

SENTINELOVÁ BIOPSIE A MOŽNOSTI VYUŽITÍ V SOUČASNÉ ONKOCHIRURGII

SENTINEL NODE BIOPSY AND POSSIBILITIES OF USE IN CURRENT SURGICAL ONCOLOGY

FAIT V.

MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV BRNO

Sentinelová biopsie, původně vyvinutá pro maligní melanom se postupně rozšířila do dalších oblastí onkochirurgie. Standardní procedurou se stala u melanomu a karcinomu prsu, jako velmi užitečná se ukazuje v oblasti kolorektálních nádorů. Možnosti použití jsou úspěšně zkoušeny napříč celou onkochirurgií, u nádorů GIT, urologických a gynekologických nádorů, svůj význam si nachází u nádorů hlavy a krku, nitrohrudních nádorů, ale i u nádorů štítné žlázy.

Klíčová slova: sentinelová biopsie, chirurgie, melanom, nádory prsu, kolorektální nádory.

Sentinel node biopsy originally developed for melanoma has gradually extended into further fields of surgical oncology. It became a standard procedure in melanoma and breast cancer, it appears to be a very helpful method in colorectal cancer. The possibilities of use are tested throughout all of surgical oncology in gastrointestinal, urological and gynecological tumors. It's importance can be displayed even in head and neck tumor, intrathoracical tumors and in thyroid cancer.

Key Words: Sentinel Lymph Node Biopsy, Surgery, Melanoma, Breast Neoplasms, Colorectal Neoplasms.

Úvod

Biopsie sentinelové uzliny se stala jedním z nejvýznamnějších pokroků onkochirurgie posledních desetiletí.

Vychází z principů, které jsou známy již velmi dlouho, a vysvětluje a potvrzuje pozorování známá již od nepaměti. Skutečnost, že nádory, které mají tendenci k lymfatickému metastazování, obvykle metastazují určitým směrem, do určitých oblastí, není ničím novým, nakonec dala vzniknout jak, již překonané, Virchowově lokoregionální teorii metastazování publikované v roce 1860, tak i základům onkologické chirurgie, a regionálních lymfadenektomií. Kromě regionálních lymfatických oblastí, jsou již dlouhou dobu pozorovány jednotlivé uzliny, obvykle anatomicky definovatelné, které jsou postiženy nejčastěji, nebo ve zvýšené míře (např. Sorgiusova uzlina u karcinomu prsu).

Představa o lymfatické drenáži kůže vychází z prací Sapeyových, který v roce 1843 popsal metodu mapování lymfatických cest na kadaverech pomocí injekcí rtuti (1) a v roce 1874 popsal hlavní drenážní cesty do axill a třísel, a popsal vertikální a horizontální zóny, v nichž spádové oblasti mezi sebou přecházejí. (2) Tyto tzv. Sapeyovy zóny jsou dodnes používány jako hrubá orientace pro lymfatický spád. Jejich rozsah byl poněkud upraven Hagensenem, který v roce 1972 tyto zóny rozšířil na 5 cm do obou stran. (3)

Samotná technika vitálního mapování lymfatických cest byla připravena již v první polovině 20. století. Byly to především práce Graye (1939) a Kinmontha (1952), které

umožnily kontrastní radiografii, která tvoří základ většiny znalostí o průběhu lymfatických cest. Mapování modrou barvou bylo mapování zahájeno Gerotou (1950). (4)

V roce 1950 Walker prvně využil radioaktivní nosič k mapování lymfatického spádu (5), následně Sherman (1953) vypracoval techniku lymfoscitigrafie s intradermální aplikací koloidu. K mapování bylo původně používáno koloidu zlata ^{198}Au , (6) které se ukázalo problematickým pro vysokou radiační zátěž místa vpichu a bylo později nahrazeno vhodnějším techneciem $^{99\text{m}}\text{Tc}$. (72)

Popisy „strážných“ nebo „sentinelových“ uzlin se dají vystopovat již do začátku minulého století, byly objeveny zapomenuté práce Braithwaita z roku 1923, který se pokoušel experimentálně popsat lymfatickou drenáž v mesenteriu pomocí vitálního barviva, (4) dále byla objevena práce Gouda a spol., z roku 1960 (7), který anatomickou lokalizací popsal sentinelovou uzlinu u karcinomu průšního žlázy. Sentinelovou uzlinu prvně více do povědomí onkochirurgů vnesl Cabañas, který popsal sentinelovou uzlinu (a takto ji nazval) u karcinomu penisu v roce 1977. (8)

Bez ohledu na to, kdo poprvé použil termín „sentinelová uzlina“, hlavní podíl na prosazení konceptu měl Morton a spol., který tuto techniku vypracoval do prakticky dnešní podoby a především díky metodice peroperačního mapování lymfatických cest umožnil její použití prakticky v jakékoliv lokalizaci. (9, 10, 11, 12, 13)

Technika sentinelových biopsií v našem ústavu začala být zaváděna v roce 1994, a postupně se prosadila do dia-

gnostickoterapeutických protokolů maligního melanomu a karcinomu prsu, prozatím experimentálně je zkoušena u nádorů gastrointestinálního traktu a u gynekologických malignit.

Maligní melanom

Maligní melanom je znám svým sklonem k lymfatickému metastazování, a to nejen přímým metastazováním do regionálních uzlin, jak je běžné i u jiných solidních nádorů, ale i tvorbou metastáz v průběhu lymfatických cév, kliniky známých jako satelity a intransitní metastázy, které se u jiných malignit objevují poměrně zřídka.

Tento fakt vedl ke snahám zařadit do léčebného schématu maligního melanomu rutinní (elektivní) disekci spádové lymfatické oblasti. Tato otázka zůstala kontroverzní téměř 100 let. Několik retrospektivních studií prokazovalo lepší přežití po rutinní disekci u pacientů bez klinického postižení regionálních uzlin. (14, 15) Prospektivní randomizované studie, které měly odpovědět na otázku, zda je tato disekce pro pacienty přínosem, eventuálně pro které pacienty však nikdy neprokázaly jasné benefity disekce proti sledování. Výsledky těchto studií vedly k doporučení strategie „watch and wait“. (16, 17, 18) Určité schizma však přetrvávalo, neboť studie kromě jiného prokázaly, že pacienti s klinicky detekabilní metastázou mají po disekci pravděpodobnost dlouhodobého přežití sniženu o 20-50 % oproti pacientům s klinicky nedetekabilní mikrometastázou v disekci.

Tento přetrvávající nedostatek vedl k plánování nových studií. Jedním z problémů, který se v těchto studiích vyskytl, byl výběr správné lymfatické oblasti pro elektivní disekci, především u melanomů, lokalizovaných na trupu, kde dlouhodobé sledování pacientů prokazovalo, že se nelze spolehnout na empirické dělení dle blízkosti jednotlivých oblastí.

Pro přesnější určení lymfatického spádu probíhaly lymfoscintigrafické studie, započaté v roce 1978 Fee a spol., který používal koloidu značeného ^{198}Au a prokázal, že lymfoscintigrafie je schopna velmi přesně určit potenciální metastatický spád melanomu. (19) Jedním z produktů tohoto výzkumu bylo, že si v jejich průběhu si D. Morton a spol. povšimli, že prakticky vždy lze na scintigrafii nalézt jednu, nebo několik málo „horkých“ uzlin. Toto zjištění pak vedlo k úvaze o peroperačním zobrazení lymfatické cesty pomocí vitálního barviva a nalezení drénující uzliny/uzlin. (20, 10) Tento postup pak byl ověřen experimentálně na zvířecím (kočičím) modelu. Techniku dále vyzkoušel na souboru pacientů. Sentinelovou uzlinu našel v 194 z 237 vyšetřovaných oblastí (81 %) s 40 pozitivními nálezy (21 %). Současně po následných profylaktických disekcích našel pouze 2 pozitivní uzliny při nepřítomnosti pozitivní v sentinelové uzlině. (9, 10, 11, 13)

Nelze pochopitelně opominout paralelu s výzkumem Cabañase, který k podobným závěrům u karcinomu penisu dospěl již o zhruba 20 let dříve, a který byl do nedávna považován za původce názvu sentinelová uzlina. (8) Nověji byla znovuobjevena práce Goulda a spol., kteří tento název použili již v roce 1960 u karcinomu průšní žlázy. (7)

Jak Gould, tak Cabañas však k určení sentinelové uzliny pro určitou oblast použili anatomickou lokalizaci.

Novátorství a zásadní přínos Mortona a spol. byl tedy především v použití funkčního peroperačního mapování, které umožnilo následné použití v prakticky každé lokalizaci tumoru.

Funkčnost metody byla opakovaně ověřena a dále zdokonalena použitím peroperační gamma sondy (21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30) pro zpřesnění i zjednodušení vyhledání sentinelové uzliny. Po srovnání výhod jednotlivých metod je v současné době doporučována k vyhledávání sentinelových uzlin vždy kombinace obou metod.

Sentinelová biopsie byla původně vyvinuta jako minimálně invazivní technika, umožňující se vyhnout elektivní lymfadenektomii, se všemi jejími nepříznivými důsledky, u pacientů, bez postižení lymfatických uzlin. Velmi brzy se ukázalo, že možnosti sentinelové biopsie nejsou jenom zde, ale že také dokáže výrazně zlepšit přesnost uzlinového stagingu, což vedlo k tomu, že tato metoda začala být postupem doby zajímavá i v oblastech, kde rozhodnutí o nutnosti lymfadenektomie je podružným problémem (např. nádory kolorekta). (31, 32, 33).

Metodika vyhledávání sentinelové uzliny u maligního melanomu

Vyhledávání sentinelových uzlin u melanomu je metoda logická a dobře pochopitelná, a na první pohled i velmi jednoduchá. Jak však ukazují výsledky mnoha center včetně našeho, ke svému zvládnutí vyžaduje určitý čas (počet případů) i dobrou znalost chirurgie lymfatických metastáz včetně techniky radikálních disekcí jednotlivých lymfatických oblastí. Metoda by tedy měla být používána pouze v centrech s dostatečnou erudiicí a množstvím pacientů a dostatečným technickým i personálním vybavením.

Indikace

Hlavní indikací k sentinelové biopsii je kožní maligní melanom s potenciálem lymfatického metastazování. Tento potenciál postrádají melanomy in situ (LMM, lentigo maligna melanom, M. Dubreuilh) a superficiální melanomy (SSM).

U nodulárních melanomů, superficiálních melanomů s nodularitou a akrolentiginosních melanomů je jednoznačně určení hranice obtížnější, obvykle se za hranici, kdy se riziko lymfatického metastazování významně zvyšuje, považuje tloušťka melanomu dle Breslow nad 1mm. (pT2 a více), tato hranice však není striktní a snižuje se až k 0,5mm.

V našem ústavu považujeme za indikaci k sentinelové biopsii v případě již odstraněné morfy hranici 1,0mm, s možností snížení u pacientů s vysokým rizikem nebo velmi mladých. V případě klinicky diagnostikovaných morf, pak jakoukoliv klinickou známku nodularity nebo rozsáhlejší regrese. (34, 35)

Kontraindikace k sentinelové biopsii jsou povětšinou relativní, obvykle se jedná o velmi vysoký věk, vysoké riziko operace při relativně malém riziku diseminace, relativní kontraindikací jsou i stavy po velmi širokých excisích a především po lalokových plastikách, kdy je přesnost nálezu odpovídající sentinelové uzliny výrazně snížena, po-

dobně je relativní kontraindikací stav po lymfangoitidách nebo kožních zánětech blízké oblasti.

Lymfoscintigrafie

Lymfoscintigrafie probíhá na pracovišti nukleární medicíny pomocí ^{99m}Tc -koloidů. (^{99m}Tc je radionuklid s energií 140 Kev a poločasem rozpadu 6 hod.) Podle zvyklostí pracoviště je možno zvolit jednodenní nebo dvoudenní protokol – tedy lymfoscintigrafie i chirurgické řešení v jeden den, nebo lymfoscintigrafie první den a chirurgický zákrok druhý den.

Naše pracoviště dává z organizačních důvodů přednost jednodennímu protokolu. Oba protokoly jsou hodnoceny co do úspěšnosti stejně, jednodenní protokol má slabinu v relativně velkém radiačním pozadí, tedy menším kontrastu aktivních uzlin, dvoudenní protokol naopak může při horší kvalitě koloidu způsobovat označení i uzlin druhého řádu a tedy větší operační poškození pacienta a zátěž patologa, z pohledu chirurga pak může být problémem i nižší aktivita sentinelových uzlin.

Jednodenní protokol klade zvýšené nároky na organizaci práce a koordinaci činnosti oddělení nukleární medicíny a chirurga, optimální je při existenci pracoviště nukleární medicíny a chirurgie v jednom zařízení.

