A nyirokcsomók megkímélése

EDWARD L. TRIMBLE, M.D.

Division of Cancer Treatment and Diagnosis, National Cancer Institute, Bethesda, MD

A FORDÍTÓ BEVEZETŐJE *Sándor Tamás dr., Semmelweis Egyetem, II. Sebészeti Klinika, Kútvölgyi Klinikai Tömb, Budapest*

A daganatsebészetben talán a legjelentősebb szemléletváltozás a nyirokcsomó eltávolítás kérdésében történt. Nem is olyan régen az elsődleges daganat eltávolítása mellett elsősorban azokat a nyirokcsomókat vették ki, amelyeket a sebész szabad szemmel daganatosnak ítélt. Túlzónak tartották azt a sebészt, aki minden környéki nyirokcsomót eltávolított, függetlenül azok daganatos vagy nem daganatos jellegétől.

Az elmúlt 20 év során alakult ki a kiterjesztett nyirokcsomó eltávolítás gyakorlata. Ettől függ az onkológiai műtétek valóban gyógyító jellege, sokan ezzel magyarázzák a javuló túlélési eredményeket.

A kiterjesztett nyirokcsomó eltávolításhoz mindenképpen ismernünk kell az egyes szervekhez tartozó nyirokcsomó lépcsőket. Három nyirokcsomó csoportot különböztetünk meg. Az első lépcső csoportjába tartoznak a közvetlen regionális nyirokcsomók. A második lépcsőt a juxta-regionalis nyirokcsomók jelentik. A harmadik lépcsőt pedig a távoli nyirokcsomók képezik.

A nyirokcsomó eltávolítás mértékét D-vel (dissection) jelöljük. A D-0 műtét során csak az elsődleges daganatot távolították el, a nyirokcsomókat nem. A D-1 műtétnél a daganat mellett az első lépcső nyirokcsomóit, a D-2 műtétnél a daganaton kívül az első és második lépcső nyirokcsomóit is eltávolították. Ritkán kerül sor D-3-as műtétre, egyes távoli nyirokcsomók kivételére. Napjainkban egyesek csak a D-2-es műtéti típust tartják valóban gyógyítónak.

Sajnos a kiterjesztett nyirokcsomó eltávolítással együtt a műtéti szövődmények száma is nő. Nem pontosan ismerjük azt sem, hogy ép nyirokcsomó-láncok kiterjesztett eltávolítása hogyan befolyásolja az immunrendszert. Ezért a nyirokcsomó eltávolítás előtt fokozott figyelemmel kell mérlegelnünk a kockázat/előny kérdését. El kell döntenünk, hogy vajon az adott esetben a kiterjesztett nyirokcsomó eltávolítás vagy éppenséggel a nyirokcsomók megkímélése előnyösebb.

Nemrégiben ismerték fel emlő daganatoknál, szeméremtestráknál a sentinel (őrszem) nyirokcsomók jelentőségét. Ezek felkeresése (különleges festékekkel vagy radioizotóp módszerrel), eltávolítása és szövettani vizsgálata alapján nagy valószínűséggel eldönthető, hogy egyáltalán szükség van-e a többi nyirokcsomóeltávolítására.

Trimble professzor a legújabb eredmények alapján foglalja össze, hogyan látják napjainkban az amerikai nőgyógyász onkológusok a nyirokcsomók eltávolításával vagy megkímélésével kapcsolatos kérdéseket.

