

Determinarea ganglionului santinelă în cancerul colorectal

T. Bara¹ jr, T. Bara¹, S. Bancu¹, I.Zs. Egyed², S. Gurzu², L. Bancu³, L. Azamfirei⁴, A-M Feher¹

¹Clinica Chirurgie II, Universitatea de Medicină și Farmacie, Tg-Mureș, România

²Disciplina Morfopatologie, Universitatea de Medicină și Farmacie, Tg-Mureș, România

³Clinica Medicală II, Universitatea de Medicină și Farmacie, Tg-Mureș, România

⁴Disciplina ATI, Universitatea de Medicină și Farmacie, Tg-Mureș, România

Rezumat

Cancerul colorectal este cea mai frecventă tumoră malignă a tractului digestiv cu mortalitate crescută, datorită recidivelor locale și metastazelor. Acestea se datorează micrometastazelor neidentificate prin examinare histologică clasică din ganglionii limfatici. Determinarea ganglionului santinelă în cancerul colorectal poate duce la detectarea de micrometastaze cu metode imunohistochimice.

Material și metodă: Prezentăm experiența noastră în determinarea ganglionului santinelă în cancerul colorectal, folosind colorant limfofil, la 52 de pacienți. Sunt expuse criteriile de includere în lotul de studiu, metoda de determinare și examinare a ganglionului santinelă.

Rezultate: Identificarea ganglionilor santinelă s-a realizat la 48 de cazuri, în 4 cazuri neputându-se identifica. În 27 de cazuri s-a identificat câte 1 ganglion santinelă, iar în 21 cazuri câte 2. În 4 cazuri ganglionii santinelă identificați au fost fals negativi, iar în 30 de cazuri au fost negativi la examenul histopatologic și imunohistochimic. În 14 cazuri ganglionii santinelă au fost pozitivi, din care 4 cazuri au prezentat micrometastaze confirmate doar prin metode imunohistochimice.

Concluzii: Determinarea ganglionului santinelă în cancerul colorectal: - nu modifică strategia operatorie față de limfadenectomia regională; - duce la modificarea stadializării prin depistarea micrometastazelor ganglionare; - crește numărul de pacienți care pot beneficia de chimioterapie adjuvantă, îmbunătățind astfel prognosticul.

Cuvinte cheie: cancer colorectal, ganglion santinelă, micrometastaze

Abstract

Sentinel lymph node mapping in colorectal cancer

Colorectal cancer is the most common malignant tumor of digestive tract with high mortality due to local recurrences and metastases. These are due to micrometastases undetected by classical microscopic examination of regional lymph nodes. Sentinel lymph node SLN technique in colorectal cancer may lead to identification of micrometastases using immunohistochemistry.

Methods: We present our experience in SLN mapping in colorectal cancer using a lymphophil dye, on 52 patients. We present the patients selection criteria in the study, the technique of SLN detection.

Results: Identification of SLN was performed in 48 cases, it failed in 4 cases. In 27 cases, 1 SLN was identified, in 21 cases 2 SLN were found. In 4 cases the SLN were false negative. In 30 cases SLN were negative on histopathology and immunohistochemistry. In 14 cases, SLN were positive, 4 cases presented micrometastases confirmed only by immunohistochemical methods.

Conclusion: SLN technique in colorectal cancer: - doesn't change the surgical approach regarding the regional lymphadenectomy; - can modify the tumor stadialization by detecting lymph nodes micrometastases; - increase the number of patients who can benefit from the adjuvant chemotherapy and therefore, it may improve the prognosis.

Key words: colorectal cancer, sentinel lymph node, micrometastases

Correspondență: Dr. Bara Tivadar Jr.
Clinica Chirurgie II, Spitalul Clinic Județean de
Urgență Mureș, Tg. Mureș, România
Str. Gh. Marinescu, Nr. 50, 540136, Tg. Mureș
Tel. 0265-212.111/273
E-mail: barativadar@yahoo.com

Introducere

Cancerul colorectal este cea mai frecventă tumoră malignă a tractului digestiv cu mortalitate crescută. S-au observat recidive postoperator la aproape o treime din pacienții cu cancer colorectal în stadiul I, II, operați radical (1,2). Acest lucru impune îmbunătățirea metodelor chirurgicale radicale, precum și determinarea mai exactă a indicațiilor de administrare a chimioterapiei adjuvante. Recidivele locale și metastazele sunt considerate răspunzătoare pentru mortalitatea crescută, acestea datorându-se micrometastazelor neidentificate prin examinare microscopică clasică din ganglionii limfatici regionali (3,4). În stadializarea cancerului colorectal este important statusul ganglionilor limfatici, mai ales numărul ganglionilor limfatici îndepărtați (5).

