

Janusz Emerich<sup>1</sup>, Dagmara Klasa-Mazurkiewicz<sup>2</sup>,  
Tomasz Milczek<sup>3</sup>, Jacek J. Sznurkowski<sup>3</sup>

Received: 21.10.2010

Accepted: 28.10.2010

Published: 31.12.2010

## Rola węzła wartowniczego w leczeniu raka sromu

Clinical significance of sentinel node in the treatment of vulvar cancer

Роль охранного узла при лечении рака вульвы

<sup>1</sup> Oddział Ginekologii, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Janusza Korczaka w Słupsku

<sup>2</sup> Katedra Perinatologii, Klinika Położnictwa, Gdański Uniwersytet Medyczny. Kierownik: Krzysztof Preis, prof. ndzw. GUMed

<sup>3</sup> Klinika Ginekologii i Ginekologii Onkologicznej, Gdański Uniwersytet Medyczny. Kierownik Kliniki: p.o. dr hab. n. med. Dariusz Wydra

Correspondence to: Oddział Ginekologii, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Janusza Korczaka, ul. Prof. Lotha 26, 76-200 Słupsk

Source of financing: Department own sources

### Streszczenie

W leczeniu raka sromu niezmiennie obowiązuje zasada operacyjnego postępowania. Na podstawie bogatej literatury autorzy wykazali, że rokowanie u chorych na raka sromu uzależnione jest od głębokości inwazji, a także od zajęcia regionalnych węzłów pachwinowo-udowych. Z uwagi na dużą radykalność zabiegów operacyjnych w raku sromu u operowanych kobiet występują wczesne i późne powikłania, które są powodem długiej hospitalizacji, jak również zmian psychoseksualnych czy poczucia okaleczenia. W ostatnich latach zaczęto poszukiwać sposobów ograniczenia radykalności w postępowaniu operacyjnym. Wprowadzenie do ginekologii onkologicznej koncepcji węzła wartownika w leczeniu raka sromu daje nadzieję, że w przyszłości będzie można ograniczyć rozległość zabiegu operacyjnego, czyli zrezygnować z limfadenektomii pachwinowo-udowej, gdyż w tym regionie układu limfatycznego nie zawsze występują zmiany przerzutowe. W pracy przedstawiono sposoby identyfikacji węzła wartownika. Na podstawie cytowanej literatury omawiającej dwa wieloośrodkowe badania obejmujące chore na raka sromu wykazano, że w wybranej grupie pacjentek przy negatywnym węźle wartowniczym można odstąpić od usuwania węzłów pachwinowo-udowych. Z kolei przy stwierdzeniu obecności przerzutów nowotworowych w węzłach wartowniczych obowiązuje zasada usuwania regionalnego układu limfatycznego pachwinowo-udowego bez względu na wielkość zmian przerzutowych (mikro- czy makroskopowych). Jak dotąd odstąpienie od usuwania węzłów chłonnych pachwinowo-udowych w raku sromu możliwe jest przy inwazji podścieliska poniżej 1 mm i wielkości guza mniejszej lub równej 2 cm (FIGO IA1, T1AN0M0).

**Słowa kluczowe:** rak sromu, węzeł wartowniczy, leczenie operacyjne, węzły pachwinowo-udowe, limfadenektomia

### Summary

Surgical treatment still remains the cornerstone of treatment of vulvar cancer. Several large-scale studies indicate that prognosis in vulvar cancer patients depends on depth of infiltration and invasion of regional inguinal-femoral lymph nodes. Due to considerable radicality of surgical procedures in vulvar cancer, women undergoing such procedures experience early and delayed complications, resulting in prolonged hospital stay and psychosexual alterations, stemming from the sense of mutilation. For the past few years, we are witnessing attempts at limiting the extent of surgical resection. Introduction of the concept of sentinel node in the treatment of vulvar cancer to oncologic gynecology will hopefully contribute to reduction of extent of surgical procedures in the future, i.e. refrain from inguinal-femoral lymphadenectomy, as metastatic lesions are not universally present in this part of the lymphatic system. The paper presents techniques enabling identification of a sentinel node. Based on quoted papers reporting on two multicenter studies encompassing patients with vulvar cancer, in a selected group of patients with negative sentinel node, departure from inguinal-femoral lymphadenectomy is justified. Contrariwise, detection of tumor cells in sentinel nodes warrants radical excision of regional inguinal-femoral lymphatic system, independent of the size of metastatic lesions (micro- or macroscopic). To date, departure from inguinal-femoral lymphadenectomy in vulvar cancer is permissible only if stromal invasion does not exceed 1 mm and tumor diameter is less than 2 cm (FIGO IA1, T1AN0M0).

