

Dynamická biopsie sentinelové uzliny a její role v invazivním stagingu u cN0 karcinomu penisu. Zkušenosti jednoho pracoviště za 10 let

Dynamic sentinel lymph node biopsy and its role in invasive staging of cN0 penile cancer. A 10-year experience of one institution

Ivan Trávníček¹, Matúš Mlynarčík¹, Jiří Ferda², Alexander Malán², Květoslava Michalová³, Denisa Kacerovská³, Milan Hora¹

¹Urologická klinika, Fakultní nemocnice a Lékařská fakulta v Plzni

²Klinika zobrazovacích metod, Fakultní nemocnice a Lékařská fakulta v Plzni

³Šiklův ústav patologie, Fakultní nemocnice a Lékařská fakulta v Plzni

Došlo: 7. 3. 2022

Přijato: 29. 3. 2022

Kontaktní adresa:

MUDr. Ivan Trávníček, Ph.D.
Urologická klinika FN Plzeň
Edvarda Beneše 13
305 99 Plzeň
e-mail: travniceki@fnplzen.cz

Střet zájmů: Žádný.

Prohlášení o podpoře: Podpořeno MZ ČR – RVO (Fakultní nemocnice Plzeň – FNPL, 00669806) a výzkumným grantem Univerzity Karlovy, program PROGRES (Q39).

Hlavní stanovisko práce: V článku hodnotíme výsledky dynamické biopsie sentinelové uzliny u karcinomu penisu na jednom pracovišti za více než 10 let. Metoda má nedostatečnou aplikovatelnost, ve 25 % se uzlina scintigraficky neoznačí. Při dobrém označení tříselných oblastí pak senzitivita dosahuje pouze 50 %.

Major statement: In this article, we evaluate the results of dynamic sentinel node biopsy in penile cancer at a single institution over 10 years. The method has poor applicability, in 25% of cases the lymph node is not scintigraphically labeled. If the inguinal regions are well labeled, the sensitivity is only 50%.

SOUHRN

Trávníček I, Mlynarčík M, Ferda J, Malán A, Michalová K, Kacerovská D, Hora M. Dynamická biopsie sentinelové uzliny a její role v invazivním stagingu u cN0 karcinomu penisu. Zkušenosti jednoho pracoviště za 10 let.

Úvod: Invazivní staging inguinálních lymfatických uzlin je u karcinomu penisu indikován u středně a vysoce rizikových nádorů (T1 G2 a vyšší). Využívá se metoda dynamické biopsie sentinelové uzliny (Dynamic Sentinel Lymph Node Biopsy; DSLNB), či modifikovaná inguinální lymfadenektomie prováděná otevřeně (modified Inguinal Lymph Node Dissection; mLND) nebo miniinvazivně jako modifikovaná video-endoskopická inguinální lymfadenektomie (modified Video-Endoscopic Inguinal

Lymph Node Dissection; mVEILND). Miniinvazivní VEILND může být provedena také roboticky. Cílem práce je zhodnocení výsledků DSLNB na jednom pracovišti v období více než 10 let.

Materiál a metody: V období od 12/2010 do 6/2021 bylo hospitalizováno celkem 112 pacientů s karcinomem penisu (průměrný věk 64,2 roku, 24–90 let). K invazivnímu stagingu lymfatických uzlin bylo indikováno celkem 62 pacientů. U 50 z nich jsme volili metodu DSLNB alespoň na jedno tříslu, cíleno na 92 cN0 tříselných oblastí. V případě neoznačení uzliny byla provedena mLND, nebo mVEILND. U tumorů vysokého rizika ($\geq$ cT2 či G3) nebo u suspekce na metastázy podle zobrazovacích vyšetření (18 F-FDG PET/CT/MRI) jsme volili mVEILND primárně. Hodnotíme aplikovatelnost a senzitivitu DSLNB.

Výsledky: Dobře scintigraficky označeno bylo 68 třísel z 92 (73,9 %). Ve dvou případech (2,9 %; 2/68) byla správně nalezena metastáza karcinomu a výkon byl rozšířen o radikální lymfadenektomii. Ve dvou případech (2,9 %; 2/68) byla DSLNB falešně negativní s pozdějším rozvojem metastatického postižení třísla po předchozí negativní DSLNB. V našem souboru má DSLNB 50% senzitivitu (2/4).

U 24 třísel nedošlo k označení (26,1 %). Z nich pak bylo 16 třísel řešeno pomocí mLND, v jednom případě nebyly uzliny zachyceny a došlo zde k rozvoji metastázy v dalším průběhu. Další tři třísla byla řešena metodou mVEILND, bez záchytu metastázy. Observaci jsme volili u pěti třísel, v jednom případě došlo k progresi nepoznané uzlinové metastázy.

Závěr: Ve více než čtvrtině případů nedošlo ke scintigrafickému označení sentinelové uzliny, DSLNB tak nebylo možno aplikovat. Ale i při dobrém označení a řádném provedení DSLNB nebyly 2 ze 4 přítomných uzlinových metastáz odhaleny a došlo k následné progresi metastatického postižení třísla. Senzitivita DSLNB je v našem souboru 50 %. Proto v invazivním stagingu u karcinomu penisu vždy zvažujeme i modifikovanou lymfadenektomii prováděnou zejména miniinvazivním video-endoskopickým přístupem (mVEILND).

KLÍČOVÁ SLOVA

Karcinom penisu, sentinelová uzlina, lymfadenektomie, invazivní staging.

ABSTRACT

Trávníček I, Mlynářčík M, Ferda J, Malán A, Michalová K, Kacerovská D, Hora M. Dynamic sentinel lymph node biopsy and its role in invasive staging of cN0 penile cancer. A 10-year experience of one institution.

