



Rola limfadenektomii w nowotworach ginekologicznych

Jacek Sznurkowski

Katedra i Klinika Chirurgii Onkologicznej.

Plan prezentacji

1. Zabiegi na układzie limfatycznym stosowane w ginekologii onkologicznej:

➤	SLNB	Wskazania
➤	PLND	Anatomia
➤	PALND	Technika wykonania
		Wymagana skuteczność

2. Miejsce poszczególnych typów limfadenektomii w algorytmach leczniczych

- Raka szyjki macicy
- Raka błony śluzowej trzonu macicy
- Raka jajnika/jajowodu i otrzewnej
- Raka sromu

SLNB Biopsja węzła wartowiczego

A. Wskazania

SLNB wykonujemy:

1. W połączeniu z RH, RTRAH w leczeniu wczesnych stopni raka szyjki macicy.
2. W połączeniu z WLE w wczesnych stopniach raka sromu.

B. Technika wykonania

1. Blue V plus Tc-99m colloid lymphoscintigraphy
2. Badanie na mikroprzerzuty



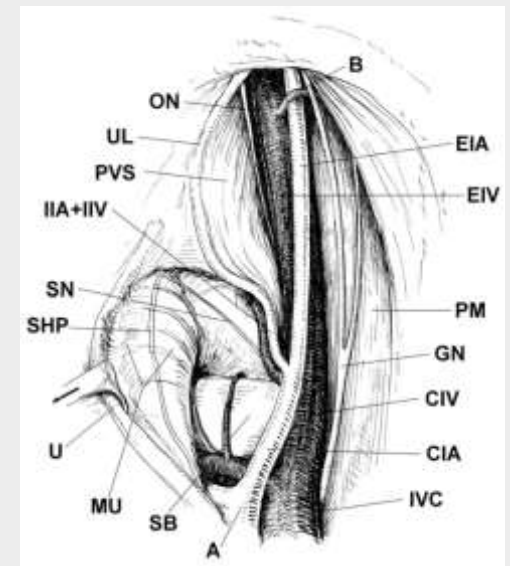
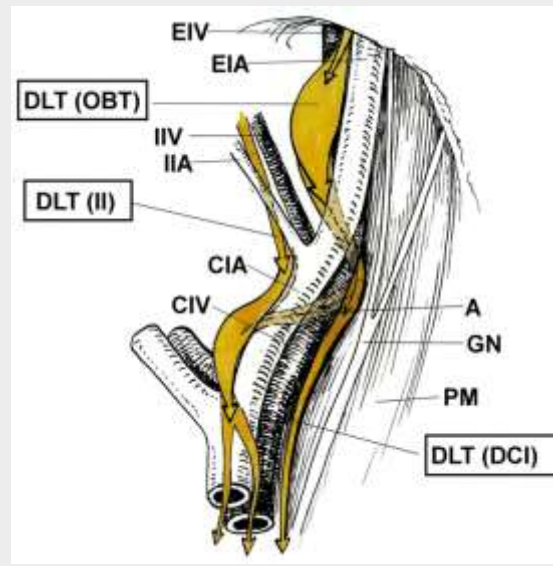
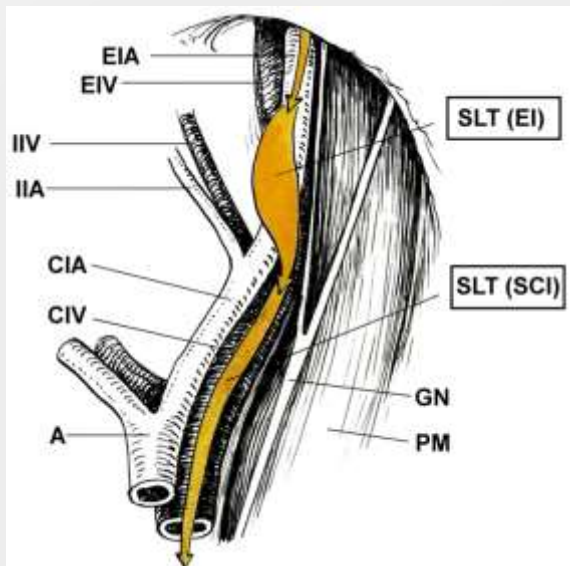
PLND Limfadenektomia miedniczna

A. Wskazania

PLND wykonujemy:

1. W połączeniu z RH, RTRAH w leczeniu wczesnych stopni raka szyjki macicy.
2. Jako *staging* w raku błony śluzowej trzonu macicy wysokiego ryzyka.
3. Jako *staging* w mięsakach macicy.
4. Jako *staging*, *debulking* i być może procedurę leczniczą w raku jajnika/jajowodu/otrzewnej.
5. W połączeniu z egzenteracją miedniczną z powodu nawrotowego raka miednicy mniejszej.