^{99m}Tc -koloid (preparát Nanocoll, koloid o velikosti částic 80nm) o aktivitě do 100 MBq v objemu 0,2ml se aplikuje intradermálně nebo subkutánně do okolí tumoru z jednoho nebo více vpichů podle velikosti morfy, následně je pomocí gamakamery sledován transport radiofarmaka lymfatickým řečištěm a jeho vychytávání v sentinelové uzlině nebo uzlinách. Transport je rychlý, v řádu minut je radionuklid deponován v regionální mízní uzlině, díky velikosti částic v ní setrvává hodiny, i když je pozorován i transport do vyšších etází. Přibližná poloha sentinelové uzliny je zakreslena na kůži. V případě, že nádor je lokalizován na „rozvodí“ mezi jednotlivými lymfatickými povodími, není neobvyklý záchyt dvou a více sentinelových uzlin v různých lymfatických povodích (např. obě axilly i obě inguiny při lokalizaci tumoru uprostřed zad).

Po zakreslení lokalizace sentinelové uzliny na kůži a popisu průběhu vyhledávání, odchází pacient na chirurgické oddělení a následuje chirurgický zákrok.



Obrázek 1: Aplikace patentní modři intradermálně k melanomu

Chirurgická fáze

Chirurgické vyhledání sentinelové uzliny probíhá za kombinace metody peroperačního mapování (barvení) a radionavigovaného vyhledávání, samostatně se v současné době tyto metody používají pouze v případech kompletního selhání druhé metodiky, nebo ve zcela specifických případech (například drobný melanom v obličeji, bez reexcise jizvy – použití barvení by mělo za následek dlouho přetrvávající tetováž).

Pro obě metody vyhledávání platí, že odstranění uzliny by mělo být co nejšetrnější, uzlina by měla být kompletní a bez zhmoždění. Kromě uzlin detekovaných barvivem a/ nebo radionavigací je vždy vhodné odstranit i případné uzliny jakkoliv makroskopicky suspektní.

Lokalizace sentinelových uzlin

Lokalizace sentinelových uzlin lze rozdělit na typické a atypické až raritní.

Typickými lokalitami, kde se nachází většina sentinelových uzlin pro trupové a končetinové melanomy jsou axilly a inguiny. Méně častou lokalitou, ovšem nikoliv raritní je lokalizace v oblasti zevních ilických uzlin. Velmi vzácnou lokalizací je pak popliteální oblast. U trupových melanomů je zvláštní, ale předvídatelnou lokalitou mezisvalová oblast lopatky – tato oblast je zajímavá kromě jiného tím, že při lymfoscintigrafii z pouze jedné projekce lze tuto uzlinu nesprávně lokalizovat do axilly.

Za zvláštní lokalizace považujeme také případy, kdy poměrně dobře lateralizovaná morfa (především na trupu) je drénovaná do kontralaterální oblasti.

Za raritní považujeme uzliny lokalizované zcela mimo obvyklá centra, například v podkoží trupu mimo lopatku, uzliny intramamární, eventuálně uzliny ležící při průběhu v. brachialis na paži – u melanomů lokalizovaných na předloktí.

Pro oblast hlavy a krku, ale i v některých případech pro horní část hrudníku jsou spádovými krční a nadklíčkové uzliny.

Lokalizaci sentinelové uzliny lze sice ve většině případů klinicky předvídat, vzácnější, vzácné i raritní lokalizace uzlin jsou však natolik časté, že na klinický úsudek se nelze spoléhat a předoperační lymfoscintigrafii je nutno považovat za *conditio sine qua non*. (36, 37) V této souvislosti stojí za zdůraznění velmi častá lokalizace melanomu mezi lopatkami nebo uprostřed zad, tedy stav kdy na základě empirie nelze lymfatický spád odhadnout.

Vyhledávání pomocí barviva

Prvním krokem je aplikace vitálního barviva do bezprostředního okolí melanomu nebo jizvy po excisi.

Teoreticky lze použít patentní modř nebo isosulfanovou modř, v našich podmínkách je dostupná pouze patentní modř, která má však výhodu v intenzivnějším zbarvení a lepším průniku. Následuje kožní incise při okraji lymfatické oblasti, určené lymfoscintografií, pokud možno v místě nejpravděpodobnějšího průběhu lymfatického kolektoru.

Postupně, opatrnou preparací je nutno nalézt zbarvený lymfatický kolektor, tento se obvykle nachází pod úrovní

Scarpovy fascie, nicméně není to absolutním pravidlem. Po nalezení je nutno kolektor sledovat směrem do lymfatické oblasti, po první zbarvenou uzlinu, kterou je nutno odstranit. Je nutno zdůraznit expozici kolektoru od okraje lymfatické oblasti po uzlinu, nelze se spolehnout na prosté nalezení zbarvené uzliny, neboť barvivo přechází do dalších uzlin a zbarvená uzlina nemusí být nutně sentinelová.

Posléze je nutno zkontrolovat, zda se nebarví další kolektor a eventuálně proces opakovat. (9, 38)



Obrázek 2: Zbarvená sentinelová uzlina s přírodním lymfatickým v třísele

Vyhledávání pomocí radionavigace

Vyhledávání pomocí radionavigace využívá skutečnosti, že při správně zvolené velikosti částic radiokoloidu jsou tyto v lymfatické uzlině zachyceny a neprocházejí dále, tedy že je výrazný rozdíl v aktivitě sentinelové uzliny a okolí včetně dalších uzlin. Není nutno (a ani nelze) sledovat lymfatický kolektor. Předoperačně je nutno vyhledat přibližnou lokalizaci sentinelové uzliny přes kůži pro nejvhodnější zvolení kožního řezu. Kožní řez lze zvolit přímo nad uzlinou, nicméně je vhodnější jej volit tak, aby jizva nepůsobila problémy při případné disekci této oblasti. Po proniknutí kůží je nejvhodnější postupovat tupou preparací přímo kolmo k depu maximální aktivity, za průběžné kontroly směru. Zde je velmi zásadní role asistence, neboť se operuje obvykle z velmi malého řezu, a mezi kontrolami směru je nutno zachovat ránu ve stejném postavení, i drobný posun háku může znamenat preparaci jiným, nesprávným směrem. Po nalezení uzliny je zapotřebí tuto opatrně odstranit, po odstranění je nutno znovu zkontrolovat její aktivitu ex vivo, sentinelová uzlina může být někdy méně nápadná uzlina ležící za touto uzlinou. Aktivita sentinelové uzliny ex vivo by měla být desetinasobná oproti aktivitě pozadí. Následně je nutno zkontrolovat, zda není v oblasti další uzlina s vysokou aktivitou, pokud je, je nutno ji také odstranit.

Vyhledávání kombinací metod

Jedná se o nejpoužívanější metodu, s nejvyšším procentem úspěšnosti a s nejnižší falešnou negativitou, a tedy v současnosti o jedinou, kterou lze doporučit k rutinnímu používání. (39) Metoda je kombinací obou přístupů a tedy záleží na okolnostech,

který převažuje. Vzhledem k tomu, že rychlejší a na preparaci méně náročná je metodika radionavigační, obvykle její přístup převažuje, pravidlem je však preparace takovým způsobem, který umožní vizualizaci a preparaci nabarveného lymfatického uzlu.

Z čistě technického pohledu je výhodou i to, že odstraňovaná uzlina je obvykle zbarvená, a existuje tedy lepší vizuální kontrola.

Patologické zpracování

Standardní technika

Barvivem označená, nativně (bez fixativa) dodaná lymfatická uzlina se zorientuje podle nejdelší osy a změří. Je-li o lymfatickou uzlinu o maximální tloušťce cca 3–4 mm a délce do 15 mm, je fixována vcelku.

Je-li uzlina objemnější, pak se v podélné ose rozdělí žiletkovým nožem řezem zastihujícím hilus obvykle na dvě stejné poloviny za účelem docílení optimální difúze fixačního roztoku, doporučovaná tloušťka řezu pro správnou difúzi fixativa za standardních podmínek by neměla přesáhnout 3–4 mm.

Další zpracování sentinelové uzliny následuje po fixaci neutrálním formalínem v časovém odstupu cca 20–24 hodin: uzlina se dělí v paralelně orientovaných řezech podél nejdelší osy, přičemž tloušťka jednotlivých řezů je v rozmezí 1–2 mm. Tyto řezy jsou pro zachování přesné orientace v lymfatické uzlině číslovány ve směru od jednoho okraje k druhému. Nejčastěji se získají z jedné sentinelové lymfatické uzliny tímto způsobem 2–4 řezy pro další histologické zpracování. Jedná-li se o větší lymfatickou uzlinu, jejíž podélný rozměr přesahuje 15 mm, je rozčleněn každý paralelní řez příčně na dvě části (značené a, b). Celá lymfatická uzlina je beze zbytku kompletně zpracována včetně perinodální tukové tkáně.

Po standardním zpracování v autotechnikonu jsou jednotlivé paralelní řezy zalaty do parafinových bloků. Z každého parafinového bloku se v první fázi hodnocení prohlíží 3 standardní řezy, krájené v rozmezí 10–20 mikrometrů, o síle řezu 2–4 mikrometry, v základním barvení hematoxylinem-eosinem. V případě negativního, nebo nejasného nálezu se provádí na dalším následném řezu v každém parafinovém bloku imunohistochemické barvení s protilátkou Melan A. Pouze v indikovaných případech – nejasná reakce, agregáty neových buněk aj. – se využívá dalších protilátek, zvl. HMB-45, eventuálně S100P, Ki67. Je-li v lymfatické uzlině makroskopicky jednoznačně patrná metastáza, uzlina se zpracovává standardním způsobem podle její velikosti, obvykle 2 řezy, barvení hematoxylin-eosin.

Za pozitivní nález se považuje detekce 1 a více morfolicky nebo imunohistochemicky korelujících buněk v sentinelové lymfatické uzlině.

V případě, že výše uvedený způsob nenalezne metastázu, doplňuje se kompletní prořezání všech bloků po 100 µm s řezem a barvením hematoxylinem eosinem z každého plátku a imunohistochemickým barvením Melan A a S100 z každého pátého řezu.

Nadstandardní a experimentální metody

Metoda a koncept sentinelové uzliny znamená i poměrně velkou výzvu a příležitost pro výzkum v oblasti patologie a souvisejících oblastech zpracování tkání.

Bez ohledu na samotnou techniku jsou téměř všechny metody zaměřeny na co nejpřesnější vyhledávání mikrometastáz. (40)

Relativně nejjednodušším postupem je extenzivnější vyšetření uzliny. Je prokázáno, že čím tenčí jsou plátky, na které je uzlina rozdělena, tím větší je pravděpodobnost zachytu mikrometastázy – v podstatě je menší pravděpodobnost, že řez mikrometastázu může minout.

Ke zvýšení pravděpodobnosti zachytu mikrometastázy klasickým postupem lze využít další zúžení extenzivně vyšetřované oblasti (určení jakési „sentinelové oblasti“ v sentinelové uzlině). Každý, kdo se sentinelovými biopsiemi zabývá, zná velmi dobře situace, kdy je zbarven pouze jeden pól uzliny, eventuálně lze detekovat vyšší aktivitu v jedné oblasti větší uzliny, tyto oblasti jsou pochopitelně oblastí, kde lymfa ze spádové oblasti prvně vniká do uzliny, a zde je zcela v souladu s konceptem sentinelové uzliny vyšší pravděpodobnost zachytu metastáz. Určení oblasti pomocí vitálního barviva není vhodné, neboť se pohybuje poměrně rychle a difusí proniká dále i během transportu na patologii. Podobný problém je s radionuklidem, i když zde existuje jistá možnost využít autoradiografie.

Jedna z možností jak dále zpřesnit výsledky byla navržena Haighem, který doporučuje do běžného lymfatického barviva přidávat karbonové částice, které se vychytávají v lymfatické uzlině. V tomto případě pak patolog může doplnit další potvrzení o tom, že vyšetřovaná uzlina je skutečně sentinelovou. (41) Tento postup není šířeji přijat, kromě jiného i pro problémy, které s sebou nese použití karbonových barviv.

Další možností je využívání většího spektra imunohistochemických vyšetření, včetně možnosti in situ hybridizací. (42) Kvalitativně jinou možností je vyšetření metodikou reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR) na přítomnost mRNA, charakteristické pro metastatický melanom. Nejčastěji je využívána mRNA pro tyrosinázu, která se vyskytuje především v metastatickém melanomu (43), ale i v névocytech a Schwannových buňkách. Výhodou tohoto postupu je extrémně vysoká citlivost metody, klinické studie odpovídají tomu, že skutečně pacienti s RT-PCR pozitivní sentinelovou uzlinou mají vyšší pravděpodobnost relapsu, nevýhodou je to, že část uzliny, využitá pro toto vyšetření nemůže být vyšetřena histologicky, a tedy neexistuje morfologický korelát. Další nevýhodou je to, že pozitivní reakci mohou vykazovat i fragmenty buněk, které nemají metastatický potenciál a pochopitelně i nenádorové buňky, které mají přítomnu tuto molekulu, konkrétně u tyrosinázy naevové buňky, které jsou v uzlinách nezdědká přítomny (a dokonce mohou někdy být místem vzniku melanomu přímo v uzlině).