Aim: Invasive staging of the inguinal lymph nodes is indicated in penile cancer in intermediate- and high-risk tumours (T1 G2 and higher). Dynamic sentinel lymph node biopsy (DSLNB) or modified inguinal lymph node dissection (mLND) or minimally invasive modified video-endoscopic inguinal lymph node dissection (mVEILND) are used. Minimally invasive VEILND can also be performed robotically. The aim of this study is to evaluate the results of DSLNB at a single institution over a period of more than 10 years.

Material and methods: A total of 112 patients with penile cancer (mean age 64.2 years, 24–90 years) were hospitalized between 12/2010 and 6/2021. A total of 62 patients underwent invasive lymph node staging. In 50 of them, we chose the DSLNB method for at least one groin, targeting 92 cN0 inguinal regions. In the case of a non-labeled lymph node, mLND or mVEILND was performed. For high-risk tumors ($\geq$ cT2 or G3) or suspected metastases by imaging (18 F-FDG PET/CT/MRI), we chose mVEILND as the primary treatment. We evaluated the applicability and sensitivity of DSLNB.

Results: Sixty-eight groins out of 92 (73.9%) were well scintigraphically labeled. In 2 cases (2.9%; 2/68), cancer metastasis was correctly identified and the procedure was extended to include radical lymphadenectomy. In 2 cases (2.9%; 2/68), DSLNB was false negative with subsequent development of metastatic involvement of the groin after previous negative DSLNB. In our cohort, DSLNB has a sensitivity of 50% (2/4).

In 24 groins, no labeling occurred (26.1%). Of these, 16 groins were then managed with mLND, in one case the nodes were not captured and metastasis developed further down the line. The other 3 groins were managed by mVEILND without metastasis finding. Five groins were elected for follow up, and in 1 case, progression of unrecognized nodal metastasis occurred.

Conclusion: In more than a quarter of cases, there was no scintigraphic labeling of the sentinel node, so DSLNB could not be applied. However, even with good labeling and proper performance of DSLNB, 2 of the 4 nodal metastases present were not detected and subsequent progression of metastatic involvement of the groin occurred. The sensitivity of DSLNB is 50% in our series. Therefore, in invasive staging for penile cancer, we always consider mLND and especially minimally invasive mVELND.

KEY WORDS

Penile cancer, sentinel lymph node, lymph node dissection, invasive staging.

.....

ÚVOD

Karcinom penisu je ve střední Evropě vzácný tumor. Jeho incidence zvolna vzrůstá a v roce 2018 v České republice v přepočtu na světový věkový standard (ASR-W) dosahovala 1,2/100 tisíc mužů. Hrubá incidence bez přepočtu na věkové standardy se pohybuje na hodnotě 2,28/100 tisíc mužů, což odpovídá 119 novým případům za rok 2018. Mortalita setrvává dlouhodobě nízká s aktuálními hodnotami 0,61/100 tisíc mužů (1). I přes nízkou incidenci má tato diagnóza v onkourologii významnou roli, jedná se o onemocnění mnohdy velmi agresivní, operační řešení bývá mutilující a často technicky obtížné. Při nízké incidenci není na mnoha urologických pracovištích dostatek zkušeností s dostupnými možnostmi léčby. Také v psychosociální rovině přináší nádor penisu nemocnému závažné problémy. Pacienti si s sebou nesou jakousi stigmatizaci někdy vedoucí k ostychu a pozdnímu vyšetření. V diagnostice a léčbě karcinomu penisu má krucální postavení management spádových lymfatických uzlin. Metastatické postižení lymfatických uzlin je nezávislým rizikovým faktorem přežití a významně snižuje nádorově specifické přežití. U pacientů bez postižení lymfatických uzlin (pN0) a po adekvátní léčbě je pětileté nádorově specifické přežití až 92–100 %. Se solitární metastázou v jedné uzlině

(pN1) 73 %, při postižení dvou a více uzlin (pN2) klesá na 61–73 %. Jsou-li postiženy již pánevní uzliny nebo jsou přítomné vzdálené metastázy, pak prognóza pětiletého přežití je 0–33 % (2, 3, 4, 5).

V managementu karcinomu penisu je vždy snaha o co nejefektivnější diagnostiku a léčbu uzlinového postižení. Kromě rozvoje zobrazovacích vyšetření má nejvýznamnější postavení invazivní staging lymfatických uzlin.

Riziko vzniku metastáz do lymfatických uzlin vzrůstá s nádorovým grade (G), stage primárního tumoru (T) a přítomností lymfovaskulární invaze (LVI). Na základě těchto parametrů je možné stratifikovat pacienty do rizikových skupin dle pravděpodobnosti vzniku metastáz do lymfatických uzlin. Nízké riziko představují dobře diferencované tumory neinvadující do spongiózního tělesa glandu, tedy maximálně pT1 G1 bez LVI. Zde je riziko přítomnosti uzlinových metastáz do 11 %. Střední riziko je u středně diferencovaných tumorů pT1 G2 bez LVI, kde je riziko přítomnosti uzlinových metastáz 13–33 %. Vysoké riziko představují tumory T2–T4 nebo špatně diferencované s LVI. U těch je riziko více než 83 % (4, 6, 7, 8, 9).

Z tohoto důvodu je u středně a vysoce rizikových nádorů ($\geq$ T1 G2) s klinicky negativními uzlinami indikován invazivní staging spádových lymfatických uzlin (4, 9). Standardní a preferovanou metodou invazivního stagingu je dynamická biopsie sentinelové uzliny (DSLNB) se značením uzlin radiokoloidem nebo speciálními barvivy. V případě nemožnosti využít DSLNB se užívá modifikovaná inguinální lymfadenektomie prováděná otevřeně (mLND) či nověji miniinvazivně jako video-endoskopická inguinální lymfadenektomie (mVELND) (4, 9). Video-endoskopickou lymfadenektomii lze provádět také roboticky. Všechny metody mají své nedostatky a různou míru pooperačních komplikací. Cílem práce je zhodnocení výsledků DSLNB na našem pracovišti v období více než deseti let. Hodnotíme aplikovatelnost a senzitivitu metody.

