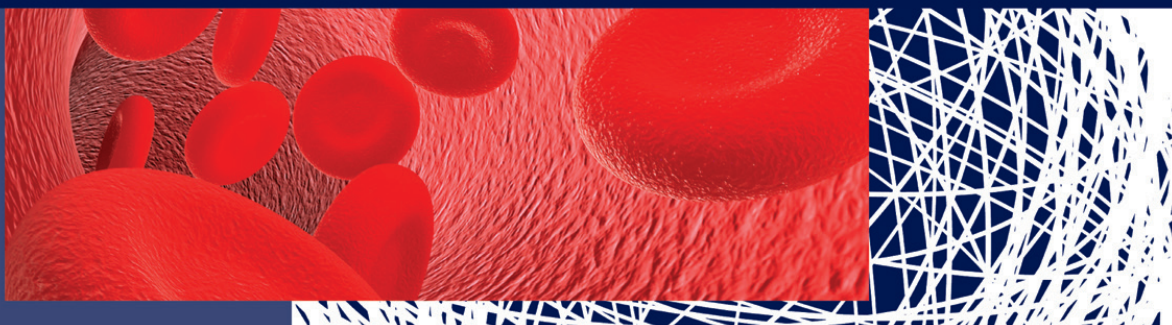


Čestmír Neoral, Tomáš Bohanes et al.

BIOPSIE SENTINELOVÉ UZLINY



Upozornění

Všechna práva vyhrazena.

Žádná část této tištěné či elektronické knihy nesmí být reprodukována a šířena v papírové, elektronické či jiné podobě bez předchozího písemného souhlasu nakladatele. Neoprávněné užití této knihy bude trestně stíháno.

Galén

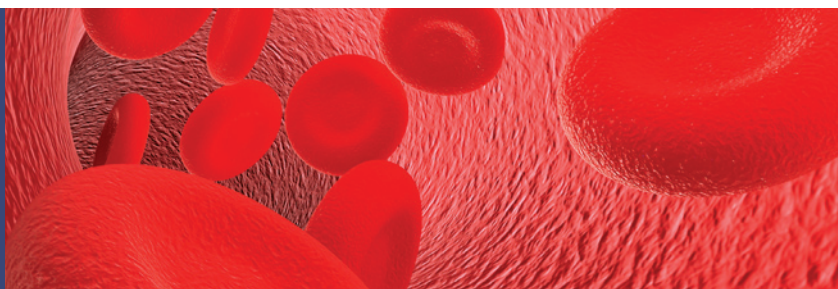
Na Bělidle 34, 150 00 Praha 5

www.galen.cz

© Galén, 2012

Čestmír Neoral, Tomáš Bohanes et al.

BIOPSIE SENTINELOVÉ UZLINY



GALÉN

Hlavní autoři a pořadatelé

doc. MUDr. Čestmír Neoral, CSc.

I. chirurgická klinika LF UP a FN, Olomouc

MUDr. Tomáš Bohanes, Ph.D.

I. chirurgická klinika LF UP a FN, Olomouc

Recenzenti

prof. MUDr. Zdeněk Kala, CSc.

Chirurgická klinika LF MU a FN, Brno

MUDr. Pavel Jandík, Ph.D.

Chirurgická klinika LF UK a FN, Hradec Králové

Čestmír Neoral, Tomáš Bohanes et al.

BIOPSIE SENTINELOVÉ UZLINY

První vydání v elektronické verzi

Vydalo nakladatelství Galén, Na Bělidle 34, 150 00 Praha 5

Editor PhDr. Lubomír Houdek

Šéfredaktorka PhDr. Soňa Dernerová

Odpovědná redaktorka Ing. Barbora Bartíková

Ilustrace Martin Škarda

Dokumentace z archivu autorů

Sazba Milena Honců, Galén

Určeno odborné veřejnosti

G 321011



Všechna práva vyhrazena.

Tato publikace ani žádná její část nesmějí být reprodukovány, uchovávány v rešeršním systému nebo přenášeny jakýmkoli způsobem (včetně mechanického, elektronického, fotografického či jiného záznamu) bez písemného souhlasu nakladatelství.

Pořadatelé, autoři i nakladatel vynaložili značné úsilí, aby informace o léčivech odpovídaly stavu znalostí v době zpracování díla. Nakladatel za ně nenese odpovědnost a doporučuje řídit se údaji o doporučeném dávkování a kontraindikacích uvedených výrobcí v příbalovém letáku příslušného léčivého přípravku.

Týká se to především přípravků vzácněji používaných nebo nově uváděných na trh. V textu jsou používány ochranné obchodní známky léků a dalších produktů. Absence symbolů ochranných známek (®, ™ ap.) neznámá, že jde o nechráněné názvy a značky.

© Galén, 2012

ISBN 978-80-7262-904-6 (PDF)

ISBN 978-80-7262-905-3 (PDF pro čtečky)

AUTORSKÝ KOLEKTIV

Hlavní autoři a pořadatelé

doc. MUDr. Čestmír Neoral, CSc.
I. chirurgická klinika LF UP a FN, Olomouc

MUDr. Tomáš Bohanes, Ph.D.
I. chirurgická klinika LF UP a FN, Olomouc

Autoři

MUDr. Kamil Belej, Ph.D., FEBU
*Ústřední vojenská nemocnice, urologické oddělení,
Praha*

doc. MUDr. Vuk Fait, CSc.
*Masarykův onkologický ústav, oddělení chirurgické
onkologie, Brno*

MUDr. Jiří Gatěk, Ph.D.
Nemocnice Atlas, chirurgické oddělení, Zlín

MUDr. Vojtěch Chrenko, CSc.
*Masarykův onkologický ústav, oddělení chirurgické
onkologie, Brno*

prof. MUDr. Jiří Klein, Ph.D., FETCS
*Krajská nemocnice T. Bati, chirurgické oddělení,
Zlín*

doc. MUDr. Pavel Koranda, Ph.D.
Klinika nukleární medicíny LF UP a FN, Olomouc

MUDr. Eva Krejčí
*Masarykův onkologický ústav, oddělení patologie,
Brno*

MUDr. Lubor Mrzena, Ph.D.
*Klinika otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku
1. LF UK a FNM, Praha*

MUDr. Darja Papírková
*Masarykův onkologický ústav, oddělení nukleární
medicíny, Brno*

prof. MUDr. Radovan Pilka, Ph.D.
*Porodnicko-gynekologická klinika LF UP a FN,
Olomouc*

prof. MUDr. Ivo Stárek, CSc.
Otorinolaryngologická klinika LF UP a FN, Olomouc

doc. MUDr. Jaromír Šimša, Ph.D.
Chirurgická klinika 1. LF UK a FTNsP, Praha

OBSAH

AUTORSKÝ KOLEKTIV	5	3. BIOPSIE SENTINELOVÉ UZLINY	35
PŘEDMLUVA	11	U NÁDORŮ JEDNOTLIVÝCH ORGÁNŮ	35
ÚVOD	13	3.1. Biopsie sentinelové uzliny	35
<i>Tomáš Bohanes, Čestmír Neoral</i>		u kožních nádorů	35
1. HISTORIE METODY	15	<i>Vuk Fait, Vojtěch Chrenko, Jiří Gatěk,</i>	
<i>Tomáš Bohanes</i>		<i>Eva Krejčí, Darja Papírková</i>	
2. PRINCIP A KLINICKÝ DOPAD		3.1.1. Chirurgická problematika	
BIOPSIE SENTINELOVÉ UZLINY	17	kožních nádorů	35
2.1. Princip sentinelové uzliny a jeho přínos		3.1.2. Kožní nádory mimo melanom	35
pro klinickou praxi	17	3.1.3. Maligní melanom	35
<i>Tomáš Bohanes, Jiří Gatěk</i>		3.1.3.1. Definice	35
2.2. Obecná metodika identifikace		3.1.3.2. Epidemiologie	36
sentinelové uzliny	18	3.1.3.3. Etiologické faktory	36
<i>Tomáš Bohanes, Pavel Koranda, Jiří Gatěk</i>		3.1.3.4. Symptomy nemoci	36
2.3. Dopad koncepce sentinelové uzliny		3.1.3.5. Diagnostika	36
na histopatologické vyšetření uzlin	21	3.1.3.6. Morfologie a klinické typy	39
<i>Tomáš Bohanes, Jiří Gatěk</i>		3.1.3.7. Staging	39
Imunohistochemické techniky	23	3.1.3.8. Terapie	40
Genová analýza	24	Primární nádor	40
Víceparametrická průtoková		Regionální uzliny	41
cytometrie	25	Vzdálené metastázy a relapsy	42
2.4. Dopad mikrometastatického postižení		Nechirurgické metody léčby	43
uzlin na staging tumorů	26	Perspektivy vývoje terapie	45
<i>Tomáš Bohanes, Jiří Gatěk</i>		3.1.3.9. Prognóza	45
2.5. Látky používané k identifikaci		3.1.4. Lymfatické metastazování a koncept	
sentinelové uzliny	27	sentinelové uzliny	45
<i>Tomáš Bohanes, Pavel Koranda</i>		3.1.4.1. Metodika vyhledávání sentinelové uzliny	
2.5.1. Lymfotropní barviva	27	u maligního melanomu	46
2.5.2. Radiofarmaka a ostatní fyzikálně		Indikace biopsie sentinelové uzliny	46
detekované látky	28	Lymfoscintigrafie	46
2.5.3. Specifika detekce sentinelové uzliny		Chirurgická fáze	47
pomocí radionuklidu	30	3.1.4.2. Lokalizace sentinelových uzlin	47
2.6. Význam klinické praxe při identifikaci		Vyhledávání sentinelové uzliny pomocí	
sentinelové uzliny	34	barviva	47
<i>Jiří Gatěk</i>		Vyhledávání pomocí radionavigace	48
		Vyhledávání kombinací metod	48
		3.1.4.3. Patologické zpracování	48
		Standardní technika	48
		Nadstandardní a experimentální	
		metody	49
		Hodnocení výsledků a klinický dopad	50

