

# Mulig forbedret behandling af kolorektal cancer med sentinel lymph node-diagnostik

Stefan K. Burgdorf, Jens Ravn Eriksen & Ismail Gögenur

## STATUSARTIKEL

Gastroenheden,  
Herlev Hospital

Ugeskr Læger  
2014;176:V07130442

I Danmark diagnosticeres der omkring 4.000 nye tilfælde af kolorektal cancer hvert år [1]. I den vestlige verden er det en af de hyppigste cancerrelaterede dødsårsager [2]. Det har stor prognostisk betydning, om canceren er avanceret, eller om der er mulighed for makroradikal kirurgisk intervention. På diagnose-tidspunktet har ca. 25% af patienterne synkrone metastaser i lever eller lunger, og yderligere ca. 25% har spredning til lymfeknuder [1]. Systemisk behandling med kemoterapi har bedret prognosen for patienter med dissemineret kolorektal cancer og har resulteret i en median overlevelsestid på ca. 20 måneder. En betydelig del, op til 40%, af de patienter, der gennemgår intenderet kurativ kirurgi, får efterfølgende recidiv med lokal- og/eller fjernmetastaser [3]. Størstedelen af recidiverne, ca. 80%, sker inden for de første tre år. En vigtig prognostisk faktor efter makroradikal kirurgi er histologisk påvisning af maligne celler i lymfeknuderne. Tilstedeværelsen af lymfeknudemetastaser har sammen med en række andre faktorer betydning for, om patienterne tilbydes adjuverende kemoterapi. På denne baggrund har der i de senere år været stor fokus på de kirurgiske resektionsplaner, antallet af lymfeknuder i resektaterne samt detektion af samtlige, og i særlig grad de maligne, lymfeknuder i resektaterne. Traditionelt set følger resektionslinjerne de vaskulære forhold i colon og det tilhørende krøs. På nogle centre, også i Danmark [4], har man valgt at udføre ekstensive resektioner,

hvilket menes at øge radikaliteten, men på bekostning af øget risiko for peri- og postoperative komplikationer [1]. Ved hjælp af *sentinel lymph node mapping*, hvorved der forstås en kortlægning af de lymfeknuder, der primært drænerer de tumorbærende områder, kan man muligvis målrette resektionslinjerne efter, hvor der med størst sandsynlighed findes lymfeknudemetastaser. Herved kan man forhåbentlig undgå unødigt ekstensive resektioner hos nogle patienter. Resultaterne af præliminære studier tyder på, at en del patienter med kolorektal cancer fejlklassificeres (primært mht. N-status i T(umor)-N(odus)-M(etastase)-klassifikationen), da man ikke erkender lymfeknudemetastaser, hvilket kan resultere i, at patienterne ikke får adjuverende behandling. Dette kan skyldes, at patologen ikke detekterer de maligne lymfeknuder i resektatet, eller at de maligne lymfeknuder ikke er med i resektatet. Ved konventionel patologisk undersøgelse af ikkesuspekterede lymfeknuder begrænser man sig, formentlig af kapacitetsmæssige årsager [5], til mikroskopi af 1-3 snit af lymfeknuderne. Herved kan mikrometastaser overses [6-9]. Ved hjælp af *sentinel lymph node*-diagnostik kan man muligvis øge den diagnostiske sikkerhed, da de primært drænerende lymfeknuder ved denne metode er lettere at identificere i resektatet, og da patologen kan fokusere på grundig undersøgelse af disse.

## SENTINEL LYMPH NODE-TEKNIK

Hypotesen bag *sentinel nodes* blev første gang beskrevet i behandlingen af peniscancer i 1977 [10]. Teorien bygger på, at solide tumorer regionalt har en ordnet, tilnærmelsesvis lineær lymfedrænage. Man definerer *sentinel node* som den eller de lymfeknuder, der først modtager lymfe fra tumoren. Ved indførelse af *sentinel node*-teknikken i mammakirurgien har man reduceret armmorbiditybetragtligt, idet man har reduceret risikoen for unødvendig lymfeknudeeksaisere af aksillen. Teknikken har ligeledes fundet sin berettigelse i behandlingen af malignt melanom. Da det kun er en mindre del (ca. 20%) af de maligne melanomer (af intermediær tykkelse, 1-4 mm), der har lymfeknudemetastaser, og da man tidligere ikke har kunnet forudsige de primært drænerende lymfeknuder fra melanomer på



### FAKTABOKS

#### Sentinel lymph node i coloncancer

N-status er den vigtigste prognostiske faktor hos patienter med coloncancer.