MATERIÁL A METODY

K invazivnímu stagingu lymfatických uzlin jsou na našem pracovišti indikováni pacienti se středně

a vysoce rizikovým karcinomem penisu s klinicky negativními inguinálními uzlinami ($\geq$ T1 G2, cN0). Z metod invazivního stagingu preferenčně volíme DSLNB. Tento postup je v souladu s doporučením EAU (European Association of Urology) i NCCN (National Comprehensive Cancer Network) (4, 9). Management lymfatických uzlin je volen vždy dle klinického nálezu na jednotlivých tříslech. Je-li nález negativní na jedné straně a hmatné uzliny na straně druhé, je provedena DSLNB jednostranně a druhá strana řešena radikální inguinální lymfadenektomií. V případě scintigrafického označení třísla s jinou metodou invazivního stagingu na straně druhé.

V případě neoznačení (non-vizualizace) uzliny byla použita nejčastěji otevřená mLND a méně

mVEILND. VEILND byla volena také primárně u některých tumorů vysokého rizika nebo u suspekce na metastázy podle zobrazovacích vyšetření.

Vyšetření DSLNB provádíme v jednodenním protokolu. V den výkonu je pacient převezen na pracoviště nukleární medicíny, kde značení sentinelové uzliny probíhá. Vyšetření začíná aplikací koloidních částic humánního albuminu o velikosti 100–600 nm značených radioaktivním techneciem ^{99m}Tc (*SENTI-SCINT*) intradermálními injekcemi v počtu 3–10 o jednotlivých dávkách 5–10 MBq (standardní dávka 40 MBq, maximálně do dávky 100 MBq) proximálně do okolí tumoru či jizvy po předchozí excizi. Následuje dynamická scintigrafická studie trvající několik minut po aplikaci a poté statická studie v předozadní projekci k označení polohy sentinelových uzlin za

Tab. 1. Souhrnné údaje o souboru pacientů

Tab. 1. Summary patients cohort data

		počet	%
pacienti s karcinomem penisu	celkem	112	100,0 %
	indikováni k invazivnímu stagingu LU	62	55,4 %
	použita DSLNB	50	44,6 %
třísla cílena DSLNB	celkem	92	100,0 %
	třísla neoznačená	24	26,1 %
	nalezena metastáza	2	2,2 %
	falešně negativní	2	2,2 %

LU – lymfatické uzliny; DSLNB – dynamická biopsie sentinelové uzliny (dynamic sentinel lymph node biopsy)

Tab. 2. Metody řešení neoznačení sentinelové uzliny a další metody invazivního stagingu a inguinální lymfadenektomie

Tab. 2. Methods of management of sentinel node non-labeling and other methods of invasive staging and inguinal lymph node dissection

		Počet	%
Scintigrafií neoznačená třísla	celkem	24	100 %
	mLND	16	67 %
	progrese po mLND	1	(1/16) 6,25 %
	mVEILND	3	13 %
	progrese po mVEILND	0	0 %
	sledování	5	21 %
mVEILND	progrese při sledování	1	(1/5) 20 %
	celkem třísel	32	100 %
	po neoznačení scintigrafií	3	9 %
	pro cN0 včetně neoznačených	15	47 %
Radikální otevřená ILND pro cN+	primárně	29	91 %
		41	

mLND – otevřená modifikovaná inguinální lymfadenektomie (modified Inguinal Lymph Node Dissection); mVEILND – video-endoskopická modifikovaná inguinální lymfadenektomie (Video-Endoscopic Inguinal Lymph Node Dissection); ILND – inguinální lymfadenektomie (Inguinal Lymph Node Dissection)

25–75 min. Nezobrazí-li se uzliny, opakují se statické snímky ještě cca za 2–4 hodiny. Poloha uzliny se k základní orientaci značí na kůži značkovačem po předchozí lokalizaci pod gamakamerou za pomoci kobaltového pera (bodový radioaktivní zářič) a verifikuje se pomocí ručního detektoru gama záření (gama sonda). Po takto provedeném značení je pacient transportován na operační sál. Operační výkon je proveden zpravidla do 3–4 hodin od podání radioizotopu.

Během operačního výkonu k detekci uzliny užíváme gama sondu (**Europrobe 3.2**), která detekuje záření vycházející z označené uzliny a navádí tak operátora přesně k této uzlině. Pro zlepšení orientace v tukové tkáni při preparaci u většiny pacientů užíváme barevné značidlo, originálně vyráběnou patentní modř V (**Bleu Patenté V Sodique 2,5 %**, **Guerbet**, Francie), které po intradermálním podání opět lymfatickými cestami putuje k sentinelové uzlině a obarví ji do modra. Vlastní podání probíhá intradermálními injekcemi několik minut před vlastním operačním výkonem v objemu do 1 ml. Z krátkých řezů nad označenou uzlinou extirpujeme všechny označené uzliny v obou tříslech a odesíláme k peroperačnímu histologickému vyšetření. V případě pozitivního nálezu metastázy v sentinelové uzlině je indikována ipsilaterální radikální inguinální lymfadenektomie.

Histologické vyšetření uzlin probíhá podle protokolu pro sentinelovou uzlinu, peroperačně odečítající patolog sděluje předběžný výsledek z kryostatového řezu. Následně je uzlina zpracována ještě k definitivní histologii, která původní peroperační čtení potvrzuje.

