

VÝZNAM BIOPSIE SENTINELOVÉ LYMFATICKÉ UZLINY U DLAŽDICOBUNĚČNÝCH KARCINOMŮ V OBLASTI HLAVY A KRKU

THE IMPLICATIONS OF SENTINEL LYMPH NODE BIOPSY IN HEAD AND NECK SQUAMOUS CELL CARCINOMA

NOVÁKOVÁ V.¹, KEPRTOVÁ P.²

¹STOMATOLOGICKÁ KLINIKA LF UK A FN HRADEC KRÁLOVÉ

²ODDĚLENÍ NUKLEÁRNÍ MEDICÍNY FN HRADEC KRÁLOVÉ

Souhrn

Dlouhodobé přežití jedinců s dlaždicobuněčným karcinomem v oblasti hlavy a krku je výrazně nižší při současném nebo pozdějším nádorovém šíření do regionálních mízních uzlin, jejichž subklinické postižení (cN0) se vyskytuje u 6 - 57 % pacientů s nově diagnostikovaným onemocněním. Biopsie sentinelové uzliny, prováděná dnes rutinně pro staging maligního melanomu a karcinomu prsu, je na řadě pracovišť zaváděna i do diagnostiky dlaždicobuněčných karcinomů v oblasti hlavy a krku včetně dutiny ústní. K zobrazení sentinelové uzliny se v této oblasti užívá častěji radiokoloidu značeného techneciem ⁹⁹Tc než barviv (patentní nebo izosulfanové modři). Označenou mízní uzlinu je nutné extirpovat do 24 hodin od aplikace lymfotropní látky. Extirpovaná uzlina je pro histologické vyšetření zpracována postupem doporučeným pro sentinelovou uzlinu (sériové prokrájení, imunohistochemie). V práci je též podán výčet indikací a kontraindikací pro lymfoscintigrafii dlaždicobuněčného karcinomu v oblasti hlavy a krku. Současné poznatky ukazují, že metoda je přínosná i v této oblasti klinické onkologie, chybí však dosud rozsáhlejší a dlouhodobější studie.

Klíčová slova: Biopsie sentinelové mízní uzliny, lymfoscintigrafie, mikrometastáza, krční disekce, karcinom ústní sliznice.

Abstract

Long-term survival of individuals with head and neck squamous-cell carcinoma is significantly lower if concurrent or subsequent metastatic spread into regional lymph nodes occurs. Subclinical affliction of the lymphatic system (cN0) is present in 6 - 57 % of newly-diagnosed patients. Sentinel lymph node biopsy, routinely used in malignant melanoma and breast cancer staging, is currently being implemented in head and neck cancer cases in many centers worldwide. The ⁹⁹Tc radiocolloid, preferably, or the blue dye (less frequently used in this area), are employed to detect the sentinel node. The marked sentinel node has to be extirpated within 24 hours of application of the lymphotropic substance. The extirpated node is worked up according to the sentinel-node guidelines (step-serial sectioning, immunohistochemical staining). This review mentions the indications and contraindications for lymphoscintigraphy in squamous-cell carcinoma of the head and neck. Current findings suggest the method is beneficial for the head and neck area; however, long-term studies on larger cohorts of patients are needed.

Key words: Sentinel lymph node biopsy, scintiphography, lymphatic metastasis, neck dissection, oral cancer.

Úvod do problematiky

Nejčastějším maligním nádorem v dutině ústní je dlaždicobuněčný karcinom (DK) vycházející z epitelu ústní sliznice. Epidemiologická šetření uvádějí, že tato klinická jednotka tvoří přes 95 % zhoubných nádorů v oblasti dutiny ústní a orofaryngu. Podle Johnsona (1) se jedná celosvětově o 6. nejčastější nádorové onemocnění (za karcinomem plic, žaludku, prsu, tlustého střeva a krčku děložního). V incidenci DK existují značné geografické rozdíly - v zemích Evropské unie je DK v oblasti hlavy a krku na 6. místě četnosti zhoubných nádorových onemocnění, ale v rozvojových zemích již na 3. místě u mužů a na 4. místě u žen. Prognóza je špatná - i v ekonomicky vyspělých zemích včetně USA zemře na tuto chorobu téměř každý třetí pacient. Incidence roste s věkem, v ekonomicky vyspělých zemích je 98 % pacientů starších 40 let, ale v oblas-

tech s vysokou prevalencí tohoto onemocnění nejsou výjimeční pacienti mladší 35 let.

Jako etiologické faktory se mohou uplatňovat různé formy chronického dráždění ústní sliznice, zejména chemické dráždění zplodinami uvolňujícími se z tabákových výrobků (polycyklické aromatické uhlovodíky, tabákové specifické N-nitrosaminy) za spoluúčasti vysokoprocenního alkoholu, který sám o sobě nemá karcinogenní potenciál, ale zvyšuje permeabilitu sliznice pro karcinogeny z tabákového kouře a je zároveň zdrojem acetaldehydu v dutině ústní (2). Tato kombinace zvyšuje pravděpodobnost vzniku karcinomu až 30krát.

Dlaždicobuněčné karcinomy dutiny ústní mohou růst exofyticky nebo endofyticky, postupem času se vředovitě rozpadají (3). Metastatické šíření DK probíhá zejména lymfogenní cestou. Odhaduje se, že při metastatickém nádorovém

postižení lymfatického systému se šance na přežití snižuje o 50 %. Dlouhodobá prognóza nemocných není příznivá zejména kvůli pozdnímu záchytu nádoru, danému dlouhodobě asymptomatickým průběhem, a často i relativně typickou sociální anamnézou postiženého jedince (alkoholismus). Přestože byly učiněny značné pokroky v léčbě včetně kombinované multimodální terapie, v posledních 30 letech nebyl zaznamenán odpovídající pokles úmrtnosti. Dlouhodobé, tj. 5leté přežití většinou nepřesahuje 35 - 50 % sledovaných jedinců v závislosti na lokalizaci primárního nádoru. Většina pacientů již má v době diagnózy postižené krční uzliny (prokazatelné palpačně, pomocí ultrazvuku či počítačové tomografie, magnetické rezonance nebo aspirační biopsie tenkou jehlou). V takovém případě po odstranění primárního ložiska přistupujeme k terapeutické krční disekci. Tento zákrok byl popsán Crilem už v roce 1906 a v 50. letech 20. století byl široce zpopularizován Martinem. Další léčebnou modalitou je radioterapie. Chemoterapie není v současné době širěji uplatňována.

