

Lymfadenektomie a detekce sentinelové uzliny u karcinomu žaludku

Čestmír Neoral

1. chirurgická klinika FN a LF UP Olomouc

Karcinom žaludku je závažné maligní onemocnění, v roce 2005 bylo v České republice postiženo tímto onemocněním 2 434 (48,7/100 tis.) mužů a 2 064 (39,4/100 tis.) žen, to je o 41 % u mužů a 50 % u žen více než v roce 1989 (1). Snahou lékařů je nabídnout pacientům optimální způsob léčby. Chirurgové si jsou vědomi, že jejich možnosti jsou vyčerpány, přesto radikální operační výkon stále představují jedinou možnost vyléčení. V poslední době se ve vztahu k této diagnóze diskutuje přínos vyšetření sentinelové uzliny a rozsah provedené lymfadenektomie, jako součásti operačního výkonu.

Klíčová slova: karcinom žaludku, sentinelová uzlina, lymfadenektomie.

Lymphadenectomy and sentinel node detection by gastric cancer

Gastric cancer is a major malignant disease; 2 434 (48,7/100 000) males and 2 064 (39,4/100 000) females were involved with the disease in the Czech Republic in 2005 (i. e. 41 % in males and 50 % in females more than in 1989) (1). Tendency of medical care is to offer an optimal method of treatment. Surgeons have realized that their chances are exhausted; nevertheless, radical surgery still represents the only way of complete cure. Recently, a benefit of examination of the sentinel lymph node and an extent of lymphadenectomy as a part of the procedure are discussed in relation to the diagnosis.

Key words: gastric cancer, sentinel lymph node, lymphadenectomy.

Onkologie 2009; 3(1): 36–38

Úvod

Komplexem opatření zahrnujícím nutriční, imunologickou a další předoperační přípravu spolu s moderně vedenou anestezií, per a pooperační péčí se podařilo výrazně zlepšit bezprostřední výsledky chirurgické léčby, což platí i pro karcinom žaludku. Možnosti chirurga a celého týmu jsou však tím téměř vyčerpány a dobrý výsledek operace samé je pouze nezbytným předpokladem ke sledování úspěchu léčby. Dlouhodobé výsledky, však nejsou optimální a technika operačního výkonu je již nemůže výrazněji ovlivnit. Ve snaze zlepšit tyto výsledky je preferována komplexní terapie na pokud možno centralizovaných pracovištích. V současné době se vkládá u karcinomu žaludku naděje do adjuvantní terapie. Jednou z nových oblastí našeho zájmu je zkoumání možností využití testování chemorezistence nádorových buněk pomocí MTT testu. U karcinomu žaludku je tento odběr proveden během operačního výkonu a pacienti mohou profitovat z jeho výsledku při následné adjuvantní chemoterapii.

Nejdůležitějším prognostickým faktorem u všech solidních tumorů je přítomnost či nepřítomnost diseminace tumorózních buněk. Pomineme-li vzdálené metastázy, jejichž průkaz znamená, že kurativní chirurgická intervence je zpravidla kontraindikována, rozhodujícím krité-

riem přežívání bývá postižení jednotlivých etází lymfatických uzlin.

Co to je sentinelová uzlina

Metoda umožňující poměrně přesné zjištění diseminace tumorózních buněk do uzlin. Princip biopsie sentinelové uzliny (SN) je již poměrně klasickou záležitostí, byl poprvé popsán Cabanensem v roce 1977 u karcinomu penisu (2). Autor definoval 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. Během dalšího vývoje byla metoda zavedena do rutinního používání při chirurgické léčbě karcinomu prsu a zhoubného melanomu s využitím detekce sentinelové uzliny barvením (patentní modří apod.) nebo koloidem, značkováním ^{99m}Tc , detekovaným následně pomocí scintilační sondy. U ostatních solidních tumorů nebyla dosud otázka přínosu této techniky dořešena. Teprve v posledních letech se objevují první reference využití této techniky u karcinomu plic (3, 4) a karcinomů GIT (5, 6, 7, 8, 9). Výsledky jsou slibné, ale dosud se jedná spíše o pilotní studie, ke zhodnocení přínosu této techniky bude nutný další, rozsáhlejší výzkum.

