

# SENTINELOVÁ UZLINA V PRAXI

Vladimír Červinka<sup>1</sup>, Karel Šťastný<sup>1,2</sup>, Jiří Šiller<sup>1</sup>, Karel Havlíček<sup>1</sup>, Lukáš Nechvátal<sup>1</sup>, Jaroslav Vaňásek<sup>3</sup>,  
Eva Pavlíková<sup>3</sup>, Pavel Rothrockel<sup>4</sup>, Irena Vyhnáková<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Chirurgická klinika Krajské nemocnice, Pardubice

<sup>2</sup> MAMOLOGIE, s.r.o., Masarykovo nám., Pardubice

<sup>3</sup> Odd. radiační onkologie Krajské nemocnice, Pardubice

<sup>4</sup> Patologické oddělení Krajské nemocnice, Pardubice

<sup>5</sup> Oddělení nukleární medicíny, Nemocnice, Chrudim

Rozhodujícím prognostickým faktorem přežití u žen s karcinomem prsu je axilární staging. Význam sentinelové uzliny tkví ve stanovení přesného stagingu a eliminaci komplikací kompletní disekce axily. Autoři ve své práci uvádějí své pětileté praktické zkušenosti s detekcí sentinelové uzliny, uvádějí své výsledky před zavedením této metody do praxe, prezentují své současné výsledky a dotýkají se nejčastěji diskutovaných problémů detekce sentinelové uzliny jako je metoda barevného mapování, radionavigace a histopatologického hodnocení uzlin. Klíčová slova: sentinelová uzlina axilární, staging – metoda barevného mapování, radionavigační metoda, hodnocení histopatologie sentinelové uzliny.

Klíčové slova MeSH: biopsia sentinelovej lymfatickej uzliny; staging nádorov; uzliny lymfatické – anatomia a histológia, patológia, diagnostika rádioizotopová.

## SENTINEL LYMPH NODE IN PRACTICE

Axillary lymph node staging is the most powerful predictor of survival in breast cancer women. The benefit of this method is an accurate staging assessment and elimination of the complications following axillary lymph node dissection. Authors present their practical five years experience with detection of sentinel lymph node, discuss methods of blue dye mapping, radionavigation and pathological assessment.

Key words: sentinel lymph node axillary, staging – blue dye method, radionavigation, pathological assessment of sentinel lymph node.

Key words MeSH: sentinel lymph node biopsy; neoplasm staging; lymph nodes – anatomy and histology, pathology, radioisotope diagnosis.

Onkológia (Bratisl.), 2006, roč. 1 (4): 259–261

## Úvod

Ve dnech 27. a 28. 4. 2006 proběhla v Bratislavě již 11. celostátní pracovní konference Sekcama. Tato akce byla již tradičně dobře organizována, odborné příspěvky byly přínosné a diskuze konstruktivní. Panu primáři Bellovi a Malatínovi patří náš dík za pozvání na tuto velmi zdařilou akci. Během diskuze byla často zmiňována problematika sentinelové biopsie. V našem příspěvku bychom se rádi podělili o naše pětileté praktické zkušenosti s detekcí sentinelové uzliny.

Rozhodujícím prediktivním faktorem přežití u žen s karcinomem prsu je axilární staging. Metastatické postižení axilárních uzlin nádorem se pohybuje kolem 25–35 %, přičemž u tumorů Tis je pozitivita axilárních uzlin v 7,6 %, u T1a v 12,8 %, u T1b v 23,5 %, u T1c v 29,8 %, u T2 v 46,7 % a u T3 v 92,3 % (1). Detekce metastáz diagnostickou disekcí axily může mít za následek celou řadu komplikací. Jednak může vést k vzniku akutního lymfedému, chronického lymfedému, parestezií na vnitřní straně paže a na hrudníku („postmastectomy pain syndrome“), dále vede ke vzniku seromů a sekundárnímu hojení ran či omezení hybnosti v ramenním kloubu. Výskyt těchto komplikací eliminuje či přinejmenším snižuje metoda detekce sentinelové uzliny (1, 2). Z dosavadních studií vyplývá, že není signifikantní rozdíl v přežití u žen

s karcinomem prsu, které podstoupily sentinelovou biopsii v porovnání s kompletní disekcí axily (3).

## Materiál a metodika

Princip metody detekce sentinelové uzliny spočívá v identifikaci „strážních“ uzlin, tedy první linie spádových uzlin, v lymfatickém povodí tumoru a v jejich histologickém vyšetření. Nejsou-li sentinelové uzliny postiženy metastázami, disekce axily není indikována (4).