VÝSLEDKY

Od 12/2010, kdy byla metodika DSLNB na našem pracovišti prvně zavedena, do 6/2021 bylo hospitalizováno celkem 112 pacientů s karcinomem penisu (průměrný věk 64,2 roku, 24–90 let). K invazivnímu stagingu lymfatických uzlin bylo indikováno celkem 62 pacientů. U 50 z nich jsme použili metodu DSLNB alespoň na jedno tříslu, celkem tedy na 92 cN0 tříselných oblastí.

Dobře scintigraficky označeno bylo 68 třísel z 92 (73,9 %), po histologickém vyšetření byla ve dvou případech správně nalezena metastáza karcinomu a výkon byl rozšířen o radikální lymfadenektomii (2,9 %).

Ve dvou případech však bylo vyšetření falešně negativní s rozvojem metastatického postižení třísla po předchozí negativní DSLNB (2,9 %). Tedy i přes dobré scintigrafické označení uzliny v tříslu, její adekvátní odběr a histologické zpracování s negativním nálezem došlo k pozdější manifestaci metastázy v jiné uzlině, než která byla scintigrafií označena. V těchto případech nebyly přítomné jiné projevy progresse onemocnění, ani lokální recidiva primárního tumoru, která by mohla nově metastazovat. V našem souboru má DSLNB 50% senzitivitu.

U 24 třísel ke scintigrafickému označení uzliny vůbec nedošlo (26,1 %), z těchto pak bylo řešeno 16 třísel (14 pacientů, u 2 z nich obě třísla) pomocí mILND, bez zachytu metastázy, 3 třísla (3 pacienti) metodou mVEILND, taktéž bez zachytu metastázy. Observaci jsme volili u 5 třísel (5 pacientů), v 1 případě došlo k progresi nepoznané uzlinové metastázy s generalizací. U jednoho pacienta po provedení diagnostické mILND nebyly uzliny na jedné straně v preparátu zachyceny, zde se v odstupu 15,4 měsíce rozvinula uzlinová metastáza a byla provedena radikální lymfadenektomie bez další progresse onemocnění. Ve skupině po mVEILND nedošlo k progresi.

Pooperační komplikace hodnotíme podle klasifikace Clavien-Dindo (C-D) (10). Ve skupině s DSLNB s negativním výsledkem byly zaznamenány u 6 pacientů (12,5 %), 1× anafylaktický šok po podání patentní modři s nutností intenzivní péče (C-D IV) a ukončení výkonu (DSLNB provedena pouze na 1 straně), 4× infekční komplikace v ráně s nutností antibiotické léčby (C-D II), 1× lymforea (C-D I). Délka hospitalizace byla průměrně ve skupině všech 50 pacientů s provedenou DSLNB alespoň na jedné straně 14 dní (2–56 dní). Prodloužení hospitalizace ve skupině s DSLNB bylo ve většině případů na vrub komplikacím výkonu pro primární nádor, nebo druhostranné inguinální lymfadenektomii. Ve skupině 3 pacientů po mVEILND při neoznačení uzliny byla průměrná doba hospitalizace 15,3

dne (14–16 dní), všichni pacienti po výkonu měli protrahovanou lymforeu a jeden rannou infekci (C-D I-II). U 3 pacientů, kteří podstoupili mVEILND primárně pro cN0 high risk karcinom, byla délka hospitalizace průměrně 24 dní (14–44 dní), u 2 pacientů byla komplikací lymforea a lymfokéla (C-D II–IIIa) a hematoma třísla s nekrotizací ischemické kůže u 1 pacienta (C-D IIIa). U 14 pacientů s provedenou mILND byla délka hospitalizace průměrně 14 dní (6–33 dní). Komplikace po výkonu se vyskytla u 4 pacientů (28,6 %), 3× infekce v ráně (C-D II) a 1× lymfokéla (C-D I).

DISKUZE

Invazivní staging spádových lymfatických uzlin je indikován u karcinomu penisu ve středním a vysokém riziku při nehmátných uzlinách, neboť až třetina těchto pacientů má již založeny uzlinové metastázy. Metodu vyšetření tzv. sentinelové uzliny popsal Cabanas v roce 1977 právě u karcinomu penisu. Vysoká míra falešně negativních výsledků byla dána odběrem uzliny naslepo z její předpokládané lokalizace po předchozím nástřiku jodovou kontrastní látkou a předoperačním rentgenovým zobrazení. Místo nejčastějšího výskytu sentinelové uzliny popsal v horní mediální části třísla. Uzlina pak byla exstirpována bez jejího zobrazení v reálném čase a z toho vyplývaly chybné výsledky (11).

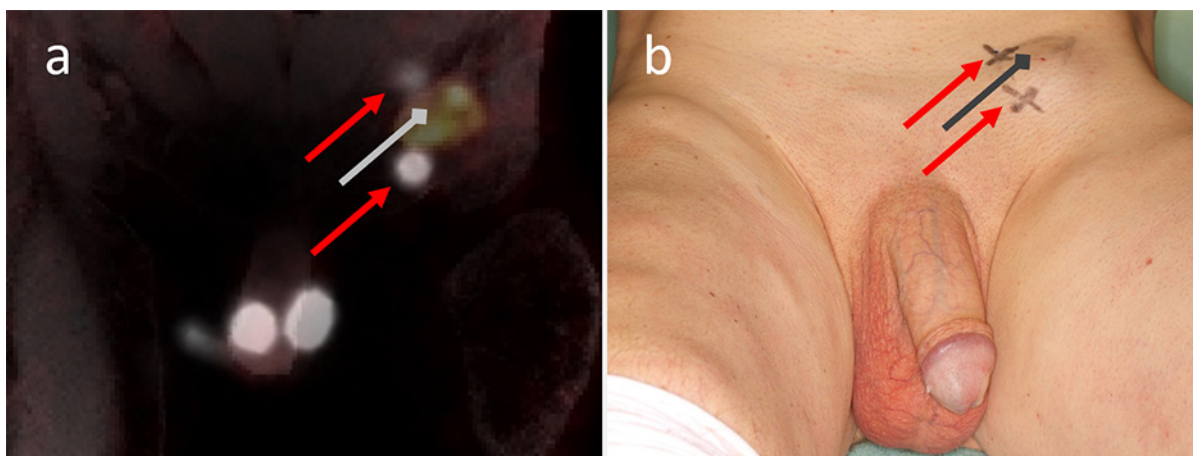
Pomocí SPECT/CT (Single Photon Emission Computed Tomography/CT) vyšetření bylo prokázáno, že naprostá většina sentinelových uzlin pro penis je umístěna v mediální superiorní zóně povrchových inguinálních uzlin dle Daselerova rozdělení (73 %), dále v zóně centrální (18,3 %) a laterální superiorní zóně (8,7 %). Vyloučena byla přímá drenáž do pánevních uzlin (12). Nález sentinelové uzliny ve dvou inferiorních zónách je výjimečný (13).