B. Anatomia



Rysunki umieszczono za zgodą D. Cibuli

PLND Limfadenectomy miedniczna

C. Technika wykonania

1. klipujemy lub podwiązujemy pnie limfatyczne na wysokości kanału udowego (uwaga na deep iliac circumflex vein).
2. Odcięcie SLT oraz DLT(obt), DLT-II proksymalnie od miejsca klipowania.
3. Usuwamy węzły w całych grupach preparując dogłównie zgodnie z przebiegiem pni limfatycznych.
4. Preparujemy węzły (nie wyrywamy) przy użyciu koagulacji monopolarnej oraz za pomocą zakrzywionej pęsety bipolarnej.
5. Zawsze przygotowana klipsownica i/lub szew naczyniowy 5/0 oraz wymienne tzw. naczyniowe końcówki ssaka.

D. Wymagana skuteczność

15- 20 ww. na stronę czyli PLND = 30- 40 węzłów

1-5 ww. na stronę to sampling

5-15 ww. ma stronę to częściowa PLND

PALND Limfadenektomia okołoaortalna

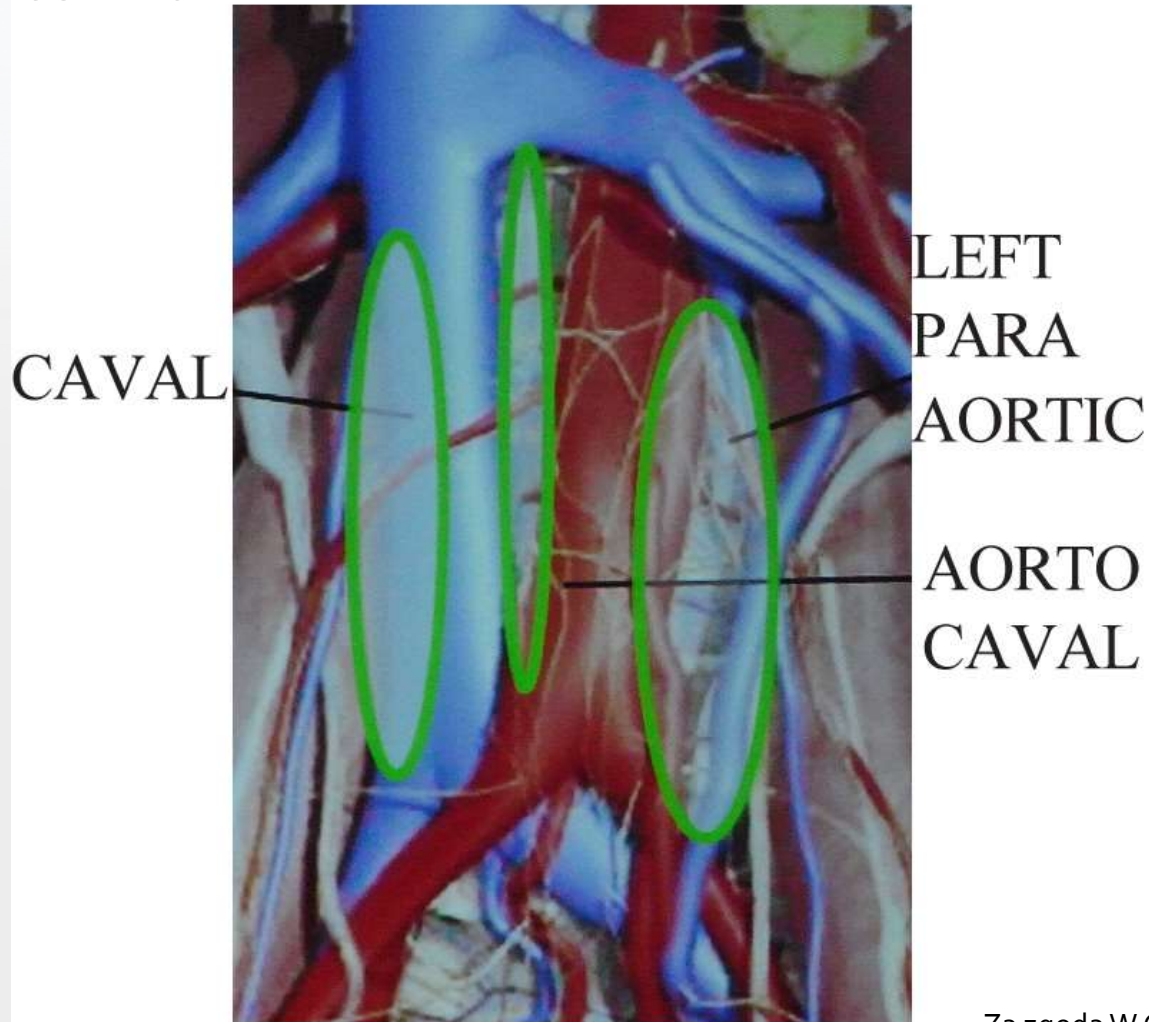
A. Wskazania

1. Zajęcie węzłów chłonnych miednicznych w raku szyjki macicy.
2. W połączeniu z PLND w wybranych przypadkach raka trzonu macicy, raka jajnika/jajowodu, otrzewnej

Mariani et al. Prospective assessment of lymphatic dissemination in endometrial cancer: A paradigm shift in surgical staging. *Gynecologic Oncology* 109 (2008) 11–18.