Existuje určité procento pacientů, u kterých v době stanovení diagnózy zhoubného onemocnění klinicky nezjišťujeme metastatické postižení krčního lymfatického systému (dle TNM klasifikace se jedná o stav T+ cN0 M0). Léčba těchto pacientů je kontroverzní. U většiny z nich lymfatický systém není zasažen a krční disekce, spojená se zvýšenou morbiditou, je zbytečně zatěžující. Avšak u určitého procenta pacientů je při důkladném histopatologickém vyšetření možno detekovat okultní metastázy, tj. metastázy, které nenalezneme při klinickém vyšetření (cN0), nebo mikrometastázy (metastázy v uzlinách o velikosti 0,2 - 2,0 mm) (4, 5). Na to, jak v případech těchto tzv. subklinických metastáz postupovat, zda provést krční disekci, nebo zvolit vyčkávání a observaci pacienta, existuje mezi odborníky více názorů. První, podporovaný i standardy americké National Comprehensive Center Network (NCCN), doporučuje profylaktickou krční disekci, případně radioterapii (rozdíl v úspěšnosti se v literatuře udává 5 %) (6). Elektivní krční disekce je dnes považována za jedinou spolehlivou metodu pro určení stagingu tohoto nádorového onemocnění. Proti tomu stojí metoda ostražitého vyčkávání („watchful waiting“, „wait-and-see“), jejíž zastánci konstatují, že pro 60 - 80 % těchto pacientů představuje výše zmíněný profylaktický přístup zbytečný zákrok, poškozující zcela funkční lymfatický systém, který by mohl působit jako ochranná bariéra proti rakovinným buňkám, a zatěžující pacienta větší morbiditou spojenou s krční disekcí (pokles ramene a nemožnost abdukce paže nad horizontálu v důsledku poškození inervace musculi trapezius a sternocleidomastoideus, lymfedém, kožní teleangiektázie (1), infekce a dehiscence operační rány, vznik slinných píštělí, nekróza laloku použitého pro rekonstrukci, ruptura a. carotis). Riziko úmrtí spojené s krční disekcí se odhaduje na 0,5 - 1 %.

Pooperační radioterapie je indikována při mnohonásobném postižení krčních lymfatických uzlin metastatickým procesem, při nálezů extrakapsulárního šíření a dalších nepříznivých histopatologických rysů (1).

Konzervativní přístup je posledních letech opouštěn zejména v Severní Americe. Řada retrospektivních studií totiž naznačuje, že pacienti, kteří podstoupí elektivní chirurgickou terapii (nebo radioterapii), mají mnohem větší šance na přežití než pacienti, kteří byli sledováni a léčeni až při kli-

nických projevech postižení lymfatického systému. Metoda „watchful waiting“ bývá považována za nevhodnou zejména u primárního postižení v oblasti jazyka a spodiny ústní (7, 8). Naděje na přežití je při recidivě DK v mizních uzlinách velmi malá, činí méně než 40 % i při kombinaci radioterapie a chemoterapie. Většina klinických pracovníků se dnes shoduje v doporučení provést krční disekci u pacientů, u nichž riziko přítomnosti skrytých metastáz přesahuje 20 %, což se děje u většiny DK dutiny ústní ve stadiu T2 a vyšším a skoro u všech DK orofaryngu včetně stádia T1. Riziko obecně závisí na anatomické lokalizaci primární léze, vaskulární invazi, perineurální infiltraci a stoupá s rostoucí tloušťkou primární léze (nad 2 mm).

Tabulka 1: Výskyt okultních metastáz u pacientů s klinicky nedetekovatelným postižením lymfatického systému

Autor	Počet pacientů	Okultní metastázy (%)
Civantos (12)	106	16
Hoft (13)	50	26
Keski-Santti (14)	13	15
Kontio (15)	15	20
Kosuda (16)	11	36
Rigual (10)	20	50
Ross (17)	48	35
Ross (18)	61	44
Ross (19)	227	T1 v 28 %, T2 v 51 %
Woolgar (4)	189	21
Yen (20)	28	22,2

Bylo prokázáno, že okultní metastázy jsou přítomny u 6 - 57 % pacientů s cN0 (4, 5, 9, 10, 11) (tabulka 1). Při manifestaci metastáz DK v oblasti hlavy a krku, neodhalených při prvním zákroku, bylo zaznamenáno častější extrakapsulární šíření, šíření ve více úrovních lymfatického systému a šance na přežití snižené až o 50 %. Výrazně horší prognóza onemocnění se udává také při postižení dvou a více mizních uzlin.

Celková přesnost vyšetření počítačovou tomografií (CT) a magnetickou rezonancí (MRI) pro zobrazení metastáz v mizních uzlinách u palpačně „negativního krku“ a pro staging nepřekračuje 70 % (21). Pozitronová emisní tomografie (PET scan) dosahuje senzitivity až 87 % a specifity 90 %, ale metastatická ložiska menší než 1 cm jsou pod její rozlišovací schopností. Náklady na pořízení přístroje a podíl falešně negativních případů dosud neumožňují použít tuto techniku ve standardní péči.

Velikost mizní uzliny není pro určení prognózy spolehlivým prediktivním faktorem (22). Negativními prognostickými faktory pro přítomnost metastáz do krčních lymfatických uzlin jsou tloušťka primární léze (při tloušťce léze do 2 mm je pravděpodobnost metastatického postižení 23 %, při tloušťce 2 mm a více už 50 %) (23), perineurální invaze, invaze do kosti a diskohezivní typ šíření.