Doporučení pro praxi	50	3.2.4.7. Sentinelová uzlina a duktální karcinom <i>in situ</i>	69
3.1.5. Vlastní zkušenosti	50	3.2.4.8. Sentinelová uzlina a neoadjuvance	69
3.1.5.1. Historie zavádění metodiky do praxe	51	3.2.4.9. Sentinelová uzlina a mužský karcinom	70
3.1.5.2. Pravděpodobnost nálezu sentinelové uzliny.....	52	3.2.4.10. Komplikace biopsie sentinelové uzliny	71
3.1.5.3. Pravděpodobnost postižení sentinelové uzliny.....	52	3.2.5. Klinický význam metody biopsie sentinelové uzliny u karcinomu prsu.....	71
3.1.5.4. Pravděpodobnost postižení dalších uzlin ve spádové oblasti.....	52	3.2.5.1. Současný pohled na postavení sentinelové uzliny.....	71
3.1.5.5. Bezpříznakové období a přežití pacientů	53	3.2.5.2. Dlouhodobé sledování pacientů s negativními sentinelovými uzlinami bez následné disekce axily.....	72
3.1.5.6. Falešná negativita	53	3.2.5.3. Falešně negativní uzliny	72
Důvody falešně negativních nálezů	53	3.2.5.4. Sentinelová uzlina a mikrometastázy	73
3.1.5.7. Zvláštní nálezy	55	3.2.5.5. Kontraindikace použití sentinelové uzliny u karcinomu prsu	74
3.1.5.8. Komplikace	55	3.2.6. Závěr	74
3.1.6. Diskuse	55		
3.1.7. Závěr	56		
3.2. Biopsie sentinelové uzliny u karcinomu prsu.....	59	3.3. Biopsie sentinelové uzliny u gynekologických nádorů.....	77
<i>Jiří Gatěk</i>		<i>Radovan Pilka, Pavel Koranda</i>	
3.2.1. Lymfatický systém prsu	59	3.3.1. Nádory vulvy	77
3.2.1.1. Anatomie lymfatických cest prsu	59	3.3.1.1. Lymfatická drenáž vulvy.....	77
3.2.1.2. Metastatické šíření nádoru do lymfatických uzlin u karcinomu prsu	60	3.3.1.2. Standardní lymfadenektomie	78
3.2.1.3. Předoperační detekce metastáz v lymfatických uzlinách.....	61	3.3.1.3. Historie využití metody biopsie sentinelové uzliny.....	78
3.2.1.4. Histopatologické vyšetření lymfatických uzlin u karcinomu prsu	61	3.3.1.4. Metodika provedení.....	78
3.2.2. Standardní lymfadenektomie u karcinomu prsu	62	3.3.1.5. Klinický význam.....	79
3.2.2.1. Význam disekce axily v určení stadia a prognózy onemocnění.....	62	3.3.2. Biopsie sentinelové uzliny u nádorů hrdla děložního	82
3.2.2.2. Terapeutický význam disekce axilárních uzlin.....	62	3.3.2.1. Lymfatická drenáž hrdla děložního	82
3.2.2.3. Význam disekce axily v lokoregionální kontrole onemocnění.....	63	3.3.2.2. Standardní lymfadenektomie	82
3.2.2.4. Technika lymfadenektomie axilárních uzlin I. a II. etáže.....	63	3.3.2.3. Historie využití metody biopsie sentinelové uzliny.....	82
3.2.2.5. Komplikace axilární lymfadenektomie	64	3.3.2.4. Metodika provedení.....	83
3.2.2.6. Chirurgie parasternálních uzlin	64	3.3.2.5. Klinický význam.....	83
3.2.3. Historie využití metody biopsie sentinelové uzliny.....	64	3.3.3. Biopsie sentinelové uzliny u nádorů těla děložního.....	86
3.2.4. Identifikace a biopsie sentinelové uzliny	65	3.3.3.1. Lymfatická drenáž těla děložního	86
3.2.4.1. Značení sentinelové uzliny pomocí barviva.....	65	3.3.3.2. Standardní lymfadenektomie	86
3.2.4.2. Lymfoscintigrafie u karcinomu prsu.....	65	3.3.3.3. Historie využití metody biopsie sentinelové uzliny.....	87
3.2.4.3. Identifikace sentinelové uzliny pomocí značeného koloidu	66	3.3.3.4. Metodika provedení.....	88
3.2.4.4. Kombinace obou metod značení sentinelové uzliny.....	67	3.3.3.5. Klinický význam.....	88
3.2.4.5. Operační technika sentinelové uzliny	67		
3.2.4.6. Chirurgie parasternální sentinelové uzliny.....	68	3.4. Biopsie sentinelové uzliny u urologických nádorů.....	89
		<i>Kamil Belej</i>	
		3.4.1. Karcinom ledviny	89
		3.4.1.1. Klinické poznámky	89
		Patofyziologie postižení uzlin.....	89
		Regionální uzliny – N klasifikace.....	90
		3.4.1.2. Diagnostika	90
		3.4.1.3. Postup při lymfadenektomii	90

