

# SPOLEHLIVOST RADIONAVIGOVANÉ BIOPSIE SENTINELOVÝCH LYMFATICKÝCH UZLIN U PATIENTŮ S MALIGNÍM MELANOMEM – ZHODNOCENÍ KLINICKÝM SLEDOVÁNÍM

RELIABILITY OF THE RADIOGUIDED SENTINEL LYMPH NODE BIOPSY IN PATIENTS WITH MALIGNANT MELANOMA – A CLINICAL FOLLOW-UP

původní práce

Pavel Koranda<sup>1</sup>  
Petr Beneš<sup>2</sup>  
Martin Molitor<sup>3</sup>  
Ladislava Kučerová<sup>4</sup>  
Milan Dočkal<sup>1</sup>  
Jaroslav Hirňák<sup>3</sup>  
Miroslav Mysliveček<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinika nukleární medicíny LF UP a FN, Olomouc

<sup>2</sup>Onkologická klinika LF UP a FN, Olomouc

<sup>3</sup>Oddělení plastické a estetické chirurgie LF UP a FN, Olomouc

<sup>4</sup>Ústav patologie LF UP a FN, Olomouc

Přijato: 25. 5. 2010.

## Korespondenční adresa:

MUDr. Pavel Koranda, Ph.D.  
Klinika nukleární medicíny FN a LF UP  
I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc  
e-mail: koranda@fnol.cz

## SOUHRN

**Koranda P, Beneš P, Dočkal M, Molitor M, Hirňák J, Mysliveček M. Spolehlivost radionavigované biopsie sentinelových lymfatických uzlin u pacientů s maligním melanomem – zhodnocení klinickým sledováním**

**Cíl.** Posoudit spolehlivost detekce lymfatických metastáz biopsií sentinelových lymfatických uzlin (BSLU) u pacientů s maligním melanomem (MM) pomocí následného klinického sledování.

**Materiál a metoda.** BSLU byla provedena celkem u 167 pacientů s MM. Lokalizace MM: 91 trup, 66 končetiny, 10 hlava a krk. pT stadium: 4 pTiS, 48 pT1, 66 pT2, 32 pT3, 17 pT4. Střední doba klinického sledování dosáhla v době vyhodnocení studie 2,7 roku (0,6–5,8, medián 2,5). U všech pacientů bylo intrakutánně aplikováno 50 MBq <sup>99m</sup>Tc-nanokoloidu rozděleně do menších porcí při celkovém objemu 0,5 ml. Lymfoscintigrafie sestávala z dynamické fáze, časných a pozdních statických scintigramů. Akvizice scintigramů byla provedena na dvouhlavové scintilační kameře s HR kolimátory. Radionavigovaná BSLU byla zahajována 2–5 hodin po scintigrafii.

**Výsledky.** Sentinelové lymfatické uzliny byly nalezeny u všech 167 pacientů. U dvou pacientů se vyskytly lokální recidivy s lymfatickým metastazováním, u nich nebylo možno určit, zda šlo o metastázy primárního tumoru, nebo o metastázy vzniklé z lokální reci-

## SUMMARY

**Koranda P, Beneš P, Dočkal M, Molitor M, Hirňák J, Mysliveček M. Reliability of the radioguided sentinel lymph node biopsy in patients with malignant melanoma – a clinical follow-up**

**Aim.** To evaluate the reliability of detection of lymph node metastases using sentinel lymph node biopsy (SLNB) in patients with malignant melanoma by means of a clinical follow-up.

**Methods.** 167 consecutive patients with malignant melanoma MM underwent lymphoscintigraphy and radioguided SLNB and subsequently were followed at the Dept. of Oncology. Localization of MM: 91 trunk, 66 extremities, 10 head and neck. pT staging: 4 pTiS, 48 pT1, 65 pT2, 31 pT3, 17 pT4. The mean follow-up time: 2.7 years (0.6–5.8, median 2.5). In all patients 50 MBq of <sup>99m</sup>Tc-nanocolloid in 0.5 ml was injected intracutaneously in 6–8 small portions around the tumor. The scintigraphic procedure consists of a dynamic scintigraphy, early static scintigrams and delayed scans. All scans were performed using a dual-head gamma-camera equipped with HR collimator. Radioguided SLNB was started 2–5 hours after scintigraphy.