Koncept sentinelové lymfatické uzliny

Student 4. ročníku medicíny Harvardské univerzity R. H. Randal si již v roce 1948 všiml jisté spojitosti mezi prelarýngeální uzlinou a klinickým chováním laryngeálních tumorů. Tuto uzlinu, která jako první v řadě krčních uzlin drénovala oblast nádoru a která se zdála předpovídat prognózu, nazval delfskou uzlinou podle starověké věštiny v řeckých Delfách.

Podle definice mezinárodní unie pro boj s rakovinou Union Internationale Contre le Cancer (UICC) je sentinelová uzlina první lymfatickou uzlinou, kterou prochází lymfa z oblasti primárního tumoru, a pokud dojde k metastatickému rozsevu nádoru lymfatickou cestou, je tato mizní uzlina zasažená první. Někdy může být sentinelových uzlin i více. Negativní histopatologické vyšetření sentinelové mizní uzliny by mělo znamenat, že zbytek lymfatického systému není postižen.

Pro překlad termínu „sentinelová“ uzlina do češtiny je asi nejvhodnější výraz uzlina „strážní“. Tento termín poprvé použil E. A. Gould ve své práci o zhoubných nádorech příušní žlázy z roku 1960 (24). Metodiku ve formě, v jaké ji známe dnes, zavedl D.L. Morton. V roce 1992 publikoval stěžejní práci popisující techniku u pacientů s maligním melanomem (25), o rok později pak zveřejnil výsledky u prognosticky nepříznivější lokalizace maligního melanomu v oblasti hlavy a krku (26). V české odborné literatuře publikovali první zkušenosti Fait et al. (27) již v roce 1995. V roce 1993 uveřejnili Krag et al. a v roce 1994 Giuliano et al. (28) své zkušenosti s technikou u nemocných s karcinomem prsu. Z oblasti aerodigestivního systému se objevila v roce 1996 jako první práce Alexe a Kraga.

Existují dva způsoby, jak sentinelovou uzlinu najít a označit. První z nich využívá submukózní aplikace barviva, jímž je v Evropě patentní modř V a v Severní Americe izosulfanová modř, do oblasti kolem nádoru. Drénující uzlina se pak zbarví modře.

Druhou možností je submukózní aplikace radiofarmaka obsahujícího ^{99m}Tc v podobě koloidu do tkáně v okolí nádoru. Radiokoloid je aplikován ve velmi malém množství (0,5 - 1,0 ml) inzulinovou stříkačkou ze 4 - 6 míst peritumorálně tak, aby zaplavil celou požadovanou oblast. Aplikace probíhá obvykle bez lokální anestezie nebo jen v povrchové anestezii (výplach 4% lidokainem, aplikace 10% lidokainu ve spreji). Po aplikaci radiofarmaka je vhodné důkladně vypláchnout ústa vodou, abychom zabránili dodatečnému polknutí radioaktivní látky. Po aplikaci může nebo nemusí následovat lymfoscintigrafie (statická, dynamická, či jejich kombinace).

Lymfoscintigrafie je jednoduchý a neinvazivní funkční test, který znázorní cesty odtoku lymfy z místa primárního nádoru. Aplikovaného radiofarmaka (i samotného radionuklidu) je tak malé množství, že po podání nemá žádný farmakologický efekt.

Radiofarmakum užitá pro tento účel musí splňovat následující požadavky (29):

- Radiační dávka do místa vpichu musí být co nejnižší, radiofarmakum musí vyzařovat pouze gama záření, musí mít krátký poločas rozpadu a dostatečnou energii, aby bylo detekovatelné zobrazovacími přístroji
- Sloučenina by měla co nejrychleji odtéci z místa vpichu, aby byly lymfatické cévy scintigraficky pozorovatelné
- Velikost částic by měla být homogenní, aby byl postup reprodukovatelný
- Látka by se měla dobře vstřebávat a zůstat dlouho v lymfatických uzlinách
- Sloučenina by měla být komerčně vyráběná, jednoduchá při použití a cenově dostupná.

Těmto požadavkům vyhovuje nejlépe izotop technecia ^{99m}Tc - gama zářič s krátkým poločasem rozpadu a nízkou výrobní cenou. V Evropě se většinou užívají ^{99m}Tc znače-

né koloidní roztoky obsahující lidský sérový albumin. V některých mimoevropských státech tento přípravek není licencován, proto se např. v USA užívají koloidy síry, v Austrálii a v Asii koloid sulfidu antimonitového nebo sulfidu rhenistého. Při operačním zákroku se radioaktivní uzliny peroperačně detekují ruční gama sondou.

Tabulka 2: Operační protokol pro biopsii sentinelové uzliny na různých pracovištích

Autor	Radiofarmakon	Velikost částic (nm)	Celková aktivita (MBq)	Operační protokol
Colnot (30)	^{99m}Tc lidský sérový albumin	3 - 80	40 - 70	1denní
Hoft (13)	^{99m}Tc lidský sérový albumin	< 80	50	1denní
Khafif (23)	^{99m}Tc sulfid rhenistý	50 - 100	74	2denní
Kontio (15)	^{99m}Tc lidský sérový albumin	< 80	74	2denní
Mrzena (31)	^{99m}Tc lidský sérový albumin	200 - 600	15 - 50	2denní
Nieuwenhuis (32)	^{99m}Tc lidský sérový albumin	3 - 80	75 - 80	2denní
Stoeckli (33)	^{99m}Tc koloid síry	20 - 80	80	1denní

Operační protokol se na jednotlivých pracovištích liší (tabulka 2). Podle velikosti částic aplikovaného radiofarmaka se operuje v jednodenním nebo dvoudenním režimu. Mezi dobou aplikace radiofarmaka a odebráním lymfatické uzliny by však nemělo uplynout více než 24 hodin. Velikost částic radiokoloidu se pohybuje v rozmezí 3 - 600 nm. Malé částice koloidu rychle odtékají z místa vpichu a jsou vhodnější pro oblasti s nízkou hustotou terminálních mizních cév, tj. pro oblast dutiny ústní kromě jazyka a spodiny. Pro oblast jazyka a spodiny dutiny ústní je vhodnější použití velkých částic, které vyžadují vysokou hustotu terminálních mizních cév. Velké částice zůstávají v uzlinách déle a dovolují tak užití dvoudenního protokolu. Existuje ale podezření, že velké částice hůře pronikají do uzlin (7).

