

Preoperatív limfoszcintigráfiával végrehajtott sentinel nyirokcsomó műtétek melanoma malignumban

Liszkay Gabriella,¹ Farkas Emil,² Péley Gábor,² Sinkovics István,³
Péter Ilona,⁴ Bánfalvi Teodóra,¹ Fejős Zsuzsanna,¹ Gilde Katalin¹

Országos Onkológiai Intézet

¹Bőrgyógyászati osztály, ²Sebészeti osztály, ³Nukleáris Medicina osztály,

⁴Diagnosztikai és Experimentális Daganatpatológiai Központ, Budapest

A vizsgálatok célja: A módszer bevezetése Magyarországon. *Vizsgálati módszerek:* 19 primer cutan közepes és magas rizikójú melanoma malignum miatt jelentkezett beteget vontunk be 1997 októberétől 1998 októberéig. A műtét napján a daganat köré izotóppal jelzett kolloidot adtunk intradermálisan, ami a nyirokelfolyás irányát mutatja, ill. tájékozódást ad a sentinel nyirokcsomó(k) lokalizációjáról is. A vizsgálat dinamikus, az izotóp beadása már a gamma-kamera alatt történt. Két órával az anyag injektálása után két irányból statikus felvételek készültek. Az opus során kézi detektor, gamma-próba segítségével történt az előzetesen patentkék festék tumor körüli befeccskendezésével vizualizált nyirokcsomók felkeresése. Ezzel egyidejűleg a primer melanoma széles excisióra került. Amennyiben az eltávolított nyirokcsomóból a hisztológiai vizsgálat metasztázist igazolt, második lépésként blokkdiszekció történt. *Eredmények:* A vizsgált 19 betegnél (lokalizáció: felső végtag: 2, alsó végtag: 9, akrális: 2, törzs: 6, tumorvastagság: vékonyabb, mint 1,5 mm: 6, 1,5–3 mm: 5, vastagabb, mint 3 mm: 8) két betegnél találtunk pozitív sentinel nyirokcsomót. Két esetben a beavatkozás sikertelen volt. *Következtetések:* A technikát biztonsággal alkalmazni tudjuk. A továbbiakban nagyobb beteganyagon prospektív randomizált vizsgálatokat tervezünk. *Magyar Onkológia* 44:141–143, 2000.

The authors present preliminary experience with preoperative sentinel lymph node biopsy carried out with lymphoscintigraphy in patients with malignant melanoma. *Patients and Method:* In the present study patients operated for primary cutaneous malignant melanoma of moderate and high severity were included. On the day of surgery isotope labelled colloid was injected intradermally around the tumor to indicate the lymphatics and to obtain basic information about the localization of the sentinel lymph node(s). During surgery the lymph node(s) previously visualized by the injection of patent-blue staining were detected with the aid of a gamma probe. Simultaneously, the excision of the primary tumor was extended. Histologically verified metastasis in the surgically removed lymph node(s) necessitated block dissection possibly within two weeks. *Results:* The distribution of patients (19) according to tumor localisation: 2 – upper extremities; 9 – lower extremities; 2 – sacral region; 6 – trunk. Tumor thickness ranged from <1.5 mm (6 patients) to 1.5–3 mm (5 patients) and to >3 mm (8 patients). In two cases the identification of the lymph node has failed. Positive sentinel lymph nodes were detected in two patients. It is noteworthy that with one patient the sentinel lymph node was not regional but intransit. This study was aimed at the development of a suitable method. Further on we wish to try it in prospective randomized studies. *Liszkay G, Farkas E, Péley G, Sinkovics I, Péter I, Bánfalvi T, Fejős Zs, Gilde K. Preoperative lymphoscintigraphy guided sentinel lymph node biopsy in malignant melanoma. Hungarian Oncology* 44:141–143, 2000.



Közlésre érkezett: 1999. április 19.

Elfogadva: 1999. május 12.

Levelezési cím: Dr. Liszkay Gabriella,

Országos Onkológiai Intézet Bőrgyógyászati Osztály, 1122. Budapest, Ráth György u. 7-9.

Bevezetés

A sentinel nyirokcsomó technika sebészi feltárást igénylő diagnosztikus módszer, melynek kidolgozása Morton nevéhez fűződik a 90-es évek elején melanoma malignumban (10,12,15,20). Az eljárás elmélete, hogy minden régióhoz tartozik egy ún. őrszem, sentinel nyirokcsomó, amely elsődlegesen felveszi a daganatsejteket (6,5,9,13,14). Ha ez az ún. őrszem nyirokcsomó nem tartalmaz metasztázist (6,5,9,13,14), akkor nagy valószínűséggel a régió többi nyirokcsomója sem.

