

## Kirurgija varovalne bezgavke

Marko Snoj

Po stari Halstedovi predpostavki se zasevki malignega tumorja širijo postopno: tumorske celice naj bi se najprej zasidrle v bezgavki, v katero se drenira limfa iz področja tumorja, in se šele od tod razširile v druge bezgavke. Za bezgavko, ki je prva na drenažni poti iz tumorja, se je v angleščini uveljavilo poimenovanje »sentinel node«, kar lahko poslovenimo v varovalno bezgavko. Če Halstedov princip drži, bi lahko že na osnovi pregleda varovalne bezgavke sklepali, kakšno je stanje vseh področnih bezgavk: če v varovalni bezgavki ni zasevkov, jih ne bi smelo biti niti v drugih področnih bezgavkah. Tako bi z mikroskopsko preiskavo varovalne bezgavke lahko ugotovili, ali je druge bezgavke v tem področju sploh smiselno odstraniti.

Koncept varovalne bezgavke je logičen in enostaven, zato je kar težko razumeti, zakaj ni bil v praksi že prej ovrednoten. Kirurgija varovalne bezgavke se je začela uveljavljati šele v devetdesetih letih, več kot deset let po prvih poskusih. Rezultate operacije varovalne bezgavke je leta 1977 prvi opisal R. Cabanas pri karcinomu penisa. Zaradi tehničnih in metodoloških problemov je bil delež lažno negativnih primerov visok, kar je metodo kompromitiralo in pahnilo v pozabo.

Metodo je oživil in populariziral D. Morton, eden največjih ameriških kirurgov. Leta 1992 je objavil rezultate operacije varovalne bezgavke pri bolnikih z malignim melanomom. Z metodo modrila mu je varovalno bezgavko uspelo identificirati v 82% primerov, z istočasno odstranitvijo vseh preostalih področnih bezgavk pa je ugotovil, da je bila varovalna bezgavka lažno negativna samo v 1%. S tem je potrdil, da je varovalna bezgavka dober napovednik stanja preostalih bezgavk.

Kirurgija varovalne bezgavke se je najprej uveljavila pri zdravljenju malignega melanoma, kasneje tudi pri raku dojke in nekaterih drugih rakih.

### VAROVALNA BEZGAVKA PRI MALIGNEM MELANOMU

Po splošno sprejetih izhodiščih za zdravljenje malignega melanoma ob odstranitvi primarnega tumorja praviloma ne naredimo t. i. elektivne limfadenektomije; področne bezgavke odstranimo le v primeru, če so povečane ali če smo v njih s citološko punkcijo dokazali zasevke. Pri približno 20% bolnikov, ki ob operaciji melanoma niso imeli tipljivih bezgavk, se pojavijo klinično jasne metastaze šele kasneje, z njihovim pojavom pa se prognoza bolezni izrazito poslabša. Sklepamo lahko, da so imeli ti bolniki v bezgavkah mikrometastaze že takrat, ko smo odkrili in

odstranili primarni tumor. Seveda doslej obstoja mikrometastaz nismo mogli dokazovati drugače kot s tipično limfadenektomijo, ki pa bi jo v 80% izvedli brez potrebe in ob tem povzročili bolnikom številne dodatne zaplete. Z uvedbo biopsije varovalne bezgavke so se razmere na srečo spremenile, saj lahko pri vsakem bolniku z melanomom po eksciziji primarnega tumorja naredimo še ekscizijo varovalne bezgavke. Če so v njej prisotni zasevki, naredimo limfadenektomijo, ti bolniki pa so tudi kandidati za adjuvantno sistemsko terapijo. Biopsija varovalne bezgavke pri malignem melanomu predstavlja več kot dosedanje standardno zdravljenje in morda vodi k večji ozdravljivosti bolezni, zato poseg - pri katerem praviloma ni nikakršnih komplikacij - etično ni sporen in je marsikje že postal rutinski sestavni del oskrbe bolnikov z malignim melanomom.

### VAROVALNA BEZGAVKA PRI RAKU DOJKE

Precej drugačno je stanje pri kirurgiji raka dojke, kjer je v stadijih I in II, tj. pri »operabilnem raku«, poleg odstranitve primarnega tumorja sestavni del standardnega zdravljenja tudi odstranitev pazdušnih bezgavk vseh treh nivojev; napravimo jo ne glede na to, ali so pred operacijo bezgavke tipljive. Prizadetost pazdušnih bezgavk, ki jo ocenjujemo z mikroskopskim pregledom, je pri raku dojke najpomembnejši napovedni dejavnik in na njeni osnovi se odločamo za adjuvantno zdravljenje s kemoterapijo in/ali hormonsko terapijo, ki je pri raku dojke - za razliko od malignega melanoma - zelo učinkovita. Dosti limfadenektomij je nepotrebnih (pri raku dojke z netipljivimi pazdušnimi bezgavkami je takih okrog 50 do 70%), hkrati pa povzročajo številne zaplete, vendar drugih metod za ugotavljanje mikroskopskih zasevkov doslej ni bilo. Z biopsijo varovalne bezgavke bi se nepotrebnim limfadenektomijam lahko izognili. Ker pa je poseg manj obsežen od sedaj standardne operacije, je pri njegovem uvajanju potrebna previdnost. Doseči je treba visoko zanesljivost in ponovljivost metode, predvsem pa čim nižji delež lažno negativnih rezultatov. Teh naj bi bilo manj kot 3%, sicer metoda naj ne bi bila upravičena.