Metodika verifikace sentinelové uzliny

Vycházíme ze zkušeností našeho pracoviště podpořených grantovou studií. Sentinelová uzlina je znázorněna buď pomocí nabarvení lymfofilním barvivem, nebo kombinací lymfofilního barviva a radionuklidu.

1. K identifikaci SN barvivem používáme patentní modř (Patentblau® firmy Byk-Gulden) v množství 2 ml. Látka je aplikována submukózně do oblasti tumoru před odběrem uzliny či operací pomocí endoskopie. Po nabarvení je uzlina vyhledána a exstirpována.
2. Při identifikaci SN pomocí kombinace metod je aplikován ^{99m}Tc -nanokoloid o celkové aktivitě 50 Mbq v objemu 0,5–1 ml. Aplikace je opět submukózně do oblasti tumoru endoskopickou cestou 12–20 hod. před vlastním odběrem či operací při dodržení ustanovení vyhlášky SÚJB č. 184/1997 Sb. V průběhu první hodiny je pořízena série časných scintigramů (100 s aktivizační čas, matrice 256×256). Scintigrafie je ukončena pozdními statickými scintigramy za 2–3 hod. od aplikace (150 s aktivizační čas, matrice 256×256). Scintigramy, na nichž dochází k zobrazení sentinelové uzliny, slouží jako prostředek pro její předběžnou lokalizaci. Před vlastním operačním zákrokem následuje aplikace

barviva dle bodu 1. Kombinace obou metod by měla usnadnit vyhledání SN.

3. U karcinomu žaludku provedeme identifikaci zrakem, či v kombinaci s využitím scintilační sondy v úvodu operace. Odebrané uzliny jsou ihned odeslány k peroperačnímu vyšetření patologem. Při zjištění negativitě klasickou metodou vyšetření vždy následuje imunohistochemické vyšetření ke stanovení mikrometastáz (10, 11). Část pozitivních uzlin odesíláme k MTT testu. Následuje operace, jejíž rozsah se řídí lokalizací a rozsahem tumoru, včetně lymfadenektomie do rozsahu D2, výjimečně D3.
4. Radikálním operačním výkonem získané uzliny jsou podrobeny opět histopatologickému vyšetření a výsledky jsou porovnávány s původním vyšetřením sentinelové uzliny.

Lymfatická drenáž žaludku

Lymfa z bohaté sítě všech vrstev žaludku je primárně drénovaná do regionálních lymfatických uzlin. Z oblasti proximální části žaludku je lymfa drénována hlavně přes retroperitoneální parakardiální uzliny a lienální uzliny. Distální část žaludku je drénována přes lienální, retroduodenální uzliny a uzliny hepatoduodenálního ligamenta. Další drenáž lymfy pokračuje přes lymfatické uzliny v oblasti truncus coeliacus a odtud přes ductus thoracicus do horní duté žíly.

Z chirurgicko-anatomického úhlu pohledu je důležité rozdělení lymfatických uzlin do 3 funkčně svázaných kompartmentů (I–III). Lymfatické uzliny jsou podle Japonské asociace pro výzkum karcinomu žaludku číslovány a přiřazují se do těchto tří kompartmentů:

Kompartment I zahrnuje všechny perigastrické lymfatické uzliny (obrázek 1), dle Japonské asociace pro výzkum karcinomu žaludku jsou označeny čísla 1–6 (1 – parakardiálně vpravo, 2 – parakardiálně vlevo, 3 – z oblasti malé křiviny, 4a – z oblasti aa. gastricae breves, 4b – z oblasti a. gastroepiploica sinistra, 4d – z oblasti gastroepiploica dextra, 5 – uzliny kranálně od pyloru, 6 – uzliny kaudálně od pyloru).

