

MAPOVÁNÍ LYMFATIK A BIOPSIE SENTINELOVÉ UZLINY U PACIENTEK S KARCINOMEM ENDOMETRIA

LYMPHATIC MAPPING AND SENTINEL LYMPH NODE BIOPSY IN PATIENTS WITH ENDOMETRIAL CANCER

FERANEC R., OTEVŘEL P., FRGALA T., DÖRR A.

ODDĚLENÍ GYNEKOLOGICKÉ ONKOLOGIE, MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV

Souhrn

Zhoubné nádory těla děložního jsou nejčastější gynekologickou malignitou. Incidence je 30 na 100 000 a má stoupající tendenci. Hlavní léčebnou modalitou je radikální operační výkon, jenž zjednodušeně zahrnuje hysterektomii s bilaterální adnexektomií, peritoneální laváží, pánevní lymfadenektomií a v případě positivity high-risk prognostických faktorů i paraaortální lymfadenektomii. V souladu s trendem snižování radikality onkologických chirurgických výkonů se detekce sentinelové uzliny u zhoubných nádorů těla děložního jeví jako slibná metoda s potenciálem snižování radikality operačního výkonu a upřesnění stagingu. První zkušenosti naznačují, že využití hysteroskopické aplikace radiokoloidu pravděpodobně nejlépe respektuje anatomické souvislosti a přirozenou drenáž endometria. Kombinaci předoperační lymfoscintigrafie a peroperační detekce pomocí ruční gama sondy lze využít pro identifikaci sentinelové uzliny u časných stadií karcinomu endometria.

Klíčová slova: karcinom, endometrium, sentinelová uzlina, hysteroskopie.

Abstract

The endometrial carcinoma remains the most frequent gynecological malignity. The incidence is 30:100 000 with an increasing tendency. The main therapeutic modality remains radical surgery, including hysterectomy, bilateral adnexectomy, peritoneal wash, pelvic lymphadenectomy and paraaortal lymphadenectomy in cases of high-risk prognostic factors positivity. In agreement with the trend of decreasing oncological surgery radicality, sentinel node detection of endometrial cancer appears to be a promising method with the potential of decreasing surgery radicality and staging clarification. First experiences imply that utilization of hysteroscopic application of radiocolloid respects the anatomical consequences and natural lymphatic drainage of endometrium best. Combination of pre-operative lymphoscintigraphy and intra-operative detection using handheld gamma probe can be beneficial for sentinel lymph node identification in early endometrial cancer.

Key words: carcinoma, endometrium, sentinel lymph node, hysteroscopy.

Úvod

Zhoubné nádory těla děložního jsou nejčastější gynekologickou malignitou. Incidence má v České republice stoupající tendenci (asi 30 onemocnění na 100 tisíc žen, tj. více než 1600 nových případů ročně). Za hlavní rizikové faktory jsou považovány vysoký věk, obezita a diabetes mellitus, dále vyšší příjem živočišných tuků a bílkovin, pozdní menopauza, nulliparita, ovariální poruchy s neoponovaným prolongovaným působením estrogenů, imunodeficitní onemocnění a imunoprese. Hlavní léčebnou modalitou je radikální operační výkon, který je ale vzhledem k výše uvedenému profilu typické pacientky s korporálním karcinodem často nemožný v plném rozsahu. Za standardní výkon možno zjednodušeně označit radikální abdominální hysterektomii s oboustrannou adnexektomií, peritoneální laváží a pánevní lymfadenektomií. Kontroverzní je role paraaortální lymfadenektomie. Podle literárních údajů přibližně 50 % postižených lymfatických uzlin nacházíme v oblasti pánve, ale postižení pelvických a paraaortálních uzlin současně se vyskytuje až ve 30 % případů. Izolované postižení paraaortál-

ních lymfatických uzlin se vyskytuje asi ve 20 % případů. Kompletní pelvická a paraaortální lymfadenektomie je však spojena s prodloužením operačního výkonu, větší krevní ztrátou, vyšší frekvencí operačních a pooperačních komplikací ve smyslu krvácení, poranění cév a močového traktu, ileosního stavu a lymfedému. Ve snaze o minimalizaci uvedených komplikací u často polymorbidních a obézních patientek je snaha definovat pacientky s pozitivitou high-risk faktorů, u kterých je indikovaný kompletní operační výkon včetně paraaortální lymfadenektomie. Mezi prognostické faktory vysokého rizika patří G3, hluboká invaze myometria, postižení lymfatických uzlin, prorůstání nádoru do čípku, serosní papilární a clear-cell karcinom. I přes racionální selekci, u více než poloviny high-risk patientek nenacházíme metastaticky postižené lymfatické uzliny.

Ve snaze vyhnout se systematické (a často zbytečné) lymfadenektomii, byl pro mnohé nádory vypracován koncept sentinelové lymfatické uzliny. Metodika je v onkogynologické praxi využívána u karcinomu prsu, u karcinomu vulvy probíhají studie III. fáze, hledá se využití u cervikál-

ního karcinomu. Detekce sentinelové uzliny u karcinomu endometria však zatím naráží na nedostatek dat a zkušeností.

