

Ο φρουρός λεμφαδένας στη Γυναικολογική Ογκολογία. Ανασκόπηση της βιβλιογραφίας

Ιωάννης Καλογιαννίδης, Παναγιώτης Ξηρομερίτης, Ιωάννης Πράπας, Νικόλαος Πράπας

Τμήμα Γυναικολογικής Ογκολογίας και Ενδοσκόπησης, ΙΑΚΕΝΤΡΟ Προηγμένο Ιατρικό Κέντρο, Θεσσαλονίκη

Αλληλογραφία: Ιωάννης Α. Καλογιαννίδης
Αλ. Σβώλου 4, 54622 Θεσσαλονίκη
Τηλ.: +30 2310 242450
Fax: +30 2310 310416
e-mail: kalogiannidis@mailbox.gr

Περίληψη

Η λεμφαδενεκτομία συμβάλλει στην ορθότερη σταδιοποίηση και θεραπευτική προσέγγιση των ασθενών με γυναικολογικό καρκίνο, η οποία όμως δεν είναι άμοιρη επιπλοκών. Η αναζήτηση και αφαίρεση του φρουρού λεμφαδένα (ΦΛ), του πρώτου δηλαδή λεμφαδένα ο οποίος διηθείται από την πρωτοπαθή εστία, δίνει τη δυνατότητα να εντοπισθούν οι ασθενείς που θα ωφεληθούν από την εφαρμογή της λεμφαδενεκτομίας στις περιπτώσεις όπου θα διαγνωσθεί θετικός ΦΛ, και να αποφευχθεί στις περιπτώσεις που θα διαγνωσθεί αρνητικός ΦΛ, μειώνοντας έτσι τη νοσηρότητα.

Στον καρκίνο του αιδοίου, τα υψηλά ποσοστά ανίχνευσης του ΦΛ, καθώς και το ιδιαίτερα χαμηλό ποσοστό των ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων θεωρούνται ικανοποιητικά ώστε ο ΦΛ να αποτελέσει στο μέλλον μέρος της κλινικής πρακτικής σε ασθενείς με καρκίνο του αιδοίου σε αρχικά στάδια (FIGO stage I-II). Αντίθετα, στον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας λόγω του σχετικά υψηλού ποσοστού των ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων του ΦΛ και με συνέπεια την απουσία συμπληρωματικής ακτινοθεραπείας, αυξάνουν τον κίνδυνο υποθεραπείας και καθιστούν τη μέθοδο ανεπαρκή. Η περιορισμένη χρήση του ΦΛ στον καρκίνο του ενδομητρίου και των ωθηκών μέχρι σήμερα δεν επιτρέπει την εξαγωγή συμπερασμάτων.

Τα αποτελέσματα τυχαιοποιημένων μελετών κρίνονται απαραίτητα για να βεβαιώσουν ή να απορρίψουν τις υπάρχουσες γνώσεις μας. Μέχρι τότε η εξατομίκευση θα πρέπει να αποτελεί τη «χρυσή σταθερά» της εφαρμογής του ΦΛ στη γυναικολογική ογκολογία.

Λέξεις κλειδιά: φρουρός λεμφαδένας, καρκίνος αιδοίου, τραχήλου, ενδομητρίου, ωθηκών

Εισαγωγή

Η λεμφαγγειακή οδός αποτελεί τη συνηθέστερη οδό μετάστασης του γυναικολογικού καρκίνου. Η ανεύρεση διηθημένων λεμφαδένων στη γυναικολογική ογκολογία είναι μείζονος σημασίας για τον ορθό σχεδιασμό της θεραπείας (χειρουργικής και συμπληρωματικής) και την εξέλιξη της νόσου. Σύμφωνα με τη σταδιοποίηση του γυναικολογικού καρκίνου της International Federation of Gynaecology and Obstetrics (FIGO), οι λεμφαδενικές μεταστάσεις λαμβάνονται υπ' όψιν και μεταβάλλουν σημαντικά το στάδιο της νόσου στο γυναικολογικό καρκίνο. Αυτός ήταν και ο λόγος που η FIGO, σε ό,τι αφορά τον καρκίνο του ενδομητρίου τροποποίησε την κλινική σταδιοποίηση του 1971 (FIGO, 1971), στη χειρουργική του 1988 (FIGO, 1988) αφού η παλαιότερη υποεκτιμούσε το στάδιο της νόσου. Στον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, παρά το γεγονός ότι η κλινική σταδιοποίηση της FIGO του 1994 δεν συμπεριλαμβάνει το λεμφαδενικό status, η σημασία των λεμφαδενικών μεταστάσεων αποτελεί ισχυρό προγνωστικό παράγοντα και δείκτη υποτροπής της νόσου, έτσι ώστε τα τελευταία χρόνια να γίνεται όλο και περισσότερο επιτακτική η ανάγκη της χειρουργικής σταδιοποίησης και εκτίμησης των λεμφαδένων (Vergote et al., 2002; Kohler et al., 2003). Από τα παραπάνω γίνεται σαφές ότι η λεμφαδενεκτομία αποτελεί αναπόσπαστο μέρος της χειρουργικής σταδιοποίησης στη γυναικολογική ογκολογία με χαρακτηριστικά διαγνωστικό και θεραπευτικό (Creasman et al., 1987; Kilgore et al., 1995). Παρόλα αυτά η άποψη αυτή αποτελεί σημείο αντιπαράθεσης μεταξύ των ερευνητών αφού ορισμένοι αμφισβητούν την αναγκαιότητα της λεμφαδενεκτομίας σε ομάδες χαμηλού κινδύνου για περιτοναϊκή διασπορά της νόσου και τη θεωρούν επέμβαση υψηλής νοσηρότητας (Bellinson et al., 1992; Ball, 1996). Στον αντίποδα αυτών άλλοι ερευνητές θεωρούν επιβεβλημένη την καθολική εφαρμογή της, τονίζοντας τη θεραπευτική αξία της αμφισβητώντας τη νοσηρότητα που προκύπτει από αυτήν, όταν εφαρμόζεται σε ογκολογικά κέντρα από εξειδικευμένο προσωπικό (Giannice et al., 2001; Stehman et al., 1992).

Ο φρουρός λεμφαδένας (ΦΛ) (sentinel lymph node-SLN), αποτελεί τον πρώτο λεμφαδένα ο οποίος διηθείται από τον πρωτοπαθή όγκο διά της λεμφαγγειακής οδού και άρα ο πρώτος λεμφαδένας στον οποίο η νόσος μεθίσταται. Η ανεύρεση αρνητικού φρουρού λεμφαδένα σχεδόν αποκλείει την ανεύρεση περιοχικών λεμφαδενικών μεταστάσεων,

ενώ η θετική ανίχνευσή του προδικάζει την ανεύρεση μεταστατικής νόσου και σε άλλους περιοχικούς ή και απομακρυσμένους λεμφαδένες. Στη δεύτερη περίπτωση η εφαρμογή της συστηματικής λεμφαδενεκτομίας είναι επιβεβλημένη. Η αναζήτηση του ΦΛ αποσκοπεί στον εντοπισμό της συγκεκριμένης ομάδας ασθενών που θα ωφεληθεί από τη λεμφαδενεκτομία (θετικός ΦΛ), και στη μείωση της νοσηρότητας που προκύπτει από τη μη εφαρμογή της σε περιπτώσεις αρνητικού ΦΛ. Δημοσιευμένες μελέτες οι οποίες χρησιμοποίησαν απεικονιστικές μεθόδους (CT, MRI, PET-scan) για τον εντοπισμό λεμφαδενικών μεταστάσεων, βελτίωσαν σημαντικά τη διαγνωστική προσέγγιση των γυναικολογικών ογκολογικών ασθενών, χωρίς όμως να δώσουν ικανοποιητικά αποτελέσματα σε ό,τι αφορά την ευαισθησία και την ειδικότητα (sensitivity & sensibility) των παραπάνω μεθόδων (Kokka et al., 2003; Selman et al., 2005).

Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι η παρουσίαση της εμπειρίας και οι προοπτικές από την εφαρμογή του φρουρού λεμφαδένα στη γυναικολογική ογκολογία, όπως αυτή προκύπτει από τα δεδομένα της τρέχουσας βιβλιογραφίας.

Ιστορική αναδρομή

Η χρήση του ΦΛ στην ογκολογία αρχίζει με τον Cabanas το 1977, ο οποίος χρησιμοποίησε το φρουρό λεμφαδένα στη θεραπεία του καρκίνου του πέους (Cabanas, 1977). Η χαρτογράφηση του ΦΛ με τη χρήση του μπλε του μεθυλενίου (methylene blue) επιτεύχθηκε το 1992 σε κακόηθες μελάνωμα (Morton et al., 1992), ενώ ένα χρόνο αργότερα έγινε η ανίχνευση του ΦΛ με ειδικό ανιχνευτή (gamma-detection probe), μετά από έγχυση στον όγκο ραδιενεργού φαρμάκου (technetium-99m) (Alex and Krag, 1993). Αργότερα δημοσιεύονται οι πρώτες ανακοινώσεις από την εφαρμογή του ΦΛ στον καρκίνο του μαστού από τους Giuliano και συν. (Giuliano et al., 1994), ενώ σχεδόν ταυτόχρονα αρχίζει η εφαρμογή του ΦΛ και στη γυναικολογική ογκολογία. Έκτοτε ακολούθησε σειρά μελετών με ιδιαίτερη έμφαση στον καρκίνο του αιδοίου και του τραχήλου, χρησιμοποιώντας διάφορες τεχνικές, ενώ η εμπειρία από την εφαρμογή του στον καρκίνο του ενδομητρίου, του κόλπου και των ωοθηκών είναι περιορισμένη.

