

Wolfram HOETZENECKER¹
Emanuella GUENOVA¹
Thomas Ulrich BÖTTINGER²
Hans-Martin HÄFNER¹
Helmut BREUNINGER¹

¹Klinika Dermatologii,
University Medical Center,
Eberhard Karls University Tuebingen,
Liebermeisterstr 25, 72076 Tuebingen,
Niemcy

²Centrum Stomatologii,
Medycyna Jamy Ustnej i Chirurgii
Twarzowo-Szczękowej,
University Medical Center,
Eberhard Karls University Tuebingen,
Liebermeisterstr 25, 72076 Tuebingen,
Niemcy

Przedruki: H. Breuninger
<helmut.breuninger@med.uni-tuebingen.de>

Artykuł zaakceptowany dnia 1/22/2011

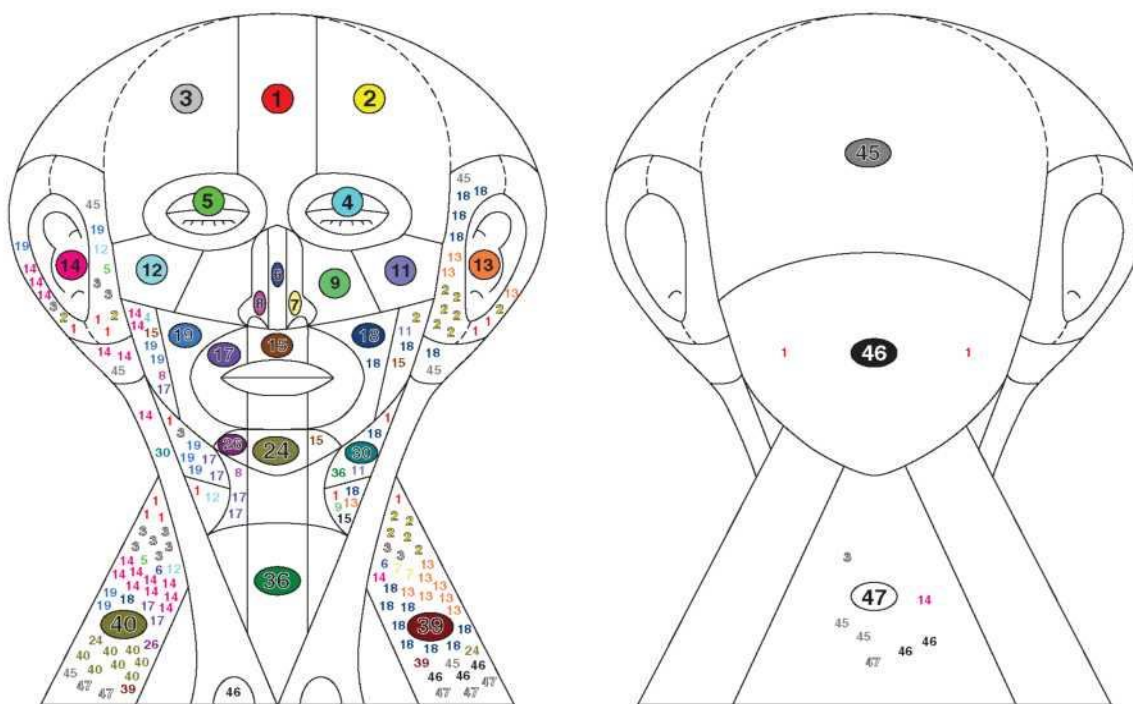
Mapowanie lokalizacji poszczególnych węzłów wartowniczych w przypadku raka skóry głowy