**Results.** SLNB detected sentinel lymph nodes (SLNs) in all patients. Local recurrences of the MM developed in 2 patients. It was not possible to decide if the lymph node metastases originated from primary tumor or recurrence, therefore a total of 165

divy. Spolehlivost BSLU byla proto hodnocena na souboru 165 pacientů. BSLU odhalila metastázy v sentinelových uzlinách u 25 osob (15 %). Během následného sledování byly zjištěny metastázy ve svodném lymfatickém povodí u 1 dalšího nemocného (senzitivita BSLU 96,2%, negativní prediktivní hodnota 99,2%). Výskyt lymfatických metastáz dle pT: u jednoho ze 48 pT1 pacientů, šest z 65 pT2, osm z 31 pT3, jedenáct ze 17 pT4. Hematogenní rozsev bez klinických známek postižení lymfatických uzlin byl zjištěn u tří pacientů.

**Závěr.** Radionavigovaná BSLU detekuje lymfatické metastázy u pacientů s maligním melanomem s vysokou senzitivitou, což je velmi důležité pro včasné zahájení terapie.

**Klíčová slova:** maligní melanom, scintigrafie,  $^{99m}\text{Tc}$ -nanokoloid, biopsie sentinelových lymfatických uzlin.

patients were studied. Histological examination of excised SLNs detected MM metastases in 25 (15%) patients. Additional metastases in adjacent lymphatic basin were revealed during the subsequent clinical follow-up in 1 patient (sensitivity of SLNB 96.2%, the negative predictive value being 99.2%). Haematogenous dissemination of MM was detected in 3 patients.

**Conclusion.** Radioguided SLNB is a reliable procedure even though clinical assessment during the follow-up is applied as a reference parameter. The sensitivity of SLNB detecting lymphatic metastases is high, which is extremely important for early treatment initiation.

**Key words:** malignant melanoma, scintigraphy, Tc-99m-nanocolloid, sentinel lymph node biopsy.

## ÚVOD

U pacientů s invazivním maligním melanomem je reálné riziko metastatického postižení svodných lymfatických uzlin. Stav lymfatických uzlin je přítom spolu s charakteristikou primárního tumoru nejvýznamnějším prognostickým faktorem (1). K přesnému stážování pacientů s maligním melanomem slouží biopsie sentinelových lymfatických uzlin (BSLU). Její výhodou je jen minimální invazivita.

BSLU je podle současných doporučení indikována u pacientů s maligním melanomem T1b-T4b, u nichž nejsou zřejmé metastázy v lymfatických uzlinách a nemají ani známky svědčící pro přítomnost vzdálených metastáz (2).

V současné době je sentinelová lymfatická uzlina charakterizována jako „uzlina, do které přímo ústí lymfatická céva začínající v tumoru“ (2). Na rozdíl od původní definice, která sentinelovou lymfatickou uzlinu popisovala jako „první uzlinu, do které ústí lymfatická drenáž z tumoru“ (3), nová definice více zohledňuje známou skutečnost, že jeden tumor může mít více sentinelových uzlin.

U pacientů s maligním melanomem lze nejlépe lokalizovat sentinelové lymfatické uzliny použitím lymfoscintigrafie skládající se z časné dynamické studie a z následné série statických scintigramů. Dynamická scintigrafie a statické scintigramy v časné fázi umožňují sledovat průtok radiofarmaka lymfatickým řečištěm a přesně identifikovat lymfatické uzliny, do kterých ústí lymfatické cévy odvádějící lymfu z tumoru. Takto lze přesně odlišit sentinelové lymfatické uzliny a případně zobrazené lymfatické uzliny vyššího řádu. Pozdní statické scintigramy pak umožní detekci v sentinelových uzlinách i v dalších svodných povodích s chabým lymfatickým odtokem.

Cílem naší práce bylo posoudit spolehlivost detekce lymfatických metastáz pomocí BSLU, která navazuje na lymfoscintigrafii provedenou výše popsáním způsobem. Východiskem pro toto hodnocení bylo následné klinické sledování pacientů na onkologickém pracovišti. Bylo zjišťováno, zda se při tomto

sledování neobjeví metastázy v lymfatických uzlinách i u pacientů, u nichž BSLU neprokázala metastatický proces v sentinelových lymfatických uzlinách.