3.4.2.	Karcinom močového měchýře.....	91	3.6.4.2.	Detekce pomocí radionuklidu.....	108
3.4.2.1.	Klinické poznámky	91	3.6.4.3.	Způsob odběru sentinelové uzliny	109
	Patofyziologie postižení uzlin.....	91	3.6.4.4.	Mikrometastázy karcinomu jícnu v lymfatických uzlinách z pohledu patologa	109
	Regionální uzliny – N klasifikace.....	91	3.6.5.	Klinický význam.....	110
3.4.2.2.	Diagnostika	91	3.7. Biopsie sentinelové uzliny u nádorů žaludku.....	111	
3.4.2.3.	Postup při lymfadenektomii	91	<i>Jaromír Šimša</i>		
3.4.3.	Karcinom prostaty.....	93	3.7.1.	Úvod.....	111
3.4.3.1.	Klinické poznámky	93	3.7.2.	Lymfatický systém žaludku	112
	Patofyziologie postižení uzlin.....	93	3.7.3.	Význam a rozsah lymfadenektomie.....	113
	Regionální uzliny – N klasifikace.....	94	3.7.4.	Detekce sentinelové uzliny.....	114
3.4.3.2.	Diagnostika	94	3.7.5.	Závěr	116
3.4.3.3.	Postup při lymfadenektomii	94	3.8. Biopsie sentinelové uzliny u kolorektálních nádorů	117	
3.4.4.	Karcinom penisu	95	<i>Tomáš Bohanes, Jiří Gatěk</i>		
3.4.4.1.	Klinické poznámky	95	3.8.1.	Lymfatická drenáž tlustého střeva a rekta.....	117
	Patofyziologie postižení uzlin.....	95	3.8.2.	Standardní lymfadenektomie	117
	Regionální uzliny – N klasifikace.....	95	3.8.3.	Historie využití metody biopsie sentinelové uzliny u kolorektálního karcinomu	119
3.4.4.2.	Diagnostika	96	3.8.4.	Metodika provedení.....	119
3.4.4.3.	Postup při lymfadenektomii	96	3.8.5.	Klinický význam.....	120
3.4.5.	Karcinom varlete	97	3.9. Biopsie sentinelové uzliny u nádorů hlavy a krku	122	
3.4.5.1.	Klinické poznámky	97	<i>Ivo Stárek, Lubor Mrzena, Pavel Koranda</i>		
	Patofyziologie postižení uzlin.....	97	3.9.1.	Problematika preventivních blokových disekcí u nádorů hlavy a krku.....	122
	Regionální uzliny – N klasifikace.....	98	3.9.2.	Historie biopsie sentinelové uzliny u nádorů hlavy a krku.....	122
3.4.5.2.	Diagnostika	98	3.9.3.	Klinická anatomie lymfatických uzlin hlavy a krku.....	122
3.4.5.3.	Postup při lymfadenektomii	98	3.9.4.	Metodika biopsie sentinelové uzliny u nádorů hlavy a krku.....	123
3.5. Biopsie sentinelové uzliny u nádorů plic.....	99		3.9.4.1.	Volba vhodného indikátoru.....	123
<i>Jiří Klein, Tomáš Bohanes</i>			3.9.4.2.	Aplikace indikátoru u nádorů hlavy a krku.....	125
3.5.1.	Lymfatická drenáž plíce.....	99	3.9.4.3.	Peroperační identifikace sentinelových uzlin u karcinomů hlavy a krku.....	125
3.5.2.	Standardní lymfadenektomie u plicních resekcí.....	99	3.9.5.	Současný stav biopsie sentinelové uzliny u karcinomů hlavy a krku	126
	Systematický sampling	100	3.9.6.	Současný význam a perspektivy biopsie sentinelových uzlin u nádorů hlavy a krku.....	128
	Systematická mediastinální lymfadenektomie.....	101	3.9.7.	Závěr	128
	Lobárně-specifická lymfadenektomie	102	3.10. Biopsie sentinelové uzliny u nádorů štítné žlázy	130	
3.5.3.	Historie užití biopsie sentinelové uzliny u karcinomu plic.....	102	<i>Tomáš Bohanes</i>		
3.5.4.	Metodika.....	102	3.10.1.	Lymfatická drenáž štítné žlázy.....	130
3.5.5.	Klinický význam	103			
3.6. Biopsie sentinelové uzliny u nádorů jícnu	105				
<i>Čestmír Neoral, Tomáš Bohanes</i>					
3.6.1.	Úvod.....	105			
3.6.2.	Lymfatická drenáž jícnu	106			
3.6.2.1.	Anatomie	106			
3.6.2.2.	Metastázy lymfatických uzlin karcinomu jícnu.....	106			
3.6.3.	Význam a rozsah lymfadenektomie.....	106			
3.6.3.1.	Používané techniky lymfadenektomie....	106			
3.6.3.2.	Vlastní postup při lymfadenektomii.....	107			
3.6.3.3.	Klinický význam lymfadenektomie	107			
3.6.4.	Detekce sentinelové uzliny.....	108			
3.6.4.1.	Detekce pomocí barviva.....	108			

3.10.2.	Specifika nádorů štítné žlázy a klasická lymfadenektomie	130	ZÁVĚR	133
3.10.3.	Historie metody.....	130	SUMMARY	135
3.10.4.	Metodika provedení.....	130	ZKRATKY	137
3.10.5.	Klinický význam.....	131	REJSTŘÍK	139

PŘEDMLUVA

Tato kniha vychází v době, kdy stále ještě platí, že dominantní metodou s možností dosáhnout i úplného vyléčení solidních nádorů je jejich kompletní chirurgické odstranění. Většina operačních metod je detailně propracovaná a standardizovaná. Navzdory tomu se chirurgové snaží svůj přínos k léčbě neustále zkvalitňovat a pátrají po dalších možnostech, které by mohly přispět k jejímu úspěchu.

Jednou z oblastí, v poslední době významně se rozvíjejících, je i vyšetřování tzv. sentinelové uzliny. Její detekce, následný odběr a vyšetření samo sice nedokážou přispět k výslednému efektu operace, alespoň však mohou zpřesnit stadium onemocnění a tím napomoci rozhodování o smysluplné komplexní onkochirurgické terapii. Pro chirurga i pacienta je důležité, že metoda přispívá k výběru optimálního postupu a nejnutnějšího

rozsahu operace, z nichž bude nemocný profitovat. Volba rozsahu operace ve smyslu její minimalizace se v poslední době uplatňuje zejména u žen při terapii karcinomu prsu, kde našlo vyšetřování sentinelové uzliny své první uplatnění v klinické praxi, podobně jako u léčby melanoblastomů kůže. Proto je těmto onemocněním v knize věnován větší prostor. Předpokládáme, že odborně fundovaný čtenář si sám vytvoří názor, u kterých dalších onemocnění má metoda opravdový klinický význam a u kterých byla součástí klinických studií a neovlivní protokol léčby. Vzhledem k tomu, že v posledních letech se vyšetřování sentinelové uzliny věnuje zvýšená pozornost, snahou autorů knihy je napomoci lékařům nejen operačních oborů ke snadnější orientaci v problematice.

Čestmír Neoral

ÚVOD

Obecným trendem současné onkochirurgie je odstranění nádorem postižených struktur při současně co nejmenším funkčním poškození operovaných orgánů a struktur; tedy jak odstranění postiženého orgánu či jeho části, tak i dalších tkání, které obsahují nádorové metastázy. Nádorovou metastázou přitom rozumíme novotvar, vznikající druhotně celulární embolií a nesouvisející s prvotním nádorovým ložiskem⁽¹⁾. Pozorování výskytu typických uzlinových metastáz u jednotlivých typů nádorů vedlo v 19. století k vytvoření tzv. lokoregionální koncepce, spojené především se jménem Rudolfa Virchova. Na základě této koncepce se součástí operačního výkonu prováděného pro solidní tumor stalo nejen odstranění samotné primární tumorózní léze, ale také odpovídajících spádových lymfatických uzlin. Koncepce vycházela totiž z předpokladu, že rozsah lymfadenektomie rozhoduje, spolu s rozsahem resekce postižené tkáně, největší měrou o osudu nemocného. Tato tendence vedla ke značně extenzivním resekčním výkonům, mnohdy mutilujícím (např. radikální mastektomie dle Halsteda). Jak se však ukázalo, extenzivita výkonu nevedla k výraznému zlepšení výsledků resekční léčby.

V 50. letech minulého století byla přijata koncepce chápání maligního nádoru jako systémového onemocnění. Mnohé nádory metastazují již při počtu buněk řádově 10^5 , zatímco nejmenší diagnostikovatelné nádory o průměru 0,5 cm mají řádově asi 10^9 buněk. Nemetastazuje pouze karcinom *in situ* (preinvazivní karcinom), který ještě nepřesahuje bazální membránu. Z toho vyplývá, že prakticky každý detekovatelný zhoubný nádor je nutné považovat již za potenciálně systémové onemocnění⁽²⁾. Na základě tohoto předpokladu nastal určitý ústup od radikality resekčních výkonů ve smyslu omezení rozsahu lymfadenektomie, jelikož se ukázalo, že o přežívání pacienta rozhoduje vzdálená diseminace. Proto byla pozornost upřena na systémovou léčbu malignit. Lymfadenektomie tím ale svůj význam zcela neztratila.

Z terapeutického hlediska si lymfadenektomie svůj význam ponechává zejména u radio- a chemorezistentních nádorů (melanom), i když je jednoznačně indikována pouze při prokázaném postižení

lymfatických uzlin. Neindikovaná disekce nejenom neprodlouží přežívání či období bez známek choroby, ale dokonce může výrazně zhoršit kvalitu života⁽²⁾. Lymfadenektomie má však hlavně význam diagnosticko-prognostický. Lymfatické uzliny jsou totiž u většiny solidních tumorů nejčastějším a mnohdy i jediným sídlem metastáz. Třebaže je nutné připustit též možnost primární hematogenní diseminace, řada studií prokázala zásadní prognostický význam metastatického postižení lymfatických uzlin. To je také současný pohled na význam lymfatických uzlin při léčbě nádorových onemocnění. Na uzliny nepohlížíme jako na aktivní filtr, ale spíše jako na pasivní ukazatel pokročilosti onemocnění⁽³⁾. Přítomnost či nepřítomnost lymfatických metastáz se u mnoha nádorů stala nejdůležitějším indikačním kritériem k nasazení adjuvantní systémové léčby⁽⁴⁾.