**Key words:** vulvar cancer, sentinel node, surgical treatment, inguinal-femoral nodes, lymphadenectomy

## Содержание

В лечении рака вульвы все еще обзывает правило операционного поведения. На основании многочисленных коллективных работ доказано, что прогнозирование у больных страдающих раком вульвы зависит от глубины инвазии, а также от захвата региональных пахово-бедренных узлов. Принимая во внимание большую радикальность операций при раке вульвы у оперированных женщин появляются как ранние, так и более поздние осложнения, которые являются причиной продолжительного пребывания в больнице, а также психосексуальных изменений, ощущения обезображивания. В последнее время ведутся поиски способа ограничения радикальности при операционном лечении. Введение в онкологическую гинекологию концепции охранного узла при лечении рака вульвы создает надежду, что в будущем можно будет ограничить время проведения операции, иначе говоря отказаться от пахово-бедренной лимфаденектомии, так как в этой области лимфатической системы не всегда появляются метастазные изменения. В работе представлены способы идентификации охранного узла. На основании цитированной литературы касающейся двух центров, в которых проводятся различные исследования включающие больных страдающих раком вульвы доказано, что в избранной группе пациенток при "отрицательном" охранном узле можно отказаться от резекции пахово-бедренных узлов. С другой стороны, при констатации наличия метастаз новообразований в охранных узлах обзывает правило проведения резекции регионального пахово-бедренного лимфатического узла, независимо от величины метастазных изменений (микро- или макроскопических). До сих пор отказ от резекции охранных пахово-бедренных узлов при раке вульвы был возможен при инвазии остова ниже 1 мм и величине опухоли меньше или равной 2 см (FIGO IA1, T1AN0M0).

**Ключевые слова:** рак вульвы, охранный узел, лечение операционное, узлы пахово-бедренные, лимфаденектомия

**W** wiadomo, że leczenie chirurgiczne raka sromu jest metodą z wyboru. Radykalność postępowania chirurgicznego wprowadzonego przez Taussiga i Waya w leczeniu raka sromu jest obciążona znaczną liczbą wczesnych powikłań, takich jak: zakażenie rany, zakrzepowe zapalenie żył, co w sposób znaczący wydłuża hospitalizację. Również nie-obojętne są tak zwane późne powikłania: obrzęk kończyn dolnych, poczucie okaleczenia, zaburzenia psychoseksualne<sup>(1,2)</sup>. W związku z tym w obecnym nowoczesnym leczeniu operacyjnym raka sromu powstał kierunek bardziej ograniczonego postępowania chirurgicznego. Najważniejszym czynnikiem prognostycznym w raku sromu jest potwierdzone histologicznie zajęcie regionalnych węzłów chłonnych.

Metaanaliza dotycząca 1448 chorych na raka sromu wykazała zajęcie węzłów chłonnych u 438 leczonych (30,2%)<sup>(1)</sup>. Berek i Hacker dowiedli, że ilość przerzutów do węzłów chłonnych jest ściśle uzależniona od stopnia klinicznego zaawansowania, jak również od głębokości inwazji nowotworu. Spośród 140 chorych w pierwszym stopniu zaawansowania klinicznego tylko u 15 stwierdzono zmiany przerzutowe w węzłach chłonnych (10,7%). Z kolei w grupie 137 pacjentek w trzecim stopniu zaawansowania klinicznego u 88 chorych zaobserwowano zmiany przerzutowe w węzłach chłonnych (64,2%). Również głębokość inwazji nowotworowej w ognisku pierwotnym decyduje o ilości zajętych węzłów chłonnych. W grupie 163 chorych z głębokością inwazji nowotworu <1 mm u żadnej nie stwierdzono zmian przerzutowych w węzłach chłonnych. Przy inwazji >5 mm odnotowanej u 38 chorych u 13 wykryto zmiany przerzutowe (34,2%). Również w badaniach własnych potwierdzono zależność pomiędzy głębokością naciekania nowotworu a obecnością przerzutów do węzłów chłonnych. Przy inwazji <1 mm nie odnotowano zmian przerzutowych w układzie limfatycznym, natomiast przy głębokości inwazji >10 mm odsetek zajętych węzłów chłonnych wynosił 57%<sup>(2)</sup>. Mimo dużego