Velikost částic komerčně dostupných nanokoloidů je v rozmezí 80–600 nm, tyto částice jsou zachytávány v lymfatické uzlině retikuloendotelovým systémem a dále se nešíří, částice menší 50 nm však mohou uzlinou prostupovat a označují se poté i uzliny vyššího řádu. Poločas rozpadu ^{99m}Tc je přibližně šest hodin, lze tedy aplikovat i dvoudenní protokol

s aplikací radiokoloidu a planárních scintigrafických studií v jednom dni, operační výkon s detekcí sentinelové uzliny do 24 hodin v den následující (14). Delší protokoly již nejsou možné, dojde ke snížení aktivity izotopu pod měřitelné hodnoty. Na našem pracovišti provádíme jednodenní protokol, který máme ustanoven jako standardní postup vyšetření a pro uchování vyšší aktivity v uzlině se zdá výhodnější.

Ke zlepšení orientace v tukové tkáni při hledání sentinelové uzliny napomáhá aplikace modrého barviva, které stejně jako radionuklid putuje po intradermálním podání lymfatickými cévami a obarvuje sentinelovou uzlinu do modra. Pro potřeby DSLNB se užívá patentní modř V, což je jinak potravinářské barvivo s označením E131. Po navedení gama sondou k radioizotopem označené uzlině se lze již orientovat podle modrého zbarvení samotné uzliny i přírodních lymfatických cév. Modré barvivo prostupuje uzlinou volně, proto by aplikace měla probíhat bezprostředně před operačním výkonem. Detekční schopnost (detection rate) i senzitivita vzrůstají při užití kombinace radiokoloidu a modrého barviva oproti užití pouze jedné z metod. Detekční schopnost dle literárních podkladů vzrůstá z průměrně 88,3 % (81,9–92,6 %) při užití pouze radiokoloidu na 90,1 % (83,6–94,1 %) u kombinace s modrým barvivem. Senzitivita pak roste z 88 % (83–92 %) na 92 % (86–96 %) (15). Naše výsledky se s literárními údaji rozcházejí, i při užití radiokoloidu s modrým barvivem bylo možno zobrazit spolehlivě pouze 73,9 % uzlin. Navíc při užití patentní modři jsme zaznamenali jeden případ anafylaktické reakce s šokovým stavem a nutností intenzivní péče.

V případě pozitivního nálezu metastázy v sentinelové uzlině je indikováno pokračování v kompletní radikální inguinální lymfadenektomii. Dle recentní multicentrické retrospektivní studie ze sedmi Evropských center vychází, že při pozitivním zachytu metastázy v sentinelové uzlině jsou v 16 % přítomné ještě další metastázy v okolních uzlinách. Neúspěšná byla snaha o vytvoření modelu predikujícího další pozitivní uzliny, ke statistickým výpočtům byl použit počet pozitivních a negativních lymfatických uzlin, přítomnost extranodálního rozšíření a velikost metastázy (16).



Obr. 1. Příklad non-vizualizace sentinelových uzlin. 57letý muž po excizi pT1a dlaždicobuněčného karcinomu penisu s rozvojem lymfatické metastázy v levém tříse 15 měsíců od primárního výkonu, rcT0 cN1 cM0. Předoperačně snaha o scintigrafické značení sentinelové uzliny v pravém tříse. a) Kombinované zobrazení scintigrafie a ^{18}F -FDG (^{18}F -fluorodeoxyglukóza) PET/CT. b) Reálná fotografie s vyznačením polohy uzlin. Dokumentována je blokáda lymfatického toku do postižené uzliny (šedá šipka) a vytvoření by-passů do sousedních uzlin, které se radiokoloidem zobrazily (červené šipky). Navíc nedošlo k označení uzlin na pravé straně. Provedena byla radikální ILND na levé straně s jednou pozitivní uzlinou a mLND vpravo bez záchytu metastáz. Sedm let od výkonu je pacient bez recidivy onemocnění

