

Artykuł przeglądowy • Review article**Zastosowanie technik wykrywania węzła wartownika w przypadkach raka sromu oraz raka szyjki macicy**

Janusz Emerich, Dariusz Wydra, Sambor Sawicki

Zgodnie z obowiązującą definicją, węzłem wartownika nazywany jest pierwszy węzeł chłonny na drodze spływu limfy z obszaru objętego procesem nowotworowym. Zakłada się obecnie, że w tym węźle, jako pierwszym w danym regionie, lokalizują się przerzuty nowotworowe – reprezentuje on tym samym status histopatologiczny pozostałych węzłów chłonnych tego regionu. Metoda wykrywania węzła wartownika w ginekologii onkologicznej znajduje się obecnie w fazie badań i dotyczy głównie leczenia raka sromu oraz raka szyjki macicy. W celu wykrycia węzła wartownika wykonuje się limfoscyntyografię przedoperacyjną lub śródoperacyjną, po podaniu w obrębie guza koloidu znakowanego technetem; stosowane jest również wybarwienie węzła za pomocą błękitu metylenowego. Zlokalizowanie węzła wartownika umożliwia wykrycie przerzutów nawet w postaci mikroskopowej – węzeł ten może być poddany szczegółowemu badaniu histopatologicznemu. Kolejnym etapem, w przypadku potwierdzenia obecnych założeń dotyczących roli węzła wartownika w układzie limfatycznym, mogłoby być odstąpienie od wykonania limfadenektomii – procedury, która u większości pacjentek ma charakter profilaktyczny ze względu na niską częstość występowania przerzutów w początkowych stadiach choroby, zarówno w przypadku raka sromu, jak i raka szyjki macicy. Częstość detekcji węzła wartownika jest stosunkowo wysoka i zależy od stosowanej metody. Dotychczas opublikowane wyniki wskazują, że w przyszłości wykrywanie węzła wartownika może znaleźć zastosowanie w standardowym postępowaniu terapeutycznym i być może umożliwi ograniczenie radykalności wykonywanych zabiegów. W chwili obecnej konieczne jest wprowadzenie wielośrodkowych, randomizowanych badań, mających na celu uściślenie stosowanych technik wykrywania i określenie zastosowania opisanej metody.

Niniejsza praca opisuje technikę identyfikacji węzła wartownika oraz zawiera przegląd wyników dostępnych w literaturze światowej.

Identification of the sentinel lymph node in gynaecological oncology

The sentinel lymph node is the first node to receive the lymphatic drainage from the primary tumour site. The pathologic status of the sentinel node should reflect the overall status of the entire regional lymph drainage area. The results of preliminary studies performed in the field of gynaecological oncology have confirmed the role of the sentinel node concept in vulvar and cervical cancer.

Varied techniques may be applied for sentinel node identification – preoperative lymphoscintigraphy and intraoperative hand-held gamma-probe detection – both requiring the administration of technetium-99m-labelled colloid around the tumour or patent blue dye injection and direct localisation of the lymph node during the operation.

After identification the sentinel lymph node can be removed separately, while particular histopathological techniques such as ultrastaging or immunohistochemistry staining allow to detect micrometastases. In the early stages the vulvar and the cervical cancer the lymph node metastatic rate is relatively low and, in the majority of cases, lymphadenectomy is unnecessary. Precise determination of the histopathological status of regional nodes may allow to perform less excessive surgical treatment.

The sentinel node detection rate is relatively high and depends on the applied technique. The first results indicate that in near future this method could be employed in the standard treatment of the vulvar and cervical cancer.

At the present moment multicentered randomised trials are necessary to evaluate the application of the sentinel node identification method in gynecological malignancies.

This paper describes the details of sentinel node identification and reviews the literature.

Słowa kluczowe: węzeł wartownika, rak sromu, rak szyjki macicy, limfoscyntygrafia

Key words: sentinel node, vulvar cancer, cervical cancer, limfoscyntygraphy

Wstęp

Pierwszym doniesieniem wprowadzającym pojęcie „węzła wartownika” (ang. „*sentinel node*”) była, opublikowana w roku 1977 praca R. Cabanas, dotycząca raka prącia [1]. Zgodnie z definicją, węzłem wartownika nazywany jest pierwszy węzeł chłonny na drodze spływu chłonki z obszaru objętego procesem nowotworowym. Zakłada się obecnie, że w węzle tym, jako pierwszym w danym regionie, lokalizować się będą przerzuty nowotworowe [2-5] – reprezentuje on tym samym status histopatologiczny pozostałych węzłów chłonnych tego regionu.