Karcinom endometria

1. Epidemiologie

Zhoubné nádory těla děložního jsou nejčastější gynekologickou malignitou. Incidence má v České republice stoupající tendenci a v současnosti se pohybuje kolem 30:100 tisíc žen. Ročně je v naší republice diagnostikováno více než 1600 nových případů. Mortalita je relativně nízká a udržuje se na hladině cca 7:100 tisíc žen. Tato situace je důsledkem mnoha faktorů. Převážná většina případů je diagnostikována ve včasných stadiích. Pětileté přežívání u pacientek ve stadiu I se pohybuje kolem 90%, zatímco pětileté overall survival rate žen ve stadiu IV je pouze 19 %. [1] Zhoubné nádory děložního těla jsou onemocněním především vyššího věku, maximum incidence je v 6. a 7. deцениu. Celosvětově nejvyšší incidence je v bílé populaci v rozvinutých zemích, což je zřejmě důsledkem dietetických faktorů, životního stylu a částečně vlivem životního prostředí.

2. Patogeneze

Zhoubné tumory děložního těla představují heterogenní skupinu. O etiopatogenezi některých máme pouze minimální informace. Karcinomy endometria můžeme z etiopatogenetického hlediska rozdělit do dvou skupin. Typ I vzniká na podkladě dlouhodobé stimulace endometria estrogeny, na podkladě hyperplázie endometria. Typ II jsou karcinomy vznikající na atrofickém endometriu bez zjevného působení estrogenů.

Tabulka 1.: Rizikové faktory spojené s karcinomem endometria

Rizikový faktor	Relativní riziko
Časné menarche	2.4
Nulliparita	7.6
Obezita (BMI>29)	2.7 - 4.2
Diabetes mellitus	2.0
Neoponované estrogeny	9.5
Tamoxifen	2-3
Komplexní atypická hyperplázie	29
Nárůst parity	0.5 - 0.3
Orální kontraceptiva	0.6

Za rizikové faktory (Tab.1) se považují věk, obezita, vyšší příjem živočišných tuků a bílkovin, pozdní menopauza, ovariální poruchy s prolongovaným působením estrogenů bez odpovídající hladiny gestagenů. Nulliparita samotná pravděpodobně nezvyšuje riziko vzniku karcinomu endometria, ale pouze ve spojitosti s anovulačními cykly a nedostatkem gestagenů v luteální fázi menstruačního cyklu. Další uváděné rizikové faktory jsou diabetes mellitus, hormonálně aktivní nádory ovaria, imunodeficitní onemocnění a imunosuprese. Beresford et al. prokázal u žen užívajících hormonální léčbu trvající déle než 5 let s progestinem zařazeným v cyklu na méně než 10 dní relativní riziko (RR) endometriálního karcinomu 4.8 (95% CI, 2.0-11.4). Ženy užívající progestin 10-21 dní v cyklu měly RR 2.7 (95% CI, 1.2-6.0). [2]

Užívání orální kontracepce má prokazatelný vliv na snížení rizika vzniku karcinomu endometria i ovaria. CASH

(the Cancer and Steroid Hormone) studie demonstrovala, že uživatelky orální kontracepce po dobu minimálně 12 měsíců měly RR endometriálního karcinomu 0.6 (95% CI, 0.3-0.9). [3] Uvedený protektivní efekt orálních kontraceptiv přetrvává ještě 15 let od doby užívání. Tamoxifen je rovněž označován jako rizikový faktor karcinomu endometria. Jedna retrospektivní kontrolovaná studie z Nizozemí prokázala, že užívání Tamoxifenu déle než 2 roky je spojeno s 2.3-násobným nárůstem rizika vzniku karcinomu těla děložního. [4] Rovněž Stockholm Breast Cancer Study Group prokázala nárůst rizika endometriálního karcinomu u pacientek s karcinomem prsu léčených Tamoxifenem. [5] V roce 1996 ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists) rozhodla, že benefit léčby Tamoxifenem převyšuje nežádoucí zvyšování rizika endometriálního karcinomu. [6]

3. Histologie

Endometriální adenokarinom představuje nejčastější subtyp, postihující 85% pacientek (Tab.2). Clear cell karcinom reprezentuje asi 5-10% s výrazně horší prognózou. Jedná se o vysoce agresivní tumor, který často diagnostikujeme již v pozdním stadiu a s metastatickým postižením lymfatických uzlin.