## MATERIÁL A METODA

Radionavigovaná BSLU byla provedena celkem u 167 pacientů s maligním melanomem. Maligní melanomy byly lokalizovány v 91 případech na trupu, 66× na končetinách a 10× na hlavě a krku. Primární tumory byly v době stanovení diagnózy ve stadiích: 4 pTiS, 48 pT1, 66 pT2, 32 pT3 a 17 pT4. Poměrně významný podíl pacientů ve stadiu pTiS a pT1, u nichž byla provedena BSLU, byl důsledkem toho, že BSLU se většinou prováděla současně s excizí primárního ložiska a přesné histologické pT stadium bylo stanoveno až současně s vyšetřením sentinelové uzliny.

Střední doba klinického sledování pacientů dosáhla v době vyhodnocení studie 2,7 roku (0,6–5,8, medián 2,5).

U všech pacientů bylo intrakutánně injikováno 50 MBq  $^{99m}\text{Tc}$ -nanokoloidu albuminu rozděleně do 6–8 menších porcí při celkovém objemu 0,5 ml. Radiofarmakum bylo aplikováno do těsné blízkosti tumoru nebo jizvy po předchozí diagnostické excizi névu. Použity byly nanokoloidy, jejichž částice jsou menší než 80 nm (Nanocoll, GE Healthcare S.r.l, Miláno, Itálie a Nanoalbumon, Medi-Radiopharma Ltd, Érd, Maďarsko).

Akvizice scintigramů byla provedena na dvouhlavové scintilační kameře Apex Helix (Elscint, Haifa, Izrael) vybavené HR kolimátory. Scintigrafie se skládala z dynamické fáze, časných a pozdních statických scintigramů.

Úvodní pětiminutová dynamická fáze vyšetření sestávala ze série desetivteřinových scintigramů zaznamenaných v přední i zadní projekci v matici 128 × 128, pouze u melanomových lézí na hlavě v blízkosti uší byl zvolen záznam

v bočné projekci. Záznam dvouhlavovou kamerou současně v zadní a přední projekci byl zvláště přínosný v případech, kdy léze byla lokalizována na dorzální straně těla a docházelo k odtoku lymfy do svodných uzlin, které jsou obvykle lokalizovány na přední straně těla (třísla, axilly). Časné statické scintigramy v předních, zadních a bočných projekcích byly nahrány během úvodních 40 minut vyšetření v matici 256 × 256 s dobou akvizice 100 s. Pozdní statické scintigramy byly zaznamenány 90 minut po aplikaci radiofarmaka obdobně jako scintigramy časné.

Na závěr scintigrafického vyšetření byla poloha sentinelových lymfatických uzlin zakreslena na pokožku pacientů v přední a bočné projekci.

BSLU byla zahajována za 1–5 hodin po scintigrafii, při operaci byly sentinelové uzliny detekovány pomocí sondy pro radionavigovanou chirurgii Europrobe (Eurorad, Strassburg, Francie).

Nalezené sentinelové lymfatické uzliny byly pečlivě vyšetřeny pomocí větší série řezů. Metastatické okrsky byly detekovány jak s použitím klasického hematoxylin-eosin barvení, tak i pomocí imunohistochemických postupů.

## VÝSLEDKY

Sentinelové lymfatické uzliny byly peroperačně nalezeny u všech 167 pacientů. Úspěšnost biopsie sentinelových lymfatických uzlin tedy byla v našem souboru 100%.

Během následného sledování se u dvou pacientů se vyskytly lokální recidivy primárního tumoru. V obou případech se sice objevily i lymfatické metastázy, avšak v těchto případech nebylo možné určit, zda šlo o metastázy primárního tumoru, nebo o metastázy vzniklé až z lokální recidivy. Za této situace nebylo možno posoudit, zda BSLU byla v této situaci skutečně falešně negativní, a proto tito dva pacienti nebyli zahrnuti do souboru sloužícího ke stanovení senzitivity BSLU. Hodnoceno bylo tedy celkem 165 pacientů.

V extirpovaných sentinelových lymfatických uzlinách byly nalezeny metastázy u 25 pacientů, tj. u 15 % z vyšetřených osob. Četnost lymfatických metastáz v závislosti na pT stadiu tumorů byla následující – metastatický proces se vyskytl u jednoho ze 48 pacientů s pT1 stadiem primárního tumoru, u šesti z 65 pacientů se stadiem pT2, u osmi z 31 pacientů se stadiem pT3 a u jedenácti ze 17 pacientů se stadiem pT4. Jediný pacient s metastázou v sentinelové uzlině při maligním melanomu pT1 vykazoval exulceraci léze, což odpovídá stadiu pT1b, které je v současné době považováno za správnou indikaci BSLU. U žádného z pacientů s maligním melanomem pT1a nebyl zjištěn metastatický proces.

