

Detekce sentinelové uzliny u karcinomu endometria

MUDr. Petr Valha^{1,2}, doc. MUDr. Eduard Kučera, CSc.², MUDr. Petr Sák, Ph.D.¹

¹Nemocnice České Budějovice a. s.

²3. lékařská fakulta Karlovy Univerzity v Praze

Detekce sentinelové uzliny, původně vyvinutá pro maligní melanom, se postupně rozšířila do celé oblasti onkochirurgie. Standardní metodou se stala u melanomu, v gynekologii u karcinomu prsu, karcinomu vulvy a karcinomu cervixu. První zpráva o biopsii sentinelové uzliny u karcinomu endometria je z roku 1996 – Burke, o 3 roky dříve než u karcinomu cervixu (1). První laparoskopická lymfadenektomie byla provedena v roce 1989 Dargentem u karcinomu cervixu (2).

Klíčová slova: karcinom endometria, sentinelová uzlina, mapování lymfatických uzlin.

Detection of sentinel nodes in endometrial carcinoma

Detection of sentinel nodes, originally developed for malignant melanoma, has gradually spread throughout the oncological surgery. It became a standard method for melanoma, breast cancer, carcinoma of the cervix and vulva. The first report of the sentinel lymph node biopsy in endometrial carcinoma is 1996 – Burke, 3 years earlier than cervical carcinoma (1). The first laparoscopic lymphadenectomy was performed in 1989 for cancer of the cervix – Dargent (2).

Key words: endometrial cancer, sentinel lymph node, lymphatic mapping.

Endoskopie 2011; 20(2): 54–56

Úvod do problematiky

Karcinom endometria je nejčastějším gynekologickým karcinomem u žen s incidencí v ČR 32/100 000 (3). Rostoucí počet tohoto onemocnění je též asociován s nárůstem obezity v populaci a s hyperestrogenizací prostředí a je přezdíván karcinomem vyspělého světa. Mezi další rizikové faktory patří diabetes mellitus, pozdní menopauza, nulliparita, ovariální poruchy s následnou estrogenovou dysbalancí, imunosuprese. Jedná se o maligní tumor typický pro období mezi 50.–65. rokem. Ženy ve věku do 40 let jsou postiženy pouze ve 4–5 %.

Endometroidní karcinom představuje 96–98 % všech nádorů postihujících tělo děložní. Výhodou je, že je většinou zachycen v časném stadiu a má dobrou prognózu. V časném stadiu se pětileté přežití pohybuje kolem 97 % (4).

Prognostickým faktorem u karcinomu endometria je staging, což znamená histologický typ, hloubka myometrální invaze, velikost nádoru, lymfo-vaskulární invaze, invaze endocervikálního stromatu a věk pacienta.

Asi 75 % pacientů s onemocněním je ve stadiu I a lze je rozdělit do tří kategorií s určením rizika relapsu onemocnění a délky přežití (zde uvedeno ve staré FIGO klasifikaci): I. nízké riziko – Ia/Ib, grade 1, 2, II. střední riziko – Ic, grade 1, 2, Ia/Ib grade 3, III. vysoké riziko – Ic grade 3 viz tabulka 1 – porovnání stará versus nová FIGO klasifikace. Od roku 1988 FIGO určilo jako zlatý

chirurgický standard léčby u pacientek s karcinomem endometria odstranění dělohy, adnex, laváž a ve vybraných případech zvýšeného rizika i pánevní a paraaortální lymfadenektomii. Postižení pánevního uzlinového aparátu ve stadiu I je do 10 %. Problémem je, že až 30 % pacientek v tomto stadiu má též postižení paraaortálních uzlin (5). Z jiných literárních pramenů vyplývá při Ic grade 3 postižení pánevních uzlin ve 34 % a paraaortální uzliny v 23 %. Z toho plyne, že u 66 % pacientek se postrádá benefit spojený se systematickou lymfadenektomií (6, 7).

Vzhledem k typickému habitu pacientek (vysoké BMI, polymorbidita) je kompletní radikální výkon často technicky nemožný, a proto v posledním desetiletí s rozvojem konceptu chirurgie šité na míru svítá naděje na snížení radikality operací a tím pádem snížení morbidit pacientek. Laparoskopický přístup u těchto žen je výhodný. Jde především o eliminaci komplikací spojených s provedením dolní střední laparotomie a následných komplikací ve smyslu krevních ztrát, pooperační imobility, sekundárního hojení rány, pooperační dehiscence a vzniku kýly v jizvě (8). Srovnávací studie v operační technice laparotomická versus laparoskopická lymfadenektomie udávají podobná čísla v zisku počtu odstraněných uzlin, operační čas je ve prospěch laparotomického přístupu, avšak laparoskopický přístup se v celkovém kontextu zdá výhodnějším z hlediska pooperačních morbidit, délky

hospitalizace atd. (9). Zajímavá je práce italských autorů (Mais), kde srovnávají zisk sentinelových uzlin laparoskopickým versus laparotomickým přístupem při aplikaci Patent – Blau do cervixu. Výsledky jednoznačně vycházejí pozitivně pro laparoskopický přístup, kdy detection rate u laparoskopie je 82 % a u laparotomie 41 % (10).

