

UVEREJNENÉ: 4.10.2012

Lekárske listy

Rubrika: Gynekológia

Autori: MUDr. Viera Fialkovičová, MUDr. Ján Varga, prof. MUDr. Alexander Ostró, CSc.

Význam sentinelovej uzliny pri karcinóme krčka maternice

Karcinóm krčka maternice je celosvetovo druhým najčastejším onkologickým ochorením postihujúcim ženskú populáciu. Predstavuje približne 10 % všetkých nádorových ochorení u žien.

V súčasnosti je rakovina krčka maternice jediné onkologické ochorenie v humánnej medicíne, pri ktorom poznáme jeho konkrétnu vyvolávajúcu príčinu. Ochorenie začína u ženy infekciou určitým typom ľudského papilomavírusu - HPV. Ak infekcia nie je imunitným systémom ihneď potlačená, dochádza k nekontrolovateľnému rastu buniek na sliznici cervixu, čo má za následok vznik prekancerózných lézií. Ak sa tieto abnormálne lézie včas neodhalia a neliečia, môže sa z nich vyvinúť nádor. Interval medzi infekciou HPV a malígnou transformáciou trvá obvykle najmenej 10 rokov.

Incidencia ochorenia

Podľa kvalifikovaných odhadov je ročne vo svete diagnostikovaných približne 500 000 nových prípadov tohto ochorenia. Približne 83 % nových prípadov sa diagnostikuje v rozvojových krajinách. K oblastiam s najvyššou incidenciou zaraďujeme najmä južnú a východnú Áziu, strednú Ameriku, Melanéziu a Karibskú oblasť. V civilizovanom svete je v posledných 30 rokoch v dôsledku zavedenia skriningových programov do praxe, následného včasného zachytávania a liečby prekanceróz výskyt rakoviny krčka maternice nižší o viac ako polovicu (obr.).

Každé dve minúty zomrie vo svete jedna žena na toho ochorenie. Spolu ročne vo svete zomrie na karcinóm cervixu asi 275 000 žien. V rozvinutých krajinách sveta je mortalita nižšia, treba to pripísať najmä úrovni zdravotnej starostlivosti. V Európe sa ročne vyskytuje 60 000 nových prípadov rakoviny maternicového krčka a približne 30 000 žien na toto zákerné ochorenie zomrie. Výskyt ochorenia medzi jednotlivými krajinami je viditeľne rozdielny, v niektorých východoeurópskych krajinách je výskyt karcinómu krčka maternice 2- až 5-krát vyšší než v pôvodných 15 členských krajinách EÚ. V posledných desiatich rokoch 20. storočia je incidencia rakoviny krčka maternice na Slovensku stabilizovaná (medzi 22,3 v roku 1993 a 17,8 v roku 2000), s veľmi pomaly klesajúcim trendom v druhej polovici sledovaného obdobia. V roku 2005 bolo hlásených 607 nových prípadov invazívnych zhubných nádorov krčka maternice a 366 prípadov nádorov in situ. V roku 2007 bolo hlásených spolu 627 nových prípadov rakoviny cervixu. Koncom 80. a začiatkom 90. rokov sa maximum výskytu postupne presunulo z vekovej skupiny 50- až 59-ročných do skupiny 40- až 49-ročných žien. Približne jedna tretina všetkých karcinómov krčka maternice sa vyskytne počas reprodukčného obdobia ženy. Ostatné dve tretiny žien postihuje v neskoršom fertilmom veku, prípadne v období perimenopauzy.

Mortalita sa na Slovensku vyvíja približne rovnako ako incidencia. V súčasnosti každý rok zomiera na rakovinové ochorenie maternicového krčka približne 200 žien.

Histológia

Histopatologicky viac ako 80 % tvorí skvamocelulárny karcinóm. Na druhom mieste je adenokarcinóm s cca 7 %, na treťom mieste adenoskvamózny karcinóm s 2 - 5 %. K zriedkavejším typom nádorov patria adenoidne cystický, neuroendokrinný karcinóm, sarkómy a iné.