Conceptul de ganglion santinelă se bazează pe teoria de diseminare secvențială a neoplasmelor pe cale limfatică (3,6,7). Când apare diseminarea neoplazică pe cale limfatică, invazia se produce inițial într-un prim ganglion care drenează limfa de la nivelul tumorii. Acest ganglion a fost denumit ganglion santinelă, deci ganglionul santinelă se definește ca fiind primul ganglion limfatic regional care preia limfa din teritoriul arondat unei tumori. Este vorba deci de studierea primului releu ganglionar prin injectarea în vecinătatea tumorii a unui produs limfofil care drenează în acest nodul și astfel va permite reperarea lui (7,8,9). Conceptul de ganglion santinelă a fost utilizat prima dată în 1977 de către Cabanas, care a utilizat metoda în tratamentul cancerului de penis. În 1992 Morton aplică tehnica ganglionului santinelă în melanomul malign cutanat, iar în 1994 Giuliano în cancerul mamar (10).

În cancerul colorectal drenajul limfatic atipic are loc la aproximativ 8-14% dintre pacienți și sunt descrise metastaze "sărite" - "jumping" sau "skip" metastaze (1,11). Acesta este motivul pentru care metoda este încă folosită empiric în chirurgia gastrointestinală. Noile cercetări ne arată semnificația biopsiei ganglionului santinelă în stadializarea și tratamentul cancerului de colon (1,12). Determinarea ganglionului santinelă în cancerul colorectal nu modifică strategia operatorie față de limfadenectomia regională ca în cazul cancerului de sân și a melanomului malign; poate duce la modificarea stadializării bolii, la îmbunătățirea prognosticului, la reducerea volumului de muncă și a cheltuielilor (1,2). Mai multi autori sugerează că prezența micrometastazelor constituie un factor prognostic rezervat, astfel recomandă utilizarea chimioterapiei adjuvante pentru îmbunătățirea prognosticului la acea treime dintre pacienții în stadiu I, II cu micrometastaze (1,12).

Tehnici de imunohistochimie și ale reacției de polimerizare în lanț (RT-PCR) a ganglionilor limfatici nu sunt acceptate practic pentru orice ganglion aflat în specimenul operator, pentru că sunt consumatoare de timp și resurse materiale. În acest caz, analiza histopatologică detaliată a ganglionului santinelă reprezintă o opțiune de ales, pentru că înlocuiește analiza tuturor ganglionilor limfatici din specimenul operator.

Material și Metodă

Prezentăm experiența noastră incipientă în determinarea

ganglionului santinelă în cancerul colorectal, folosind colorant limfofil, la 52 de pacienți operați de cancer colorectal, în perioada 2006-2010. Diagnosticul de cancer colorectal a fost stabilit preoperator prin examen colonoscopic și histopatologic din biopsie.

Criteriile de includere ale pacienților:

- pacienți cu diagnosticul de neoplasm colorectal, diagnosticarea preoperatorie efectuată nu mai târziu de 3 luni înaintea operației.

Contraindicații sau criterii de excludere:

- cancere sincrone colonice sau cu alte localizări;
- metastaze ganglionare, hepatice sau peritoneale vizibile în momentul intervenției chirurgicale, sau aceste metastaze să fi fost diagnosticate prin alte metode imagistice;
- cancer colorectal complicat (operație în urgență);
- alte intervenții chirurgicale pe colon sau rect în antecedente;
- cancer colorectal recurent.

Determinarea intraoperatorie a ganglionului santinelă s-a efectuat prin injectarea intraoperator a 1 ml soluție albastru de metilen în subseroasa intestinală peritumorală, înainte de a se practica mobilizarea colonului sau rectului și a se altera drenajul limfatic. Injectarea se face peritumoral, în mai multe puncte (2-4), strict intraparietal, fără a se împrăstia colorant în lumen, folosind ace și seringi de insulină (tuberculină) (Fig. 1). După injectare, se așteaptă cca 5 minute (până la 10 min), timp în care se comprimă ușor zona injectată, urmărindu-se identificarea primilor ganglioni colorați, fiind considerați a fi ganglioni santinelă (Fig. 2). Ganglionii santinelă au fost excizați și trimiși la laboratorul de anatomie patologică pentru a fi căutate metastaze și micrometastaze prin examinare histopatologică sau imunohistochimică (Fig. 3). Examinarea imunohistochimică a fost efectuată la cazurile cu ganglioni santinelă la care nu s-au identificat metastaze prin examinare histopatologică clasică. Operația s-a continuat cu rezecția tumorii cu viză de radicalitate oncologică. Piesele operatorii au fost trimise în bloc la examen histopatologic.