Tabulka 2.: Histologické typy

<u>I. epitelální nádory</u>	
- adenokarinom - endometroidní, papilární, sekreční	
- adenokarinom s dlaždicovou složkou (dříve adenoakantom)	
- clear cell karcinom	
- serósní papilární karcinom	
- spinocelulární karcinom (raritní)	
<u>II. sarkomy těla děložního</u>	
- leiomyosarkom (low a high grade)	
- endometrální stromální sarkom (low a high grade)	
- smíšené mesodermální nádory	
- adenosarkom	
- smíšený mülleríanský (karcinosarkom) homologní	
- smíšený mülleríanský (karcinosarkom) heterologní	

4. Klinické projevy a diagnostické postupy

Všechny postmenopauzální ženy, u kterých dochází k vaginálnímu krvácení bez souvislosti s případnou hormonální terapií, by měly být podrobně vyšetřeny s cílem vyloučení karcinomu endometria. Screening se zatím nejvíce jeví jako efektivní pro detekci časných stadií.

Základním diagnostickým vyšetřovacím postupem je provedení vaginálního ultrasonografického vyšetření. U postmenopauzálních žen je tloušťka endometria < 4mm spojena pouze s nízkým rizikem karcinomu. [7] Sonohysterografie využívající instilaci tekutiny do kavity dělohy s cílem přesnější sonografické kontroly profilu endometria a diagnostiky polypů nenašla většího uplatnění. Současným doporučeným postupem je biptická verifikace každého postmenopauzálního krvácení separovanou abrazí nebo lépe hysteroskopií.

5. Terapie

Po upřesnění stadia onemocnění provedením stagingových vyšetření je v diagnosticko-terapeutické rozvaze rozhodující stanovení rizika rekurence onemocnění pomocí prognostických faktorů. V současné době je snaha rozdělit známé prognostické faktory na *prognostické faktory nízkého*

rizika (grade 1, invaze maximálně do 1/2 myometria) a *fak-tory vysokého rizika* (grade 3, invaze do myometria více než jedna polovina, invaze do lymfatických uzlin, pozitivní cytologie (lavage), serosní papilární Ca, clear-cell Ca, karcinómsarkom, prorůstání do cervixu). [8] Byly definovány *nové prognostické faktory*, mezi které řadíme absolutní vzdálenost tumoru od serosy (Tumor-Free Distance from the Uterine Serosa, TFD), kdy hranice 1 cm je kompromi-sem sensitivity a specificity v predikci rekurence. [9] Dal-ším sledovaným faktorem je ploedita DNA.

Tabulka 3.: TNM klasifikace a stadia FIGO

TNM FIGO	
<i>T - primární nádor</i>	
TX	primární nádor nelze posoudit
T0	žádné známky primárního nádoru
Tis	0 karcinom in situ (preinvasivní karcinom)
T1 I	<i>nádor ohraničený na tělo dělohy</i>
T1a	IA nádor omezený na endometrium
T1b	IB invaze nádoru do nebo méně než do jedné poloviny myometria
T1c	IC invaze nádoru více než do poloviny myometria
T2	II nádor infiltruje čípek, ale nešíří se mimo dělohu
T2a	IIA jsou infiltrovány pouze endocervikální žlázy
T2b	IIB invaze do cervikálního stromatu
T3 a/nebo	III <i>lokální a/nebo regionální šíření uvedená pod T3a,b, a FIGO IIIA,B a C</i>
T3a	IIIA nádor infiltruje serózu a/nebo adnexa (přímým šířením či metastázami) a/nebo nádorové buňky a ascitu nebo v peritoneálním výplachu
T3b	IIIB šíření do pochvy (příme šíření nebo metastázy)
N1	IIIC metastázy do pánevních a/nebo paraaortálních lymfatických uzlin
T4	IVA nádor infiltruje sliznici močového měchýře a/nebo sliznici střeva
	<i>přítomnost bulózního edému nestačí ke klasifikaci T4</i>
M1	IVB vzdálené metastázy
(mimo metastáz do pochvy serózy a adnex, včetně metastáz do intraabdominálních uzlin s výjimkou uzlin paraaortálních a/nebo inguinálních)	
<i>N - regionální mizní uzliny</i>	
NX	regionální mizní uzliny nejde posoudit
N0	regionální mizní uzliny bez metastáz
N1	metastázy v regionálních mizních uzlinách
<i>M - vzdálené metastázy</i>	
MX	Přítomnost vzdálených metastáz nelze určit
M0	Bez vzdálených metastáz
M1	Vzdálené metastázy
<i>pTNM: patologická klasifikace</i>	
Kategorie pT, pN a pM odpovídají kategoriím T, N, a M	
pN0 Histologické vyšetření preparátu z pánevní lymfadenektomie musí obsahovat 10 nebo více lymfatických uzlin.	