Základní prognostickou škálou, která je využívána v současné době u všech solidních malignit, je klasifikace TNM (tumor, node, metastasis). V této klasifikaci znamená T velikost, lokalizaci a rozsah tumoru, N postižení uzlin a M přítomnost či nepřítomnost vzdálených metastáz. Právě parametr N má zásadní prognostický význam. Radikální odstranění postiženého orgánu je v současné době stále jedinou léčebnou metodou, která může nemocným dát naději na dlouhodobé přežití. To však platí pouze v počátečních stádiích nemoci. Na příkladu nemalobuněčného plicního karcinomu (NSCLC), který v našich zemích představuje asi 80 % všech případů plicního karcinomu, je význam parametru N dobře vidět. Zatímco pětileté přežití ve stadiu I se pohybuje mezi 50–80 % (70–80 % pro T1 N0 M0 a 50–60 % pro T2 N0 M0), ve stadiu II (T1–2 N1 M0, T3 N0 M0) je pak již pouze 40–50 %⁽⁵⁾. Ve vyšších stádiích nejenom dále zásadně klesá pravděpodobnost pětiletého přežití, ale hlavně již zde samotná chirurgická terapie přežití neprodlužuje, což indikuje buď multimodální léčebnou strategii (zpravidla pro stadium IIIa)⁽⁶⁾, nebo pouze paliativní onkologickou léčbu⁽⁷⁾. Správné stanovení parametru N má tedy nejen zásadní význam pro indikaci odpovídajícího terapeutického postupu, ale také pro zhodnocení prognózy přežití nemocného.

Přesné zjištění stavu postižení lymfatického systému je jedním z účelů operačního zákroku, při němž jsou standardně odstraňovány spádové lymfatické uzliny spolu s částí orgánu či celým orgánem postiženým primárním tumorem. Orientační zhodnocení postižení provádí již chirurg na základě makroskopického stavu lymfatických uzlin, ale konečné slovo patří patologovi, který na základě mikroskopického vyšetření odebraných uzlin vyslovuje konečný verdikt. Přesnost jeho závěru do značné míry závisí již na prvním kroku, tedy chirurgické lymfadenektomii, zejména na jejím rozsahu.

Nejpřesnější zhodnocení stavu postižení lymfatických uzlin lze pochopitelně provést při odstranění všech spádových uzlin. Obtížnost tohoto úkolu se ovšem značně liší podle orgánu postiženého primárním tumorem. V případě kolektomie je v podstatě lymfadenektomie prováděna již jako součást vlastní resekce, zatímco u plicní resekce je případná radikální lymfadenektomie poměrně extenzivní, prodlužuje délku výkonu a zvyšuje riziko komplikací. Proto byly v průběhu vývoje jednotlivých operačních metod stanoveny rozsahy lymfadenektomie, které se v konkrétním případě považují za dostatečné a přitom zvyšují náročnost a rizikovitost výkonu jen minimálně. V případě karcinomu prsu se rozsah nutné lymfadenektomie ustálil na odstranění uzlin I. a II. etáže, zatímco při disekci uzlin III. etáže již výrazně vzrůstá množství komplikací, zejména lymfedému^(8,9). Při disekci by mělo být odstraněno nejméně 10 uzlin, jelikož při tomto počtu je riziko falešně negativního nálezu minimální⁽¹⁰⁾. Naproti tomu u některých jiných tumorů je rozsah nutné lymfadenektomie stále předmětem diskuse; typickým příkladem je plicní karcinom. V některých zemích, např. ve Velké Británii, je lymfadenektomie mediastinálních uzlin součástí plicní resekce pouze výjimečně⁽¹¹⁾. V Německu je sice lymfadenektomie obligátní součástí výkonu v 73,8 % případů, ale více jak polovina pracovišť používá nestandardní klasifikační schémata, což poněkud ztěžuje interpretaci výsledků vyšetření odebraných uzlin⁽¹²⁾.

Na základě výše uvedených skutečností vznikla potřeba najít metodu, která by usnadnila vyhledání uzlin nezbytných pro staging onemocnění a zároveň umožnila omezit rozsah nutné disekce. Tím by se snížily jak operační zátěž nemocného, tak i riziko komplikací s disekcí spojených, aniž by se tímto omezením

snížila přesnost zjištění postižení těchto uzlin. Ideální metoda by měla umožnit nejen diagnostické zhodnocení lymfatického poolu pro účely prognostické a pro indikaci adjuvantní terapie, ale ideálně by měly závěry metody umožnit také indikovat radikální disekci uzlin v případech postižení lymfatických uzlin u již zmíněných radio- a chemorezistentních nádorů. Řešení bylo nalezeno v metodě peroperačního mapování lymfatických uzlin s identifikací, odběrem a vyšetřením tzv. sentinelové uzliny. Technika sice dosud stojí na pomezí mezi metodami experimentálními a standardními, avšak dosavadní výsledky jsou natolik slibné, že u některých typů nádorů (melanom, karcinom prsu) je již metoda považována za standardní součást výkonu. U jiných typů tumorů pak musí další výzkumy význam a spolehlivost metody v příslušných indikacích ještě potvrdit.

Literatura

1. Škorpil F. Obecná a soustavná patologie novotvarů. Praha: SZN 1950.
2. Fait V, Žaloudík J, Pačovský Z. Mapování lymfatických uzlin a biopsie sentinelové uzliny – nový přístup k problematice lymfadenektomií. Přehled. Rozhl Chir 1995; 74(8): 424–427.
3. Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology. ADASP recommendation for processing and reporting lymph node specimens submitted for evaluation of metastatic disease. Am J Surg Pathol 2001; 25(7): 961–963.
4. Fait V, Chrenko V, Pačovský Z. Biopsie sentinelové uzliny u maligního melanomu a karcinomu prsu. Rozhl Chir 1995; 74(8): 425–428.
5. Klein J, Král V, Neoral Č, Bohanes T, Aujeský R, Kolek V, et al. Lung resection in a neoadjuvant protocol. Med Sci Monit 2000; 6(5): 937–940.
6. Rosell R, Gomez-Codina J, Camps C, Maestre J, Padille J, Canto A, et al. A randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with non small cell lung cancer. N Engl J Med 1994; 330(3): 153–158.
7. Pešek M. Obecná kritéria terapie. In: Pešek M, et al. Bronchogenní karcinom. Praha: Galén 2002: 79–82.
8. Cox CE, Pendas S, Cox JM, Joseph E, Shons AR, Yeatman T, et al. Guidelines for sentinel node biopsy and lymphatic mapping of patients with breast cancer. Ann Surg 1998; 227(5): 645–653.
9. Gatěk J, Duben J, Dudešek B, Haša E, Adámek M. Sentinelová uzlina u karcinomu prsu. Rozhl Chir 2000; 79(2): 77–80.
10. Mathiesen O, Carl J, Bonderup O, Panduro J. Axillary sampling and the risk of erroneous staging of breast cancer. An analysis of 960 consecutive patients. Acta Oncol 1990; 29(6): 721–725.
11. Graham AN, Chan KJ, Pastorino U, Goldstraw P. Systematic nodal dissection in the intrathoracic staging of patients with non-small cell lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg 1999; 117(2): 246–251.
12. Passlick B, Thetter O. Lymphknotendokumentation und Lymphadenektomie bei Bronchialcarcinomen. Ergebnisse einer Umfrage in der Bundesrepublik Deutschland. Chirurg 1997; 68(6): 601–605.

1. HISTORIE METODY

Metodika identifikace a biopsie sentinelové uzliny vyšla z techniky mapování lymfatické drenáže. Pojem »lymfatický« byl zaveden již v roce 1653 Thomasem Bartholinem z Kodaně. Počátky mapování lymfatické drenáže pak sahají až do roku 1692, kdy Anton Nuck aplikoval do lymfatických cév rtuť, a tak mohl detailně popsat lymfatické cévy a uzliny dělohy. William Cruikshank studoval v polovině 18. století pomocí rtuti průběh subdermálních lymfatických cév, své výsledky shrnul v práci *The Anatomy of the Absorbing Vessels of the Human Body*, publikované v roce 1786. Dalším vědcem, který významně přispěl k poznání lymfatické drenáže lidského těla, byl Marie Philibert Constant Sappey, profesor anatomie v Paříži. Kolem roku 1875 zdokonalil techniku lymfografie; užíval tenké skleněné kanyly, jimiž aplikoval rtuť, a takto sledoval lymfatický tok až do regionálních lymfatických uzlin a velkých kmenů^(1,2). Jeho hypotézu o tom, že uspořádání lymfatické drenáže je vcelku pravidelné a předvídatelné, potvrdili v roce 1953 Sherman a Ter-Pogossian pomocí lymfoscintigrafie⁽³⁾. V roce 1923 Braithwaite studoval lymfatický tok v oblasti ileocekální chlopně pomocí indigokarmínu⁽⁴⁾. Weinberg a spolupracovníci zkoušeli v roce 1950 využít k experimentálnímu mapování lymfatické drenáže pontaminovou modř⁽⁵⁾, která byla v následujících letech používána k peroperační identifikaci ductus thoracicus a spádových uzlin u karcinomu žaludku při kompletní radikální lymfadenektomii^(6,7).