**A** ccording to current standards, surgical treatment is the first option in the treatment of vulvar cancer. Extent of the procedure, as proposed for vulvar cancer by Taussig and Way, is burdened with a considerable number of both early and delayed complications, including infection of surgical wound and thrombophlebitis, significantly contributing to prolonged hospital stay. Furthermore, not to depreciate are the so-called delayed complications, including edema of lower extremities, a sense of mutilation and psychosexual disorders<sup>(1,2)</sup>. Therefore, modern approach to surgical treatment of vulvar cancer focuses on a more limited surgical excision. The key prognostic factor in vulvar cancer is histologically confirmed invasion of regional lymph nodes.

A meta-analysis including 1448 patients with vulvar cancer revealed lymph node metastases in 438 patients (30.2%). Berek and Hacker demonstrated that the incidence of lymph node metastases closely correlates with clinical stage and depth of infiltration of primary tumor. At FIGO stage I, lymph node invasion was detected in only 15 out of 140 patients (10.7%). Contrariwise, at FIGO stage III, lymphatic spread was seen in 88 out of 137 patients (64.2%). Depth of invasion of the primary focus determines the number of lymph nodes invaded. With a less than 1 mm invasion depth, none out of 163 patients had lymph node metastases. On the other hand, when depth of invasion exceeded 5 mm, lymphatic spread was seen in 13 out of 38 patients (34.2%). Our own studies confirmed this correlation between depth of infiltration and incidence of lymph node metastases. No lymphatic spread has been documented with less than 1 mm infiltration, while invasion exceeding 10 mm was associated with lymph nodes' invasion in 57% of the cases<sup>(2)</sup>. However, even in late-stage disease and faced with considerable tumor invasion, lymph node metastases are not universally present. In the group of patients undergoing radical lymphadenectomy (excision of both superficial and profound

zaawansowania klinicznego, a także znaczącej głębokości inwazji nowotworowej nie u wszystkich chorych stwierdza się zmiany przerzutowe w obrębie węzłów chłonnych. W grupie chorych poddanych radykalnej limfadenektomii (usunięcie węzłów pachwinowych powierzchownych i głębokich) w materiale prezentowanym przez Hackera i wsp. u 66% chorych nie stwierdzono przerzutów do węzłów chłonnych. W materiale własnym odsetek ten wyniósł 43%. Właśnie dlatego od wielu lat poszukiwana jest w ginekologii onkologicznej metoda oceny stanu układu limfatycznego, która pozwoliłaby na ograniczenie radykalności w postępowaniu chirurgicznym. Bardzo duże nadzieje wiązano z limfografią, która nie przyniosła jednak zadowalających wyników i została całkowicie zarzucona. Od kilku lat w ginekologii operacyjnej ciągle aktualna jest metoda oznaczania węzła wartownika (*sentinel node*). Gould i wsp.<sup>(3)</sup> w 1960 roku jako pierwsi użyli określenia *węzeł wartowniczy* w czasie leczenia operacyjnego raka słoianki. Cabanas<sup>(4)</sup> w 1977 roku wykazał obecność węzła wartowniczego w raku prącia, a Levenback i wsp.<sup>(5)</sup> jako pierwsi w 1995 roku zastosowali jego identyfikację w leczeniu operacyjnym raka sromu.