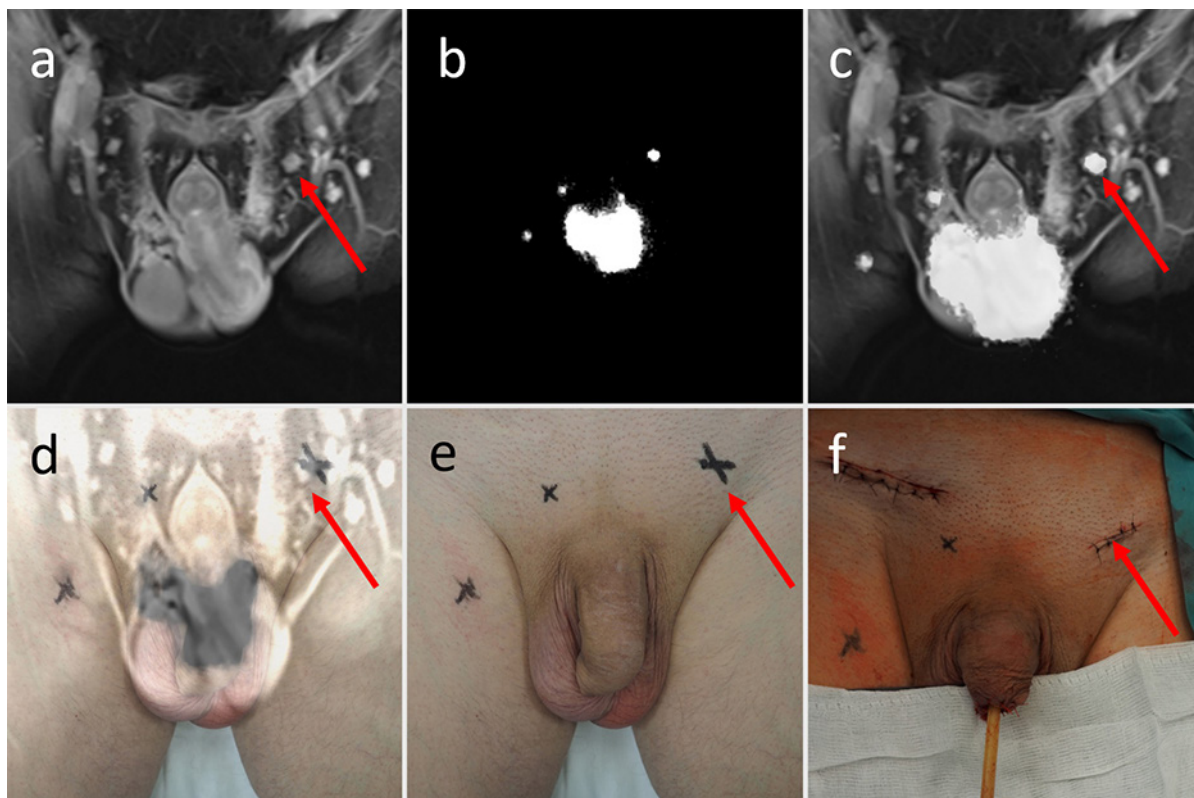
Fig. 1. Example of non-visualization of sentinel nodes. 57-year-old man after excision of pT1a penile squamous cell carcinoma with development of lymphatic metastasis in the left groin 15 months after primary surgery, rcT0 cN1 cM0. We attempted scintigraphic labeling of the sentinel node in the right groin. a) Combined scintigraphy and ^{18}F -FDG PET/CT imaging. b) Real photograph showing the position of the nodes. The blockage of lymphatic flow to the affected lymph node (grey arrow) and the formation of by-passes to adjacent nodes labeled by radiocolloid (red arrows) are documented. In addition, there was no labeling of the nodes on the right side. A radical ILND was performed on the left side with one positive node and a mLND on the right side with no metastasis detected. Seven years after the procedure, the patient is free of disease recurrence

Invazivní staging metodou DSLNB má však různá úskalí. Jedním z nich je tzv. non-vizualizace uzliny, tedy její nezobrazení při scintigrafii, tato situace nastává až v jedné čtvrtině případů. Příčiny špatného zobrazení uzliny nejsou přesně známy, diskutuje se tuková degenerace uzlin, omezení lymfatického toku z cévních příčin, vliv na to má i samotná aplikace nanokoloidu, která by měla být provedena intradermálně (17).

Nejdůležitější příčinou non-vizualizace je ale nádorová infiltrace uzliny, nebo obstrukce lymfatické cévy nádorovou hmotou (18, 19). Tento fenomén dokumentujeme v obrazové části (Obr. 1, 2 a 3). Překrytím a kombinací zobrazení pomocí scintigrafie při značení sentinelové uzliny, předchozího hybridního vyšetření ^{18}F -FDG (^{18}F -fluorodeoxyglukóza) PET/CT či PET/MR a reálné fotografie porovnáváme

lokalizaci uzliny označené radiokoloidem a uzliny skutečně metastaticky postižené. Na obrázku 1 je zobrazena blokáda lymfatického toku do metastaticky označené uzliny se zobrazením uzlin vedlejších, které nebyly při finální histologii nádorem postižené. Obrázky 2 a 3 pak zobrazují klinickou manifestaci uzlinové metastázy v tříse po předchozí negativní DSLNB, kdy označena a bioprověřena byla uzlina vedlejší, uzlina s progredující metastázou označena nebyla.

Moderní metody detekce sentinelové uzliny využívají též fluorescenční značidla, která díky speciálnímu zobrazovacímu systému dokážou vizualizovat postup traceru lymfatickými cévami a označené uzliny v reálném čase. Jako fluorescent se užívá indocyaninová zeleň (ICG – IndoCyanine Green), používaná již běžně k fluo-