Technika wykrywania węzła wartownika znalazła już zastosowanie jako element postępowania w operacyjnym leczeniu czerniaka złośliwego oraz raka piersi [2-6]. Pozwala ona na określenie obecności przerzutów w obrębie węzłów chłonnych. Obecnie w dziedzinie ginekologii onkologicznej trwają badania, mające na celu uściślenie zastosowania tej metody w leczeniu operacyjnym pacjentek z rakiem sromu oraz rakiem szyjki macicy [2].

Metody

Postępowanie, mające na celu wykrycie węzła wartownika, polega na podaniu znacznika radioizotopowego (koloidowy roztwór ludzkiej albuminy lub koloid siarkowy, znakowane ^{99m}Tcnetem) lub barwnika (błękit metylenowy).

W dniu poprzedzającym operację zostaje podany znacznik izotopowy – w przypadku raka sromu za pomocą iniekcji śródskórnych na granicy guza i tkanek makroskopowo niezmiennych, u pacjentek z rakiem szyjki macicy znacznik wprowadza się za pomocą czterech iniekcji, każdej podanej w obrębie jednego kwadrantu szyjki macicy. Następnie wykonuje się limfoscyntyografię – miejsca wzmożonego wychwyty znacznika oznaczone są na skórze pacjentki.

W trakcie zabiegu operacyjnego, po znieczuleniu pacjentki, zostaje dodatkowo podany błękit metylenowy w sposób analogiczny do aplikacji znacznika izotopowego. Ostateczna lokalizacja węzła wartownika określona jest za pomocą ręcznego czytnika promieniowania gamma oraz kontroli wzrokowej. Wycięty węzeł chłonny wysłany jest oddzielnie do badania histopatologicznego. Zresekowane pozostałe węzły chłonne przesyłane są do badania histopatologicznego, po uprzednim skontrolowaniu ich aktywności czytnikiem.

Węzeł wartownika w badaniu histopatologicznym poddawany jest barwieniu standardowemu (hematoksylina i eozyna). W przypadku otrzymania wyniku negatywnego wykonywane jest badanie metodą *ultrastaging* (frakcjonowanie węzła w odstępach 400 μm) oraz za pomocą wybarwienia cytokeratyny. Pozostałe węzły chłonne badane są metodą standardową.

Ze względu na trudności w uwidocznieniu dróg chłonnych technika wykrywania węzła wartownika nie znajduje zastosowania u pacjentek, które były uprzednio leczone chemioterapią lub radioterapią oraz przeszły zabiegi obejmujące drogi spływu chłonki z obszaru zajętego procesem nowotworowym. Nie stosuje się tej procedury

w przypadkach, w których stwierdzono makroskopowo przerzuty do węzłów chłonnych.

Rak sromu

Ze względu na fakt, że rak sromu szerzy się między innymi drogą układu limfatycznego, kluczowym etapem leczenia operacyjnego tego nowotworu jest wykonanie limfadenektomii. Zabieg ten stanowi jednak znaczne obciążenie dla pacjentki – śmiertelność związana z wykonanym zabiegiem może sięgać do 2% [2, 7], a częstość powikłań pooperacyjnych (nieprawidłowe gojenie się rany, obrzęk limfatyczny kończyny) jest bardzo wysoka.

Częstość występowania przerzutów raka sromu w węzłach chłonnych zależy od stopnia zaawansowania procesu nowotworowego – dla stadiów początkowych wynosi do 20% [2, 8, 9]. U znacznej części pacjentek w początkujących stadiach choroby zabieg jest wykonywany w zbyt szerokim zakresie. Obecnie uważa się, że postępowanie w leczeniu operacyjnym raka sromu może ulec zmianie w kierunku bardziej oszczędzającym. Niezbędnym warunkiem do tego jest możliwość określenia obecności przerzutów nowotworowych w węzłach chłonnych, do czego doskonale nadaje się technika wykrywania i badania węzła wartownika.

