

Pomen biopsije varovalne bezgavke pri zdravljenju raka materničnega vratu

Maja Pakiž

Zdravljenje zgodnjega raka materničnega vratu je, če ni drugih zadržkov za operativni poseg, kirurško, in sicer se odstrani tumor (konizacija, trahelektomija, histerektomija) do zdravega roba, kar zahteva pri določenih karakteristikah tumorja odstranitev parametrijev, čemur sledi ocena retroperitonealnih bezgavk. Pri zgodnjem raku materničnega vratu je ravno status retroperitonealnih bezgavk eden najpomembnejših napovednih dejavnikov za preživetje. Prizadetost retroperitonealnih bezgavk je tudi eden najpomembnejših podatkov za odločanje o vrsti zdravljenja, saj metastaze v bezgavkah pomenijo, da se kirurški poseg opusti in se svetuje zdravljenje s primarno kemoradioterapijo.

Ocena zajetosti retroperitonealnih bezgavk

Oceno zajetosti retroperitonealnih bezgavk pri zgodnjem raku materničnega vratu tradicionalno izvajamo s celotno pelvično in/ali paraaortno limfadenektomijo. Odstranitev bezgavk in prekinitev limfatičnih žil je povezana z dvema najpogostejšima in klinično najpomembnejšima zapletoma, to sta limfokela in limfedemi spodnjih okončin. Pelvična limfokela se pojavlja pri okoli 20 odstotkih žensk in večinoma ne povzroča težav. Ko je simptomatska, povzroča simptome

zaradi pritiska na sosednje organe (sečevod, sečni mehur, danka, velike žile) ali simptome zaradi vnetja. Simptomatska limfokela se pojavlja pri okoli 6 odstotkih žensk. Pojavnost limfedemov je po podatkih iz literature okoli 20- do 40-odstotna, velik razpon je posledica različnih metod ocenjevanja limfedemov ter različne stopnje radikalnosti odstranitve bezgavk. Glede na to, da je incidenca raka materničnega vratu največja med 30. in 35. letom starosti, da je 60 odstotkov primerov ugotovljenih pri ženskah, mlajših od 45 let, ter da je prognoza zgodnjega raka materničnega vratu dobra, je toliko bolj pomembno, da z vrsto zdravljenja čim manj vplivamo na kakovost življenja.

Zato se je tudi pri zdravljenju zgodnjega raka materničnega vratu začelo razmišljati o uvajanju biopsije varovalne bezgavke (VB), prve bezgavke, v katero se drenira obolelo področje, ki bi nadomestila celotno limfadenektomijo. Metoda je izjemno uspešna pri zdravljenju več vrst rakov, ne le enostranskih (rak dojke, maligni melanom), tudi medialno ležečih, ki se drenirajo v različne smeri (zunanje spolovilo, zadnjik, moški spolni ud).

Prospektivne raziskave in metaanaliza raziskav so pokazale, da je verjetnost, da VB najdemo, okoli 90- do 98-odstotna, oziroma da jo najdemo obojestransko, okoli 80- do 85-odstotna. Občutljivost metode biopsije VB za zaznavo zasevkov v bezgavkah je okoli 90-odstotna oziroma v primeru, da bezgavko najdemo obojestransko v medenici, 94- do 100-odstotna. Verjetnost, da bi bile obojestransko najdene VB negativne, preostale bezgavke pa pozitivne (verjetnost lažno negativnih bezgavk), je od 0 do 3 odstotke. V vseh raziskavah so poiskali VB, nato

pa naredili celotno limfadenektomijo. Stopnja najdbe bezgavke in najdbe bezgavke obojestransko je največja, če hkrati uporabimo dve metodi (modrilo in radioaktivni izotop, ICG in radioaktivni izotop), in pri tumorjih, velikih do 4 cm. Raziskave so tudi pokazale, da je pri večini bolnic VB mogoče najti ob zunanjih iliakalnih žilah, pred notranjo iliakalno arterijo ali nad obturatornim živcem. Ta metoda omogoča najdbo VB tudi na drugih netipičnih mestih, ki bi jih z rutinsko pelvično limfadenektomijo izpustili. Za iskanje VB na netipičnih mestih je dodatno vrednost pokazala predoperativna limfoscintigrafija s hibridno tomografsko tehniko (tako imenovani SPECT/CT), ki jo ponekod rutinsko izvajajo. Do zdaj raziskave še niso ocenjevale onkološkega izhoda, torej vpliva biopsije VB brez limfadenektomije na celokupno preživetje in preživetje brez ponovitve bolezni.

Poleg krajšega operativnega časa in najverjetneje manj zapletov po operaciji je dodatna prednost biopsije VB tudi tako imenovani ultrastaging bezgavke. Patolog bezgavko, ki jo kirurg označi kot varovalno, zreže na 2-milimetrске rezine pravokotno na vzdolžno os bezgavke. Iz vsake nato odreže prvo rezino, ki jo obarva po HE, in drugo rezino, ki jo imunohistokemično obarva s širokospektralnim keratinom. To nam omogoča, da v bezgavki najdemo vse zasevke, ki so večji od 2 mm oziroma so klinično pomembni, lahko pa najdemo tudi izolirane tumorske celice in mikrozasеvke, torej zasevke, ki so manjši od 2 mm. Nevarovalne bezgavke patolog nareže na 5-milimetrске rezine, iz katerih pripravimo le HE-preparate, tako pa manjši zasevki lahko ostanejo skriti v bezgavki. Raziskave so pokazale, da je prisotnost mikrozasеvke enako

pomemben neodvisni dejavnik tveganja za preživetje, kot je prisotnost makrometastaz.

