

VYŠETŘENÍ SENTINELOVÉ UZLINY U MALIGNÍHO MELANOMU

MUDr. Petr Beneš¹, prof. MUDr. Jindřich Macháček, CSc.¹, MUDr. Jan Cincibuch¹,
MUDr. Pavel Koranda, Ph.D.², MUDr. Karel C'wierotka¹

¹Onkologická klinika FN Olomouc

²Klinika nukleární medicíny FN Olomouc

Incidence maligního melanomu narůstá, proto je třeba zlepšit prognózu daného onemocnění. Toho lze docílit nejen zlepšením terapeutických možností – imunoterapie a immunochemoterapie, ale také zavedením vyšetřování sentinelové uzliny jako standardního terapeutického postupu. Vyšetření sentinelové uzliny nám pomůže odhalit mikrometastázy, které nelze zjistit běžnými zobrazovacími metodami, a tím přesněji stanovit rozsah onemocnění a upřesnit léčebný postup.

Klíčová slova: sentinelová uzlina, maligní melanom, lymfoscintigrafie.

MALIGNANT MELANOMA – THE SENTINEL LYMPH NODE EVALUATION

The effort to improve prognosis of malignant melanoma focuses not only to modern therapeutic modalities (immunotherapy, immunochemotherapy), but also to the new diagnostic procedure – the sentinel lymph node biopsy. The excision of the sentinel lymph node makes possible to detect micrometastatic nodal dissemination in patients with clinically negative lymph nodes. The identification of early metastatic spread contributes to accuracy of melanoma staging, which helps to avoid extensive lymphatic dissection possibly associated with severe side-effects.

Key words: sentinel lymph node, malignant melanoma, lymphoscintigraphy.

Úvod

Maligní melanom (melanoblastom) – MM je neuroektodermální nádor, vycházející z melanocytů (převážně v kůži, ale může se vyskytovat i v tkáních oka, na sliznicích...).

Incidence kožního maligního melanomu každoročně narůstá. Tento trend je celosvětový. V roce 1998 bylo v ČR hlášeno 1 173 nových případů maligního melanomu, z toho 576 u mužů a 597 u žen. Roční nárůst incidence maligního melanomu v naší republice činí 7,7 % u mužů a 8,3 % u žen. Zvláště alarmující je, že výskyt maligního melanomu se posunuje do mladších věkových skupin. Je potěšující, že klesá mortalita na toto onemocnění, což lze vysvětlit diagnostikou časnějších stadií onemocnění, zlepšením stagingu (vyšetřování sentinelové uzliny) a zavedením imunoterapie event. immunochemoterapie u lokálně pokročilých nálezů bez vzdálených metastáz.

V adjuvantní terapii u maligního melanomu hraje významnou roli imunoterapie (jedná se o onemocnění radiorezistentní a chemorezistentní). V imunoterapii se používá interferon alfa, a to konkrétně modifikované schéma dle Kirkwooda. V poslední době nalézá své místo v adjuvantní terapii i immunochemoterapie.

Metastazující maligní melanom je onemocnění s nepříznivou prognózou, končící často fatálně i přes intenzivní komplexní terapii zahrnující chirurgické odstranění primárního ložiska a pokud je možné i odstranění metastatických ložisek, dále pak immunochemoterapii, paliativní chemoterapii i paliativní radioterapii. Medián přežití pacientů od stanovení diagnózy metastáz mimo regionální lymfatické uzliny či od diagnózy chirurgicky neřešitelného relapsu v oblasti regionálních lymfatických uzlin se pohybuje okolo 10 měsíců. Uvedenou nepříznivou skutečnost nezměnilo ani zavedení polychemoterapeutických režimů, ani přidání hormonální léčby (tamoxifen), i když se mírně zvýšil počet objektivních odpovědí (RR – response rate), který se pohybuje

mezi 20 až 40 % oproti 10 až 20 % RR v monochemoterapii (DTIC-Dacarbazin). Ve studiích fáze III však nebylo toto zvýšení jednoznačně statisticky potvrzeno, nebyl prokázán přínos trojkombinací cytostatik ani přidání tamoxifenu k chemoterapeutickému režimu jak pokud se týká RR, tak jejich trvání.

Již dlouhou dobu je známa imunologická závislost maligního melanomu, byly popsány efekty použití BCG či jiné vakcinace. Ani tato terapie však nepřinesla zásadní obrát v léčbě a v perspektivě pacientů s metastatickým onemocněním.