Τεχνικές ανίχνευσης του φρουρού λεμφαδένα (ΦΛ)

Η ανίχνευση του ΦΛ γίνεται με τρεις κυρίως μεθόδους:

- α) έγχυση χρωστικής ουσίας (blue dye)
- β) έγχυση ραδιοϊσοτόπου (technetium-99m)
- γ) συνδυασμό των δύο παραπάνω τεχνικών (blue dye & technetium-99m)

Οι βασικές χρωστικές ουσίες που χρησιμοποιούνται για την ανίχνευση του ΦΛ είναι το isosulfan blue, το patent blue-V και το methylene blue. Σε όγκους του αιδοίου και του τραχήλου γίνεται διεγχειρητική έγχυση της χρωστικής περιμετρικά του όγκου στα όρια μεταξύ καρκινικού και φυσιολογικού ιστού. Αντίθετα, στον καρκίνο του ενδομητρίου η περιοχική έγχυση δεν έχει ακόμη καθοριστεί. Η χρωστική ουσία σπάνια προκαλεί αλλεργικές αντιδράσεις (3%) (Kell and Kerin, 2004) και φθάνει στο λεμφαδένα μέσω των λεμφαγγείων σε περίπου 5 λεπτά, ενώ ο μέσος χρόνος χρώσης του φρουρού λεμφαδένα είναι 21 λεπτά (Marnitz et al., 2006).

Τρία νανοσωματίδια χρησιμοποιούνται για την παρασκευή του κολλοειδούς ραδιοϊσοτόπου διαλύματος (technetium-99m) το οποίο εγχέεται για την ανεύρεση του ΦΛ:

- 1) 15-50 nm κολλοειδές θείο
- 2) 5-80 nm κολλοειδής ανθρώπινη λευκωματίνη
- 3) 2-3 nm κολλοειδής ανθρώπινη λευκωματίνη (Atallah et al., 2002).

Έχουν αναφερθεί διάφοροι τρόποι έγχυσης του ραδιοφαρμάκου, πλην όμως η περιμετρική έγχυση στο όγκο είναι αυτή που κυρίως εφαρμόζεται, συνήθως 2 με 4 ώρες προεγχειρητικά όταν χρησιμοποιείται το κολλοειδές θείο ^{99m}Tc , και μία ημέρα προεγχειρητικά εάν χρησιμοποιείται η λευκωματίνη ^{99m}Tc . Η ανίχνευση του ΦΛ γίνεται είτε προεγχειρητικά με λεμφοσπινθηρογράφημα (preoperative lymphoscintigraphy), είτε διεγχειρητικά μέσω ειδικού ανιχνευτή ακτίνων γάμμα (gamma-detection probe). Το χρονικό διάστημα για τη μέγιστη συσσώρευση του διαλύματος στο φρουρό είναι 1.5 ώρα μετά την έγχυση (Kell and Kerin, 2004). Φρουρός λεμφαδένας θεωρείται ο λεμφαδένας που εκπέμπει ex-vivo 10πλάσια ακτινοβολία από την ακτινοβολία που εκπέμπει ο υπόλοιπος ιστός (υπόβαθρο).

Η σημασία των μικρομεταστάσεων και ο ρόλος της σύγχρονης ιστοπαθολογίας

Η ανεύρεση λεμφαδενικών μικρομεταστάσεων

(διηθήσεις μικρότερες των 2 mm), είναι μείζονος σημασίας σε ό,τι αφορά την πρόγνωση ασθενών με γυναικολογικό καρκίνο, γι' αυτό και ο εντοπισμός τους κατά την εφαρμογή του ΦΛ είναι σημαντικός για τον ορθό σχεδιασμό της περαιτέρω θεραπείας. Οι σύγχρονες τεχνικές της ιστοπαθολογίας, όπως αυτής της υπερ-σταδιοποίησης (ultrastaging), συμβάλλει καταλυτικά στην επίτευξη των παραπάνω στόχων. Η υπερ-σταδιοποίηση, δηλαδή η τεχνική των πολλαπλών τομών σε συνδυασμό με την εφαρμογή της ανοσοϊστοχημείας και/ή της αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (PCR), μπορούν να αναδείξουν μικρομεταστάσεις σε ποσοστό μέχρι και 15%, που δεν θα ήταν εφικτό να ανευρεθούν με παραδοσιακές τεχνικές, ενώ παράλληλα μειώνουν σημαντικά το ποσοστό των ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων στην ανίχνευση του ΦΛ (Zervos and Burak, 2002; Taback et al., 2002; Roberts and Cochran, 2003). Στον καρκίνο δε του μαστού η υπερ-σταδιοποίηση συνέβαλε στο διαχωρισμό των μικρομεταστάσεων (pN0) από τις υπο-μικρομεταστάσεις (pN1mi) (βάθος διήθησης από 0.2 mm έως 2 mm και ≤ 0.2 mm αντίστοιχα) (Greene et al., 2002; Schwartz et al., 2002; Weaver, 2003;). Χρειάζονται όμως περαιτέρω μελέτες για να προσδιοριστεί ο ακριβής ρόλος των μικρομεταστάσεων στην πρόγνωση του γυναικολογικού καρκίνου. Μέχρι τότε, οι ασθενείς με μικρομεταστάσεις θα πρέπει να υποβάλλονται σε πλήρη λεμφαδενικό καθαρισμό (Noguchi, 2002).

Καρκίνος αιδοίου

Ο καρκίνος του αιδοίου αποτελεί το 4% του γυναικολογικού καρκίνου, είναι ο τέταρτος σε συχνότητα καρκίνος του γυναικείου γεννητικού συστήματος και η μέση ηλικία εμφάνισης του τα 70 έτη. Ο συνηθέστερος ιστοπαθολογικός τύπος είναι από πλακώδη κύτταρα (squamous cell carcinoma) σε ποσοστό μέχρι και 90% (Hacher, 2000) και ακολουθούν σε συχνότητα το μελάνωμα και το αδενοκαρκίνωμα του αιδοίου. Η συνολική 5ετής επιβίωση στον καρκίνο του αιδοίου θεωρείται καλή αφού ξεπερνάει το 70%. Από τους ισχυρότερους προγνωστικούς παράγοντες και δείκτες υποτροπής της νόσου θεωρούνται τα διηθημένα χειρουργικά χείλη εκτομής του όγκου καθώς και το λεμφαδενικό status (βουβωνικοί και πυελικοί λεμφαδένες). Η ύπαρξη διηθημένων λεμφαδένων συμβάλλει δραματικά στην πρόγνωση των ασθενών αφού η 5ετής επιβίωση ανέρχεται στο 90% των περιπτώσεων με αρνητι-

κούς λεμφαδένες, στο 80% για ένα έως δύο διηθημένους βουβωνικούς λεμφαδένες, ενώ τρεις και πλέον διηθημένοι λεμφαδένες μειώνουν την επιβίωση στο 15% (Hacker, 2000; Beller et al., 2001; Loar, 2007). Η ριζική αιδοιοεκτομία με αμφοτερόπλευρη μηρο-βουβωνική λεμφαδενεκτομία (τεχνική τριών τομών) αποτελούν την επέμβαση εκλογής στην αντιμετώπιση του καρκίνου του αιδοίου για όγκους με βάθος διήθησης >1mm και κεντρική εντόπιση του όγκου (< 1cm από τη μέση γραμμή του αιδοίου) (Hacker, 1996; Hacker, 2000). Παρόλα αυτά στο 70% των ασθενών με νόσο εντοπισμένη στο αιδοίο (FIGO stage I-II), η παραπάνω προσέγγιση αποτελεί υπερθεραπεία αφού η ανεύρεση λεμφαδενικών μεταστάσεων περιορίζεται σε λιγότερο του 25% των περιπτώσεων, ενώ παράλληλα η νοσηρότητα που προκύπτει από την επέμβαση κρίνεται ιδιαίτερα υψηλή (Hacker, 2000). Τις τελευταίες δύο δεκαετίες υπάρχει τάση για λιγότερο εκτεταμένες επεμβάσεις, όπως τοπική ριζική αιδοιοεκτομία και ομόπλευρη λεμφαδενεκτομία για πλευρικούς όγκους, που αποσκοπούν στη μείωση της νοσηρότητας χωρίς όμως παράλληλα να θέτουν σε κίνδυνο την επιβίωση των ασθενών. Η εφαρμογή του ΦΛ στον καρκίνο του αιδοίου αποσκοπεί στον εντοπισμό της ομάδας των ασθενών που θα ωφεληθεί από την εφαρμογή της λεμφαδενεκτομίας. Αντίθετα, η εφαρμογή συντηρητικότερων επεμβάσεων επί αρνητικού ΦΛ, συμβάλλει σημαντικά στη μείωση της νοσηρότητας των παραπάνω ασθενών χωρίς να επηρεάζεται η πρόγνωση.

