cell carcinoma of the cervix with pelvic node metastasis treated by radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy?: A report from the presidential panel at the 1979 Annual Meeting of the Society of Gynecologic Oncologists. *Gynecol Oncol*. 1980, 10, 105-110.
15. Alvarez R, Soong S, Kinney W, [et al.]. Identification of prognostic factors and risk groups in patients found to have nodal metastasis at the time of radical hysterectomy for early-stage squamous carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol*. 1989, 35, 130-135.
16. Cheng X, Cai S, Li Z, [et al.]. The prognosis of women with stage IB1-IIB node-positive cervical carcinoma after radical surgery. *World J Surg Oncol*. 2004, 2, 47-54.
17. Garg G, Shah J, Toy E, [et al.]. Intra-operative detection of nodal metastasis in early stage cervical cancer: a survey of the practice patterns of SGO members. *Gynecol Oncol*. 2011, 121, 143-147.
18. Cochran A. Prediction of outcome for patients with cutaneous melanoma. *Pigment Cell Res*. 1997, 10, 162-167.

Marcin Śniadecki et al. *Kliniczne znaczenie mikroprzerzutów w węzłach chłonnych w raku szyjki macicy.*

KOMUNIKAT

19. Darai E, Rouzier R, Ballester M, [et al.]. Sentinel lymph node biopsy in gynaecological cancers: the importance of micrometastases in cervical cancer. *Surg Oncol.* 2008, 17, 227-235.
20. Schwartz G, Giuliano A, Veronesi U. Proceedings of the consensus conference on the role of sentinel lymph node biopsy in carcinoma of the breast. April 19-22, 2001. Philadelphia. Pennsylvania. *Breast J.* 2002, 8, 124-138.
21. Cibula D, Abu-Rustum N, Dusek L, [et al.]. Prognostic significance of low volume sentinel lymph node disease in early-stage cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2012, 124, 496-501.
22. Straver M, Meijnen P, van Tienhoven G, [et al.]. Sentinel node identification rate and nodal involvement in the EORTC 10981-22023 AMAROS trial. *Ann Surg Oncol.* 2010, 17, 1854-1861.
23. Giuliano A, McCall L, Beitsch P, [et al.]. Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases: the American College of Surgeons Oncology Group Z0011 randomized trial. *Ann Surg.* 2010, 252, 426-432.
24. Bats A, Mathevet P, Buenerd A, [et al.]. The sentinel node technique detects unexpected drainage pathways and allows nodal ultrastaging in early cervical cancer: insights from the multicenter prospective SENTICOL study. *Ann Surg Oncol.* 2013, 20, 413-422.
25. Cibua D, Abu-Rustum NR, Dusek L, [et al.]. Bilateral ultrastaging of sentinel lymph node in cervical cancer: Lowering the false-negative rate and improving the detection of micrometastases. *Gynecol Oncol.* 2012, 127, 462-466.
26. Slama J, Dunder P, Dusek L, [et al.]. Sentinel lymph node status in patients with locally advanced cervical cancers and impact on neoadjuvant chemotherapy. *Gynecol Oncol.* 2012, 125, 303-306.
27. Rossi P, Horowitz I, Johnstone P, [et al.]. Lymphadenectomy for patients with cervical cancer: is it of value? *J Surg Oncol.* 2009, 100, 404-406.
28. Slama J, Dunder P, Dusek L, [et al.]. High false negative rate of frozen section examination of sentinel lymph nodes in patients with cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2013, 129, 384-388.
29. Pearlman N, McCarter M, Frank M, [et al.]. Size of sentinel node metastases predicts other nodal disease and survival in malignant melanoma. *Am J Surg.* 2006, 192, 878-881.
30. Frankel T, Griffith K, Lowe L, [et al.]. Do micromorphometric features of metastatic deposits within sentinel nodes predict nonsentinel lymph node involvement in melanoma? *Ann Surg Oncol.* 2008, 15, 2403-2411.
31. Juretzka M, Jensen K, Longacre T, [et al.]. Detection of pelvic lymph node micrometastasis in stage IA2-IB2 cervical cancer by immunohistochemical analysis. *Gynecol Oncol.* 2004, 93, 107-111.
32. Horn L, Hentschel B, Fiecher U, [et al.]. Detection of micrometastasis in pelvic lymph nodes in patients with carcinoma of the cervix uteri using step sectioning: frequency, topographic distribution and prognostic impact. *Gynecol Oncol.* 2008, 111, 276-281.
33. Pal A, Provenzano E, Duffy S, [et al.]. A model for predicting non-sentinel lymph node metastatic disease when the sentinel lymph node is positive. *British J Surg.* 2008, 95, 302-309.
34. Mittendorf E, Kelly K, Boughey J, [et al.]. Incorporation of sentinel lymph node metastasis size into a nomogram predicting nonsentinel lymph node involvement in breast cancer patients with a positive sentinel lymph node. *Ann Surg.* 2012, 255, 109-115.
35. Malur S, Krause N, Kohler C, [et al.]. Sentinel lymph node detection in patients with cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2001, 80, 254-257.
36. Marnitz S, Kohler C, Bongardt S, [et al.]. Topographic distribution of sentinel lymph nodes in patients with cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2006, 103, 35-44.
37. Levenback C, Coleman R, Burke T, [et al.]. Lymphatic mapping and sentinel node identification in patients with cervix cancer undergoing radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy. *J Clin Oncol.* 2002, 20, 688-693.
38. Wydra D, Sawicki S, Wojtylak S, [et al.]. Sentinel node identification in cervical cancer patients undergoing transperitoneal radical hysterectomy: a study of 100 cases. *Int J Gynecol Cancer.* 2006, 16, 649-654.
39. Bochenek A. Układ naczyń chłonnych. W: Anatomia człowieka. Red. Łasiński W. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL. 2009, 474-479.
40. Ouldamer L, Marret H, Acker O, [et al.]. Unusual localizations of sentinel lymph nodes in early stage cervical cancer. *Surg Oncol.* 2012, 21, e153-e157.
41. Kato H, Todo Y, Minobe S, [et al.]. Previous conisation on patient eligibility of sentinel lymph node detection for early invasive cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2011, 21, 1491-1494.
42. Cibula D, Kuzel D, Slama J, [et al.]. Sentinel node (SLN) biopsy in the management of locally advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2009, 115, 46-50.
43. Li D, Cai J, Kuang Y, [et al.]. Surgical-pathologic risk factors of pelvic lymph node metastasis in stage Ib1-Ib2 cervical cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2012, 91, 802-809.
44. Chereau E, Feron J, Ballester M, [et al.]. Contribution of pelvic and para-aortic lymphadenectomy with sentinel node biopsy in patients with IB2-IB3 cervical cancer. *Br J Cancer.* 2012, 106, 39-44.