Jako první použili termín »sentinelová uzlina« patrně Ernest A. Gould a spolupracovníci ve své práci z roku 1960, zabývající se karcinomem průšší žlázy⁽⁸⁾. Jejich »sentinelová uzlina« byla ovšem zvykle se vyskytující lymfatická uzlina, lokalizovaná v junkci přední a zadní faciální žíly. Ta nebyla zjišťována mapováním lymfatických uzlin, byla definována podle své lokalizace anatomicky. V roce 1951 odebrali tuto uzlinu benigního vzhledu u pacienta, uzlina však byla patologem peroperačně hodnocena jako maligně postižená, a proto následovala radikální disekce krčních uzlin. V pozdějších letech s úspěchem užívali peroperační vyšetření této uzliny k rozhodnutí, zda má být provedena radikální disekce krčních uzlin, či nikoliv. Svou techniku rutinní biopsie »sentinelové uzliny« použili u 8 nemocných s maligní-

tou průšší žlázy. Jejich soubor byl tedy poměrně malý a studie nezahrnovala ani zprávu o histopatologickém vyšetření ostatních odebraných uzlin. Další sledování nemocných po operaci po dobu 6–8 let ovšem ukazovalo na platnost koncepce. Třebaže studie Goulda a spolupracovníků nakonec nezůstala v povědomí vědecké obce, jednalo se o první uplatnění později formulované teorie o významu sentinelové uzliny pro možnost omezení rozsahu chirurgického výkonu.

Za autora koncepce sentinelové uzliny je většinou autorů považován Ramon M. Cabañas. Ten použil ve své studii podobnou koncepci jako Gould a spolupracovníci. Ve své práci o karcinomu penisu, uveřejněné v roce 1977⁽⁹⁾, identifikoval specifické lymfatické centrum v lymfatické drenáži penisu, které nazýval sentinelová uzlina (sentinel lymph node – SLN). Případné postižení této uzliny by pak podle něj mělo korespondovat se stavem dalších etáží lymfatických uzlin. Jeho práce rovněž bezmála upadla do zapomnění v důsledku do jisté míry nedostatečného zhodnocení souboru⁽¹⁰⁾.

Cabañas se zabýval výzkumem lymfatické drenáže a volby vhodné metody lymfadenektomie u karcinomu penisu. Jeho hlavním cílem bylo stanovit nutnost provedení bilaterální inguinální lymfadenektomie jako součásti radikálního výkonu pro výše uvedené onemocnění. Řada tehdejších autorů totiž doporučovala preventivní lymfadenektomii i při klinicky negativních (tj. nehmavných) uzlinách. Například Skinner a spolupracovníci prokázali výskyt metastáz v klinicky negativních uzlinách až u 20 % nemocných⁽¹¹⁾. Lymfadenektomie byla ovšem zatížena až 50 % výskytem komplikací ve smyslu otoku dolní končetiny až elefantíazy. Proto jiné práce doporučovaly disekci pouze v případě klinicky pozitivních uzlin.

Cabañas použil pro mapování lymfatické drenáže lymfangiografii. U 80 pacientů s karcinomem penisu, 10 pacientů se zánětlivou lézí penisu a 10 zdravých dobrovolníků lymfangiograficky prokázal existenci »specifického lymfatického centra, tzv. sentinelové uzliny v lymfatické drenáži penisu«. Tímto lymfatickým centrem byla uzlina či skupina uzlin lokalizovaných v sousedství vena epigastrica superficialis. Sentinelovou

uzlinu poté definoval jako první filtr v lymfatických cestách penisu⁽⁹⁾. Jeho teorii sentinelové uzliny jako lymfatického filtru potvrzovaly jeho výsledky dosažené při biopsii takto identifikované SLN u 46 nemocných s karcinomem penisu. U 12 pacientů z 15 s pozitivním nálezem metastáz v SLN nebylo prokázáno postižení jiných uzlin mimo SLN, u 3 pacientů byly postiženy další uzliny. Cabañas nezaznamenal ve svém souboru žádný případ falešně negativní SLN.

Z Cabañasovy práce vyplývalo, že pokud se vyskytnou u pacienta metastázy, lze je nalézt nejspíše v SLN. Pak tedy stav této uzliny predikuje případné postižení i dalších etází lymfatických uzlin ve spádu a její identifikace, biopsie a vyšetření může indikovat nutnost provedení další lymfadenektomie. Navíc, stav SLN bývá podle Cabañase rovněž významným faktorem prognostickým. Ve svém souboru prokázal pětileté přežití u pacientů s negativní SLN v 90 %, u pacientů s pozitivní SLN bez postižení dalších uzlin v 70 % a u pacientů s pozitivními i dalšími uzlinami v 50 %.

Zásadní prací, která umožnila ve svém důsledku zavedení metody identifikace SLN do praxe, byla studie skupiny výzkumníků z University of California z Los Angeles. Ti v roce 1963 publikovali výsledky své práce, v níž se zabývali mapováním kožních lymfatik na kočičím modelu pomocí lympfotropních barviv⁽¹²⁾. Přitom ověřili použitelnost metody k identifikaci lymfatických uzlin, které by mohly v případě tumoru obsahovat jeho metastazující buňky, přičemž lokalizace těchto uzlin se mohla případ od případu lišit podle lokalizace tumoru a schématu lymfatické drenáže. Tím se závěry studie odlišovaly od hypotéz Cabañasových, kde se SLN nacházela v anatomicky jednoznačně dané lokalizaci.

Výsledky studie na kočičím modelu umožnily ve svém důsledku první využití metody identifikace a biopsie SLN u lidského tumoru. Tímto tumorem byl maligní melanom, u nějž využili Morton a jeho spolupracovníci z kalifornského John Wayne Cancer Institute identifikaci SLN pomocí modrého barviva. Výsledky jejich studie byly publikovány v roce 1992⁽¹³⁾. Dalším pokrokem v peroperační diagnostice u melanomu bylo využití techniky lymfatického mapování pomocí scintilační sondy za využití radionuklidu ke znázornění lymfatických cest, popsané o rok později Alexem a spolupracovníky⁽¹⁴⁾. Kombinace obou metod nakonec umožnila svou spolehlivostí a menšími nároky na zkušenost operátora rozšíření techniky i mimo centra, která ji vyvinula.

Dalším průlomovým krokem v lymfatickém mapování bylo rozšíření techniky na tumory nepovrchových tkání, konkrétně karcinom prsu. U tohoto onemocnění byla technika poprvé použita v roce 1994, rovněž v John Wayne Cancer Center. Výsledky způsobily průlom v dosavadní tradiční prognostické a terapeutické koncepci lymfadenektomie u solidních tumorů⁽¹⁵⁾. Výzkumníci z John Wayne Cancer Center aplikovali posléze techniku také u dalších solidních malignit, u nichž referovali o úspěšnosti identifikace SLN až v 96 %⁽¹⁶⁾.