Problematika techniky detekce sentinelové uzliny

Sentinelová uzlina je značena v zásadě dvěma způsoby, a to barvením lyfotropní látkou, nebo pomocí radiokoloidu, případně oběma metodami současně. V Evropě se nejčastěji používá Patent blau, což je trifenylní metan. Byly také vyzkoušeny i jiné preparáty jako např. methylenová modř, indigokarmin. Pro různé nepříznivé účinky se nerozšířily. Patent blau je po peritumorální aplikaci odváděn lymfatickým systémem dané oblasti. Preparát se v 50 % váže na albumin intersticiálního prostoru, který je vychytáván lymfou a tím dochází k procesu zobrazení lymfatických cest a uzlin. Do 30 minut je absorbována jedna třetina látky. Dále je transportována do žil a způsobuje cyanotickou barvu pacienta. Asi v 10 % se vylučuje nezměněna močí. Metoda barvením je levnější, ale je zde delší „learning curve“ v technice aplikace a registruje se větší počet falešně negativních uzlin.

Druhý způsob detekce je pomocí radiokoloidu. Nosič radiofarmaka je fagocytován mak-

Tabulka 1. Karcinom endometria – klasifikace

STAGING KARCINOMU ENDOMETRIA – STARÁ x NOVÁ KLASIFIKACE FIGO		
FIGO I	IA Tumor limitovaný na endometrium IB Invaze do myometria < 50% IC Invaze do myometria > 50%	I A Tumor omezen na endometrium nebo postihuje <1/2 myometria I B Tumor postihuje > 1/2 myometria, nebo i postižení endocervikálních žlázek
FIGO II	II A Prorůstání tumoru do endocervikálních žláz II B Invaze do stromatu cervixu	II Stromální invaze cervixu, ale nešíří se mimo dělohu
FIGO III	III A Tumor prorůstá na serózu nebo adnexa či pozitivní peritoneální cytologie III B Tumor prorůstá do pochvy III C Metastázy v malé pánvi nebo v paraaortálních uzlinách	III A Tumor prorůstá na serózu nebo adnexa (přímé šíření či metastázy) III B Tumor prorůstá do pochvy a/nebo do parametrií (přímé šíření či metastázy) III C1 Postiženy pánevní uzliny III C2 Postiženy paraaortální uzliny s nebo bez postižení pánevních uzlin
FIGO IV	IV A Invaze nádoru do močového měchýře nebo na serózu střeva IV B Vzdálené metastázy	IV A Invaze nádoru do močového měchýře nebo sliznice střeva IV B Vzdálené metastázy

rofágy a transportován do uzliny. Biokinetika je závislá na velikosti částic. Absorpce velkých částic je pomalejší stejně jako transport a menší vychytávání může způsobit selhání metody. Menší částice jsou rychleji vychytávány a transportovány, ale hrozí průnik uzlinou do uzlin následujících. Dochází tak k exstirpaci i nonsentinelových uzlin. V počátečních studiích byly používány částice od 10 do 200 nm. V Evropě je často využíván Nanocoll 99mTc-colloidal albumin.

Dávka radiofarmaka je také předmětem neustálé diskuze a kolísá od 7 do 370 MBq. Do protokolů detekce sentinelové uzliny u karcinomu endometria mnoho pracovišť řadí i lymfoscintigrafii, jejíž přínos spočívá v nápovědě v jaké oblasti se zaměřit na pátrání sentinelové uzliny pomocí gama kamery. Negativní nález při lymfoscintigrafii však nevylučuje detekci uzlin při chirurgickém výkonu. Čas operačního výkonu od doby aplikace radiokoloidu se liší podle pracovišť a jimi používaných aplikačních protokolů.

Nejpoužívanější protokoly pro aplikaci radiofarmaka či Patent Blau jsou za prvé pomocí hysteroskopie s peritumorózní aplikací detekční látky. Druhým způsobem je aplikace látky do těla děložního subserózně, a to laparoskopicky, laparotomicky či pomocí vaginálního ultrazvuku s cíleným navedením aplikační jehly. Třetí technikou je instilace detekční látky do oblasti děložního cervixu. Optimalizace přístupu k aplikaci detekčních látek je stále tématem studií, bohužel zatím z nich jasně nevyplyvá ideální metoda (11–27). Dosud bylo na toto téma publikováno 19 studií. Obecným závěrem je, že nejlepší detection rate je dosažen v kombinaci aplikace jak Patent Blau, tak radiokoloidu. Každá z technik má své limitace, kdy například hysteroskopická aplikace

je zpochybňována pro možný tzv. peritoneal seeding (rozsev maligních buněk vejcovody) při zvýšení intrauteriního tlaku a také proto, že vizualizace tumoru může být ztížena v důsledku předchozí diagnostiky, například kyretáže, kdy tumor již byl částečně odstraněn.