Η πρώτη αναφορά εφαρμογής του ΦΛ στον καρκίνο του αιδοίου έγινε από τους Levenback et al., το 1994 σε εννέα ασθενείς. Οι ίδιοι ερευνητές αναφέρθηκαν αργότερα σε 52 ασθενείς, χρησιμοποιώντας έγχυση χρωστικής περιμετρικά του όγκου (isosulfan blue dye). Το ποσοστό ανίχνευσης από 66% στην αρχική μελέτη ανήλθε σε 88% στη δεύτερη. Το ποσοστό των ψευδώς αρνητικών λεμφαδένων μειώθηκε μεταξύ των δύο μελετών από 10% σε 5% αντίστοιχα (Levenback et al., 1994; Levenback et al., 2001). Οι διαφορές των αποτελεσμάτων μεταξύ των δύο μελετών αποδόθηκαν στην απαραίτητη καμπύλη εκμάθησης και τη βελτίωση της τεχνικής που είχε να κάνει κυρίως με την αύξηση του όγκου της ενέσιμης χρωστικής από 0.5 σε 2 ml και της μείωσης του χρόνου από την έγχυση έως την ανεύρεση του φρουρού. Στη συνέχεια, οι DeCesare et al., (1997) βελτίωσαν το ποσοστό ανίχνευσης του ΦΛ χρησιμοποιώντας έγχυση ραδιοϊσοτόπου (technetium-99m) και διεγχειρητική ανίχνευση μέσω ειδικού ανιχνευτή (gamma-probe) (DeCesare et

al., 1997), ενώ το 1999 άλλη ερευνητική ομάδα δημοσίευσε ακόμη καλύτερα αποτελέσματα ανίχνευσης και ακρίβειας, χρησιμοποιώντας συνδυασμένη τεχνική (blue patent method & intraoperative lymphoscintigraphy) (Rodier et al., 1999). Έκτοτε υπήρξαν σειρές δημοσιεύσεων οι οποίες αναφέρονται στον Πίνακα 1.

Παράγοντες οι οποίοι μπορούν να επηρεάσουν το ποσοστό ανίχνευσης του ΦΛ και να αυξήσουν το ποσοστό των ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων είναι:

1. Προηγούμενη χειρουργική επέμβαση (απλή τοπική ή ριζική εξαίρεση του όγκου, στο πλαίσιο διάγνωσης ή και θεραπείας της νόσου)
 2. Φλεγμονώδεις όγκοι, μεγάλης διαμέτρου (>4 cm)
 3. Ψηλαφητοί βουβωνικοί λεμφαδένες
 4. Κεντρική εντόπιση του όγκου (< 1 cm από τη μέση γραμμή του αιδοίου), η οποία μειώνει την ευαισθησία του ΦΛ σε σχέση με την πλευρική εντόπιση.
- Χωρίς να υπάρχει ομοφωνία σε ό,τι αφορά τις ενδείξεις εφαρμογής του ΦΛ στον καρκίνο του αιδοίου, οι περισσότεροι συγγραφείς συμφωνούν ότι θα πρέπει να εφαρμόζεται στις παρακάτω περιπτώσεις:

A. Σε όγκους σταδίου I και II κατά FIGO (ουρήθρα, κόλπος, ορθό ελεύθεροι διηθήσεων)

B. Όγκους διαμέτρου < 4 cm

Γ. Βάθος διήθησης > 1 mm

Δ. Μηρο-βουβωνικοί λεμφαδένες ελεύθεροι μεταστάσεων ή απεικονιστικός έλεγχος ο οποίος δεν ανέδειξε λεμφαδενική νόσο

E. Δεν έχει προηγηθεί τοπική εξαίρεση του όγκου

Στον Πίνακα 1. υπάρχουν 21 μελέτες με συνολικά 497 ασθενείς, όπου εφαρμόστηκε η τεχνική του ΦΛ στον καρκίνο του αιδοίου με ακόλουθη μηρό-βουβωνική λεμφαδενεκτομία, για τον έλεγχο της αξιοπιστίας της μεθόδου. Στο σύνολό τους πρόκειται για μελέτες ακολουθίας ή μελέτες ασθενών μαρτύρων (cohort study, case control study) (level of evidence II), ενώ δεν υπάρχουν τυχαίοποιημένες μελέτες (level of evidence I). Στις υπάρχουσες μελέτες, στο 57% εφαρμόστηκε συνδυασμένη τεχνική (blue dye & radioactive probe) για την ανίχνευση του ΦΛ, στο 24% εφαρμόστηκε ραδιενεργός τεχνική μόνο, ενώ στο 19% μόνο έγχυση χρωστικής. Το ποσοστό ανίχνευσης του ΦΛ συνολικά ήταν 96.3% (διακύμανση 75%-100%). Ειδικότερα μετά από συνδυασμένη ή μόνο ραδιενεργό τεχνική το ποσοστό ανίχνευσης ήταν 100% και 98% αντίστοιχα, ενώ μετά από έγχυση blue dye 81% (διακύμανση 75-88%). Στη μελέτη των Moore et al., (2003) όπου

Πίνακας 1. Μελέτες όπου εφαρμόστηκε η τεχνική του φρουρού λεμφαδένα σε ασθενείς με καρκίνο του αιδοίου

Μελέτες	Ασθενείς n	Μέθοδος ανίχνευσης ΦΛ	Ανίχνευση ΦΛ (%)	Θετικός ΦΛη (%)	Ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα n (%)	NPV (%)
DeCesare et al., 1997	10	RP	100	3(30)	0	100
Ansink et al., 1999	51	blue dye	82	7(17)	2(6)	94
Echt et al., 1999	12	blue dye	75	2(22)	0	Δ/Α
Rodier et al., 1999	8†	blue dye+RP	100	1(13)	0	Δ/Α
De Hullu et al., 2000	59	blue dye+RP	100	24(41)	0	100
De Cicco et al., 2000	37	RP	100	8(22)	0	100
Sideri et al., 2000	44	RP	100	13(30)	0	100
Terada et al., 2000	10	blue dye+RP	100	3(30)	0	100
Levenback et al., 2001*	52†	blue dye	88	10(22)	2(6)	94
Molpus et al., 2001	11	blue dye+RP	91	3(30)	0	100
Tavares et al., 2001	15	blue dye+RP	100	3(20)	0	100
Abramova et al., 2002	5†	RP	100	0	0	Δ/Α
De Hullu et al., 2002	9†	blue dye+RP	100	3(33)	0	Δ/Α
Sliutz et al., 2002	26†	blue dye+RP	96	9(36)	0	100
Zambo et al., 2002	10†	blue dye+RP	100	3(30)	0	100
Boran et al., 2003	10	RP	100	4(40)	2(33)	67
Moore et al., 2003	21	blue dye+RP	100	7(33)	0	100
Puig-Tintore et al., 2003	26	blue dye+RP	96	8(32)	0	100
Louis-Sylvestre et al., 2005	17	blue dye+RP	100	7(41)	0	100
Hauspy et al., 2007	41	blue dye+RP	95	18(44)	0	100
Johann et al., 2008	23	RP	100	12(52)	1(2.2)	Δ/Α
ΣΥΝΟΛΟ = 21	497	blue dye = 3 RP = 6 blue dye+RP = 12	96.3	29.4%	2.4%	97.2

* extended trial of Levenback et al., 1995, † συμπεριλαμβάνονται και ασθενείς με μελάνωμα αιδοίου, ΦΛ = φρουρός λεμφαδένας, NPV (negative predictive value) = αρνητική προγνωστική αξία, blue dye = μπλε χρωστική, RP (radioactive probe) = ραδιενεργός ανιχνευτής, Δ/Α = δεν γίνεται αναφορά στη μελέτη.

αναλύθηκαν και οι τρεις μέθοδοι ξεχωριστά, το ποσοστό ανίχνευσης του ΦΛ μετά από χορήγηση μπλε ήταν 38%, μετά από έγχυση ραδιοφαρμάκου 97% και με συνδυασμένη τεχνική 100% (Moore et al., 2003).

