

Biopsija varovalne bezgavke pri raku zunanjega spolovila

Sonja Bebar

Uvod

Med vsemi ginekološkimi raki je delež raka zunanjega spolovila približno 4 %. Ob postavitvi diagnoze je povprečna starost bolnic okoli 70 let. Najpogostejši je ploščatocelični rak, teh je kar 90 %, ostali so redki.

Poti širjenja ploščatoceličnega raka so tri. Najpogosteje zaseva limfogeno v ingvino-femoralne bezgavke, hematogeni razsoj je zelo redek, tudi neposredno razraščanje raka v okolna tkiva je redko.

Preživetje bolnic v vseh stadijih, če je invazija globoka več kot en milimeter, je od uvedbe radikalne vulvektomije z ingvino-femoralno limfadenektomijo približno 70 %. Najpomembnejši prognostični dejavnik je število metastatskih ingvino-femoralnih bezgavk. Kljub dobremu preživetju pa sta ob omenjeni kirurški tehniki kratkotrajna in dolgotrajna obolevnost precejšnji. Opažamo okužbe, pojavljanje limfocist, dehiscence ran in limfedeme spodnjih okončin, kar pomembno podaljša bolnišnično zdravljenje. Pomembne so tudi psihoseksualne posledice.

Standardno kirurško zdravljenje zgodnjih stadijev raka zunanjega spolovila (T1 – tumor, manjši od 2 cm, T2 – tumor, večji od 2 cm) brez tipljivo povečanih ingvinalnih bezgavk je širok lokalni izrez tumorja z varnostnim robom, širokim en do dva centimetra, in enostranska ali obojestranska ingvino-femoralna limfadenektomija skozi ločene reze. Pooperativno obsevanje je indicirano pri več kot eni metastatski bezgavki. Pri napredovalih stadijih bolezni je načrtovanje zdravljenja individualno in kombinirano, tumor poskušamo zmanjšati z obsevanjem in sočasno kemoterapijo ali brez nje, temu pa sledi kirurški poseg.

Pri zgodnjih stadijih bolezni najdemo zasevke v ingvino-femoralnih bezgavkah le pri 20 do 30 % bolnic. Vse druge od posega nimajo koristi, poveča pa se nevarnost zapletov. Odkar smo uvedli ločena incizijska mesta, se je število zapletov sicer zmanjšalo, še vedno pa pogosto nastanejo limfociste, limfedemi, več je tudi ponovitev bolezni v kožnem mostu med posameznimi incizijskimi mesti.

Zanesljive diagnostične metode, s katero bi določili status ingvino-femoralnih bezgavk, še vedno ni. S tipanjem najdemo le 25 % metastatskih bezgavk. Ultrazvok in pozitronska emisijska tomografija ne dajeta zadovoljivih rezultatov, o vlogi CT in MRI pri iskanju metastatskih bezgavk pa v literaturi ni podatkov. Obetajoča metoda za potrditev zasevkov v področnih bezgavkah je ultrazvočno vodena tankoigelnna biopsija,

vendar je njena uspešnost večinoma odvisna od preiskovalčeve izkušnosti (1).

Prav pomanjkanje neinvazivnih tehnik, s katerimi bi ugotavljali status ingvino-femoralnih bezgavk, odsotnost zasevkov v bezgavkah pri večini bolnic v zgodnjem stadiju bolezni in pogosta obolevnost po limfadenektomiji so vodili do razvoja minimalno invazivne tehnike biopsije varovalne bezgavke pri raku zunanjega spolovila.

Kaj je varovalna bezgavka?

Varovalna bezgavka je opredeljena kot prva bezgavka v limfatičnem bazenu, v katero se drenira limfa iz primarnega tumorja. Histološka preiskava varovalne bezgavke naj bi bila reprezentativna za vse ostale bezgavke v tem območju. Histološko negativna varovalna bezgavka naj bi napovedovala odsotnost zasevkov v drugih, nevarovalnih bezgavkah (2).

Biopsija varovalne bezgavke: Kdaj in kako?

Za biopsijo varovalne bezgavke pridejo v poštev vse bolnice, ki izpolnjujejo določena merila:

- Histološko potrjen planocelularni karcinom zunanjega spolovila z globino invazije več kot 1 mm.
- Tehnična izvedljivost injiciranja potrebnih substanc okoli tumorja, to je razlog, da bolnice s tumorji, ki so večji od 4 cm, ne pridejo v poštev za ta poseg.
- Odsotost povečanih fiksiranih bezgavk v ingvinalnih predelih (1).

