proLékaře.cz | 22.11.2024

Čes.-slov. Derm. 80, 2005, No. 3, p. 147–155

Význam vyšetření sentinelových uzlin u melanomu: II. Výsledky vyšetření SLN u souboru 177 nemocných kožní kliniky Všeobecné fakultní nemocnice

Krajsová I.[1], Vítková I.[3], Šuk J.[2], Procházková I.[1], Šuková T.[1], Vokáčová A.[4]

[1]Dermatovenerologická klinika VFN a 1. LF UK
přednosta prof. MUDr. J. Štork, CSc.
[2]Chirurgická klinika VFN a 1. LF UK
přednosta doc. MUDr. J. Šváb, CSc.
[3]Patologicko-anatomický ústav VFN a 1. LF UK
přednosta prof. MUDr. C. Povýšil, DrSc.
[4]Ústav nukleární medicíny VFN a 1. LF UK
přednosta prof. MUDr. M. Šámal, DrSc.

Souhrn

Význam vyšetření sentinelových uzlin u melanomu: II. Výsledky vyšetření SLN u souboru 177 nemocných kožní kliniky Všeobecné fakultní nemocnice

Od roku 2001 je biopsie sentinelových uzlin součástí standardní péče o nemocné s melanomem, kteří jsou vyšetřeni v rámci melanomové poradny Kožní kliniky Všeobecné fakultní nemocnice. Předoperační lymfoscintigrafie i peroperační mapování a biopsie SLN probíhaly bez komplikací, zátěž nemocných byla minimální. SLN byly nalezeny v 99,5 %, což potvrzuje vysokou kvalitu provedených vyšetření. V souhlase se světovými literárními údaji byly pozitivní SLN nalezeny asi v 1/3 případů u nemocných s pokročilejšími melanomy, vyšší hodnotou Breslowa, Clarka i častěji popisovanou ulcerací, než měli pacienti, u kterých nebyly metastázy v sentinelových uzlinách prokázány. I přes zatím krátkou dobu sledování v rozmezí 0,8–47,3 měsíců je již možné pozorovat rozdíly v přežívání nemocných s pozitivními SLN, což potvrzuje, že průkaz mikrometastáz v sentinelových uzlinách je významným nezávislým prognostickým faktorem určujícím horší průběh onemocnění u těchto pacientů.

Klíčová slova: **melanom – sentinelová uzlina – mikrometastázy – prognóza onemocnění**

Summary

The Significance of Sentinel Node Examination in Melanoma. Part II: Results of Sentinel Node Examination in a group of 177 patients of The Department of Dermatology of General Teaching Hospital

Since the year 2001 the sentinel lymph node (SLN) biopsy is the part of a standard care of patients with melanoma examined at melanoma clinic of The Department of Dermatology of General Teaching Hospital. Preoperative lymphoscintigraphy and intra-operative SLN mapping and biopsy had no complications and minimal burden for the patients. In agreement with literature data the positive SLN were found in one third of patients with advanced melanoma, higher Breslow thickness and Clark's level and more often described ulceration in comparison with those who had no SLN metastases. Despite the short follow-up period from 0,8 to 47,3 months it is, already, possible to observe the differences in SLN positive patients survival what confirms, that micrometastases detection in the sentinel lymph nodes is a significant independent prognostic factor determining the unfavourable disease course in these patients.

Key words: **melanoma – sentinel lymph node – micrometastases – disease prognosis**

proLékaře.cz | 22.11.2024

ÚVOD

Zavedení biopsie sentinelové uzliny (dále SLN) do standardní péče o nemocné s melanomem představuje milník v chirurgické léčbě melanomu (8). Umožňuje identifikaci nemocných s okultními lymfatickými metastázami bez zátěže elektivní disekcí regionálních lymfatických uzlin (dále ELDN). Chirurgické odstranění primárního nádoru se současným, nebo následným vyšetřením sentinelové uzliny je považováno v současné době za standardní stagingový postup u nemocných s melanomem, u kterých tloušťka nádoru přesáhla 1 mm a kteří nemají zvětšené regionální lymfatické uzliny. U melanomů s hodnotou Breslowa pod 1 mm je indikací k vyšetření sentinelové uzliny histologicky prokázaná ulcerace primárního tumoru, hodnota Clarka IV–V, nebo výrazná spontánní regrese nádoru (9). Biopsie SLN je minimálně invazivní chirurgický výkon, který pomáhá určit, zda melanom již metastazoval do první – sentinelové – uzliny regionální lymfatické oblasti, bez nutnosti elektivní disekce lymfatických uzlin. Pouze v případě průkazu mikrometastáz v SLN je indikována exenterace regionálních lymfatických uzlin. Vyšetření SLN umožňuje rozdělit skupinu pacientů s melanomem stadia I a II na podskupinu nemocných s vysokým rizikem recidivy onemocnění, pokud mají prokázány metastázy v SLN, a na podskupinu pacientů s velmi příznivou prognózou onemocnění, při negativních sentinelových uzlinách (3, 14). Mikrometastázy v SLN se prokazují asi v 15–35 % případů v závislosti na zařazovacích kritériích a na technikách použitých při histologickém vyšetření sentinelových uzlin. Všichni nemocní s pozitivními SLN jsou dále indikováni ke kompletní lymfadenektomii příslušné regionální oblasti. Metastázy v následných uzlinách se nacházejí v 10–30 % případů (7).

Stav sentinelových uzlin je významným prognostickým faktorem dalšího průběhu onemocnění u pacientů s melanomem. Průkaz mikrometastáz v SLN je dokonce závažnějším prediktivním ukazatelem přežití než hodnota Breslowa primárního nádoru. Vyšetření SLN tak umožňuje odhalit nemocné s vysokým rizikem relapsu onemocnění, u kterých je vhodné provést exenteraci regionálních lymfatických uzlin a u kterých je indikována následná adjuvantní léčba (13).