Το ποσοστό των ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων στο σύνολο των μελετών ήταν 2.4%, ενώ η αρνητική προγνωστική αξία (NPV) της μεθόδου 97.2%. Τέσσερις από τις 21 μελέτες παρουσίασαν ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα, δύο μετά από έγχυση blue dye (6% και 6% αντίστοιχα) (Ansink et al., 1999; Levenback et al., 2001) και δύο μετά από χορήγηση ραδιοφαρμάκου (33% και 2.2% αντίστοιχα) (Boran et al., 2003; Johann et al., 2008). Στη μία από τις δύο μελέτες που εφαρμόστηκε ραδιενεργός τεχνική το ποσοστό των ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων ήταν ιδιαίτερα υψηλό (33%),

τα αποτελέσματα της οποίας προκύπτουν από ανάλυση 10 ασθενών, από τους οποίους οι έξι με λεμφαδενικές μεταστάσεις (σε δύο ασθενείς ο ΦΛ ήταν ψευδώς αρνητικός) (Boran et al., 2003). Δεν υπήρξαν ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα στις μελέτες όπου εφαρμόστηκε συνδυασμένη τεχνική (Πίνακας 1). Λόγω του υψηλού ποσοστού ανίχνευσης του φρουρού (100%), καθώς και του μηδενικού ποσοστού των ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων που προκύπτουν από την εφαρμογή της, η συνδυασμένη τεχνική κρίνεται ως η καταλληλότερη στον καρκίνο του αιδοίου.

Σε ό,τι αφορά το σύνολο των υποτροπών και την επιβίωση των ασθενών μετά από την εφαρμογή του ΦΛ στον καρκίνο του αιδοίου, τα αποτελέσματα είναι περιορισμένα και προκύπτουν από δύο πρόσφατα δημοσιευμένες μελέτες (2008), με μικρό

χρονο παρακολούθησης (μέσος χρόνος < 35 μήνες). Στις παραπάνω μελέτες εφαρμόστηκε συνδυασμένη τεχνική για την ανίχνευση του φρουρού (blue dye & technetium-99m), και στις περιπτώσεις που ο ΦΛ ανευρέθηκε ελεύθερος μεταστατικής νόσου δεν έγινε λεμφαδενεκτομία. Στην πρώτη έρευνα μελετήθηκαν προοπτικά 36 ασθενείς από τις οποίες 24 σταδίου I (ποσοστό 66%) (Moore et al., 2008). Σε τέσσερις ασθενείς ο ΦΛ ανευρέθηκε θετικός. Ο μέσος χρόνος παρακολούθησης ήταν 29 μήνες, ενώ το ποσοστό υποτροπής στο σύνολο των ασθενών ήταν 6.4%. Το ποσοστό υποτροπής ήταν συγκρίσιμο (7.3%) με αυτό παλαιότερης μελέτης του Gynecologic Oncology Group (GOG protocol 74), όπου εφαρμόστηκε επιφανειακή (superficial) ή εκλεκτική βουβωνική λεμφαδενεκτομία σε 121 ασθενείς για όγκους T1/2, στο πλαίσιο μείωσης της νοσηρότητας από την εφαρμογή συντηρητικών επεμβάσεων. Η παραπάνω ομάδα συγκρίθηκε με αντίστοιχη ομάδα ασθενών (n = 81), όπου αντιμετωπίστηκαν με κλασική μηρο-βουβωνική αμφοτερόπλευρη λεμφαδενεκτομία (GOG protocol 36) της οποίας το ποσοστό βουβωνικών υποτροπών ήταν μηδενικό (Stehman et al., 1992). Το ποσοστό υποτροπής κρίθηκε υψηλό και η επιφανειακή λεμφαδενεκτομία απορρίφθηκε ως χειρουργική προσέγγιση παρά το χαμηλό ποσοστό μετεγχειρητικών επιπλοκών σε σύγκριση με αυτό της ομάδας ελέγχου.

Στη δεύτερη (πολυκεντρική) μελέτη συμπεριλήφθηκαν συνολικά 403 ασθενείς με όγκους T1/2 (< 4εκ), όπου για την ιστολογική εκτίμηση του φρουρού χρησιμοποιήθηκε υπερ-σταδιοποίηση (ultrastaging) (Van der Zee et al., 2008). Μετά από μέσο χρόνο παρακολούθησης 35 μηνών, σε σύνολο 259 ασθενών με εστιακή βλάβη αιδοίου και αρνητικό ΦΛ όπου σύμφωνα με τη μεθοδολογία της μελέτης δεν ακολούθησε λεμφαδενεκτομία, παρατηρήθηκαν συνολικά έξι βουβωνικές υποτροπές, ποσοστό 2.3% (95% CI, 0.6% - 5%), ενώ η 3ετής επιβίωση ήταν 97% (95% CI, 91% - 99%). Το ποσοστό των βουβωνικών υποτροπών της μελέτης των Van der Zee et al., αν και όχι μηδενικό όπως αυτό μετά από κλασική μηρο-βουβωνική λεμφαδενεκτομία (GOG protocol 36), κρίθηκε ιδιαίτερα χαμηλό προβληματίζοντας την ογκολογική κοινότητα σχετικά με την εφαρμογή των ριζικών επεμβάσεων στον καρκίνο του αιδοίου. Σταθμίζοντας επιπλέον το εξαιρετικά χαμηλό ποσοστό μετεγχειρητικών επιπλοκών λεμφοειδήματος και διάσπασης χειρουργικού τραύματος από την εφαρμογή του ΦΛ (1.9% και 11.7% αντίστοιχα), σε σύγκριση με αυτό της κλασικής λεμφαδενεκτομίας (25% και 34% αντί-

στοιχα), η εφαρμογή του ΦΛ στο καρκίνο του αιδοίου σύμφωνα με τα αποτελέσματα της πολυκεντρικής μελέτης των Van der Zee et al., αποτελεί μέθοδο ιδιαίτερα δελεαστική σε επιλεγμένες ομάδες ασθενών με αρχόμενο καρκίνο του αιδοίου (Van der Zee et al., 2008; Levenback, 2008).

Καρκίνος τραχήλου

Στην κλινική κατά FIGO σταδιοποίηση του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας δεν συμπεριλαμβάνεται η εκτίμηση των λεμφαδένων, παρά το ότι αποτελεί έναν από τους ισχυρότερους προγνωστικούς παράγοντες στα αρχικά τουλάχιστον στάδια της νόσου (Tanaka et al., 1984; Delgado et al., 1990; Benedetti-Panici et al., 1996; Di Stefano et al., 2005). Η συστηματική πυελική λεμφαδενεκτομία αποτελεί αναπόσπαστο κομμάτι της χειρουργικής προσπέλασης τόσο για διαγνωστικούς όσο και για θεραπευτικούς λόγους. Στα αρχόμενα στάδια του καρκίνου τραχήλου (FIGO stage Ib-IIa) η πιθανότητα ανεύρεσης διηθημένων πυελικών και παραορθικών λεμφαδένων ανέρχεται περίπου σε 25% και 10% αντίστοιχα (Michel et al., 1998). Συνεπώς, μεγάλο ποσοστό ασθενών χωρίς να ωφελείται από τη συστηματική λεμφαδενεκτομία εκτίθεται στον αυξημένο κίνδυνο των διεγχειρητικών και μετεγχειρητικών επιπλοκών από ριζικές επεμβάσεις όπως: κακώσεις αγγείων και νεύρων, λεμφοκύστες, λεμφοίδημα, συρίγγια, υψηλή νοσηρότητα μετά από συμπληρωματική ακτινοθεραπεία. Η προεγχειρητική ανίχνευση μεταστατικών λεμφαδένων με τη χειρουργική προσπέλαση του οπισθοπεριτοναϊκού χώρου (λαπαροσκοπικά ή λαπαροτομικά), αποσκοπεί στην ορθή επιλογή της περαιτέρω θεραπείας (ριζική υστερεκτομία επί αρνητικών λεμφαδένων, χημειο-ακτινοθεραπεία επί θετικών) και τη μείωση των μετεγχειρητικών επιπλοκών από την εφαρμογή ριζικών επεμβάσεων. Η αναζήτηση του ΦΛ στον καρκίνο τραχήλου της μήτρας αποσκοπεί στην ικανοποίηση των παραπάνω στόχων.

Στον Πίνακα 2, συμπεριλαμβάνονται δημοσιεύσεις σχετικά με την εφαρμογή του ΦΛ στον αρχόμενο καρκίνο του τραχήλου. Όπως και στον καρκίνο του αιδοίου, πρόκειται για μελέτες ακολουθίας και μελέτες ασθενών μαρτύρων (level of evidence II). Συνολικά μελετήθηκαν 840 ασθενείς. Το ποσοστό ανίχνευσης του ΦΛ στο σύνολο των μελετών ήταν 90% (διακύμανση 70% - 100%). Η συνολική αρνητική προγνωστική αξία (NPV) ήταν 97.6%, ενώ το ποσοστό των ψευδώς αρνητικών φρουρών ήταν 3.6%.

Πίνακας 2. Μελέτες όπου εφαρμόστηκε η τεχνική του φρουρού λεμφαδένα σε ασθενείς με καρκίνο του τραχήλου της μήτρας.