Węzeł wartowniczy to pierwszy węzeł chłonny na drodze spływu chłonki z miejsca, gdzie znajduje się ognisko procesu nowotworowego. Istnieją także określenia kolejnych węzłów chłonnych – tzw. węzłów powartowniczych, w których również mogą wystąpić przerzuty z ogniska pierwotnego. Według klinicystów w koncepcji węzła wartowniczego muszą być spełnione następujące warunki, aby można było ograniczyć usuwanie węzłów chłonnych w leczeniu operacyjnym nowotworów:

1. przedostawanie się komórek nowotworowych z guza pierwotnego drogą naczyń chłonnych do pierwszego węzła, do którego spływa chłonka;
2. komórki nowotworowe, które przemieściły się do pierwszego węzła chłonnego (węzła wartownika), są w nim zatrzymywane;
3. komórka czy komórki nowotworowe, które znajdują się w pierwszym węźle na drodze spływu chłonki, muszą zachować zdolność podziału, co w efekcie doprowadza do objęcia procesem nowotworowym całego węzła.

Niestety, nie zawsze wymienione warunki są spełnione i czasem dochodzi do wystąpienia tzw. przerzutów skaczących (*skip metastases*), co klinicznie jest określane jako węzły powartownicze, w których również stwierdza się zmiany przerzutowe z ogniska pierwotnego. Zdaniem klinicystów mimo występowania przerzutów skaczących zakłada się, że w węźle wartownika jako pierwszym w danym regionie lokalizować się będą przerzuty nowotworowe, czyli jest on wykładnikiem zajęcia układu limfatycznego przez proces nowotworowy<sup>(6)</sup>. Ciągłe trwają intensywne wieloośrodkowe badania kliniczne w dziedzinie ginekologii onkologicznej mające na celu określenie wartości oznaczania węzła wartownika u chorych na raka sromu, szyjki macicy, raka *endometrium*, a nawet raka jajnika. Identyfikacja węzła wartownika ma być szczególnie przydatna u chorych na raka sromu i raka szyjki macicy, gdzie limfadenektomia jest obowiązującym postępowaniem w leczeniu operacyjnym. Pomimo wielu doniesień klinicznych przedstawiających optymistyczne wyniki identyfikacji węzła wartownika w raku sromu

(inguinal lymph nodes) in the study by Hacker et al., 66% of their patients had no lymph node metastases. In our material, the corresponding rate was 43%. Therefore, since several years oncologists-gynecologists try to find a way of assessing the condition of lymphatic system, enabling a more sparing approach in surgical treatment. Great hopes were associated with lymphography, which did not provide satisfactory results and was entirely abandoned. However, since a few years authorities in the field of surgical oncology work on the concept of “sentinel node”. Gould et al.<sup>(3)</sup> were the first to use this notion in 1960 in connection with surgical treatment of salivary gland tumor. In 1977, Cabanas<sup>(4)</sup> demonstrated the presence of sentinel node in penile cancer. In 1995, Levenback et al.<sup>(5)</sup> were the first to identify sentinel node in surgical treatment of vulvar cancer.

Sentinel node is the first lymph node encountered by lymph draining from the locus of development of tumor. Subsequent nodes are known as “secondary sentinel”, where metastases from primary focus may also develop. In general opinion, the concept of sentinel node requires fulfillment of several prerequisites so as to justify sparing of lymph nodes in surgical treatment of tumors:

1. transition of tumor cells from primary focus by way of lymphatic vessels to the first downstream node draining that area;
2. tumor cells reaching the first downstream lymph node (sentinel node) are arrested there;
3. tumor cell or cells arrested in the sentinel node should maintain their ability to proliferate, resulting in engulfing the entire lymph node by neoplastic process.

Unfortunately, the above-mentioned preconditions are not always fulfilled, sometimes resulting in the so-called “skip-metastases”, which is clinically defined as “secondary sentinel nodes”, where metastases from the original tumor focus may be present too. According to the authorities, in spite of the presence of skip metastases, it is assumed that tumor metastases will be also present in the sentinel node, i.e. the first node draining a particular area, therefore it is a good indicator of lymphatic system invasion by the tumor<sup>(6)</sup>. Intense multicenter clinical trials are underway, attempting to determine the clinical significance of sentinel node study in patients with vulvar cancer, cervical cancer, endometrial cancer and even ovarian cancer. Identification of sentinel node is considered particularly important in the setting of vulvar cancer and cervical cancer, where lymphadenectomy is currently an obligatory component of surgical treatment. In spite of a considerable body of clinical evidence, presenting promising outcomes of identification of sentinel node in vulvar cancer, lymphadenectomy is still routinely performed. In late-stage cases of vulvar cancer, recommended surgical procedure includes radical inguinal lymphadenectomy, as in general opinion invasion of the lymphatic system is the key prognostic factor<sup>(1)</sup>. Identification of sentinel node may be performed using the following techniques:

1. isotope technique (radio-colloid technetium-99m);
2. dye technique (Methylenblau Vitis);
3. combine isotope-dye technique.