Hlavní léčebnou modalitou je chirurgický výkon, jehož radikality závisí na stadiu onemocnění a přítomnosti rizi-kových faktorů, jakož i na zdravotním stavu a habitu pacien-ty. Za standardní výkon možno zjednodušeně označit radikální abdominální hysterektomií s bilaterální adnexek-tomií, laváží a pánevní lymfadenektomií. U pacientek s dob-ře diferencovaným endometroidním karcinomem ve stadiu T1a a T1b je provádění pánevní lymfadenektomie sporné. V důsledku složité lymfatické drenáže těla děložního přiblížně 50 % postižených lymfatických uzlin nacházíme v oblasti pánve, ale postižení pelvických a paraaortálních uzlin současně se vyskytuje až ve 30 % případů. Izolované postižení paraaortálních lymfatických uzlin se vyskytuje

asi ve 20 % případů. Kompletní pelvická a paraaortální lym-fadenektomie je však spojena s prodloužením operačního výkonu, větší krevní ztrátou, vyšší frekvencí operačních a pooperačních komplikací. S cílem minimalizovat uvede-né komplikace u často polymorbidních a obézních pacien-tek je snaha definovat pacientky s pozitivitou high-risk fak-torů, u kterých je indikován kompletní operační výkon včetně paraaortální lymfadenektomie. Mezi prognostické faktory vysokého rizika patří již uvedený grade G3, hlubo-ká invaze myometria, postižení lymfatických uzlin, pro-růstání nádoru do čípku, serosní papilární a clear-cell kar-cinom. Podle výsledků studie GOG-33 vedené Creasmanem et al, zahrnující 621 pacientek představuje hloubka myo-metrální invaze a grade tumoru nejvýznamnější faktory pre-dikce postižení pánevních a paraaortálních lymfatických uzlin. (Tab.4) [10] I přes racionální selekci nenacházíme u více než poloviny high-risk pacientek metastaticky posti-žené lymfatické uzliny.

Tabulka 4.: Grade a hloubka myometrální invaze v predikci pánevních/ paraaortálních lymfatických metastáz dle GOG-33

Grade tumoru			
Hloubka invaze	G1	G2	G3
Bez invaze	0%/0%	3%/3%	0%/0%
Vnitřní třetina	3%/1%	5%/4%	9%/4%
Střední třetina	0%/5%	9%/0%	4%/0%
Hluboká	11%/6%	19%/14%	34%/23%

Paraaortální lymfadenektomie u karcinomu endometria
V otázce rozsahu pánevní lymfadenektomie u karcinomu endometria v případě pozitivitu faktorů vysokého rizika dosud nepanuje jednota. I když lymfatická drenáž ze sub-serosní oblasti fundu dělohy směřuje až do subrenální oblas-ti, metastatické postižení této oblasti je při negativitě niž-ších paraaortálních etází vzácné. U karcinomu endometria je proto doporučováno odstranění prekaválních a levých laterálních paraaortálních uzlin po odstup dolní mesente-rické artérie. [11]

Laparoskopický staging

Pánevní i paraaortální lymfadenektomie prováděná techni-kami minimálně invazivní chirurgie může být alternativou tradiční laparotomie u selektovaných pacientek. Použitelnost laparoskopického stagingu řeší III. fáze randomizované stu-die GOG (Gynecologic Oncology Group) 9402. [12]

Vyšetření sentinelové uzliny

Ve snaze vyhnout se systematické lymfadenektomii a sní-žit radikality operačního výkonu byl pro mnohé solidní nádory vypracován koncept sentinelové lymfatické uzliny. Metodika je v onkogynekologické praxi využívána u kar-cinomu prsu, u karcinomu vulvy probíhají studie III. fáze, hledá se využití u cervikálního karcinomu. Detekce senti-nelové uzliny u karcinomu endometria zatím naráží na nedostatek dat a zkušeností.

Koncept sentinelové uzliny

Sentinelová biopsie je metoda, která v posledním desetile-tí výrazně zasáhla onkochirurgii a onkologii vůbec. Meto-da přináší nové možnosti pro onkology, ale především pro pacienty.

Sentinelová uzlina (sentinel = stráž) je lymfatická uzlina, kte-rá má s primárním nádorem přímé spojení ve formě lymfa-tické cévy. SLN je tedy primárním místem, kam nádor lym-

fogenně metastazuje. Metastázy se v lymfatických uzlinách šíří sekvenčním způsobem, a proto je znalost o případném metastatickém postižení SLN důležitá. Podrobné vyšetření SLN umožňuje zvýšit spolehlivost zařazení onkologického pacienta v TNM systému, což je základní informace z hlediska prognózy a léčebné strategie. V případě, že není v SLN prokázán metastatický proces, je velmi málo pravděpodobné, že by byla detekována metastáza v lymfatických uzlinách vyššího řádu. To umožňuje provádět konzervativnější operační výkony a snižovat morbiditu chirurgické terapie.

Historie

První zmínky o existenci lymfatického aparátu sahají do roku 1653 a jejich autorem je *Bartholin*. *Virchow* v devatenáctém století formuloval teorii o lymfatických uzlinách a filtraci lymfy. Dalším logickým krokem v evoluci *Virchowovy* teorie bylo provedení radikální mastektomie *Halstedem* na konci devatenáctého století. *Halstedův* model en block disekce jako základní doporučený princip onkologické chirurgie byl zpočty až v šedesátých letech dvacátého století. *Wiliam Halsted* totiž vytvořil obraz karcinomu prsu jako lokoregionální choroby, která při invazivním růstu metastazuje do regionálních uzlin a z nich následně cestou ductus thoracicus do krevního oběhu a dále do vzdálených orgánů. Jeho teorie byla nahrazena náhledem na malignitu jako na systémové onemocnění s důrazem i na kvalitu života pacienta. S tím souvisely i snahy o zpřesnění vyšetření lymfatických uzlin a snížení radikality.