Mapowanie limfatyczne i biopsja węzła wartowniczego (SLNB) to procedury, które w praktyce dermatologicznej obecnie często przeprowadzane są u pacjentów z rakiem skóry tj. czerniak złośliwy, rak kolczystokomórkowy skóry oraz rak z komórek Merkela. Jednakże wyżej wymienione rodzaje nowotworów są często zlokalizowane na głowie i szyi czyli na powierzchniach, w których występują różne drogi drenażu limfatycznego. W konsekwencji zakres skutecznej procedury SLNB na obszarze głowy i szyi jest znacząco niższy w porównaniu do SLNB tułowia i kończyn. Tak więc istnieje potrzeba poprawy skuteczności SLNB na tym szczególnym obszarze. Dlatego też w badaniu tym przeanalizowaliśmy procedurę SLNB przeprowadzoną u 149 pacjentów leczonych na nowotwory skóry w Klinice Dermatologii Uniwersytetu Tuebingen w Niemczech. Dzięki mapowaniu lokalizacji SLN (węzły wartownicze) zajętych komórkami nowotworowymi na głowie i szyi byliśmy w stanie oszacować częstotliwość występowania SLN przy określonych lokalizacjach zmian nowotworowych. Ponadto nasza analiza wykazała, że w przypadku około 7% nowotworów głowy i szyi chłonka spływa do przeciwnego SLN, co zgodnie z aktualnym systemem TNM (system służący do określania stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu) ma znaczenie dla klasyfikacji stopnia zaawansowania nowotworu. Dlatego też dzięki naszemu mapowaniu można prognozować lokalizację SLN u pacjentów z nowotworem skóry głowy i szyi oraz jeszcze bardziej zwiększyć liczbę skutecznie przeprowadzonych zabiegów SLNB.

Słowa kluczowe: węzeł wartowniczy, rak skóry, głowa i szyja, mapowanie

Mapowanie limfatyczne i biopsja węzła wartowniczego (SLNB) zostały po raz pierwszy opisane w 1977 roku przez Canabasa *et al.* [1]. Od tej pory technika ta szybko przyjęła się w chirurgii nowotworów. Aktualnie w praktyce dermatologicznej procedura mapowania limfatycznego i SLNB są często stosowane u pacjentów z rakiem skóry takim jak czerniak złośliwy, rak kolczystokomórkowy skóry oraz rak z komórek Merkela [2-4]. Węzeł wartowniczy (SLN) to węzeł chłonny położony jako pierwszy na drodze spływu chłonki z ogniska nowotworowego. Jeśli nie ma przerzutów choroby do SLN pozostałe węzły chłonne powinny również być ujemne. Analogicznie, jeśli SLN jest dodatni istnieje wówczas ryzyko przerzutów choroby do węzłów chłonnych kolejnych pięter. Dokładnie przeanalizowano ryzyko i korzyści związane ze stosowaniem procedury SLNB w przypadku czerniaka złośliwego [2,5]. SLNB jest obecnie przyjętym narzędziem diagnostycznym i stało się standardową procedurą w chirurgii nowotworów;

kwestią kontrowersyjną jednak nadal pozostaje czy SLNB ma jakiegokolwiek znaczenie terapeutyczne [5]. Znacząca liczba nowotworów skóry występuje na głowie i szyi (20% w przypadku czerniaka złośliwego [6], 90% w przypadku raka kolczystokomórkowego skóry i 70-80% w przypadku raka z komórek Merkela [7]). Niestety charakterystycznym zjawiskiem jest spływ chłonki z tego samego miejsca powierzchni głowy i szyi do różnych węzłów chłonnych i) za pomocą limfoscyntygrafii trudno jest wizualizować spływ chłonki ponieważ węzły wartownicze często są zlokalizowane blisko miejsca iniekcji, ii) znaczniki, w szczególności barwnik niebieski, bardzo szybko się przemieszczają w związku z czym wizualizacja ich jest trudniejsza niż na tułowiu lub kończynach, iii) węzły wartownicze mogą być małe i zlokalizowane w miejscach trudno dostępnych (np. ślinianka przyuszna), iv) ilość węzłów wartowniczych jest duża, więc mogą być one zlokalizowane w wielu dorzeczach węzłów na obszarze szyi.



T.B.