Inną korzyścią, wypływającą z identyfikacji węzła wartownika, jest możliwość poddania go szczegółowemu badaniu histopatologicznemu, pozwalającemu na wykrycie mikroprzerzutów.

Pierwsze wyniki prób śródoperacyjnego obrazowania dróg limfatycznych u chorych z rakiem sromu opublikował w 1994 i 1995 roku Levenback i wsp., wykrywając przy użyciu błękitu metylenowego węzły wartownika u 86 % pacjentek [10, 11]. Najnowsze doniesienia tych samych autorów, oparte na całkowitym materiale 52 pacjentek, potwierdzają częstość detekcji węzła wartownika (został wykryty u 88% pacjentek i w przypadku 75% operowanych pachwin) [12]. Określono również prawdopodobne czynniki, wpływające na obrazowanie węzła wartownika: lokalizacja pierwotnego guza, rodzaj wykonanej biopsji, technika wykonania oraz doświadczenie personelu.

W innej pracy Terada i wsp. [13], używając limfoscyntygrafii przed- oraz śródoperacyjnej, połączonej z zastosowaniem barwnika, wyodrębnili węzeł wartownika u wszystkich 10 pacjentek. Dodatkowo, za pomocą techniki *ultrastaging* i wybarwienia cytokeratyny, wykryto przerzuty w 2 z 14 węzłów ujemnych w standardowym badaniu histopatologicznym.

De Cicco i wsp. [14], za pomocą limfoscyntygrafii, wykryli węzły wartownika u wszystkich 37 leczonych pacjentek. Również we wszystkich przypadkach, gdy w węzle wartownika nie stwierdzano przerzutów nowotworowych (29 kobiet), pozostałe węzły chłonne były także niezmiennione.

W pracy de Hullu i wsp. [15], opartej na materiale 59 pacjentek z rakiem sromu, u których wykonano razem 107 limfadenektomii, częstość wykrywania węzła wartownika wyniosła 88%. Identyfikacja była wykonywana za pomocą limfoscyntygrafii śródoperacyjnej (za pomocą barw-

nika uwidoczniło jedynie 60% węzłów wartownika). Wyniki badania histopatologicznego wykazały, że stan węzła wartownika odpowiadał charakterowi pozostałych węzłów chłonnych tego regionu. W szczegółowym badaniu za pomocą metody *ultrastaging* i barwienia cytokeratyny w grupie 102 węzłów wartownika, negatywnych w standardowym badaniu, wykryto 4 węzły z mikroprzerzutami.

Wynikiem wielośrodkowego badania była praca Ansink i wsp. [16], w której z grupy 51 pacjentek z rakiem sromu za pomocą podania barwnika wykryto węzeł wartownika jedynie w 56% operowanych pachwin.

Rak szyjki macicy

W przypadku raka szyjki macicy w stopniu FIGO I oraz II częstość występowania przerzutów w węzłach chłonnych wynosi odpowiednio 0-16% i 24-31% [17]. W chwili obecnej zastosowanie techniki wykrywania węzła wartownika u pacjentek z rakiem szyjki macicy znajduje się na etapie badań. Zastosowanie tej metody może przyczynić się do ograniczenia radykalności przeprowadzanego zabiegu operacyjnego poprzez jednoznaczne określenie obecności przerzutów nowotworowych w węzłach chłonnych [18]. Lokalizacja miejsca występowania węzła wartownika w raku szyjki macicy jest trudna ze względu na różne drogi wpływu chłonki z tego obszaru [2]. Z tego powodu osiągnięta obecnie częstość wykrywania węzła wartownika w raku szyjki macicy jest niższa niż w przypadku raka sromu [1].

Jednym z pierwszych doniesień, dotyczących identyfikacji węzła wartownika u pacjentek z rakiem szyjki macicy, była praca Verheijen i wsp. [4]. Użyto trzech metod detekcji węzła (limfoscycntygrafia przed- i śródoperacyjna oraz błękit metylenowy) – najwyższą częstość lokalizacji (8 z 10 pacjentek) osiągnięto przy zastosowaniu limfoscycntygrafii śródoperacyjnej.

O'Boyle i wsp. [18], podając wyłącznie błękit metylenowy, określili, że czynnikiem wpływającym na częstość detekcji węzła wartownika jest wielkość guza pierwotnego. Całkowita częstość identyfikacji węzła wartownika wyniosła 60%.

