

# TECHNIKA BIOPSIE SENTINELOVÉ UZLINY PŘI RESEKCI PLÍCE PRO KARCINOM

## TECHNICAL DETAILS OF THE SENTINEL LYMPH NODE BIOPSY DURING LUNG CANCER RESECTION

KLEIN J.<sup>1</sup>, BOHANES T.<sup>1</sup>, KRÁL V.<sup>1</sup>, NEORAL Č.<sup>1</sup>, TICHÝ T.<sup>2</sup>, ŠKARDA J.<sup>2</sup> HAJDÚCH M.<sup>3</sup>

I. CHIRURGICKÁ KLINIKA LF UP A FN OLOMOUC  
ÚSTAV PATOLOGIE LF UP A FN OLOMOUC  
LABORATOR EXPERIM. MEDICÍNY LF UP A FN OLOMOUC

**Souhrn:** *Východiska:* Názor na význam různých typů lymfadenektomie pro staging a terapii časných stadií nemalobuněčné plicní rakoviny (NSCLC) stejně jako na možný prognostický benefit radikální lymfadenektomie je dosud kontroverzní. Cílem studie bylo vyzkoušet metodu identifikace první drenážní (sentinelové) uzliny pomocí patentní modři a zhodnotit specifitu této metody v možnosti predikce stavu postižení vyšších etáží lymfatických uzlin. *Typ studie a soubor:* Nerandomizovaná prospektivní studie z jednoho centra na 16 pacientech s malým periferním plicním karcinomem (předoperačně T<sub>1-2</sub> N<sub>0-1</sub> M<sub>0</sub>). *Metody a výsledky:* Plicní tkáň v bezprostřední blízkosti tumoru byla infiltrována celkem 4 ml patentní modři, první nabarvená uzlina byla označena jako sentinelová. Sentinelová uzlina byla nalezena u 13 ze 16 předoperačně diagnostikovaných karcinomů. V našem souboru odpovídala negativita sentinelové uzliny negativitě všech dalších etáží regionálních lymfatických uzlin. *Zhodnocení:* Identifikace sentinelové uzliny dává možnost detailnějšího a specializovaného vyšetření této uzliny patologem. Pro definitivní vyhodnocení role biopsie sentinelové uzliny u plicního karcinomu budou nutné další a rozsáhlejší studie, které dají odpověď na otázku, zda při negativitě sentinelové uzliny můžeme minimalizovat rozsah lymfadenektomie při resekci.

**Klíčová slova:** Karcinom plic – Nmalobuněčná plicní rakovina – Lymfadenektomie – Biopsie sentinelové uzliny – Sentinelová uzlina – Patentní modř

**Summary:** *Background:* The value of different types of lymphadenectomy for staging and treatment of early stages of non-small cell lung cancer (NSCLC) remains still controversial and prognostic benefit of radical lymphadenectomy is also questionable. The aim of this study was to identify specifically the first tumor draining lymph node (sentinel node) using patent blue dye, followed by sentinel node biopsy (SLNB), and to determine specificity of this „sentinel node technique” in predicting of subsequent lymph node levels state in early stages of NSCLC. *Design and subject:* Non-randomized single-center prospective study in 16 patients with small peripheral lung cancer (preoperatively T<sub>1-2</sub> N<sub>0-1</sub> M<sub>0</sub>). *Methods and results:* Peritumorous pulmonary tissue was infiltrated with 4 ml of patent blue dye to identify the sentinel lymph node. The node was found in 13 of 16 patients with preoperatively diagnosed small peripheral NSCLC. Negativity of the sentinel lymph node corresponded with absence of more distant lymph nodes involvement in the lung and mediastinum in all of the members of our group. *Conclusions:* Patent blue dye may be used to facilitate the precise identification and therefore the subsequent biopsy of the sentinel lymph node. The role of SLNB in staging of NSCLC must be analyzed in further studies. However, this technique could probably minimize the extent of lymph node dissection.