Μελέτες	Ασθενείς n	Μέθοδος ανίχνευσης ΦΛ	Ανίχνευση ΦΛ (%)	Θετικός ΦΛn (%)	Ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα n (%)	NPV (%)
O'Boyle et al., 2000	20	blue dye	70	20 (100)	0	100
Malur et al., 2001*	50	blue dye/RP/blue dye+RP	78	6(15)	1 (16.6)	97
Buist et al., 2002	25	blue dye+RP	100	40 (100)	1(6)	94
Levenback et al., 2002	39	blue dye+RP	100	21 (53)	1(3)	97
Rhim et al., 2002	26	blue dye+RP	100	19(73)	1(5)	96
Dargent et al., 2003	70	blue dye	Δ/Α	27(38.5)	0	Δ/Α
Van Dam et al., 2003	25	RP	84	20(80)	0	100
Plante et al., 2003*	70	blue dye/blue dye+RP	94	22(31)	0	100
Barranger et al., 2004	36	blue dye+RP	92	12(33)	0	100
Martinez-Palones et al., 2004	25	blue dye+RP	90	15(60)	0	100
Niikura et al., 2004	20	blue dye+RP	83	22(100)	0	95
Marchiole et al., 2004	29	blue dye	100	28(96)	3(38)	88
Angioli et al., 2005	37	RP	70	16(43)	0	100
Lin et al., 2005	30	RP	100	23(76)	0	100
Silva et al., 2005	56	RP	93	30(53)	0	92
DiStefano et al., 2005	50	blue dye	90	20(40)	1(10)	97
Schwendinger et al., 2006	47	blue dye	83	21(44)	1(10)	97
Wydra et al., 2006	100	blue dye+RP	100	10 (10)	0	100
Hauspy et al., 2007*	39	RP/blue dye+RP	97	8(20)	0	100
Rob et al., 2007*	26	blue dye/RP	100	15(57)	0	100
Kushner et al., 2007	20	blue dye+RP	87	17(85)	0	100
ΣΥΝΟΛΟ = 21	840	blue dye = 8				
	RP = 7					
	blue dye+RP = 11	90,5	58,45%	3,6%	97,6	

*Μελέτες στις οποίες χρησιμοποιήθηκαν διάφορες τεχνικές χωρίς να διαχωρίζονται τα αποτελέσματα μεταξύ τους, ΦΛ = φρουρός λεμφαδένας, NPV (negative predictive value) = αρνητική προγνωστική αξία, blue dye = μπλε χρωστική, RP (radioactive probe) = ραδιενεργός ανιχνευτής, Δ/Α = δεν γίνεται αναφορά στη μελέτη.

Πρόσφατη πολυκεντρική μελέτη με 590 ασθενείς από την AGO (Γερμανική Ένωση Γυναικολόγων Ογκολόγων), έφερε επιπλέον αποτελέσματα που διαφωτίζουν τα μέχρι τώρα δεδομένα σχετικά με τον ΦΛ στον καρκίνο τραχήλου της μήτρας (Altgassen et al., 2008). Σκοπός της μελέτης ήταν η αξιολόγηση της συνδυασμένης τεχνικής του ΦΛ στον καρκίνο του τραχήλου, με έμφαση την ευαισθησία και την αρνητική προγνωστική αξία της μεθόδου σε συνάρτηση με το μέγεθος των υπό μελέτη όγκων. Το συνολικό ποσοστό ανίχνευσης του ΦΛ ήταν 93.5%. Το ποσοστό ευαισθησίας της μεθόδου στο σύνολο των ασθενών ήταν 77.4%, ενώ το αντίστοιχο ποσοστό για όγκους ≤ 2 cm ήταν σημαντικά υψηλότερο (90.9%). Επιπλέον, το ποσοστό αρνητικής προγνωστικής αξίας για όγκους ≤ 2 cm

ήταν 99.1%, ενώ για μεγαλύτερους όγκους 88.5%. Οι κυριότεροι παράγοντες που επηρεάζουν την ανίχνευση του ΦΛ στον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας είναι:

1. Η τεχνική ανίχνευσης του ΦΛ (χρώση, ραδιοϊσότοπο ή συνδυασμός των δύο).
2. Η ποσότητα του διαλύματος που εγχέεται για την ανίχνευση του ΦΛ (ιδανική ποσότητα χρωστικής ή ραδιοϊσοτόπου 4 - 5ml).
3. Το σημείο έγχυσης και ο αριθμός των εγχύσεων. Οι περισσότεροι συγγραφείς αναφέρουν 4 ενδοτραχηλικές εγχύσεις, ενώ η έγχυση στον κοιλιακό θόλο συνδέεται με υψηλότερα ποσοστά αποτυχίας ανίχνευσης.
4. Το μεσοδιάστημα μεταξύ της έγχυσης της χρωστικής και της ανίχνευσης του ΦΛ (20 min - patent

blue & 7 min - isosulfan blue) (Dargent et al., 2000; Levenback et al., 2002).

5. Η προηγηθείσα κωνοειδής εκτομή δεν φαίνεται να επηρεάζει την αντίχνευση του ΦΛ.

Σε ό,τι αφορά την καλύτερη τεχνική σχετικά με την αντίχνευση του ΦΛ στον τραχήλο, πρόσφατη μετα-ανάλυση των Van de Lande et al., (2007) έδειξε ότι ο συνδυασμός των δύο μεθόδων υπερέχει έναντι κάθε μίας χωριστά, με ποσοστό αντίχνευσης 97% και ευαισθησία 92%. Τα αντίστοιχα ποσοστά μετά από εφαρμογή τεχνικής με blue dye ήταν 84% και 81% αντίστοιχα, ενώ μετά από ραδιενεργό τεχνική 88% και 92% αντίστοιχα (Van de Lande et al., 2007). Σχετικά με την ποσότητα έγχυσης χρωστικής ή ραδιοϊσοτόπου, όπως ήδη αναφέρθηκε, ιδανική θεωρείται η ποσότητα των 4 - 5ml, ενώ σε μελέτες όπου χρησιμοποιήθηκε μικρότερη ποσότητα το ποσοστό αποτυχίας αντίχνευσης του ΦΛ ήταν υψηλότερο (Dargent et al., 2000).

Ο μέσος αριθμός των ΦΛ που ανιχνεύθηκε διαφέρει από μελέτη σε μελέτη. Οι Levenback et al., αναφέρουν 3.2 φρουρούς λεμφαδένες κατά μέσο όρο (Levenback et al., 2002), ενώ άλλοι 2.7 (Malur et al., 2001) και 2.1 αντίστοιχα (Kamprath et al., 2000). Τέλος το προεγχειρητικό λεμφοσπινθηρογράφημα (preoperative lymphoscintigraphy) δεν φαίνεται να προσφέρει στην αντίχνευση του ΦΛ, κυρίως εξαιτίας του μικρότερου ποσοστού προεγχειρητικής χαρτογράφησης του φρουρού σε σχέση με αυτό της διεγχειρητικής (Frumovitz et al., 2006).

Καρκίνος ενδομητρίου

Ο καρκίνος του ενδομητρίου αποτελεί το συχνότερο γυναικολογικό καρκίνο στο δυτικό κόσμο. Οι λεμφαδενικές μεταστάσεις, όπως ήδη αναφέρθηκε, αποτελούν έναν από τους ισχυρότερους προγνωστικούς παράγοντες. Το Gynecologic Oncology Group (protocol 33) έδειξε διασπορά της νόσου εκτός σώματος μήτρας σε ποσοστό 22%, μετά από χειρουργική σταδιοποίηση ασθενών κλινικού σταδίου I (Creasman et al., 1987). Η εφαρμογή του ΦΛ και σε αυτή την περίπτωση αποσκοπεί στη μείωση των επιπλοκών που είναι δυνατόν να προκύψουν στην εφαρμογή της λεμφαδενεκτομίας. Η εμπειρία που προκύπτει από αυτή είναι περιορισμένη λόγω του μικρού αριθμού των μελετών. Στην πιλοτική μελέτη των Holub et al. (2002) μελετήθηκε το ποσοστό αντίχνευσης του ΦΛ μετά από υπορογόνια (subserosal myometrium) και τραχηλο-υπορογόνια (cervico-subserosal myometrium) έγχυση χρωστι-

κής (blue-V dye) (Holub et al., 2002). Το ποσοστό αντίχνευσης του ΦΛ ήταν 61.5% και 83.3% αντίστοιχα (διαφορά στατιστικώς μη σημαντική), αν και ο μέσος αριθμός των φρουρών λεμφαδένων που ανιχνεύθηκε ανά ασθενή ήταν σημαντικά υψηλότερος στην τραχηλο-υπορογόνια έγχυση, που θεωρήθηκε και από τους ερευνητές η προτιμότερη οδός χορήγησης. Σε άλλη μελέτη μετά από υστεροσκοπική έγχυση ραδιοϊσοτόπου (technetium-99m) στο ενδομήτριο ασθενών με καρκίνο του ενδομητρίου, το ποσοστό αντίχνευσης του ΦΛ μετά από προεγχειρητικό λεμφοσπινθηρογράφημα και διεγχειρητικά μέσω ανιχνευτή ακτίνων γάμμα ήταν 82%. Στην ίδια μελέτη, για την υποομάδα των ασθενών με βάθος διήθησης μυομητρίου < 1/2, το αντίστοιχο ποσοστό ήταν 95% (Niikura et al., 2004). Χρησιμοποιώντας συνδυασμένη τεχνική (technetium-99m & blue dye) οι Pelosi et al., κατάφεραν να ανιχνεύσουν το 100% των ΦΛ σε 16 ασθενείς με καρκίνο του ενδομητρίου (Pelosi et al., 2003). Σε ανάλογα αποτελέσματα κατέληξε και άλλη μελέτη όπου χρησιμοποιήθηκε συνδυασμένη τεχνική μετά από υστεροσκοπική περιμετρικά του όγκου έγχυση του ραδιοϊσοτόπου και της χρωστικής ουσίας (Maccauro et al., 2005), ενώ σε προηγούμενη μελέτη με ανάλογη έγχυση μόνο ραδιοϊσοτόπου το ποσοστό αντίχνευσης του ΦΛ περιορίστηκε στο 85.7% (Fersis et al., 2004). Από τις μέχρι τώρα αναφορές δεν έχει διευκρινισθεί η καλύτερη οδός χορήγησης. Επιπλέον, η ακριβής λεμφαγγειακή οδός διασποράς σε ασθενείς με καρκίνο του ενδομητρίου δεν έχει πλήρως αποσαφηνισθεί, ενώ σημαντικό είναι το ποσοστό της αιματογενούς διασποράς της νόσου. Τα παραπάνω επιβάλλουν την περαιτέρω έρευνα, ενώ παράλληλα κάνουν δύσκολη την καθιέρωση του ΦΛ στον καρκίνο του ενδομητρίου.