Radiační zátěž je minimální pro pacienta i pro personál operačního sálu a patologa. Specifická bezpečnostní opatření nejsou potřebná. Radioaktivita se peroperačně měří celkem pětkrát: nejdříve radiační pozadí operačního sálu, poté radioaktivita operované oblasti *in vivo* před incizí, uzlina *in vivo* během disekce a *ex vivo* po extirpaci, nakonec se měří aktivita prázdného operačního lože.

V dobách, kdy byla technika biopsie sentinelové mizní uzliny v oblasti hlavy a krku v počátcích, se doporučovala na základě zkušeností u maligního melanomu či karcinomu prsu, tedy u onemocnění, u nichž byla metoda standardizována nejdříve, kombinace obou detekčních metod, tj. užití radionuklidu i barviva. Užití obojího se zdůvodňovalo tím, že barvivo má jinou farmakokinetiku a farmakodynamiku než radiofarmakon, a proto nám může dodat další informace. Zkušenosti však ukázaly, že užití barviva v oblasti hlavy a krku je méně vhodné než v jiných anatomických krajinách, a v současnosti na většině pracovišť převládá technika radioaktivního značení sentinelové uzliny (tabulka 3). V případě podslizniční aplikace barviva se zbarví celá oblast nádoru a optické hodnocení okrajů léze je značně ztíženo (37), při porušení některé lymfatické cévy při preparaci může peroperačně dojít k vylištění barviva a zneřehlednění operačního pole. Navíc je technika užití modrého barviva limitována časem (barvivo do uzliny přitéká během 15 minut a setrvává v ní zhruba dalších 15 minut, excize tedy musí proběhnout do 30 minut od jeho aplikace do oblasti primárního tumoru). Nevýhodná je i tím, že je nutná rozsáhlejší

Tabulka 3: Úspěšnost identifikace sentinelové uzliny při použití různých detekčních metod

Autor	Počet pacientů	Metoda					Úspěšnost identifikace sentinelové uzliny (%)
		LSG	Gama sonda	Barvivo	USg FNAC	SPECT/CT	
Alex (34)	8		+				100
Čizmarevič (35)	12	+	+	+			100
Hoft (13)	50	+	+				92
Keski-Santti (14)	13	+	+	+			100
Khafif (23)	20	+	+	+			95
Kosuda (16)	11	+	+				95,4
Mozzillo (36)	41	+	+	+			95
Mrzena (31)	27	+	+				100
Nieuwenhuis (32)	22	+	+		+		78
Pitman (37)	9			+			0
Pitman (38)	20	+	+				95
Rigual (10)	20	+	+	+			100
Ross (18)	48	+	+	+			90
Ross (19)	227		+	+			93
Shoaib (39)	13		+	+			94
Shoaib (39)	13			+			38
Shoaib (40)	37		+	+			92
Stoeckli (33)	19						100
Taylor (41)	9	+	+				100
Terada (42)	15	+				+	100
Werner (43)	9		+				78
Werner (44)	4		+				100
Werner (45)	90	+					100
Yen (20)	28	+	+				96,4

LSG - lymfoscintigrafie

USg FNAC – ultrazvukem řízená aspirační cytologie tenkou jehlou

SPECT/CT – jednofotonová emisní tomografie v kombinaci s počítačovou tomografií

disekce, protože před kožní incizí není poloha označené uzliny známa a na rozdíl od radiolokalizační techniky je obtížné ověřit, zda byly odstraněny opravdu všechny označené uzliny. Estetickým problémem může být permanentní tetování přilehlých tkání, ke které někdy dojde (37). Vědomi bychom si měli být potenciálně vážného rizika anafylaxe po aplikaci barviva (46, 47, 48), jejíž příznaky jsou při celkové anestezii méně výrazné. Alergická reakce se vyskytuje asi ve 2 % případů, byla však zaznamenána i alergická reakce po podání radiofarmaka (49). Odpůrci užití radiokoloidu tvrdí, že technika je limitována anatomickými detaily a tzv. rozptylem na pozadí, pokud se primární tumor překrývá se sentinelovou uzlinou (50).

Werner & al. ve své studii (45) prokázali, že pokud je odstraňována pouze první značená lymfatická uzlina, která se při lymfoscintigrafii zobrazí, je až 40 % pacientů diagnostikováno jako falešně negativních, proto se doporučuje odstranit více uzlin, tj. 2 - 4 z každé strany krku, resp. všechny uzliny, které se při lymfoscintigrafii zobrazí.