**Key words:** Lung cancer – Non-small cell lung cancer – Lymphadenectomy – Sentinel lymph node biopsy – Sentinel lymph node – Patent blue dye

### Úvod

Základními prognostickými faktory u pacientů s nemalobuněčným plicním karcinomem jsou jednotlivé parametry TNM klasifikace podle UICC (1,2). Ukazatel T má pro chirurga zásadní význam z hlediska lokální operability, pouze kompletní resekce dává šanci na vyléčení (3). Pokud je prokázána vzdálená metastáza (M<sub>1</sub>), nemá operace až na ojedinělé výjimky smysl. Pro plicní karcinom je však charakteristická preference lymfogenního metastazování, které má do určité míry lokální charakter. Správné určení parametru N má tedy zásadní význam, protože maligní diseminace do jednotlivých etáží lymfatického systému plic snižuje pravděpodobnost pětiletého přežití řádově o desítky procent. Na většině pneumologických pracovištích je předoperační průkaz lymfogenního metastazování karcinomu plic založen na CT (4). Pokud je na CT scanu popsána uzlina větší než 10 mm, je vhodné invazivní vyšetření -mediastinoskopie či torakoskopie, jejich alternativou se v poslední době stává PET scan (5,6). Všechny tyto metody mají svá určitá úskalí, ale jejich kombinací lze dosáhnout

60 - 90 % spolehlivosti předoperační diagnózy.

Definitivní zhodnocení stavu postižení lymfatických uzlin jak samotné plíce, tak plicního hilu i mediastina poskytuje až samotná operace a histopatologický nálezn v odstraněných uzlinách (7). Názory na rozsah disekce uzlin mediastina se liší v naší literatuře i ve sděleních z renomovaných pracovištích, která se touto problematikou zabývají (8). Některé kliniky považují za dostatečné odstranění zvětšených či klinicky suspektních uzlin, řádově výš je princip disekce spádových uzlin (každý plicní segment má určitou predilekční cestu metastazování). Bohužel víme, že přibližně 20-25 % nádorů diseminuje mimo svůj přirozený spád (9). Proto se většina pracovištích v současnosti kloní k systematické disekci jednotlivých skupin uzlin plíce a stejné strany mediastina nebo k lymfadenektomiím en bloc, někdy rozšířené i na opačnou stranu mediastina (10). Operace, při které nebyly odstraněny všechny uzliny plíce a přilehlé strany mediastina, je některými autory považována za paliativní. Kritici lymfadenektomií poukazují na delší operační čas, rizika rozsáhlejšího výkonu a také na snížení

lokální onkorezistence po lymfadenektomii, přičemž jednoznačný vliv na prodloužení přežití ani po superradikálních výkonech na lymfatickém systému nebyl prokázán.