Καρκίνος ωοθηκών

Στον καρκίνο των ωοθηκών, πυελική και παρααορτική λεμφαδενεκτομία είναι σημαντικότερη για τον ακριβή καθορισμό της έκτασης της νόσου, όσο και για την πληρέστερη κυτταρομειωτική επέμβαση, η οποία συμβάλλει καταλυτικά στον περαιτέρω σχεδιασμό της συμπληρωματικής χημειοθεραπείας και αυτής της επιβίωσης των ασθενών (Trimbos et al., 2003). Σε μία μόνο μελέτη εξετάστηκε ο ρόλος του φρουρού λεμφαδένα στον αρχόμενο καρκίνο των ωοθηκών (στάδιο I-II) (Negishi et al., 2004). Από ό,τι όμως φαίνεται, λόγω της ετερογένειας των

ασθενών με καρκίνο των ωοθηκών (μέγεθος όγκου, ρήξη κάψας, εξωφυτικές βλάβες, αμφοτερόπλευρη ανεύρεση όγκων ωοθηκών, εξω-ωοθηκική διασπορά), είναι δύσκολη η γενίκευση της μεθόδου ακόμη και στα φαινομενικά αρχόμενα στάδια της νόσου. Επιπλέον, δεν είναι ακόμη γνωστός ο ακριβής κίνδυνος από την έγχυση χρωστικής ή ραδιοφαρμάκου εντός του ωοθηκικού όγκου κυρίως δε για τις περιπτώσεις με άθικτη κάψα. Περαιτέρω έρευνες αναμένεται να δείξουν αν η εφαρμογή του φρουρού θα είναι εφικτή σε επιλεγμένες ομάδες ασθενών κυρίως σε αρχόμενα στάδια του καρκίνου των ωοθηκών.

Συμπεράσματα

Η λεμφαδενεκτομία στη γυναικολογική ογκολογία έχει χαρακτήρα κυρίως διαγνωστικό και σε μικρότερο βαθμό θεραπευτικό. Πολλές όμως είναι οι περιπτώσεις ασθενών, κυρίως σε αρχόμενα στάδια, όπου το όφελος από την εφαρμογή της λεμφαδενεκτομίας είναι δυσανάλογο των επιπλοκών που μπορεί να προκύψουν από αυτήν. Η εφαρμογή του ΦΛ συμβάλλει αφενός στον εντοπισμό των ασθενών που θα ωφεληθούν από την εφαρμογή της συστηματικής λεμφαδενεκτομίας (θετικός ΦΛ) και αφετέρου στη μείωση της νοσηρότητας στις περιπτώσεις όπου μπορεί να αποφευχθεί (αρνητικός ΦΛ). Ο καρκίνος του αιδοίου είναι μάλλον η περίπτωση στην οποία φαίνεται ότι η τεχνική του φρουρού λεμφαδένα θα αποτελέσει κλινική πρακτική στα επόμενα χρόνια. Η υπάρχουσα εμπειρία είναι αρκετή και τα αποτελέσματα ικανοποιητικά. Τυχαίοποιημένες μελέτες οι οποίες είναι σε εξέλιξη τόσο στις ΗΠΑ (GOG) όσο και στην Ευρώπη (EORTC) αναμένεται να τεκμηριώσουν ή να απορρίψουν τα παραπάνω. Στον καρκίνο του τραχήλου τα σχετικά υψηλά ποσοστά ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων, που προκύπτουν από τις υπάρχουσες μελέτες, κάνουν προς το παρόν δύσκολη την καθιέρωση της μεθόδου στην κλινική πρακτική. Παρόλα αυτά η εξατομίκευση της μεθόδου για όγκους < 2 εκ., σύμφωνα με πολύ πρόσφατες δημοσιεύσεις, όπως επίσης και η καθιέρωση της υπερ-σταδιοποίησης του ΦΛ, αφήνουν ελπίδες για μελλοντική εφαρμογή σε επιλεγμένες ομάδες ασθενών. Επιπλέον, θα πρέπει να τονιστεί ότι σε αντίθεση με τον καρκίνο του μαστού, όπου για τους ασθενείς που θα αντιμετωπισθούν με συντηρητική χειρουργική, η συμπληρωματική ακτινοθεραπεία αποτελεί θεραπευτική σταθερά, μειώνοντας έτσι τον κίνδυνο ανεπαρκούς θερα-

πείας στις περιπτώσεις ψευδώς αρνητικών λεμφαδένων, η ανωτέρω προσέγγιση δεν μπορεί να ισχύσει για τον καρκίνο του αιδοίου και του τραχήλου. Σε ό,τι αφορά τους υπόλοιπους γυναικολογικούς καρκίνους (ενδομητρίου, ωοθηκών) η εμπειρία είναι περιορισμένη και από ό,τι φαίνεται λόγω της ιδιαιτερότητας της διασποράς της νόσου, η καθιέρωση στην κλινική πράξη του ΦΛ είναι μάλλον δύσκολη.

The sentinel lymph node procedure in gynecologic oncology. Review of the literature

I. Kalogiannidis, P. Xiromeritis, Y. Prapas, N. Prapas

Department of Gynecologic Oncology and Endoscopy, "IAKENTRO" Advance Medical Center, Thessaloniki, Greece

Correspondence: I. Kalogiannidis

A. Svolou 4, 54622 Θεσσαλονίκη, Greece

Tel.: +30 2310 242450

Fax: +30 2310 310416

E-mail: kalogiannidis@mailbox.gr

Summary

The lymphadenectomy contributes to the optimal staging and treatment of patients with gynecologic cancer. However, the former approach is not without adverse outcomes. The aim of the sentinel lymph node (SLN) procedure, which is the first node involved by the tumor, is to detect the group of patients with positive SLN, who will benefit from the lymphadenectomy. On the other hand, omitting the lymphadenectomy in case of negative SLN contributes to less surgical morbidity.

The high detection rate and the negative predictive value (NPV), as well as the low percent of false negative SLN in vulvar cancer, according to the current experience, are good enough and it seems that in the future the SLN procedure it will be part of the clinical practice in the management of early stage (FIGO stage I-II) vulvar cancer. The high rate of false negative results of patients with cervical cancer, makes difficult the introduction of SLN in daily practice. The lack of adjuvant radiotherapy in

the cases of false negative SLN, increases the undertreatment risk. Data related with endometrial and ovarian cancer are still weak.

Further randomized trials are needed to confirm or to reject our knowledge. Until then individualization it will be the “gold standard” of the implementation of SLN procedure in gynecologic oncology.