Odebrané mizní uzliny se následně vyšetřují histologicky. Jak nejlépe naložit s odebranou sentinelovou uzlinou, není zatím úplně jasné. Peroperační histologické vyšetření sentinelové uzliny znamená úsporu času a financí, protiváhou je však prodloužené trvání celkové anestezie a ztráta až 50 % objemu odebrané uzliny při užití techniky zmrazovacích řezů. Otisková cytologie (preparát se zhotoví jednoduchým přitlačením plochy řezu uzlinou na skličko) nepůsobí skoro žádnou ztrátu tkáně, ale velká část pracovišť nepovažuje ani jednu z těchto metod za dostatečně spolehlivou. Faleš-

ně negativní výsledky obou metod dosahují 30 - 70 %, v kombinaci 50 %. Ve velké části pozitivních případů se jedná o mikrometastázy nebo jen ojedinělé nádorové buňky (isolated tumour cells, ITC), proto není klasické zpracování parafinových bločků a barvení hematoxylinem a eosinem stoprocentně spolehlivé. Protože však byla prokázána jasná souvislost mezi hustotou řezů a zlepšením dlouhodobé prognózy, doporučuje se zpracování materiálu metodou sériového prokrájení odebrané uzliny v intervalu 150 µm. Histopatologické vyšetření je vhodné doplnit o imunocytochemickou detekci nádorových buněk užitím protilátky proti cytokeratinu A1E/A3E, která zvýší záchyt nádorových buněk o 17 - 19 % (8, 51). Další možností jsou molekulárně-genetické metody - průtoková cytometrie a polymerázová řetězová reakce, detekující reverzní transkriptázu keratinové mRNA. Tyto nemorfologické metody dosud nejsou vhodné pro široké použití, protože zatím není jasný klinický dopad pozitivního výsledku, ani nebyl určen algoritmus pro další postup.

Vyšetření sentinelové lymfatické uzliny je pro patologa značně náročné, na druhou stranu však odpadá zpracování objemného materiálu z krčního disekátu. Čím pečlivěji je uzlina prohledána, tím vyšší je pravděpodobnost, že se v preparátu najdou mikrometastázy nebo ojedinělé nádorové buňky. Na rozdíl od karcinomu prsu či maligního melanomu, u nichž je výskyt ITC častý, tvoří dlaždicobuněčný karcinom spíše shluky buněk (clusters) (33). Hermanek & al. (52) navrhli odlišovat ITC od mikrometastáz, protože přítomnost osamocených nádorových buněk v uzlině ješ-

Tabulka 4: Možné subsety stadia pN0 (p = histopatologicky ověřený) podle uniformního stagingového systému UICC a AJCC (48, 50)

pN0	Metastázy v regionálních mízních uzlinách histologicky nezastíženy, detekce ITC neprováděna
pN0(i-)	Metastázy v regionálních mízních uzlinách histologicky nezastíženy, při vyšetření morfologickými metodami (včetně imunohistochemické detekce) ITC nenalezeny
pN0(i+)	Metastázy v regionálních mízních uzlinách histologicky nepotvrzeny, při vyšetření morfologickými metodami nalezeny ITC
pN0(mol-)	Metastázy v regionálních mízních uzlinách histologicky nepotvrzeny, při vyšetření nemorfologickými metodami ITC nenalezeny
pN0(mol+)	Metastázy v regionálních mízních uzlinách histologicky nepotvrzeny, při vyšetření nemorfologickými metodami nalezeny ITC
pN0(mi)	Mikrometastázy > 0,2 mm v regionálních mízních uzlinách nezastíženy (mikrometastázy o velikosti 0,2-2,0 mm již spadají do kategorie pN1)

Pokud byla vyšetřena sentinelová uzlina, přidává se ještě označení (sn) - např. pN0(i-) (sn).

tě neznámá, že se zde tyto buňky usadí a dojde k vytvoření metastáz. Pouze minimální procento cirkulujících nádorových buněk (0,05 %) přežije a iniciuje vznik metastázy. ITC, mikrometastázy a metastázy nalezené při histopatologickém vyšetření tak mohou mít rozdílné klinické konsekvence a různou prognostickou hodnotu. Otázkou je, zda je třeba změnit terapeutické postupy a například při histopatologickém průkazu mikrometastázy indikovat po chirurgickém zákroku automaticky radioterapii. American Joint Committee on Cancer (AJCC) doporučuje ložiska ITC a mikrometastatická ložiska menší než 0,2 mm klasifikovat jako N0 a mikrometastázy větší než 0,2 mm jako N1 (tabulka 4), protože i jediná mikrometastáza v jediné mízní uzlině snižuje šance na přežití nemocného o 50 % (53). Metoda biopsie sentinelové uzliny je technicky dosti náročná. Aby operatér dosáhl maximální možné úspěšnosti, doporučují Morton & al. (54) provést aspoň 60 operací při kombinaci barviva a radiofarmaka, Alex doporučuje minimálně 30 operací. Dnes se všeobecně odhaduje, že pro dosažení 94% úspěšnosti stačí operovat 10 pacientů (7). Poté může dané pracoviště techniku užívat jako jediný nástroj pro určení stagingu nádorového onemocnění. Na 1. mezinárodní konferenci o použití metody sentinelové uzliny v terapii zhoubných slizničních nádorů v oblasti hlavy a krku (The First International Conference on Sentinel Node Biopsy in Mucosal Head and Neck Cancer) v Glasgowě v roce 2001 bylo doporučeno, aby během tohoto procesu „učení“ byla po extirpaci sentinelové uzliny provedena radikální krční disekce a materiál z disekátu histopatologicky vyšetřen, aby bylo možné zjistit případnou falešnou negativitu vyšetření. Největší zkušenosti s biopsií sentinelové uzliny dosud mají zřejmě lékaři z Canniesburnské nemocnice v Glasgowě, kteří dosáhli schopnosti indentifikovat sentinelovou uzlinu téměř u všech případů (97 %). Pouze u 2 % pacientů, kteří tuto techniku podstoupili, časem došlo k recidivě nemoci (55). Z údajů v odborné literatuře vyplývá, že lepších výsledků dosahuje technika biopsie sentinelové uzliny u snadno přístupných karcinomů v přední části dutiny ústní, kde je možné aplikovat radiofarmakon při vědomí pacienta a následně provést předoperační lymfoscintigrafii, než u špatně přístupných „dorzálnějších“ karcinomů, kam aplikujeme radiofarmakon endoskopicky v celkové anestezii a ihned následuje samotná operace bez předchozí lymfoscintigrafie.

Publikovány byly i práce snažící se zhodnotit stav označených uzlin ultrazvukem řízenou tenkojehlovou aspirační cytologií (USg FNAC) (32, 56). Citlivost metody však velmi záleží na zkušenosti lékaře a pohybuje se mezi 40 - 73 % (7).