Christina Fotopoulou et al. Systematic pelvic and aortic lymphadenectomy in intermediate and high-risk endometrial cancer: Lymph-node mapping and identification of predictive factors for lymph-node status. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 149 (2010) 199–203

B. Anatomy



Za zgodą W Cliby, Mayo Clinic

PALND Limfadenektomia okołoaortalna

C. Technika wykonania

1. Dostęp do przestrzeni zaotrzewnowej poprzez nacięcie otrzewnej splotów okołookrężniczych.
2. Identyfikacja moczowodu i naczyń jajnikowych.
3. Wypreparowanie naczyń jajnikowych do żyły nerkowej lewej (strona lewa) i do przedniej ściany żyły głównej dolnej (strona prawa). Odcięcie naczyń jajnikowych.
4. Węzły *Paracaval* usuwamy w pakiecie od rozwidlenia aorty w kierunku dogłowym 1-2 cm powyżej odciętej żyły jajnikowej prawej, gdzie bocznie do VC na wysokości kręgu L1 klipujemy cysterna chyli.
5. Węzły *Aortocaval* oraz *Left Paraaortic* usuwamy w pakietach również w kierunku dogłowym.

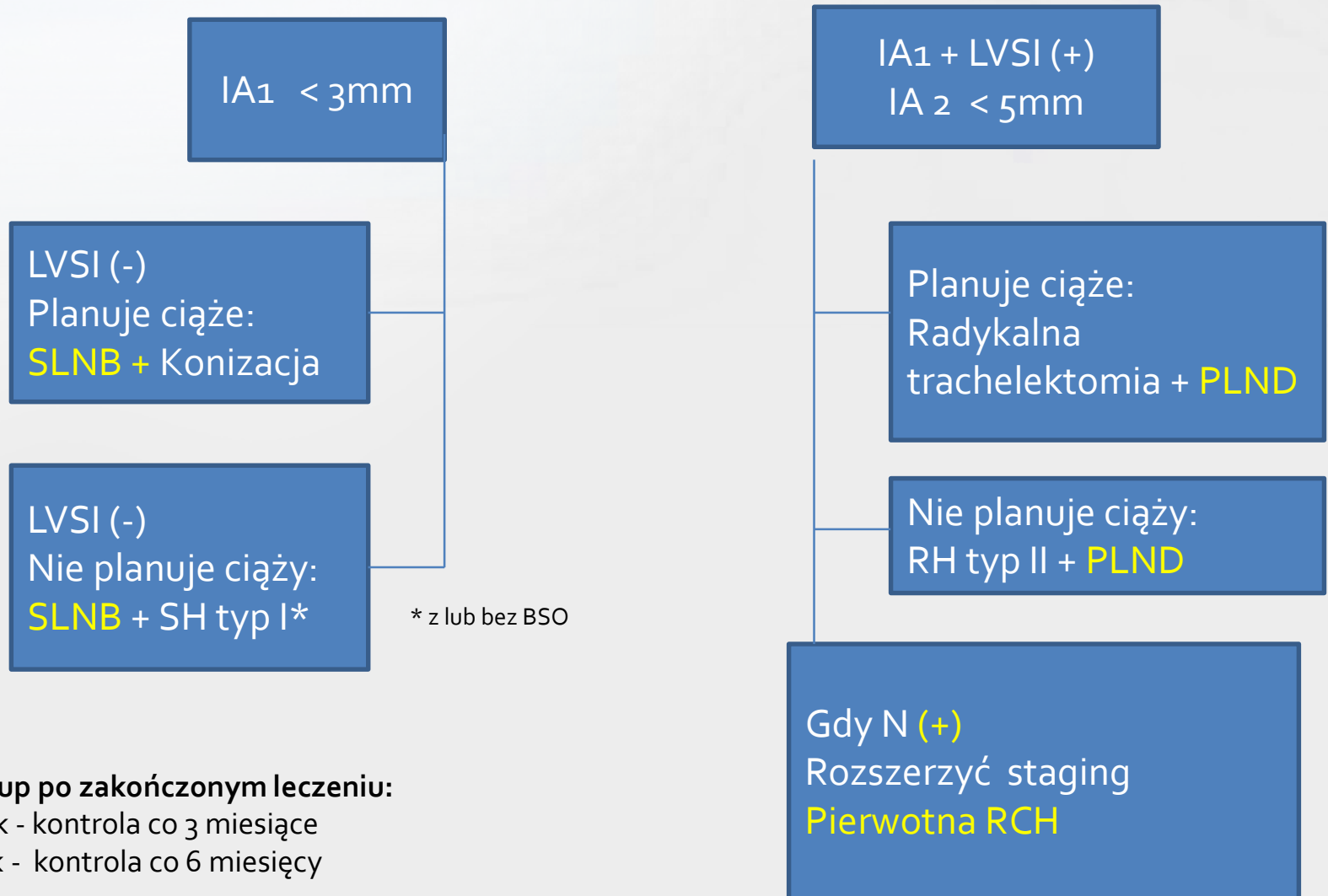
D. Wymagana skuteczność

15-20 węzłów chłonnych łącznie ze wszystkich trzech grup

Rak szyjki macicy

- Typy limfadenektomii
 - SLNB
 - PLND
 - PALND do poziomu IMA
 - PALND do poziomu RV

Postępowanie terapeutyczne dla IA



Follow up po zakończonym leczeniu:

I-szy rok - kontrola co 3 miesiące

II –V rok - kontrola co 6 miesięcy

Postępowanie terapeutyczne dla IB - IIA

Radykalna chirurgia

NACT z następową chirurgią
lub radioterapią jest opcją.
(wymaga potwierdzenia wynikami)

Radio-chemioterapia

Planuje ciążę:
Radykalna
trachelektomia + **PLND**

Nie planuje ciąży:
RH typ III + **PLND**

- Medyczne przeciwwskazania do chirurgii
- Naciek na przednią ścianę pochwy
- Rak inwazyjny po prostej histerektomii
- Wybór pacjenta

ww (-)

GOG

score < 120

GOG

score > 120

obserwacja

RTX

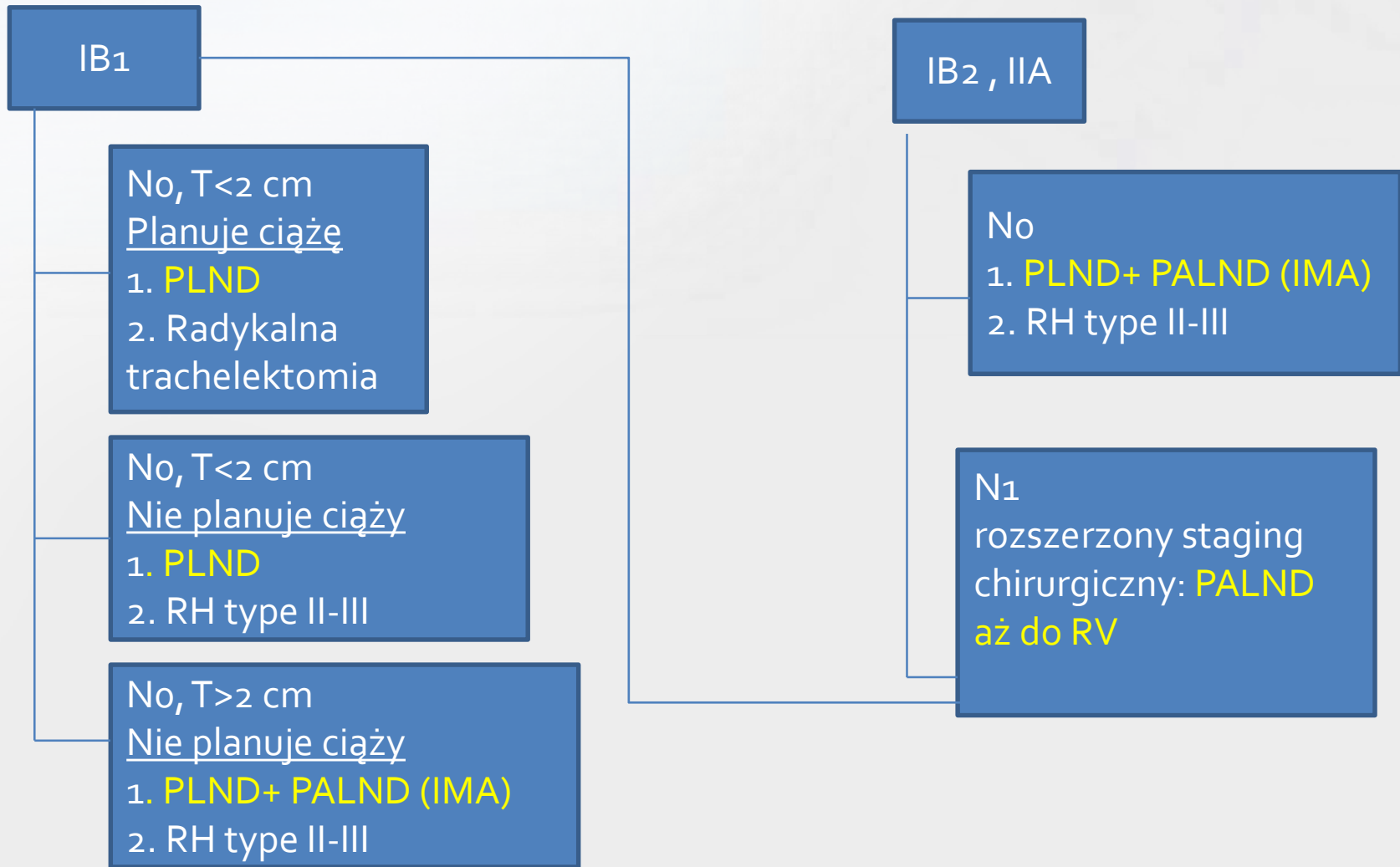
- 1- 3 ww (+)
- G₃
- LVSI (+)
- Guz > 3cm
- inwazja endocervix
- Niekompletny raport HP