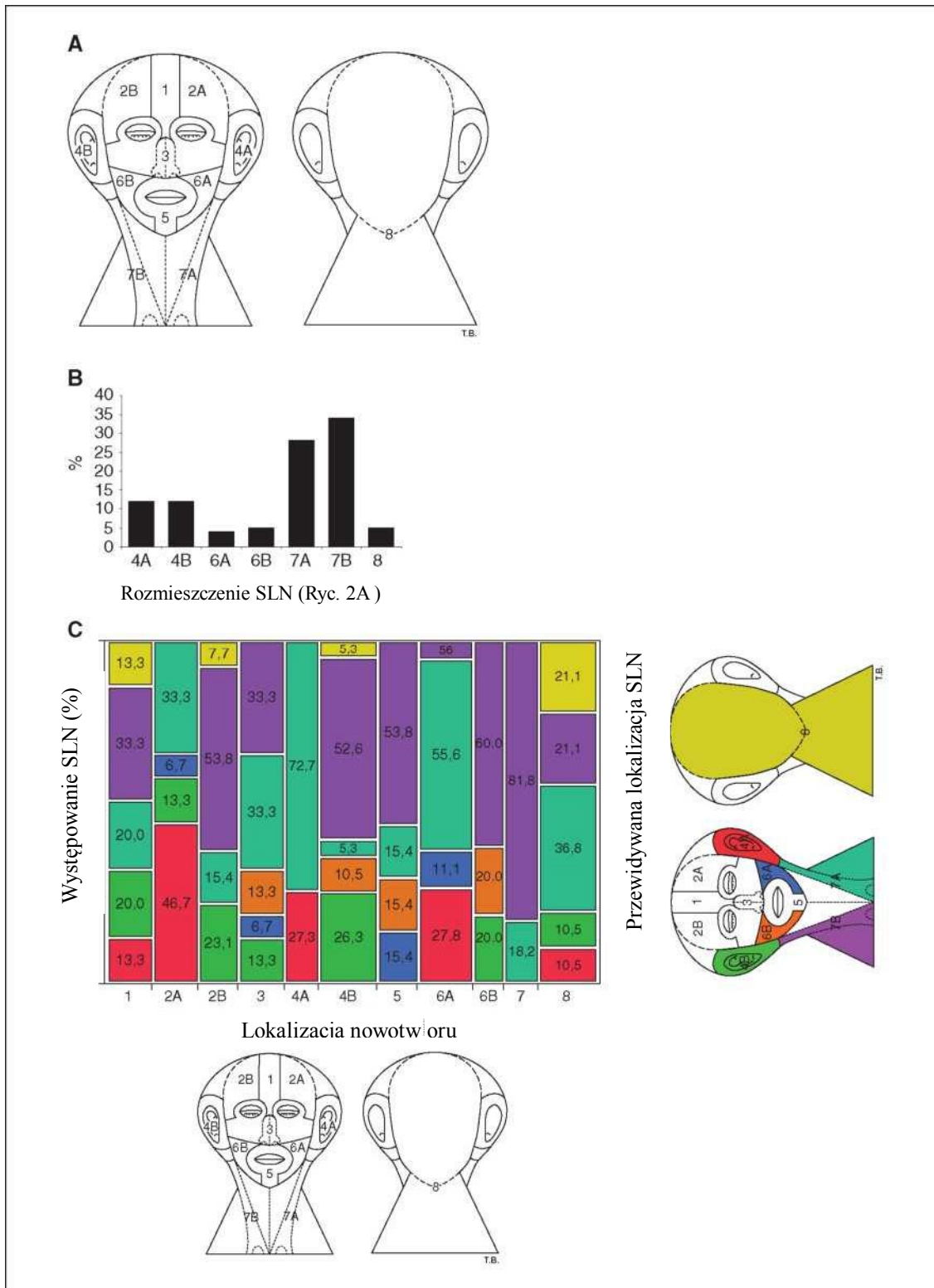
Rycina 1. Schematyczny obraz ognisk nowotworu pierwotnego oraz odpowiadających im SLN. Ogniska nowotworu pierwotnego i odpowiadające im SLN u przebadanych 143 pacjentów zostały naniesione na schematycznym diagramie obrazującym regiony anatomiczne głowy i szyi. Lokalizacja nowotworów została oznaczona cyframi w kółkach (1 okolica czołowa, 2 okolica ciemieniowa, 3 prawa okolica ciemieniowa, 4 lewa okolica oczodołowa, 5 prawa okolica oczodołowa, 6 środkowa okolica nosowa, 7 lewa okolica nosowa boczna, 8 prawa okolica nosowa boczna, 9 lewa okolica podoczodołowa, 10 prawa okolica podoczodołowa, 11 lewa okolica jarzmowa, 12 prawa okolica jarzmowa, 13 lewa okolica uszno - skroniowa, 14 prawa okolica uszno - skroniowa, 15 środkowa okolica ustna, 16 okolica ustna lewa boczna, 17 okolica ustna prawa boczna, 18 lewa okolica policzkowa, 19 prawa okolica policzkowa, 20 lewa okolica przyuszniczo - żwaczowa, 21 prawa okolica przyuszniczo - żwaczowa, 22 lewa okolica sutkowa, 23 prawa okolica sutkowa, 24 okolica bródkowa, 25 lewa okolica bródkowa boczna, 26 prawa okolica bródkowa boczna, 27 trójkąt podbródkowy, 28 lewy trójkąt podbródkowy boczny, 29 prawy trójkąt podbródkowy boczny, 30 lewy trójkąt podzuchwowy, 31 prawy trójkąt podzuchwowy, 32 lewy trójkąt tętnicy szyjnej, 33 prawy trójkąt tętnicy szyjnej, 34 lewa okolica mostkowo-obojęczkowo-sutkowa, 35 prawa okolica mostkowo-obojęczkowo-sutkowa, 36 trójkąt mięśniowy, 37 lewy trójkąt mięśniowy boczny, 38 prawy trójkąt mięśniowy boczny, 39 lewa okolica szyi boczna, 40 prawa okolica szyi boczna, 41 lewy dół nadobojczykowy większy, 42 prawy dół nadobojczykowy większy, 43 lewy dół nadobojczykowy mniejszy, 44 prawy dół nadobojczykowy mniejszy, 45 okolica potyliczna górna, 46 okolica potyliczna dolna, 47 okolica szyi tylna). Miejsce lokalizacji SLN zajętych komórkami nowotworowymi zostały oznaczone różnokolorowymi cyferkami.