Během následného sledování byly detekovány metastázy ve svodném lymfatickém povodí u jednoho dalšího pacienta s lokalizací primárního tumoru na patě dolní končetiny. BSLU byla tedy průkazně falešně negativní u jednoho z 26 nemocných. Za těchto okolností bylo v našem souboru dosaženo senzitivity detekce metastatického procesu v lymfatických uzlinách pomocí radionavigované BSLU 96,2 %, při negativní prediktivní hodnotě 99,2 % a diagnostické přesnosti 99,4 %.

Hematogenní rozsev bez klinických známek postižení lymfatických uzlin byl zjištěn u tří pacientů.

## DISKUSE

### Úspěšnost detekce sentinelových lymfatických uzlin radionavigovanou biopsií

V našem souboru jsme prokázali, že při použití nanokoloidů s velikostí části menší než 80 nm a při použití jednodenního protokolu BSLU lze detekovat sentinelové lymfatické uzliny u všech pacientů s maligními melanomy.

Objektivním fyziologickým předpokladem pro takto vysokou úspěšnost je skutečnost, že radiofarmakum je v případě intradermální injekce aplikováno do tkáně s poměrně bohatou lymfatickou drenáží. Podíl radiofarmaka odtékajícího z místa aplikace je v tomto případě vyšší, než je tomu u jiných tkání (např. z prsu).

Za subjektivní faktor zabezpečující vysokou úspěšnost detekce sentinelových uzlin při BSLU považujeme takový způsob podání radiofarmaka, který zabezpečí, že v sentinelové uzlině je během operace dostatečně vysoká radioaktivita. V našem případě jsme užili nanokoloidy, jejichž velikost je při dolní mezi doporučeného velikostního rozmezí, protože je známo, že při použití nanokoloidů menší velikosti se zrychluje odtok radiofarmaka, a přitom se zvyšuje i podíl nanokoloidů z místa aplikace odtékající. Rychlý a intenzivní odtok radiofarmak je důležitý zvláště při zvoleném jednodenním protokolu, kdy se lymfoscintigrafie i operace někdy provádějí v těsné časové návaznosti. Za této situace je interval pro případnou další aplikaci radiofarmaka zkrácen. Aplikovaná aktivita 50 MBq <sup>99m</sup>Tc-nanokoloidu je při horní mezi, která zabezpečí, že radiační zátěž členů operačního týmu se nepřiblíží k povolenému limitu 1 mSv/rok.

Podobné vysoké hodnoty úspěšné detekce sentinelových uzlin vykazují i studie z evropských renomovaných pracovišť (studie SOLISM-IMI 99,3 %) (4). Poněkud horších výsledků bylo dosaženo v multicentrické studii MSLT-I, kdy bylo dosaženo úspěšnosti detekce pouze 95,3 % (5). Lze předpokládat, že příčinou nenalezení sentinelové uzliny je nedostatečná aktivita radiofarmaka v sentinelové uzlině při operaci. Jednou z příčin nižší aktivity ve svodné lymfatické uzlině je použití nanokoloidů větší velikosti, jejichž odtok z místa aplikace je chabější (6). Druhým významným faktorem ovlivňujícím aktivitu v lymfatické uzlině je časový odstup mezi aplikací radiofarmaka a biopsií. Oba faktory se ve studii MSLT-I projeví. Řada pracovišť zapojených do této studie je z USA, kde nejsou registrována radiofarmaka používaná v Evropě, a k vyšetření se používá filtrovaný <sup>99m</sup>Tc-S-koloid, jehož částice mohou být relativně větší velikosti. Při použití 220 nm filtru je velikost většiny částic v rozmezí od 50 do 200 nm (7). Část pracovišť prováděla operaci v delším odstupu, kdy se aktivita radiofarmaka v sentinelové uzlině snižuje v důsledku fyzikální přeměny radionuklidu.