RTX

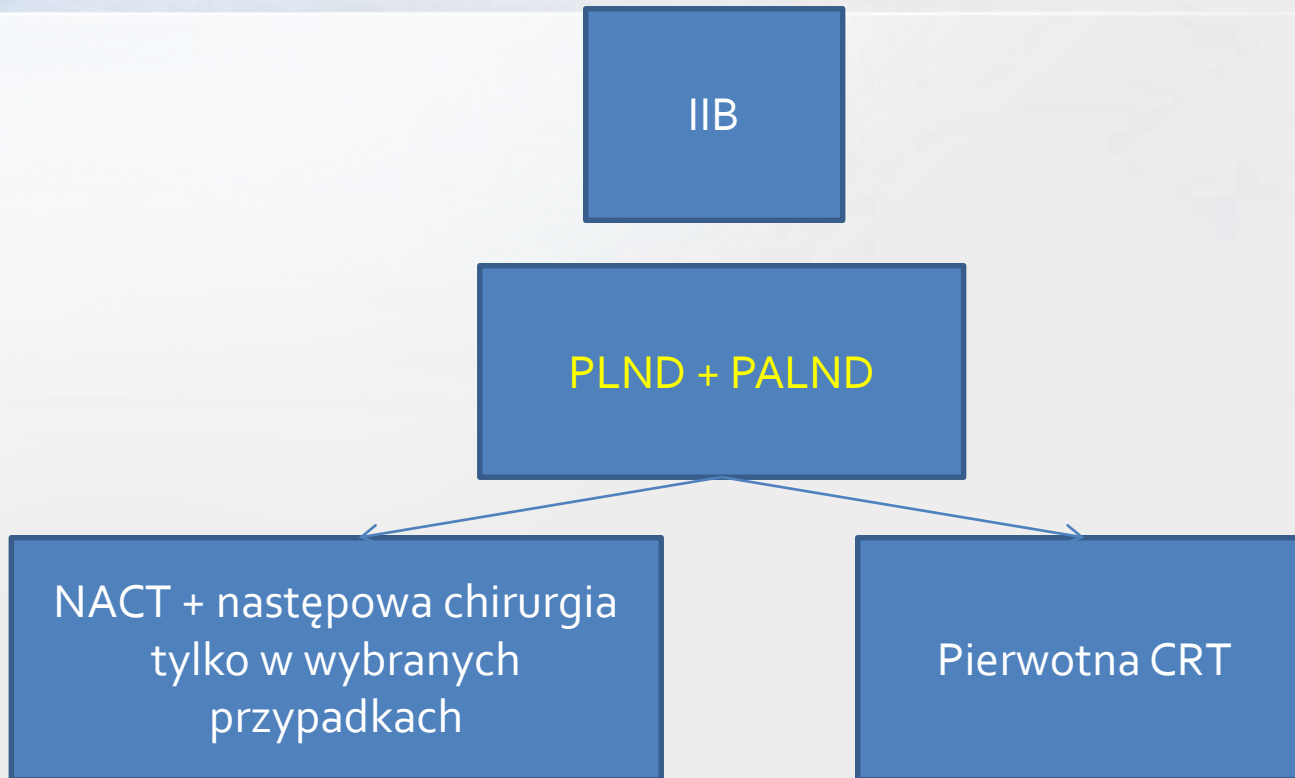
- > 3 ww (+)
- (+) marginesy
- zajęte przymacicza
- resztkowy guz

Chth-RTX

Postępowanie terapeutyczne dla IB - IIA



Postępowanie terapeutyczne dla IIB



Rak błony śluzowej trzonu macicy

- Typy limfadenektomii
 - SLNB (dopiero w trakcie licznych badań)
 - PLND
 - PALND do poziomu RV

Dla kogo limfadenektomia w EC?