A művelet során a tumor köré beadott patentkék v. izoszulfánkéék festék eljut a sentinel nyirokcsomóba, műtétkor hozzávetőleg 80%-ban azonosítható. A későbbiekben izotóptechnikát alkalmaztak, ahol műtét előtt izotóppal jelzett kolloid kerül beadásra a primer daganat mellé.

A mérést gamma-kamera segítségével végzik, feltárásnál pedig kézi detektorral lokalizálják az őrszem nyirokcsomót. Ezáltal a diagnosztikus biztonság 95-99%-ra növelhető.

Az eljárást melanoma malignum mellett egyéb, hámeredetű daganatoknál is sikerrel alkalmazzák (8,14).

Magyarországon elsőként patentkék festék felhasználásával Török és munkatársai végeztek sentinel nyirokcsomó-eltávolítást melanoma malignumban (21,22). Munkacsoportunk az Országos Onkológiai Intézetben elsőként végezte a beavatkozást preoperatív limfoszcintigráfia vezérléssel.

Anyag és módszer

Az Országos Onkológiai Intézet Bőrgyógyászati osztályán 1997 októberétől 1998 októberéig primer cutan, klinikailag 1,5 mm-nél vastagabbnak becsült, vagy regressziós jeleket mutató melanoma malignum miatt jelentkezett betegek közül 19-nél végeztük el a sentinel nyirokcsomó műtétet. A betegek a vizsgálathoz írásbeli beleegyezésüket adták. A 19-ből 8 férfi, 11 nő volt. A legfiatalabb 41, a legidősebb 77 éves. A primer tumor a felső végtagon helyezkedett el 2 esetben, az alsó végtagon 9 esetben, 2 volt akrális, 6 pedig törzsre lokalizálódott. Hat betegnél az eltávolított melanoma vékonyabb volt 1,5 mm-nél, 5 tartozott az 1,5-3 mm vastagságtartományba, 3 mm-nél vastagabb 8 volt.

A műtét előtt néhány órával Tc izotóppal jelzett human serum albuminból előállított millimikroaggregátumot, Nano-albumint (20-40 Mbq aktivitású 99 mTc-Nano-albumin) adtunk be a daganat mellé 2-4 részletben intracutan, 0,6 ml-nél nem nagyobb térfogatban. A mérést TOSHIBA GCA-7100 A digitális gamma-kamera segítségével végeztük.

Az izotóp beadása a készülék alatt történik, a vizsgálat dinamikus, mivel melanoma malignumban a tracer transzport gyors. A nyirokút v. nyirokutak már néhány perc elteltével láthatóvá válnak. 20 percen belül detektálható(ak) a sentinel nyirokcsomó(k). Két órával a beadás

után két irányból a statikus felvételeken a nyirokutak még mindig látszanak, a sentinel nyirokcsomó v. nyirokcsomók dúsulása legalább tízszer nagyobb, mint az esetleg látható többi nyirokcsomó halmozása. Az őrszemnek tartott nyirokcsomót a kamera oszcilloszkóp képének segítségével többirányú képek alapján megjelöljük a bőrön. Melanomában mindig dinamikus vizsgálatot kell végezni, láthatóvá téve a nyirokutakat a beadási helytől a regionális nyirokcsomóig, hogy az esetleges intranzit metasztázisok is ábrázolódjanak. Az értékeléshez a dinamikus és statikus vizsgálat figyelembevétele egyaránt szükséges (2,3,17). A műtétnek 1-5 órával a limfoszcintigráfia után meg kell történnie, mivel a kis méretű kolloid viszonylag gyorsan átjut a sentinel nyirokcsomón.

Az opust megelőzően, amennyiben intracutan próbával patentkék-allergiát nem igazolunk, a primer tumor köré a nyirokelvezetés irányának megfelelően 2 ml patentkék festéket (Patentblau V, Byk Gulden, Konstanz) adunk intracutan (22). Öt perc múlva az azonosított nyirokcsomó felett kis bőrmetszést (2-3 cm) ejtünk. A metszés irányát úgy tervezzük, hogy az egy esetleges blokkdisszekció metszési vonalába kerüljön.