Tak więc procedura SLNB głowy i szyi stanowi większe wyzwanie techniczne w porównaniu do takich samych procedur przeprowadzanych w innych lokalizacjach [8,9]. Ma to odzwierciedlenie w stosunkowo wysokiej częstotliwości występowania nieudanych SLNB (8.0% głowa i szyja kontra 0% tułów i kończyny)[8]. Tymczasem ilość dodatnich węzłów wartowniczych na głowie i szyi jest zbliżona do częstotliwości występowania czerniaka na obszarze tułowia i kończyn. W związku z tym istnieje potrzeba poprawy skuteczności procedury SLNB na obszarze głowy i szyi. W badaniu tym przeanalizowaliśmy skuteczne procedury SLNB przeprowadzonej u 143 pacjentów z nowotworem skóry głowy i szyi, w szczególności czerniaka i określiliśmy częstotliwość i rozmieszczenie SLN przy określonych lokalizacjach zmian nowotworu pierwotnego.

Material i Metody

Pacjenci

Na potrzeby analizy przebadano 149 pacjentów, którzy zostali poddani SLNB z powodu nowotworów skóry głowy i szyi pomiędzy 1998 a 2005 rokiem w Klinice Dermatologii Uniwersytetu Tuebingen w Niemczech. W analizie ujęto 143 pacjentów z tej grupy ze skutecznie przeprowadzoną procedurą SLNB. Przed przeprowadzeniem SLNB wszystkie nowotwory pierwotne zostały chirurgicznie usunięte, przeprowadzono również diagnozę histologiczną. Kryteria, którymi się kierowano podczas SLNB to grubość nowotworu większa niż 1mm w przypadku czerniaka złośliwego oraz większa niż 6mm w przypadku raka kolczystokomórkowego.