Levelezési cím:

Edward L. Trimble, M.D.
Head, Surgical Section, Cancer Therapy Evaluation Program
Division of Cancer Treatment, Diagnosis, and Centers, National Cancer Institute
6130 Executive Boulevard 741, MSC 7436, Bethesda, MD 20892-7436, USA
Távbeszélő (1 301) 4962522 Távmásoló (1 301) 4020557
E-posta trimblet@dct.nci.nih.gov

BEVEZETÉS A nőgyógyászati rák-műtétek fontos része a helyi-környéki nyirokcsomók eltávolítása. A nyirokcsomó eltávolítás alapvetően hozzátartozik a kiterjesztett méhnyak- és szeméremtestrák műtétekhez, elengedhetetlen a petefészek- és méhtestrák osztályozásához. A gyakorló nőgyógyász onkológusnak mégis tisztában kell lennie azokkal a napjainkra már bizonyított tényezőkkel, amelyek a nőgyógyászati daganatok műtéti kezelésében a nyirokcsomó eltávolítással kapcsolatosak.

Számos olyan tényezőt ismerünk, amelyet a nőgyógyász onkológusnak figyelembe kell vennie, mielőtt eldönti, hogy eltávolítsa-e a nyirokcsomókat, és hogy a kimetszés milyen kiterjedt legyen. Mindenekelőtt: milyen közvetlen vagy tartós következményekkel jár a nyirokcsomókivétel? Azután, a nyirokcsomók feldolgozásának milyen jelentősége van a rákbetegség osztályozásában? Végül, magának a nyirokcsomó eltávolításnak milyen hatása van a rák kezelésében? A rák elhelyezkedése szerint kell figyelembe venni ezeket a kérdéseket, mivel a nyirokcsomó eltávolítás szerepe némiképpen eltérő, aszerint, hogy szeméremtest-, méhnyak-, méhtest-, vagy petefészekrákkal állunk szemben.

A daganatsejt immun-anergia és tolerancia létrehozásával védekezik saját pusztulása ellen. Azok a T-sejtek, amelyek akti-

válódnak, az ellátó nyirokcsomókból két irányban mozognak. Egyrészt a nyirokutakon és a tápláló hajszálereken át a daganat felé vándorolnak, és az endothelen áthatolva a daganat körüli szövetekbe jutnak. Másrészt, testszerte más nyirokcsomókba vándorolnak, azért, hogy folyamatosan ellenőrizzék azokat az antigéneket, amelyek eredetileg őket működésbe hozták. A környéki nyirokcsomók eltávolításával, amint azt próbakimetszés vagy kiirtás során végezzük, a működésbe hozott T-sejteknek csak kis részét távolítjuk el. Ezért a nyirokcsomó eltávolítás a rák ellen adott egyéni immunválaszt nem befolyásolja (1).

PETEFÉSZEKRÁK Először a petefészekrákkal kapcsolatos kérdéseket tekintjük át. Alapvetően fontos a nyirokcsomó mintavétel azoknál a betegeknél, akiknél a betegség szabad szemmel a petefészekre vagy a medencére korlátozódik. Ha a medencei vagy paraaortikus nyirokcsomókban áttétet mutatnak ki, a betegséget a III stádiumba sorolják. Ez a besorolás a rák kimenetelét és kezelését egyaránt lényegesen befolyásolja. Tudjuk azonban, hogy számos betegnél, feltételezve, hogy korai-stádiumú petefészekrákjuk van, nem végeznek nyirokcsomó eltávolítást (2). Pedig megfelelően képzett sebész számára igen kis kockázattal jár az a lehetőség, hogy a nyirokcsomó eltávolítást követően heveny vagy idült szövődmény lép fel. Orvosképzésünk során a korai petefészekrák összehasonlító műtéti osztályozásának jelentőségét mindenképpen hangsúlyoznunk kell.