A nyirokcsomó azonosítását a gammapróba irányításával végezzük, amit jelentősen megkönnyít a kékre festődő nyirokút megtalálása és követése a szintén kékre festődő nyirokcsomóig. Ha a festék nem jut el a régió nyirokcsomóiba, kizárólag a gamma-próba irányítja a preparálást. A nyirokcsomót az azonosítás után eltávolítjuk, majd ex vivo megmérjük a 10 másodperces aktivitását, amit dokumentálunk. A régiót ezután gamma-próbával ismét áttekintjük, és amennyiben még kiugró aktivitást észlelünk, a képletet eltávolítjuk. A beavatkozást addig folytatjuk, ameddig a régióban az aktivitás egyenletessé válik.

A sebet rétegesen zárjuk, drain alkalmazására sok esetben nincs is szükség. Ezután a primer tumort megfelelő biztonsági zónával eltávolítjuk. A beteg a műtétet követő napon emittálható. Az esetek többségében helyi érzéstelenítés elegendő. A sentinelnek tartott nyirokcsomó sorozatmetszetben kerül szövettani vizsgálatra. Ha mikrometasztázis gyanúja merül fel, speciális festések, S 100, HMB45 történnek. A sentinel nyirokcsomó-pozitív betegek lehetőleg két héten belül blokkdisszekcióra kerülnek.

Eredmények

A 19 betegből 17-nél sikerült a sentinel nyirokcsomót v. nyirokcsomókat identifikálni, azaz csaknem 90%-ban.

Két esetben találtunk pozitív sentinel nyirokcsomót. Az egyik beteg magas rizikójú akrálisan elhelyezkedő primer tumor miatt került műtetre, a másikat törzsi lokalizációjú, intermediér malignitású daganat miatt operáltuk. A blokkdisszekció során eltávolított nyirokcsomók mindkét esetben daganatmentesek voltak.

Hét ízben két órsem nyirokcsomót identifikáltunk, azonos nyirokrégióban.

Egy alkalommal intranzit metasztázist találtunk.

Megbeszélés

A Morton által kidolgozott és bevezetett sentinel nyirokcsomó technika megoldotta a sokat vitatott elektív blokkdisszekció (ELND) kérdését melanoma malignumban. A WHO Melanoma Group által 600 betegen elvégzett prospektív randomizált vizsgálat nem mutatta ki, hogy az ELND előnyt jelentene a csupán széles excízióval történő primer tumor-eltávolítással szemben (23,24). Kevesebb számú betegen a Mayo Klinika munkacsoportja hasonló eredményre jutott. Retrospektív vizsgálatok azonban a későbbiekben igazolták, hogy az 1,5-4 mm tumorvastagságú betegcsoportnál az ELND kedvező volt a túlélésre nézve (4).

A WHO Melanoma Program 1982-től 1989-ig tartó prospektív randomizált vizsgálatot végzett 1,5 mm-nél vastagabb törzsre lokalizálódó melanomák esetében (7). A betegeket két csoportra osztották. Az egyikben elektív blokkdisszekciót végeztek, a másikban megvárták tapintható nyirokcsomó megjelenését. Az elektív blokkdisszekció nem eredményezett szignifikáns különbséget a túlélésre nézve. Összehasonlítva azonban a mikrometasztázissal bíró betegek túlélését a manifeszt nyirokcsomó miatt blokkdisszekcióra kerültekével, a különbség szignifikáns volt. A sentinel nyirokcsomó műtétek segítségével lehetőség nyílik azon betegek kiszűrésére, akiknél mikrometasztázisok vannak jelen. Ez a paraméter, amint vizsgálatok igazolták, fontosabb prognosztikai tényező, mint az eddig leglényegesebbnek tartott Breslow szerinti tumorvastagság (11).

A patenkék-technika 85-90%-os diagnosztikus biztonsága izotóp módszerrel 95-99%-ra emelhető (1,16,18,19).

Magyarországon elsőként alkalmaztunk preoperatív limfoszcintigráfiát a sentinel nyirokcsomó identifikálására. 19 végtagi és törzsi lokalizációjú melanoma malignum esetében közel 90%-ban sikerrel végeztük el a beavatkozást. Kezdeti eredményként ezt megfelelőnek tartják.

A továbbiakban prospektív randomizált vizsgálatokat tervezünk nagyobb beteganyagban 1,5 mm-nél vastagabb primer tumorok esetében.

Ezen eljárás segítségével kis műtéti beavatkozással korán kiszűrhetőek azok a betegek, akik nyirokcsomó-metasztázis várományosai. Az idejében elvégzett blokkdisszekcióval és interferon-terápia bevezetésével nagyobb esélyt kapnak a túlélésre, mint ha várnánk a tapintható nyirokcsomó-metasztázis megjelenését.