MATERIÁL A METODIKA

Výběr nemocných

Vyšetření SLN u pacientů s melanomem jsme do rutinní praxe melanomové poradny dermatovenerologické kliniky VFN zavedli v průběhu roku 2001 a do konce roku 2004 bylo provedeno více než 200 biopsií sentinelových uzlin. Vyšetření SLN jsme indikovali u všech nemocných s melanomem, u kterých již při klinickém vyšetření bylo možné předpokládat, že tloušťka nádoru přesáhne 1 mm. U plošných melanomů, kde klinicky byla patrná pouze horizontální fáze růstu, jsme vyšetření SLN prováděli při klinicky patrné ulceraci, nebo výrazné spontánní regresi nádoru. U počínajících melanomů, nebo v případech, kdy nebyla klinická diagnóza melanomu jednoznačná, jsme prováděli vždy nejprve neširokou excizi ložiska. Teprve při histologickém potvrzení diagnózy, při hodnotě Breslowa vyšší než 1 mm, nebo při histologicky prokázaném vertikálním růstu nádoru, byla indikována následná reexcize jizvy a současné vyšetření SLN.

Tento postup je všeobecně doporučován z několika důvodů. U velmi plochých počínajících melanomů je pravděpodobnost metastazování do SLN tak malá, že i tento výkon s minimální morbiditou je považován za zátěž neodpovídající závažnosti onemocnění. Stejně tak příliš radikální excize nebo lalokové posuny mohou změnit lymfatickou drenáž z původního místa nádoru a vyšetření SLN pak není spolehlivé (16). Nalezená sentinelová uzlina totiž nemusí v těchto případech vždy odpovídat SLN původní oblasti nádoru před radikální excizí.

Od všech nemocných vyšetřených před operací v naší dermatoonkologické ambulanci máme digitální fotodokumentaci primárních nádorů.

Identifikace sentinelových uzlin

U všech nemocných indikovaných k biopsii SLN je v Ústavu nukleární medicíny VFN vždy provedena předoperační dynamická lymfoscintigrafie, která přesně určí oblast lymfatické drenáže nádoru. Do těsného okolí nádoru, nebo jizvy po odstranění melanomu, ve vzdálenosti 5–8 mm, se intradermálně z několika vpichů aplikuje 99mTc koloid lidského albuminu – Senti-scint®. Objem podané látky nemá překročit 0,3–0,5 ml a celková aktivita aplikovaného radioaktivního indikátoru se pohybuje okolo 150 MBq. Uvedené množství umožňuje provádět mapování a biopsii SLN v rozmezí 4–24 hodin po předoperační lymfoscintigrafií. Nižší hodnoty vyžadují chirurgický výkon v kratším časovém odstupu (5). Po podání indikátoru je místo aplikace vykryto terčíkem z olověného plechu a pomocí scintilační kamery Picker PRISM 3000XP nebo MB 9200 zahájeno planární snímání distribuce aktivity ve vyšetřované oblasti. Snímání se provádí nejprve v základní projekci závislé na lokalizaci tumoru, dále v projekci boční a je ukončeno až po spolehlivém zobrazení sentinelové uzliny. Průmět ložiskové aktivity se označí pomocí značkovače na kůži a v případě průkazu více uzlin jsou takto zakresleny postupně všechny SLN. Za 1 hodinu po vyšetření se ještě doplní následné snímání k vyloučení přídatné drenáže do zcela odlišné lymfatické oblasti.

Mapování a biopsie sentinelové uzliny

V odstupu 4–24 hodin po provedené lymfoscintigrafii se provádí na I. chirurgické klinice VFN mapování a biopsie SLN. Zpočátku byla využívána kombinovaná

proLékaře.cz | 22.11.2024

metoda značení SLN metylénovou modří a koloidem s navázaným radionuklidem 99Tc. Po provedení několika desítek těchto vyšetření jsme však přestali značení metylénovou modří používat. Jedním z důvodů byla, z našeho pohledu, nadbytečnost používání barviva, protože jsme zjistili naprostou shodu při průkazu uzlin oběma metodami, uzlina s maximální γ-aktivitou vždy odpovídala uzlině obarvené modří. Dalším důvodem bylo modré nabarvení okolí melanomu, které v některých případech ztěžovalo přesné histologické vyšetření nádoru.

K detekci γ-záření v uzlinách je využíván přístroj Navigator firmy US Surgical s γ-detekční sondou. V dané spádové oblasti, v místě označeném předoperační lymfoscintigrafií, se ještě před zahájením operace, bez nutnosti sterility, přeměří aktuální γ-aktivita. Odpovídá-li zvýšení aktivity suspektnímu místu uložení SLN, je přikročeno k chirurgickému odstranění SLN, které se v naprosté většině případů provádí v celkové anestezii. Nejprve se odstraní primární nádor, nebo provede reexcize jizvy, aby γ-aktivita této oblasti nepřekrývala aktivitu v místě uložení sentinelové uzliny. Následně je přikročeno k incizi kůže v místě předoperačně označené SLN a, již za sterilních podmínek, se γ-sondou Navigatoru hledá místo s nejvyšším počtem impulzů, které označuje lokalizaci sentinelové uzliny. Aktivita exstirpované uzliny je měřena v odstupu 10 sekund a musí být minimálně 10krát vyšší než aktivita v lůžku po odstraněné uzlině. Pokud v lůžku přetrvává vyšší aktivita, je nutné hledat ještě další SLN.

Doba operace, včetně anestezie, kolísá v rozmezí 30–90 minut, podle počtu sentinelových uzlin i počtu loží, ve kterých jsou SLN uloženy. Například u jednoho nemocného s melanomem na trupu byly SLN nalezeny v obou axilách a jednom třísle. Výkon nebývá provázen peroperačními komplikacemi a následné pooperační komplikace bývají stejné jako u běžného hojení ran. Řez při mapování SLN má být vždy veden tak, aby jizva mohla být zavzata do řezné rány při případné následné exenteraci lymfatické oblasti. Kompletní lymfadenektomie při prokázaných mikrometastázách v SLN mohou být někdy komplikovány jizvením po předchozím výkonu. V těchto případech je nejvhodnější nejprve preparovat cévní kmeny nad jizvou a pod ní a exenteraci ukončit uvolněním jizevnaté tkáně. Poranění cévních struktur je tak nejméně pravděpodobné.

Exstirpované sentinelové uzliny je nutné odesílat k histologickému vyšetření bez nakrojení a jakéhokoliv označení, aby nedošlo k poškození tkáně uzliny, které by mohlo znemožnit nebo zamaskovat průkaz mikrometastáz.