V kontrastu s tímto extenzivním zásahem do lymfatického systému plic je metoda biopsie sentinelové uzliny. Princip sentinelové uzliny byl poprvé popsán Cabanem v roce 1977 u karcinomu penisu (11). Autor předpokládá, že metastazování lymfatickou cestou se děje po jednotlivých krocích, definuje sentinelovou uzlinu jako první drenážní filtr, který je schopen zadržet a uchovat buňky metastazující nádorové populace. Pokud je tato uzlina negativní, predikuje to analogicky negativitu dalších etází lymfatických uzlin ve spádu. K vyhledání sentinelové uzliny použil lymfangiografii. Identifikaci sentinelové uzliny dle přirozené anatomické drenážní oblasti zmiňuje T. Naruke. Na svém souboru 1815 pacientů provedl detailní rozbor uzlin odebraných při resekci pro plicní karcinom a popsal typické cesty lymfogenního metastazování z jednotlivých plicních laloků. Sentinelovou uzlinu tedy definuje více-méně statisticky (12). Kvalitativní posun u této metody znamenala možnost označení resp. nabarvení sentinelové uzliny intra vitam lymfophilním barvivem, např. patentní modří (Patentblau, Patent blue-dye). Při aplikaci tohoto barviva do bezprostředního okolí tumoru dojde k jeho vychytání a odvedení lymfatickou cestou do příslušného lymfatického povodí, první uzlina na cestě této drenáže je tedy sentinelová. Možnost využití principu vychytání cizorodého a lymfophilního barviva intra vitam, tedy ještě před započítáním resekce, navíc dává i možnost průkazu diskontinuálních metastáz. Plic má poměrně konstantně utvářený lymfatický systém, který drénuje lymfu cestou subpleurální sítě a peribronchovaskulární pleteně do hilových uzlin a odtud centripetálně do mediastinálních uzlin směrem k oběma venózním úhlům. Každý plicní segment má predilekční cestu lymfatické drenáže, avšak lymfatickým mapováním se prokázalo, že až v 30 % případů existují lymfatické zkratky mezi periferními lymfatickým řečištěm a lymfatickými strukturami v mediastinu, nad klíčkem, v retroperitoneu a v hrudní stěně. Lymfa i nádorové metastázy mohou také obejít bližší uzlinu v typickém spádu intranodálními či extranodálními zkraty a to tehdy, je-li uzlina vyřazena ze své funkce např. zánětem či fibrózou a metastázy se pak manifestují až v další funkční uzlině. Barvivo je stejně jako lymfa schopno obejít tuto překážku a tuto uzlinu nabarvit (9). Tyto diskontinuální metastázy lze tímto způsobem v mediastinu identifikovat. Samozřejmě, biopsie sentinelové uzliny postrádá smysl při klinicky zjevném postižení uzlin, při maligní lymfadenopatii ověřené biopsií předoperačně a při prokázaném vzdáleném metastazování. Metodu biopsie sentinelové uzliny zavedl do klinické praxe Morton v roce 1992 ve stadiu maligního melanomu (13). První reference o jejím využití u karcinomu plic je z roku 1999 (14). Přesnost metody lze ještě zvýšit pomocí dynamické lymfoscintigrafie sirmatým koloidem značeným techniciem, která pomůže určit, kde hledat sentinelovou uzlinu peroperačně gama-sondou. U plicního karcinomu je však problematická cílená aplikace pertechnátu, která musí proběhnout v dostatečném odstupu před samotnou resekci (15). V naší republice je biopsie sentinelové uzliny používána ve stadiu maligního melanomu a karcinomu prsu, o použití u karcinomu plic není v našem písemnictví do současnosti zmínka (16,17).

## Materiál a metodika

Sentinelovou uzlinu jsme se pokusili vyhledat u 16 nemocných, operovaných na naší klinice od června 1999 do června 2000 pro nemalobuněčný plicní karcinom ve stadiu I event. II TNM klasifikace ( $T_{1-2} N_{0-1} M_0$ ). Jednalo se o 13 mužů a 5 žen průměrného věku 61,7 let. V 10 případech byl diagnostikován spinocelulární karcinom, 5x adenokarcinom a jedenkrát velkobuněčný karcinom. Parametr T byl předoperačně stanoven jako  $T_1$  ve 4 případech a jako  $T_2$  ve 12 případech, definitivní cT bylo ve shodě. Postižení lymfatických uzlin bylo předope-

račně vyhodnoceno pomocí CT jako  $N_0$  v 9 případech a jako  $N_1$  v 5 případech, rozdíly s definitivním nálezem (pN) budou diskutovány.

Operačním přístupem byla standardní posterolaterální torakotomie pátým mezižebřím. Po dokončení torakotomie byla do bezprostředního okolí tumoru i přímo do tumoru injektována patentní modř (Patentblau® firmy Byk-Gulden), v množství 4 ml. Odstup několika desítek minut byl dostatečný k tomu, aby se nabarvily lymfatické cévy drénující nádor včetně lymfatických uzlin. Uzlina, která se nabarvila nejdříve, případně uzlina, která byla při další preparaci v plicním parenchymu nalezena nabarvená blíže tumoru, byla označena jako sentinelová a peroperačně vyšetřena histologicky (Obr. 1,2). Poté byla provedena resekce plice včetně systematického samplingu uzlin plice a přilehlé strany mediastina, uzliny byly označeny dle schématu podle Mountain (1) a včetně sentinelové definitivně zpracovány patologem.