Vsi avtorji so si enotni, da je pri raku dojke metoda še eksperimentalna, izvajali pa naj bi jo le v večjih onkoloških centrih, saj obstaja jasna krivulja učenja, po kateri dosežemo zanesljivost šele po več kot 50 opravljenih posegih. Rezultati doslej objavljenih večjih študij, v katerih je bilo zajetih skupno skoraj 1400 bolnic, kažejo, da je bilo mogoče varovalno bezgavko v povprečju identificirati pri 86% bolnic, napoved statusa bezgavk pa je bila pravilna v

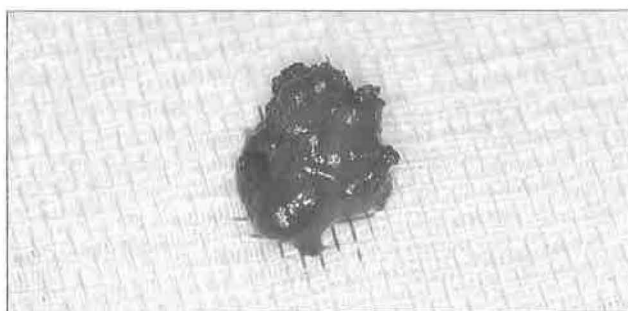
97%. Pri skoraj polovici preiskovank so bile metastaze prisotne le v varovalni bezgavki. Delež napačno negativnih napovedi pa se je v različnih študijah gibal od 0 do 12.5%, v povprečju pa je bil okrog 6%.

## METODOLOGIJA

Večina avtorjev meni, da je med različnimi metodami za identifikacijo varovalne bezgavke najboljša kombinirana metoda z modrilom (Blue Dye) in radioaktivnim izotopom tehnecija (Tc), ki je vezan na koloid. Dan pred operacijo vbrizgamo v bližino primarnega tumorja Tc-nanokoloid. Dinamična scintigrafija nam prikaže prvo - varovalno bezgavko in vse druge bezgavke, ki drenirajo tumorsko področje. Mesto varovalne bezgavke označimo na koži. Naslednji dan v operacijski dvorani z modrilom infiltriramo okolico tumorja, počakamo nekaj minut, nato pa naredimo operativni rez na označenem mestu. Bezgavko, v kateri je nakopičen izotop, najdemo s posebno intraoperativno gama sondo (slika 1), pri identifikaciji pa nam običajno pomaga tudi njena modra obarvanost (slika 2).



Slika 1. Sonda in aparat za intraoperativno merjenje radioaktivnosti



Slika 2. Odstranjena varovalna bezgavka

Če maligni melanom leži na trupu ali hrbtu, je lahko varovalnih bezgavk več, saj se ti področji drenirata v različne skupine bezgavk. Tudi pri raku dojke varovalna bezgavka ni vedno v pazduhi; včasih lahko leži med bezgavkami ob interni mamarni arteriji.

Odstranjeno varovalno bezgavko preiščemo bolj skrbno kot bezgavke, odstranjene pri standardni limfadenektomiji.

Patolog pregleda multiple serijske rezine, ki jih imunohistokemično obarva z označevalci epiteljskih celic. Histopatološka preiskava je lahko opravljena v 24 urah. Zmrzlega reza praviloma ne uporabljamo.

## IMPLEMENTACIJSKI VIDIKI

Kirurgija varovalne bezgavke je samo navidezno enostavna. V resnici je razmeroma zahtevna, saj mora kirurg opraviti vsaj 50 posegov, da pridobi potrebne izkušnje, pri postopku morata sodelovati še specialist nuklearne medicine in patolog.

V obdobju, ko metodo uvajamo, je treba poleg ekstirpacije varovalne bezgavke narediti tudi kompletno limfadenektomijo, saj lahko le tako ugotovimo, koliko je lažno negativnih rezultatov. Ko zanesljivo dokažemo, da je teh manj kot 3%, lahko limfadenektomijo opustimo oziroma jo napravimo le v primeru, če je patolog v varovalni bezgavki našel zasevek. Vsako operacijo varovalne bezgavke moramo opraviti po posebnem protokolu, ki zagotavlja enakost postopka in omogoča kontrolo kvalitete. Tako delamo tudi na Onkološkem inštitutu v Ljubljani, kjer smo metodo pred kratkim začeli uvajati.

## ODPRTA VPRAŠANJA

Danes še ne vemo, katera metoda injiciranja (ob tumor ali v tumor) je boljša, kateri čas je najprimernejši za detekcijo sevanja in kateri so najprimernejši koloidi. Prav tako ne vemo zanesljivo, kaj pri raku dojke pomenijo zasevki ob notranji mamarni arteriji in kakšen je njihov vpliv na preživetje. Ne vemo še, katere so najprimernejše oblike dodatnega zdravljenja pri mikrometastazah malignega melanoma, in ne poznamo odgovorov na številna druga vprašanja. Za vse to so potrebne klinične študije.

Kirurgija varovalne bezgavke odpira v onkološki kirurgiji povsem novo poglavje, tako z vidika ohranitvene kirurgije kot z vidika izboljšanja zdravljenja bolnikov z rakom. Vse to nas na pragu novega tisočletja navdaja z upanjem, da se bo onkološka kirurgija tudi v bodoče intenzivno razvijala in prispevala k še uspešnejšemu zdravljenju bolnikov z rakom.

## Literatura

1. Morton DL, Wen DR, Wong JH in sod. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. Arch Surg 1992; 127:392-0.
2. Giuliano AE, Dale PS, Turner RR, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. Ann Surg 1994; 220:391-8.
3. Kapteijn BAE, Nieweg OE, Peterse JL et al. Identification and biopsy of sentinel lymph node in breast cancer. Eur J Surg Oncol 1998; 24:427-30.
4. McMasters KM, Giuliano AE, Ross MI et al. Sentinel-lymph-node biopsy for breast cancer - not yet the standard of care. N Engl J Med 1998; 339:990-5.