Mit tegyünk azokkal a betegekkel, akiknél a has felső részében tapintunk daganatot? Tudjuk, hogy ezeknek legtöbbször a hashártya mögötti nyirokcsomóikban is van áttétük. Az erőltetett műtéti daganatcsökkentéshez hozzátartozik ilyenkor a kezelési célzatú medencei és paraaortikus nyirokcsomó eltávolítás? Fölöslegesnek látszik olyan betegeken nyirokcsomók eltávolítását erőltetni, akiken a megfelelő hasüregen belüli sejtcsökkentést sem lehet elvégezni. Ésszerű lehet mégis, hogy meggondoljuk a láthatóan megnagyobbodott medencei és paraaortikus nyirokcsomók kimetszését. Mérlegelni kell azonban a hashártya mögötti nyirokcsomó eltávolítással járó előnyöket és a műtét közbeni és utáni szövődmények – különösen a vérzés – lehetőségét. Ha a hasüregi daganat eltávolítás jelentős, átömlesztésre szoruló vérveszteséget okozhat, biztonságosabb a beteg számára a nyirokcsomó eltávolítását először elvégezni. Ezek a betegek úgyis sejtmérgező gyógyszeres kezelésre szorulnak, azért, hogy a hashártyán, a nyirokrendszerben, vagy bárhol a szervezetben visszamaradt ráksejteket elpusztítsuk. A legrámenősebb nőgyógyászok sem tanácsolják azonban a mediastinális és a scalenus nyirokcsomók eltávolítását a III és IV stádiumban lévő petefészekrákos betegeken (3).

MÉHTESTRÁK Milyen szerepet játszik a nyirokcsomó eltávolítás a méhnyálkahártyarákban? Az osztályozással kapcsolatos alapvető tanulmányok kiemelik, hogy milyen szoros összefüggés van a daganat érettsége (grade), a méhfalba terjedés mélysége és a medencei vagy főerek körüli nyirokcsomó áttétek gyakorisága között. (4). Az MD Andersonban végzett alapvető vizsgálatokból tudjuk, hogy a méhtest nyirokelvezetése meglehetősen változó (5). Néhány visszatekintő tanulmány feltételezi, hogy a kiterjedt nyirokcsomó eltávolítás javítja a túlélést (6). Ez a hosszabb túlélés azonban lehet, hogy a pontosabb osztályozásnak köszönhető. Így tudjuk ugyanis kiválasztani azokat a nőbetegeket, akiknél a gyógyszeres és a sugárkezelés eredményesen alkalmazható. A méhnyálkahártyarákban szenvedő nők túlélése amúgy is kedvező. Ezért nagyon nagy beteganyag szükséges olyan 3. szakasz tanulmányhoz, amelyben önmagában a méheltávolítás, valamint a medencei-, és paraaortikus nyirokcsomó eltávolítással kiegészített méheltávolítás hatását hasonlítják össze. A vizsgálat tervezésénél a műtétet követő kiegészítő gyógyszeres és sugárkezelés hatását is figyelembe kell venni. Egy ilyen vizsgálatot indított el a British Medical Research Council, az eredményekre azonban még 5-7 évet várnunk kell. Azt sem szabad elfelejteni, hogy a teljes medencei- és paraaortikus nyirokcsomó eltávolítás kövér betegeken milyen veszélyekkel jár. Mindannyian műtöttünk már olyan testes beteget, akinek műtétjénél szerencsésnek éreztük magunkat azért, hogy egyáltalán a hasi méheltávolítást el tudtuk végezni.

Ésszerű, hogy méhtestrákban szenvedő nőkön a láthatóan megnagyobbodott nyirokcsomókat eltávolítsuk. Előretekintő vizsgálatok arra utalnak, hogy ilyen betegeink közül egyesek hosszú-távú túlélését lehetővé teheti a kiegészítő medencei és paraaortikus sugárkezelés (7-8). Másrészt, a méhnyálkahártyarákos betegeknél a közkórházakban legtöbbször csak méheltávolítást végeznek. Ezért szükségünk lenne jobb képalkotó eljárásokra, azért, hogy felismerjük azokat a betegeket, akiknek nyirokcsomó vagy más áttétük van. Másrészt szükség van hatásosabb kiegészítő kezelésre is, hogy azokat a betegeket is tudjuk gyógyítani, akiknél a kórisme felállításakor a betegség már a méhen túlra terjedt. Addig azonban a méhtestrákban szenvedő betegeinken a legtöbb medencei és paraaortikus nyirokcsomót meg kell kímélni. A legfontosabb kivétel ez alól, ha – mint említettük – a nyirokcsomók szemmel láthatóan megnagyobbodtak, valamint, ha klinikai javallat alapján végzünk nyirokcsomó próbakimetszést.