Cabanas v sedmdesátých letech prokázal existenci sentinelové uzliny v lymfatické drenáži penisu. Pomocí lymfografie prokázal přímou drenáž z penisu do lymfatických uzlin v blízkosti vena epigastrica superficialis. [13] *Chiappa* pokračoval v lymfografických studiích a prokázal přímou drenáž u testikulárního karcinomu. Svým výzkumem rovněž podpořil teorii sentinelové uzliny. [14] *Kett* aplikoval patentovou modř areolární injekcí s následnou vizualizací lymfatických uzlin u karcinomu prsu. *Christensen* využil v roce 1980 ke značení lymfatické drenáže prsu lymfoscintigrafii. *Morton* použil lymfoscintigrafii s radiokoloidem zlata v roce 1977 k identifikaci lymfatické drenáže kožního melanomu. Současně rozvinul techniku peroperačního mapování a selektivního odstranění lymfatických uzlin z přímé drenážní cesty melanomu. Tyto sentinelové uzliny byly považovány za první místo eventuálního rozvoje metastáz. Jeho práce v John Wayne Cancer Institute iniciovala jeden z nejdůležitějších současných vědeckých záměrů v chirurgické onkologii. V roce 1989 byla Mortonem prezentována technika intraoperačního lymfatického mapování na II. Mezinárodní Melanomové Konferenci WHO, kde představil své výsledky s využitím isosulfanové modři. [15] O rozvoj mapování lymfatických uzlin u karcinomu prsu se zasloužil především *Guiliano* s kolektivem. První práce o využití Patent Blau byly publikovány v roce 1994. O něco později uveřejnil zprávy o využití radiokoloidu s peroperační detekcí sentinelové uzliny pomocí gamma sondy. Předoperační lymfoscintigrafie byla doplněna pro lepší specifikaci místa a počtu sentinelových uzlin. [16]

Technika

V současné době se k detekci SLN používají dvě základní techniky - vizuální pomocí isosulfanové modři (Patent Blau) a radionuklidová pomocí ^{99m}Tc -koloidů. Zlatým standardem je kombinace uvedených metod.

Histologické zpracování sentinelové uzliny

Dle Výboru Společnosti českých patologů ČLS JEP byl v dubnu 2005 přijat standard pro zpracování sentinelové uzliny. Metodiku lze shrnout do několika bodů:

1. Sentinelovou uzlinu musí označit operátor a musí být dodána v samostatné, označené nádobě s poznámkou na průvodce, že se jedná o sentinelovou uzlinu.
2. Uzlina je přikrojena v podélné ose na bločky 3-4mm silné. Malé uzliny jsou zpracovány celé, v jednom bločku.
3. Z každého tkáňového bločku se zhotoví celkem čtyři řezy s rozstupem 5-10 mikronů: tři řezy barvené hematoxylinem-eozinem a jeden řez s imunohistochemickým průkazem cytokeratinu.

Záchytnost karcinomu navrhovanou metodou je 97,9%. [27]

Detekce sentinelové uzliny u karcinomu endometria

Pouze několik málo studií se zaměřuje na detekci sentinelové uzliny u karcinomu endometria.

Burke et al. se v roce 1996 na souboru 15 žen pokusil o prokázání možnosti lymfatického mapování a upřesnění chirurgického stagingu karcinomu endometria identifikací sentinelové uzliny. V průběhu laparotomie byla aplikována patentová modř subserosní injekcí do myometria ve třech místech. Barvení lymfatických cest bylo následně observováno po dobu deseti minut. Sentinelová uzlina byla nalezena pouze v 67%. Následně byla provedena hysterektomie s bilaterální adnexektomií, selektivní pánevní a paraaortální lymfadenektomií. Z celkově zachycených 31 SLN bylo 12 lokalizovaných v paraaortální oblasti. Práci je vytýkána způsob aplikace barviva nerespektující lokalizaci tumoru, jenž nelze abdominálně odhadnout. Drenáž subserosní oblasti rovněž nemusí odpovídat lymfatické drenáži endometria. Značení sentinelové uzliny využitím pouze Patent Blau vykazuje obecně výrazně nižší senzitivitu záchytu ve srovnání s kombinovanou technikou. [17]