Bolnico moramo pred posegom natančno poučiti, kako operacija poteka, kakšne podatke bomo z njo pridobili in kaj to pomeni za njeno nadaljnje zdravljenje.

Varovalno bezgavko vedno označujemo na dva načina, s ^{99m}Tc-tehnecijem (^{99m}Tc), vezanim nanokoloidom in z modrilom; ta način je najzanesljivejši, varovalno bezgavko namreč najdemo v 100 %. Po podatkih iz literature samo z vbrižgavanjem modrila identificiramo varovalno bezgavko v 56 do 88 % (3).

Zaradi bolečega vbrižgavanja koloida svetujejo, da zunanje spolovilo pred posegom namažemo z anestetično kremo (4). Koloid vbrižgamo s tanko iglo intradermalno na štirih mestih tik ob zunanjem robu tumorja. Zelo pomembno je, da se nanokoloid ne razprši po zunanjem spolovilu ali v ingvinalne predele, ker se drobni radioaktivni delci pokažejo na limfoscintigramu in lahko zmotijo njegovo razlago. Bolnico takoj prepeljemo na izotopno enoto, kjer z

gama kamero najprej naredijo dinamično in nato še statično limfoscintigrafijo. Prva perzistentna aktivna točka je varovalna bezgavka, njen položaj označimo na koži. Včasih se pokažeta dve mesti, ki sta zelo aktivni; v takem primeru označimo obe (1).

Tik pred začetkom operacije vbrizgamo krožno, tik ob robu tumorja, na štirih mestih modrilo. Na koži na označenem mestu naredimo 3 do 4 cm dolg rez, pazljivo razmikamo tkivo, da preprečimo krvavitev, ker tako lažje najdemo modro obarvano bezgavko. Njeno aktivnost preverjamo z ročnim gama detektorjem. Bezgavko previdno odstranimo. Če najdemo naslednjo modro obarvano bezgavko, ki je manj aktivna, jo odstranimo. Pri osrednje ležečih karcinomih je treba odstraniti varovalno bezgavko tudi na drugi strani. Sledi odstranitev tumorja na zunanem spolovilu, pri čemer naredimo širok varnostni rob. Radikalna vulvektomija pride v poštev le, če tumor raste multifokalno.

Odstranjene bezgavke lahko pošljemo na patohistološki pregled po metodi zaledenelega reza že med samim posegom ali pa počakamo na izvid v naslednjih dneh. Če je varovalna bezgavka metastatska, naredimo ingvinofemoralno limfadenektomijo, lahko pa se odločimo za pooperativno obsevanje prizadetega predela.

Podatki iz literature

Di Saia s sodelavci je bil prvi, ki je že leta 1991 domneval, da površinske ingvinalne bezgavke pri raku zunanjega spolovila služijo kot varovalne bezgavke za vse globlje ležeče.

Prvo študijo je 1994 leta objavil Levenback. Varovalne bezgavke je identificiral z modrilom in zanesljivost postopka pozneje preverjal s popolno ingvinofemoralno limfadenektomijo.

Tri leta kasneje je de Cesare objavil rezultate raziskave, pri kateri je za iskanje varovalnih bezgavk uporabil intraoperativni gama števec. Obe metodi je združil Hullu, ki je varovalne bezgavke označeval s predoperativno limfoscintigrafijo, intraoperativno pa z modrilom (1).

Oba postopka označevanja varovalnih bezgavk sta primerna, najboljše rezultate dosežemo s kombinacijo obeh, po podatkih iz literature je uspeh 100 %, pri uporabi samega modrila pa 56–88 % (5).

Obsežna študija o uspešnosti odstranitve varovalne bezgavke pri raku zunanjega spolovila teče v ZDA (GOG – 173). Vključuje le bolnice s karcinomi, manjšimi od dveh centimetrov (1).

Naše izkušnje

Od marca 2003 do konca januarja 2004 smo na Onkološkem inštitutu v Ljubljani zdravili 14 bolnic s ploščatoceličnim rakom zunanjega spolovila. Glede na podatke iz literature o 100 % negativni napovedni vrednosti smo se odločili za uvedbo nove metode zdravljenja. Odstranili smo le varovalne bezgavke, kar močno zmanjša

število pooperativnih zapletov in poenostavi okrevanje bolnic. Na oddelku za kirurško onkologijo imajo bogate izkušnje z biopsijami varovalnih bezgavk pri karcinomu dojke in malignem melanomu, kar je olajšalo uvedbo metode v ginekološko onkologijo.