Key words: sentinel lymph node, vulvar cancer, cervical cancer, endometrial cancer, ovarian cancer

Βιβλιογραφία

- Abramova, L., Rarekh, J., Irvin, W.P. Jr. et al. (2002) Sentinel node biopsy in vulvar vaginal melanoma: presentation of six cases and literature review. *Ann. Surg. Oncol.* 9, 840-846.
- Alex, J.C. and Krag, D.N. (1993) Gamma-probe guided localization of lymph nodes. *Surg. Oncol.* 2, 137-143.
- Altgassen, C., Hertel, H., Brandstädt, A. et al. (2008) AGO Study Group. Multicenter validation study of the sentinel lymph node concept in cervical cancer: AGO Study Group. *J. Clin. Oncol.* 26, 2930-2941.
- Angioli, R., Palaia, I., Cipriani, C. et al. (2005) Role of sentinel lymph node biopsy procedure in cervical cancer: a critical point of view. *Gynecol. Oncol.* 96, 504-509.
- Ansink, A.C., Sie-Go, D.M., van der Velden, J. et al. (1999) Identification of sentinel lymph nodes in vulvar carcinoma patients with the aid of a patent blue V injection: a multicenter study. *Cancer* 86, 652-656.
- Atallah, D., Rouzier, R., Camatte, S. et al. (2002) Sentinel lymph nodes in gynaecologic cancers. *Bull. Cancer* 89, 681-688.
- Ball, H.G. (1996) Do we know the best therapy for the early stage endometrial cancer? *Gynecol. Oncol.* 60, 173-175.
- Barranger, E., Cortez, A., Uzan, S. et al. (2004) Value of intraoperative imprint cytology of sentinel nodes in patients with cervical cancer. *Gynecol. Oncol.* 94, 175-180.
- Beller, U., Sideri, M., Maisonneuve, P. et al. (2001) Carcinoma of the vulva. *J. Epidemiol. Biostat.* 6, 153-174.
- Belinson, J.L., Lee, K.R., Badger, G.L. et al. (1992) Clinical stage I adenocarcinoma of the endometrium, analysis of the reoccurrences and the potential benefit of staging lymphadenectomy. *Gynecol. Oncol.* 44, 17-23.
- Benedetti-Panici, P., Maneschi, F., Scambia, G. et al. (1996) Lymphatic spread of cervical cancer: an anatomical and pathological study based on 225 radical hysterectomies with systematic pelvic and aortic lymphadenectomy. *Gynecol. Oncol.* 62, 19-24.
- Buist, M.R., Pijpers, R.J., van Lingen, A. et al. (2003) Laparoscopic detection of sentinel lymph nodes followed by lymph node dissection in patients with early stage cervical cancer. *Gynecol. Oncol.* 90, 290-296.
- Boran, N., Kayikcioglu, F., Kir, M. et al. (2003) Sentinel lymph node procedure in early vulvar cancer [letter]. *Gynecol. Oncol.* 90, 492-493.
- Cabanas, R.M. (1977) An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 39, 456-466.
- Creasman, W.T., Morrow, C., Bundy, B. et al. (1987) Surgical-pathologic spread patterns of endometrial cancer. A Gynecology Oncology Group study. *Cancer* 60, 2035-2041.
- Dargent, D. and Enria, R. (2003) Laparoscopic assessment of the sentinel lymph nodes in early cervical cancer. Technique--preliminary results and future developments. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 48, 305-310.
- Dargent, D., Martin, X. and Mathevet, P. (2000) Laparoscopic assessment of the sentinel lymph node in early stage cervical cancer. *Gynecol. Oncol.* 79, 411-415.
- De Cesare, S.L., Fiorica, J.V., Roberts, W.S. et al. (1997) A pilot study utilizing intraoperative lymphosintigraphy for the identification of sentinel node in vulvar cancer. *Gynecol. Oncol.* 66, 425-428.
- De Cicco, C., Sideri, M., Bartolomei, M. et al. (2000) Sentinel node biopsy in early vulvar cancer. *Br. J. Cancer* 82, 295-299.
- De Hullu, J.A., Hollema, H., Hoekstra, H.J. et al. Vulvar melanoma: is there a role for sentinel node biopsy? *Cancer* 94, 486-491.
- Delgado, G., Bundy, B.N., Zaino, R. et al. (1990) Prospective surgical-pathological study of disease-free interval in patients with stage IB squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol. Oncol.* 38, 352-357.
- Di Stefano, A.B., Acquaviva, G., Garozzo, G. et al. (2005) Lymph node mapping and sentinel node detection in patients with cervical carcinoma: a 2-year experience. *Gynecol. Oncol.* 99, 671-679.
- Echt, M.L., Finan, M.A., Hoffman, M.S. et al. (1999) Detection of sentinel nodes with lymphazurin in cervical, uterine and vulvar malignancies. *South. Med. J.* 92, 204-208.
- Fersis, N., Gruber, I., Relakis, K. et al. (2004) Sentinel node identification and intraoperative lymphatic mapping. First results of a pilot study in patients with endometrial cancer. *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* 25, 339-342.
- Frumovitz, M., Coleman, R.L., Gayed, I.W. et al. (2006) Usefulness of preoperative lymphoscintigraphy in patients who undergo radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy for cervical cancer. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 194, 1186-1193.
- Giannice, R., Susini, T., Ferrandina, G. et al. (2001) Systematic pelvic and aortic lymphadenectomy in elderly gynecologic oncology patients. *Cancer* 92, 2562-2568.
- Giuliano, A.E., Kirgan, D.M., Guenther, J.M. and Morton, D.L. (1994) Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy in breast cancer. *Ann. Surg.* 220, 391-398.
- Greene, F.L., Page, D.L., Fleming, I.D. et al. (2002) *AJCC Cancer Staging Manual*, 6th ed. New York: Springer.
- Hacker, N.F. (2000) Vulvar cancer. In *Practical Gynaecologic Oncology* 3rd edition. Edited by: Berek, J.S. and Hacker, N.F. Williams & Wilkins Baltimore, pp553-596.
- Hacker, N.F. (1996) Vulvar cancer. In: *Novak's Gynecology* 12th edition. Edited by: Berek, J.S. William & Wilkins, New York, pp1231-1249.
- Hauspy, J., Beiner, M., Harley, I. et al. (2007) Sentinel lymph node in vulvar cancer. *Cancer* 110, 1015-1022.

- Hauspy, J., Beiner, M., Harley, I. et al. (2007) Sentinel lymph nodes in early stage cervical cancer. *Gynecol. Oncol.* 105, 285-290.
- Holub, Z., Jabor, A. and Kliment, L. (2002) Comparison of two procedures for sentinel lymph node detection in patients with endometrial cancer: a pilot study. *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* 23, 53-57.
- Johann, S., Klaeser, B., Krause, T. et al. (2008) Comparison of outcome and recurrence-free survival after sentinel lymph node biopsy and lymphadenectomy in vulvar cancer. *Gynecol. Oncol.* (article in press).
- International Federation of Obstetrics and Gynecology. (1971) Classification and staging of malignant tumors in the female pelvis. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 9, 172-180.
- International Federation of Obstetrics and Gynecology. (1989) Annual reports on the results of treatment in gynecologic cancer. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 28, 189-193.
- Kamprath, S., Possover, M. and Schneider, A. (2000) Laparoscopic sentinel lymph node detection in patients with cervical cancer [letter]. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 182, 1648.
- Kell, M.R. and Kerin, M.J. (2004) Sentinel lymph node biopsy. *B.M.J.* 328, 1330-1331.
- Kilgore, L.C., Patridge, E.E., Alvarez, R.D. et al. (1995) Adenocarcinoma of the endometrium. Survival comparison of patients with and without pelvic node sampling. *Gynecol. Oncol.* 56, 29-33.
- Köhler, C., Klemm, P., Schau, A. et al. (2004) Introduction of transperitoneal lymphadenectomy in a gynecologic oncology center: analysis of 650 laparoscopic pelvic and/or paraaortic transperitoneal lymphadenectomies. *Gynecol Oncol.* 95, 52-61.
- Kokka, F., Vorgias, G., Tserkezoglou, A. et al. (2003) Preoperative work-up of early cervical cancer (stages Ib-IIa). *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* 24, 175-177.
- Kushner, D.M., Connor, J.P., Wilson, M.A. (2007) Laparoscopic sentinel lymph node mapping for cervix cancer-a detailed evaluation and time analysis *Gynecol. Oncol.* 106, 507-512.
- Levenback, C. (2008) How safe is sentinel lymph node biopsy in patients with vulvar cancer. *J. Clin. Oncol.* (editorial) 26, 828-829.
- Levenback, C., Coleman, R.L., Burke, T.W. et al. (2002) Lymphatic mapping and sentinel node identification in patients with cervix cancer undergoing radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy. *J. Clin. Oncol.* 20, 688-693.
- Levenback, C., Coleman, R.L., Burke, T.W. et al. (2001) Intraoperative lymphatic mapping and sentinel node identification with blue dye in patients with vulvar cancer. *Gynecol. Oncol.* 83, 276-281.
- Levenback, C., Burke, T.W., Gershenson, D.M. et al. (1994) Intraoperative lymphatic mapping for vulvar cancer. *Obstet. Gynecol.* 84, 163-167.
- Lin, Y.S., Tzeng, C.C., Huang, K.F. et al. (2005) Sentinel node detection with radiocolloid lymphatic mapping in early invasive cervical cancer. *Int. J. Gynecol. Cancer* 15, 273-277.
- Loar, P.V. and Reynolds, R.K. (2007) Sentinel lymph node mapping in gynecologic malignancy. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 99, 69-74.
- Louis-Sylvestre, C., Evangelista, E., Leonard, F. et al. (2005) Sentinel node localization should be interpreted with caution in midline vulvar cancer *Gynecol. Oncol.* 97, 151-154.
- Maccauro, M., Lucignani, G., Aliberti, G. et al. (2005) Sentinel lymph node detection following the hysteroscopic peritumoral injection of 99mTc-labelled albumin nanocolloid in endometrial cancer. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 32, 569-574.
- Malur, S., Krause, N., Kohler, C. et al. (2001) Sentinel lymph node detection in patients with cervical cancer. *Gynecol. Oncol.* 80, 254-257.
- Marchiolè, P., Buénerd, A., Scoazec, J.Y. et al. (2004) Sentinel lymph node biopsy is not accurate in predicting lymph node status for patients with cervical carcinoma. *Cancer* 100, 2154-2159.
- Marnitz, S., Kohler, C., Bongardt, S. et al. (2006) German Association of Gynecologic Oncologists (AGO). Topographic distribution of sentinel lymph nodes in patients with cervical cancer. *Gynecol. Oncol.* 103, 35-44.
- Martinez-Palones, J.M., Gil-Moreno, A., Perez-Benavente, M.A. et al. (2004) Intraoperative sentinel node identification in early stage cervical cancer using a combination of radiolabeled albumin injection and isosulfan blue dye injection. *Gynecol. Oncol.* 92, 845-850.
- Michel, G., Morice, P., Castaigne, D. et al. (1998) Lymphatic spread in stage Ib and II cervical carcinoma: anatomy and surgical implications. *Obstet. Gynecol.* 91, 360-363.
- Molpus, K.L., Kelley, M.C., Jonson, J.E. et al. (2001) Sentinel lymph node detection and microstaging in vulvar carcinoma. *J. Reprod. Med.* 46, 863-869.
- Morton, D.L., Wen, D.R., Wong, J.H. et al. (1992) Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch. Surg.* 127, 392-399.
- Moore, R.G., DePasquale, S.E., Steinhoff, M.M. et al. (2003) Sentinel node identification and the ability to detect metastatic tumor to inguinal lymph nodes in squamous cell cancer of the vulva. *Gynecol. Oncol.* 89, 475-479.
- Moore, R.G., Robison, K., Brown, A.K. et al. (2008) Isolated sentinel lymph node dissection with conservative management in patients with squamous cell carcinoma of the vulva: A prospective trial. *Gynecol. Oncol.* 109, 65-70.
- Negishi, H., Takeda, M., Fujimoto, T. et al. (2004) Lymphatic mapping and sentinel node identification as related to the primary sites of lymph node metastasis in early stage ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* 94, 161-6.
- Niikura, H., Okamura, C., Akahira, J. et al. (2004) Sentinel lymph node detection in early cervical cancer with combination 99mTc phytate and patent blue. *Gynecol. Oncol.* 94, 528-532.
- Niikura, H., Okamura, C., Akahira, J. et al. (2004) Sentinel lymph node detection in patients with endometrial cancer. *Gynecol. Oncol.* 92, 669-674.
- Noguchi, M. (2002) Therapeutic relevance of breast cancer micrometastases in sentinel lymph nodes. *Br. J. Surg.* 89, 1505-1515.
- O'Boyle, J.D., Coleman, R.L., Bernstein, S.G. et al. (2000) Intraoperative lymphatic mapping in cervix cancer patients undergoing radical hysterectomy: A pilot study.