Kompletní disekce axilárních uzlin je naopak indikována tehdy, když jsou uzliny postiženy metastatickým procesem nebo tehdy, když sentinelové uzliny nebyly detekovány (4). Ve druhém případě se předpokládá, že lymfatické cévy jsou obturovány nádorovými buňkami, které nedovolí průniku detekčních látek do uzliny.

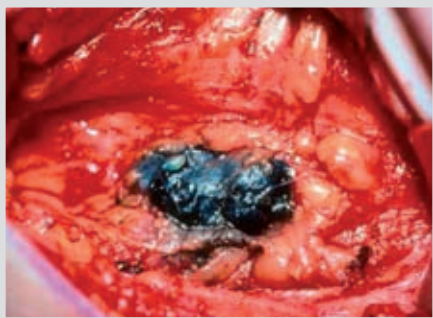
Pro znázornění sentinelové uzliny používáme na našem pracovišti peritumorozní aplikaci koloidního 2,5 % roztoku barviva Bleu patenté a Techneciem 99 m značeného radiokoloidu v dávce 60 MBq. Kombinace obou metod vykazuje nejvyšší senzitivitu a specifitu (4, 5, 6).

Při kombinované metodě preferujeme dvou-denní protokol při aplikaci Tc99m radiokoloidu. Je to dáno tím, že v naší nemocnici není pracoviště nukleární medicíny. Tento handicap však plně na-

hrazuje spolupráce s pracovištěm nukleární medicíny v 10 km vzdálené Chrudimi. Pacientky absolvují cca 18 hodin před operací lymfoscintigrafii axilárních uzlin na straně tumorem postižené mammy, kdy se aplikuje 4 vpichy peritumorozně celkem 60 MBq Tc99m-radiokoloidu s příslušnou korekcí na rozpad radiofarmaka k předpokládané hodině operace. Následující den jsou tyto pacientky dopoledne operovány. Lymfoscintigrafie je pro nás vodítkem při detekci sentinelových uzlin.

Výkon začínáme aplikací 5 ml ředěné Blue patenté (1 ml barviva a 4 ml fyziologického roztoku) peritumorozně do 4 míst kolem tumoru. Dále 5 minut masírujeme prs. Poté, za pomoci sondy gamakamery, zaměříme největší aktivitu v axile a vedeme ventrodorzální řez na hranici ochlupení. V axile se orientujeme vizuálně, pomocí detekční sondy a palpačně. Největší počet sentinelových uzlin se vyskytuje v trojúhelníku mezi v. thoracica lateralis, m. pectoralis major a III. větví interkostobrachialního nervu. Proto nejprve pronikneme k m. pectoralis major, a pak preparujeme dorzálně a snažíme se identifikovat modře zbarvené lymfatické uzliny či cévy (obrázek 1). Současně hledáme uzliny sondou gamakamery. Lymfatické kanály se snažíme neporanit, jinak modré barvivo vyteče a zbarví operační pole. Pokud je chceme přetnout, ligujeme je. Detekované

Obrázek 1.



sentinelové uzliny exstirpujeme a na závěr ještě zkontrolujeme axilu gamasondou.

Exstirpované uzliny jsou hodnoceny mikroskopicky v barvení hematoxylinem-eosinem. V případě, že se metastázy při tomto vyšetření neprokáží, je u všech lamel provedeno imunohistochemické vyšetření s průkazem cytokeratinů. Toto vyšetření může zvýšit záchyt mikrometastáz v uzlinách až o 10 % (4).

Na chirurgické klinice v Pardubicích provádíme detekci sentinelové uzliny od roku 2001. V roce 2002 jsme absolvovali kurz detekce sentinelové uzliny v Moffittově Onkologickém Ústavu v Tampě na Floridě a následně měsíční stáž na stejném pracovišti pod vedením prof. Coxe.

## Výsledky

V této pasáži si dovolueme prezentovat naše výsledky před zavedením sentinelové biopsie do praxe a výsledky z roku 2005.

V roce 2001 jsme provedli 21 sentinelových biopsií s následnou disekcí axily pouze pomocí barevného mapování – skupina A a 21 sentinelových biopsií kombinovanou metodou barevného mapování a radionavigační metodou – skupina B. Ve skupině A jsme ve 2 případech sentinelovou uzlinu nenalezli a zaznamenali 2 případy falešné negativity (10 %). Ve skupině B jsme kombinací obou metod sentinelovou uzlinu našli vždy a žádnou falešnou negativitu jsme nezaznamenali.