Histologické vyšetření sentinelových uzlin

Sentinelové uzliny jsou fixovány ve formolu a odesílány k histologickému vyšetření do Patologicko-anatomického ústavu VFN. Uzliny velikosti do 0,5 cm jsou zpracovávány vcelku. Většina nádorových ložisek se však nachází v prostřední části uzliny, proto uzliny od velikosti 1 cm půlíme v podélné ose na hilus a obě poloviny se vloží do jednoho parafínového bloku. Uzliny větší než 1 cm se krájí na 0,5 cm široké lamely. Z každého bloku se zhotoví 4 μm silný řez obarvený hematoxylinem/eozinem (dále HE). Pokud je metastáza melanomu zjištěna při tomto rutinním barvení, následuje pouze informativní imunohistochemické barvení (dále IH) k potvrzení diagnózy. Velká část HE vyšetření, uvádí se až 80 %, však bývá negativní, protože většina metastáz v sentinelových uzlinách jsou mikrometastázy o velikosti menší než 2 mm v průměru. V některých případech jde pouze o nepatrná hnízda 10–30 buněk nebo dokonce o jednotlivé izolované buňky, které není možné základním HE vyšetřením prokázat. Proto je IH vyšetření SLN nezbytné.

Na našem pracovišti provádíme IH diagnostiku pomocí S 100 a HMB 45 protilátek. S-100 protein má vysokou senzitivitu detekce melanomových buněk, ale v lymfatické uzlině bývají pravidelně přítomny falešně pozitivní nenádorové buňky, jako jsou reaktivní dendritické buňky, névové buňky v nodálním névu anebo fragmenty nervových vláken. HMB 45 naopak vykazuje nižší senzitivitu detekce melanomových buněk, ale umožňuje odlišit metastázu melanomu od benigních névových elementů. K vizualizaci reakce protilátky vázané na epitopy používáme červené barvivo fast red, kterým odlišíme hnědé zbarvení melaninového pigmentu v cytoplazmě makrofágů (tzv. melanofágů). Preferujeme ještě současné provádění kontrolních HE řezů k detekci artefaktů. Senzitivita detekce metastáz melanomu v SLN by mohla být ještě zvýšena RT-PCR analýzou, ale vzhledem k značnému riziku falešné pozitivity a nákladnosti vyšetření není tento přístup zatím rutinně využíván (2). Z každé vyšetřené SLN však uchováváme 2–4 nenabarvené řezy právě pro případné vyšetření RT-PCR pro tyrozinázu.

Mikromorfometrické známky pozitivní SLN umožňují předvídat postižení dalších nesentinelových uzlin u pacientů s melanomem. Při hodnocení rozsahu metastáz v SLN se hodnotí zejména hloubka penetrace nádorových buněk a velikost nádorových ložisek. Prognosticky signifikantní nepříznivou známkou je vzdálenost nádorových buněk od vnitřního okraje marginálního splavu větší než 2 mm, nádorová ložiska větší než 10 mm^2, přítomnost melanomových buněk v perinodálních lymfatických cévách nebo setření architektury uzliny nádorovou metastázou. Předpokládá se, že nejvýznamnějším faktorem pro odhad postižení následných uzlin je kombinace minimálně 3 ze 4 uvedených znaků a nikoliv pouze hloubka uložení metastázy (18). Při hodnocení stavu SLN je velmi důležité věnovat pozornost subkapsulárním oblastem uzliny, neboť v této lokalizaci se nachází až 86 % metastáz melanomu (11). Nekompletní disekce uzliny s porušením jejího pouzdra nebo kauterizační artefakty mohou být příčinou falešně negativního nálezu při identifikaci metastáz melanomu do sentinelových uzlin.

proLékaře.cz | 22.11.2024

Metodika statických analýz

Statistické zpracování dat bylo provedeno na pracovišti Centra biostatistiky a analýz LF a PřF MU v Brně.

Pro deskriptivní účely byl pro spojité parametry vypočten průměr, medián, SD, minimum a maximum a pro kategoriální proměnné frekvence nastání jevů.

Vztahy mezi binárními a kategoriálními daty byly hodnoceny χ^2 testem nebo Fisherovým testem. Srovnání spojitých hodnot mezi skupinami pacientů byla provedena Mannovým-Whitneyovým testem nebo Kruskal Wallis ANOVA testem. Data byla hodnocena na hladině významnosti a = 5 %. Všechny použité statistické testy byly oboustranné.

VÝSLEDKY

Vyšetření sentinelových uzlin v naší melanomové poradně bylo provedeno u více než 200 pacientů s melanomem. Pouze u jednoho nemocného nebyla sentinelová uzlina chirurgem nalezena. V této práci je však hodnoceno pouze 177 nemocných, u kterých jsme měli k dispozici všechna potřebná data včetně podrobného histologického vyšetření primárního nádoru. Zařazeni byli pouze nemocní, kteří měli vyšetření SLN provedené na našem pracovišti. Pacienti odeslaní do naší dispenzarizace až po odstranění primárního nádoru a sentinelových uzlin mimo VFN nejsou v tomto souboru hodnoceni.

Z celkového počtu 177 pacientů bylo 91 žen (51,1 %), a 86 mužů (48,6 %). Průměrný věk nemocných byl 53,0 let a muži byli o trochu starší, ve věkovém rozmezí 24–79 let, oproti ženám, jejichž věk se pohyboval od 17–75 let. Věk pacientů byl počítán k datu operace nádoru (tab. 1).

Při hodnocení lokalizace primárního nádoru jednoznačně převažuje trup, kde byl melanom prokázán u 90 (51 %) pacientů, následují dolní končetiny u 50 (28 %) nemocných, dále horní končetiny 34 (19 %) případů a nejméně nemocných mělo nádor postihující hlavu a krk, pouze 3 nemocní (2 %). Malé zastoupení melanomů hlavy a krku je však způsobeno i tím, že tito pacienti jsou operováni většinou na pracovištích, kde se ještě vyšetření SLN neprovádí. 41 žen (45 %) z celkového počtu 91 pacientek mělo melanom na dolních končetinách a pouze 31 (34 %) na trupu. U mužů se naopak melanom mnohem častěji nacházel na trupu, u 59 nemocných (69 %) z celkového počtu 86, a nejméně často na dolních končetinách, pouze v 9 případech (10 %). Rozdíl v lokalizacích nádoru podle pohlaví je statisticky významný (p<0,001; hodnoceno χ^2 testem) (tab. 2).