Am urmărit: numărul cazurilor cu ganglioni santinelă identificați, numărul ganglionilor santinelă identificați per pacient, numărul ganglionilor santinelă negativi și pozitivi,



Figura 1. Injectarea colorantului



Figura 2. Colorarea ganglionului santinelă

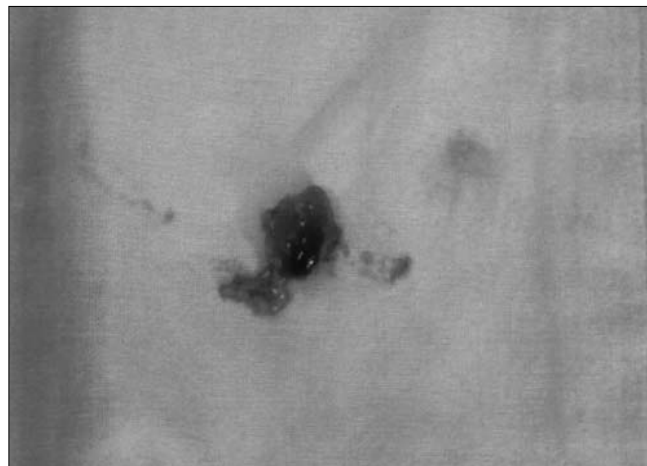


Figura 3. Ganglion santinelă excizat

numărul ganglionilor limfatici disecați, numărul ganglionilor cu metastaze.

Rezultate

Am efectuat determinarea ganglionilor santinelă la 52 de pacienți operați cu cancer colorectal, din care 38 de cazuri cu cancer de colon, iar 14 cu cancer de rect superior. Identificarea ganglionilor santinelă s-a realizat în 48 cazuri (92,30%), în 4 cazuri (7,70%) neputându-se identifica, datorită tehnicii deficitare, când s-a produs contaminarea câmpului cu colorant, fapt ce a dus la imposibilitatea identificării ganglionului santinelă. O altă cauză de eșec s-a datorat injectării intraluminală a colorantului. La cazurile cu cancer de colon, identificarea ganglionilor santinelă s-a realizat în 36 cazuri (94,73%), iar în cazul pacienților cu cancer de rect superior în 12 cazuri (85,71%) (Tabelul 1).

În 27 de cazuri am identificat câte 1 ganglion santinelă, iar în 21 de cazuri câte 2 ganglioni santinelă. În 4 cazuri (8,33%) ganglionii santinelă identificați au fost fals negativi, fiind negativi la examinarea histopatologică și imunohistochimică, dar s-a confirmat prezența de metastaze în alți ganglioni limfatici disecați. Acești ganglioni limfatici cu metastaze au fost localizați la o distanță mai mare de 50 mm de marginea macroscopică a tumorii. În 30 de cazuri ganglionii santinelă au fost negativi la examenul histopatologic și imunohistochimic. În 14 cazuri ganglionii santinelă au fost pozitivi, din care 4 cazuri au prezentat micrometastaze confirmate doar prin metode imunohistochimice. Specificitatea tehnicii a fost de 91,67%.

Tabelul 1. Determinarea ganglionului santinelă în cancerul colorectal

Localizare	Cazuri cu GS identificați	Cazuri cu GS neidentificați	Total cazuri
Colon	36	2	38
Rect superior	12	2	14
Total	48	4	52

Din 48 cazuri cu ganglioni santinelă identificați, la 38 de cazuri s-a efectuat examen imunohistochimic, adică la cazurile cu ganglioni santinelă negativi la examinarea histologică clasică. La examenul imunohistochimic s-au utilizat markeri ca citokeratina și citokeratina 20, la secțiuni multiple, prin tehnica complexului avidin-biotină. Am înregistrat astfel micrometastaze în 4 cazuri (10,5 %), ceea ce a condus la modificarea stadializării.