V roce 2005 jsme provedli celkem již 65 operací prsu v kombinaci s detekcí sentinelové uzliny. V 60 případech se jednalo o prs zachovávající výkon (lumpektomie, parciální mastektomie), v 5 případech se jednalo o totální mastektomie s detekcí sentinelové uzliny. Z 65 sentinelových biopsií jsme ve 13 případech (20 %) museli provést disekci axily vzhledem k přítomnosti metastáz v sentinelových uzlinách.

## Diskuze

Doporučení *American Society of Breast Surgeons* ze září roku 2000 udává, že chirurg, který chce provádět bezpečně detekci sentinelové uzliny, by měl splňovat tyto podmínky:

1. provést nebo asistovat alespoň 20 biopsií sentinelových uzlin,

2. uzlinu by měl úspěšně detekovat alespoň v 85 %,
3. pětiprocentní falešná negativita nebo maximálně jedna falešně negativní biopsie ze 30 sentinelových biopsií.

Odbornou veřejností zabývající se mamologickou problematikou jsou diskutovány následující otázky:

1. Zda provádět sentinelovou biopsii nebo ne?
2. Lze tuto problematiku provádět na všech chirurgických pracovištích?
3. U kterých nádorových stádií by měla být sentinelová biopsie prováděna?
4. Provádět detekci sentinelové uzliny pouze barevnou metodou nebo pouze radionavigační metodou nebo kombinací obou metod?
5. Užívat jednodenní nebo dvoudenní protokol aplikace radiofarmaka?
6. Jak patologicky hodnotit sentinelové uzliny?

V následující části bychom chtěli nastínit náš pohled na výše uvedené otázky.

### Ad 1.

Přední světová pracoviště se k této otázce paradoxně nevyjadřují zcela jednoznačně. Tato centra prezentují úspěchy této metody, tuto metodu provádějí, dále rozšiřují a mají s touto metodou dobré výsledky. Jedná se však o centra provádějící stovky těchto výkonů ročně. V jejich rukách je tato metoda bezpečná a efektivní. Ovšem bezpečnost této metody nelze garantovat u pracovišť periferních, provádějících několik zákroků pro karcinom prsu za rok. Neexistuje žádný způsob akreditace této metody a tuto metodu může provádět kdokoliv, jedinou praktickou překážkou provádění této metody je zakoupení finančně náročné gamasondy. V nezkušených rukou může špatně provedená detekce sentinelové uzliny vést k understagingu a ohrožení nemocné na životě nedostatečnou léčbou. Domníváme se, že to je důvod, proč se přední světová pracoviště k této metodě staví rezervovaně.

### Ad 2., 3.

Domníváme se, že sentinelová biopsie by se měla provádět na pracovištích se zkušenostmi s mamologickou operativou a v institucích, které mohou poskytnout komplexní onkologickou léčbu. Před zavedením této metody do praxe doporučujeme provést 30 – 40 detekcí sentinelové uzliny s následnou disekcí axily a takto zkontrolovat svoji úspěšnost. Dále po domluvě s onkology, která je pro dobrou spolupráci zásadní, lze uvést tuto metodu do praxe. S ohledem na četnost metastáz do axily u vyšších tumorozních kategorií, má smysl provádět tuto metodu u nádorů do 2 cm.

### Ad 4.

Sentinelovou biopsii doporučujeme na základě našich zkušeností i literárních údajů provádět pouze jako kombinaci metod barevného mapování a radionavigační metody. Provádět tuto detekci pouze barevným mapováním nedoporučujeme. Při detekci sentinelové uzliny se orientujeme v axile vizuálně, pomocí detekční sondy – auskultačně a palpačně. Vizually je možno identifikovat nejenom modře obarvené lymfatické uzliny, ale i lymfatické kanály, které nás k uzlinám dovedou. Pokud jsou ale zakryty byť i malou vrstvou tuku, nemusí být vidět. U nemocných, kdy jsme detekci prováděli na základě barevného mapování, jsme často preparovali několik milimetrů od uzliny a bráněmi nůžek se jí dotýkali, ale vrstva tuku, která ji pokrývala, její vizuální detekci znemožňovala. Uvedený neúspěch při detekci eliminuje použití radiofarmaka, kdy sonda bezpečně radioaktivitu emitující uzlinu identifikuje, i když je kryta vrstvou tuku. Palpace je vhodnou doplňkovou metodou. Její efektivita však klesá u obézních pacientek.