Literatura

1. Morton DL, Chan AD. The concept of sentinel node localization: how it started. *Semin Nucl Med* 2000; 30(1): 410.
2. Zervos EE, Burak WE Jr. Lymphatic mapping in solid neoplasms: state of the art. *Cancer Control* 2002; 9(3):189–202.
3. Sherman A, Ter-Pogossian M. Lymph node concentration of radioactive colloidal gold following interstitial injection. *Cancer* 1953; 6(6): 1238–1240.
4. Braithwaite LR. Flow of lymph from the ileocecal angle. *Br J Surg* 1923; 11: 7.
5. Weinberg J, Greaney EM, Rawlings B, Haley TJ. The use and toxicity of pontamine sky blue. *Science* 1951; 114: 41–42.
6. Cohn I, Leon W, Strug LH. Vital staining of the thoracic duct. *Ann Surg* 1958; 148(6): 867–870.
7. Weinberg J, Greaney EM. Identification of regional lymph nodes by means of vital staining dye during surgery of gastric cancer. *Surg Gynecol Obstetr.* 1950; 90: 561–567.
8. Gould AE, Winship T, Philbin PH, Kerr HH. Observations on a »sentinel node« in cancer of the parotid. *Cancer* 1960; 13: 77–78.
9. Cabañas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 1977; 39(2): 456–466.
10. Šefr R, Fait V, Penka I, Coufal O. Mapování lymfatik a biopsie sentinelové uzliny u vybraných karcinomů trávicího ústrojí. *Rozhl Chir* 2002; 81(9): 454–458.
11. Skinner DG, Leadbetter WF, Kelley SB. The surgical management of squamous cell carcinoma of the penis. *J Urol* 1972; 107(2): 273.
12. Wong JH, Cagle L, Morton DL. Lymphatic drainage of skin to a sentinel lymph node in a feline model. *Ann Surg* 1991; 214(5): 637–641.
13. Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992; 127(4): 392–399.
14. Alex JC, Weaver DL, Fairbank JT, Rankin BS, Krag DN. Gamma-probe-guided lymph node localization in malignant melanoma. *Surg Oncol* 1993; 2(5): 303–308.
15. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 1994; 220(3): 391–398.
16. Bilchik AJ, Giuliano A, Essner R, Bostick P, Kelemen P, Foshag LJ, et al. Universal application of intraoperative lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy in solid neoplasms. *Cancer J Sci Am* 1998; 4(6): 351–358.

2. PRINCIP A KLINICKÝ DOPAD BIOPSIE SENTINELOVÉ UZLINY

2.1. Princip sentinelové uzliny a jeho přínos pro klinickou praxi

Koncepce sentinelové uzliny vychází z hypotézy, že existuje lymfatická uzlina v lymfatickém povodí daného tumoru, která je jako první vystavena buňkám metastazující nádorové populace a lze ji specifickou manipulací s lymfatickými kanály obklopujícími tumor identifikovat⁽¹⁾. Tato uzlina je přitom specifická pro daný tumor a pro daného jedince a je pak uzlinou sentinelovou (sentinel = starý anglický vojenský termín pro hlídku)⁽²⁾. Definována je jako první přímá lymfatická uzlina nebo uzliny v lymfatickém povodí daného tumoru, do které je nádor drénován a v níž se objevují metastázy⁽³⁾. Jde o uzlinu, kterou nádorové buňky nemohou při své migraci minout, a jako taková je tedy nejpravděpodobněji postižená eventuálními metastázami^(1,4,5).

Mělo by proto jít o uzlinu, která není obtékána žádným lymfatickým zkratem. Z toho ovšem vyplývá, že v žádném případě nemusí být tumoru anatomicky nejbližší. Buňky metastazující nádorové populace proniknou do uzliny a zde jsou zachyceny v jejích subkapulárních lymfatických sinusech. Až po jisté době dojde k průniku nádorových buněk skrze uzlinu do vyšších etází lymfatického systému a cestou lymfaticko-venózních zkratů se záhy mohou dostat i do systémového oběhu a být zdrojem vzdálených metastáz. Doba, po kterou je uzlina dostatečnou bariérou pro metastatické buňky, je jistě individuální, některé experimenty ji stanovily na cca 4 týdny od počátku diseminace⁽⁶⁾. Důležitým poznatkem je však především skutečnost, že SLN nádorové buňky vždy zadrží a uchová, a proto je lze při jejím vyšetření detekovat.

Koncepce SLN je založena na předpokladu, že vyšetření SLN (nebo omezeného počtu identifikovaných uzlin) může predikovat pravděpodobnost postižení dalších uzlin i ve vyšších etázích. Je-li tedy SLN postižena, mohou být postiženy i další uzliny. Pokud je negativní, pak s největší pravděpodobností další uzliny postiženy nejsou, takže pacienta lze ušetřit rozsáhlejší lymfadenektomií, znamenající zpravidla prodloužení

operačního výkonu i zvýšení rizika komplikací s ním spojených. Lymfadenektomii je pak možno podle této koncepce omezit pouze na identifikaci a biopsii SLN a až v případě průkazu jejího metastatického postižení pokračovat v lymfadenektomii. Ta může být provedena již v průběhu vlastní operace po peroperačním histopatologickém vyšetření odebrané SLN, nebo ve druhé době po důkladném vyšetření SLN klasickými histopatologickými metodami, nejlépe s využitím novějších, resp. citlivějších (např. imunohistochemických) technik. Základní podmínkou klinické využitelnosti metodiky je pochopitelně spolehlivost predikce případného postižení vyšších etází uzlin na základě vyšetření SLN. Spolehlivost metody byla potvrzena řadou studií, které ve svých souborech zjistily, v případě spolehlivé identifikace SLN a průkazu její negativity, postižení jiných uzlin s pravděpodobností méně než 4 %^(5,7,8).

Zaměření pozornosti patologa na jednu konkrétní uzlinu, popřípadě menší počet identifikovaných uzlin, umožňuje tzv. ultrastaging. V jeho rámci se u malého počtu uzlin vyšetřuje větší počet řezů z uzliny ve srovnání se standardním stagingem, a to jednak pomocí konvenčních histopatologických metod, jednak i s využitím speciálních, časově a finančně náročných technik. Tím se výrazně zvýší senzitivita histopatologického vyšetření daných uzlin a klesne riziko understagingu (tj. nesprávného zařazení onemocnění do nižšího stadia s dopady prognostickými a indikačními). Ultrastaging je přínosný zejména pro průkaz mikrometastáz a izolovaných nádorových buněk ve vyšetřované uzlině (více viz kap. 2.4).

Třetím základním přínosem metody biopsie SLN je přesná identifikace tzv. přeskakující lymfatické metastázy (skip metastázy). Jde o situaci, kdy nádorové buňky při svém rozsevu »přeskočí« některou z bližších etází vzhledem ke své lokalizaci, a metastáza se tak objeví až v etáži další⁽⁹⁾. Nádorové buňky tedy metastazují do vyšších etází uzlin při negativitě etází nižších, v případě karcinomu prsu je např. za přeskakující považována metastáza ve III. etáži axily s negativními dolními etážemi⁽¹⁰⁾. Existencí těchto metastáz a nespolehlivostí

záchytu metastazujících nádorových buněk v uzlinách první etáže někdy argumentují odpůrci koncepce SLN. Zkušenosti z praxe ale ukazují, že často je SLN lokalizována právě v místech přeskakujících metastáz⁽¹¹⁾. Jde tedy spíše o jakousi nepravidelnost schématu lymfatické drenáže oblasti tumoru, kdy je lymfa odváděna přímo do uzlin vyšší etáže a první drénující uzlina je pak situována až v této vyšší etáži. Příčinou mohou být jednak anatomicky preexistující přímé spoje od tumoru k uzlinám vyšší etáže, jednak pozánětlivé změny v lymfatickém povodí a uzlinách na podkladě tuberkulózy, silikózy či jiné fibrózy⁽¹²⁾. Je proto otázkou, zda je termín přeskakující metastáza ve světle poznatků lymfatického mapování vůbec oprávněný. Identifikace SLN ve vyšší etáži může být značným přínosem zvláště tam, kde její průkaz povede k rozšíření rozsahu resekčního výkonu nad rámec obvyklé resekce; typickým příkladem je např. vhodnost rozšířené hemikolektomie při průkazu SLN v mezokolon mimo rozsah obvyklé hemikolektomie.