Samostatnou problematikou pak může být hodnocení rozsahu metastatického postižení v sentinelové uzlině, které opět může mít, a zdá se, že i skutečně má, vliv na prognózu pacienta.

Hodnocení výsledků a klinický dopad

Stav sentinelové uzliny určuje s vysokou přesností stav regionálních lymfatických uzlin a je schopna zachytit uzlinové regionální metastázy s nejvyšší přesností. Vyšší přesnost detekce regionálních metastáz má pochopitelně

vliv i na celkové zpřesnění stagingu a prognózy pacienta. V této souvislosti je nutno zdůraznit, že ačkoliv je stav regionálních uzlin jedním z nejdůležitějších prognostických faktorů, není jediným, a tedy negativní nález v sentinelové uzlině neznamena automaticky dobrou prognózu, a není schopen vyloučit haematogenní metastazování.

Pozitivita sentinelové uzliny, bez ohledu na samotnou velikost metastázy (jakkoliv může být zajímavá) je vždy indikací ke kompletní disekci (lymfadenektomii) příslušné lymfatické oblasti. Je třeba zdůraznit, že právě pacienti, u nichž je sentinelovou biopsií odhalena klinicky latentní metastáza, a tedy podstoupí disekci, z metody sentinelové biopsie nejvíce profitují.

Potřebnost disekce postižené lymfatické oblasti v případě pozitivní sentinelové uzliny nebyla kontrolována randomizovanou studií, nicméně přímo vyplývá z dříve proběhlých randomizovaných studií s elektivní disekcí. Tyto studie nikdy přesvědčivě neprokázaly přínos elektivní disekce při přítomnosti klinicky nedetekabilních metastáz. Některé studie však prokázaly jasný přínos jak v době přežití, tak v bezpříznakovém období, u pacientů s latentními uzlinovými metastázami ve srovnání s pacienty, kteří disekci podstoupili až při klinické manifestaci uzlinových metastáz. (16, 44)

Jistým problémem může být pozitivní nález v atypicky uzložené uzlině mimo regionální uzliny, v těchto řídkých případech je nutno postupovat individuálně.

Pozitivita sentinelové uzliny dále znamená posun (upstaging) v klasifikaci nádoru a tedy je významným faktorem při indikaci adjuvantní systémové terapie. (34, 35)

Relativně raritní jsou případy histologicky nejednoznačných nádorů, u nichž stav sentinelové uzliny může pomoci určit charakter léze, jedná se někdy i o nejasné pigmentové tumory v dětském věku.

Doporučení pro praxi

Koncept sentinelové biopsie byl sice prvně zaveden u karcinomu penisu, nicméně teprve zavedení, nebo spíše znovobjevení pro maligní melanom, učinilo z této techniky významný fenomén současné onkochirurgie. Znamenalo i určitý posun v chápání dynamiky nádorového onemocnění i vysvětlení některých problémů minulosti. (Například tzv. „skip metastázy“) Jako každý pokrok, přinesl i některé nové otázky – jednou z nich je třeba to, kdy lze shluk nádorových buněk již skutečně pokládat za metastázu.

Tyto změny se kromě jiného odrazily i v nové TNM klasifikaci, která s diagnostikou sentinelových uzlin již přímo počítá.

Technika a vyšetřování sentinelových uzlin vyžaduje odpovídající vybavení i zkušenost. Z toho vyplývá nutnost jisté centralizace. Pacient s důvodným podezřením na melanom by měl být vždy odeslán na specializované pracoviště, které nabízí i sentinelové biopsie. Velká část melanomů je však diagnostikována až histologicky po odstranění nesupponované pigmentové morfy. Zde je důrazným doporučením tyto morfy zásadně neodstraňovat s velkým „bezpečnostním“ lemem a především při potvrzení melanomu, a to i v případě nekompletní exscize, nedoresekovávat, ale odeslat na specializované pracoviště.

Aplikace sentinelové biopsie u jiných malignit

Sentinelová biopsie se ukazuje jako velmi logické a funkční vyšetření, které umožňuje minimalizovat poškození pacienta při maximu získaných informací a při zachování radikality. Pochopitelně se velmi brzy po zavedení u melanomu začaly objevovat snahy metodu zavést i u jiných typů nádorů. Metoda byla vyzkoušena prakticky u všech běžnějších typů solidních nádorů s lymfatickým šířením. Ve většině případů je metoda funkční, pochopitelně jsou rozdíly v možnostech technických, v možnostech interpretace výsledků a tedy i v celkovém významu metody v jednotlivých oblastech. (44)

Jiné kožní nádory

Kožní nádory jsou poměrně pestrá skupina nádorů, s rozdílným biologickým chováním i terapeutickými odpověďmi.

Indikací k sentinelové biopsii u jiných kožních nádorů jsou především agresivnější typy spinocelulárního kožního karcinomu u mladších pacientů (typickým příkladem mohou být spinocelulární karcinomy vzniklé v terénu psoriázy, obzvláště po terapii cytostatiky), eventuálně raritní nádory s nejasným biologickým chováním, kde údaj o případném lymfatickém metastazování může být zásadním přínosem i pro určení typu nádoru. Zde je nutno zmínit především některé juvenilní pigmentové nádory nebo blue naevy s histologicky nejasným biologickým chováním. Jako indikace k sentinelové biopsii bývají dále uváděny adnexální kožní karcinomy a karcinom z Merkelových buněk. (45, 46, 47)

Vcelku logické je použití u jiných kožních nádorů, které mají pravidelné lymfatické metastazování. V úvahu přichází na prvním místě spinocelulární karcinom. Jeho metastatický potenciál je však ve většině případů poměrně malý, navíc typicky se objevuje spíše ve značně pokročilém věku. K sentinelové biopsii tedy obvykle indikujeme pouze případy nádorů u mladším věku, u nádorů s průměrem nad 2 cm, u pacientů imunoprimovaných nebo při invazi nádoru do hlubokých struktur.

Podobný postoj je třeba zaujímat u adnexálních kožních nádorů.

Za téměř obligátní indikaci je považován karcinom z Merkelových buněk, který je znám častým lymfatickým metastazováním. Gupta et al. vypracoval metaanalýzu publikovaných případů kombinovanou s vlastními zkušenostmi. U 122 pacientů bez klinické přítomnosti uzlinového postižení sentinelová biopsie odhalila v 39 případech (32 %) uzlinové metastázy, po 3 letech bylo procento relapsů u pacientů s pozitivní uzlinou trojnásobné oproti pacientům s uzlinou negativní. U pacientů s pozitivitou a s následnou adjuvantní terapií uzlinového postižení bylo 3leté bezpříznakové období 51 %, oproti 0 % u pacientů bez další léčby, u pacientů s negativní sentinelovou uzlinou pak rozdíl v bezpříznakovém 3letém období byl nesignifikantní (90 % versus 70 %). Sentinelovou biopsii u karcinomu z Merkelových buněk je tedy vhodné považovat za standardní řešení. (47)

Sentinelová biopsie u nemelanomových nádorů kůže po technické stránce odpovídá malignímu melanomu. Její interpretace je podobná, pozitivita znamená indikaci k disekci posti-

žené regionální lymfatické oblasti, může být indikací k adjuvantní chemoterapii. U karcinomu z Merkelových buněk pak kromě disekce oblasti je vhodné i její ozáření.

Karcinom prsu

Karcinom prsu patří ve vyspělých zemích k nejčastějším onkologickým onemocněním žen. Každé zlepšení léčebných výsledků, ale i snížení výskytu nežádoucích účinků je tedy společensky a ekonomicky velmi zajímavé. Možnost v příznivých případech opustit obligátní disekci axilly byla proto nesmírně lákavá a těsně po prvních úspěších sentinelových biopsií u melanomu se objevily pokusy aplikovat metodu u karcinomu prsu. (48, 49) Tyto prokázaly vhodnost tohoto postupu a v současnosti je karcinom prsu nejčastější indikací pro sentinelovou biopsii vůbec. (111)

Indikace

Indikací pro sentinelovou biopsii u karcinomu prsu jsou v současné době verifikované invazivní a high grade intraduktální karcinomy prsu o velikosti do 4 cm, s ultrasonograficky negativním nálezem v axille, bez známek vzdálené diseminace. Jak ukazují vícečetné studie, velikost tumoru nemusí být limitujícím faktorem pro sentinelovou biopsii. (50, 51, 52, 53).

Původní předpoklady, že tumory v různých částech prsu jsou drénovány do různých uzlin, se nepotvrdily a tedy i multicentrický výskyt není v současnosti považován za kontraindikaci k sentinelové biopsii. (54, 55, 56, 57, 58, 59, 60)

Použití sentinelové biopsie u duktálního karcinomu in situ (DCIS), afekce, která by neměla zakládat metastázy je určitým způsobem kontroverzní, nicméně filosofie použití je v těchto případech vedena klinickou zkušeností, která ukazuje, že při průkazu DCIS z punkční biopsie je v nezanedbatelném počtu případů v definitivním histologickém vyšetření celého preparátu zachycena invaze. Výsledkem sentinelové biopsie v těchto případech zjednodušuje další rozhodování, navíc mnohdy je nutné pro DCIS použít poměrně rozsáhlé resekce i mastektomie, kdy by následná sentinelová biopsie již nebyla možná a pacientka by musela podstoupit disekci axilly. (61)

Zvláštní kapitolou jsou možnosti použití v kombinaci s neoadjuvancí, tato indikace prozatím není všeobecně přijatá, ale dosavadní výsledky ukazují funkčnost i v těchto případech. (62), byť přesnost je zjevně o něco nižší.

Technika

Sentinelová biopsie u karcinomu prsu je po technické stránce velmi podobná postupu u maligního melanomu. Rozdíl je v technice aplikace radiokoloidu a barviva. Zatímco u melanomu je aplikace jednoznačně vhodná intradermálně do bezprostředního okolí tumoru, u karcinomu prsu přetrvávají jisté rozpory o nejvhodnějším způsobu aplikace. (63, 64)

Technika se poměrně rychle rozšířila a v současné době je používána většinou pracovišť, která se systematictěji chirurgii karcinomu prsu zabývají. (65, 66, 67, 68, 69, 70) Nejlogičtější, a pravděpodobně i nejsprávnější je aplikace do bezprostředního okolí tumoru, intraparenchymatálně.

Další možností je aplikace intradermálně nad tumor. Výhodou je rychlejší a výraznější označení sentinelové uzliny v axille, hlavní nevýhodou je větší možnost minutí extraaxilárního spádu. Ukazuje se, že ve většině případů je prakticky celý prs drénován do stejných uzlin, bez ohledu na umístění tumoru a tedy další možností je aplikace periareolárně. Tento postup opět má extraaxilární (tedy především parasternální uzliny), je však možností pro použití u multicentrických nádorů.

Randomizovaná studie Povoski et. al, která srovnává metody aplikace, u 414 pacientek, s nejlepším výsledkem u intradermální aplikace (především co do rychlosti a jistoty nálezu), nález extraaxilárních uzlin byl méně častý, nicméně ne statisticky významně. (71)

Stejně jako u melanomu, vzhledem k tomu, že pozitivita sentinelové uzliny je indikací k disekci, existuje u karcinomu prsu jistý rozpor o vhodnosti peroperačního vyšetření sentinelové uzliny. Některé instituce dávají přednost peroperačnímu vyšetření, ať již formou otiskové cytologie, nebo rozpůlením uzliny a vyšetřením zmrzlého řezu. Nutností je pochopitelně následné doplnění definitivního sériového zpracování uzliny. Výhodou tohoto postupu je okamžitý výsledek, a tedy možnost doplnění disekce axilly v jedné době. Udává se, že až 80 % metastáz v sentinelové uzlině může být nalezeno tímto postupem. (72) Nevýhody tohoto postupu jsou jak v menší přesnosti zmrzlého řezu i cytologie, větší náročnosti pro patologa, ale i v tom, že především zmrzlým řezem je možno znehodnotit část uzliny. K jasnému rozhodnutí je nutno vždy vyčkat na definitivní výsledek, který se může od původního nálezu lišit.

Tento problém řeší přístup. Vialeho, který peroperačně sériově prořezává celou uzlinu včetně imunohistochemických barvení. Tento postup skutečně je schopen dodat definitivní nález během operace, kompletní vyšetření však znamená intenzivní hodinovou práci několika patologů. (73)

Jiné, včetně našeho ústavu, dávají přednost kompletnímu definitivnímu zpracování a eventuálnímu doplnění disekce v druhé době. Odpadají tím výše zmíněné problémy, nevýhodou je pochopitelně nutnost doplňování disekcí v druhé době. Hlavní výhoda je ovšem v organizační rovině a v plánování operativy. Při použití peroperačního vyšetření je nutno k běžnému operačnímu času přičíst dobu nutnou k vyšetření a při pozitivním nálezu pak disekci. Operační čas se pak stává zcela neodhadnutelným.

Interpretace

Karcinom prsu je na rozdíl od maligního melanomu radio i chemosenzitivní a tedy sentinelovou biopsií lze zde chápat především jako stagingovou proceduru. Pozitivita sentinelové uzliny by tedy nemusela nutně znamenat jednoznačnou indikaci k disekci.