Rycina 2. Częstotliwość występowania SLN przy określonych lokalizacjach zmian nowotworowych. **A)** Aby uprościć liczne obszary anatomiczne 47 lokalizacji zostało zgrupowane w 13 regionów (1 (1), 2A (2), 2B (3), 3 (4-12), 4A (13, 22), 4B (14, 23), 5 (15-17, 24-26), 6A (18, 20), 6B (21, 19), 7 (27, 36), 7A (28, 30, 32, 34, 37, 39, 41, 43), 7B (29, 31, 33, 35, 38, 40, 42, 44), 8 (45-47)). **B)** Dystrybucja (%) przy określonych lokalizacjach zmian nowotworowych pierwotnych obszaru głowy i szyi (n=117). Obszary 1, 2A, 2B i 3 są wykluczone ponieważ nie znajdują się na nich żadne węzły chłonne. **C)** Analiza częstotliwości zajęcia węzłów wartowniczych przez nowotwór. (n=117). Obszary 1, 2A, 2B i 3 są wykluczone ponieważ nie znajdują się na nich żadne węzły chłonne. Rozmieszczenie SLN nie jest niezależne od lokalizacji nowotworu (p=0.0002).

Przeanalizowano dane z badań kontrolnych przeprowadzonych do 2007 roku. Niniejsza praca badawcza została przeprowadzona zgodnie z wytycznymi Deklaracji Helsińskiej i zatwierdzona przez lokalny komitet etyczny Uniwersytetu Tuebingen.

Mapowanie SLN i zabieg

U wszystkich pacjentów przeprowadzono mapowanie węzła wartowniczego za pomocą iniekcji śródskórnej nanokoloidu znakowanego technetem 99m (99mTc) o aktywności 100 MBq w czterech miejscach wokół pierwotnej zmiany patologicznej lub jej bliższej biopsyjnej (razem 0.4mL) na jeden dzień przed zabiegiem. Pacjenci zostali przebadani w pozycji leżącej za pomocą kamery gamma SP-4 z kolimatorem o wysokiej rozdzielczości (Diacam, Siemens, Erlangen). Dynamiczne obrazy uzyskano przy 15 klatkach na minutę przez 15 minut po iniekcji 1-2 godziny później pojawiły się obrazy statyczne. Uzyskano dodatkowo widok ukośny i boczny w celu oddzielenia miejsca iniekcji od poszczególnych stacji węzłów na szyi. Po wizualizacji kanałów limfatycznych i / lub węzłów wartowniczych oznaczono je na skórze pacjenta. U wszystkich pacjentów przeprowadzono mapowanie śródoperacyjne za pomocą iniekcji śródskórnej 0.3 - 0.5 mL niebieskiego barwnika patent Blue V 2.5% (Byk Gulden, Konstanz) oraz detektora promieni gamma (C-Trak, CareWise, Morgan Hill, CA, USA). Poszukiwane miejsca zostały oznaczone przed zabiegiem lub wykryte podczas zabiegu co umożliwiło wycięcie węzłów wartowniczych. Węzły wartownicze zostały poddane pełnemu badaniu, wielowarstwowemu skrojeniu po zatopieniu w parafinie oraz barwieniu hematoksyliną i eozyną. Wszystkie węzły wartownicze których barwienie hematoksyliną i eozyną dało wynik ujemny zostały poddane badaniu immunohistochemicznemu przeciwko HMB45 i białku S100.

Statystyki

Poza statystykami opisowymi wykorzystaliśmy analizę tabel wielozmiennych w celu sprawdzenia hipotezy zakładającej związek lokalizacji nowotworu z lokalizacją SLN. P-wartości zostały podane odrębnie.