Irodalom

- Alazraki MT, Eshima LA, et al. Lymphoscintigraphy, the sentinel node concept, and the intraoperative gamma probe in melanoma, breast cancer, and other potential cancers. *Semin Nucl Med* 27:55-67, 1997
- Albertini JJ, Cruse CW, Rapaport D, et al. Intraoperative radiolymphoscintigraphy improves sentinel lymph node identification for patients with melanoma. *Ann Surg* 223:217-224, 1993
- Alex JC, Krag DN. Gamma-probe guided localization of lymph nodes. *Oncology* 2:137-143, 1993
- Balch CM, Soong S-J, Bartolucci AA, et al. Efficacy of an elective regional lymph node dissection of 1- to 4mm thick melanomas for patients 60 years of age and younger. *Ann Surg* 224:255-266, 1996
- Borgstein PJ, Meier S, Pijpers R. Intradermal blue dye to identify sentinel lymph node in breast cancer. *Lancet* 349:1668-1669, 1997
- Büchels HK, Vogt H, Bachter D. Scintillations-sondengesteuerte sentinel Lymphadenektomie beim malignen Melanom. *Chirurg* 68:45-50, 1997
- Cascinelli N, Morabito A, Santinami M, et al. Immediate or delayed dissection of regional nodes in patients with melanoma of the trunk: a randomised trial. *Lancet* 351:793-796, 1998
- Dookeran KA, Sikora SS. How should the axilla be treated in breast cancer. Correspondence. *Eur J Surg Oncol* 21:435-436, 1995
- Giuliano AE, Kirgan DM, Guenter JM, et al. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 220:391-401, 1994
- Kaptejn BAE, Nieweg OE, Liem IH, et al. Localizing the sentinel node in cutaneous melanoma: gamma probe detection versus blue dye. *Ann Surg Oncol* 4:156-160, 1997
- MacKie RM, Byrno D, Lingam HR, et al: Prognostic evaluation of sentinel node biopsy. *Melanoma Res* 7(Suppl.1): S102, 1997
- Morton DL, Wen DR, Wong SH, et al: Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 127:399-392, 1992
- Mudrun A, Murray DR, Herda SC, et al: Early stage melanoma: Lympho-scintigraphy, reproducibility of sentinel node detection, and effectiveness of the intraoperative gamma probe. *Radiology* 199:171-175, 1996
- Pettaway CA, Fisters LL, Dinney CT, et al. Sentinel lymph node dissection for penile carcinoma. MD Anderson Cancer Center experience. *J Urol* 154:1999-2003, 1995
- Reintgen D, Cruse CW, Wells K, et al: The orderly progression of melanoma nodal metastases. *Ann Surg* 220:756-767, 1994
- Ross MI. Surgical management of stage I and II melanoma patients: approach to the regional lymph node basin. *Semin Surg Oncol* 12:394-401, 1996
- Ross MI, Reintgen DS. Role of lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the detection of melanoma nodal metastases. *Eur J Cancer* 34(Suppl.3): S7-S11, 1998
- Ross MI, Reintgen D, Balch Ch. Selective lymphadenectomy: Emerging role of lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the management of early stage melanoma. *Semin Surg Oncol* 9:219-223, 1993
- Taylor A, Murray D, Herda S, et al. Dynamic lymphoscintigraphy to identify the sentinel and satellite nodes. *Clin Nucl Med* 21:755-758, 1996
- Thompson JF, McCarty WH, Balch CM, et al. Sentinel lymph node status as an indicator of the presence of metastatic melanoma in regional lymph nodes. *Melanoma Res* 5:255-260, 1995
- Török L, Károlyi Z, Kádár L, et al. A peritumorális nyirokcsomó scintigraphia jelentősége melanoma malignumban szenvedő betegeken. *Orv Hetil* 128:1631-1635, 1987
- Török L, Mari B, Főrizs A, et al. A sentinel nyirokcsomó vizsgálatának jelentősége melanoma malignumban. *Orv Hetil* 139:1339-1341, 1998
- Veronesi U, Adams J, Bandiera DC, et al. Inefficacy of immediate node dissection in stage I melanoma of the limbs. *N Engl J Med* 297:627-630, 1977
- Veronesi U, Adamus J, Bandiera DC, et al. Delayed regional lymph node dissection in stage I melanoma of the skin of the lower extremities. *Cancer* 49:2420-2430, 1982