Dosavadní strategie na většině pracovišť v těchto případech s disekcí jednoznačně počítá, do budoucna zde ale velmi pravděpodobně nastane posun. (74). Důkazem je publikovaný nomogram pro stanovení nutnosti disekce (75), který je v současné době opakovaně validován na mnoha pracovištích, validační studie v současné době probíhá i v MOÚ. (76, 77, 78).

Pozitivita sentinelové uzliny nicméně jednoznačně znamená indikaci adjuvantní systémové terapie.

Dalším přínosem sentinelové biopsie u karcinomu prsu je zohlednění možné extraaxilární lymfatické drenáže, která byla od doby ústupu od superradikálních mastektomií prakticky úplně opomíjena.

Současný stav

Postavení techniky sentinelové biopsie u karcinomu prsu lze charakterizovat jako metodu, která se víceméně stává standardem. Prozatím existují jisté rozpory v některých indikacích, především u větších tumorů, dále při multifokalitě a multicentricitě, další spornou indikací je stav po neoadjuvantní chemoterapii. (62). Na základě literárních i vlastních zkušeností je možno konstatovat, že většina původních kontraindikací pro sentinelovou biopsii prsu postupně odpadá, a do budoucna bude možno nabízet tuto techniku všem pacientkám bez makroskopicky prokazatelných uzlinových metastáz.

Jistým problémem zůstává standardizace postupu se zajištěním srovnatelné kvality na všech pracovištích, v současné době řešený tvorbou závazných doporučení.

Gynekologické malignity

V gynekologické oblasti mají sklon k lymfatickému metastazování karcinomy vulvy, karcinomy čípku děložního a děložního těla. Problematika relativně vzácného karcinomu vulvy je díky své anatomické lokalizaci velmi podobná nádorům penisu a kůže, epidemiologicky výrazně závažnější nádory čípku a těla děložního jsou naopak v jistých ohledech specifické.

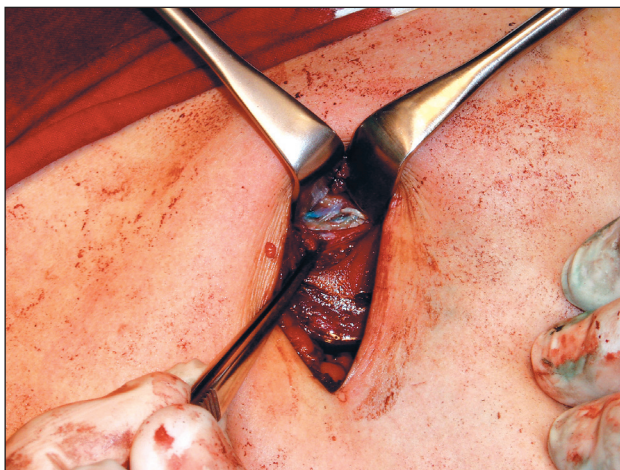
Karcinom vulvy

Standardem terapie časného karcinomu vulvy je široká lokální exscize a jedno nebo oboustranná inguinofemorální disekce. Existuje shoda v tom, že disekce je nutná u pacientek s klinicky přítomnými metastázami. Při klinicky a paraklinicky nedetekabilních metastázách zůstává 20 % pravděpodobnost postižení lymfatických uzlin. Tedy až 80 % pacientek s klinicky nedetekabilními metastázami disekci podstoupí zbytečně. Disekce inguiny přitom patří mezi lymfadenektomie s největší pooperační morbiditou, ať již časnou (obtížné, mnohdy sekundární hojení, serózní sekrece, infekty), tak dlouhodobou (otoky, neuropatie). Snaha o zavedení techniky sentinelových biopsií v této oblasti je plně na místě, hlavním problémem jsou relativně malé počty pacientek a tedy pomalé ověřování.

Technika v podstatě odpovídá technice u maligního melanomu, tedy peritumorální intradermální nebo intramucosální aplikace jak radiofarmaka, tak následně barviva, předoperační lymfoscintigrafie a vyhledání uzliny nejlépe s kombinací metod.

Vzhledem k jednoduchosti lymfatického systému v této oblasti je křivka učení velmi příznivá, úspěšnost vyhledávání je prakticky 100 %, falešná negativita se pohybuje kolem 3 %. (79)

Zavedení této metody jako standardu by bylo poměrně logickým krokem, nicméně vzhledem k všeobecně malým počtům případů je její potvrzení spíše vzdálené.



Obrázek 3: Parasternální sentinelová uzlina u karcinomu prsu

Karcinom čípku děložního

Standardním postupem u karcinomu čípku děložního v I. stádiu je radikální hysterectomie s lymfadenektomií. Radikální hysterectomie s lymfadenektomií je poměrně velkou a časově náročnou operací, a tedy možnost opuštění lymfadenektomie v indikovaných případech je poměrně lákavá, i když negativní následky této lymfadenektomie nejsou tak výrazné, jako v jiných oblastech. Navíc, karcinom čípku děložního není výjimečný i u velmi mladých žen, které ještě plánují graviditu. Možnost přesného lymfatického stagingu bez nutnosti radikální operace je z tohoto pohledu ještě zajímavější.

Samotná detekce sentinelových uzlin u karcinomu čípku je možná za pomoci barviva, radiofarmaka (nebo kombinace). Samotná detekce je možná z laparotomie i laparoskopicky (80), pokud je používáno barvivo, je nutné jej aplikovat až po zpřehlednění terénu, tedy až po založení kapnooperitonea a zavedení laparoskopických nástrojů, nebo po laparotomii a eventuálním uvolnění srůstů. Úspěšnost nálezu se pohybuje dle použité techniky a pracoviště od 80 do 95 %, falešná negativita je prozatím vysoká, až kolem 15 %. (81, 82)

Jakkoliv je technika prozatím ve stavu, kdy ji lze doporučit pouze jako experimentální, a prozatím nelze doporučovat při negativním nálezu opuštění disekce, možnost fertilitu zachovávajícího řešení však vede některé autory k tomu, že tuto možnost, za předpokladu zevrubného informování pacientky, již klinicky využívají. (82)

Karcinom endometria

Karcinom endometria patří mezi nejčastější nádory u žen vůbec, je častější u postmenopausálních pacientek, typicky v 6. a 7. decenniu, velmi často (až typicky) za přítomnosti obezity, diabetu a dalších přidružených onemocnění, výrazně znesnadňujících chirurgické řešení. Standardní léčbou lokoregionálního onemocnění je radikální hysterectomie s oboustrannou adnexektomií, peritoneální laváží a pánevní lymfadenektomií. Kontroverzní je role paraaortální lymfadenektomie. Podle literárních údajů se přibližně 50 % postižených lymfatických uzlin nachází v oblasti pánve, ale postižení pelvických a paraaortálních uzlin současně se vyskytuje až ve 30 % případů.

Kompletní pelvická a paraaortální lymfadenektomie je

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 pacientek je snaha definovat pacientky s pozitivitou high-risk faktorů, u kterých je indikován 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 pacientek nejsou nakonec metastaticky postižené lymfatické uzliny nalezeny. (83, 84)

Snaha o využití sentinelové biopsie v této oblasti je tedy pochopitelná, techniky jsou prozatím ve vývoji. K detekci je možno použít jak barvení vitálním barvivem, tak radioizotopem, relativně největší jsou rozdíly ve způsobu aplikace.

První byly pokusy aplikovat patentní modř subserosně do myometria, ať již laparoskopicky nebo laparotomicky (85, 86, 87, 80, 88), s úspěšností nálezu zhruba 63 %, při kombinaci aplikace subserosně do oblasti fundu a cervixu se úspěšnost zvýšila na 83 %. (20, 89) Při aplikaci kombinace barviva a radiokoloidu do oblasti cervixu se úspěšnost zvýšila až na 100 %, metoda však není považována za vhodnou pro nerespektování anatomického uložení tumoru. Další možností je transcervikální aplikace do myometria, úspěšnost nálezu při použití této metody je 79 %. (90) V současnosti je považována za nejvhodnější aplikace hysteroskopickou cestou, peritumorálně, při použití této metody lze dosahovat až 100 % úspěšnosti nálezu, autoři udávají současně i nulovou falešnou negativitu. (91, 92, 93)

Metoda prozatím vyžaduje další dopracování a validaci, nicméně i v této oblasti ji lze považovat za minimálně slibnou.

Urologické malignity

Karcinom penisu

Karcinom penisu patří u nás mezi poměrně vzácné nádory, nejčastěji se jedná o spinocelulární karcinomy. Jak chování, tak terapii této malignity lze zhruba přirovnat k agresivní formě spinocelulárního kožního karcinomu.

V terapii časného stádia se uplatňuje především chirurgické odstranění primárního nádoru, ať již omezené, nebo i kompletní amputací. Při prokázaném postižení regionálních lymfatických uzlin je indikována disekce inguin. Diskutována byla opakovaně elektivní disekce, s podobnými výsledky jako u kožních nádorů.

Historie sentinelových biopsií u karcinomu penisu je spojena se jménem Cabañase, který je považován za jednoho z otců celého konceptu sentinelové biopsie. Na základě průzkumu 100 případů pokročilejších tumorů za využití lymfangiogramů, anatomických disekcí a mikroskopických studií, byl schopen označit sentinelovou uzlinu, která byla definována anatomickou polohou při v. epigastrica superficialis inferior. Následně udělal 46 sentinelových biopsií touto metodou (s následnou disekcí), u 15 pacientů byla sentinelová uzlina pozitivní.

Z těchto 15 pacientů, u 12 byla tato uzlina jedinou pozitivní. Jeho doporučením bylo tedy odstranění pouze této jediné uzliny bilaterálně, a při negativitě další chirurgickou terapii nedoporučoval.(8)

Vzhledem k poměrně vágní definici sentinelové uzliny, ale i díky relativní exotičnosti onemocnění tato technika poněkud zapadla a nebyla šířeji přijata.

Po vzkříšení pojmu sentinelové uzliny Mortonem byla metody u karcinomu penisu opět znovu zavedena, nyní již pochopitelně s využitím lyfoscintigrafie a peroperačního mapování vitálním barvivem.

Existují dvě větší studie, Horenblasova s 55 pacienty, s disekcí pouze u 11 pacientů s pozitivní sentinelovou uzlinou a s jedním regionální relapsem u pacienta s negativní sentinelovou uzlinou po 22 měsících (94), a Valdes Olmosova se 77 pacienty, úspěšností nálezu 97 %. 22 % sentinelových uzlin bylo pozitivních, po 28 měsících se objevily 2 regionální relapsy u pacientů s negativní sentinelovou uzlinou.(95)

Naše zkušenosti v této topice jsou pochopitelně pouze minimální, celkem se jednalo o 3 pacienty ve velmi dlouhém časovém období, tedy vyhledávání bylo u dvou pouze pomocí barvení po lyfoscintigrafii, jednou se jednalo o kombinaci, uzliny byly vždy nalezeny bilaterálně a lokalizaci odpovídaly Cabañasově popisu. Uzliny byl vždy negativní, pacienti jsou ve sledování.

Metoda u karcinomu penisu je logická a funkční, vzhledem k relativně malým počtům pacientů a studií je prozatím považována za experimentální.

Karcinom močového měchýře

Karcinom močového měchýře velikosti T2 a více má poměrně vysokou schopnost zakládat lymfatické metastázy. Do možností jeho terapie patří především chirurgické odstranění, nejčastěji formou radikální cystektomie, provázené pánevní lymfadenektomií.

Pánevní lymfadenektomie je dobře propracována a její přítomnost při radikální cystektomii zásadně nemění funkční výsledky operace. Zavedení sentinelové biopsie na první pohled tedy nepřináší jednoznačný zisk, zvláště v situaci, kdy samotné uzliny jsou před odstraněním měchýře poměrně obtížně přístupné.

Metoda nicméně je ve zkoušení a přináší poměrně zajímavé poznatky.

K aplikaci radioaktivního koloidu i barviva je používána aplikace peritumorosně cestou cystoskopie. Využívána je lyfoscintigrafie, samotné vyhledávání je pak peroperační s využitím sondy i barviva. Publikované studie vždy zahrnovaly i současnou standardní lymfadenektomii. Úspěšnost nálezů je cca 85-87 %, hlášena je prozatím poměrně vysoká falešná negativita (19 %), z klinického pohledu je zajímavý poměrně vysoký podíl sentinelových uzlin, nalezených mimo oblast standardního rozsahu lymfadenektomie. (96, 97, 98)

Karcinom prostaty

Pánevní lymfadenektomie u karcinomu prostaty může být součástí radikální prostatektomie u lokalizovaných tumorů, eventuálně jí může předcházet, s výhodou v laparoskopické podobě. Nález pozitivních uzlin při této lymfadenektomii

pak může znamenat odstoupení od radikální prostatektomie a volbu méně traumatizující paliativní terapie. Využití sentinelové biopsie pak může pochopitelně nejen zmenšit rozsah lymfadenektomie, ale také zpřesnit staging. (99)

Samotná technika se prozatím vyvíjí, obvykle se využívá aplikace radiokoloidu pod sonografickou kontrolou, s následnou lyfoscintigrafií, a vyhledáváním pomocí gamma sondy, lépe v laparoskopické modifikaci. Prozatímní výsledky ukazují poměrně vysokou úspěšnost nálezu, cca 89 %. Poměrně vysoké procento sentinelových uzlin, cca 45 % se vyskytuje v oblastech mimo obvyklou profylaktickou disekci. Sensitivita vyšetření regionálních uzlin se za použití sentinelové biopsie může zvýšit oproti konvenční lymfadenektomii z 81 % na cca 96 %. (100, 101)

Metodu u karcinomu prostaty je nutné prozatím také považovat za experimentální, nicméně především pro variabilitu lymfatické drenáže může být výrazným přínosem především pro staging.