Wysoką częstość wykrywania węzła wartownika (100%) uzyskał na materiale 30 pacjentek Levenback i wsp., przy zastosowaniu śródoperacyjnej limfoscycntygrafii [20].

Istnieją również doniesienia o próbach laparoskopowego usuwania węzła wartownika. Dargent i wsp. [21] potwierdzają usunięcie węzła wartownika u 59 z 69 pacjentek (85%) z rakiem szyjki macicy, przy zastosowaniu wyłącznie błękitu metylenowego. Niepowodzenia w lokalizacji węzła tłumaczono zbyt małą ilością użytego barwnika. W podobnej pracy Malur i wsp. [22], za pomocą limfoscycntygrafii śródoperacyjnej i barwnika, uzyskali częstość detekcji węzła wartownika metodą laparoskopową, wynoszącą 78%.

W 2001 roku Van Trappen i wsp. [23] zaproponował zastosowanie techniki PCR z użyciem odwrotnej transkryptazy do wykrywania nabłonkowego markera cytokeratyny 19 jako nową metodę lokalizacji mikroprzerzutów w węzłach wartownika.

Podsumowanie

W chwili obecnej nie ustalono optymalnego sposobu wykonywania techniki lokalizacji węzła wartownika u pacjentek z rakiem sromu i rakiem szyjki macicy [15, 21, 22, 24, 25]. Wyniki badań wskazują, że najskuteczniejszą metodą wydaje się być śródoperacyjna limfoscycntygrafia (najwyższa częstość wykrywania węzła), poparta zastosowaniem błękitu metylenowego. Limfoscycntygrafia przedoperacyjna nie poprawiała częstości wykrywania węzła wartownika [19, 20], natomiast znacząco komplikowała wykonanie procedury, jednak w przypadku pacjentek z rakiem sromu pozwala na wcześniejsze określenie lateralizacji wpływu chłonki. W przypadku negatywnego wyniku podstawowego badania histopatologicznego węzła wartownika konieczne jest zastosowanie metody *ultrastaging* i barwienia immunohistochemicznego w celu wykrycia mikroprzerzutów.

Obrazowanie węzła wartownika wyłącznie za pomocą podawania barwnika jest metodą prostszą oraz mniej kosztowną, ale charakteryzującą się mniejszą częstością wykrywania węzła. W przypadku zastosowania limfoscycntygrafii uzyskuje się wyższą częstość oraz możliwość zlokalizowania więcej niż jednego węzła wartownika. Wiąże się jednak ona z kosztami użycia zaawansowanej technologii.

Jedną z przyczyn braku możliwości zlokalizowania węzła wartownika są morfologiczne zaburzenia w obrębie dróg limfatycznych, spowodowane wcześniejszymi operacjami, radioterapią lub chemioterapią, bądź zajęciem ich przez proces nowotworowy. Kolejnym czynnikiem są techniczne trudności, związane z wykonywaniem tej procedury, szczególnie podczas początkowych zabiegów (ang. „*learning curve*”).

W literaturze brak jest doniesień na temat powikłań, występujących przy zastosowaniu techniki identyfikacji węzła wartownika. W jednym przypadku opisano ostrą reakcję anafilaktyczną, jednak mogła ona być spowodowana nadwrażliwością na podawany jednocześnie antybiotyk [18].

W przypadku stosowania barwnika może dojść do przejściowego zaburzenia pracy pulsoksymetru, spowodowanego obecnością błękitu metylenowego we krwi – na skutek wzmożonej absorpcji fali aparat wskazuje spadek saturacji krwi. Zaburzenie to można skorygować, wykonując śródoperacyjną gazometrię krwi tętnicznej [18].

W chwili obecnej konieczne jest wprowadzenie wielośrodkowych, randomizowanych badań, mających na celu ustalenie przydatności techniki identyfikacji węzła wartownika w leczeniu operacyjnym pacjentek z rakiem szyjki macicy oraz rakiem sromu.

Uściślenia wymaga również sama technika wykonywania tej metody – sposób wykrywania węzła wartownika oraz rodzaj stosowanego badania histopatologicznego.