Tyto výsledky obrátily pozornost onkologické odborné veřejnosti k novým možnostem v biologické léčbě, především použití interferonu alfa (INF alfa) a interleukinu 2 (IL-2), jejichž zavedení do široké praxe umožnily nové technologie syntézy a průmyslové výroby proteinů a peptidů o známé primární struktuře. Samostatné použití IL-2 anebo INF alfa v léčbě metastazujícího maligního melanomu nepřineslo zásadní zvrat v počtu objektivních odpovědí anebo jejich trvání či celkovém přežití pacientů RR se pohybují okolo 15 %, délka jejich trvání okolo 8 měsíců, medián přežití zůstává nadále okolo 10 měsíců. Zvrat se však poprvé projevuje po zavedení kombinované léčby, tj. chemoterapie a imunoterapie, zvané též immunochemoterapie. Počty objektivních odpovědí se při kombinované léčbě (cytostatická terapie – cis DDP, DTIC, deriváty nitrosurey, VBL) pohybují mezi 40 až 60 %, délka jejich trvání se prodlužuje (medián 10 měsíců), okolo 10 % pacientů přežívá dlouhodobě – více než pět roků. Zvýšení RR i prodloužení jejich trvání ve srovnání se samostatnou chemoterapií nebo samostatnou imunoterapií (IL-2 anebo interferon alfa) je signifikantní.

Metodika

Na onkologické klinice FN Olomouc se snažíme nepříznivou prognózu tohoto onemocnění zmírnit tím, že jsme

v indikovaných případech zavedli standardní vyšetřování sentinelové uzliny, což vede ke zpřesnění stagingu. Zde spolupracujeme s Klinikou nukleární medicíny a s Klinikou plastické a estetické chirurgie.

Sentinelová lymfatická uzlina je první spádová lymfatická uzlina na přímé drenážní cestě z místa primárního nádoru, lymfa může být odváděna z nádoru do více než jedné sentinelové uzliny.

S pojmem sentinelová uzlina se setkáváme začátkem sedmdesátých let, kdy Cañabas pozoroval predilekční výskyt metastáz karcinomu penisu v přesně anatomicky definované uzlině. U maligního melanomu začátkem 90. let zkoušeli Morton a spolupracovníci lymfoscintigrafii k určení správné regionální skupiny uzlin u trupových melanomů.

Sentinelová lymfadenektomie (sentinel node biopsy) se používá pro časný záchyt klinicky nedetekovatelných metastáz. Je to vlastně diagnostická operace, která má za úkol zachytit uzlinové metastázy při jejich nejmenším, mikroskopickém rozsahu, tedy v klinicky nezjistitelném stadiu. Sentinelová lymfadenektomie využívá předpokladu, že při lymfatickém šíření nádorové buňky putují z místa primárního nádoru do spádové „strážní“ uzliny v příslušné regionální oblasti, kde jsou s vysokou pravděpodobností primárně zachyceny. Tedy, je-li tato uzlina postižena, lymfatické metastazování proběhlo, není-li, je vysoce pravděpodobné, že tumor dosud nemetastazoval. Je-li tato sentinelová uzlina postižena metastázou, je vhodné pak i ostatní uzliny odstranit standardní disekcí. Palpačně se většinou detekují uzliny o velikosti 1 cm a větší (záleží na lokalizaci uzlin), sonografie obvykle detekuje metastázy od velikosti kolem 1 cm, výjimečně menší. Pozitronová emisní tomografie může v příznivých případech detekovat metastázu 0,5 cm velkou. Při sentinelové lymfadenektomii jsou běžně detekovány metastázy jen jako mikroskopické skupiny melanomových buněk. Při nepřítomnosti metastázy v sentinelové uzlině je výskyt metastáz v dalších následných lymfatických uzlinách málo pravděpodobný.

Stav spádových uzlin je považován za zásadní prognostický faktor, který je rozhodující pro indikaci adjuvantní systémové terapie.

Pro identifikaci sentinelové lymfatické uzliny se používají tři metody:

1. lymfoscintigrafie po injekci radioaktivní látky
2. peroperační použití detektoru gama záření po injekci radioaktivního indikátoru
3. injekce jasně patrného modrého barviva a peroperační sledování modře označených sentinelových lymfatických uzlin.

Za optimální postup při detekci sentinelové uzliny u pacientů s MM se považuje kombinace lymfoscintigrafie s určením svodného lymfatického povodí a polohy sentinelové uzliny a následného chirurgického výkonu, při kterém je sentinelová uzlina detekována jak gamasondou, tak zbarvením modrým barvivem. Použití radiační navigace usnadňuje chirurgovi určit polohu sentinelové uzliny, její zabar-

vení potom zlepšuje vizuální orientaci operátora. S literárně uváděnou úlohou modři, která umožňuje detekovat sentinelovou uzlinu u pacientů, u kterých selže radiační navigace chirurgického výkonu, jsme se v téměř stoletném souboru u nás vyšetřených pacientů nesetkali.