Indikace biopsie sentinelové mízní uzliny

Jak již bylo uvedeno, biopsie sentinelové mízní uzliny není metoda vhodná pro všechny pacienty s dlaždicobuněčným karcinomem hlavy a krku. Indikační skupina je úzká, napří-

klad pro účast ve studii American College of Surgeons ACOSOG Z0360 (57) musí být splněna následující kritéria:

- Věk pacienta 18 a více let
- Histologicky potvrzený T1 nebo T2 dlaždicobuněčný karcinom dutiny ústní, který není menší než 6 mm a větší než 4 cm. Nádor musí být operabilní a musí být diagnostikován méně než 60 dní před vlastním chirurgickým zákrokem
- Pacient musí být ve stadiu cN0, což musí být potvrzeno CT nebo MRI vyšetřením
- Pacient musí být schopen absolvovat krční disekci
- Písemný souhlas pacienta (nebo jeho zákonného zástupce) se vstupem do studie před zahájením jakýchkoli procedur a souhlas ke zpracování osobních dat
- U žen negativní těhotenský test během 30 dnů před registrací, pacientka nesmí kojit
- Pokud měl pacient v minulosti nádorové onemocnění, musí být prokazatelné, že absolvoval terapii všech předchozích nádorových onemocnění a po dobu minimálně 5 let neprojevuje žádné známky recidivy.

Kritéria, která automaticky vylučují z indikační skupiny pro biopsii sentinelové uzliny, jsou následující:

- Léčba metastáz v krčních mízních uzlinách (včetně chirurgické terapie či radioterapie) v anamnéze
- Těžké rozsáhlé zranění v přední krční oblasti v anamnéze
- Rozsah primárního nádoru přesahuje retní červec až na kůži rtu
- Resekce tumoru v oblasti hlavy a krku v anamnéze
- Pacient v nedávné minulosti absolvoval jiné radioizotopové vyšetření.

Metoda biopsie sentinelové uzliny má i své kritiky, kteří argumentují jednak tím, že postupy jednotlivých center se liší (zatím nebyl přijat jednotný, celosvětově platný protokol) a že výsledky jsou těžko reprodukovatelné, protože odtok lymfy z oblasti hlavy a krku je těžko předvídatelný (lymfatický systém se liší od představ zobrazených v anatomických atlasech u 40 - 60 % populace). Je třeba také upozornit na přítomnost tzv. „skip (přeskakujících)“ metastáz (asi v 5 % případů), kdy uzlina prvního řádu nezachytí nic a lymfa z oblasti primárního tumoru je filtrována až v následujících uzlinách lymfatického řetězce.

V případě pozitivního nálezu ložisek nádorových buněk v mízní uzlině by se pacient měl podrobit druhé operaci, tj. krční disekci. Kosuda & al. (16) spočítali, že i v tomto případě metoda znamená značnou finanční úsporu - v podmínkách tokijské Kyori School of Medicine se jednalo konkrétně o úsporu 1165 USD na jednoho pacienta ve stadiu N0, a to bez snížení délky přežití.

Pacienti jsou během dispenzarizace sledováni dle následujícího schématu: během prvního roku po zákroku jsou kontrolováni každé 3 měsíce, 2. a 3. rok po zákroku každé 4 měsíce a 4. a 5. rok každých 6 měsíců.

Závěr

Metoda biopsie sentinelové mizní uzliny byla zařazena do klinické praxe nejdříve pro maligní melanom a později i pro karcinom prsu. Užívá se (s většími či menšími úspěchy) také u nádorů penisu, vulvy, krčku děložního, karcinomu z Merkelových buněk, karcinomů plic, žaludku, jícnu, tlustého střeva a konečníku, slinivky břišní a štítné žlázy. Od roku 1996, kdy byla metoda popsána Kragem a Alexem i u případu supraglottického tumoru, tato problematika neustále zaměstnává odbornou veřejnost orientující se na onkologickou problematiku v oblasti hlavy a krku. Pro tuto oblast však zatím chybí zkušenosti ve statisticky významném vzorku populace a také dostatečně dlouhá doba pro sledování souborů nemocných jedinců. American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG) a National Cancer Institute sponzorují v současnosti prospektivní multicentrickou studii Z0360 pod vedením F. Civantose (57), European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) sponzoruje podobnou studii v Evropě. V minulosti proběhla výzkumná studie ACOSOG Z0010 vedená W.S. Yongem, zaměřená na karcinom prsu, a Mortonem vedený, na maligní melanom zaměřený Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial (MSLT-1) (54).

K diskusi o problematice sentinelové uzliny v oblasti hlavy a krku se sešly mezinárodní konference (International Conference on Sentinel Node Biopsy in Mucosal Head and Neck Cancer) v roce 2001 v Glasgowě a v roce 2003 v Curychu. Skupina vědců kolem Shoaiba a Rosse iniciovala prospektivní multicentrickou studii Multicentre Interventional Trial of Sentinel Node Biopsy in Oral and Oropharyngeal Cancer, která se snaží o standardizaci provádění samotné techniky (nutná je zejména při zpracování uzliny patologem) i hlášení výsledků. Studie snad přinese v dohledné době potvrzení o zvýšeném procentu přežívajících pacientů. Shromážděné údaje by měly ukázat, zda se jedná o smysluplnou techniku, která přesně určí přítomnost nebo nepřítomnost metastáz v lymfatických uzlinách u pacientů dlaždicobuněčným karcinomem dutiny ústní a orofaryngu ve stadiu T1/T2 N0, zlepši přežití pacientů a sníží jejich morbiditu. V druhém sledu bude také možné zmapovat anatomické uložení sentinelových uzlin drénujících různé oblasti dutiny ústní a určit přínos imunohistochemického zpracování a sériového prokrájení biptického materiálu u histologicky negativních náleží barvených pouze hematoxylinem a eosinem. Výsledky těchto výzkumů snad v budoucnosti dovolí lékařům praktikovat i v této oblasti medicínu založenou na důkazech.