Literatura

1. Zervos EE, Burak WE Jr. Lymphatic mapping in solid neoplasms: state of the art. *Cancer Control* 2002; 9(3):189–202.
2. Šefr R, Fait V, Penka I, Coufal O. Mapování lymfatické biopsie sentinelové uzliny u vybraných karcinomů trávicího ústrojí. *Rozhl Chir* 2002; 81(9): 454–458.
3. Schwartz G, Giuliano A, Veronesi U, et al. 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* 2002; 94: 2542–2551.
4. Morton DL, Chan AD. The concept of sentinel node localization: how it started. *Semin Nucl Med* 2000; 30(1): 4–10.
5. Saha S, Wiese D, Badin J, Beutler T, Nora DT, Ganatra BK, et al. Technical details of sentinel lymph node mapping in colorectal cancer and its impact on staging. *Ann Surg Oncol* 2000; 7(2): 120–124.
6. Zeidman I, Buss J. Experimental studies on the spread of cancer in the lymphatic system. I. Effectiveness of the lymph node as a barrier to the passage of embolic tumor cells. *Cancer Res* 1954; 14(5): 403–405.
7. Bilchik AJ, Nora DT, Sobin LH, Turner RR, Trocha S, Krasne D, Morton DL. Effect of lymphatic mapping on the new tumor-node-metastasis classification for colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21(4): 668–672.
8. Chu KU, Turner RR, Hansen NM, Brennan MB, Giuliano AE. Sentinel node metastasis in patients with breast carcinoma accurately predicts immunohistochemically detectable nonsentinel node metastasis. *Ann Surg Oncol* 1999; 6(8): 756–761.
9. Junker K, Gumprecht T, Müller KM. Diskontinuierliche Lymphknotenmetastasen (»skipping«) bei bösartigen Lungentumoren. *Chirurg* 1997; 68(6): 596–600.
10. Fait V, Žaloudík J, Pačovský Z. Mapování lymfatické biopsie sentinelové uzliny – nový přístup k problematice lymfadenektomií. *Přehled. Rozhl Chir* 1995; 74(8): 424–427.
11. Bilchik AJ, Nora DT, Tollenaar RA, van de Velde CHJ, Wood T, Turner RR, et al. Ultrastaging of early colon cancer using lymphatic mapping and molecular analysis. *Eur J Cancer* 2002; 38(7): 977–985.
12. Čapov I, Wechsler J, Jedlička V, Spurný V. Systematická mediastinální lymfadenektomie. Její význam při stanovení stagingu a léčbě plicního karcinomu. Brno: Vydavatelství MU Brno 2000.

2.2. Obecná metodika identifikace sentinelové uzliny

Technika vyhledání SLN je založena na lymfografii oblasti tumoru. Jejím účelem je vizualizace lymfatické drenáže tumoru, kdy na základě znalosti směru drenáže je možné usuzovat na směr diseminace tumorózních buněk, v němž se zároveň nacházejí i eventuálně postižené uzliny. Podle zjištěného směru drenáže lze pak vést incizi k provedení disekce uzlin v případech tumorů (zejména kožních) s nejednoznačným směrem diseminace⁽¹⁾, především se však v tomto směru nachází SLN. Látka použitá k lymfografii prochází i touto uzlinou, kde se více či méně zachytává. Podle obsahu této látky lze pak SLN vyhledat a rozpoznat.

Na základě výše uvedených poznatků je možné stanovit indikace a kontraindikace metody identifikace a biopsie SLN:

Indikace:

- ♦ maligní melanom;
 - ♦ karcinom prsu;
 - ♦ karcinom vulvy;
 - ♦ ostatní solidní malignity – zvláště kolorektální karcinom, karcinom plic, karcinom žaludku, další gynecologické malignity.
- Identifikace SLN bývá u maligního melanomu, karcinomu prsu a vulvy i standardní součástí výkonu.

Kontraindikace:

- ♦ přítomnost lymfadenopatie, zjištěné palpačně či pomocí zobrazovacích metod;
- ♦ stav po regionální radioterapii v oblasti lymfatické drenáže nádorem postiženého orgánu a/nebo chemoterapii;
- ♦ stav po větších operačních výkonech v oblasti nádorem postiženého orgánu a jeho lymfatické drenáže;
- ♦ multicentrické nádory v postiženém orgánu (je však stále diskutována);
- ♦ velké nádory nad 5 cm (platí u některých nádorů, např. prs, je však diskutabilní).

Jde tedy převážně o stavy vedoucí k alteraci schématu lymfatické drenáže od nádoru ke spádovým uzlinám, které mohou zapříčinit ve svém důsledku falešnou negativitu identifikované SLN, nebo o stav, kdy kromě lymfogenního rozsevu dochází i k hematogennímu metastatickému rozsevu.

Absolutní kontraindikací jsou v podstatě pouze první dvě kritéria, jelikož u nich je nutné předpokládat, že mohlo dojít ke změně schématu lymfatické drenáže s následným vyřazením primárně postižené SLN z lymfatické drenáže, což zabrání její identifikaci pomocí lymfatického mapování. Tato změna schématu lymfatické drenáže může být způsobena jednak prostoupením uzliny nádorovými buňkami a takto způsobenou bloádou uzlin a lymfatických

zánětem a fibrózou na podkladě onkologické terapie. Otázka vlivu neoadjuvantní chemoterapie je však stále diskutována. Provedené studie zatím uvedené obavy tak zcela nepotvrzují, i když je třeba ověření na větších souborech⁽²⁾. Aby byly obavy oprávněné, musely by se SLN nacházet v jiných lokalizacích, byl by registrován větší počet skip metastáz a zaznamenán snížený počet impulsů. Nic z toho nebylo potvrzeno, avšak soubory jsou dosud malé a s různým procentem falešně negativních nálezů, které podle některých prací přesahují 5 %^(3,4,5). Po neoadjuvantní terapii může dojít k falešné negativitě, pokud tumor vymizel z uzliny v důsledku léčby. V tomto případě již nejde o primární staging, ale o staging v průběhu terapie.

Ostatní uvedená kritéria jsou kontraindikacemi jednoznačně relativními, které pouze zvyšují riziko selhání metody, což platí zvláště u velkých a multicentrických tumorů. Je ovšem třeba připomenout, že tyto pokročilé nádory nejsou hlavní indikací metody; tou jsou naopak nádory v nižších stadiích. U stavů po operacích v oblasti postiženého orgánu v podstatě nejde o kontraindikaci, pokud byl výkon prokazatelně proveden před předpokládanou dobou vzniku malignity. V opačném případě ovšem pro ně platí totéž, co pro stavy po radioterapii. Otázkou je někdy uváděná relativní kontraindikace při věku nemocného nad 70 let⁽⁶⁾, zapříčiněná především obavami s nespolehlivého výsledku mapování lymfatické sítě s ohledem na možné dystrofické změny v lymfatickém povodí ve vyšším věku.

K identifikaci SLN se využívají v zásadě dvě metody. Nejjednodušší metodou je nabarvení SLN barvivem, aplikovaným do oblasti tumoru. Ideálním barvivem je látka dostatečně barevně kontrastní vůči okolí (modrá, zelená) a aplikovatelná parenterálně s minimálním známým výskytem reakcí na tuto látku. Zároveň by mělo jít o látku lymfotropní, aby byla po aplikaci do oblasti tumoru rychle vychytávána lymfatickými cestami a transportována ve směru lymfatické drenáže. Lymfatické cesty a uzliny jsou nabarveny, a lze je tak identifikovat do doby, než dojde k vymytí barviva. Nejčastěji využívanými barvivy jsou isosulfanová či patentní modř.

Druhou metodou identifikace SLN je aplikace bezbarvé látky, která je poté v oblasti SLN identifikována pomocí speciálního zařízení. Nejčastěji využívanou metodou je aplikace koloidu značeného izotopem technecia ^{99m}Tc a detekovatelného gama sondou. Koloid je aktivně vychytáván lymfatickou uzlinou a zde zůstává deponován, proto je doba identifikovatelnosti uzliny závislá převážně na poločasu přeměny použitého izotopu. Gama sondou tak zjišťujeme vyšší četnost radioaktivity nad SLN ve srovnání s pozadím. Je přitom třeba odlišovat nejen aktivitu v SLN (primární uzlině) oproti pozadí, ale také oproti dalším uzlinám (uzlinám vyššího řádu), do nichž již radiofarmakum proniklo. Pokud není k dispozici lymfoscintigrafické vyšetření,

lze za sentinelové uzliny považovat uzliny, které vykazují aktivitu proti nesentinelovým uzlinám 10krát větší^(7,8). Neexistuje ovšem jednoznačné pravidlo hodnocení⁽⁹⁾. Nevýhodou metody jsou především určitá minimální opatření vyplývající z radiační hygieny (viz kap. 2.6). Výhodou je však vyšší senzitivita metody, zejména menší závislost na lokalizaci uzliny. Na rozdíl od předchozí metody lze v tomto případě snadno identifikovat SLN uloženou i v hlubších strukturách, navíc bez ohledu na její případnou pigmentaci antrakotickými či jinými pigmenty.

Vzácněji využívanou technikou je aplikace fluoresceinu s identifikací nabarvených uzlin pomocí Woodovy lampy⁽¹⁰⁾, která ovšem postrádá výhody scintilační metody a je svými vlastnostmi podobnější metodě předchozí.

Velmi výhodná je kombinace obou metod, tedy barvení s aplikací radionuklidu. To umožňuje provést hrubou lokalizaci SLN pomocí gama sondy a pak detailní dohledání pod kontrolou zraku podle zbarvení uzliny. Tato technika je používána v praxi nejčastěji vzhledem k její největší výtěžnosti. Velká Coxova studie u karcinomu prsu prokázala úspěšnost identifikace SLN pomocí samotného modrého barviva u 80 % nemocných, při použití samotného radionuklidu u 89 % nemocných a při kombinaci obou metod pak až 96 %⁽⁸⁾.