## Výsledky

U 16 nemocných se nám sentinelovou uzlinu podařilo nalézt ve 13 případech. 8x byla negativní a také uzliny plice, plicního hilu a mediastina byly nepostiženy (vždy minimálně 6 skupin uzlin). 5x byla uzlina pozitivní, 3x se jednalo o intralobární uzlinu příslušného plicního laloku, z těchto 3 případů jsme 2x našli mnohočetné metastatické postižení stejnostranných hilových a mediastinálních uzlin ( $N_2$ ) a jedenkrát byly všechny uzliny vyšších etází negativní. V dalším případě byla pozitivní sentinelová uzlina uložena v interlobiu, uzliny nižších i vyšších etází byly negativní. V posledním případě jsme našli pozitivní sentinelovou uzlinu při karcinomu horního laloku pravé plice paratracheálně vpravo ( $N_3$ ), zbylé uzliny plice a mediastina byly negativní, jednalo se tedy o solitární „skip“ metastázu. Celkem 3x byl tedy rozpor mezi předoperačním CT vyšetřením a definitivním nálezem maligního postižení mediastinálních uzlin ( $N_3$ ). Průběh operace samotná biopsie sentinelové uzliny zásadně neovlivnila, zdržení lze kvantifikovat řádově na minuty, čas nutný k nabarvení uzliny lze věnovat přípravě resekce samozřejmě mimo průběh lymfatických cest. V lékopise jsou udávány alergické reakce na barvivo vzhledem k stigmatizaci populace běžně přítomnými aniliny. Jsou různého stupně až po anafylaxii, samu jsme se s nimi nesetkali.

## Diskuze

Biopsie sentinelové uzliny je perspektivní metoda, v chirurgii plicní rakoviny nová a ne zcela vyzkoušená. Není zatím standardní procedurou na žádném pneumochirurgickém pracovišti a to z toho důvodu, že její spolehlivost zatím nebyla prokázána na dostatečně velkých souborech. Pokud by se potvrdily předpoklady, že negativita sentinelové uzliny je dostatečně spolehlivým ukazatelem předpovídajícím stav postižení, resp. negativitu všech dalších lymfatických uzlin, ušetřilo by to nemocné zbytečného zásahu na lymfatickém systému plice a mezihrudí se všemi popisovanými komplikacemi. Diskuzi zasluží spolehlivost metod sloužících k identifikaci sentinelové uzliny. Barvení patentní modří se zdá dostatečně přesně, optimistické jsou i literární zmínky o vyhledávání sentinelové uzliny scintigraficky (13,14,15), nicméně těžkosti spojené s cílenou aplikací koloidu značeného techniciem v dostatečném odstupu před operací tuto metodu v plicní onkologii diskvalifikují. Jiný přístup k teorii sentinelové uzliny představuje práce T. Narukeho, který pro každou lokalizaci primárního nádoru určuje na svém obrovském souboru pacientů s lymfadenektomií možné lokalizace sentinelové uzliny. Tento princip uplatňuje při videoasistovaných operacích menších periferních tumorů. Riziko tohoto anatomického principu vyhledávání sentinelové uzliny minimalizuje odběrem jedné či více uzlin v dalších etážích s nejpravděpodobnější lokalizací metastázy. Jde vlastně o minimalizovanou blokovou disekci. Sentinelová uzlina sice není označena, ale nachází se s vyso-

**Obr. 1** –  
Plicní nádor  
nabarvený  
patentní  
modří



**Obr. 2** –  
Nabarvená  
sentinelová  
uzlina  
v interlobiu



kou pravděpodobnosti v této statisticky definované části regionálního lymfatického povodí dané plíce (12). Další spornou otázkou je otázka možné chyby peroperačního vyšetření uzliny na kryostatu, je to dáno tím, že z každé uzliny jsou standardně vyšetřovány pouze 3 řezy, malá metastáza nemusí být zachycena (18). Identifikace sentinelové uzliny má proto i ten význam že umožňuje její důkladnější a přesnější definitivní vyšetření např. na mikrometastázy resp. struktury cytoskeletu epitelálních buněk (19,20).

## Závěr

Identifikace sentinelové uzliny patentní modří je poměrně jednoduchý způsob, který může ve většině případů odhalit místo nejpravděpodobnější lymfatické metastázy. Vyčerpávající histopatologické vyšetření této uzliny může odkrýt maligní změny, které by mohly zůstat při klasickém vyšetření neznámé. Okolnost, zda může negativita sentinelové uzliny limitovat nutnost a rozsah mediastinální lymfadenektomie, bude vhodné prověřit na větších souborech.