Subserózní aplikace do těla děložního podléhá kritice pro komplikovanou lymfatickou drenáž děložního těla. Tato technika postrádá cílenou aplikaci peritumorózně, což mnoho autorů považuje za zásadní pro přesnost detekce. Drenáž děložního těla je ovlivněna faktory, jako je například přítomnost adenomyózy, myomatózy, kalcifikací, anatomických odchylek těla děložního nebo provedených výkonů na děloze. Myometrální aplikace detekčních látek vede k rychlému odtoku látky do jater a sleziny.

Cervix a jeho lymfatická drenáž je odlišná od těla děložního. To se týká zejména v detekci paraaortálních uzlin. Proto se používají kombinace hluboké cervikální aplikace s aplikací do těla děložního subserózně (16).

K optimalizací vyšetření uzlin se uplatňují techniky, které zvyšují rychlost a přesnost detekce postižené uzliny, např. histopatologický ultrastaging, imunohistochemie nebo PCR testy (21, 22).

Závěr

Detekce sentinelové uzliny se jeví jako perspektivní metoda k optimalizaci operačních výkonů u pacientek s endometroidním karcinomem. Problémem zůstává stále malý počet validních studií, ze kterých by vyplývala standardizace postupů v detekci sentinelové uzliny a zavedení zlatého operačního standardu. Většina autorů se zabývá jednou z výše zmíněných technik detekce. Důležitým krokem bude najít

optimální aplikační protokol, optimalizaci přístupu k aplikaci detekční látky a ideální velikost částic radiofarmaka. Benefit u pacientek, které ve velké většině spadají do kategorie obtížně operovatelných s možnými riziky operačních a pooperačních morbidit, je nezpochybnitelný. Detekce sentinelové uzliny spolu v kombinaci s laparoskopickým operačním přístupem plně spadá do spektra operativy 21. století.

Literatura

- Burke TW, Levenback C, Tornos C, Morris M, Wharton JT, Berel. Intraabdominal lymphatic mapping to direct selective paraaortic lymphadenectomy in women with high-risk endometrial cancer: result of pilot study. *Gynecol Oncol* 1996; 62(2): 169–173.
- Dargent D, Salvat J. Envahissement ganglionnaire pelvien: place de la pelviscopie retroperitoneale. Medsi, McGraw-Hill, Paris 1989.
- Cibula D, Petruželka L, et al. *Onkogynekologie*, Grada Publishing, a. s., 2009.
- Ries YJ, Gloeckler LA, LAG, Keel GE, Eisner MP, LinYD, Horner MJ, editors. SEER survival monograph: cancer survival among adults: U.S. SEER program, 1988–2001, patient and tumor characteristics. Bethesda, MD: 2007.
- Feranec R, Otevrel P, Frgala T, et al. Lymphatic Mapping and Sentinel Lymph Node Biopsy in Patient with Endometrial Cancer. *Klin Onkol* 2007; 20(2): 199–204. Review Czech.
- Hacker NF. Surgery for gynaecological cancer: results since the introduction of radical operations. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1990 Feb; 30(1): 24–28.
- Berek JS, Hacker NF, Hatch KD, Young RC. Uterine corpus and cervical cancer *Curr Probl Cancer* 1988; 12(2): 61–131.
- Panici PB, Plotti F, Zullo MA, et al. Pelvic lymphadenectomy for cervical carcinoma: laparotomy extraperitoneal, transperitoneal or laparoscopic approach? A randomized study. *Gynecol Oncol* 2006; 103: 859.
- Walker J, Manel R, Piedmonte M, Schlaerth J, Spirtos N, Spiegel G. Phase III trial of laparoscopy versus laparotomy for surgical resection and comprehensive surgical staging of uterine cancer: a Gynecologic Oncology Group study funded by the National Cancer Institute. *Gynecol Oncol* 2006; 101(Suppl 1): 10.
- Mais V, Peiretti M, Gargiulo T, Parodo G, Cirronis MG, Melis GB. Intraoperative sentinel lymph node detection by vital dye through laparoscopy or laparotomy in early endometrial cancer. *J Surg Oncol* 2010 Apr 1; 101(5): 408–12.
- Robová H, Charvat M, Strnad P, et al. Lymphatic mapping in endometrial cancer: comparison of hysteroscopic and subserosal injection and the distribution of sentinel lymph nodes. *Int J Gynecol Cancer* 2009; 19(3): 391–394.
- Frumovitz M, Bodurka DC, Broaddus RR, et al. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in woman with high-risk endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2007; 104(1): 100–103.
- Dzvincuk P, Pilka R, Kudela M, et al. Sentinel lymph node detection using 99mTc-nanocolloid in endometrial cancer. *Ceska Gynekol* 2006; 71(3): 231–236.
- Raspagliesi F, Ditto A, Kusamura S, et al. Hysteroscopic injection of tracers in sentinel node detection of endometrial cancer: a feasibility study. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191(2): 435–439.
- Holub Z, Jabor A, Lukac J, Kliment L. Laparoscopic detection of sentinel lymph nodes using blue dye in women with cervical and endometrial cancer. *Med Sci Monit*. 2004 Oct; 10(10): CR587–91. Epub 2004 Sep 23.
- Holub Z, Jabor A, Kliment L. Comparison of two procedures for sentinel lymph node detection in patients with endometrial cancer: a pilot study. *Eur J Gynaecol Oncol* 2002; 23: 53.