Wyniki

Przeanalizowaliśmy karty choroby pacjentów leczonych chirurgicznie z powodu raka skóry głowy i szyi, którzy zostali następnie poddani procedurze SLNB w Klinice Dermatologii Uniwersytetu Tuebingen pomiędzy 1998 a 2005 rokiem. Grupa badawcza obejmowała 97 mężczyzn i 52 kobiety w wieku 21-88 lat (razem 149; średnio 67 lat). SLN zostały zlokalizowane za pomocą przedoperacyjnej

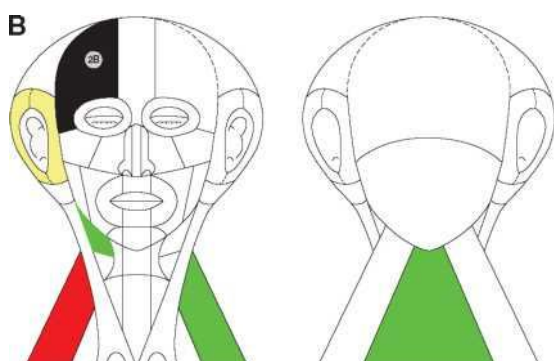
limfoscintygrafii oraz przy użyciu niebieskiego barwnika, zidentyfikowane i wycięte u 143 pacjentów, z których u 119 zdiagnozowano czerniaka złośliwego, u 22 raka kolczystokomórkowego i u 2 raka z komórek Merkla na głowie i szyi. Procedura SLNB nie powiodła się u 6 pacjentów.

Pierwszym krokiem było zobrazowanie miejsca nowotworu pierwotnego i odpowiadających mu lokalizacji SLN na diagramie schematycznym przedstawiającym regiony anatomiczne głowy i szyi (*rycina 1*). Aby uprościć liczne okolice anatomiczne pogrupowaliśmy je w 13 dużych obszarów (*rycina 2A*) i przeanalizowaliśmy lokalizacje nowotworu pierwotnego oraz odpowiadające im SLN. Jak widać na *rycinie 2B* ponad 60% SLN zlokalizowano w obydwu okolicach szyjnych (7A i 7B) a następnie w okolicach uszu (4A i 4B). Reszta (14%) znajdowała się w okolicy ślinianki przyusznej oraz w potylicznej/tylnej okolicy szyjnej. Ponieważ drenaż limfatyczny ze skóry głowy i szyi ma charakter nieregularny i chłonka z podstawy szyi może spływać do węzłów w okolicach potylicznych/górnym szyjnym lub na odwrót, przechodząc przez wiele grup węzłów, wyjątkowo istotną kwestią kliniczną jest możliwość przewidzenia najczęstszych miejsc, w których znajdują się SLN odpowiadające konkretnym ogniskom nowotworowym. Dlatego też przeanalizowaliśmy statystyczną częstotliwość zajęcia komórkami nowotworowymi węzłów wartowniczych w konkretnych lokalizacjach u naszych pacjentów. Jak widać na *rycinie 2C* oś x przedstawia konkretne miejsca występowania nowotworu natomiast amplituda słupków przedstawia liczbę nowotworów wykrytych na danym obszarze. Oś y wskazuje częstotliwość obszarów SLN właściwych dla każdej lokalizacji nowotworu. Dlatego też chłonka z około 52% nowotworów zlokalizowanych po prawej stronie ucha (4B) spływa do SLN w prawej okolicy szyjnej (7B). Co interesujące, dalsza analiza naszych danych pokazała, że w przypadku około 7% nowotworów chłonka spływa do SLN znajdujących się po przeciwnej stronie ciała (*tabela 1*). *Ryciny 3A i B* przedstawiają odpowiednio kierunek spływu chłonki z ogniska nowotworowego zlokalizowanego po lewej i prawej stronie czoła. Dane te są szczególnie interesujące i co więcej potwierdzają wcześniejsze wyniki opisujące złożoność i zróżnicowanie układu chłonnego głowy i szyi. Celem dalszego potwierdzenia naszych wyników i ich znaczenia klinicznego dokonano oceny analizy histologicznej otrzymanych SLN i przerzutów do narządów z lat 1998 - 2007. W 15% przypadków węzły były histologicznie dodatnie, co zgodne jest z piśmiennictwem [6]. Ze wszystkich przebadanych pacjentów przerzuty do narządów wystąpiły u 85%. W przeciwieństwie do tego SLN okazały się ujemne w 85% przypadków a u 79% pacjentów do czerwca 2000 roku ($p < 0.001$) nowotwór nie występował. Obserwacje te potwierdzają znaczenie kliniczne naszych danych i specyficzność naszego modelu przewidywania poszczególnych ognisk nowotworowych

i odpowiadających im SLN.