### Spolehlivost biopsie sentinelových lymfatických uzlin při průkazu metastatického postižení lymfatických uzlin

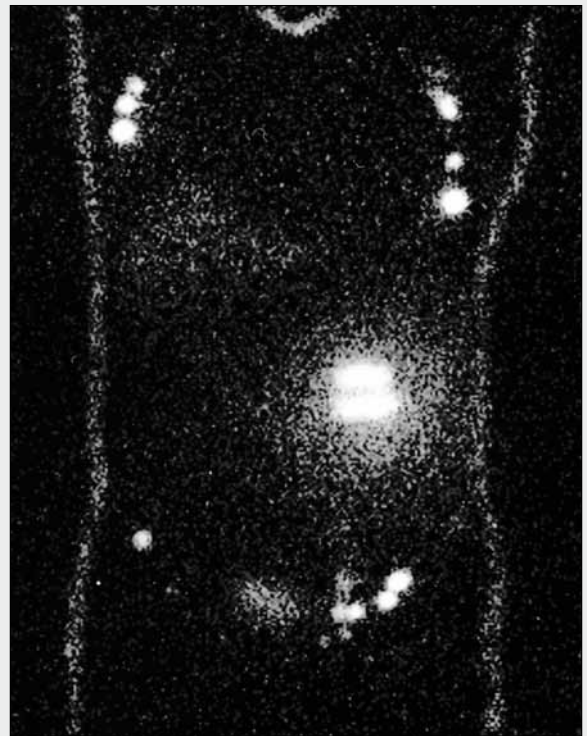
V našem souboru jsme prokázali, že biopsie sentinelových lymfatických uzlin při průkazu metastatického postižení lymfatických uzlin je velmi spolehlivým vyšetřením. V našem pří-



▲ Obr. 1A

Obr. 1. Pacient s maligním melanomem v lumbální krajině paramediálně vlevo, lymfoscintigrafie prokazuje přítomnost sentinelových uzlin ve všech 4 hlavních svodných lymfatických povodích na trupu. A – časné statické scintigramy v zadní a přední projekci zobrazují lymfatický odtok do lymfatických uzlin v obou podpažích a levém třísele; B – pozdní scintigram v přední projekci zobrazuje navíc sentinelovou uzlinu v pravém třísele

Fig. 1. Patient with malignant melanoma in the left lumbar region – lymphoscintigraphy depicts sentinel nodes in the all main lymphatic basins on the trunk. A – posterior and anterior scintigrams in the early phase display the lymphatic outflow into the both axillae and left groin; B – anterior scintigram in the late phase depicts sentinel lymph node in the right groin moreover



▲ Obr. 1B

padě byla dosažena senzitivita 96%, která odpovídá výsledku, který ve svém souboru pacientů dosáhl Chao et al. (8). Uvedená hodnota je však výrazně lepší než jsou úrovně senzitivity dosažené v ostatních velkých studiích, které zjistily následný výskyt uzlinového postižení po předchozí negativní biopsii sentinelových lymfatických uzlin v rozmezí od 14,4% do 21,0%, čemuž odpovídají hodnoty senzitivity 79–85,6% (9–12).

Metastázy ve svodném lymfatickém povodí se objevily pouze u jednoho pacienta s maligním melanomem na patě, u kterého bylo pečlivě histologické vyšetření sentinelové uzliny negativní.

Za příčinu řídky se vyskytující falešné negativity BSLU bývá obvykle považován stav úplného uzavření lymfatického řečiště metastázou. V této situaci se sentinelová uzlina s metastázou nemusí zobrazit, protože lymfatický odtok je odkloněn do kolaterálního řečiště, které ještě nemusí být postiženo metastatickým procesem.

V našem případě však uvažujeme i o možnosti vlivu variability lymfatické drenáže v klidu a při chůzi. Při vyšetření pacienta jsme sledovali obvyklou lymfatickou drenáž povrchovým lymfatickým řečištěm, avšak při chůzi může při zapojení svalové pumpy dojít ke zvýraznění odtoku lymfy hlubokým systémem. Mezi časnou a pozdní fází vyšetření byl sice pacient instruován, aby chodil, přesto mohl být odtok hlubokým lymfatickým řečištěm zobrazen nedostatečně.