Literatura

- Shah JP, Johnson NW, Batsakis JG. Oral Cancer. London: Martin Dunitz; 2003.
- Squier CA, Kremer MJ, Wertz PW. Effect of ethanol on lipid metabolism and epithelial permeability barrier of skin and oral mucosa in the rat. *J Oral Pathol Med* 2003; 32: 595-9.
- Liška K. Orofaciální patologie: učebnice pro lékařské fakulty, pro posluchače stomatologie. Praha: Avicenum; 1983.
- Woolgar JA. Pathology of the N0 neck. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1999; 37: 205-209.
- O'Brien CJ, Traynor SJ, McNeil E, McMahon JD, et al. The use of clinical criteria alone in the management of the clinically negative neck among patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 126: 360-365.
- National Comprehensive Cancer Network, Inc. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Head and neck cancers. Version 1.2006. Available from: URL: www.nccn.org/professionals/physicians_gls/pdf/head-and-neck.pdf
- Ross GL, Shoaib T, Soutar DS, MacDonald DG, et al. The first international conference on sentinel node biopsy in mucosal head and neck cancer and adoption of a multicenter trial protocol. *Ann Surg Oncol* 2002; 9: 406-410.
- Stoeckli SJ, Pfaltz M, Ross GL, Steinert HC, et al. The second international conference on sentinel node biopsy in mucosal head and neck cancer. *Ann Surg Oncol* 2005; 12: 919-924.
- Hosal AS, Carrau RL, Johnson JT, Myers EN. Selective neck dissection in the management of the clinically node-negative neck. *Laryngoscope* 2000; 110: 2037-2040.
- Rigual N, Douglas W, Lamonica D, Wiseman S, et al. Sentinel lymph node biopsy: A rational approach for staging T2N0 Oral Cancer. *Laryngoscope* 2005; 115: 2217-2220.
- van den Brekel MWM, van der Waal I, Meijer CJLM, Freeman JL, et al. The incidence of micrometastases in neck dissection specimens obtained from elective neck dissections. *Laryngoscope* 1996; 106: 987-991.
- Civantos FJ, Moffat FL, Goodwin WJ. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for 106 head and neck lesions: Contrasts between oral cavity and cutaneous malignancy. *Laryngoscope* 2006; 116(Suppl 109): 1-15.
- Hoft S, Maune S, Muhle C, Brenner W, et al. Sentinel lymph-node biopsy in head and neck cancer. *Br J Cancer* 2004; 91: 124-128.
- Keski-Santti H, Makitie AA, Atula T, Kontio R, et al. Replacing watch and wait policy by sentinel lymph node biopsy in patients with small T1 oral cavity squamous cell carcinoma. In: Varma AK, Piemonte M, editors. *Oral Oncology. Vol 11. Selected transaction of the 11th International Congress on Oral Cancer*; 2006 May 14-17; Grado, Italy. New Delhi: Northern Book Centre; 2006. p. 74-79.
- Kontio R, Leivo I, Leppanen E, Atula T. Sentinel lymph node biopsy in oral cavity squamous cell carcinoma without clinically evident metastasis. *Head Neck* 2004; 26: 16-21.
- Kosuda S, Kusano S, Kohno N, Ohno Y, et al. Feasibility and cost-effectiveness of sentinel lymph node radiolocalization in stage N0 head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; 129: 1105-1109.
- Ross GL, Shoaib T, Soutar DS, Camilleri IG, et al. The use of sentinel node biopsy to upstage the clinically N0 neck in head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002; 128: 1287-1291.
- Ross GL, Soutar DS, MacDonald DG, Shoaib T, et al. Improved staging of cervical metastases in clinically node-negative patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2004; 11: 213-218.
- Ross GL, Soutar DS, MacDonald DG, Shoaib T, et al. Sentinel node biopsy in head and neck cancer: Preliminary results of a multicenter trial. *Ann Surg Oncol* 2004; 11: 690-696.
- Yen CY, Lee SY, Hsieh JF, Wang DZ, et al. Radiolocalized sentinel lymph node biopsy in squamous cell carcinoma of the oral cavity and analysis of various parameters. *Ann Surg Oncol* 2006; 13: 1130-1135.
- Ross GL, Shoaib T. Role of sentinel node biopsy in the management and staging of the N0 neck. *Odontology* 2005; 93: 1-6.
- Alkureishi LWT, Ross GL, MacDonald DG, Shoaib T, et al. Sentinel node in head and neck cancer: Use of size criterion to upstage the n0