Při detekci SLN (sentinel lymph node) je nutno mít na zřeteli rozdíly v kinetice radiofarmaka a modři. Nanokoloid značený radionuklidem je v sentinelové uzlině vychytán a pouze malá část radiofarmaka někdy může proniknout do uzlin vyššího řádu, kdežto modř postupně zbarvuje většinu uzlin ve svodném povodí. Při použití uvedeného postupu lze detekovat spolehlivě sentinelové uzliny prakticky u všech pacientů odeslaných k vyšetření.

V současné době je již prakticky standardizován způsob provedení vyšetření u pacientů s MM, které začíná podáním radiofarmaka. ^{99m}Tc -nanokoloid o celkové aktivitě 50 MBq a objemu 0,5 ml je aplikován peritumorózně 4–6 intradermálními vpichy. Následná lymfoscintigrafie se skládá z úvodní dynamické studie a z následných časných a pozdních statických scintigramů. Radiačně navigovaný chirurgický výkon se současným podáním modrého barviva (Patent Blue dye) se provádí většinou v odstupu 2 až 24 hodin od úvodní injekce radioindikátoru.

Předmětem diskuze zůstávají pouze dílčí problémy:

1. Optimální velikost částic nanokoloidu

Při menší velikosti částic (od 20 do 100 nm) dochází k odtoku relativně významnějšího podílu preparátu lymfatickým systémem z místa aplikace než u částic s větším průměrem. Za těchto podmínek se lépe zobrazují lymfatické cesty a v lymfatických uzlinách se akumuluje relativně větší množství radiofarmaka. U částic s velikostí kolem 200 až 300 nm lze naopak očekávat menší intenzitu odtoku preparátu, ale současně se předpokládá, že se snižuje četnost zobrazení uzlin vyššího řádu. Vzhledem k reálným poměrům při provádění radiačně navigovaného výkonu je v poslední době preferováno spíše používání nanokoloidů s menší velikostí částic (DGN Leitlinie).

2. Výběr pacientů k vyšetření

Metodu indikujeme u zjevných melanomů s nodularitou, pokud byly histologicky verifikovány při Breslow nad 1,0 mm. Relativní kontraindikací je věk nad 70 let (vysoké procento neúspěchů pro obtížnou průchodnost lymfatických cest) nebo varikózní komplex v dané oblasti.

3. Způsob histopatologického hodnocení sentinelové uzliny

Jednoznačně je preferováno použití imunohistologických postupů. Diskuze se týká způsobu zpracování sentinelové uzliny (počet a volba řezů) a eventuálního použití PCR analýzy.

K vyšetření sentinelové uzliny se používá obarvení pomocí lymfotropního barviva, lze také využít radioaktivity po lymfoscintigrafii. Obě metody mají své výhody i nevýhody. Obecně lze říci, že metoda s pomocí scintilační sondy je rychlejší a jednodušší.

Při vyhledávání se pomocí gamasondy postupuje přímo k uzlině. Přesnost metody závisí na velikosti molekuly nosiče, za optimum je považována velikost kolem 200 až 300 nm, menší molekuly prostupují uzlinou a je zde radioaktivních více uzlin. Metoda s barvivem je pro chirurga vizuálnější. Vhodné je obě metody kombinovat.

Metoda identifikace sentinelové lymfatické uzliny vyžaduje pečlivou přípravu materiálového a technického zázemí a těsnou spolupráci mezi chirurgem, radiologem a patologem a samozřejmě i dostatečný počet pacientů. Po 25 až 35 výkonech se dosahuje obvykle úspěšnost identifi-

ce sentinelové lymfatické uzliny více než 90 %. Po 50 výkonech je úspěšnost identifikace většinou přes 95 %.

Závěr

Vyšetření sentinelové uzliny má význam ve stagingu, v primární diagnostice má význam spíše okrajový. Hlavním přínosem pro chirurgický výkon je možnost vynechání náročné lymfadenektomie u pacientů bez lymfatických metastáz.

Vyšetření sentinelové uzliny si našlo své významné místo při diagnostice rozsahu karcinomu prsu, maligního melanomu a spousty dalších solidních nádorů.

Literatura

1. Cascinelli N, Belli F, Santinami M, Fait V, et al. Sentinel lymph node biopsy in cutaneous melanoma The WHO Melanoma Program Experience. *Ann Surg Oncol* 2000; 7: 469–474.
2. Fait V, Žaloudil J, Pačovský Z. Mapování lymfatik a biopsie sentinelové uzliny – nový přístup k problematice lymfadenektomií. *Přehled Rozhl Chir* 1995; 8: 425–428.
3. Johnson JM, Yahanda AM, Sondak VK, et al. Cutaneous melanoma: Role of lymphatic mapping and sentinel node biopsy. *Curr Probl Dermatol* 2001; 13: 119–122.
4. Staniček J, Ilievová M, Papírková D. Diagnostika sentinelové uzliny u maligního melanomu metodami nukleární medicíny. *Prakt Radiol* 1999; 4: 14–15.