Nádory gastrointestinálního traktu

Karcinom jícnu

Podobně jako u jiných tumorů i u karcinomu jícnu je prokázáno, především japonskými autory, že resekce spojené s rozšířenou lymfadenektomií vedou k lepším léčebným výsledkům. Tato rozšířená lymfadenektomie však kromě výrazného prodloužení operační doby znamená i zvýšenou pooperační morbiditu i dlouhodobé problémy.

Pochopitelnou snahou je i v této indikaci použít sentinelové biopsie jako klíče k tomu, kteří pacienti mohou z rozšířené lymfadenektomie benefitovat, ale i jako vodítko pro indikaci adjuvantní terapie.

Vzhledem k tomu, že pro vizualizaci je zapotřebí mobilizace jícnu, je barvení vitálním barvivem téměř nepoužitelné. Je tedy nutnou použít aplikace radiokoloidu endoskopickou technikou, samotná drenáž může být do oblasti cervikální, thoracální i abdominální, tedy je vhodné doplnění lyfoscintigrafie předoperačně a dle této samotná explorace. K vyhledání uzlin lze s výhodou využít endoskopických operačních technik a endoskopické scintilační sondy. (102, 103, 104)

Předběžné výsledky ukazují, že sentinelová biopsie je schopna ukázat stav regionálních uzlin v 69-100 %. Většina studií je poměrně malých s poměrně heterogenním stavem pacientů, takže definitivní zhodnocení této metody u karcinomu jícnu prozatím není možné, je doporučeno ji považovat za experimentální, vhodnou pro studie. (105)

Karcinom žaludku

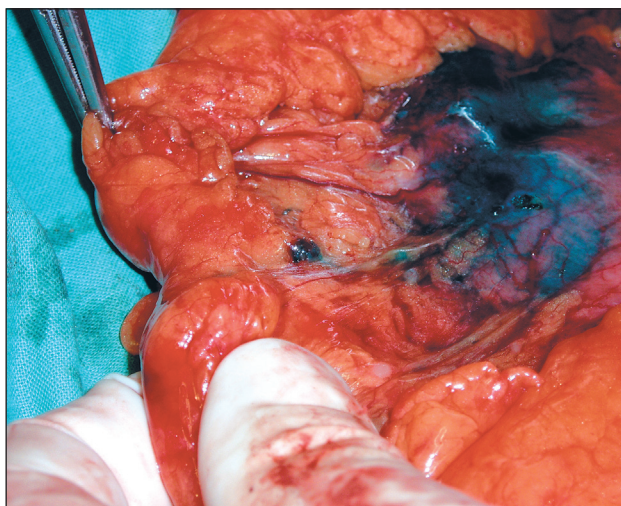
Stav lymfatických uzlin je u karcinomu žaludku nejdůležitějším prognostickým faktorem pro přežití. (106) Při přítomnosti lymfatických metastáz je jako nejvhodnější postup doporučována resekce s rozšířenou lymfadenektomií (D2 resekce). Vyšetření stavu uzlin předoperačně je poměrně nepřesné, Hloubka invaze tumoru také není jednoznačným prediktorem postižení uzlin, T1 tumory mají až v 15 % postiženy lymfatické uzliny a dokonce T1a nádory, postižující pouze mukosu, mají 2 % pravděpodobnost postižení regionálních uzlin.

Sentinelová biopsie u karcinomu žaludku byla popsána skupinou v John Wayne Institute v roce 2000. Sentinelová

biopsie je používána k zlepšení stagingu a jako vodítko k indikaci rozšíření lymfadenektomie. Jelikož více než 38 % karcinomů žaludku metastazuje prvně do jiných než perigastrických uzlin, stává se sentinelová uzlina vítaným vodítkem k plánování rozsahu jak lymfadenektomie, tak i samotné resekce. Vzhledem k tomu, že u operací pro karcinom žaludku je odložená lymfadenektomie prakticky nemožná, je pro hodnocení stavu uzliny vhodné použití peroperačního vyšetření. Toto vyšetření může ve vhodných případech zjednodušit operaci i snížit pooperační morbiditu, spojenou s lymfadenektomií. Sentinelová biopsie i u karcinomu žaludku může pochopitelně zlepšit i výběr pacientů pro adjuvantní terapii, jejímž hlavním indikačním kritériem je i zde postižení regionálních uzlin. (107, 108, 109, 110).

Technicky je nejčastěji používána peroperační aplikace barviva, použití radiokoloidu je pochopitelně možné a výhodné, při jeho použití je možná i předoperační aplikace cestou gastroscopie. (111) Vyhledávání uzliny je pochopitelně možné jak laparotomickou, tak i laparoskopickou cestou. (112)

Úspěšnost nálezů je hlášena od 94-100 % se sensitivitou cca 85 %. Metodu je nutno v této indikaci považovat za stále experimentální, probíhají multicentrické studie k validaci. (113, 114, 115)



Obrázek 4: Sentinelová uzlina u karcinomu žaludku

Karcinom tračnicku

Přesnost lymfatického stagingu u kolorektálního karcinomu je závislá na počtu vyšetřených lymfatických uzlin. Zvyšování počtu vyšetřených uzlin u pacientů s negativními uzlinami souvisí se zlepšeným přežitím a snížením počtu relapsů. (116, 117, 118) Vysvětlení tohoto fenoménu tkví v tom, že čím více uzlin je vyšetřeno, tím je větší pravděpodobnost zachycení, byť i velmi malých, metastáz. Tento efekt migrace stádia může zlepšovat přežití dokonalejším výběrem pacientů pro adjuvantní terapii, včetně těch, u nichž by méně extensivní vyšetření metastázy neprokázalo. Adjuvantní terapie kolorektálního karcinomu u pacientů s lymfatickou metastázou prokazuje benefit i v oblasti přežití. Tedy nedokonalý staging může mít poměrně dramatický efekt na přežití pacienta. Určitou možností je i aplikace adjuvantní terapie u II. stádia (tedy

lokálně pokročilejší tumor bez metastázy v uzlině), nicméně skutečně jednoznačnou indikací je pouze pozitivita uzliny.

Použití a technika sentinelových biopsií u nádorů colon je nejlépe prostudovanou oblastí po nádorech prsu a melanomu.

Vzhledem k tomu, že nejsou známy žádné zásadní problémy, které by byly spojeny rozsahem lymfadenektomie u resekci tračnicku, důvodem k použití sentinelové biopsie je primárně identifikace uzlin s největší pravděpodobností metastatického postižení pro co nejpřesnější staging. (119, 120, 121, 122, 123, 110)

Technika identifikace se pochopitelně poněkud liší od techniky u melanomu. K identifikaci uzliny lze opět použít jak vitálního barviva, tak radiokoloidu, popsáno je také použití fluoresceinu při UV osvětlení operačního pole. (124) Vzhledem k tomu, že ve většině případů je možno přímým pohledem sledovat cestu od tumoru až k uzlině v celém rozsahu, obvykle se dává přednost použití vitálního barviva. Barvivo je možno aplikovat peroperačně subserosně do okolí tumoru (0,5-1ml), (ať již při otevřené operaci nebo laparoskopicky) nebo kolposkopicky. Barvivo postupuje obvykle velmi rychle, a během 30–60 sekund dosahuje sentinelovou uzlinu. K jejímu vyhledávání je třeba vizualizovat lymfatický kolektor v celém rozsahu až k uzlině. Uzlinu je možno odstranit a odeslat patologovi samostatně, nebo v preparátu jasně označit stehy nebo klipy. Samotná resekce pak probíhá standardním způsobem, vždy by měly být odstraněny všechny zbarvené uzliny (sentinelový řetězec). Jakkoliv je resekce standardní, umístění sentinelové uzliny může rozsah resekce částečně modifikovat v případech, kdy sentinelová uzlina je mimo obvyklou oblast resekce mesenteria, (až 8 % případů). (125)

Existuje i alternativní možnost detekce sentinelové uzliny, popsaná Wongem, tzv. ex vivo mapování. (126) Tuto techniku lze použít jak primárně, tak v případech neúspěchu peroperačního mapování. Technika využívá skutečnosti, že při resekci colon je odstraněn tumor i s lymfatickou spádovou oblastí v jednom celku. Metoda je aplikována na resekát, do okolí tumoru se subserosně aplikuje vitální barvivo, obvykle v několikanásobné dávce (1-2ml). Barvivo je pak sledováno stejným způsobem a stejně je označena sentinelová uzlina. (127)

Již první práce o sentinelové biopsii u karcinomu colon popisovaly vysokou úspěšnost a přesnost od 70 do 100 %. (124) V současnosti většina autorů udává úspěšnost nad 90 % a přesnost přibližně 90 %. Předběžné výsledky prospektivní multicentrické studie pod vedením John Wayne Cancer Institute prokazují 100 % úspěšnost s 88 % sensitivitou. Tato studie pak prokazuje upstaging při cíleném vyšetření 24 %. Tato hodnota pak ukazuje množství pacientů se zvýšeným rizikem relapsu a vhodností adjuvantní terapie, kteří by nebyli konvenčním vyšetřením identifikováni. (128, 129)

Karcinom rekta

Sentinelová biopsie u karcinomu rekta je podobná tračnicku, jak v technice, tak v cílech. Problémy vznikají především při extraperitoneálním uložení tumoru, kdy je nutno prvně přerušit mesocolon. Úspěšnost vyhledávání může být až 91 %, nicméně problémy může působit zhusta po-

užívaná neoadjuvantní chemoradiotapie a radioterapie, v těchto případech úspěšnost klesá až na 40 %. (130) Techniku u karcinomu rekta je nutno považovat za pomocnou, a v žádném případě ji nelze považovat za náhradu za totální mesorektální exscisi.

Další topiky

Nádory hlavy a krku

Jakkoliv v oblasti nádorů hlavy a krku, konkrétně nádorů příušní žlázy, byl pravděpodobně termín sentinelová uzlina prvně použit (7), zůstává sentinelová biopsie v této oblasti stále spíše v počátečním stádiu.

Podobně jako u jiných nádorů s vyjádřeným lymfatickým metastazováním, i u převážně spinocelulárních karcinomů v této oblasti, je stav lymfatických uzlin hlavním prognostickým faktorem, a potažmo i hlavním indikačním kritériem pro adjuvantní terapii.

Zobrazovací vyšetření jsou schopna klinicky nehmtné uzlinové metastázy detekovat cca v 70 % případů. Tedy téměř 30 % riziko okultních regionálních metastáz je důvodem pro standardní používání elektivní krční disekce. Velmi závažné důsledky radikálních krčních disekcí vedly k vypracování metodiky selektivních krčních disekcí (dalo by se říci disekci sentinelových oblastí) na topografickoanatomickém podkladě, které jsou schopny okultní metastázy detekovat s poměrně vysokou přesností a výrazně nižší morbiditou.

Možnost selektivních disekcí s relativně malou morbiditou a současně velmi složitý lymfatický systém v oblasti hlavy a krku, vedly k tomu, že pravidelnější používání sentinelových biopsií v této oblasti je zaváděno výrazně pomaleji.

K úspěšnému vyhledávání sentinelových uzlin v této oblasti je naprostou nezbytností lyfoscintigrafie, použití peroperační scintilační sondy a lépe i peroperační aplikace lymfotropního barviva. V této oblasti je také nutno očekávat výrazně delší křivku učení, než ve většině jiných oblastí.

Prozatímni výsledky proběhlých studií prokazují až 97 % úspěšnost nálezu sentinelové uzliny, s falešnou negativitou kolem 4 % (až 20 %). (131, 132, 133)

Karcinom štítné žlázy

Klinicky nedetekabilní uzlinové metastázy u karcinomu štítné žlázy jsou poměrně časté. Jejich prognostický význam je však značně variabilní, podle histologického typu a věku pacienta. U pacientů vysokého rizika, především diferencovaného karcinomu u pacientů nad 45 let věku a u medulárního karcinomu, je stav regionálních uzlin z hlediska prognózy a plánování terapie zajímavý, a odstranění postižených uzlin může mít terapeutický efekt.