Kompartment II zahrnuje lymfatické uzliny z horní poloviny pankreatu, podél a. lienalis, z oblasti hilu sleziny a z oblasti truncus coeliacus (obrázek 2), dle Japonské asociace pro výzkum karcinomu žaludku jsou označeny tyto uzliny čísla 7–11 (7 – uzliny z oblasti a. gastrica sinistra, 8 – uzliny z oblasti a. hepatica communis, 9 – uzliny z oblasti truncus coeliacus, 10 – z oblasti hilu sleziny, 11 – z oblasti a. lienalis).

Kompartment III zahrnuje uzliny retroperitoneální, retropankreatické, retroduodenální, hepato-

duodenální a v povodí a. v. mesenterica superior (obrázek 3), dle Japonské asociace pro výzkum karcinomu žaludku jsou označeny čísla 12–16 (12 – uzliny z oblasti hepatoduodenálního ligamenta, 13 – uzliny za hlavou pankreatu, 14 – uzliny v oblasti radixu mesenteria, 15 – uzliny z oblasti a. colica media, 16 – uzliny kolem aorta abdominalis).

Rozsah lymfadenektomie

D1 lymfadenektomie představuje disekci uzlin podél obou žaludečních křivin.

Pokud nejsou odstraněny tyto uzliny, resp. jsou-li odstraněny jen částečně, hovoříme o lymfadenektomii D0.

D2 lymfadenektomie znamená, že jsou odstraňovány uzliny I. i II. kompartmentu. Mimo perigastrických uzlin (kompartiment I) se odstraňuje také tuková tkáň s uzlinami při horní hraně pankreatu od ligamentum hepatoduodenale, přes oblast truncus coeliacus až do hilu sleziny podél a. lienalis (obrázek 4).

Jsou-li vypreparovány a odstraněny uzliny všech tří žaludečních kompartmentů, hovoříme o D3 lymfadenektomii. Tento extenzivní výkon na lymfatických uzlinách zahrnuje kromě obou výše uvedených oblastí i uzliny z oblasti jaterního hilu, uzliny retropankreatické a paraaortální.

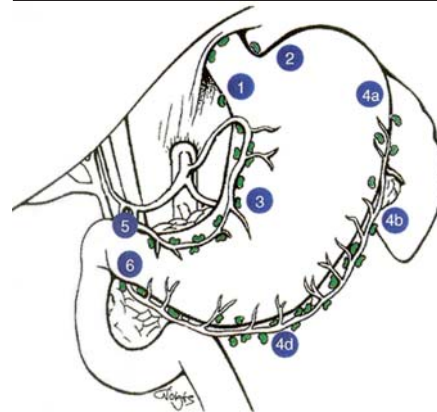
Kompletně provedená lymfadenektomie a pečlivé zpracování preparátu patologem s cílem nalezení a vyšetření co nejvyššího počtu lymfatických uzlin je zásadní pro co nejpřesnější odhad prognózy nemocného. Pro adekvátní staging by mělo být podle platného TNM systému odstraněno a vyšetřeno alespoň 15 lymfatických uzlin. Význam lymfadenektomie pro přesný staging onemocnění není v současné době zpochybňován, terapeutický efekt lymfadenektomie s přímým ovlivněním délky přežívání však je nadále považován za diskutabilní.

Diskuze

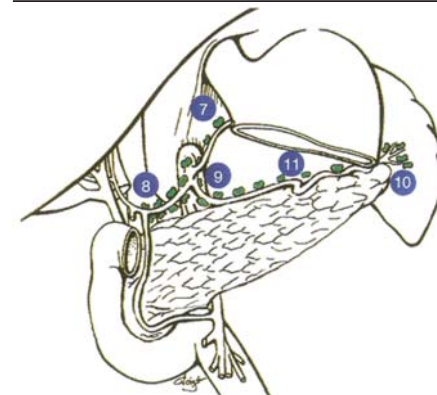
Nabízí se otázka, zda znalost parametru N má opravdu pouze prognostický charakter stran přežívání a pravděpodobnosti relapsu onemocnění (12), či naopak může být indikačním kritériem, a to jak pro komplexní vedení léčby, tak z pohledu chirurga pro rozsah lymfadenektomie jakožto výkonu s potenciálně kurativním efektem. Tato otázka nebyla dosud jednoznačně zodpovězena a představuje jeden z kardiálních současných problémů při léčbě solidních neoplazií.