- Dla chorych objętych badaniami klinicznymi.
- Dla przypadków z dużym ryzykiem N1 bo tylko u nich zabieg ten być może polepsza wyniki leczenia (brak jest RCTs).

zatem zaledwie **u 15-20% chorych.**

Jak możemy zidentyfikować grupę podwyższonego ryzyka N1 w EC?

Jeżeli nasz pacjent będzie posiadał:

- Nie endometroidalny typ raka
- Rak endometroidalny G3 (30-40%)
- Zmiany przekraczają macicę
- IM >50 %
- T2 (Guz \geq 2 cm i/lub naciek w kanale szyjki macicy)
MRI/hist-pat)

LND

Skoro wiemy prawie wszystko to dlaczego są takie dwuznaczności w stosowaniu LND?

Powszechny brak prospektywnego algorytmu leczniczego definiującego:

- Wskazania do LND
- Anatomiczny zasięg LND (tylko PLND czy razem z PALND; PALND poniżej czy powyżej IMA, itp)
- Kryteriów chirurgicznej jakości dla PLND i PALND
min. liczba usuwanych węzłów chłonnych przy której prawdopodobieństwo wykrycia meta jest równe 1.

[1] Mariani A, et al. Endometrial carcinoma: paraaortic dissemination. *Gynecol Oncol* 2004;92:833–8.

[1] Mariani A, et al. Predictors of lymphatic failure in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2002;84:437–42.

[3] Mariani A, et al. High-risk endometrial cancer subgroups: candidates for target-based adjuvant therapy. *Gynecol Oncol* 2004;95:120–6

[4] Mariani A, et al. Low-risk corpus cancer: is lymphadenectomy or radiotherapy necessary? *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:1506–19.

Mariani A, et al. Prospective assessment of lymphatic dissemination in endometrial cancer: a paradigm shift in surgical staging. *Gynecol Oncol* 2008;109:11–8.

Algorytm od 2004.

TH + BSO + Cytologia otrzewnej

Czy pacjent spełnia jedno z poniższych kryteriów?

- zmiany przekraczają macicę (extrauterine disease)
- stopień zróżnicowania G3
- nie endometrialny typ raka (non-endometroid)
- inwazja mięśniówki >50%

Tak

Nie

PLND & PALND
(jeżeli non-endometroid dodaj
omenektomię, biopsje otrzewnej,
appendectomię)

Czy pacjent spełnia jedno z poniższych kryteriów?

- Guz ≥ 2 cm
- Naciek w kanale szyjki macicy

Tak

Nie

PLND
(jeżeli zajęte węzły miedniczne)
dodaj PALND

STOP

Standardy dla LND w EC (zasięg i liczba ww.).

- PLND min 20-25, max 40¹
80% 100%
- PALND min 10, max 20 (zasięg do RV)^{2,3}
80% 100%

Chirurg powinien w trakcie operacji wiedzieć ile usunął węzłów chłonnych !

1. **Chan JK**, Urban R, Cheung MK, Shin JY, Husain A, Teng NN, et al. Lymphadenectomy in endometrioid uterine cancer staging: how many lymph nodes are enough? A study of 11,443 patients. *Cancer* 2007;109:2454–60.
2. **Mariani A**, Dowdy SC, Cliby WA, Gostout BS, Jones MB, Wilson TO, et al. Prospective assessment of lymphatic dissemination in endometrial cancer: a paradigm shift in surgical staging. *Gynecol Oncol* 2008;109:11–8.
3. **Todo Y**, Kato H, Kaneuchi M, Watari H, Takeda M, Sakuragi N. Survival effect of para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer (SEPAL study): a retrospective cohort

724 patients -Median follow-up was 3.2 years

SGO 2012

AlHilli MM, Podratz KC, Dowdy SC, Bakkum-Gamez JN, Kumar S, Weaver AL, McGree ME, Keeney GL, Cliby WA, Mariani A.

Preoperative endometrial biopsy and intraoperative tumor diameter predict lymph node dissemination in endometrial cancer

HR - G3 or non-endometrioid histology

Patients with preoperative G1 or G2 were further stratified based on intraoperative findings:

- (a) intraoperative macroscopic extrauterine disease classified as **HR**;
- (b) largest TD >2 cm classified as intermediate risk (**IR**)
- (c) TD ≤2 cm classified as low risk (**LR**).

Conclusion: The utilization of preoperative histology and intraoperative TD allows patients to be stratified into LR, IR or HR subgroups to tailor surgical therapy. This classification system is useful in settings where frozen section pathology is unavailable. **Low-risk patients** have an **extremely low probability (<1%) of LN+ or LNRec**, and lymphadenectomy could be omitted in this group. **High-risk and IR patients** (77% of the population) have a substantial risk of LN+ and in a setting lacking accurate frozen section pathology, lymphadenectomy should be performed.