MÉHNYAK- ÉS SZEMÉREMTESTRÁK A méhnyak és a szeméremtest laphámrákja esetén meggyőző bizonyítékok támasztják alá a nyirokcsomó eltávolítás kezelési értékét. Ezenkívül tudjuk, hogy méhnyakrákban nem indokolt a nyirokcsomók kimetszése azokon a nőkön, akiken a méhnyak állományába terjedés 3 mm-nél kisebb, és nyirokér beterjedés sem észlelhető (9). A FIGO IA2-IIA stádiumban azonban ajánlatos a kiterjesztett méheltávolítással egybekötött medencei nyirokcsomó eltávolítás. Az is igaz, hogy az IB stádiumban 15%-os esélye van annak, hogy a medencei nyirokcsomókban áttét alakult ki. A fennmaradó 85%-ban a betegeknek semmi haszna sem származik a nyirokcsomók eltávolításából.

A medencei nyirokcsomó eltávolításon átesett nőkön a nyiroktömlő (lymphocyst) kialakulásának kockázata 20% körül van, míg tüneteket okozó nyiroktömlők 2%-ban keletkeznek. A nyirokpangás (lymphoedema) kockázata körülbelül 8-10% (11).

Egyértelműen szükségünk van ezért jobb képalkotó eljárásra azért, hogy a nyirokcsomó áttétben szenvedő és ezért nyirokcsomó eltávolításra szoruló betegeket kiszűrjük. Hatásosabb kiegészítő kezelést is szeretnénk.

Tisztázatlan, hogy mi a teendő, ha a kiterjesztett méheltávolítás során több, megnagyobbodott medencei nyirokcsomót észlelünk. Ha elvégezzük a nyirokcsomók eltávolítását, csökkentjük a sugárkezelő orvos kockázatvállalását is, aki különben kénytelen lenne olyan nagy mennyiségű sugárkezelést alkalmazni, ami a daganatos nyirokcsomókat elpusztítja. Ugyanakkor a két módszer, tehát a kiterjesztett műtét és a sugárkezelés együttes alkalmazásakor a műtét utáni szövődmények biztosan gyakrabban alakulnak ki.

Az a kérdés sem tisztázott, hogy méhnyakrákban mikor javasolt a paraaortikus nyirokcsomók kimetszése. Ha áttétet találunk ezekben a nyirokcsomókban, kiválaszthatjuk azokat a betegeket, akiknél előnyös a főerek területének sugárkezelése. Egyes esetekben, képalkotó eljárásokkal, CT-vel, MRI-vel (amit aztán CT-vezérelt kimetszéses követ), valóban azonosítani tudjuk ezeket a betegeket (12). A hashártya megnyitása nélküli nyirokcsomó mintavétel a műtét utáni szövődmények kockázatát csökkenti. Feltételezhető az is, hogy a megnagyobbodott nyirokcsomók eltávolításával a túlélés is növekedhet. Ugyanúgy, mint a betegség korai stádiumában, ilyenkor is szükségünk van jobb képalkotó módszerekre, amelyekkel a paraaortikus nyirokcsomó áttétekben szenvedő nőket azonosítani lehet, és jobb kiegészítő kezelés is szükséges. Olyan klinikai 3. szakasz tanulmány lehetne segítségünkre, amelyben IIB-IV stádiumban lévő és paraaortikus nyirokcsomó érintettségben szenvedő betegeket vizsgálnak, és randomizáltan a paraaortikus nyirokcsomó eltávolítás és a kemo-besugárzás együttes hatását, valamint önmagában csak a kemo-besugárzás hatását hasonlítják össze.