Významnou otázkou při identifikaci SLN je timing a způsob aplikace barviva či radionuklidu ve vztahu k operaci. Zásadním požadavkem je totiž podání detekční látky v dostatečném předstihu před disekcí, která pozmění schéma lymfatické drenáže v oblasti tumoru. Proto u řady tumorů představuje hlavní problém způsob, jak dostat identifikační látku do oblasti tumoru, aniž bychom vůbec příslušný orgán chirurgicky uvolňovali. U některých tumorů (jícen, rektum) již chirurgické uvolnění orgánu v průběhu operace zásadně postihuje lymfatické cesty, což by vedlo ke zkráceným výsledkům lymfatického mapování. V těchto případech nezbyvá než aplikovat látku endoskopickou cestou před vlastní operací.

Dalším problémem je doba nezbytná ke znázornění SLN po aplikaci detekční látky. To se však týká pouze scintilační metody, jelikož při užití barviva dochází k nabarvení lymfatické sítě a posléze SLN téměř okamžitě, v každém případě však během několika minut. Z toho vyplývá požadavek na aplikaci lymfotropního barviva poměrně krátce před detekcí, protože jinak dojde k nabarvení i uzlin vyšších etází nebo v celém drenážním systému. V případě radionuklidu je však doba nezbytná k zachycení dostatečného množství koloidu v SLN (a tedy k dostatečnému nárůstu radioaktivity vůči pozadí) podstatně delší. V případě karcinomu plic je udávána nezbytná doba mezi 20–170 min (průměrně 63 min)⁽¹¹⁾. Radionuklid je proto obvykle aplikován několik hodin před operací (2–24 h)⁽¹²⁾, což zajistí dostatečný čas pro transport radiofarmaka do SLN a její

vysycení. Pokles radioaktivity s časem je vzhledem k délce poločasu rozpadu izotopu přitom nevýznamný. U tumorů, u nichž nelze snadno aplikovat injekčně radionuklid ještě před operací, to představuje významnou překážku využití techniky identifikace SLN v praxi. Je totiž obtížné možné po provedení laparotomie či thorakotomie a následné aplikaci radionuklidu čekat i více než 1 h prakticky bez činnosti v obavě z poškození přirozeného drenážního systému lymfy z oblasti tumoru. Tento problém lze v předoperačním období řešit pouze medicínsky a organizačně složitějšími endoskopickými či jinými přístupy k aplikaci.

Na základě výše uvedených skutečností lze obecný postup užívaný obvykle při identifikaci a biopsii SLN popsat následujícím způsobem. Při aplikaci radionuklidu je možné použít jednodenní či dvoudenní protokol, tj. s aplikací den před plánovanou operací, popřípadě ráno před výkonem. Radionuklid je aplikován do oblasti tumoru, způsob aplikace je závislý na typu a lokalizaci tumoru. Je přitom prokázáno, že doba mezi aplikací a operací neovlivňuje úspěšnost identifikace, pokud nepřekračuje poločas přeměny použitého radionuklidu^(13,14). U povrchově lokalizovaných tumorů je radionuklid aplikován pod kontrolou zraku a hmatu, u hlouběji lokalizovaných tumorů bývá nutná jiná metoda (aplikace cestou endoskopu, injekční aplikace pod kontrolou USG, RTG, CT). Výhodné je u nemocného provést scintigrafii v období 1–2 h po aplikaci, jelikož výsledný obraz nám poskytne představu o lokalizaci SLN a usnadní vlastní identifikaci pomocí gama sondy během operace, jakož i určí pacienty, u nichž nedojde ke znázornění SLN. To ovšem podle zkušeností nevylučuje pozdější peroperační identifikaci SLN⁽¹⁵⁾, někteří autoři dokonce nezbytnost předoperační scintigrafie přímo zpochybňují⁽¹⁶⁾ (vedení patrně spíše ekonomickými či organizačními důvody než hledisky medicínskými).

Barvivo je aplikováno u povrchově lokalizovaných tumorů v úvodu operace, u tumorů hlubších tkání po zajištění vhodného přístupu (laparotomie, thorakotomie), bez disekce postihující lymfatickou drenáž. Ve většině případů je nejběžnějším způsobem aplikace do peritumorózní tkáně, typicky ve čtyřech kvadrantech. Peritumorózní aplikaci dáváme přednost před aplikací do vlastního tumoru, jelikož v tumoru se nacházejí oblasti s alterovanou lymfatickou drenáží, zejména v nekrotických partiích nádoru, což by zkreslovalo výsledek mapování. Většina autorů doporučuje po aplikaci barviva (zvláště u karcinomu prsu) provést masáž oblasti aplikace (5–10 min). Tento postup je sice v rozporu s klasickou chirurgickou taktikou prikazující co nejméně s tumorem manipulovat, měl by ale vést ke zlepšení prostupu barviva tkáněmi a jeho vychytávání do lymfatických uzlin. Záhy po aplikaci barviva je možné sledovat nabarvená lymfatická a posléze se objevují i zbarvené uzliny. V optimálním případě je SLN nalezena sledováním nabarvené přívodné lymfatické

cévy. Pokud to není možné, pak lze připustit, že za SLN jsou považovány první zbarvené uzliny. Identifikované uzliny jsou buď ihned cíleně biopsiovány, popřípadě je lze označit stehem a jsou odebrány až po provedení resekcího výkonu.

Ideální situace nastane tehdy, když dojde ke znázornění pouze jedné uzliny. Nezřídka je však počet uzlin, které je nutné považovat za sentinelové, větší (2–8). V případě, že jsou uzliny uloženy v hlubších tkáních, nemusí být ihned patrné a je třeba dohledat je na resektátu v blízkosti nádoru. Tehdy je ale již metoda méně přesná, jelikož je obtížné až nemožné sledovat přívodnou lymfatickou cévu. Nelze tak zcela vyloučit přehlédnutí skutečné SLN ve formě přeskakující lymfatické metastázy (skip metastázy). Je ideální, když se identifikace provádí kombinací radionuklidu a barviva, jelikož gama sonda umožňuje vyhledat uzliny s aktivitou bez ohledu na jejich lokalizaci. Vyhledávání SLN pomocí sondy zahajujeme 5–10 min po aplikaci barviva, v místě s maximální radioaktivitou pak vyhledáme pomocí palpce a disekce zbarvenou uzlinu, kterou odebíráme. Poté již následuje chirurgický výkon podle typu a uložení nádoru. Další zpracování odebraných uzlin je popsáno v kap. 2.3.

Dosud zůstává ne zcela jednoznačně zodpovězena otázka, zda kromě identifikace a biopsie SLN provádět i zvyklou lymfadenektomii. Jak již bylo uvedeno, právě uchránění nemocného tohoto výkonu bylo základní motivací při vývoji koncepce sentinelové uzliny. V současné době je metodika považována za dostatečně prověřenou a spolehlivou u melanomu a karcinomu prsu, kde biopsie SLN bývá již standardní součástí výkonu. Proto zde řada chirurgů v případě negativy SLN u malých tumorů další disekci uzlin nepřipojuje^(6,12,13,15). V případě pozitivy SLN je pak prováděna další lymfadenektomie buď ihned jako součást výkonu, či spíše ve druhé době po důkladném histopatologickém vyšetření SLN, jež poskytuje spolehlivější výsledky než peroperační vyšetření.

Peroperační vyšetření SLN vykazuje dosud až příliš vysoký počet falešně negativních nálezů^(17,18,19), a to i při využití imunohistochemických metod, které přitom ale významně prodlužují čas vyšetření⁽²⁰⁾. Proto je možné pozorovat určitý ústup od peroperačního vyšetřování SLN, třebaže původní koncepce biopsie SLN s peroperačním vyšetřováním počítala⁽²¹⁾. V poslední době byly ale uveřejněny práce naznačující zlepšení spolehlivosti peroperační diagnostiky, takže do budoucna bude snad možné peroperační vyšetřování přeci jenom využít⁽²²⁾.

Další otázkou je postup v případě, že nedojde k identifikaci SLN. Tento problém se však dnes týká prakticky pouze melanomu, u nějž je provedení či neprovedení disekce uzlin na stavu SLN založeno. Zde je odpověď závislá na koncepci a doporučení jednotlivých autorů. Melanomová skupina WHO a řada