A multicenter study published in 2008 included 403 patients with vulvar cancer measuring up to 4 cm, with stromal invasion of

limfadenektomia jest w dalszym ciągu rutynowo wykonywana. W przypadkach zaawansowanych raka sromu nadal obowiązuje chirurgiczne postępowanie – radykalna pachwinowa limfadenektomia, gdyż wiadomo, że zajęcie układu limfatycznego przez proces nowotworowy stanowi najważniejszy czynnik prognostyczny<sup>(1)</sup>. Identyfikację węzła wartownika przeprowadza się za pomocą trzech metod:

1. metody izotopowej (radiokoloid technet 99m);
2. metody barwnikowej (Methylenblau Vitis);
3. metody skojarzonej izotopowo-barwnikowej.

Wieloośrodkowa praca z 2008 roku dotyczyła 403 pacjentek z guzami sromu o średnicy do 4 cm, z naciekiem podścieliska powyżej 1 mm, bez klinicznych podejrzeń obecności przerzutów w węzłach pachwinowych. Leczenie obejmowało radykalne usunięcie guza bez wulwektomii oraz procedurę biopsji węzła wartowniczego, który identyfikowano metodą skojarzoną. W przypadku niestwierdzenia obecności przerzutów w węzle wartowniczym odstępowano od dalszego leczenia. Chore były zakwalifikowane do obserwacji. W razie stwierdzenia obecności przerzutów do węzła wartowniczego wykonywano radykalną pachwinowo-udową limfadenektomię. Przerzuty do węzłów wartowniczych na 623 biopsje węzłów pachwinowych wartowniczych stwierdzono u 127 kobiet (31,5%). Średni czas obserwacji wyniósł 35 miesięcy (od 2 do 87 miesięcy). W grupie 276 pacjentek z negatywnym węzłem wartowniczym u 8 kobiet (2,8%) wystąpiły wznovy w obrębie węzłów pachwinowych. Autorzy powyższej pracy stwierdzili, że niski odsetek wznovy w obrębie węzłów pachwinowych u chorych z rakiem sromu w odpowiednio wyselekcjonowanej grupie chorych potwierdza bezpieczeństwo biopsji węzła wartowniczego przy bardzo istotnym obniżeniu odsetka powikłań pooperacyjnych<sup>(7)</sup>. W drugiej pracy wieloośrodkowej z 2010 roku oceniano przeżycia pacjentek z rakiem sromu z dodatnim węzłem wartowniczym w zależności od rodzaju przerzutów (mikroprzerzuty vs makroprzerzuty). Pięcioletnie przeżycie pacjentek z przerzutami o średnicy >2 mm było krótsze w porównaniu z chorymi z mikroprzerzutami <2 mm (69,5 vs 94,4%). Stwierdzono, że ryzyko wystąpienia przerzutów w węzłach niewartowniczych rośnie znacząco wraz ze średnicą przerzutów w węzłach wartowniczych. Wysłunieto wnioszek, że na podstawie przeprowadzonego badania w dalszym ciągu w przypadku stwierdzenia w raku sromu przerzutów do węzłów wartowniczych (łącznie z mikroprzerzutami) konieczne jest leczenie radykalne<sup>(8)</sup>. Ponieważ w badaniach EORTC i FIGO nie ma konsensusu co do jednolitego postępowania w raku sromu przy identyfikacji węzła wartowniczego, wykrywanie i usuwanie węzła wartownika w dalszym ciągu uchodzi za eksperymentalne postępowanie. Postępowanie to nie jest zaakceptowaną procedurą w leczeniu operacyjnym raka sromu i nie można go uznać za rutynowe i obowiązujące. Należy przeprowadzić badania wieloośrodkowe randomizowane, które wykazałyby rolę węzła wartownika, aby móc doprowadzić do ograniczenia radykalności operacji. Jak dotąd odstąpienie od usuwania węzłów chłonnych pachwinowo-udowych w raku sromu możliwe jest przy inwazji podścieliska <1 mm i wielkości guza T1a ≤2 cm (IA1, T1AN0M0)<sup>(9)</sup>.