Ve výše citovaných člancích hodnotících význam BSLU na velkých souborech pacientů (9–12) jsme zjistili, že autoři blíže neanalyzovali skupinu pacientů s rozvinutým metastatickým postižením lymfatických uzlin se zřetelem na případný současný výskyt lokálních recidiv. Pacienti s lokálními recidiva-

mi byli zahrnuti do hodnocených souborů, protože primárním cílem těchto studií bylo stanovení prognostického a terapeutického významu BSLU. Pro hodnocení senzitivity BSLU jako samotného vyšetření však toto uspořádání není vhodné, protože v tomto případě může s významnou pravděpodobností jít o metastatický proces vzniklý až později v důsledku perzistence tumoru v místě operace. V tomto případě tedy nelze přítomnost metastáz hodnotit jako průkazný projev falešné negativity vyšetření. Pokud bychom použili stejný způsob výpočtu senzitivity i v našem souboru, pak by po započtení dvou pacientů s lokální recidivou dosáhla senzitivita BSLU úrovně 89,3%. I tato hodnota je přesto nadprůměrná ve srovnání s většinou z významných publikovaných studií (9–12).

Je třeba však mít na zřeteli, že průměrná doba klinického sledování našich pacientů (31 měsíců) je při srovnání s uvedenými soubory (36–61 měsíců) kratší. K definitivnímu zhodnocení přesnosti námi použitého postupu naší práce bude vhodné zhodnotit náš soubor pacientů po dosažení doby průměrné doby sledování 5 let.

## ZÁVĚR

Radionavigovaná biopsie prováděná v jednodenním režimu po lymfoscintigrafii s použitím nanokoloidů s velikostí částic menších než 80 nm umožňuje detekovat sentinelové lymfatické uzliny prakticky u všech pacientů s maligními melanomy. Senzitivita detekce lymfatických metastáz touto metodou je velmi vysoká, což je důležité, protože jen přesné stanovení N stadia maligního onemocnění umožňuje včasné zahájení adekvátní léčby.

## LITERATURA

1. **Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, et al.** Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *J Clin Oncol* 2001; 19(16): 3622–3634.
2. **Chakera AH, Hesse B, Burak Z, et al.** EANM-EORTC general recommendations for sentinel node diagnostics in melanoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 36(10): 1713–1742.
3. **Morton DL, Wen DR, Wong JH, et al.** Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992; 127(4): 392–399.
4. **Rossi CR, De Salvo GL, Trifirò G, et al.** The impact of lymphoscintigraphy technique on the outcome of sentinel node biopsy in 1,313 patients with cutaneous melanoma: an Italian Multicentric Study (SOLISM-IMI). *J Nucl Med* 2006; 47(2): 234–241.
5. **Morton DL, Cochran AJ, Thompson JE, et al.** Sentinel node biopsy for early-stage melanoma: accuracy and morbidity in MSLT-I, an international multicenter trial. *Ann Surg* 2005; 242(3): 302–311.
6. **Núñez EG, Faintuch BL, Teodoro R, et al.** Influence of colloid particle profile on sentinel lymph node uptake. *Nucl Med Biol* 2009; 36(7): 741–747.
7. **Mariani G, Gipponi M, Moresco L, et al.** Radioguided sentinel lymph node biopsy in malignant cutaneous melanoma. *J Nucl Med* 2002; 43(6): 811–827.
8. **Chao C, Wong SL, Ross MI, et al.** Patterns of early recurrence after sentinel lymph node biopsy for melanoma. *Am J Surg* 2002; 184(6): 520–524, discussion 525.
9. **Testori A, De Salvo GL, Montesco MC, et al.** Clinical considerations on sentinel node biopsy in melanoma from an Italian multicentric study on 1,313 patients (SOLISM-IMI). *Ann Surg Oncol* 2009; 16(7): 2018–2027.
10. **Morton DL, Thompson JE, Cochran AJ, et al.** Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma. *N Engl J Med* 2006; 355(13): 1307–1317.
11. **Nowecki ZI, Rutkowski P, Nasierowska-Guttmejer A, Ruka W.** Survival analysis and clinicopathological factors associated with false-negative sentinel lymph node biopsy findings in patients with cutaneous melanoma. *Ann Surg Oncol* 2006; 13(12): 1655–1663.
12. **Cascinelli N, Bombardieri E, Bufalino R, et al.** Sentinel and nonsentinel node status in stage IB and II melanoma patients: two-step prognostic indicators of survival. *J Clin Oncol* 2006; 24(27): 4464–4471.