FIGO a TNM klasifikácia

Klinické štádiá ochorenia sú klasifikované podľa systému, ktorý bol navrhnutý Federáciou pre gynekológiu a pôrodníctvo (FIGO - Federation of Gynecology and Obstetrics) - tab. 1. Systém TNM (tab. 2) je štandardne používaným systémom na charakterizáciu anatomického rozsahu šírenia nádoru. Klinická klasifikácia sa používa pri výbere a hodnotení terapie a patologická klasifikácia sa zväčša využíva na určenie prognózy. Viac ako 45 % ochorení sa odhalí už v počiatočnom štádiu. V II. štádiu sa odhalí 20 - 29 % ochorení, 17 až 21 % v III. štádiu a vyše 5 % až v IV. štádiu.

Liečba karcinómu krčka maternice a význam sentinelovej uzliny

Názory na liečbu jednotlivých štádií ochorenia sú rôzne, čo môžeme vidieť aj na grafe, ktorý poukazuje na spôsob liečby jednotlivých štádií ochorení. Štandardom liečby včasných štádií (IA1 až IB1) cervikálneho karcinómu je radikálna chirurgická liečba so systematickou panvovou lymfadenektómiou, ktorá však zvyšuje morbiditu a u väčšiny pacientok je nadbytočná, pretože pozitívnosť uzlín pri nádore menšom než 2 cm je v rozmedzí od 0 do 15 %, pri nádoroch veľkosti 2 - 4 cm je prítomná v 15 - 30 %. Od štádia II je preferovaná liečba rádioterapiou. Nové možnosti predoperačnej a perioperačnej diagnostiky, fenomén sentinelovej uzliny a nové informácie o rizikách jednotlivých štádií viedli k individualizácii liečby jednotlivu pre konkrétnu pacientku. Ak neprítomnosť metastáz v sentinelovej uzline znamená aj neprítomnosť metastáz v ostatných spádových uzlinách, mohol by sa tento predpoklad podieľať na znížení radikálnosti operačnej liečby. Tento koncept bol potvrdený v chirurgii karcinómu prsníka. V súčasnosti je celosvetovo na mnohých pracoviskách overovaný takýto postup aj pri liečbe cervikálneho karcinómu.

Sentinelová uzlina

Sentinelová uzlina (SLN) je lymfatická uzlina, ktorá je prvou uzlinou v povodí lymfatickej drenáže z určitej oblasti tela človeka. Označuje sa aj ako sentinelová alebo strážna uzlina. Jej význam spočíva v tom, že tvorí prvú prekážku, prvý filter, v ktorom sa zachytávajú nádorové bunky, ktoré sa metastaticky šíria lymfatickou cestou z danej oblasti primárneho nádoru. Vyšetrením príslušnej lymfatickej uzliny sa dá pri niektorých malígnych ochoreniach s dostatočne veľkou presnosťou stanoviť rozsah ochorenia a rozsah následnej liečby. Identifikácia sentinelovej uzliny je štandardným

postupom v liečbe karcinómu penisu, malígneho melanómu a karcinómu prsníka. Stanovenie sentinelovej uzliny sa realizuje len u pacientov vo včasnom štádiu nádorového ochorenia, ktorí majú klinicky negatívne regionálne lymfatické uzliny. Pacienti s negatívnou strážnou uzlinou môžu byť ušetrení rozsiahlejších operácií.