Špičková pracoviště proto u těchto pacientů kromě lobektomie či thyreoidektomie doplňují centrální a horní mediastinální krční disekci (level VI a VII). Tato disekce zahrnuje i pretracheální, paratracheální a prelaryngeální uzliny. Ačkoliv tento rozsah disekce zahrnuje většinu běžných lymfatických metastáz z této oblasti, jsou popisovány variace v lymfatické drenáži mimo tyto oblasti. (134, 135)

Přidání identifikace sentinelové uzliny kromě jiného v těchto případech především umožňuje identifikaci lymfatického spádu mimo centrální oblast krku. Případná možnost vynechání disekce v případech negativy by pak pochoptelně mohla snížit výskyt hypoparthyroidismu a poškození n. recurrens, které jsou při disekcích častější.

Prozatím bylo publikováno několik spíše pilotních studií, které prokazují, že stav sentinelové uzliny je schopen predikovat stav dalších uzlin v oblasti s přesností 80-100 %. Úspěšnost nálezu je kolem 90 %. (136, 137, 135)

K vyhledávání je možno použít opět jak barvivo, tak radiokoloid, s aplikací do maligního uzlu, použití radiokoloidu je ztíženo blízkostí uzlin místu aplikace a tedy tzv. „shine-through“ fenoménu.

Sentinelová biopsie u karcinomu štítné žlázy není a pravděpodobně dlouho nebude standardem, prozatím je spíše chápána jako doplňující metoda, která je schopna zpřesnit výsledky standardní disekce.

Bronchogenní karcinom

Nemalobuněčný bronchogenní karcinom, je přes svoji vysokou incidenci operován v relativně malém počtu. Operabilní nádory však mají poměrně velkou šanci na dlouhodobé přežití.

Standardem chirurgické léčby je lobektomie, provázená disekcí mediastinálních uzlin. Přes poměrně dobrou prognózu časného, operabilního tumoru, je procento relapsů u T1 N0 pacientů 20-50 %. Navíc, pětileté přežití výrazně kolísá podle pracoviště, a tedy pravděpodobně souvisí z rozsahem lymfadenektomie.

Jakkoliv je mediastinální lymfadenektomie považována za zlatý standard jak pro terapii, tak pro staging, existují jisté rozpory o její nutnosti a rozsahu.

Z důvodů jak případného opouštění kompletní lymfadenektomie, tak z důvodu možnosti extenzivního vyšetření uzliny s největší možností lymfatické metastázy je i v této oblasti zkoušena sentinelová biopsie. (138, 139, 140)

První zpráva o této technice pochází od Little a spol. z roku 1999, s použitím isosulfanové modři s původní úspěšností pouze 46 %, (141) další zprávy pak referují i o použití radiokoloidu a kombinace. Úspěšnost většiny autorů se pohybuje od 80-100 %, hlášeny jsou velmi nízké falešné negativy.

Paradoxně problematičtější metodou je vyhledávání pomocí radiokoloidu, což je způsobenou anatomickou lokalizací procesu. Zatímco aplikace modři probíhá peroperačně a sledování zbarveného lymfatického respektuje anatomii, aplikace radiokoloidu musí probíhat předoperačně transthorakální punkcí nebo bronchoskopicky, včetně možných komplikací, a směřování pomocí sondy nemusí vždy respektovat anatomii. (139)

Metodiku u bronchogenního karcinomu je opět nutno považovat za experimentální.

Závěr

Sentinelová biopsie se stala prakticky standardní součástí diagnostiky a terapie maligního melanomu a karcinomu prsu, i když trvají spory o některé indikace, a především přináší některé nové otázky pro interpretaci, typickou otázkou je jak hodnotit, a jak reagovat na mikrometastázy nebo dokonce nález izolovaných buněk, podobnou otáz-

kou je pak interpretace například nálezů při hodnocení pomocí PCR. Nadále trvá postup metody do dalších oblastí, jak rozšiřováním spektra indikací v zavedených oblastech (DCIS u prsu, stavy po neoadjuvanci etc.), ale i snaha o zavedení v dosud málo probádaných oblastech, příkladem může být v poslední době dutina ústní (142)

Stav sentinelové uzliny umožňuje s vysokou přesností určit stav regionálních uzlin a tak vyčlenit pacienty, kteří mohou mít prospěch z regionální disekce a naopak vypustit regionální disekci u pacientů, pro které by znamenala pouze zhoršení kvality života.

Stav sentinelové uzliny je možno považovat za prognostický faktor, jedná se v podstatě o velmi přesně určený stav

uzlin, ukazuje se, že jistou prognostickou hodnotu má nejen samotné postižení uzliny, ale i velikost postižení.

Pravděpodobnost postižení sentinelové uzliny je v mnoha topikách přímo závislá na velikosti tumoru, velikost tumoru je pochopitelně samostatným, velmi silným prognostickým faktorem, především u pacientů s negativní uzlinou, při pozitivitě sentinelové uzliny již velikost tumoru v prognóze obvykle není podstatná, stav sentinelové uzliny je však ve většině topik indikací k podání adjuvantní systémové terapie, a tuto potřebu je sentinelová biopsie schopna prokázat s vyšší přesností než běžné disekce.

Podpořeno výzkumným záměrem MZOMOU 2005

Literatura

1. Sappey MPC. Injection, preparation et conservation des vaisseaux lymphatic. Thesis. Paris, 1843.
2. Sappey MPC. Anatomie, physiologie, pathologie des vaisseaux lymphatiques consideres chez l'homme at les vertebres. In A. DeLahaye, E. Lecrosnier (eds.). Paris, 1874.
3. Haagensen CD, Frond CR, Berger FP, Slanetz CA Jr., Weinberg, JA. Lymphatics of the trunk. In Haagensen, CD. (ed.) The lymphatics in cancer. Philadelphia: WB Saunders, 1972, p. 437-458.
4. Uren RF, Thompson JF, Howman-Giles R. The history of lymphatic mapping. In Nieweg O, et al. (eds.) Lymphatic mapping and probe applications in oncology. New York: M. Dekker, 2000, p.23-41.
5. Walker, L. Localization of radioactive colloids in lymph nodes. J Lab Clin Med. 1950; 36:440-449.
6. Sherman AI, Ter-Pogossian M, Tocus EC. Lymph node concentration of radioactive colloidal gold following interstitial injection. Cancer. 1953; 6:1238-1243.
7. Gould, EA., Winship T, Philbin PH, Kerr HH. Observations on a „sentinel node“ in cancer of the parotid. Cancer. 1960 Jan-Feb;13:77-8.
8. Cabanas R M. An approach for the treatment of penile carcinoma. Cancer. 1977; 39: 456- 466.
9. Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK, Foshag LJ, Cochran AJ. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. Arch Surg. 1992 Apr;127(4):392-9.
10. Morton DL., 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.
11. Morton DL, Wen DR, Cochran AJ. 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.
12. Morton DL, Cagle L, Wong J. Intraoperative lymphatic mapping and selective lymphadenectomy: technical detail of a new procedure for clinical stage I melanoma. Annual Meeting of the Society Surgical Oncology, May 1990, Washington, D.C.
13. Morton DL, Wen DR, Cochran A. Intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. The Melanoma Letter. 1992; 10:14.
14. Drepper H, Köhler C, Bastian B, et al. Benefit of elective node dissection in subgroups of melanoma patients. Cancer; 1993; 72(3), s.741749.
15. Milton GW, Shaw HM, McCarthy WH, Pearson L, Balch CM, Soong SJ. Prophylactic lymph node dissection in clinical stage I cutaneous malignant melanoma: results of surgical treatment in 1319 patients. Br J Surg. 1982 Feb;69(2):108-11.
16. Cascinelli N, Morabito A, Santinami M, MacKie RM, Belli F. Immediate or delayed dissection of regional nodes in patients with melanoma of the trunk: a randomised trial. WHO Melanoma Programme. Lancet. 1998 Mar 14;351(9105):793-6.
17. Sim FH, Taylor WF, Ivins JC, Pritchard DJ, Soule EH. A prospective randomized study of the efficacy of routine elective lymphadenectomy in management of malignant melanoma. Preliminary results. Cancer. 1978 Mar;41(3):948-56.
18. Veronesi U, Adamus J, Bandiera DC, et al. Inefficacy of immediate node dissection in stage I melanoma of the limbs. N Engl J Med. 1977; 297(12): 627-630.
19. Fee HJ, Robinson DS, Hamble WF, Graham, LS, Holme, EC, Morton, DL. The determination of lymph shed by colloidal gold scanning in patients with malignant melanoma: a preliminary study. Surgery. 1978; 84: 626-632.
20. 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.
21. Albertini JJ, Cruse CW, Rapaport D, Wells K, Ross M, DeConti R, Berman CG, Jared K, Messina J, Lyman G, Glass F, Fenske N, Reintgen DS. Intraoperative radio-lympho-scintigraphy improves sentinel lymph node identification for patients with melanoma. Ann Surg. 1996 Feb;223(2):217-24.
22. Alex JC, Krag DN. Gamma-probe guided localization of lymph nodes. Surg Oncol. 1993;2(3):137-43.
23. Alex JC, Weaver DL, Fairbank JT, Rankin BS, Krag DN. Gamma-probe-guided lymph node localization in malignant melanoma. Surg Oncol. 1993 Oct;2(5):303-8.
24. Kamath D, Rapaport D, DeConti R, Cruse CW, Wells K, Glass F, Messina J, Fenske N, Brobeil A, Berman C, Puleo C, Reintgen D. Redefining cutaneous lymphatic flow: the necessity of preoperative lymphoscintigraphy in the management of malignant melanoma. J Fla Med Assoc. 1997 Mar;84(3):182-7.
25. Kraft, O. Detekce a biopsie sentinelových uzlin u maligního melanomu. Čes. Radiol., 2003, roč.57, č. 5, s. 295-298.
26. Kraft, O. Problematika detekce a biopsie sentinelové uzliny u maligních melanomů a karcinomu prsu. Čas. Lék. Čes., 2004, roč.143, s. 396-400.
27. Krag DN, Meijer SJ, Weaver DL, et al. Minimal-access surgery for staging of malignant melanoma. Arch Surg. 1995;130(6): 654-658.
28. Morton DL, Thompson JF, Essner R, Elashoff R, Stern SL, Nieweg OE, Roses DF, Karakousis CP, Mozzillo N, Reintgen D, Wang HJ, Glass EC, Cochran AJ. Validation of the accuracy of intraoperative lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for early-stage melanoma: a multicenter trial. Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial Group. Ann Surg. 1999 Oct;230(4):453-63; discussion 463-5.
29. Morton DL, Wen DR, Foshag LJ, Essner R, Cochran A. Intraoperative lymphatic mapping and selective cervical lymphadenectomy for early-stage melanomas of the head and neck. J Clin Oncol. 1993 Sep;11(9):1751-6.
30. Morton, DL, Wen DR, Foshag LJ, Essner R, Cochran A. Intraoperative lymphatic mapping and selective cervical lymphadenectomy for early stage melanomas of the head and neck. J Clin Oncol. 1993;11:17511756.