Výše uvedená fakta se plně vztahují i na tumory horního GIT (13). Oproti určitým pochybnostem vůči přínosu rozšířené lymfadenektomie ke zlepšení přežívání pacientů s tumorem horního oddílu GIT stojí japonské studie, které

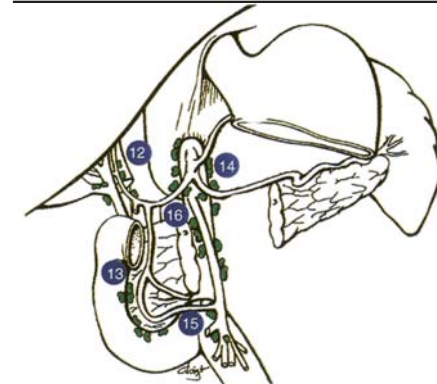
Obrázek 1. Kompartiment I



Obrázek 2. Kompartiment II



Obrázek 3. Kompartiment III



Obrázek 4. Pohled na operační stav po provedené D2 lymfadenektomii



zlepšené přežívání prokazují jak u karcinomu jícnu, tak zejména u karcinomu žaludku (14, 15). I tyto studie však zdůrazňují přínos D2 lymfadenektomie pouze u pacientů s pozitivitou N parametru, zatímco u N0 žádné zlepšení prognózy pozorováno nebylo (15). Jelikož rozšířená lymfadenektomie s sebou přináší některé nevýhody, spočívající zejména v prodloužení operační doby a i většího rizika výskytu komplikací, je nepochybné, že indikace takové lymfadenektomie musí být ve vztahu k benefitu výkonu pro pacienta pečlivě zvažována.

Diskuze o rozšířené lymfadenektomii byla vyvolána právě na základě lepších výsledků v japonských centrech ve srovnání s evropskými a americkými centry (16). Reference založené na retrospektivních pozorováních ukázala benefit v přežití u pacientů s rozšířenou lymfadenektomií, jak referoval Sasako (New York 2001). Prospektivní německá studie karcinomu žaludku hovoří pro benefit přežívání u pacientů, kteří podstoupili D2 lymfadenektomii ve srovnání s D1 disekcí. (17). Stejně tak to konstatuje Shiu (Yokohama 2005). Toto platí především u pacientů s N0 a N1 stavem lymfatických uzlin. Proti tomu stojí jiné reference, například z Kapského města s D1 disekcí a s D2 disekcí, která nenašla rozdíl v přežívání za 3 roky. Rovněž ve zprávách z Hong Kongu nebyl prokázán lepší efekt přežití skupiny D3 s totální gastrektomií ve srovnání s D1 subtotální gastrektomií (Chung 2003). V německé studii, kde byl srovnáván benefit D2 lymfadenektomie s D1 disekcí v časných výsledcích nenašli rozdíl v přežití – Bunt a Hermans o tom referují v Berlíně (2004). Podobné výsledky byly publikovány ve studii z Velké Británie, kde bylo srovnáno 200 pacientů (18). Ve studii z MSKCC srovnáním za 10 let nebyl prokázán vzestup morbidity, mortality

a délky hospitalizace u pacientů s D2 a D1 lymfadenektomií. Jediný signifikantní rozdíl byl v délce pooperační drenáže.

Závěr

Na rozdíl od karcinomu prsu a maligního melanomu, kde je detekce sentinelové uzliny rutinní záležitostí, u karcinomu žaludku má stále charakter spíše experimentální. Je to dáno charakterem lymfatické drenáže, která je u ektodermálních orgánů relativně jednoduchá. U žaludku je mnohem složitější díky spojkám mezi lymfatickými cévami, poměrně častému výskytu malých uzlinových metastáz či mikrometastáz, ale také relativní četnosti popsaných skip metastáz.