Tabela 1. Częstość występowania drugostronnych SLN na głowie i szyi. Ogniska nowotworowe zostały podzielone na znajdujące się po lewej, środkowej lub prawej stronie twarzy (n=117). Odpowiadające miejsca lokalizacji SLN zostały podzielone na lewą, środkową i prawa stronę twarzy. Tabela pokazuje procentową liczbę lokalizacji SLN w odniesieniu do miejsca lokalizacji nowotworu (p=0.0001).

		strona lokalizacji SLN		
		środkowa	lewa	prawa
Strona twarzy	środkowa	8.2%	0%	4.8%
	lewa	35.6%	93.2%	7.1%
	prawa	56.2%	6.8%	88.1%



Rycina 3. Częstość występowania drugostronnych SLN na głowie i szyi. Lokalizacja nowotworów po lewej stronie (A) i po prawej stronie (B) czoła. Okolice nowotworów zaznaczono kolorem czarnym a odpowiadające im obszary SLN zaznaczone są zielono, zgodnie z numerami węzłów.

Omówienie

Badania pokazały, że duża liczba pacjentów z nowotworem skóry zlokalizowanym na głowie i szyi, w szczególności z czerniakiem, nie skorzystała z profilaktycznego zabiegu miejscowej limfadenektomii [10]. Z jednej strony większość usuniętych węzłów była histologicznie ujemna. Z drugiej strony znacząca liczba pacjentów umiera z powodu choroby rozianej pomimo ujemnych wyników radykalnej resekcji węzłów szyjnych [11]. Zabieg SLNB stanowi znakomitą opcję alternatywną i może być stosowany jako element pomocniczy podczas zabiegu całkowitego wycięcia węzłów chłonnych oraz terapii wspomagającej. Jednakże głowa i szyja to obszary o zróżnicowanych drogach spływu chłonki co z kolei prowadzi do mniejszej liczby skutecznie przeprowadzonych zabiegów SLNB w porównaniu z tułowiem i kończynami [8]. Potrzebne są zatem narzędzia do poprawienia skuteczności zabiegów SLNB na głowie i szyi. W niniejszej pracy przeanalizowaliśmy procedury SLNB przeprowadzone u 143 pacjentów ze zdiagnozowanym rakiem skóry głowy i szyi oraz oszacowaliśmy częstość występowania SLN przy określonych lokalizacjach zmian nowotworowych obszaru głowy i szyi. Dzięki wykorzystaniu analizy statystycznej jesteśmy teraz w stanie przewidzieć prawdopodobieństwo występowania SLN przy określonych lokalizacjach zmian nowotworowych. Dane te dostarczają informacji na temat skomplikowanego układu naczyń chłonnych na głowie i szyi oraz, co więcej, stanowią użyteczne narzędzie dla lekarzy podczas przeprowadzania zabiegu SLNB u pacjentów cierpiących na nowotwór. Terapia i prognostyka odnośnie nowotworu skóry głowy i szyi oparte są w dużej mierze na systemie stopniowania zaawansowania klinicznego nowotworu TNM (guz nowotworowy-węzły chłonne-przerzuty) opracowanego przez Amerykański Komitet do Walki z Rakiem (AJCC) [12]. Dogłębna analiza naszych danych pokazała, że w przypadku 7 procent nowotworów skóry głowy i szyi chłonka spływa do przeciwległego węzła wartowniczego. Odkrycie to jest istotne ponieważ stopień zaawansowania N1 (zajęte nowotworowo węzły chłonne) charakteryzuje się przerzutem do pojedynczego węzła chłonnego po stronie guza. W odróżnieniu od tego przerzut do węzłów chłonnych po stronie przeciwnej jest sklasyfikowany jako N2c w przypadku nieczerniakowych nowotworów skóry i M1a w przypadku czerniaka złośliwego. To skutkuje przejściem ze stopnia III (N1) do IVA (N2c) i odpowiednio IV (M1a) [12]. Ponieważ stopnie III i IV znacząco różnią się pod względem terapii i prognozy lokalizacja węzła chłonnego po stronie przeciwnej od guza na głowie i szyi ma znaczenie kliniczne, w związku z czym powinna zostać odpowiednio sklasyfikowana w obecnie aktualnych systemach stopniowania. Ponadto zważywszy, że w przypadku 7% nowotworów SLN znajduje się po stronie przeciwnej od guza profilaktyczny zabieg miejscowej