Tab. 1. Základní charakteristika souboru

Počet pacientů		**177 pacientů**
Věk		
Průměr (SD)		**53** (12,7)
Medián		55
Min-max		17–79
Pohlaví		
Muži		**86** (48,6 %)
Ženy		**91** (51,4 %)
Věk podle pohlaví pacienta		
Muži	Průměr (SD)	**55** (12,1)
	Medián	55
	Min-max	24–79
Ženy	Průměr (SD)	**51** (13,0)
	Medián	55
	Min-max	17–75

Tab. 2. Lokalizace nádoru u všech nemocných a podle pohlaví

Lokalizace	Všichni pacienti	Muži	Ženy
Hlava a krk	3 (2 %)	2 (2 %)	1 (1 %)
Trup	90 (51 %)	59 (69 %)	31 (34 %)
Horní končetiny	34 (19 %)	16 (19 %)	18 (20 %)
Dolní končetiny	50 (28 %)	9 (10 %)	41 (45 %)

Při histologickém hodnocení jednotlivých typů melanomu byl nejčastěji zastoupen nodulární melanom (NM) v 99 případech (56 %), dále superficiálně se šířící melanom (SSM) u 53 pacientů (30 %) a sekundárně nodulární SSM (SN SMM) ve 24 případech (13 %). Lentigo maligna melanom (LMM) byl popisován pouze 1krát, což odpovídá malému počtu nádorů s lokalizací na hlavě a krku. Vysoké zastoupení pokročilých nodulárních melanomů NM a SN SSM odpovídá indikacím vyšetření sentinelových uzlin, kde jednou z podmínek je vertikální fáze růstu nádoru. Rozdíl v zastoupení jednotlivých typů nádoru mezi pohlavími není statisticky významný (p = 0,769; hodnoceno χ^2 testem) (tab. 3).

Tab. 3. Zastoupení jednotlivých typů nádorů

Lokalizace	Všichni pacienti	Muži	Ženy
LMM	1 (1 %)	1 (1 %)	0 (0 %)
NM	99 (56 %)	47 (55 %)	52 (57 %)
SNSSM	24 (13 %)	12 (14 %)	12 (13 %)
SSM	53 (30 %)	26 (30 %)	27 (30 %)

V souboru jsou zastoupeni pacienti s tloušťkou nádoru v rozmezí 0,2–16 mm. Všichni nemocní s hodnotami Breslowa pod 1,0 mm měli buď patrnou výraznou spontánní regresi nádoru, nebo histologicky popisovanou ulceraci, nebo měli v histologii uvedenou vertikální fázi růstu nádoru či lymfangioinvazi. Průměrná tloušťka nádoru u všech nemocných byla 2,3 mm. Muži měli nádory pokročilejší, průměr hodnoty Breslowa byl 2,7 mm a medián 2,0 mm, zatímco u žen byl průměr 2,0 mm a medián 1,7 mm. Rozdíl mezi muži a ženami je statisticky významný (p=0,015; hodnoceno Mannovým-Whitneyovým U testem) (tab. 4).

proLékaře.cz | 22.11.2024

Tab. 4. Hodnoty Breslowa v milimetrech

Hodnota Breslowa	Všichni pacienti	Muži	Ženy
Průměr (SD) (mm)	2,3 (2,2)	2,7 (2,7)	2,0 (1,7)
Medián	1,9	2,0	1,7
Min-max	0,2–16	0,2–16	0,2–13

*u dvou mužů nebyla hodnota uvedena

Také podle hodnocení hloubky invaze nádoru je patrné, že v našem souboru jsou zařazení nemocní s pokročilými melanomy, protože jednoznačně převažují hodnoty Clarka III, 65 nádorů (37 %), a IV, 85 nádorů (49 %). Hodnoty Clark V byly zastoupeny v 7 případech (4 %), celkem tedy mělo vyšší hloubku invaze 157 nádorů, což představuje 90 % všech případů (tab. 5).

Ulcerace primárního nádoru stále ještě není patology pravidelně hodnocena a tak tento údaj bohužel chybí u 25 pacientů s melanomem (tab. 6).

Tab. 5. Hodnoty Clarka

Stupeň	N=174
II	15 (9 %)
III	65 (37 %)
III–IV	2 (1 %)
IV	85 (49 %)
V	7 (4 %)

*u 3 pacientů nebyla hodnota uvedena

Tab. 6. Ulcerace

	Ano	Ne
Ulcerace	56 (37 %)	96 (63 %)

* u 25 pacientů nebyl výsledek uveden

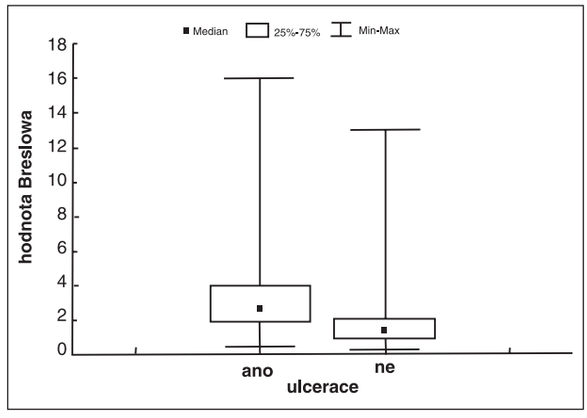
Ulcerace se vyskytuje častěji u nádorů s vyššími hodnotami Breslowa, zatímco tenčí nádory ulceraci mají v menším počtu případů. Rozdíl je statisticky významný (p<0,001; hodnoceno Mannovým-Whitneyovým U testem) (obr. 1).

Stejně tak převažuje ulcerace u melanomů s větší hloubkou invaze podle Clarka. Rozdíl je statisticky významný (p=0,019; hodnoceno χ^2 testem) (obr. 2).

U 177 nemocných našeho souboru bylo nalezeno celkem 316 sentinelových uzlin. Nejčastějším místem lymfatické drenáže byly axily a ingviny. Méně často se nacházely SLN v nadklíčkové oblasti či na krku. Počet SLN u jednoho pacienta se pohyboval v rozmezí 1–6 uzlin, s mediánem 2 uzlin u jednoho nemocného. V průměru se nacházelo 1,8 uzlin při jednom vyšetření. Ve 26,6 % případů, téměř u 1/3 nemocných, byly v SLN prokázány metastázy melanomu (tab. 7).