- Gynecol. Oncol. 79, 238-243.
- Pelosi, E., Arena, V., Baudino, B. et al. (2003) Pre-operative lymphatic mapping and intra-operative sentinel lymph node detection in early stage endometrial cancer. Nucl. Med. Commun. 24, 971-975.
- Plante, M., Renaud, M.C., Têtu, B. et al. (2003) Laparoscopic sentinel node mapping in early-stage cervical cancer. Gynecol. Oncol. 91, 494-503.
- Podratz, K.C., Symmonds, R.F., Taylor, W.F. and Williams TJ. (1983) Carcinoma of the vulva: analysis of treatment and survival. Obstet. Gynecol. 61, 63-74.
- Puig-Tintore, L.M., Ordi, J., Vidal-Sicari, S. et al. (2003) Further data on the usefulness of the sentinel node identification and ultrastaging in vulvar squamous cell carcinoma. Gynecol. Oncol. 88, 29-34.
- Rhim, C.C., Park, J.S., Bae, S.N. and Namkoong SE. (2002) Sentinel node biopsy as an indicator for pelvic nodes dissection in early stage cervical cancer. J. Korean. Med. Sci. 17, 507-511.
- Rob, L., Robova, H., Pluta, M. et al. (2007) Further data on sentinel lymph node mapping in vulvar cancer by blue dye and radiocolloid Tc99. Int. J. Gynecol. Cancer 17, 147-153.
- Roberts, A.A. and Cochran, A.J. (2003) Current management of sentinel lymph nodes: perspectives from pathology. Curr. Diag. Pathol. 9, 199-210.
- Rodier, J.F., Janser, J.C., Routiot, T. et al. (1999) Sentinel node biopsy in vulvar malignancies: a preliminary feasibility study. Oncol. Rep. 6, 1249-1252.
- Selman, T.J., Luesley, D.M., Acheson, N. et al. (2005) A systematic review of the accuracy of diagnostic tests for inguinal lymph node status in the vulva cancer. Gynecol. Oncol. 99, 206-214.
- Schwartz, G.F., Giuliano, A.E. and Veronesi, U. (2002) Consensus Conference Committee. Proceedings of the consensus conference on the role of sentinel lymph node biopsy in carcinoma of the breast, April 19-22, 2001, Philadelphia, Pennsylvania. Cancer 94, 2542-2551.
- Schwendinger, V., Müller-Holzner, E., Zeimet, A.G. and Marth, C. (2006) Sentinel node detection with the blue dye technique in early cervical cancer. Eur. J. Gynaecol. Oncol. 27, 359-362.
- Sideri, M., De Cicco, C., Maggioni, A. et al. (2000) Detection of sentinel nodes by lymphoscintigraphy and gamma probe guided surgery in vulvar neoplasia. Tumori 86, 359-363.
- Silva, L.B., Silva-Filho, A.L., Traiman, P. et al. (2005) Sentinel node detection in cervical cancer with (99m)Tc-phytate. Gynecol. Oncol. 97, 588-595.
- Sliutz, G., Reinthaller, A., Lantzsch, T. et al. (2002) Lymphatic mapping of sentinel nodes in early vulvar cancer. Gynecol. Oncol. 84, 449-452.
- Stehman, F.B., Bundy, B.N., Dvoretzky, P.M. et al. (1992) Early stage I carcinoma of the vulva treated with ipsilateral superficial inguinal lymphadenectomy and modified radical hemivulvectomy: A prospective study of the Gynecologic Oncology Group. Obstet. Gynecol. 79, 490-497.
- Taback, B., Hashimoto, K., Kuo, C.T. et al. (2002) Molecular lymphatic mapping of the sentinel lymph node. Am. J. Pathol. 161, 1153-1161.
- Tanaka, Y., Sawada, S. and Murata, T. (1984) Relationship between lymph node metastases and prognosis in patients irradiated postoperatively for carcinoma of the uterine cervix. Acta. Radiol. Oncol. 23, 455-459.
- Tavares, M.G.M., Sapienza, M.T., Galeb, N.A. et al. (2001) The use of 99mTc-phytate for sentinel node mapping in melanoma, breast cancer and vulvar cancer: a study of 100 cases. Eur. J. Nucl. Med. 28, 1579-1604.
- Terada, K.Y., Shimizu, D.M. and Wong, J.H. (2000) Sentinel node dissection and ultrastaging in squamous cell cancer of the vulva. Gynecol. Oncol. 76, 40-44.
- Trimbos, J.B., Vergote, I., Bolis, G. et al. (2003) Adjuvant Chemotherapy and Surgical Staging in Early-Stage Ovarian Carcinoma: European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Adjuvant Chemotherapy in Ovarian Neoplasm Trial. J. Natl. Cancer Inst. 95, 105-112.
- Van Dam, P.A., Hauspy, J., Vanderheyden, T. et al. (2003) Intraoperative sentinel node identification with Technetium-99m-labeled nanocolloid in patients with cancer of the uterine cervix: a feasibility study. Int. J. Gynecol. Cancer. 13, 182-186.
- Van de Lande, J., Torrenge, B., Rajmakers, P. et al. (2007) Sentinel lymph node detection in early stage uterine cervix carcinoma: A systematic review. Gynecol. Oncol. 106, 604-613.
- Van der Zee, A.G., Oonk, M.H., De Hullu, J.A. et al. (2008) Sentinel node dissection is safe in the treatment of early stage vulvar cancer. J. Clin. Oncol. 26, 884-889.
- Vergote, I., Amant, F., Berteloot, P. and Van Gramberen, M. (2002) Laparoscopic lower para-aortic staging lymphadenectomy in stage IB2, II, and III cervical cancer. Int. J. Gynecol. Cancer 12, 22-26.
- Weaver, D.L. (2003) Sentinel lymph nodes and breast carcinoma: which micrometastases are clinically significant? Am. J. Surg. Pathol. 27, 842-845.
- Wydra, D., Sawicki, S., Wojtylak, S. et al. (2006) Sentinel node identification in cervical cancer patients undergoing transperitoneal radical hysterectomy: a study of 100 cases. Int. J. Gynecol. Cancer 16, 649-654.
- Zambo, K., Schimidt, E., Hartman, T. et al. (2002) Preliminary experience with sentinel lymph node detection in cases of vulvar malignancy. Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 29, 1196-1200.
- Zervos, E.E. and Burak, W.E. Jr. (2002) Lymphatic mapping in solid neoplasms: state of the art. Cancer Control., 9, 189-202.