**I Katedra i Klinika Ginekologii Onkologicznej
i Ginekologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie,
Stowarzyszenie Zdrowie Kobiety oraz
MEDIM w ramach Akademii Zabiegów Małoinwazyjnych
EndoEkspert**

zapraszają na kurs endoskopowy:

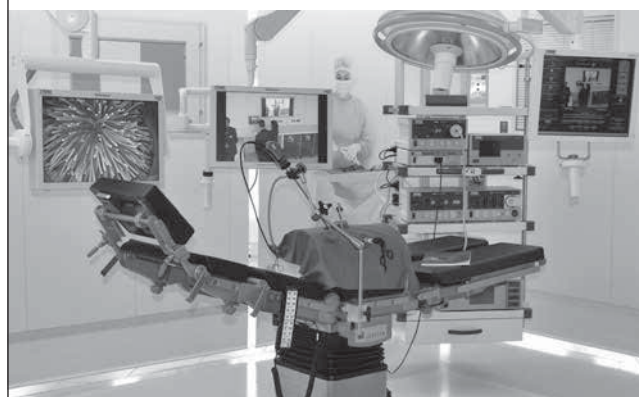
Zaawansowane techniki laparoskopowe w ginekologii

Kierownik naukowy kursu:
Prof. Jan Kotarski

**KURS
ENDOSKOPOWY**

7-8 listopada 2013 r.

**Klinika Ginekologii Onkologicznej
i Ginekologii w Lublinie**



Program tego szkolenia obejmuje:

- wykłady teoretyczne,
- interaktywny udział w operacjach pokazowych (operacje przeprowadzane przez **Prof. Matthiasa Korell** oraz **Dr Gabrielle Bonatz** z Niemiec),
- prezentację systemu OR1,
- ćwiczenia na тренаżerach (techniki szycia laparoskopowego).

Uczestnicy pogłębią swoją wiedzę w zakresie m.in.:

- operacji laparoskopowych w ginekologii,
- techniki histerektomii laparoskopowej,
- technik szycia laparoskopowego,
- zaopatrywania powikłań.

Zgłoszenia i miejsce kursu:

Konrad Tarnowski
Klinika Ginekologii Onkologicznej i Ginekologii
ul. Staszica 16, 20-081 Lublin
e-mail: kurslaparoskopii@gmail.com
tel. kom.: 880 096 980

Koszt uczestnictwa 800 zł.

**Wszyscy uczestnicy kursu otrzymają
12 punktów edukacyjnych PTG.**

**Endo
Ekspert**

medim

STORZ
KARL STORZ – ENDOSKOPE