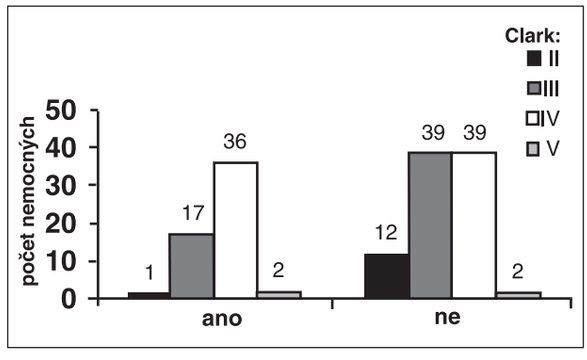
Se stoupající hodnotou Breslowa stoupala i pravděpodobnost postižení sentinelových uzlin metastázami melanomu (tab. 8) (obr. 3).

Větší hloubka invaze nádoru do koria podle hodnocení



p<0,001; hodnoceno Mannovým-Whitneyovým U-testem

Obr. 1. Vztah mezi hodnotou Breslowa a ulcerací nádoru.



p=0,019; hodnoceno χ^2-testem

Obr. 2. Vztah mezi hodnotou Clarka a ulcerací nádoru.

Tab. 7. Přehled počtu nalezených SLN

Průměr (SD)	1,8 (0,92)
Medián	2,0
Min-max	1–6
% pozitivních SLN	26,6 %

Tab. 8. Vztah hodnoty Breslowa a průkazu mikrometastáz v SLN

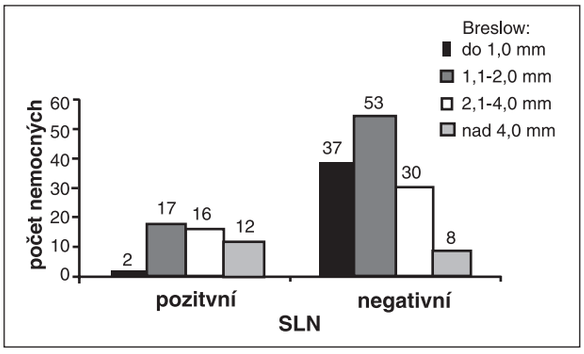
	Hodnota Breslowa			
SLN	do 1,0 mm	1,1–2,0 mm	2,1–4,0 mm	nad 4,0 mm
Pozitivní	2 (4 %)	17 (36 %)	16 (34 %)	12 (26 %)
Negativní	37 (29 %)	53 (41 %)	30 (24 %)	8 (6 %)

*u 2 pacientů nebyla hodnota Breslowa uvedena

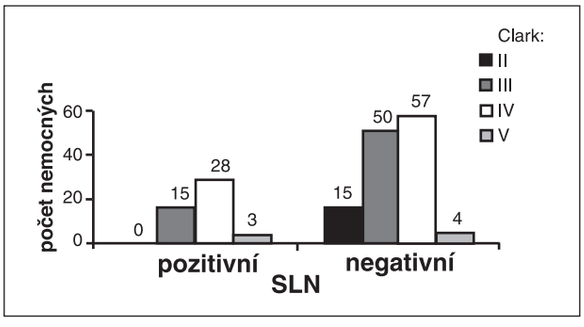
Clarka znamenala vyšší pravděpodobnost postižení SLN. Při hodnotách Clarka II nebyly nalezeny mikrometastázy v žádné uzlině a naopak největší počet pozitivních SLN byl u hodnot Clarka IV (tab. 9) (obr. 4).

Mikrometastázy v SLN byly prokázány u 47 pacientů s melanomem. Tyto nádory, které již metastazovaly lymfatickou cestou, měly vyšší hodnoty Breslowa oproti melanomům s negativními sentinelovými uzlinami. Medián Breslowa u pozitivních SLN byl 2,3 mm, s rozmezím 0,7–16,0 mm. U více než poloviny nádorů,

proLékaře.cz | 22.11.2024



Obr. 3. Vztah hodnoty Breslowa a průkazu mikrometastáz v SLN v grafickém znázornění.



Obr. 4. Vztah hodnoty Clarka a průkazu mikrometastáz v SLN v grafickém znázornění.

v 53,2 %, byla také zaznamenána povrchová ulcerace (tab. 10).

Naopak u 130 melanomů s negativními SLN jsme pozorovali nižší hodnoty Breslowa v rozmezí 0,2 až 10,0 mm, s mediánem 1,5 mm. Také ulcerace byla popisována pouze ve 23,8 % případů (tab. 11).

Tab. 9. Vztah hodnoty Clarka a průkazu mikrometastáz v SLN

	Hodnoty Clarka			
SLN	II	III	IV	V
Pozitivní	0 (0 %)	15 (33 %)	28 (61 %)	3 (6 %)
Negativní	15 (12 %)	50 (40 %)	57 (45 %)	4 (3 %)

*u 3 pacientů není výsledek uveden a u 2 jsou hodnoty Clarka III–IV

Tab. 10. Hodnoty Breswlova a přítomnost ulcerace při pozitivitě SLN

Breslow – medián	2,3
Breslow – min/max	0,7–16,0
% ulcerovaných nádorů	53,2 %

Tab. 11. Hodnoty Breslowa a přítomnost ulcerace při negativitě SLN

Breslow – medián	1,5
Breslow – min/max	0,2–10,0
% ulcerovaných nádorů	23,8 %

Tab. 12. Stav následných uzlin při pozitivitě SLN

Negativní	41	87,2 %
Pozitivní	1	2,1 %
Neprovedeno	5	10,7 %

Tab. 13. Přehled délky sledování nemocných (v měsících)

Průměr (SD)	19,3 (12,1)
Medián	17,9
Min-max	0,8–47,3

Tab. 14. Vztah relapsu onemocnění ke stavu SLN

	Počet	% z pacientů
Pozitivní SLN (N=47)	9	19 %
Negativní SLN (N=130)	6	5 %

Nemocní s pozitivními sentinelovými uzlinami byli indikováni k exenteraci regionální lymfatické oblasti. Pouze u 5 pacientů nebyla exenterace provedena. Jeden nemocný následnou kompletní lymfadenektomii odmítl, v dalším případě byla pozitivní SLN nalezena v mezižebří a další SLN tohoto pacienta v axile již byla negativní. Ve 2 případech byly pozitivní SLN nalezeny v krční oblasti. Vzhledem k tomu, že šlo o relativně mladé ženy s minimálním postižením SLN formou drobných shluků nádorových buněk, od exenterace jsme ustoupili. V posledním případě byly v SLN prokázány pouze 3 izolované nádorové buňky v subkapsulární oblasti uzliny. Šlo o nemocného vyššího věku a postižení následných uzln bylo v tomto případě natolik nepravděpodobné, že byl raději zvolen konzervativní postup intenzivního sledování nemocného. Ze zbylých 42 případů pozitivních SLN byly metastázy v následných uzlinách prokázány pouze 1krát (tab. 12).