**Podpořeno granty MŠMT J 14/98 15110001 a LF UP Olomouc 13101103/2000**

## Literatura:

1. Mountain C. F.: Current recommendations for lung cancer staging and regional lymph node classification. News from ESTS 1999,4,5-13
2. Naruke T., Goya T., Tsuchiya R., Suemasu K.: Prognosis and survival in resected lung cancer based on the new international staging system. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 96,1988, 440-7
3. Paľko P., Schützner J., Kabát J.: Operační léčba nemalobuněčného bronchogenního karcinomu. Prakt. Lék. 1994,3,177-178
4. Heřman M., Kolek V.: Možnosti výpočetní tomografie s vysokou rozlišovací schopností v diagnostice plicních onemocnění. Klinické aplikace. Čs. Radiol. 46,1992,204-9
5. Lowe V. J., Naunheim K.: Current role of positron emission tomography in thoracic oncology. Thorax 1998, 8, 703-12
6. Ginsberg R. J.: Evaluation of the mediastinum by invasive techniques. Surg. Clin. of North Amer. 1987, 5,1025-35
7. Graham A. N. J., Chan K. J., Pastorin U., Goldstraw P.: Systematic nodal dissection in the intrathoracic staging of patients with non-small cell lung cancer. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 117,1999,246-251
8. Izbicki J. R., Passlick B., Pantel K., Pichelmeier U., Hosch S. B., Karg O., Thetter O.: Effectiveness of radical systematic lymphadenectomy in patients with resectable non-small cell lung cancer: Results of a prospective randomized trial. Ann. of Surg. 237,1998,134-44
9. Tateishi M., Fukuyama Y., Hamatake M.: Skip mediastinal lymph node metastasis in NSCLC. J.Surg. Oncol. 59,1995,251-54
10. Klein J., Král V., Neoral Č., Bohanes T., Aujeský R., Kolek V., Grygárková Y., Heřman M.: Lymphadenectomy as a part of resection for non-small cell lung carcinoma. Biomed. Papers 143,2000,88
11. Cabanas R.: An approach for the treatment of penile carcinoma. Cancer 39,1977,456-66
12. Naruke T., Tsuchiya R., Kondo H., Nakayama H., Asamura H.: Lymph node sampling in lung cancer: how should it be done? Eur. J. Cardiothorac. Surg. 16,1999,17-24
13. Morton D. L., Wen D. R., Wong J. H.: Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. Arch. Surg. 127,1992,392-9
14. Little A. G., De Hoyos A., Kirgan D. M., Arcomano T. R., Murray K. D.: Intraoperative lymphatic mapping for NSCLC: the sentinel node technique. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 117,1999,220-4
15. Liptay M. J., Masters G. A., Winchester D. J., Edelman B. L., Garrido P. J., Hirschtritt T. R., Perlman R. M., Willard A. F.: Intraoperative radioactive sentinel lymph-node mapping in non-small cell lung cancer. Ann. Thorac. Surg. 70,2000,384-90
16. Fait V., Žaloudík J., Pacovský Z.: Mapování lymfatické uzliny a biopsie sentinelové uzliny – nový přístup k problematice lymfadenektomie. Rozhl. Chir. 74,1995,8,425-8
17. Fait V., Chrenko V., Žaloudík J.: Sentinelová lymfadenektomie u kožního maligního melanomu – krátkodobé výsledky a prognosticky význam. Rozhl. Chir. 77,1998,10,466-73
18. Theunissen P. M., Bollen E. M., Koudstaal J., Thunnissen F. B. M.: Intra-nodal and extranodal tumor growth in early metastasised NSCLC: problems in histological diagnosis. J. Clin. Pathol. 47,1997, 920-3
19. Passlick B., Izbicki J., Kubuscheck B., Thetter O., Pantel K.: Detection of disseminated lung cancer cells in lymph nodes: Impact on staging and prognosis. Ann. Thorac. Surg. 61,1996, 177-83
20. Klein J., Bohanes T., Tichý T., Král V., Kolek V., Řiháková P., Skarda J., Neoral Č., Aujeský R., Grygárková I.: Odhad metastatického potenciálu plicního karcinomu. Rozhl. Chir. 79,2000, 10,460-63.