N-status er bestemmende for evt. adjuverende kemoterapi.

Repræsentative lymfeknuder kan identificeres vha. *sentinel node*-teknikken.

Metastatiske lymfeknuder kan findes uden for standardresektionslinjerne.

Resektionslinjerne kan vejledes af *sentinel lymph node mapping*.

N = nodus (fra T(umor)-N(odus)-M(etastase)-klassifikationen).

truncus, har man ved indførelse af *sentinel node*-teknikken kunnet gå fra at kontrollere dem til målrettet diagnostik og behandling [11]. *Sentinel node*-teknikken har endnu ikke fundet sin plads i kolorektal cancer-kirurgien. Årsagerne til dette er formentlig, at tendensen i de seneste år har gået mod ekstensive resektioner, hvor antallet af resecerede lymfeknuder har været et operativt kvalitetsmål [4]. Det har således ikke haft nogen operativ konsekvens, at *sentinel lymph nodes* blev identificeret.

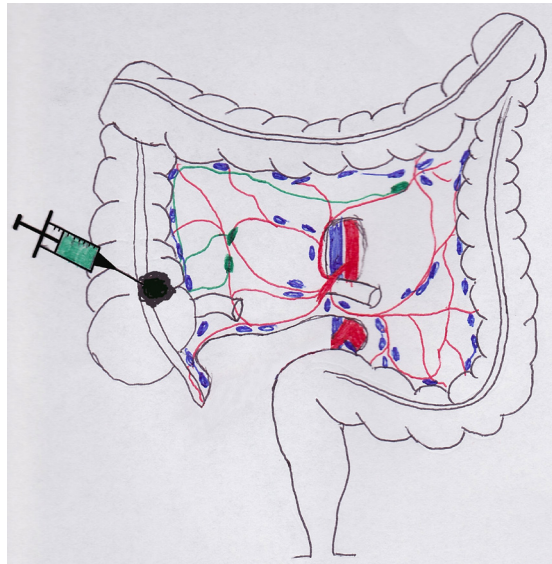
### INTERNATIONALE ERFARINGER

Der foreligger en metaanalyse, der er fra 2011 og baseret på 52 studier, der bestod af 3.767 *sentinel lymph node*-procedurer, heraf 2.961 hos patienter med coloncancer og de resterende 806 hos patienter med rektal cancer [12]. Man fandt en overordnet detektionsrate af *sentinel lymph nodes* på 94% (95% konfidens-interval (KI): 0,92-0,95), uden at der var signifikant forskel på, hvilken *tracer* man brugte (blæk, radioaktiv, kombination af blæk og radioaktiv, indocyaningrøn eller metylenblå). Sensitiviteten af *sentinel node*-proceduren blev beregnet til 76% (95% KI: 0,72-0,80). Det mediane antal *sentinel lymph nodes* var 2,7 (spændvidde: 1,3-5,9). Overordnet medførte *sentinel lymph node*-teknikken, at 15% af patienterne blev opgraderet til et højere stadie pga. påvisning af lymfeknudemetastaser [12].