Na práci Burkeho navázal **Holub et al.** (2000-2004). Ve svých pracích použil laparoskopický přístup k subserosní myometrální injekci patentové modři. Pronikání barviva bylo standardně monitorováno po dobu 5 minut. Následně byl laparoskopicky otevřen retroperitoneální prostor. Senzitivita záchytu sentinelové uzliny uvedenou metodikou ve shodě s prací Burke et al. byla pouze 63%. V pozdějších pracích uvedený kolektiv autorů srovnával subserosní myometrální aplikaci Patent Blau (skupina SM) kontra vaginálně - laparoskopicky/abdominálně aplikované injekce barviva do čípku děložního a současně do subserosního myometria fundu (skupina CSM). Sentinelová uzlina byla ve skupině SM ve shodě s předchozími výsledky zachycena pouze v 62% případů, ve skupině CSM ale záchyt vzrostl na 83%. V práci byla prokázána 100% negativní prediktivní hodnota metody, kdy ani v jednom případě histologicky negativní SLN nebyly zachyceny metastázy v dalších lymfatických uzlinách. [18, 19, 20]

Ve studii **Pelosi et al.** (2003) byly radiokoloid a patentová modř aplikovány pouze do cervikální oblasti. Pánevní lymfadenektomie jakož i detekce SLN pomocí gamasondy byla prováděna laparoskopicky. Záchyt sentinelové uzliny byl ve 100%, prokázána negativní prediktivní hodnota rovněž 100%. [21] Obdobný postup i výsledky publikoval i **Bar-ranger et al.** Metodice lze vytknout nerespektování lymfatické drenáže těla děložního a lokalizaci tumoru. Cervi-

kální aplikace nezávisle na lokalizaci tumoru mohla logicky vést ke selhání záchytu sentinelové uzliny v oblasti paraaortální a tím i k možnému podhodení stadia onemocnění v případě jejich metastatického postižení. [28]

Niikura et al. (2003) jako první použil hysteroskopické injekce radiokoloidu a Patent Blau peritumorózně do subendometriální vrstvy. Patentová modř byla použita pouze k přesnější vizualizaci místa vpichu a vyloučení úniku radiofarmaka do distenčního média. U všech pacientek po provedení lymfoscintigramu následovala abdominální hysterektomie s bilaterální adnexektomií, totální pánevní lymfadenektomií a paraaortální lymfadenektomií do úrovně odstupu renálních vén. Před zahájením lymfadenektomie byly detekovány radioaktivní lymfatické uzliny pomocí ruční scintilační gamasondy. Za radioaktivní uzliny (sentinelové) byly považovány všechny uzliny vykazující minimálně desetinasobek aktivity pozadí. Průměrný zisk lymfatických uzlin z oblasti pánve byl 42,9 a 27,9 uzlin bylo odstraněno z paraaortální oblasti. Průměrný zisk detekovaných sentinelových uzlin byl 3. Tři pacientky měly prokázanou sentinelovou uzlinu pouze paraaortálně, 15 pacientek současně paraaortálně i v malé pánvi. Sentinelová uzlina byla nalezena v 82%, ve všech případech selhání se jednalo o hlubokou myometrální invazi tumoru ev. i s postižením lymfatických uzlin. Senzitivita i specifita metodiky dosáhly 100%. [23]

Fersis et al. (2003) obdobně použil hysteroskopickou injekci radiokoloidu (bez barviva) do peritumorósní oblasti. Ve studii nebyl zachycen jediný falešně negativní výsledek. [24]

Maccauro et al. (2004) rovněž prokázal použitelnost metody vyšetření sentinelové uzliny u karcinomu endometria využitím hysteroskopie na souboru 26 pacientek. Po hysteroskopické aplikaci Tc-99 Nanocoll a Patent Blau subendometriálně a přísně peritumorózně následovala lymfoscintigrafie a ve stejný den za 3-4 hodiny vlastní operace. Ta spočívala v hysterektomii, bilaterální adnexektomii a pánevní lymfadenektomii. Paraaortální lymfadenektomie byla provedena pouze v případech průkazu serosního papilárního karcinomu. Všechny sentinelové uzliny byly vyšetřeny barvením hematoxilineozinem a imunohistochemickými metodami. Deklarovaná senzitivita uvedené techniky v záchytu sentinelové uzliny (SLN) je 100%. Průměrný zisk sentinelových uzlin byly tři uzliny, v rozsahu 2 - 4. 14 ze 65 získaných sentinelových uzlin bylo lokalizováno paraaortálně (21%), všechny další sentinelové uzliny byly nalezeny v malé pánvi. Metastaticky postižená paraaortálně lokalizovaná SLN byla prokázána pouze v jednom případě. Pouze 38% sentinelových uzlin bylo obarvených Patent Blau, všechny modré uzliny ale vykazovaly radioaktivitu při peroperační detekci ruční gamasondou. V práci nebyla potvrzena žádná korelace mezi lokalizací tumoru a lokalizací SLN.