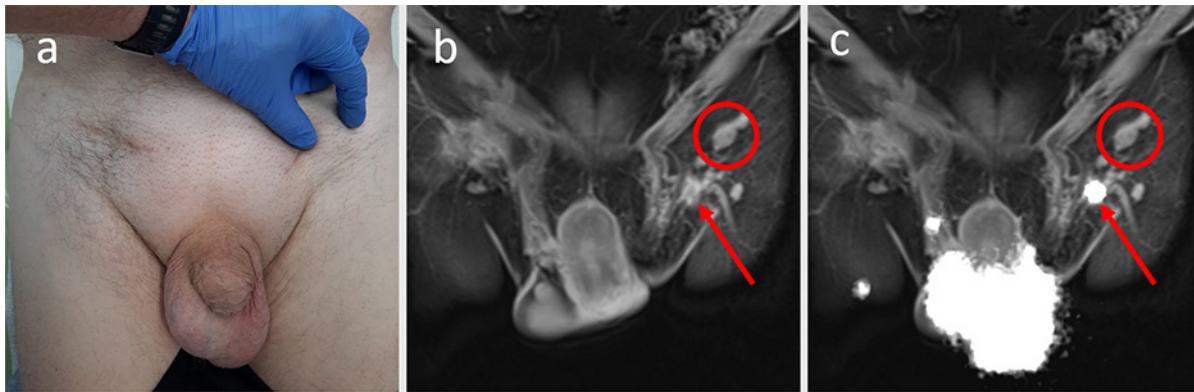
Obr. 2. Příklad chybného scintigrafického označení sentinelových lymfatických uzlin. 54letý muž s karcinomem penisu cT2 cN0M0. a) Zobrazení tříselných uzlin magnetickou rezonancí (MR). b) Planární scintigrafie po intradermální aplikaci radiokoloidu ke značení sentinelových uzlin. c) Překrytí obrazů MR a scintigrafie. V pravém tříse označeny dva body zcela mimo spádovou oblast. Vlevo označena dobře 1 lymfatická uzlina – šipka. d, e) Průmět zobrazení scintigrafie na kůži. f) Provedena glansektomie, dynamická biopsie sentinelové uzliny (DSLNB) vlevo a modifikovaná inguinální lymfadenektomie (mILND) vpravo. Histologicky byl popsán dlaždicobuněčný karcinom pT2 pN0/snN0, G1

Fig. 2. Example of scintigraphic mislabeling of lymph nodes. 54-year-old man with penile squamous cell carcinoma cT2 cN0M0. a) 3T MR imaging of the groin nodes. b) Planar scintigraphy after application of radiocolloid to label sentinel nodes. c) Overlapping MR and scintigraphy images. Two points in the right groin marked completely outside the area of regional lymph nodes. 1 lymph node is well marked on the left (arrow). d, e) Scintigraphy image projection on the skin. f) Glansectomy, dynamic sentinel node biopsy on the left and modified inguinal lymphadenectomy on the right were performed. Histology was described as squamous cell carcinoma pT2 pN0/snN0, G1

rescenční angiografii. Roztok s ICG se aplikuje stejně jako ostatní značidla několika intradermálními vpichy proximálně od tumoru. K osvitě excitacím světlem i snímání fluorescenčního záření se užívá speciální zobrazovací systém (Photo Dynamic Eye®, Pulsion Medical Systems AG, Německo), kamera i emitér záření je v podobě ruční sondy, informace jsou převáděny na obrazovku, na které je poté fluorescence lymfatických uzlin a cév viditelná. Tato metoda je vhodná k identifikaci sentinelové uzliny u řady solidních tumorů a její detekční schopnost je až 96 %. Senzitivita

pak dosahuje až 95,6 % (20). Byla publikována práce popisující kombinaci fluorescenční metody se scintigrafickým značením radiokoloidem i modrým barvením. Detekční schopnost metody zde dosáhla 96,8 %. Zvýšila se hlavně míra vizualizace uzliny v průběhu operačního výkonu v porovnání se značením modrou barvou, kdy míra detekce dosáhla pouze 55,7 % (13).

V další snaze o snížení invazivity a míry komplikací byla zavedena do praxe video-endoskopická inguinální lymfadenektomie. Je prováděna většinou v rozsahu modifikované lymfadenektomie,



Obr. 3. Stejný pacient jako na předchozím obrázku, 6 měsíců po provedeném výkonu. a) Hmatná uzlinová metastáza v levém tříse. b) MR zobrazení metastaticky postižené uzliny (zakroužkováno) kraniolaterálně od místa původně scintigraficky označené uzliny odebrané k biopsii, nyní zde jen poresekční změny (šipka). c) Zobrazení polohy uzlin překrytím obrazu původní scintigrafie a nové MR

Fig. 3. The same patient as in the previous picture, 6 months after the procedure. a) Palpable nodal metastasis in the left groin. b) MR image of the metastatic node (circle) cranio-laterally from the site of the original scintigraphically labeled node extirpated during DSLNB, now there are only post-resection changes (arrow). c) Imaging of the lymph nodes location by superimposing the original scintigraphy image and the new MR image

tedy odstranění superficiálních uzlin horních kvadrantů třísla se zachováním v. saphena magna, ale lze provést i výkon radikální. Možné přístupy jsou klasický video-endoskopický (VEILND) nebo roboticky asistovaný (R-VEILND). Nejčastější komplikací je pak lymforea a tvorba lymfokél. Na našem pracovišti kombinujeme tuto techniku s peroperačním mapováním lokalizace sentinelové uzliny pomocí ICG. Tato metoda zvyšuje pravděpodobnost zachycení sentinelové uzliny v preparátu lymfadenektomie. Výsledky VEILND jsme recentně publikovali (21).

ZÁVĚR

Ve více než jedné čtvrtině případů nedojde k řádnému scintigrafickému označení uzliny a tak nelze

metodu DSLNB užít. U části pacientů je příčina neoznačení uzliny v obstrukci lymfatické uzliny a lymfatických cév nádorovou tkání. Při přítomnosti by-passů lymfatických cév do okolních uzlin pak dojde k nerozpoznání přítomnosti uzlinové metastázy a vyšetření tak je falešně negativní. Toto je zřejmou příčinou nízké senzitivity DSLNB v našem souboru (50 %–2/4). Ze čtyř přítomných klinicky nedetekovatelných metastáz jsme touto metodou odhalili dvě. U dvou zbylých došlo k progresi a manifestaci metastázy s následnou radikální lymfadenektomií s vyšším rizikem následné generalizace a progresu, než kdyby k odhalení došlo primárně. Proto v invazivním stagingu u karcinomu penisu zvažujeme vždy i modifikovanou inguinální lymfadenektomii (mILND) zejména v minimálně invazivní variantě video-endoskopické či robotické (mVEILND).