Celková doba sledování nemocných v souboru se pohybuje v rozmezí 0,8–47,3 měsíce s průměrnou dobou 19,3 měsíce a mediánem 17,9 měsíců od operace SLN (tab. 13).

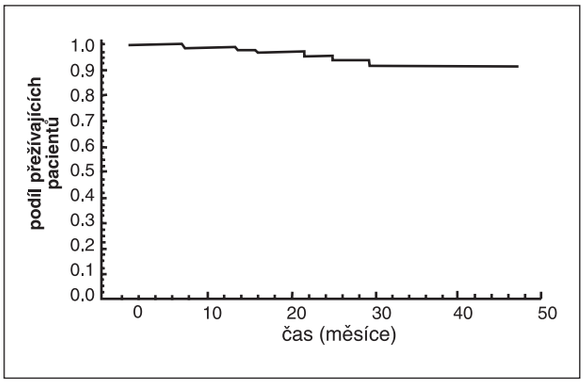
Z celkového počtu 47 nemocných s pozitivními SLN se již u 9 (19 %) objevil relaps onemocnění. U 130 nemocných s negativními SLN byla recidiva zaznamenána pouze v 6 případech (5 %) (tab. 14).

V současnosti ještě nelze objektivně hodnotit celkovou dobu přežití (OS) pacientů našeho souboru, protože interval sledování části nemocných je zatím příliš krátký. Přesto však již lze pozorovat statisticky významný rozdíl přežívání mezi nemocnými s negativními a pozitivními SLN (obr. 5–8).

DISKUSE

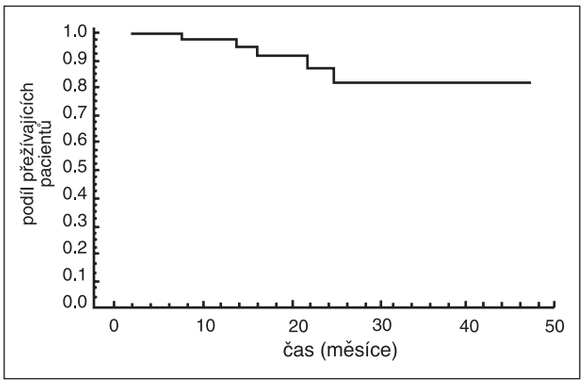
Na rozdíl od některých v literatuře uváděných výsledků jsme v našem souboru nepozorovali výraznou diskrepanci mezi předoperačními lymfoscintigrafickými a chirurgickými nálezy SLN (5). Pouze v ojedinělých případech se neshodoval celkový počet sentinelových

proLékaře.cz | 22.11.2024



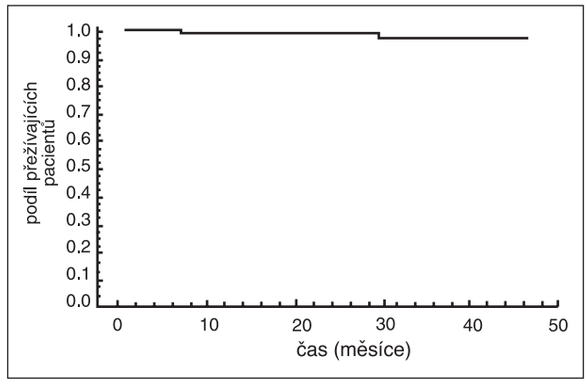
Pozn.: medián přežití nelze stanovit

Obr. 5. Přehled celkové doby přežití – všichni nemocní



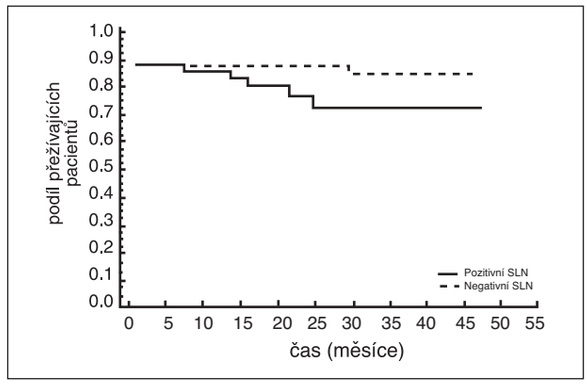
Pozn.: medián přežití nelze stanovit

Obr. 6. Přehled celkové doby přežití – nemocní s pozitivními SLN.



Pozn.: medián přežití nelze stanovit

Obr. 7. Přehled celkové doby přežití – nemocní s negativními SLN.



Pozn.: Rozdíl mezi pozitivním a negativním SLN je statisticky významný (p=0,012; hodnoceno Log-Rank testem).

Obr. 8. Porovnání celkové doby přežití při pozitivních a negativních SLN

uzlin. Většinou bylo více uzlin nalezeno při chirurgickém mapování než při lymfoscintigrafickém vyšetření.

Biopsie SLN byla od poloviny roku 2001 do konce roku 2004 na našem pracovišti provedena celkem u 219 nemocných s melanomem a pouze u jednoho nemocného nebyla sentinelová uzlina při chirurgickém mapování nalezena. Záchytnost SLN na našem pracovišti se tak pohybuje na úrovni 99,5 %. Právě technice lymfatického mapování a biopsie SLN se věnuje veliká pozornost a smějí jí provádět pouze na pracovištích s vysoce erudovaným personálem. V UK se pro povolení zavedení této metody do standardní péče požaduje minimálně 95% senzitivita a specifita detekce SLN (6).