Na rozdíl od práce Niikura et al. je metodicky nejasná selekce pacientek k provedení paraaortální lymfadenektomie dle přítomnosti rizikových faktorů. Případná pozitivita nevyšetřených paraaortálních uzlin evokuje pochybnosti o jinak vynikajících výsledcích autorů. [26]

Raspagliesi et al. (2004) je dalším autorem využívajícím subendometriální hysteroskopickou injekci radiokoloidu a následně Patent Blau. Autoři nezaznamenali ani jeden případ falešně negativity vyšetření sentinelové uzliny. Všechny sentinelové uzliny byly detekovány primárně pomocí lymfoscintigrafie, obarvení patentovou modří bylo pozorováno pouze ve 33 %. Důležité je, že ve 24 % případů byla nalezena sentinelová uzlina i v oblasti paraaortální, což potvrzuje primární lymfatické cesty endometriálního karcinomu do uvedené oblasti. [25]

Pilka et al. (2004) v první podskupině pacientek s karcinomem endometria aplikoval po provedení peritoneální laváže a přerušení vejcovodů izosulfanovou modř do děložní dutiny pomocí Schulzeho kanyly. Ve druhé podskupině aplikovali izosulfanovou modř do děložního fundu. V další skupině byl aplikován transcervikálně subendometriálně radiokoloid pod kontrolou vaginální ultrazvukové sondy. V podskupině, kde byla modř aplikována do dutiny dělohy nebyla sentinelová uzlina nalezena ani v jednom případě. Při aplikaci barviva do děložního fundu se podařilo zobrazit lymfatické kanály v malé pánvi ve všech případech, jejich průběh do paraaortální oblasti se zobrazit nepodařilo. Úspěšnost zobrazení lymfatických uzlin touto technikou byla ale pouze 40%. Transcervikální podání radiokoloidu vedlo k zobrazení sentinelových uzlin a je doporučeno autorem jako jeden z možných přístupů detekce sentinelové uzliny u karcinomu endometria. [29]

Dosud největší soubor pacientek (33) publikoval v roce 2006 **Dzvinčuk et al.** Ve své práci aplikoval nanokoloid značený techniciem Tc99 s aktivitou 50 MBq transcervikálně jehlou do myometria. Dávka rozdělená do 4-6 porcí byla aplikovaná cervikálním kanálem do oblasti fundu, do přední a zadní stěny a za vnitřní branku. Snahou byla přísná subendometriální injekce nejprve pod ultrazvukovou kontrolou, později pouze podle děložní sondy a pohmatem. Autoři identifikovali sentinelovou uzlinu v 79 %, průměrný počet detekovaných uzlin byl 2,9. Histopatologicky byly prokázány metastázy v 5 ze 72 uzlin (7%), všechny z pánevní oblasti. Nebyl zaznamenán případ falešně negativní sentinelové uzliny. [30]

Závěr

Detekce sentinelové uzliny u karcinomu endometria se jeví jako slibná metoda s potenciálem snižování radikality operačního výkonu a upřesnění stagingu. První zkušenosti naznačují, že využití hysteroskopické aplikace radiokoloidu pravděpodobně nejlépe respektuje anatomické souvislosti a přirozenou drenáž endometria. Jako další slibná metodika se jeví transcervikální subendometriální aplikace radiokoloidu jehlou pod ultrazvukovou kontrolou.

Kombinace předoperační lymfoscintigrafie a peroperační detekce pomocí ruční gama sondy je použitelná pro identifikaci sentinelové uzliny u časných stádií karcinomu endometria. Metodika je dle literárních údajů pacientkami dobře tolerována, zatím však zůstává určena pouze pro vědecké studie vzhledem k nedostatku dat a zkušeností.