Discuții

În cancerul colorectal, chirurgia radicală cu intenție curativă este reprezentată de excizia largă a tumorii și de ablația extinsă a ganglionilor limfatici regionali (13,14). Numărul ganglionilor limfatici disecați arată gradul radicalității, iar starea ganglionului este parametru foarte important pentru prognostic și pentru tratamentul adjuvant (13,14). În cancerul colorectal, prin metode de diagnostic imagistic, sau intraoperator prin palpate, sunt detectați ganglionii limfatici mai mari de 5 mm (1). După datele din literatura de specialitate, în cancerul colorectal, 50-78% din ganglionii limfatici metastatici sunt de dimensiuni mai mici de 5 mm (1).

Identificarea prezenței eventualelor metastaze ganglionare atunci când examenul clinic și imagistic sunt negative, se poate face doar prin examen histopatologic. Cartografierea ganglionilor limfatici cu colorant permite vizualizarea vaselor limfatice și a ganglionului santinelă, chiar dacă aceștia sunt foarte mici, de dimensiuni mai mici de 5 mm. Drenajul tumoral direct în ganglionul santinelă este demonstrat prin intermediul unor vase colorate în albastru, care leagă tumora de ganglionii santinelă. Observarea unui vas colorat în albastru atestă prezența unui ganglion santinelă ce poate fi prelevat și investigat.

Identificarea ganglionului santinelă se poate efectua folosind colorant vital (albastru de patent, albastru de isosulfan, albastru de metilen, fluoresceină-verde de indocianin), trasor radioactiv (coloid marcat cu Technetium), sau asociind cele două metode (4,7,8). În cancerul colorectal, calea de administrare a materialului se poate efectua intraoperator subseros, sau

endoscopic intratumoral (2,12). Noi am folosit albastru de metilen administrat intraoperator subseros.

Avantajele metodei folosind colorant albastru vital (1,2, 8):

- se face intraoperator;
- este simplu de efectuat;
- este economic;
- lipsa radioactivității.

Clasificarea TNM definește mai precis starea ganglionului limfatic introducând conceptul de "micro-metastază" și "cluster-metastază" (1,2).

"Micro-metastaza" include metastaze având mărimea de la 0,2 și până la 2 mm, pe când "cluster -metastaza" include celule tumorale mai mici de 0,2 mm. Aceste mici metastaze în ganglionii limfatici sunt de obicei detectate cu metode imuno-histochimice sau moleculare. (12)

Bolnavii de cancer colorectal în stadiile I, II, după o chirurgie agresivă, în 15 – 25 % din cazuri pot prezenta metastaze regionale sau la distanță, la 5ani (5,13). Aceasta se datorează micrometastazelor ganglionare care nu au fost descoperite prin examinarea microscopică clasică. Bolnavii cu cancer colorectal cu statusul limfatic negativ nu beneficiază de chimioterapie (1,2). Examinarea ganglionului santinelă poate duce la descoperirea de micrometastaze sau metastaze unicelulare, și astfel poate duce la modificarea stadializării, la creșterea numărului de pacienți care pot beneficia de chimioterapie adjuvantă, deci la îmbunătățirea prognosticului (2,12). Datele din literatură ne arată discrepanța de la 10 până la 30% între analizele histopatologice standard și imunohistochimice în determinarea prezenței ganglionilor limfatici metastatici. (1,12)

În cazuistica noastră, 4 pacienți (10,5% din cazuri) au prezentat micrometastaze confirmate prin examen imuno-histochimic.

Scopul determinării ganglionului santinelă în cancerul colorectal nu este ca în cazul cancerului de sân, reducerea limfadenectomiei regionale inutile, ci stabilirea stadiului precis al bolii ca urmare a depistării micrometastazelor ganglionare prin metode imunohistochimice. Acuratețea stadializării cancerului colorectal este dependentă de anatomopatolog prin numărul de ganglioni limfatici examinați (3,14). Determinarea micrometastazelor din totalul ganglionilor limfatici examinați necesită volum mare de muncă și resurse materiale, astfel s-a lansat ipoteza că examinarea ganglionului santinelă poate reprezenta o metodă sensibilă, salvatoare de timp și resurse materiale (2).

Rezultatele fals negative sunt motivate prin tehnici greșite, sau nerespectarea contrindicațiilor, astfel, dacă un ganglion este masiv invadat, se comportă ca un obstacol limfatic putând fi la originea unei inversări a fluxului limfatic, sau după alți autori, de prezența vaselor limfatice aberante, care reprezintă cauza crescută a metastazelor "sărite" - "skip" metastaze (11,13). Metastazele "sărite" sunt așezate la o distanță mai mare de 50 mm de la marginea macroscopică a tumorii, fiind mai frecvente la cancerul de colon (1,11). În cazuistica noastră, am înregistrat în 4 cazuri ganglioni santinelă fals negativi, dar cu alți ganglioni limfatici metastatici situați la o distanță mai mare de 50 mm de marginea macroscopică a tumorii.