Také z tohoto důvodu zatím není možné na základě vyšetření sentinelové uzliny při radikální resekci žaludku pro karcinom ustoupit od lymfadenektomie. V případě vyššího stadia onemocnění je indikována adjuvantní léčba, ze které pacienti profitují. Adjuvantní chemoterapie přitom zatím probíhá podle standardních protokolů, výsledky vyšetření chemorezistence respektive citlivosti na testovaná cytostatika mají zatím pouze experimentální charakter.

Literatura

1. Konečný M, Geryk E, Kubiček P, et al. Prevalence nádorů v České Republice, Brno 2008.
2. Cabanas R. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 1977; 39: 456–466.
3. Little AG, De Hoyos A, Kirgan DM, et al. Intraoperative lymphatic mapping for NSCLC: the sentinel node technique. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 117: 220–224.
4. Klein J, Bohanes T, Král V, et al. Technika biopsie sentinelové uzliny při resekci plic pro karcinom. *Klinická onkologie*, 2001; 14(5): 170–173.
5. Yoshimura M, Shiomiwa H, Umeda J, et al. Experience of gamma-detecting probe for the survey of sentinel node in gastrointestinal malignancies. *Kaku Igaku* 2001; 38(4): 351–354.

6. 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): 315–319.
7. 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): 755–758.
8. Hiratsuka M, Miyashiro I, Ishikawa O, et al. Application of sentinel node biopsy to gastric cancer surgery. *Surgery* 2001 Mar; 129(3): 335–340.
9. Šimša J, Leffler J, Hoch J, et al. Lymfadenektomie u karcinomu žaludku – současný stav, nové trendy a vlastní zkušenosti. *Rozhledy v chirurgii* 2003; 82(5): 278–284.
10. Karube T, Ochiashi T, Shimada H, et al. Detection of sentinel lymph nodes in gastric cancers based on immunohistochemical analysis of micrometastasis. *J. Surg. Oncol* 2004; 87(1): 32–38.
11. Matsumoto M, Natsugoe S, Ishigami S, et al. Rapid immunohistochemical detection of lymph node micrometastasis during operation for upper gastrointestinal carcinoma. *Br. J. Surg.*, 2003; 90(5): 563–566.
12. Gervasoni JE Jr, Taneja C, Chung MA, et al. Biologic and clinical significance of lymphadenectomy. *Surg Clin North Am* 2000 Dec; 80(6): 1631–1673.
13. Siwert JR, Sendler A. Potential a futility of sentinel node detection for gastric cancer. *Recent Results Cancer Res* 2000; 157: 259–269.
14. Kitagawa Y, Ando N, Ozawa S, et al. Appropriate extent of lymphadenectomy in esophageal cancer. *Nippon Geka Gakkai Zasshi* 2001 Jun; 102(6): 477–483.
15. Miwa K. Optimal nodal dissection for early gastric cancer. *Nippon Geka Gakkai Zasshi* 2001 Jun; 102(6): 484–489.
16. Noguchi Y, Imada T, Matsumoto A, et al. Radical surgery for gastric cancer. A review of the Japanese experience. *Cancer* 1989; 64: 2053–2062.
17. Siewert JR, Bottcher K, Roder JD, et al. Prognostic relevance of systematic lymph node dissection in gastric carcinoma. *Br J Surg* 1993; 80: 1015–1018.
18. Cuschieri A, Payers P, Fielding J, et al. Postoperative morbidity and mortality after D1 and D2 resections for gastric cancer: preliminary results of the MRC randomized controlled surgical trial. *Lancet* 1996; 347: 995–999.

doc. MUDr. Čestmír Neoral, CSc.

1. chirurgická klinika LF a FN UP
I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc
neoralc@fnol.cz