História sentinelovej uzliny

Počiatky mapovania lymfatickej drenáže a následná identifikácia sentinelovej uzliny siahajú do roku 1692, kedy Anton Nuck aplikoval do lymfatických ciev ortuť. Samotný termín sentinelová uzlina použil prvýkrát v roku 1960 E. Gould. Pri štúdiu karcinómu prúšnej žľazy takto označil lymfatickú uzlinu v mieste spojenia v. facialis a v. retromandibularis. V roku 1977 R. M. Cabanas ako prvý realizoval selektívne vyhľadávanie sentinelovej uzliny založené na regionálnej lymfatickej drenáži pri karcinóme penisu, kde identifikoval tzv. špecifickú uzlinu, ktorú pomenoval taktiež sentinelová uzlina. Najväčšie zásluhy na zavedení detekcie a vyšetrovania lymfatických uzlín do chirurgickej praxe sa pripisujú skupine vedcov z Kalifornskej univerzity pod vedením Mortona. Morton už v roku 1977 zaviedol pojem selektívna lymfadenektómia a v roku 1992 publikoval prvé výsledky pooperačného mapovania sentinelovej uzliny u 223 pacientov s melanómom. K identifikácii sentinelovej uzliny podľa Mortona sa používala výhradne isosulfánová modrá, ktorá sa aplikovala intradermálne do okolia nádoru. Toto farbivo sa využívalo preto, lebo sa maximálne vychytávalo lymfatickým systémom a minimálne prestupovalo do okolitého tkaniva. Jeho používanie si vyžadovalo veľké chirurgické skúsenosti.

Detekcia sentinelovej uzliny pri karcinóme krčka maternice

Cervix maternice pre svoje anatomické uloženie, komplexnosť lymfatickej drenáže a jej variabilitu nepredstavuje ideálny orgán pre detekciu sentinelovej uzliny, čo je dokumentované nízkou senzitivitou. Na identifikáciu sentinelovej uzliny pri karcinóme cervixu slúži aplikácia farbiva, rádiokoloidu alebo kombináciach oboch metód.

Metylénová modrá. Aplikuje sa zvyčajne 2 - 5 ml do pokožky alebo tkaniva obkolesujúceho primárny nádor. Sentinelová uzlina sa znázorní v priebehu 5 až 15 minút a farbivo sa vytratí do 60 minút. Predstavuje zlatý štandard identifikácie sentinelových uzlín. Aplikácia je spojená s minimálnym rizikom. Najčastejšie je popisované dočasné sfarbenie pokožky vo variabilnom rozsahu, ako aj dočasné sfarbenie moču.

Rádiokoloid. Aplikácia rádiokoloidu, u nás 99mTc-nanocoll a 99mTc-sentiscint a lymfoscintigrafia predstavujú zvýšenie presnosti identifikácie sentinelových uzlín, hlavne v prípade, že tieto sa nachádzajú mimo ich bežnej lokalizácie. Zaznamenávanie aktivity sa začne hneď po aplikácii. Na znázornenie lymfatickej drenáže je výhodný dynamický sken. Po 2 hodinách je realizovaná neskorá statická nahrávka, ktorá by mala zachytiť všetky lymfatické uzliny, ktoré drénujú miesto aplikácie. Na vyhľadávanie uzlín slúži manuálna alebo laparoskopická gamasonda. Použitie rádiofarmaka sa pre jeho nízku energiu, malú veľkosť častíc a rýchle vyplavovanie zdá byť bezpečné tak pre pacientku, ako aj pre zdravotnícky personál. Detekcia sentinelovej uzliny sa robí v ultrakrátkom protokole, kedy pred začatím operácie aplikujeme do hrdla maternice peritumorálne patentovú modrú a rádiokoloid technécia 99mTc v dávke 20 MBq. Samotnú detekciu realizujeme buď laparotomicky alebo