over 1 mm, with no clinical signs of inguinal lymph node metastases. Treatment consisted in radical tumor excision without vulvectomy and sentinel node biopsy, identified using the combined technique. If no tumor cells were detected in the sentinel node, no further treatment was instituted and patients were closely followed-up. If tumor cells were detected, a radical inguinal-femoral lymphadenectomy was performed. Out of 623 inguinal node biopsies, tumor metastases to sentinel nodes were detected in 127 women (31.5%). Mean follow-up time was 35 months (range: 2-87 months). Among 276 patients with a negative (tumor-free) sentinel node, local recurrence in the inguinal lymph nodes developed in 8 cases only (2.8%). The authors conclude that such a low local lymphatic recurrence-rate in patients with vulvar cancer, confirms the safety of sentinel node biopsy in an adequately selected group of patients, with a highly significant reduction of postoperative complication rate<sup>(7)</sup>. Another multicenter trial published in 2010 aimed to assess the survival of patients with a positive (tumor-invaded) sentinel node depending on type of metastases (micro- vs. macro-metastases). Patients harboring metastases of over 2 mm (macro-metastases) had 5-year survival rate inferior to that of women harboring metastases of less than 2 mm (micro-metastases) (69.5% vs. 94.4%, respectively). The authors conclude that the risk of metastases in “non-sentinel” nodes increases significantly proportional to the size of metastases in sentinel nodes. Based on their findings, metastases of vulvar cancer to sentinel node (including micro-metastases) warrant radical surgical approach<sup>(8)</sup>. Large-scale EORTC and FIGO studies still did not succeed in developing a consensus concerning uniform management of vulvar cancer with identification of sentinel node. Therefore, in current opinion, identification and excision of sentinel node is still an experimental option. This technique is not a universally accepted option in the treatment of vulvar cancer and at present can not be considered routine and valid. Multicenter randomized clinical trials are needed, in order to determine the significance of sentinel node, so as to enable a reduction of radicality of surgical procedures without compromising their effectiveness. To date, sparing of inguinal-femoral lymph-nodes in the treatment of vulvar cancer is justified in cases where stromal invasion does not exceed 1 mm and tumor diameter is less than 2 cm (IA1, T1AN0M0).

#### PIŚMIENNICTWO: BIBLIOGRAPHY:

1. Berek J.S., Hacker N.F: Practical Gynecologic Oncology. Williams & Wilkins, Baltimore 1996; 11: 408-409.
2. Emerich J., Sznurkowski J.: Leczenie chirurgiczne raka sromu. W: Markowska J. (red.): Ginekologia onkologiczna. Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner, Wrocław 2006: 419.
3. Gould E.A., Winship T., Philbin P.H., Kerr H.H.: Observations on a “sentinel node” in cancer of the parotid. *Cancer* 1960; 13: 77-78.
4. Cabanas R.M.: An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 1977; 39: 456-466.
5. Levenback C., Burke T.W., Morris M.L. i wsp.: Potential applications of intraoperative lymphatic mapping in vulvar cancer. *Gynecol. Oncol.* 1995; 59: 216-220.

6. Levenback C., Coleman R.L., Burke T.W. i wsp.: Lymphatic mapping and sentinel node identification in patients with cervix cancer undergoing radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20: 688-693.
7. van der Zee A.G., Oonk M.H., De Hullu J.A. i wsp.: Sentinel node dissection is safe in the treatment of early-stage vulvar cancer. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 884-889.
8. Oonk M.H., van Hemel B.M., Hollema H. i wsp.: Size of sentinel-node metastasis and chances of non-sentinel-node involvement and survival in early stage vulvar cancer: results from GROINSS-V, a multicentre observational study. *Lancet Oncol.* 2010; 11: 646-652.
9. Wilkinson E.J.: The 1989 presidential address. International Society for the Study of Vulvar Disease. *J. Reprod. Med.* 1990; 35: 981-991.