Biopsia ganglionului santinelă este o metodă realizabilă cu sensibilitate și specificitate înaltă cu privire la starea diagnos-

ticului ganglionului limfatic. Micrometastazele sunt mai frecvent detectate în stadiul T incipient al tumorii primare.

Concluzii

Aplicarea tehnicilor ganglionului santinelă în cancerul colorectal nu modifică strategia operatorie față de limfadenectomia regională.

Determinarea ganglionului santinelă în cancerul colorectal:

- duce la modificarea stadializării prin depistarea micrometastazelor ganglionare;
- crește numărul de pacienți care pot beneficia de chimioterapie adjuvantă, ajutând astfel la îmbunătățirea prognosticului;
- criteriile de selecție trebuie respectate, excluzând cazurile avansate.

Bibliografie

1. Ivanov K, Kolev N, Ignatov V, Madjov R. Intraoperative sentinel lymph node mapping in patients with colorectal cancer. *Hepato-Gastroenterology*. 2009;56(89):99-105.
2. Burcuș T, Popa E, Stanilescu S, Cristian D, Jitea N, Barbulescu M et al. Ganglionul santinelă în cancerul colorectal folosind colorant intravital-utilitate, limite. *Chirurgia (Bucur)*. 2007; 102(3):281-8.
3. Vajda K, Cserni G, Svebis M, Baltas B, Bori R, Tarjan M. Sentinel lymph node mapping in colorectal cancer. *Hungarian Journal of Surgery*. 2002;55(6):375-9.
4. Mitsuo K, Yusuke T, Kimiyasu Y, Masanori K, Makoto W, Mitsuharu M. Sentinel Node Mapping Guided by Indocyanine Green Fluorescence Imaging: A New Method for Sentinel Node Navigation Surgery in Gastrointestinal Cancer. *Dig Surg*. 2008; 25:103-108.
5. Secco G.B, Ravera G, Gasparo A, Percoco P, Zoli S: Segmental Resection, Lymph Nodes Dissection and Survival in Patients with Left Colon Cancer. *Hepato-Gastroenterology*. 2007;54(74): 422-6.
6. Blidaru A. Ganglionul santinelă în chirurgia oncologică. *Chirurgia (Bucur)*. 2006;101(4):357-8.
7. Meșină C, Pașalega M, Calotă F, Meșină M.I, Vilcea D, Persu D et al. Ganglionul santinelă în cancerul de sân. *Chirurgia (Bucur)*. 2006;101(4):359-63.
8. Bara T jr, Egyed IZs, Bara T, Mureșan M, Mocan S, Azamfirei L. Determinarea ganglionului santinelă în cancerul colorectal folosind colorant intravital. *Rev. de Med. și Farm. UMF, Tg. Mureș*. 2008; 54(3):146-9.
9. Bara T jr, Bara T, Egyed IZs, Bancu Ș, Borz C, Mureșan M, et al. Determinarea ganglionului santinelă în cancerul colorectal folosind colorant intravital. *Chirurgia (Bucur)*. 2010;105(supliment 1):S109.
10. Moga D, Popențiu A, Badiu R, Magdu H, Kiss L. Tehnica ganglionului santinelă în cancerul colorectal. *Jurnalul de Chirurgie Iași*. 2010; 6(1):74-84.
11. Shiozawa M, Akaike M, Yamada R, Godai T, Yamamoto N, Saito H et al. Clinicopathological Features of Skip Metastasis in Colorectal Cancer. *Hepato-Gastroenterology*. 2007;54(73):81-4.
12. Radovanovic D, Mitrovic N, Stefanovic D, Pavlovic I, Strojancovic D, Jasarovic D et al. Clinical Application of Sentinel lymph Node Biopsy for Staging, Treatment and Prognosis of Colon and gastric Cancer. *Hepato-Gastroenterology*. 2009;56(96):1606-11.
13. Shiozawa M, Akaike M, Yamada R, Godai T, Yamamoto N, Saito H et al. Lateral Lymph Node Dissection for Lower Rectal Cancer. *Hepato-Gastroenterology*. 2007;54(76):1066-70.
14. Takano S, Kato J, Yamamoto H, Shiode J, Nasu J, Kawamoto H et al. Identification of Risk Factor for Lymph Node Metastasis of Colorectal Cancer. *Hepato-Gastroenterology*. 2007;54(75):746-50.