Den klassiske *sentinel node mapping* foretages med blåt farvestof (patentblå), radioaktiv *tracer* eller evt. en kombination af disse to. Der er med brug af disse teknikker gennemført flere *feasibility*-studier hos patienter med coloncancer. I de fleste studier har fokus været på at hjælpe patologen med i resektatet at identificere de lymfeknuder, der med størst sandsynlighed var maligne, og uden at det har været hensigten at ændre den operative strategi. Derfor findes der også studier, hvor man har injiceret blåt farvestof tumornært i resektatet *ex vivo* [13]. Begrænsninger på det blå farvestof er, at det kan være meget svært at se især dybereliggende lymfeknuder i et voluminøst colonkrøs. Brugen af radioaktiv *tracer* har også sine begrænsninger. Her er problemerne mere, at det kan være vanskeligt at se lymfeknuder, der ligger i relation til tumoren/injektionsstedet, da der opstår interferens med den injicerede *tracer*. Kombinationen af blåt farvestof og radioaktiv *tracer* bruges mange steder som standard i mammakirurgien og har også løst nogle af begrænsningerne i forbindelse med *sentinel node mapping* i colon. Teknikken kan bruges både til åben og laparoskopisk teknik [14]. Vi forventer ikke, at forskellene mellem de forskellige *tracer*'e bliver afgørende for, om *sentinel lymph node*-teknikken får en plads i kolorektalkirurgien. Groft sagt er de for-

FIGUR 1

Skematisk tegning af *sentinel lymph node mapping* ved højresidig coloncancer, hvor der bl.a. bemærkes en *sentinel lymph node*, der ligger uden for standardresektatet. De primært drænerende lymfeknuder er tegnet grønne (indocyaningrøn), mens de øvrige lymfeknuder er blå.



skellige *tracer*'e blot forskellige farvestoffer, der er bundet på forskellige molekylstørrelser, og derfor har forskellige filtreringshastigheder i lymfeknuderne.

Med udviklingen af nærinfrarødkameraer og -optik er det blevet muligt at udnytte fluorescens i detektionen af lymfeknuder [15]. Fluorescensstoffet kan injiceres på samme måde som de øvrige *tracer*'e, altså enten via intraabdominal adgang med en laparoskopisk injektionskanyle eller via intraluminal adgang med et endoskop. Fluorescens visualiseres med nærinfrarødt lys, der pga. en bølglængde på 700-900 nm penetrerer dybere i vævet end synligt lys. Fluorescens opstår, når det injicerede fluorescensstof belyses af lys ved én frekvens og genudsender energien som lys ved en anden, lavere og synlig frekvens. Det oftest benyttede fluorescensmiddel er indocyaningrøn, der er godkendt til klinisk brug. De første studier med *sentinel node mapping* ved hjælp af fluorescens teknikken kom i 2006 [16] og viste, at det var betydeligt lettere at identificere *sentinel lymph nodes* i colonkrøset med fluorescens teknikken end med de traditionelle *tracer*'e og konventionel laparoskopisk teknik (Figur 1). Med fluorescens teknikken har man kunnet visualisere lymfeknuder i 1,5 cm dybde [17-19]. Med udviklingen af da Vinci-robotten til den laparoskopiske kirurgi og den visuelle forbedring,

som dette har medført, samt inkorporering af fluorescenskameraer i robotten, er muligheden for præcis *sentinel node mapping* i kolorektal cancer yderligere optimeret [18].

I de fleste studier om brug af *sentinel lymph node*-teknik ved coloncancer har man fokuseret på at identificere lymfeknuder i resektatet, så især de første drænerende lymfeknuder ville blive fundet af patologen og undersøgt ekstra grundigt. Der er dog kommet et par arbejder, hvor man har fokuseret på lokaliseringen af *sentinel lymph node* i resektatet. I et af disse studier inkluderede man 192 patienter med coloncancer [20]. Samtlige patienter fik peroperativt foretaget *in vivo-sentinel lymph node mapping* med isosulfan eller methylenblåt injiceret subserøst i circumferencen af tumoren. Hos 22% af patienterne fandt man *sentinel nodes* beliggende uden for de kirurgiske standardresektionslinjer, hvorfor man udvidede resektionerne. Man fandt f.eks. ved højresidige colontumorer, at der var lymfeknuder omkring venstre fleksur (Figur 1), hvorfor man i stedet for en højresidig hemikolektomi lavede en udvidet højresidig hemikolektomi. Hos 10% af patienterne fandt man, at der var makrometastaser i lymfeknuderne uden for standardresektionsområderne, og hos to patienter fandt man, at de eneste lymfeknuder, der var patologiske, var de *sentinel nodes*, der lå uden for standardresektionerne [20]. I et andet studie med 69 patienter, der havde fået injiceret patentblåt subserøst medførte *sentinel lymph node mapping*, at man »opgraderede« 18%. Her fandt man primært drænerende lymfeknuder uden for standardresektionslinjerne hos tre ud af 69 patienter [21]. Hos to af patienterne fandt man *sentinel node* ved venstre fleksur hos patienter med tumor i colon ascendens, og hos den sidste patient, der havde en tumor i rectosigmoideum, fandt man paraaortale *sentinel nodes* [21].