31. Fait V, Chrenko V, Papírková D. Biopsie sentinelové uzliny v diagnostice a léčbě zhoubných nádorů. Zdravotnické noviny, příl. Lékařské listy, 2001, roč. 50, č. 46, s. 23-26.
32. Fait V, Chrenko V, Šefr R, Žaloudík J. Biopsie sentinelové uzliny v chirurgické léčbě nádorů. Sanquis, 2003, roč. 26, s. 30-32.
33. Fait V, Žaloudík J, Pačovský Z. Mapování lymfatických uzlin a biopsie sentinelové uzliny - nový přístup k problematice lymfadenektomií. Rozhledy v chirurgii, 1995, roč. 74, č. 8, s. 425-428.
34. Fait V, Chrenko V, Žaloudík J. Sentinelová lymfadenektomie u kožního maligního melanomu - krátkodobé výsledky a prognostický význam. Rozhledy v chirurgii, 1998, roč. 77, č. 10, s. 466-473.
35. Fait V, Pačovský Z, Chrenko V, Žaloudík J. Mapování lymfatických uzlin a sentinelová biopsie u maligního melanomu: stručný přehled a první zkušenosti. Klinická onkologie, 1995, roč. 8, č. 3, s. 67-69.
36. Uren RF, Howman-Giles R, Thompson JF, McCarthy WH. Exclusive lymphatic drainage from a melanoma on the back to intra-abdominal lymph nodes. Clin Nucl Med. 1998 Feb;23(2):71-3.
37. Uren RF, Howman-Giles RB, Shaw HM, Thompson JF, McCarthy WH. Lymphoscintigraphy in high-risk melanoma of the trunk: predicting draining node groups, defining lymphatic channels and locating the sentinel node. J Nucl Med. 1993 Sep;34(9):1435-40.
38. Nieweg OE, Jansen L, Kroon BB. Technique of lymphatic mapping and sentinel node biopsy for melanoma. Eur J Surg Oncol. 1998 Dec;24(6):520-4.
39. Kapteijn BA, Nieweg OE, Liem I, Mooi WJ, Balm AJ, Muller SH, Peterse JL, Valdes Olmos RA, Tanis PJ, Hoefnagel CA, Jansen L, Nieweg OE, Meinhardt W, Horenblas S. Penile lymphoscintigraphy for sentinel node identification. Eur J Nucl Med. 2001 May;28(5):581-5.
40. Messina JL, Glass LF. Pathologic examination of the sentinel lymph node. J Fla Med Assoc. 1997 Mar;84(3):153-6.
41. Haigh PI, Lucci A, Turner RR, Bostick PJ, Krasne DL, Stern SL, Morton DL. Carbon dye histologically confirms the identity of sentinel lymph nodes in cutaneous melanoma. Cancer. 2001 Aug 1;92(3):535-41.
42. Morton DL, Hoon DS, Cochran AJ, Turner RR, Essner R, Takeuchi H, Wanek LA, Glass E, Foshag LJ, Hsueh EC, Bilchik AJ, Elashoff D, Elashoff R. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for early-stage melanoma: therapeutic utility and implications of nodal microanatomy and molecular staging for improving the accuracy of detection of nodal micrometastases. Ann Surg. 2003 Oct;238(4):538-49.
43. Bostick PJ, Morton DL, Turner RR, Huynh KT, Wang HJ, Elashoff R, Essner R, Hoon DS. Prognostic significance of occult metastases detected by sentinel lymphadenectomy and reverse transcriptase-polymerase chain reaction in early-stage melanoma patients. J Clin Oncol. 1999 Oct;17(10):3238-44.
44. Cascinelli N, Belli F, Santinami M, Fait V, Testori A, Ruka W, Cavaliere R, Mozzillo N, Rossi CR, MacKie RM, Nieweg O, Pace M, Kirov K. Sentinel lymph node biopsy in cutaneous melanoma: The WHO Melanoma Program experience. Ann Surg Oncol. 2000; 7(6):469-474.
45. Messina JL, Reintgen DS, Cruse CW, Rappaport DP, Berman C, Fenske NA, Glass LF. Selective lymphadenectomy in patients with Merkel cell (cutaneous neuroendocrine) carcinoma. Ann Surg Oncol. 1997 Jul-Aug;4(5):389-95.
46. Wagner JD, Evdokimow DZ, Weisberger E, Moore D, Chuang TY, Wenck S, Coleman JJ 3rd. Sentinel node biopsy for high-risk nonmelanoma cutaneous malignancy. Arch Dermatol. 2004 Jan;140(1):75-9.
47. Gupta SG, Wang LC, Penas PF, Gellenthin M, Lee SJ, Nghiem P. Sentinel lymph node biopsy for evaluation and treatment of patients with Merkel cell carcinoma: The Dana-Farber experience and meta-analysis of the literature. Arch Dermatol. 2006 Jun;142(6):685-90.
48. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. Ann Surg. 1994; 220: 391-398.
49. Krag DN, Weaver DL, Alex JC, Fairbank JT. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. Surg Oncol. 1993 Dec;2(6):335-9; discussion 340.
50. Albertini JJ, Lyman GH, Cox C, Yeatman T, Balducci L, Ku N, Shivers S, Berman C, Wells K, Rappaport D, Shons A, Horton J, Greenberg H, Nicosia S, Clark R, Cantor A, Reintgen DS. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the patient with breast cancer. JAMA. 1996 Dec 11;276(22):1818-22.
51. Bedrosian I, Reynolds C, Mick R, Callans LS, Grant CS, Donohue JH, Farley DR, Heller R, Conant E, Orel SG, Lawton T, Fraker DL, Czerniecki BJ. Accuracy of sentinel lymph node biopsy in patients with large primary breast tumors. Cancer. 2000 Jun 1;88(11):2540-5.
52. Chung MH, Ye W, Giuliano AE. Role for sentinel lymph node dissection in the management of large (> or = 5 cm) invasive breast cancer. Ann Surg Oncol. 2001 Oct;8(9):688-92.
53. Wong SL, Chao C, Edwards MJ, Tuttle TM, Noyes RD, Carlson DJ, Laidley AL, McGlothlin TQ, Ley PB, Brown CM, Glaser RL, Pennington RE, Turk PS, Simpson D, McMasters KM. Accuracy of sentinel lymph node biopsy for patients with T2 and T3 breast cancers. Am Surg. 2001 Jun;67(6):522-6.
54. Vlastos G, Rubio IT, Mirza NQ, et al. Impact of multicentricity on clinical outcome in patients with T1-2, N0-1, M0 breast cancer. Ann Surg Oncol 2000;7:581-587.
55. Knauer M, Konstantiniuk P, Haid A, et al. Multicentric breast cancer: a new indication for sentinel node biopsy - a multi-institutional validation study. J Clin Oncol 2006, Jul 20; 24(21): 3374-80.
56. Goyal A, Newcombe RG, Mansel RE: Sentinel lymph node biopsy in patients with multifocal breast cancer. Eur J Surg Oncol 2004. 30: 475-479.
57. Tousimis E, Van Zee K, Fey JV, et al. The Accuracy of Sentinel Lymph Node Biopsy in Multicentric and Multifocal Invasive Breast Cancers. J Am Coll Surg. Vol. 197, no. 4, October 2003.
58. Schrenk P, Wayand W: Sentinel-node biopsy in axillary lymph-node staging for patients with multicentric breast cancer. Lancet 2001, 357:122.
59. Ferrari A, Dionigi P, Rovera F. Multifocality and multicentricity are not contraindications for sentinel lymph node biopsy in breast cancer surgery. World Journal of Surgical Oncology 2006, 4:79
60. Coufal O., Biopsie sentinelové uzliny u multifokálních a multicentrických karcinomů prsu. Klinická onkologie 2007;20(4):283-286.
61. Zavagno G, Carcoforo P, Marconato R, Franchini Z, Scalco G, Burelli P, Pietrarota P, Lise M, Mencarelli R, Capitanio G, Ballarin A, Pierobon ME, Marconato G, Nitti D. Role of axillary sentinel lymph node biopsy in patients with pure ductal carcinoma in situ of the breast. BMC cancer, 2005 vol. 5 pp. 28.
62. Fait V, Chrenko V, Gatěk J. Sentinelová biopsie u karcinomu prsu a neoadjuvantní chemoterapie. Klinická onkologie, 2005, roč. 18, č. 3, s. 77-79.
63. Pavlišta, D., Dudorkinová, D., Novotný, J., K problematice vyšetření sentinelových lymfatických uzlin u karcinomu prsu. Čes. Gynek., 2005, roč. 70, č. 3, s. 197-200.
64. Pavlišta, D., Eliška, O. Mapa povrchových lymfatických uzlin jejich vztah k sentinelové uzlině. Čes. Gynek., 2005, roč. 70, č. 3, s. 192-197.
65. Červinka, V., Šťastný, K., Havlíček, K., Vyháňková, I., Vaňásek, J., Pavlíková, E., Rothrockel, P., Hácová, M., Nechvátal, L. Naše zkušenosti s detekcí sentinelové uzliny. Rozhl. Chir., 2004, roč. 83, č. 6, s. 217-220.
66. Gatěk, J., Bakala, J., Dudašek, B., Duben, J., Hnátek, L., Dvořáčková, J. Biopsie sentinelové uzliny v chirurgické léčbě karcinomu prsu, prospektivní studie. Čes. Gynek. 2003, roč. 68, č. 1, s. 6-10.
67. Haid A. Sentinel Node Biopsy beim Mammakarzinom. Technik und Indikation - Standard of Care. Übersichtsarbeit. Rozhl. Chir., 2005, roč. 84, č. 3, s. 117-23.
68. Hruška, J. Biopsie sentinelové uzliny na našem pracovišti. Rozhl. Chir., 2002, 81, č. 4, s. 170-171.
69. Chromý, M., Haloun, K., Louda, V., Šabata, L. Biopsie sentinelové uzliny ve stagingu karcinomu prsu. Radiačně navigovaná chirurgie sentinelové uzliny. Rozhl. Chir., 2000, roč. 79, č. 3, s. 102-107.
70. Strnad, P., Rob, L., Zuntová, A., Chod, J., Halaška, M. Biopsie sentinelové lymfatické uzliny u karcinomu prsu v praxi. Čes. Gynek., 2005, roč. 70, č. 4, s. 291-295.
71. Povoski SP, Olsen JO, Young DC, Clarke J, Burak WE, Walker MJ, Carson WE, Yee LD, Agnese DM, Pozderac RV, Hall NC, Farrar WB. Prospective Randomized Clinical Trial Comparing Intra-dermal, Intraparenchymal, and Subareolar Injection Routes for Sentinel Lymph Node Mapping and Biopsy in Breast Cancer. Ann Surg Oncol. 2006 Nov;13(11):1412-1421.