LITERATURA

1. Dusek L, Muzik J, Kubasek M, et al. Epidemiology of malignant tumours in Czech Republic (online). SVOD.cz, 2005. Available from: www.svod.cz.
2. Protzel C, Alcaraz A, Horenblas S, et al. Lymphadenectomy in the Surgical Management of Penile Cancer. *European Urology*. 2009; 55: 1075–1088. DOI: 10.1016/j.eururo.2009.02.021.

3. **Chen X, Li X, Garcia MM, et al.** Prognostic Factors in Chinese Patients With Penile Invasive Squamous Cell Carcinoma. *Journal of Andrology*. 2012; 33: 1276–1281. DOI: 10.2164/jandrol.112.016378.
4. **Clark PE, Spiess PE, Agarwal N, et al.** Penile Cancer. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network J Natl Compr Canc Netw*. 2013; 11: 594–615. DOI: 10.6004/jnccn.2013.0075.
5. **Veeratterapillay R, Teo L, Asterling S, Greene D.** Oncologic Outcomes of Penile Cancer Treatment at a UK Supraregional Center. *Urology*. 2015; 85: 1097–1103. DOI: 10.1016/j.urology.2014. 11. 048.
6. **Solsona E, Iborra I, Rubio J, et al.** Prospective validation of the association of local tumor stage and grade as a predictive factor for occult lymph node micrometastasis in patients with penile carcinoma and clinically negative inguinal lymph nodes. *Journal of Urology*. 2001; 165: 1506–1509. DOI: 10.1016/S0022-5347(05)66337-9.
7. **Schlenker B, Tilki D, Gratzke C, Seitz M, et al.** Intermediate-differentiated invasive (pT1 G2) penile cancer – oncological outcome and follow-up. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. 2011; 29: 782–787. DOI: 10.1016/j.urolonc.2009. 08. 022.
8. **Naumann CM, Alkatout I, Al-Najar A, et al.** Lymph-node metastases in intermediate-risk squamous cell carcinoma of the penis. *BJU International*. 2008; 102: 1102–1106. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2008.07744.x.
9. **Hakenberg OW, Compérat EM, Minhas S, et al.** EAU Guidelines on Penile Cancer: 2014 Update. *European Urology*. 2015; 67: 142–150. DOI: 10.1016/j.eururo.2014. 10. 017.
10. **Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, et al.** The Clavien-Dindo Classification of Surgical Complications: Five-Year Experience. *Annals of Surgery*. 2009; 250.
11. **Cabanas RM.** An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer*. 1977; 39: 456–466. DOI: [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(197702\)39:2<456::AID-CNCR2820390214>3.0.CO;2-I](https://doi.org/10.1002/1097-0142(197702)39:2<456::AID-CNCR2820390214>3.0.CO;2-I).
12. **Joost AP, Leijte RA, Valdés Olmos RA, Omgo E.** Nieweg and Simon Horenblas: Anatomical Mapping of Lymphatic Drainage in Penile Carcinoma with SPECT-CT: Implications for the Extent of Inguinal Lymph Node Dissection. *European urology*. 2008; 54: 885–892.
13. **Brouwer OR, van den Berg NS, Mathe'ron HM, et al.** A Hybrid Radioactive and Fluorescent Tracer for Sentinel Node Biopsy in Penile Carcinoma as a Potential Replacement for Blue Dye. *European Urology*. 2014; 65: 600–609.
14. **Souhrn údajů o přípravku – SPC Senti-Scint-kit, Nanocoll-kit, Nano-Albumon-kit.** Online: <http://www.sukl.cz/modules/medication/>.
15. **Sadeghi R, Gholami H, Zakavi SR, et al.** Accuracy of Sentinel Lymph Node Biopsy for Inguinal Lymph Node Staging of Penile Squamous Cell Carcinoma: Systematic Review and Meta-Analysis of the Literature. *The Journal of urology*. 2012; 187: 25–31.
16. **De Vries HM, Lee HJ, Lam W, et al.** Clinicopathological predictors of finding additional inguinal lymph node metastases in penile cancer patients after positive dynamic sentinel node biopsy: a European multicentre evaluation. *BJU International* n/a. DOI: <https://doi.org/10.1111/bju.15678>.
17. **Sahdev V, Albersen M, Christodoulidou M, et al.** Management of non-visualization following dynamic sentinel lymph node biopsy for squamous cell carcinoma of the penis. *BJU International*. 2016; 119: 573–578. DOI: 10.1111/bju.13680.
18. **Hungerhuber E, Schlenker B, Frimberger D, et al.** Lymphoscintigraphy in penile cancer: limited value of sentinel node biopsy in patients with clinically suspicious lymph nodes. *World Journal of Urology*. 2006; 24: 319–324. DOI: 10.1007/s00345-006-0073-3.
19. **Brenot-Rossi I, Houvenaeghel G, Jacquemier J, et al.** Nonvisualization of Axillary Sentinel Node During Lymphoscintigraphy: Is There a Pathologic Significance in Breast Cancer? *Journal of Nuclear Medicine*. 2003; 44: 1232–1237.
20. **Hirche C, Engel H, Hirche Z, et al.** Real-Time Lymphography by Indocyanine Green Fluorescence: Improved Navigation for Regional Lymph Node Staging. *Annals of Plastic Surgery Publish Ahead of Print*, 9000.

21. Hora M, Trávníček I, Nykodýmová Š, et al. VEILND (Video Endoscopic Inguinal Lymph Node Dissection) with Florescence Indocyanine Green (ICG): A Novel Technique to Identify the Sentinel Lymph Node in Men with $\geq$ pT1G2 and cN0 Penile Cancer. Contrast Media & Molecular Imaging. 2021: 5575730, 2021. DOI: 10.1155/2021/5575730.