V současné době se v literatuře objevuje řada prací věnovaných možným komplikacím při vyšetřování SLN (19). Na našem pracovišti zatím tyto zkušenosti nemáme. U 3 nemocných z celkového počtu 219 jsme pozorovali vznik abscesu v místě excize sentinelové uzliny, jiné komplikace se nevyskytovaly. Rychlost a kvalita hojení je závislá i na pooperačním chování nemocného. Vzhledem k tomu, že ve většině případů jde o málo zatěžující chirurgický výkon, řada pacientů se velmi rychle vrací do pracovního procesu, což může za některých podmínek zhoršovat i prodlužovat dobu hojení. Přesto jsou komplikace minimální. V prvním roce vyšetřování SLN na našem pracovišti, v době používání metylénové modře, jsme u několika nemocných pozorovali dlouhodobé přetrvávání modrého zbarvení místa jizvy po excizi melanomu a někteří pacienti uváděli i modré zbarvení moči do druhého dne po výkonu.

Nezbytným předpokladem správného provedení vyšetření SLN je i podrobné histopatologické vyšetření pomocí barvení HE i pomocí imunohistochemických metod (2). Určitým problémem zůstávají tak zvaně falešně negativní SLN, za které jsou považovány všechny negativní sentinelové uzliny, u kterých se v různě dlouhém časovém odstupu objeví metastázy v následných regionálních uzlinách (17). V těchto případech je oprávněné předpokládat, že SLN byly postiženy mikrometastázami, které však nebyly histologicky HE ani IH prokázány. Vždy se doporučuje provést revizi histologického vyšetření SLN a pokud je to možné, doplnit i vyšetření RT-PCR pro tyrozinázu, popř. i pro MIA (Melanoma Inhibitory Activity) (15). Ze 6 nemocných našeho souboru, u kterých jsme

proLékaře.cz | 22.11.2024

pozorovali relaps v lymfatických uzlinách, ve 4 případech šlo o postižení následné regionální lymfatické oblasti a ve 2 případech o postižení kontralaterálních uzlin. Recidiva v nesentinelové lymfatické oblasti může naznačovat, že při předoperační lymfoscintigrafii nebyla odhalena ještě další spádová oblast primárního nádoru. Proto se doporučuje provádět ještě kontrolní následné snímání v odstupu 1–2 hodin po prvním vyšetření (10). U zbylých 4 nemocných s falešně negativními SLN nebyly nalezeny mikrometastázy ani při revizi HE a IH preparátů, proto hodláme doplnit ještě vyšetření pomocí RT-PCR pro tyrozinázu.

Ze 42 provedených exenterací regionální lymfatické oblasti pro pozitivitu SLN byly v našem souboru prokázány metastázy v následných uzlinách pouze v 1 případě. V literatuře se uvádí záchytnost následných metastáz v rozmezí 7–30 % (1). Velmi malé procento v našem souboru může být způsobeno tím, že uzliny z exenterací vyšetřujeme zatím pouze klasickým barvením HE. Je pravděpodobné, že by se přesnost záchytu zvýšila použitím imunohistochemických metod, o kterých do budoucna uvažujeme.

Stejně jako v řadě dalších prací jsme pozorovali stoupající četnost pozitivních SLN u nemocných s vyššími hodnotami Breslowa (4, 11). U tenkých melanomů s hodnotou Breslowa < 1 mm byly pozitivní sentinelové uzliny pouze ve 4 % případů, oproti 29 % negativních SLN. Naproti tomu nemocní s tloušťkou nádoru > 4,0 mm měli pozitivní SLN ve 26 % a pouze v 6 % případů byly SLN negativní. Horší prognóza průběhu onemocnění u nádorů s vysokou hodnotou Breslowa je způsobena právě časným metastazováním těchto melanomů lymfatickou cestou. Pozitivita sentinelových uzlin je dokonce prokazatelně silnějším prognostickým faktorem pro další vývoj onemocnění než tloušťka nádoru (3).

I přes zatím krátkou dobu celkového sledování našich pacientů, průměrná délka 19,3 měsíců s rozmezím 0,8–47,3 měsíců, však již můžeme i na našem souboru pozorovat statisticky významně horší celkové přežívání nemocných s pozitivními sentinelovými uzlinami. Negativní SLN znamenají pro pacienty s melanomem vždy lepší prognózu a nižší pravděpodobnost další progrese onemocnění (12).

Vyšetření SLN je v současné době považováno za stagingové vyšetření, které zpřesňuje klasifikaci onemocnění a odhaluje pacienty s vysokým, až 75% rizikem další progrese melanomu (3). Pozitivní sentinelové uzliny označují nemocné indikované k následné adjuvantní léčbě interferonem α nebo vakcínami (13). Žádná vakcína pro adjuvantní léčbu pacientů s melanomem s pozitivními SLN není však v současné době u nás dostupná. Vzhledem k velké pravděpodobnosti recidivy onemocnění u pacientů s pozitivními SLN jsme u těchto nemocných z našeho souboru indikovaly adjuvantní léčbu interferonem α. Pro krátkou dobu sledování a malý počet nemocných jsme zatím vliv léčby na celkovou dobu přežití či dobu do relapsu onemocnění nehodnotili. Celkem 5 pacientů s pozitivními SLN jsme zařadili do mezinárodní multicentrické EORTC studie s PEG-Intronem. I výsledky této studie budou známy až v odstupu několika let.

Stále zůstává nezodpovězena otázka zda odstranění SLN může ovlivnit i celkové přežívání nemocných s melanomem, zda má i léčebný účinek. V současné době probíhá řada studií, které by v následujících letech měly tento problém vyřešit. Zatím však nelze biopsii SLN považovat za léčebnou metodu.

Dalším ne zcela objasněným problémem zůstává, zda je ve všech případech pozitivních SLN nezbytné provádět kompletní lymfadenektomii následných uzlin. I zde se čeká na výsledky probíhajících randomizovaných prospektivních studií, které jsou zaměřené jednak na velikost, charakter a lokalizaci mikrometastáz v sentinelových uzlinách, jednak také na sledování klinického průběhu onemocnění v závislosti na typu chirurgického výkonu (8). Na našem pracovišti indikujeme u většiny nemocných při průkazu mikrometastáz v SLN exenteraci regionální lymfatické oblasti. Pouze v ojedinělých případech, například při průkazu izolovaných nádorových buněk, nebo při postižení krčních uzlin, ponecháváme nemocné spíše v intenzivním pravidelném sledování bez kompletní lymfadenektomie.