17. Pelosi E, Arena V, Baudino B, Bellò M, Gargiulo T, Giusti M, Bottero A, Leo L, Armellino F, Palladin D, Bisi G. Preliminary study of sentinel node identification with 99mTc colloid and blue dye in patients with endometrial cancer. *Tumori*. 2002 May-Jun; 88(3): S9–10.
18. Barranger E, Cortez A, Grahek D, Callard P, Uzan S, Darai E. Laparoscopic Sentinel Node Procedure Using a Combination of Patent Blue and Radiocolloid in Women With Endometrial Cancer. *Annals of Surgical Oncology* 11(3): 344–349, DOI: 10.1245/ASO.2004.07.005.
19. Niikura H, Okanuta Ch, Utsunomiya H, Yoshinaga K, Akahira J, Ito K, Yaegashi N. Sentinel lymph node detection in patients with endometrial cancer. *Gynecologic Oncology* 2004; 92(2): 669–674.
20. Pilka R, Kudela M, Koranda P, et al. Possible approaches to sentinel node detection in women with endometrial cancer: pilot study. *Ceska Gynecol* 2001; 66(6): 427–431.
21. Pilka R, Marková I, Dusková M, Procházka M, Tozzi M, Kudela M. Immunohistochemical evaluation and lymph node metastasis in surgically staged endometrial carcinoma. *Eur J Gynaecol Oncol* 2010; 31(5): 530–535.
22. Bézu C, Coutant C, Ballester M, Feron JG, Rouzier R, Uzan S, Darai E. Ultrastaging of lymph node in uterine cancers. *J Exp Clin Cancer Res* 2010; 29: 5.
23. Robison K, Holman LL, Moore RG. Update on sentinel lymph node evaluation in gynecologic malignancies. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2011; 23(1): 8–12.
24. Mais V, Cirronis MG, Piras B, Silveti E, Cossu E, Melis GB. Intraoperative lymphatic mapping techniques for endometrial cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2011; 11(1): 83–93.
25. Huchon C, Bats AS, Achouri A, Lefrère-Belda MA, Buénerd A, Bensaid C, Farragi M, Mathevet P, Lécure F. Sentinel lymph node procedure and uterine cancers. *Gynecol Obstet Fertil* 2010; 38(12): 760–766.
26. Mais V, Peiretti M, Gargiulo T, Parodo G, Cirronis MG, Melis GB. Intraoperative sentinel lymph node detection by vital dye through laparoscopy or laparotomy in early endometrial cancer. *J Surg Oncol* 2010; 101(5): 408–412.
27. Ballester M, Koskas M, Coutant C, Chéreau E, Seror J, Rouzier R, Darai E. Does the use of the 2009 FIGO classification of endometrial cancer impact on indications of the sentinel node biopsy? *EBMC Cancer* 2010; 30(10): 465.
28. Magrina JF. Outcomes of laparoscopic treatment for endometrial cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2005; 17(4): 343–346.
29. Magrina JF. Minimally invasive surgery in gynecologic oncology. *Gynecol Oncol* 2009; 114(Suppl 2): S22–23.
30. Magrina JF, Weaver AL. Laparoscopic treatment of endometrial cancer: five-year recurrence and survival rates. *Eur J Gynaecol Oncol* 2004; 25(4): 439–441.
31. Magrina JF, Mutone NF, Weaver AL, Magtibay PM, Fowler RS, Cornella JL. Laparoscopic lymphadenectomy and vaginal or laparoscopic hysterectomy with bilateral salpingo-oophorectomy for endometrial cancer: morbidity and survival. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181(2): 376–381.

MUDr. Petr Valha

Nemocnice České Budějovice a. s.
B. Němcové 528
370 01 České Budějovice
petrvalha@seznam.cz