Literatura

1. Journal of Epidemiology and Biostatistics, FIGO Annual Report of the Results of Treatment in Gynaecological Cancer, 2001, 6(1): 62.
2. Beresford S.A.A., Weiss N.S., Voight L.F. et al.: Risk of endometrial cancer in relation to use of estrogen combined with cyclic progestogen therapy in postmenopausal women. *Lancet* 1997, 349: 458-461.
3. The Cancer and Steroid Hormone Study of the Centers for Disease Control and the National Institute of Child Health and Human Development: Combination oral contraceptive use and the risk of endometrial cancer. *JAMA* 1987, 257: 796-800.
4. Van Leeuwen F.E., Benraadt J., Coebergh J. W. et al.: Risk of endometrial cancer after tamoxifen treatment of Breast cancer. *Lancet*, 1994, 343: 448-452.
5. Rutqvist L.E., Johansson H., Signomkiao T., et al.: Adjuvant tamoxifen therapy of early stage breast cancer and second primary malignancies. *J. Natl. Cancer Inst.*, 1995, 87: 645-651.
6. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Gynecologic Practice: Tamoxifen and endometrial cancer: Committee opinion, 1996, 169.
7. Goldstein S.R., Nachtigall M., Snyder J.R. et al.: Endometrial assessment by vaginal ultrasonography before endometrial sampling in patient with postmenopausal bleeding. *Am J Obstet Gynecol.* 1990, 163: 119-123.
8. Svoboda B. et al.: Adekvátní chirurgický postup u karcinomu endometria, IX. Onkologie v gynekologii a mamologii, 2004.
9. Lindauer J. et al.: Is there a prognostic difference between depth of myometrial invasion and the tumor-free distance from the uterine serosa in endometrial cancer? in *Gynecol. Oncol.* 2003, Dec, 91: 547-51.
10. Creasman W.T., Morrow C.P., Bundy B. N., et al: Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer: A Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 1987, 60(8 suppl.): 2035- 2041.
11. Morro C.P., Curtin J. P.: Gynecologic cancer surgery. First edition. New York: Churchill Livingstone, 1996.
12. Spirtos N., Eisenkop S.C., Boike G., Schlaerth J.B., Cappellari J.: Laparoscopic staging in patients with incompletely staged cancers of the uterus, ovary, fallopian tube, and primary peritoneum: a Gynecology Oncology Group study. *Am J Obstet Gynecol* 193(5): 1645-9, 2005.
13. Cabanas R. M. et al.: An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer.* 1977, 39: 456- 466.
14. Chiappa S., Uslenghi C., Bonadonna G., Marano P., Ravasi G.: Combined testicular and foot lymphangiography in testicular carcinomas. *Surg. Gynecol Obstet.* 1966, 123: 10-14.
15. Morton D. L., Wen D. R., Cochran A.J.: Pathophysiology of regional lymph node metastases in early melanoma studied by intraoperative mapping of the cutaneous lymphatics (abstract). Second International Conference on Melanoma. 1989: 131.
16. Giuliano A.E., Kirgan D.M., Guenther J.M., Morton D. L.: Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg.* 1994, 220: 391-398.
17. Burke T.W., Levenback C., Tornos C., Morris M., Wharton J.T., Gershenson D.M.: Intraabdominal lymphatic mapping to direct selective pelvic and paraaortic lymphadenectomy in women with high-risk endometrial cancer: results of a pilot study. *Gynecol Oncol.* 1996 Aug;62(2):169-73.
18. Holub Z., Kliment L., Lukac J., Voracek J.: Laparoscopically-assisted intraoperative lymphatic mapping in endometrial cancer: preliminary results. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2001;22(2):118-21.
19. Holub Z., Jabor A., Kliment L.: Comparison of two procedures for sentinel lymph node detection in patients with endometrial cancer: a pilot study. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2002;23(1):53-7.
20. Holub Z., Jabor A., Lukac J., Kliment L.: Laparoscopic detection of sentinel lymph nodes using blue dye in women with cervical and endometrial cancer. *Med Sci Monit.* 2004 Oct;10(10): CR587-91. Epub 2004 Sep 23.
21. Pelosi E., Arena V., Baudino B., Bello M., Giusti M., Gargiulo T., Palladin D., Bisi G.: Pre-operative lymphatic mapping and intra-operative sentinel lymph node detection in early stage endometrial cancer. *Nucl Med Commun.* 2003 Sep;24(9):971-5.
22. Gargiulo T., Giusti M., Bottero A., Leo L., Brokaj L., Armellino F., Palladin L.: Sentinel Lymph Node (SLN) laparoscopic assessment early stage in endometrial cancer. *Minerva Ginecol.* 2003 Jun;55(3):259-62.
23. Niikura H., Okamura C., Utsunomiya H., Yoshinaga K.: Sentinel lymph node detection in patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2004, 92(2): 669 - 674.
24. Fersis N., Gruber I., Relakis K., Friedrich M.: Sentinel node identification and intraoperative lymphatic mapping. First results of a pilot study in patients with endometrial cancer. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2004, 25(3): 339 - 342.
25. Raspagliesi F., Ditto A., Kusamura S., Fontanelli R.: Hysteroscopic injection of tracers in sentinel node detection of endometrial cancer: a feasibility study. *Am J Obstet Gynecol.* 2004, 191(2): 435 - 439.
26. Maccauro M., Lucignani G., Aliberti G., Villano C.: Sentinel lymph node detection following the hysteroscopic peritumoral injection of (99m)Tc-labelled albumin nanocolloid in endometrial cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2005, May, 32(5): 569-74.
27. International Union Against Cancer: Prognostic factors in Cancer. 2nd Ed. Edited by M.K. Gospodarowicz, Wiley-Liss 2001.
28. Barranger E., Fay S., Cortez A., Uzan S., Darai E.: Value of sentinel node biopsy in uterine cancers. *Gynecol. Obstet Fertil.* 2004 Sep, 32(9): 694-702.
29. Pilka R., Kudela M., Koranda P., Lubušský D.: Možnosti detekce sentinelových uzlin u žen s karcinomem endometria - pilotní studie, *Česká gynekologie*, 66, 2001, No 6, 427-431.
30. Dzvinčuk P., Pilka R., Kudela M., Koranda P.: Detekce sentinelových lymfatických uzlin pomocí 99mTc- nanokoloidu u karcinomu endometria. *Čes. Gynek.*, 71, 2006, č.3, s. 231-236.

Došlo: 13. 9. 2006
Přijato: 1. 2. 2007