Áttérve a szeméremtestrákra, jól ismert a szeméremtest nyirokelvezetése. Tudjuk, hogy 1 mm-es, vagy ennél kisebb elváltozás esetén nyirokcsomó áttétek csak ritkán alakulnak ki, ilyenkor nincs szükség lágyéktáji nyirokcsomó eltávolításra (13). Az egyik oldal elváltozásánál a másik oldali nyirokcsomók érintettsége alig fordul elő. Tudjuk azt is, hogy szeméremtestráknál nem indolkolt a medencei nyirokcsomók eltávolítása.

Teljes lágyéktáji nyirokcsomó kimetszésnél 30%-ban lépnek fel szövődmények a lágyék területén: elvezetési akadály, nyirok tömlők, nyirokérgyulladás, 10-15%-ban pedig nyirokpangás alakul ki az alsó végtagon. Egyesek 1-2 cm-es daganat és 5 mm-nél kisebb mélybe terjedés esetén helyi kiterjesztett eltávolítást és felületes lágyéki nyirokcsomó kimetszést javasolnak (14-15). Ennél a felületes lágyéktáji nyirokcsomó kimetszésnél a hagyományos oldali határokat, a lágyék-szalagot a sartorius és az adductor longus izmokat veszik figyelembe, de megállnak a fascia cribriformisnál. Ha felületes kimetszést végzünk, lágyéki szövődmények, nyirokpangás ritkán keletkezik. Azonban a negatív felszíni nyirokcsomó eltávolítás is 4%-ban jár lágyéki szövődményekkel.

Újabban szeméremtestrákos betegeken festék vagy radioaktív eljárás alkalmazásával azonosítják az őrszem-nyirokcsomókat. Ezek az úttörő vizsgálatok arra utalnak, hogy ha az őrszem-nyirokcsomókban nincs áttét, a lágyéktáji nyirokcsomókat meg lehet kímélni. Nagy, több-központú vizsgálattal kell megerősíteni ezeket a tapasztalatokat, mielőtt végleg el lehet dönteni, hogy valóban az őrszem-nyirokcsomó értékelése határozza meg a szeméremtest laphámrák standard kezelését.

Régebben azt gondolták, hogy ha lágyéki nyirokcsomó áttét alakult ki, a lágyéktáji nyirokcsomó kimetszés és az ezt követő lágyéki és medencei besugárzás jelenti a leghatásosabb kezelést. A két módszer együttes használatával azonban gyakrabban keletkeznek lágyéki és végtagi szövődmények, elsősorban nyirokpangás alakulhat ki. A fejlődő sugárkezelés egyre javuló eredményei alapján feltételezhető, hogy az elsődleges sugárkezelés képes a medencei nyirokcsomó áttétek elpusztítására (16). Ha ez bizonyítást nyer, a pozitív őrszem-nyirokcsomóval igazolt lágyéktáji nyirokcsomó áttétek lágyéki és medencei besugárzása önmagában is hatásos lehet, és szövődmények is valószínűleg ritkábban lépnek fel.

ÖSSZEFOGLALÁS A nyirokcsomó áttétek felismeréséhez hatásosabb képalkotó és stádium-megállapító módszerekre van szükségünk. Ha ez rendelkezésünkre áll, a nyirokcsomók is megkímélhetők lesznek. Addig azonban a nőgyógyász onkológus fontolja meg, hogy mely nyirokcsomókat távolítja el, és a nyirokcsomó eltávolítás nyomán rövid- és hosszútávon milyen szövődmények alakulhatnak ki.

IRODALOM

1. Pardoll D. Cancer immunology. In: Inflammation: Basic Principles and Clinical Correlates. Gallin JI, Snyderman R, eds. Lippincot, William & Wilkins, Philadelphia, 1999.

2. Munoz KA, Harlan L, Trimble EL. Patterns of care for women with ovarian cancer in the United States. J Clin Oncol 1997; 15:3408-3015.