limfadenektomii po stronie guza może prowadzić do fałszywie ujemnych wyników i w konsekwencji, z powodu pominięcia znaczących węzłów przeciwstronnych, sklasyfikowania pacjenta niżej niż wskazuje na to jego faktyczny stan, zgodnie z klasyfikacją TNM.

Wnioski

Dzięki analizie mapowania byliśmy w stanie oszacować statystyczną częstotliwość występowania SLN przy określonych lokalizacjach zmian nowotworowych obszaru głowy i szyi. Ponadto nasze dane pomogły zlokalizować znaczącą liczbę drugostronnych SLN u naszych pacjentów. Ta nieprawidłowość nie jest odpowiednio ujęta w aktualnie obowiązujących systemach stopniowania. W konsekwencji, istnieje konieczność przeprowadzenia dalszych analiz mających na celu ocenę mylącego wpływu lokalizacji drugostronnych węzłów wartowniczych na terapię i prognozę nowotworów skóry głowy i szyi.

Oświadczenie.

Wsparcie finansowe: żadne. Konflikt interesów: żaden.

Piśmiennictwo

1. Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 1977; 39: 456-66.
2. Phan GQ, Messina JL, Sondak VK, Zager JS. Sentinel lymph node biopsy for melanoma: indications and rationale. *Cancer Control* 2009; 16: 234-9.
3. Civantos F Jr., Zitsch R, Bared A, Amin A. Sentinel

node biopsy for squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Surg Oncol* 2008; 97: 683-90.

4. Rockville Merkel Cell Carcinoma Group. Merkel cell carcinoma: recent progress and current priorities on etiology, pathogenesis, and clinical management. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4021-6.
5. Rhodes AR. Prognostic Usefulness of Sentinel Lymph Node Biopsy for Patients Who Have Clinically Node Negative, Localized, Primary Invasive Cutaneous Melanoma: A Bayesian Analysis Using Informative Published Reports. *Arch Dermatol* 2010.
6. O'Brien CJ, Coates AS, Petersen-Schaefer K, et al. Experience with 998 cutaneous melanomas of the head and neck over 30 years. *Am J Surg* 1991; 162: 310-4.
7. Albores-Saavedra J, Batich K, Chable-Montero F, Sagy N, Schwartz AM, Henson DE. Merkel cell carcinoma demographics, morphology, and survival based on 3870 cases: a population based study. *J Cutan Pathol* 2010; 37: 20-7.
8. Kilpatrick LA, Shen P, Stewart JH, Levine EA. Use of sentinel lymph node biopsy for melanoma of the head and neck. *Am Surg* 2007; 73: 754-8.
9. Chao C, Wong SL, Edwards MJ, et al. Sentinel lymph node biopsy for head and neck melanomas. *Ann Surg Oncol* 2003; 10: 21-6.
10. Balch CM. The role of elective lymph node dissection in melanoma: rationale, results, and controversies. *J Clin Oncol* 1988; 6: 163-72.
11. Jonk A, Strobbe LJ, Kroon BB, et al. Cervical lymph-node metastasis from cutaneous melanoma of the head and neck: a search for prognostic factors. *Eur J Surg Oncol* 1998; 24: 298-302.
12. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol* 2009; 27: 6199-206.