Dr med. Dariusz Wydra
Klinika Ginekologii IPG AMG
ul. Kliniczna 1 A
80-402 Gdańsk
@mail: dwydra@amg.gda.pl

Piśmiennictwo

1. Cabanas R. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 1977; 39: 456-66.
2. Ramirez P, Levenback Ch. Sentinel nodes in gynecological malignancies. *Current Opinion in Oncology* 2001; 13: 403-7.
3. Krag D, Weaver D, Ashikaga T. The sentinel node in breast cancer. *N Engl J Med* 1998; 339: 941-6.
4. Morton DL, Wen DR, Wong JH. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992; 127: 392-9.
5. Alex JC, Krag DN. Gamma-probe giuded localisation of lymph nodes. *Surg Oncol* 1993; 2: 137-43.
6. Burke TW, Stringer CA, Gershenson DM. Radical wide excision and selective inguinal node dissection for squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol* 1990; 38: 328-32.
7. Ghurani G, Penalver M. An update on vulvar cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185: 294-9.
8. Sedlis A, Homesley H, Bundy BN. Positive groin nodes in superficial squamous cell vulvar cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156: 1159-64.
9. Sliutz G, Reinthaller A, Lantzsch T. Lymphatic mapping of sentinel nodes in early vulvar cancer. *Gynecol Oncol* 2001; 84: 449-52.
10. Levenback C, Burke TW, Gershenson DM. Intraoperative lymphatic mapping for vulvar cancer. *Obstet Gynecol* 1994; 84: 163-7.
11. Levenback C, Burke TW, Morris M. Potential applications of intraoperative lymphatic mapping in vulvar cancer. *Gynecol Oncol* 1995; 59: 216-20.
12. Levenback Ch, Coleman RC, Burke TW. Intraoperative lymphatic mapping and sentinel node identification with blue dye in patients with vulvar cancer. *Gynecol Oncol* 2001; 83: 276-81.
13. Terada K, Shimizu DM, Wong JH. Sentinel node dissection and ultra-staging in squamous cell cancer of the vulva. *Gynecol Oncol* 2000; 76: 40-4.
14. De Cicco C, Sideri M, Bartolomei M. i wsp. Sentinel node biopsy in early vulvar cancer. *Br J Cancer* 2000; 82: 295-9.
15. De Hullu JA, Hollema H, Piers DA. Sentinel lymph node procedure is highly accurate in squamous cell carcinoma of the vulva. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2811-6.
16. Ansink A, Się-Go D, van der Velden i wsp. Identification of sentinel lymph nodes in vulvar carcinoma patients with aid of a Patent Blue V injection. *Cancer* 1999; 86: 652-6.
17. Hatch KD. *Cervical cancer practical gynecologic oncology*. Baltimore: Williams and Wilkins: 1994: 243-83.
18. O'Boyle JD, Coleman RL, Bernstein SG. Intraoperative lymphatic mapping in cervix cancer patients undergoing radical hysterectomy: a pilot study. *Gynecol Oncol* 2000; 79: 238-43.
19. Verheijen RHM, Pijpers R, van Diest P, Burger CW i wsp. Sentinel node detection in cervical cancer. *Obstet Gynecol* 2000; 96: 135-8.
20. Levenback C, Coleman RC, Burke TW. Lymphatic mapping and sentinel node identification in patients undergoing radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy Proc. 32nd Annu Meeting Soc Gynecol Oncol 2001; 80: 275-330.
21. Dargent D, Martin X, Mathevet L. Laparoscopic assessment of the sentinel node in early stage cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2000; 79: 411-5.
22. Malur S, Krause N, Kohler C. Sentinel node detection in patients with cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2001; 80: 254-7.
23. Van Trappen PO, Gyselman VG, Lowe DG. i wsp. Molecular quantification and mapping of lymph-node micrometastases in cervical cancer. *Lancet* 2001; 357: 15-20.
24. De Cesare SL, Fiorca JV, Roberts WS. A pilot study utilizing intraoperative lymphoscintygraphy for identification of the sentinel lymph nodes in vulvar cancer. *Gynecol Oncol* 1997; 66: 425-8.
25. De Hullu JA, Doting E, Piers DA. Sentinel lymph node identification with technetium-99m-labelled nanocolloid in squamous cell cancer of the vulva. *J Nucl Med* 1998; 39:1381-5.

Otrzymano: 3 czerwca 2002 r.

Przyjęto do druku: 17 lipca 2002 r.