72. Schrenk P, Konstantiniuk P, Wölfl S, Bogner S, Roka S, Pöstlberger S, Selim U, Urbania A, Beghard B, Rudas M, Tausch Ch. Intraoperační vyšetření zmrazeného řezu sentinelové uzliny u rakoviny prsu. *Rozhl. Chir.*, 2005, roč.84, č.5, s. 217-222.
73. Veronesi U, Zurrida S, Mazzarol G, Viale G. Extensive frozen section examination of axillary sentinel nodes to determine selective axillary dissection. *World J Surg.* 2001 Jun;25(6):806-8.
74. Fait V, Chrenko V, Žaloudík J, Talač R, Pačovský Z. Axillární staging - současnost a perspektiva. *Miniinvasivní terapie*, 1998, roč.3, č.4, s.25.
75. Van Zee KJ, Manasseh DM, Bevilacqua JL, Boolbol SK, Fey JV, Tan LK, Borgen PI, Cody HS, Kattan MW. A nomogram for predicting the likelihood of additional nodal metastases in breast cancer patients with a positive sentinel node biopsy. *Ann Surg Oncol* (2003) vol. 10 (10) pp. 1140-51
76. Soni et al. Evaluation of a breast cancer nomogram for prediction of non-sentinel lymph node positivity. *Eur J Surg Oncol* (2005) vol. 31 (9) pp. 958-64.
77. Lambert et al. Validation of a breast cancer nomogram for predicting nonsentinel lymph node metastases after a positive sentinel node biopsy. *Annals of surgical oncology : the official journal of the Society of Surgical Oncology* (2007) vol. 14 (8) pp. 2422-3
78. Alran et al. Validation and limitations of use of a breast cancer nomogram predicting the likelihood of non-sentinel node involvement after positive sentinel node biopsy. *Annals of surgical oncology : the official journal of the Society of Surgical Oncology* (2007) vol. 14 (8) pp. 2195-201
79. Rob L., Robová H., Pluta M., Strnad P., Kačírek J., Chmel R., Teslík L., Škapa P., Táborská K. Detekce sentinelových uzlin u karcinomu vulvy - metody a technika. *Čes. Gynec.*, 2006, roč.71, č. 4., s. 298-301.
80. 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):587-91.
81. 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.
82. Rob L., Charvát M., Robová H., Strnad P., Pluta M., Schlegelová D. Identifikace sentinelových lymfatických uzlin u časných stádií cervikálních karcinomů. *Čes. Gynec.*, 2004, roč.69, č.4, s. 273-277.
83. Pelosi E, Arena V, Baudino B, Bello M, Giusti M, Gargiulo T, Palladin D, Bisi G. Pre-operative lymphatic mapping and intraoperative sentinel lymph node detection in early stage endometrial cancer. *Nucl Med Commun.* 2003 Sep;24(9):971-5.
84. Pilka R., Kudela M., Koranda P., Lúbušský D. Možnosti detekce sentinelových uzlin u žen s karcinomem endometria - pilotní studie. *Čes. Gynec.*, 2001, roč.66, č. 6, s. 427-431.
85. Burke TW, Levenback C, Tornos C, Morris M, Wharton JT, Gershenson DM. 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.
86. 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.
87. 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.
88. 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.
89. Niikura H., Okamura C., Utsunomiya H., Yoshinaga K. Sentinel lymph node detection in patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2004, 92(2): 669-674.
90. Dzvinčuk P., Pilka R., Kudela M., Koranda P. Detekce sentinelových lymfatických uzlin pomocí 99mTc-nanokoloиду u karcinomu endometria. *Čes. Gynec.*, 2006, roč. 71, č. 3, s. 231-236.
91. Feranec R., Otevřel P., Frgala T., Dörr A. Mapování lymfatických uzlin u pacientek s karcinomem endometria. *Klinická onkologie*, 2007, roč. 17 (v tisku).
92. Maccauro M, Lucignani G, Aliberti G, Villano C. Sentinel lymph node detection following the hysteroscopic peritumoural injection of (99m)Tc-labelled albumin nanocolloid in endometrial cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2005 May;32(5):569-74.
93. 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.
94. Horenblas S, Jansen L, Meinhardt W, Hoefnagel CA, de Jong D, Nieweg OE. Detection of occult metastasis in squamous cell carcinoma of the penis using a dynamic sentinel node procedure. *J Urol.* 2000 Jan;163(1):100-4.
95. Valdes Olmos RA, Tanis PJ, Hoefnagel CA, Jansen L, Nieweg OE, Meinhardt W, Horenblas S. Penile lymphoscintigraphy for sentinel node identification. *Eur J Nucl Med.* 2001 May;28(5):581-5.
96. 096 Liedberg F, Chebil G, Davidsson T, Gudjonsson S, Mansson W. Intraoperative sentinel node detection improves nodal staging in invasive bladder cancer. *J Urol.* 2006 Jan;175(1):84-8; discussion 88-9.
97. 097 Malmstrom PU, Ren ZP, Sherif A, de la Torre M, Wester K, Thorn M. Early metastatic progression of bladder carcinoma: molecular profile of primary tumor and sentinel lymph node. *J Urol.* 2002 Nov;168(5):2240-4.
98. Sherif A, De La Torre M, Malmstrom PU, Thorn M. Lymphatic mapping and detection of sentinel nodes in patients with bladder cancer. *J Urol.* 2001 Sep;166(3):812-5.
99. Wawroschek F, Vogt H, Weckermann D, Wagner T, Harzmann R. The sentinel lymph node concept in prostate cancer - first results of gamma probe-guided sentinel lymph node identification. *Eur Urol.* 1999 Dec;36(6):595-600.
100. Rudoni M, Sacchetti GM, Leva L, Inglese E, Monesi G, Minocci D, Freja B. Recent applications of the sentinel lymph node concept: preliminary experience in prostate cancer. *Tumori.* 2002 May-Jun;88(3):S16-7.
101. Wawroschek F, Vogt H, Wengenmair H, Weckermann D, Hamm M, Keil M, Graf G, Heidenreich P, Harzmann R. Prostate lymphoscintigraphy and radio-guided surgery for sentinel lymph node identification in prostate cancer. Technique and results of the first 350 cases. *Urol Int.* 2003;70(4):303-10.
102. Kato H., Miyazaki T., Nakajima M et al. Sentinel Lymph Nodes with Technetium -99m Colloidal Rhenium Sulfide in patients with esophageal carcinoma. *Cancer* 2003;98(5):932-939.
103. Neoral C., Aujesky R., Král V., Klein J., Bohanes T., Vrba R., Koranda P. Technika získání sentinelových uzlin u tumorů v oblasti distálního jícnu a žaludku. *Rozhl. Chir.* 2005, roč.84, č. 6., s. 307-309.
104. Neoral C., Aujesky R., Vrba R., Bohanes T., Král V., Klein J., Koranda P., Geierová M. Sentinelová uzlina u karcinomu distálního jícnu a kardi. *Klinická onkologie*, 2006, roč. 19, č. 6, s.305 - 309.
105. Lamb PJ, Griffin SM, Burt AD, Lloyd J, Karat D, Hayes N. Sentinel node biopsy to evaluate the metastatic dissemination of oesophageal adenocarcinoma. *Br J Surg.* 2005 Jan;92(1):60-7.
106. Siewert JR, Bottcher K, Stein HJ, Roder JD. Relevant prognostic factors in gastric cancer: ten-year results of the German Gastric Cancer Study. *Ann Surg.* 1998 Oct; 228(4):449-61.
107. Kitagawa Y, Fujii H, Kumai K, Kubota T, Otani Y, Saikawa Y, Yoshida M, Kubo A, Kitajima M. Recent advances in sentinel node navigation for gastric cancer: a paradigm shift of surgical management. *J Surg Oncol.* 2005 Jun 1;90(3):147-51.
108. Kitagawa Y, Fujii H, Mukai M, et al. The validity of the sentinel node concept in gastrointestinal cancers. *Nippon Geka Gakkai Zasshi.* 2000 Mar;101(3):315-9.
109. Kitagawa Y, Fujii H, Mukai M, Kubota T, Ando N, Watanabe M, Ohgami M, Otani Y, Ozawa S, Hasegawa H, Furukawa T, Kumai K, Ikeda T, Nakahara T, Kubo A, Kitajima M. The role of the sentinel lymph node in gastrointestinal cancer. *Surg Clin North Am.* 2000 Dec;80(6):1799-809.
110. Thorn M. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy: is the method applicable to patients with colorectal and gastric cancer? *Eur J Surg.* 2000;166(10):755-8.
111. Zulfikaroglu B, Koc M, Ozmen MM, Kucuk NO, Ozalp N, Aras G. Intraoperative lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy using radioactive tracer in gastric cancer. *Surgery.* 2005 Nov;138(5):899-904.
112. Kitagawa Y, Ohgami M, Fujii H, Mukai M, Kubota T, Ando N, Watanabe M, Otani Y, Ozawa S, Hasegawa H, Furukawa T, Matsuda J, Kumai K, Ikeda T, Kubo A, Kitajima M. Laparoscopic detection of sentinel lymph nodes in gastrointestinal cancer: a novel

- and minimally invasive approach. *Ann Surg Oncol*. 2001 Oct;8(9 Suppl):86S-89S.
113. Hiratskuka M, Miyashiro I, Ishikawa O, et al. Application of sentinel node biopsy to gastric cancer surgery. *Surgery*. 2001 Mar;129(3):335-40.
 114. Ichikura T, Chochi K, Sugawara H, Yaguchi Y, Sakamoto N, Takahata R, Kosuda S, Mochizuki H. Individualized surgery for early gastric cancer guided by sentinel node biopsy. *Surgery*. 2006 Apr;139(4):501-7.
 115. Kitagawa Y, Kubota T, Otani Y, et al. Clinical significance of sentinel node navigation surgery in the treatment of early gastric cancer. *Nippon Geka Gakkai Zasshi* 2001 Oct; 102(10):753-7.
 116. Coufal, O., Svobodník, A., Žaloudík, J., Šefr, R., Fait, V., Dušek, L., Dorociak, F. Faktory ovlivňující vyšetřování mizních uzlin v resekcích karcinomů kolon a rekta. *Klinická onkologie*, 2004, roč.17, č. 3, s. 96-100.
 117. Coufal, O., Žaloudík, J., Svobodník, A., Šefr, R., Penka, I., Kaplan, Z., Tomášek, J., Fait, V. Respektujeme standard klasifikace stadia kolorektálního karcinomu po kurativní resekcí? *Rozhl. Chir.*, 2003, roč.82, č.1, s. 17-24.
 118. Coufal, O., Žaloudík, J., Svobodník, A., Šefr, R., Penka, I., Kaplan, Z., Tomášek, J., Fait, V. Standardní klasifikace kolorektálních karcinomů - realita nebo iluze? *Klinická onkologie*, 2002, roč.15, č.6, s. 219-225.
 119. Joosten JJ, Strobbe LJ, Wauters CA, Pruszczyński M, Wobbes T, Ruers TJ. Intraoperative lymphatic mapping and the sentinel node concept in colorectal carcinoma. *Br J Surg*. 1999 Apr;86(4):482-6.
 120. Kaplan, Z., Šefr, R., Fait, V., Coufal, O. Význam peroperační identifikace a zhodnocení sentinelové biopsie u kolorektálního karcinomu: review. *Rozhledy v chirurgii*, 2002, roč.81, č.8, s.450 - 453.
 121. Šefr, R., Coufal, O., Penka, I., Fait, V., Kaplan, Z., Ondrák, M., Fabián, P., Žaloudík, J. Metoda lymfatického mapování a biopsie sentinelové uzliny u karcinomu tračnicku. *Klinická onkologie*, 2005, roč.18, č.1, s.10-14.
 122. Šefr, R., Fait, V., Penka, I., Coufal, O. Mapování lymfatik a biopsie sentinelové uzliny u vybraných karcinomů trávicího ústí. *Rozhledy v chirurgii*, 2002, roč.81, č.9, s.454-458.
 123. Šefr, R., Penka, I., Coufal, O., Vagundová, M., Fait, V., Kaplan, Z., Staniček, J., Žaloudík, J. Biopsie sentinelové uzliny u kolorektálního karcinomu - pilotní studie. *Rozhl. Chir.*, 2003, roč.82, č.9, s. 486-91.
 124. Saha S, Dan AG, Bilchik AJ, Kitagawa Y, Schochet E, Choudhri S, Saha LT, Wiese D, Morton D, Kitajima M. Historical review of lymphatic mapping in gastrointestinal malignancies. *Ann Surg Oncol*. 2004 Mar;11(3 Suppl):245S-9S.
 125. Stojadinovic A, Allen PJ, Protic M, Potter JF, Shriver CD, Nelson JM, Peoples GE. Colon sentinel lymph node mapping: practical surgical applications. *J Am Coll Surg*. 2005 Aug;201(2):297-313.
 126. Wong JH, Steineman S, Calderia C, Bowles J, Namiki T. Ex vivo sentinel node mapping in carcinoma of the colon and rectum. *Ann Surg*. 2001 Apr;233(4):515-21.
 127. Tuech JJ, Pessaux P, Di Fiore F, Nitu V, Lefebvre B, Colson A, Michot F. Sentinel node mapping in colon carcinoma: in-vivo versus ex-vivo approach. *Eur J Surg Oncol*. 2006 Mar;32(2):158-61.
 128. Bilchik AJ, DiNome M, Saha S, Turner RR, Wiese D, McCarter M, Hoon DS, Morton DL. Prospective multicenter trial of staging adequacy in colon cancer: preliminary results. *Arch Surg*. 2006 Jun;141(6):527-33.
 129. Saha S, Seghal R, Patel M, Doan K, Dan A, Bilchik A, Beutler T, Wiese D, Bassily N, Yee C. A multicenter trial of sentinel lymph node mapping in colorectal cancer: prognostic implications for nodal staging and recurrence. *Am J Surg*. 2006 Mar;191(3):305-10.
 130. Braat AE, Oosterhuis JW, Moll FC, de Vries JE, Wiggers T. Sentinel node detection after preoperative short-course radiotherapy in rectal carcinoma is not reliable. *Br J Surg*. 2005 Dec;92(12):1533-8.
 131. Alex JC, Sasaki CT, Krag DN, Wenig B, Pyle PB. Sentinel lymph node radiolocalization in head and neck squamous cell carcinoma. *Laryngoscope*. 2000 Feb;110(2 Pt 1):198-203.
 132. Mrzena, L., Betka, J., Plzák, J., Stárek, I., Krížová, H., Kodetová, D. Peroperační identifikace a biotické vyšetření sentinelové uzliny u nádorů hlavy a krku. *Otorinolaryng. a Foniatr.*, 2005, roč.54, č.3, s. 119-128.
 133. Mrzena, L., Betka, J., Stárek, I., Táborská, K., Kodetová, D., Krížová, H. Biopsie sentinelové uzliny u pacientů s karcinomem ústní dutiny a orofaryngu. *Čas. Lék. Čes.*, 2006, roč.145, s.393-398.
 134. Kelemen PR, Van Herle AJ, Giuliano AE. Sentinel lymphadenectomy in thyroid malignant neoplasms. *Arch Surg*. 1998 Mar;133(3):288-92.
 135. Pelizzo MR, Boschini IM, Toniato A, Bernante P, Piotto A, Rinaldo A, Ferlito A. The sentinel node procedure with Patent Blue V dye in the surgical treatment of papillary thyroid carcinoma. *Acta Otolaryngol*. 2001 Apr;121(3):421-4.
 136. Dixon E, McKinnon JG, Pasieka JL. Feasibility of sentinel lymph node biopsy and lymphatic mapping in nodular thyroid neoplasms. *World J Surg*. 2000 Nov;24(11):1396-401.
 137. Haigh PI, Giuliano AE. Sentinel lymph node dissection for thyroid malignancy. *Recent Results Cancer Res*. 2000;157:201-5.
 138. Bohanes, T., Klein, J., Král, V., Neoral, Č., Tichý, T. Detekce sentinelové uzliny u plicního karcinomu pomocí patentní modři a její klinický význam. *Rozhl. Chir*. 2004, roč. 83, č. 6, s. 210-216.
 139. Jedlička, V., Čapov, I., Pešťál, A., Stašek, T., Wechsler, J. Detekce sentinelové uzliny a její význam v chirurgické léčbě nemalobuněčného karcinomu plic - přehled. *Rozhl. Chir.*, 2003, roč. 82, č. 5, s 273-277.
 140. Klein, J., Bohanes, T., Král, V., Neoral, Č., Tichý, T., Škarda, J., Hajdúch, M. Technika biopsie sentinelové uzliny při resekcí plic pro karcinom. *Klinická onkologie*, 2001, roč.14, č. 5. s.170-173.
 141. Little AG, De Hoyos A, Kirgan DM, Arcomano TR, Murray KD. Intraoperative lymphatic mapping for NSCLC: the sentinel node technique. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1999;117:220-4.
 142. Nováková V, Kepřtová P. Význam biopsie sentinelové lymfatické uzliny u dlaždicobuněčných karcinomů v oblasti hlavy a krku. *KLINICKÁ ONKOLOGIE*, 20, 2007, 4, 287 - 293.

Korespondenční adresa:
Doc.MUDr.Vuk Fait, CSc
Masarykův onkologický ústav Brno
Žlutý kopec č.7656 53 BRNO

Přijato / Accepted: 15.12.2007

Auři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.
The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.
The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE „uniform requirements“ for biomedical papers.