### Ad 5.

Při detekci sentinelové uzliny lze užívat jednodenní i dvoudenní protokol aplikace Tc 99 (7). Každý způsob má své výhody i nevýhody. Jednodenní protokol lze použít v instituci, v jejímž komplexu je pracoviště nukleární medicíny. Z důvodů organizačních je nutno naplánovat nemocnou k aplikaci radiofarmaka tak, aby byla připravena včas do operačního programu. Jinými slovy, operatér by měl mít vždy přehled o tom, kde se pacientka nachází. Na eventuální zdržení má mít možnost reagovat např. změnou pořadí v operačním programu. Dvoudenní protokol lze použít v těch institucích, kde není pracoviště nukleární medicíny. Výhodou je, že tento postup není organizačně tolik náročný. Radiokoloid se aplikuje odpoledne před výkonem a ráno, v den operace je pacientka připravena k výkonu. Dle našich zkušeností je však po 24 hodinách po aplikaci aktivita radiokoloidu vzhledem k poločas rozpadu 6 hodin velmi slabá. Naši kolegové v Chrudimi aplikují Tc 99 ve 13 hodin v den před operací a naší snahou je nemocnou odoperovat do 12 hodin operačního dne. Menší nevýhodou je ten fakt, že vzhledem k časovému odstupu od aplikace proniká technecium i do 2 echelonu lymfatických uzlin a patrně proto detekujeme průměrně více sentinelových uzlin (v průměru 3 uzliny), než pracoviště používající jednodenní protokol.

### Ad 6.

V současné době se diskutuje, zda hodnotit sentinelovou uzlinu peroperačně či ne. Pokud ano,

tak zda otiskovou cytologií nebo zmrazovací biopsií. Zastánci peroperační biopsie argumentují tím, že se snižuje počet sekundárně prováděných disekcí axily, oponenti peroperačního hodnocení uvádějí, že se neúnosně prodlužuje operační výkon.

Je pravdou, že velká centra v USA, Japonsku i v Evropě provádějí peroperační zhodnocení sentinelových uzlin (8, 9, 10, 11, 12). Tato střediska se však většinou cíleně věnují elektivní onkologické chirurgii, a proto časová otázka není tak důležitá a tlak na operační sál není tak velký. V podmínkách všeobecné chirurgie, která musí vyhovět nejenom elektivním výkonům, ale i akutním případům, je často problematické prodlužovat výkon čekáním na peroperační biopsii. Na našem pracovišti provádíme peroperační biopsii pouze při nálezu suspektních uzlin. Hodnotíme jeden plátek z centra každé uzliny. Operační výkon vždy začínáme zákrokem na axile a při nálezu suspektních uzlin je odesíláme na zmrazovací biopsii. Během hodnocení sentinelové uzliny provedeme zákrok na prsu.

Problém hodnocení sentinelových uzlin na základě otiskové cytologie je determinován dostupností erudovaného cytopatologa, který dokáže cytologický nález uzliny zhodnotit. V našich podmínkách je toto hodnocení prakticky nemožné. V České republice žádné pracoviště neprovádí peroperační hodnocení sentinelových uzlin pomocí otiskové cytologie.

Pooperační hodnocení uzliny je následující: uzliny se rozřežou na 2 mm plátky, které se obarví hematoxylinem-eosinem. V uzlině, která je takto vyšetřena, lze zachytit mikrometastázy (velmi často lokalizované subkapsulárně), které by při standardním patologickém vyšetření, kdy se zhodnotí jen jeden řez v centru uzliny, celkem jistě unikly pozornosti. Uzliny, kde nebyly nalezeny mikrometastázy, jsou hodnoceny imunohistochemicky pomocí koktejlu protilátek AE1/AE3.

## Závěr

Metoda detekce sentinelové uzliny je ve zkušených rukách metodou volby v léčbě karcinomu prsu a stále nabývá širšího uplatnění mezi chirurgy. Při dostatečné onkologické radikalitě přináší méně nežádoucích účinků pacientkám (eliminuje lymfem končetiny, sekundární hojení rány, parestezie při poranění interkostobrachiálního nervu, snížení pohyblivosti ramene apod.) a dokáže přesněji klasifikovat staging karcinomu prsu. Současně nedochází ke snížení společenského uplatnění vlivem výskytu lymfedemu, který často invalidizuje pacientky. S tímto souvisí i finanční benefit pro společnost.

Jako bezpečnou metodu k detekci sentinelové uzliny považujeme kombinaci barevného mapování a radionavigační metody. Samotná metoda barevného mapování není dostatečně přesná a může vést k nízké detekci a falešné negativitě.