ZÁVĚR

Stav sentinelové uzliny, přítomnost či nepřítomnost metastáz, je nejvýznamnějším nezávislým faktorem určujícím další průběh onemocnění u pacientů s melanomem. Pomocí vyšetření SLN můžeme identifikovat nemocné s vysokým rizikem recidivy onemocnění, kteří mohou profitovat z adjuvantní léčby. Statistická analýza dat našeho souboru nemocných potvrzuje význam pozitivity sentinelových uzlin jako prediktivního faktoru pro další průběh onemocnění. Hodnocení souboru v delším časovém odstupu umožní i zhodnocení efektu podávané adjuvantní léčby u nemocných s pozitivními SLN.

LITERATURA

1. CASCINELLI, N., CLEMENTE, C., BIFILCO, C. et al. Do patients with tumour-positive sentinel node constitute a homogeneous group? *Ann Surg Oncol,* 2001, 8 (9S), p. 35–37.
2. COOK, MG., GREEN, MA., ANDERSON, B. et al. The development of optimal assessment of sentinel lymph nodes for melanoma. *J Pathol,* 2003, 200, p. 314–319.
3. EGGERMONT, AM. Adjuvant therapy of malignant melanoma and the role of sentinel node mapping. *Recent Results Cancer Res,* 2000, 157, p. 178–189.
4. GERSHENWALD, JE., THOMPSON, W., MANSFIELD, PF. et al. Multi-institutional melanoma lymphatic mapping

proLékaře.cz | 22.11.2024

experience: the prognostic value of sentinel lymph node status in 612 stage I or II melanoma patients. *J Clin Oncol,* 1999, 17 (3), p. 976–983.
5. CHAKERA, AH., DRZEWIECKI, KT., EIGTVED, A., JUHL, BR. Sentinel node biopsy for melanoma: a study of 241 patients. *Melanoma Res,* 2004, 14 (6), p. 521–526.
6. KELL, RM., KERIN, JM. Sentinel lymph node biopsy. *BMJ*, 2004, 328 (5), p. 1330–1331.
7. LEE, KK., VETTO, JT., MEHRANY, K., SWANSON, NA. Sentinel lymph node biopsy. *Clin Dermatol,* 2004, 22 (3), p. 234–239.
8. LEONG, SP. Sentinel lymph node mapping and selective lymphadenectomy: the standard of care for melanoma. *Curr Treat Options Oncol,* 2004, 5 (3), p. 185–194.
9. LOWE, JB., HURST, E., MOLEY, JF., CORNELIUS, AL. Sentinel lymph node biopsy in patients with thin melanomas. *Arch Dermatol,* 2003, 139 (5), p. 617–621.
10. MARCHAL, F., RAUCH, P., LEROUX, A., DOLIVET, G., VERHAEGHE, JL., GUILLEMIN, F. Use of sentinel lymph node technique in cutaneous melanoma: preliminary experience. Bull Cancer, 2004, 91 (7–8), p. 621–628.
11. MOEHRLE, M., SCHIPPERT, W., RASSNER, G., GARDE, C., BREUNINGER, H. Micrometastasis of a sentinel lymph node in cutaneous melanoma is a significant prognostic factor for disease-free survival, distant-metastasis-free survival, and overall survival. *Dermatol Surg,* 2004, 30 (10), p. 1319–1328.
12. MOEHRLE, M., SCHIPPERT, W., RASSNER, G., GARDE, C., BREUNINGER, H. Is sentinel lymph node biopsy of terapeutic relevance for melanoma? *Dermatology*, 2004, 209 (1), p. 5–13.
13. MORTON, DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for melanoma: past, present and future. *Ann Surg Oncol,* 2001, 8 (9S), p. 22–28.
14. MULLER, MGS., van LEEUWEN, PAM., de LANGE-de KLERK, ESM. The sentinel node status is an important factor for predicting clinical outcome in patients with stage I or II cutaneous melanoma. *Cancer*, 2001, 91 (6), p. 2401–2408.
15. RIBUFFO, D., GRAFIKONE, A., VONELLA, M. et al. Prognostic significance of reverse transcriptase-polymerase chain reaction-negative sentinel nodes in malignant melanoma. *Ann Surg Oncol,* 2003, 10 (4), p. 396–402.
16. TESTORI, A., MOZZILLO, N. Surgical techniques of melanoma and sentinel node biopsy. *Semin Oncol,* 2002, 29 (4), p. 328–335.
17. ULRICH, J., BONNEKOH, B., BOCKELMANN, R., SCHON, M., SCHON, MP., STEINCKE, R., ROESSNER, A., SCHMIDT, U., GOLLNICK, H. Prognostic significance of detecting micrometastases by tyrosinase RT/PCR in sentinel lymph node biopses: lessons from 322 consecutive melanoma patients. *Eur J Cancer,* 2004, 40 (18), p. 2812–2819.
18. SCOLYER RA, L-X LI, McCARTHY, SW. Micromorphometric features of positive sentinel lymph nodes predict involvement of nonsentinel nodes in patients with melanoma. *Am J Clin Pathol,* 2004, 122, p. 532–539.
19. WASSERBERG, N., TULCHINSKY, H., SCHACHTER, J., FEINMESSER, M., GUTMAN, H. Sentinel lymph node biopsy for melanoma is not complication free. *Eur J Surg Oncol,* 2004, 30 (8), p. 851–856.

Došlo do redakce: 20. 1. 2005

MUDr. Ivana Krajsová, MBA
Dermatovenerologická klinika VFN a 1. LF UK
U Nemocnice 2
128 08 Praha 2
E-mail: ivana.krajsova@vfn.cz

EDIČNÍ PLÁN

Česko-slovenská dermatologie, 80. ročník, rok 2005

Číslo 4: Dětská dermatologie
Číslo 5: Dermatitidy
Číslo 6: Lymeská borelióza

Česko-slovenské dermatologie, 81. ročník, rok 2006
Číslo 1: Mykologie
Číslo 2: Lymfomy
Číslo 3: Psoriatická artritida