Obravnavali smo 14 bolnic, njihova povprečna starost je bila 63,5 leta (od 46 do 80 let). Histološko so bili vsi raki ploščatoceličnega tipa velikosti T1 in T2. Dve uri pred posegom smo bolnicam intradermalno vbrizgali ^{99m}Tc nanokoloid v štirih kvadrantih ob zunanjem robu tumorja. Sledili sta statična in dinamična limfoscintigrafija, po kateri so nam na kožo narisali prvo prikazano bezgavko in ostale. Pred operativnim posegom smo na enak način vbrizgali še metilensko modrilo. Prvih pet operacij smo opravili pod strokovnim nadzorom. Varovalne bezgavke smo intraoperativno identificirali z ročno gama kamero. V vseh primerih smo najprej odstranili obarvano in aktivno bezgavko, nato pa še ostale neobarvane in aktivne bezgavke. Sledila je odstranitev tumorja na zunanem spolovilu, pri čemer smo uporabljali konzervativni pristop, torej smo odstranili le tumor s širokim varnostnim robom, ne pa vsega zunanjega spolovila.

V sedmih primerih smo identificirali in odstranili varovalne bezgavke unilateralno (identificiranih in odstranjenih je bilo 14 bezgavk, prva vedno obarvana in močno aktivna), v ostalih sedmih primerih pa bilateralno (identificiranih in odstranjenih je bilo 23 bezgavk). Našli smo sedem metastatskih bezgavk pri štirih bolnicah od 14 (28,5 %), kar ustreza podatkom v literaturi. Pri treh bolnicah je bila metastatska le varovalna bezgavka, pri eni bilateralno, pri eni bolnici smo za metastatsko varovalno bezgavko našli še paket klinično metastatskih bezgavk, ki so bile odstranjene do femoralnega kanala. Pri njej je bila kasneje narejena CT-preiskava, ki je pokazala še metastatske globoke pelvične bezgavke. Pri vseh štirih bolnicah z zasevki v varovalnih bezgavkah je konzilij določil še dodatno pooperativno obsevanje.

Pooperativni poseg je bil pri vseh bolnicah brez posebnosti, do sedaj še nismo zasledili pooperativnih zapletov.

Pri eni od bolnic s pozitivno varovalno bezgavko je prišlo do lokalne ponovitve bolezni na mestu primarnega tumorja, medtem ko je čakala na obsevanje. Pri drugi bolnici s pozitivno varovalno bezgavko je med obsevanjem prišlo do hematogenega razsoja bolezni v kosti, kar je za karcinom zunanjega spolovila nenavadno. Pri bolnicah z negativnimi varovalnimi bezgavkami v opazovalnem času lokoregionalno ni prišlo do rasti metastatskih bezgavk. To ustreza podatku o 100 % negativni napovedni vrednosti nemetastatskih bezgavk.

Zaključek

Biopsija varovalne bezgavke pri raku zunanjega spolovila je obetajoč nov diagnostični postopek za oceno stanja bezgavk z zelo visoko negativno napovedno vrednostjo. Ker je ploščatocelični rak zunanjega spolovila redek, so izkušnje na tem področju majhne, podatkov v literaturi je

malo. Za potrditev sedanjega znanja in potrditev uspešnosti ali neuspešnosti metode so potrebne večje randomizirane, multicentrične raziskave.

Literatura:

1. De Hullu JA, Van der Zee AGJ. Sentinel node techniques in cancer of the vulva. *Current Women's Health Report* 2003, 3: 19–26.
2. Sliutz G, Reinthaller A, Lantzsch T et al. Lymphatic mapping of sentinel nodes in early vulvar cancer. *Gynecol Oncol* 2002, 84: 449–52.
3. Puig – Tintore LM, Ordi J, Vidal – Sicart S et al. Further data on the usefulness of sentinel node identification and ultrastaging in vulvar squamous cell carcinoma. *Gynecol Oncol* 2003, 88: 29–34.
4. De Cicco C, Sideri M, Bartolomei M. Sentinel node biopsy in early vulvar cancer. *Br J Cancer* 2000, 82: 295–9.
5. De Hullu JA, Hollema H, Piers RHM et al. Sentinel lymph node procedure is highly accurate in squamous cell carcinoma of the vulva. *J Clin Oncol* 2000, 18: 2811–6.