Biopsija VB ima dodaten pomen tudi pri bolnicah z zgodnjim rakom materničnega vratu, ki želijo ohraniti reproduktivno sposobnost. Strnad s sodelavci in Klat s sodelavci sta neodvisno pokazala, da bolnice, ki so imele negativno VB pri zgodnjem raku materničnega vratu, niso nikoli imele pozitivnih parametrov. Za zdaj tovrstni pristop še ni podprt z dovolj dokazi na onkološki izhod, da bi ga rutinsko uporabljali. Pomembno je še omeniti, da je prisotna visoka stopnja lažno negativnih izvidov zmrzlega reza VB, predvsem za mikrozasevke, zato je treba vedno počakati na dokončni izvid ultrastaginga bezgavke, preden se odločimo za nadaljnje ukrepe.

Trenutna priporočila in aktivnosti na tem področju

Smernice NCCN za zdravljenje zgodnjega raka materničnega vratu že omenjajo biopsijo VB kot možno metodo za oceno retroperitonealnih bezgavk, vendar pod pogojem, da bezgavko najdemo obojestransko. Smernice Evropskega združenja za ginekološko onkologijo, Evropskega združenja za radioterapijo in Evropskega združenja za patologijo navajajo, da metodo lahko uporabimo, zaradi pomanjkanja podatkov o onkološkem izidu v literaturi pa svetujejo uporabo metode le v sklopu kliničnih raziskav.

Trenutno na našem širšem območju poteka prospektivna opazovalna multicentrična raziskava SENTIX, katere primarna cilja sta ugotoviti onkološki izhod uporabe metode biopsije VB pri zgodnjem

raku materničnega vratu in vpliv te metode na manjšo pojavnost kratko- ter dolgoročnih zapletov (limfokel, limfedemov). Oddelek za ginekološko onkologijo in onkologijo dojk UKC Maribor sodeluje v raziskavi od začetka leta 2017 in je do začetka aprila 2018 vanjo vključil 6 bolnic. V začetku leta 2018 se je raziskavi priključil ginekološki oddelek UKC Ljubljana. Raziskava bo verjetno dosegla cilj z zadostnim številom vključenih bolnic že letos.

Literatura:

1. Biewenga P, Velden J, Mol BW, et al. Prognostic model for survival in patients with early stage cervical cancer. *Cancer* 2011;119:76–76.
2. Macdonald OK, Chen J, Dodson M, et al. Prognostic significance of histology and positive lymph node involvement following radical hysterectomy in carcinoma of the cervix. *Am J Clin Oncol* 2009;32:411–6.
3. ESGO (European Society of Gynecologic Oncology) smernice za zdravljenje raka materničnega vratu; dosegljivo na www.esgo.org (2. 4. 2018).
4. Zikan M, Fischerova D, Pinkavova I, et al. A prospective study examining the incidence of asymptomatic and symptomatic lymphoceles following lymphadenectomy in patients with gynecologic cancer. *Gynecol Oncol* 2015;137(2):291–8.
5. Hareyama H, Hada K, Goto K, et al. Prevalence, classification, and risk factors for postoperative lower extremity lymphedema in women with gynecologic malignancies: a retrospective study. *Int J Gynecol Cancer* 2015;25(4):751–7.
6. Biglia N, Librino A, Ottino MC, et al. Lower limb lymphedema and neurological complications after lymphadenectomy for gynecological cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2015;25(3):521–5.

7. Lecuru 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.
8. Altgassen C, Gottschild D, Durst M, et al. Sentinel lymph node detection in women with cervical cancers, a prospective multicenter study, uterus III (AGO). *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2002;62:358–62.
9. Zaal A, Zweemer RP, Zikan M, et al. Pelvic lymphadenectomy improves survival in patients with cervical cancer with low-volume disease in the sentinel node: a retrospective multicenter cohort study. *Int J Gynecol Cancer* 2014;24:303–11.
10. Kadkhodayan S, Hasanzadeh M, Treglia G, et al. Sentinel node biopsy for lymph nodal staging of uterine cervix cancer: A systematic review and meta-analysis of the pertinent literature. *Eur J Surg Oncol* 2014;41(1):1–20.
11. 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(3):496–501.
12. Strnad P, Robova H, Skapa p, et al. A prospective study of sentinel lymph node status and parametrial involvement in patients with small tumour volume cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2008;109:280–4.
13. Klat J, Sevcik L, Simetka O, et al. What is the risk for parametrial involvement in women with early-stage cervical cancer with tumour <20 mm and with negative sentinel lymph nodes? *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2012;52:540–4.
14. NCCN smernice. Dosegljivo na: www.nccn.org (2. 4. 2018).