SGO 2012 Wiarygodność IFS

Kumar S, Medeiros F, Dowdy SC, Keeney KL, Bakkum-Gamez JN, Podratz KC, Cliby WA, Mariani A.

A Prospective Assessment of the Reliability of Frozen Section to Direct Intraoperative Decision Making in Endometrial Cancer

Cel: The IFS results were compared with the permanent paraffin sections (PSs) to assess for discordances.

Metoda: 4 variables: TD, G, histologic subtype, and (MI).

Rezultaty: Clinically significant discordance between IFS and PS occurred in only **1.3%** of cases (**9 z 784**)

Wniosek: Despite skepticism expressed in the medical literature, **IFS provides highly reliable data** to guide intraoperative treatment decisions **at institutions with sufficient pathologic expertise.**

Rak jajnika

- Typy limfadenektomii
 - Systemowa PLND + PALND do poziomu RV
 - Selektywna PLND + PALND

Wczesne EOC (pozorne wczesne –apparent EOC)

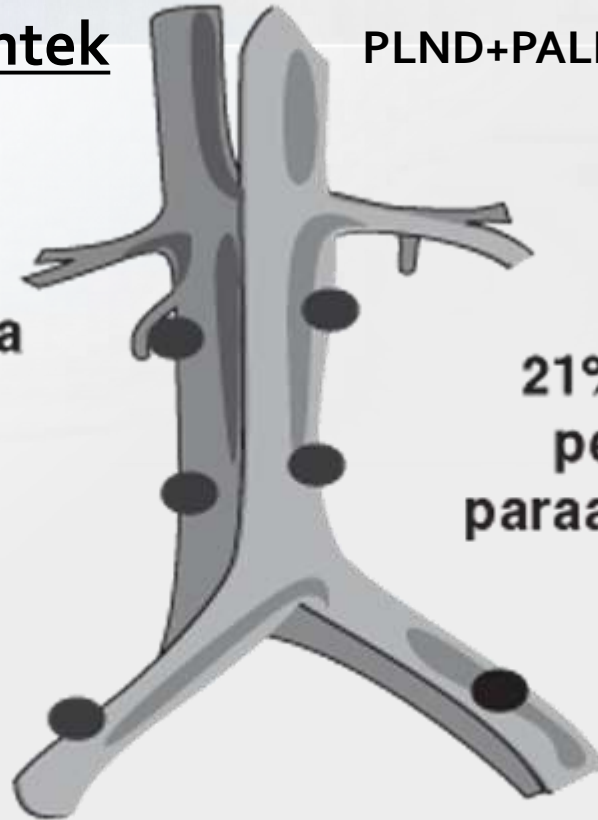
Meta (+) u 16,5% pacjentek

PLND+PALND up to RV

53% positive para
aortic nodes

21% positive
pelvic and
paraaortic nodes

26% positive
pelvic nodes



Patterns of lymph node metastasis among those with comprehensive lymph node staging.

Czynniki ryzyka meta(+) we wczesnych st. EOC

1. Obustronność raka (oba jajniki zajęte przez neo.)
2. Wodobrzusze
3. FIGO Grade

Table 4B

Risk factors for lymph node metastasis (multivariate) among those with comprehensive staging with all variables included in the model.

Variable	RR (95% CI)	p value
Laterality of adnexal involvement		<i>p</i> = 0.029
Unilateral	1	
Bilateral	3.54 (1.13–11.98)	
Ascites		<i>p</i> = 0.027
Absent	1	
Present	3.90 (1.17–13.43)	
FIGO grade		<i>p</i> < 0.001
1	1	
2	12.76 (2.70–231.50)	
3	25.52 (5.39–462.99)	

RR: risk ratio.

WNIOSKI:

1. PLND+PALND zdecydowanie tak jako staging we wczesnym zaawansowaniu.
2. Jako „restaging” w raku surowiczym gdy nie wykonano PLND+PALND podczas operacji pierwotnej.

Późne stopnie zaawansowania (IIIB i IV)

KONTRA:

Dla pacjentów z chorobą resztkową $R < 1$ cm nie ma różnic w przeżyciach pomiędzy systemową PLND + PALD a usuwaniem makroskopowo zmienionych węzłów chłonnych (> 1 cm).

- Benedetti Panici P, Maggioni A, Hacker N, Landoni F, Ackermann S, Campagnutta E, et al. Systematic aortic and pelvic lymphadenectomy versus resection of bulky nodes only in optimally debulked advanced ovarian cancer: a randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst* **2005**;97:560-6.