- neck in head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2007; 29: 95-103.
23. Khafif A, Schneebaum S, Fliss DM, Lerman H, et al. Lymphoscintigraphy for sentinel node mapping using a hybrid single photon emission CT (SPECT)/CT system in oral cavity squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2006; 28: 874-879.
24. Gould EA, Winship T, Philbin PH, Kerr HH. Observations on a „sentinel node“ in cancer of the parotid. *Cancer* 1960; 13: 77-8.
25. Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992; 127: 392-399.
26. Morton DL, Wen DR, Foshag LF, Essner R, et al. Intraoperative lymphatic mapping and selective cervical lymphadenectomy for early-stage melanomas of the head and neck. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1751-1756.
27. Fait V, Pačovský Z, Chrenko V, Žaloudík J. Mapování lymfatik a sentinelová biopsie u maligního melanomu, stručný přehled a první zkušenosti. *Klinická onkologie* 1995; 3: 65-8.
28. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 1994; 220: 391-401.
29. Ross GL, Soutar DS, Shoaib T, Camilleri IG, et al. The ability of lymphoscintigraphy to direct sentinel node biopsy in the clinically N0 neck for patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Br J Radiol* 2002; 75: 950-8.
30. Colnot DR, Nieuwenhuis EJC, van den Brekel MWM, Pijpers R, et al. Head and neck squamous cell carcinoma: US-guided fine-needle aspiration of sentinel lymph nodes for improved staging - initial experience. *Radiology* 2001; 218: 289-293.
31. Mrzena L, Betka J, Stárek I, Táborská K, et al. Biopsie sentinelové uzliny u pacientů s karcinomem ústní dutiny a orofaryngu. *Čas Lék Česk* 2006; 145: 393-398.
32. Nieuwenhuis EJC, van der Waal I, Leemans CR, Kummer A, et al. Histopathologic validation of the sentinel node concept in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2005; 27: 150-158.
33. Stoeckli SJ, Pfaltz M, Steinert H, Schmid S. Histopathological features of occult metastasis detected by sentinel lymph node biopsy in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Laryngoscope* 2002; 112: 111-115.
34. Alex JC, Sasaki CT, Krag DN, Wenig B, et al. Sentinel lymph node radiolocalization in head and neck squamous cell carcinoma. *Laryngoscope* 2000; 110: 198-203.
35. Čizmarevic B, Žargi M. Sentinel-Lymphknoten bei oralen und oropharyngealen epithelialen Tumoren. *Wien Klin Wochenschr* 2006; 118: 114-119.
36. Mozzillo N, Chiesa F, Caraco C, Botti G, et al. Therapeutic implications of sentinel lymph node biopsy in the staging of oral cancer. *Ann Surg Oncol* 2004; 11: 263S-266S.
37. Pitman KT, Johnson JT, Edington H, Barnes EL, et al. Lymphatic mapping with isosulfan blue dye in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1998; 124: 790-793.
38. Pitman KT, Johnson JT, Brown ML, Myers EN. Sentinel lymph node biopsy in head and neck squamous cell carcinoma. *Laryngoscope* 2002; 112: 2101-2113.
39. Shoaib T, Soutar DS, Prosser JE, Dunaway DJ, et al. A suggested method for sentinel node biopsy in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck* 1999; 21: 728-733.
40. Shoaib T, Soutar DS, MacDonald DG, Camilleri IG. The accuracy of head and neck carcinoma sentinel lymph node biopsy in the clinically N0 neck. *Cancer* 2001; 91: 2077-2083.
41. Taylor RJ, Wahl RL, Sharma PK, Bradford CR, et al. Sentinel lymph node localization in oral cavity and oropharynx squamous cell cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2001; 127: 970-974.
42. Terada A, Hasegawa Y, Goto M, Sato E, et al. Sentinel lymph node radiolocalization in clinically negative neck oral cancer. *Head Neck* 2006; 28: 114-120.
43. Werner JA, Dunne AA, Brandt D, Ramaswamy A, et al. Untersuchungen zum Stellenwert der Sentinel Lymphonodektomie bei Karzinomen des Pharynx und Larynx. *Laryngo-Rhino-Otol* 1999; 78: 663-670.
44. Werner JA, Sapundzhiev NR, Teymoortash A, Dunne AA, et al. Endoscopic sentinel lymphadenectomy as a new diagnostic approach in the N0 neck. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2004; 261: 463-468.
45. Werner JA, Dunne AA, Ramaswamy A, Dalchow C, et al. The sentinel node concept in head and neck cancer: Solution for the controversies in the N0 neck? *Head Neck* 2004; 26: 603-611.
46. Leong SPL, Donegan E, Heffernon W, Dean S, et al. Adverse reactions to isosulfan blue during selective sentinel lymph node dissection in melanoma. *Ann Surg Oncol* 2000; 7: 361-366.
47. Cimmino VM, Brown AC, Szocik JF, Pass HA, et al. Allergic reactions to isosulfan blue during sentinel node biopsy - a common event. *Surgery* 2001; 130: 439-42.
48. Stefanutto TB, Shapiro WA, Wright PMC. Anaphylactic reaction to isosulphan blue. *Br J Anaesth* 2002; 89: 527-8.
49. Burton DA, Cashman JN. Allergic reaction to nanocolloid during lymphoscintigraphy for sentinel lymph node biopsy. *Br J Anaesth* 2003; 90: 105.
50. Nason RW, Torchia MG, Morales CM, Thliveris J. Dynamic MR lymphangiography and carbon dye for sentinel lymph node detection: A solution for sentinel lymph node biopsy in mucosal head and neck cancer. *Head Neck* 2005; 27: 333-338.
51. Ross GL, Shoaib T, Scott J, Camilleri IG, et al. The impact of immunohistochemistry on sentinel node biopsy for primary cutaneous malignant melanoma. *Br J Plast Surg* 2003; 56: 153-155.
52. Hermanek P, Hutter RVP, Sobin LH, Wittekind C. Classification of isolated tumor cells and micrometastasis. *Cancer* 1999; 86: 2668-2673.
53. American Joint Committee on Cancer. Collaborative staging and coding manual. Version 01.03.00. Coding aids: Breast node explanation. Available from: URL: www.cancerstaging.org/cstage/breastnodesexplanation.doc
54. Morton DL, Thompson JF, Essner R, Elashoff R, et al. Validation of the accuracy of intraoperative lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for early stage melanoma. *Ann Surg* 1999; 230: 453-465.
55. Shah JP. Extent of surgical intervention in case of N0 neck in head and neck cancer patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2004; 261: 293-294.
56. Nieuwenhuis EJC, Castelijns JA, Pijpers R, van den Brekel MWM, et al. Wait-and-see policy for the N0 neck in early-stage oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma using ultrasonography-guided cytology: Is there a role for identification of the sentinel node? *Head Neck* 2002; 24: 282-289.
57. American College of Surgeons Oncology Group. Z0360 (Study synopsis). Available from: URL: www.acosog.org/studies/synopses/zo360_synopsis.pdf

Korespondenční adresa:

MUDr. Vendula Nováková
Stomatologická klinika LF UK a FN Hradec Králové
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové
tel.: 495 832 367
e-mail: vendula.novakova@gmail.com

Došlo: 22. 3. 2007

Přijato: 30. 5. 2007