## Literatura

1. Bass S, Dauway E, Rentgen D, Cox CE. Lymphatic Mapping with Sentinel Lymph Node Biopsy in Patients with Breast Cancer < 1 centimeter (T1A-T1B). *Ann Surg.* 1999, 65, 857–861.
2. Miguel R, Kun AM, Shons AR, Cox CE. The effect of sentinel node selective axillary lymphadenectomy on the incidence of post-mastectomy pain syndrome. *Cancer Control.* 2001, 8 (5), 427–30.
3. Cox CE, White L, Meyers M, et al. Survival outcomes in node-negative Breast cancer patients evaluated with complete axillary node dissection versus sentinel lymph node biopsy. *Ann Surg Oncol.* 2006, 13 (5), 708–11.
4. Cox CE, Pendas S, John M, et al. Guidelines for Sentinel Node Biopsy and Lymphatic Mapping of Patients With Breast Cancer *Ann Surg.* , 1998, Vol. 227, No 5, 645–653.
5. Gipponi M, Bassetti C, Canavese G, Catturich A, et al. Sentinel lymph node as a new marker for therapeutic planning in breast cancer patients. *Surg. Oncol.* 2004, 85 (3), 101–111.
6. Červinka V, Šťastný K, Havlíček K, Vyhnančková I, Vaňásek J, Pavlíková E, Rothrockel P, Hácová M. Naše zkušenosti s detekcí sentinelové uzliny *Rozhl. Chir.*, 2004, 83,6, s. 217–220.
7. Koizumi M, Nomura E, Yamada Y, Takiguchi T, Tanaka K, Yoshimoto M, Makita M, Sakamoto G, Kasumi F, Ogata E. Sentinel node detection using 99mTc-rhenium sulphide colloid in breast cancer patients: evaluation of 1 day and 2 day protocols, and a dose-finding study. *Nucl Med Commun.* 2003, 24, 663–670.
8. D'Errico A, Grassigli A, Gruppioni E, et al. Thorough intraoperative analysis of breast sentinel lymph node biopsies: histologic and immunohistochemical findings. *Surgery.* 2004, 135, 248–254.
9. Dixon JM, Mamman U, Thomas J. Accuracy of intraoperative frozen-section analysis of axillary nodes. *Edinburgh Breast Unit team. Br J Surg.* 1999, 86, 392–395.
10. Lee A, Krishnamurthy S, Sahin A, et al. Intraoperative touch imprint of sentinel lymph nodes in breast carcinoma patients. *Cancer.* 2002, 96, 225–231.
11. Menes TS, Tartter PI, Mizrahi H, Smith SR, Estabrook A. Touch preparation or frozen section for intraoperative detection of sentinel lymph node metastases from breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2003, 10, 1166–1170.
12. Motomura K, Inaji H, Komoike Y, et al. Intraoperative sentinel lymph node examination by imprint cytology and frozen sectioning during breast surgery. *Br J Surg.* 2000, 87, 597–601.
13. Sauer T, Engh V, Holck AM, Sorpebol G, Heim M, Furu I, Schlichting E. Imprint cytology of sentinel lymph nodes in breast cancer. Experience with rapid, intraoperative diagnosis and primary screening by cytotecnologists. *Acta Cytol.* 2003, 47, 768–773.

Před zavedením sentinelové biopsie do praxe doporučujeme provést operaci alespoň u 30 – 40 pacientek a následně provést disekci axily a zhodnotit svoje výsledky. S ohledem na naše zkušenosti a literární údaje by falešná negativita neměla převyšovat 5 %. Úspěšná detekce by měla být alespoň 85 %. Nezbytnou podmínkou zavedení sentinelové biopsie do praxe je vzájemná interdisciplinární spolupráce s radiology a onkology v rámci mamologického týmu, kde se upřesňují detaily a analyzují nedostatky.

Detekce sentinelové uzliny nemusí být omezena jenom na nemocnice, které vlastní pracoviště nukleární medicíny. Výše popsaný dvoudenní protokol umožňuje jeden den aplikovat radiofarmakum mimo nemocnici a druhý den provést operaci.

**MUDr. Vladimír Červinka**

Na obci 296

Srčh, 533 52 p. St. Hradiště, Česká republika

e-mail: cervinka@nem.pce.cz

# Súťaž o

## najlepší príspevok z praxe (kazuistiku) za rok 2007

Sponzor súťaže

**AMGEN®**

# 50 000, – Sk

Viac na 2. strane obálky