3. Spirtos NM, Gross GM, Freddo JL, et al. Cytoreductive surgery in advanced epithelial cancer of the ovary: the impact of aortic and pelvic lymphadenectomy. Gynecol Oncol 1995; 56:345-352.

4. Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, et al. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer (a Gynecologic Oncology Group study). Cancer 1987; 60:2035-2041.

5. Burke TW, Lavenback C, Tornos C, et al. Intra-abdominal lymphatic mapping to direct selective pelvic and para-aortic lymphadenectomy in women with high-risk endometrial cancer: results of a pilot study. Gynecol Oncol 1996; 62:169-173.

6. Trimble EL, Kosary C, Park PC. Lymph node sampling and survival in endometrial cancer. Gynecol Oncol 1998; 71:340-343.

7. Morrow C, Bundy B, Kimar RJ, et al. Relationship betweeen surgical-

pathologic risk factors and outcome in clinical stages I and II carcinoma of endometrium. Gynecol Oncol 1991; 40:55-65.

8. Potash RA, Twiggs LB, Adcock LL, et al. Para-aortic lymph node radiotherapy in cancer of the uterine corpus. Obstet Gynecol 1985; 654:251-256.

9. Seven BU, Nadji M, Averette HE, et al. Microinvasive carcinoma of the cervix. Cancer 1992; 70:2121-2128.

10. Delgado G, Bundy BN, Fowler WC, et al. A prospective surgical pathological study of stage I squamous carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol 1989; 35:314-320.

11. Magrina JF. Primary surgery for stage IB-IIA cervical cancer, including short-term and long-term morbidity and treatment in pregnancy. Monogr Natl Cancer Inst 1996; 21:53-59.

12. Russel AH. Integration of diagnostic imaging in the clinical management of cervical cancer. Monogr Natl Cancer Inst 1996; 21:35-41.

13. Sedlis A, Homesley H, Bundy BN, et al. Positive groin lymph nodes in superficial squamous cell vulvar cancer. Amer J Obstet Gynecol 1987; 156:1159-1164.

14. DiSaia PJ, Creasman WT, Rich WM. An alternative approach to early cancer of the vulva. Am J Obstet Gynecol 1979; 133:825-832.

15. Stehman F, Bundy B, Thomas G, et al. 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 1992; 74:490-497.

16. Petereit D, Mehta M, Buckler D, et al. A retrospective review of nodal treatment for vulvar cancer. Am J Clin Oncol 1993; 16:38-42.

M E G H Í V Ó

A 16. EURÓPAI SZÜLÉSZ-NŐGYÓGYÁSZ KONGRESSZUSRA

16TH EUROPEAN CONGRESS OF OBSTETRICS AND GYNAECOLOGY
EAGO/EBCOG CONGRESS IN MALMÖ, SWEDEN

JUNE 6–9. 2001

TÁJÉKOZTATJUK AZ ÉRDEKLŐDŐ KOLLEGÁKAT, HOGY A MAGYAR RÉSZTVEVŐK SZÁMÁRA A KEDVEZMÉNYES, „KELET-EURÓPAI" DÍJ ÉRVÉNYES. FELHÍVJUK TOVÁBBÁ A FIGYELMET A POSZTER BEMUTATÓ ELSŐ SZERZŐK SZÁMÁRA BIZTOSÍTOTT 50%-OS DÍJ VISSZATÉRÍTÉSRE.

RÉSZLETES ADATOK A KONGRESSZUS HONLAPJÁN
(WWW.MALMO-CONGRESS.COM),
AHONNAN A JELENTKEZÉSI LAPOK IS LETÖLTHETŐK.

PROF. DR. KOVÁCS LÁSZLÓ
AZ EAGO ELNÖKE

PROF. DR. BŐSZE PÉTER
AZ EAGO TUDOMÁNYOS BIZOTTSÁGÁNAK TAGJA