PRO:

- Kigawa J, Minagawa Y, Itamochi H, Kanamori Y, Ishihara H, Terakawa N. Retroperitoneal lymphadenectomy including the para-aortic nodes in patients with stage III ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* **1994**;17:230-3.
- Scarabelli C, Gallo A, Zarrelli A, Visentin C, Campagnutta E. Systematic pelvic and para-aortic lymphadenectomy during cytoreductive surgery in advanced ovarian cancer: potential benefit on survival. *Gynecol Oncol* **1995**;56:328-37.
- Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, Trimble EL, Monz FJ. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol* **2002**;20:1248-59.
- Chambers SK. Systematic lymphadenectomy in advanced epithelial ovarian cancer: two decades of uncertainty resolved. *J Natl Cancer Inst* **2005**;97:548-9.
- Di Re F, Baiocchi G. Value of lymph node assessment in ovarian cancer: Status of the art at the end of the second millennium. *Int J Gynecol Cancer* **2000**;10:435-42.

Stanowisko Mayo Clinic dotyczące LA w IIIB/IV EOC oraz w raku otrzewnej

U pacjentek u których udało się uzyskać optymalną cytoredukcję $r=0$ cm należy wykonać **PLND+PALND**, natomiast u chorych z suboptymalną cytoredukcją $r<1$ cm należy **usuwać ewidentnie podejrzanę o przerzut węzły chłonne**.

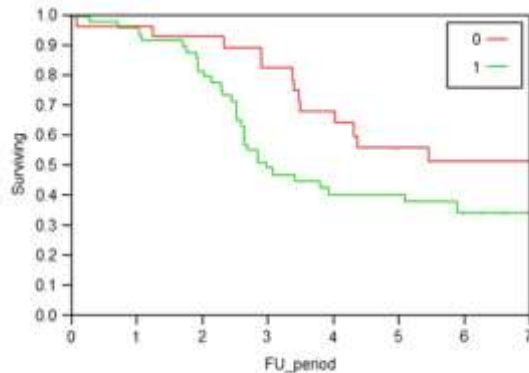


Figure 3 Disease-specific overall survival for patients with LNA of any kind and residual disease of <1 cm. 0, Lymph nodes that were pathologically negative for disease; 1, lymph nodes that were pathologically positive for disease ($P = .03$, log rank test; $n = 93$ patients).

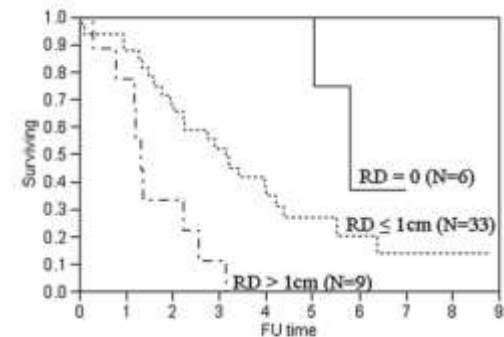


Fig. 1. Overall survival of 48 patients with primary peritoneal cancer stratified by residual disease. N represents the number of patients in each group.

Rak otrzewnej – za zgodą W. Cliby

GD. Aletti. S. Dowdy, KC. Podratz, WA. Cliby. Role of lymphadenectomy in the management of grossly apparent advanced stage epithelial ovarian cancer. Am Journal Obst and Gynecol.2006;195:1862–8.

Rak sromu

- Typy limfadenektomii
 - SLNB
 - Inguino-femoral LND

SLNB

- Koncepcja węzła wartowniczego (SLNB) dotyczy T₁B oraz T₂<4cm bez klinicznie podejrzanych węzłów pachwinowych!
- Jeżeli SLN jest negatywny to nie wykonujemy limfadenektomii pachwinowej (ILND)
- Wyniki fałszywie ujemne 2%- 9%. Większość dotyczy guzów o lokalizacji przyśrodkowej lub centralnej.
- Blue V plus Tc-99m colloid lymphoscintigraphy

Inguino-femoral LND

Rodzaj guza	Rodzaj i zakres limfadenektomii pachwinowej		
	Jednostronna	Obustronna Technika trzech cięć	Obustronna w jednym bloku ze sromem
T_{1A}			
T_{1B} (guz położony bocznie dalej niż 2 cm od linii środkowej)	X		
T_{1B} (guz przyśrodkowy lub centralny- wargi sromowe mniejsze, łechtaczka)		X	
T₂ < 4 cm		X	
T₂ > 4 cm			X
T₃, T₄			X

Czy obecność komórek neo w ww. jest zawsze zła?

- Komórka rakowa została zawleczona do węzła w celu prezentacji naiwnym limfocytom aby wyprodukować TILs (CD8+).
- Jest to bezpieczne dopóki rak nie wytworzy mechanizmów immune escape.
- Ryzyko immune escape wzrasta z % odróżnicowanych komórek (G₂/G₃, non endometroid).

może to biologia komórek złośliwych a nie sama ich obecność w węzle są kluczowe dla agresywności choroby.

Usuwanie węzły chłonne upośledzamy naturalne mechanizmy obrony

Dziękuję za uwagę



Prof. William Cliby

Prof. Andrea Mariani