laparoskopicky a detekované uzliny odosielame na perioperačnú biopsiu. Táto technológia zmenila názor na distribúciu SLN in vivo: 42 % obturatorová oblasť, 44 % vonkajšia ilická oblasť, 5 % spoločná ilika, 5 % presakrálne a 4 % v laterálnych parametriách. Technológia frozen section (FS) má odhadom cca 10 - 15 % falošnú negatívnosť. V súbore pozorovaných pacientok bola falošná negatívnosť na úrovni 6,1 %. Všetky ložiská nad 2 mm boli odhalené FS, falošne negatívne ložiská boli na úrovni mikrometastáz a následne boli identifikované pomocou imunohistochemického spracovania SLN. Imunohistochemické metódy sa nedajú použiť na všetok získaný materiál, preto aj ultramikroskopické spracovanie SLN je výhodou tejto technológie a v súbore pozorovaných pacientok odhalilo ložiská, ktoré by sa štandardnou exstirpáciou uzlín a štandardným histopatologickým spracovaním mohli vynechať. Z roku 1999 pochádza prvá štúdia sentinelových uzlín pri cervikálnom karcinóme, kde v súbore 13 pacientok bolo paratumorózne aplikované farbivo a sentinelová uzlina bola identifikovaná u 2 pacientok (15 %). Výsledky iných štúdií sú sumarizované v tab. 3.

Manažment terapie karcinómu krčka maternice a sentinelová uzlina

Názory na ďalší postup pri pozitívite sentinelovej lymfatickej uzliny sa rozchádzajú. Aktualizované smernice ČR pre starostlivosť o skoré štádiá cervikálneho karcinómu umožňujú v prípade nálezu peroperačnej pozitívnosti SLN tri postupy: radikalizácia rozsahu výkonu v zmysle resekcie paracervixu (z C1 na typ C2) a rozsahu lymfadenektómie do vyšších etáží nad úroveň SLN; debulking zväčšených uzlín, ukončenie operácie so zachovaním maternice in situ s následnou chemorádioterapiou; okamžité ukončenie operácie s indikáciou následnej chemorádioterapie. Ako alternatívny postup pre skupinu pacientok IB1 s nádorom do 2 cm sa skúša experimentálny „konzervatívny“ chirurgický prístup. Vychádza sa z faktu, že u pacientok s takto definovaným nádorom a negatívnymi lymfatickými uzlinami existuje minimálne riziko postihnutia parametrií. V retrospektívnej štúdii pri týchto nádoroch s negatívnou SLN nebola identifikovaná progresia do parametrií. Pre takéto pacientky je k dispozícii liečebný protokol LAP II. Pozostáva z laparoskopickej identifikácie sentinelovej uzliny a exstirpácie lymfatických kanálov z parametria. Pri perioperačnej negatívite pokračujeme v laparoskopicky asistovanej hysterektómii. Ak sa však perioperačne biopticky zistí pozitívnosť sentinelovej uzliny, konvertuje sa celý výkon na otvorenú radikálnu hysterektómiu typu C2. Tento protokol je pre pacientky s negatívnymi sentinelovými uzlinami menej zaťažujúci a vyznačuje sa miernejšou pooperačnou morbiditou. Pilotná štúdia pozostávala zo súboru 60 pacientok. 5 pacientok (8,3 %) malo pozitívne SLN a boli v súlade s protokolom konvertované na radikálnu hysterektómiu. 2 pacientky mali falošne negatívnu perioperačnú biopsiu SLN, pričom sa jednalo o mikrometastázy a ďalšie uzliny už boli negatívne. Aktuálne sa pripravuje súbor viac ako 100 pacientok s liečebným protokolom LAP II. Dostupné údaje zatiaľ ukazujú, že v takto definovanej skupine je liečebný onkologický efekt porovnateľný s klasickým prístupom, respektíve že sa v súbore týchto pacientok nevyskytla žiadna recidíva.

Stav spádových uzlín a sentinelovej uzliny je pri väčšine solídnych nádorov považovaný za zásadný prognostický faktor. Hlavným prínosom identifikácie sentinelovej uzliny pri karcinóme krčka maternice je možnosť vynechať pri chirurgickom výkone kompletne lymfadenektómiu u pacientok bez lymfatických metastáz, keďže kompletná lymfadenektómia so sebou prináša vysoké riziko morbidity. Zatiaľ však detekcia sentinelových uzlín pri karcinóme krčka maternice ešte nespĺňa podmienky na zaradenie do rutínnej medicínskej praxe.