## PERSPEKTIVER

*Sentinel lymph node mapping* kan overvejes som en metode til at foretage bedre stadietildeling af patienter med kolorektal cancer. Der bør arbejdes med metoder til at øge detektionsraten ved *sentinel lymph node*-diagnostik og nærmere at afklare patientrelaterede faktorer, der kan påvirke denne diagnostik. Det mest optimale fluorescensmiddel er formentlig endnu ikke udviklet, og der arbejdes fortsat på dette. De aktuelle udfordringer ved brug af fluorescens i *sentinel lymph node mapping* er injektionen af fluorescenset. Spilder man fluorescens intraabdominalt under injektionen kan det pga. det kraftige fluorescerende lys være nærmest umuligt at visualisere lymfeknuderne med denne teknik. Derfor arbejder man i øjeblikket på injektionsteknikken og afprøver bl.a. endoskopisk

injektion enten præ- eller peroperativt [17]. Der er dog også problematiske forhold ved den endoskopiske applikation, overvejende i form af præoperativ udrensning og luft i colon under operationen. Der er på nuværende tidspunkt ingen evidens, der støtter anvendelsen af *sentinel node*-diagnostik eller *sentinel node mapping* intraoperativt som standard som det ses ved malignt melanom og mammacancer. Et væsentligt spørgsmål vedrørende udviklingen inden for specielt colonkirurgien er, om man skal foretage ekstensive resektioner hos alle med coloncancer, og om det kan forsvares i forhold til den øgede risiko for postoperativ morbiditet. Indførelse af *sentinel node*-diagnostik og/eller *sentinel node mapping* kan være et afgørende skridt med henblik på at få afklaret dette spørgsmål. Med den nationale indførelse af screeningsprogrammer for coloncancer i 2014 må man forvente, at flere patienter bliver diagnosticeret med tidligere cancerstadier, hvor *sentinel node mapping* på længere sigt kan have sin berettigelse. Det mangler dog stadig at blive afklaret, om den kirurgiske behandling kan skræddersyes til den intraoperative lymfeknudediagnostik, og om dette vil have en betydning for den cancerrelaterede mortalitet og morbiditet.

## SUMMARY

Stefan K. Burgdorf, Jens Ravn Eriksen & Ismail Gögenur:  
Possibly improved treatment of colorectal cancer by sentinel lymph node mapping  
Ugeskr Læger 2014;176:V07130442

Prognosis for colorectal cancer is dependent on radical surgical intervention. Chemotherapy in patients with advanced disease has improved the survival. A considerable proportion of the patients going through radical surgery will subsequently relapse. Adjuvant chemotherapy is reserved for patients with lymph node metastases, why undetected malignant lymph nodes will result in understaging and exclusion from the possible benefit of adjuvant chemotherapy. With *sentinel lymph node mapping* it may be possible to detect and resect more malignant lymph node and maybe even avoid extensive resections.

**KORRESPONDANCE:** Stefan K. Burgdorf, Herlev Hospital, Herlev Ringvej 75, 2730 Herlev. E-mail: stefan@stefanburgdorf.dk

**ANTAGET:** 7. november 2013

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:** 17. februar 2014

**INTERESSEKONFLIKTER:** Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

## LITTERATUR

1. DCCG årsrapport 2011 [www.dccg.dk/03\\_Publikation/02\\_arsrapport\\_pdf/aarsrapport\\_2010.pdf](http://www.dccg.dk/03_Publikation/02_arsrapport_pdf/aarsrapport_2010.pdf) (17. nov 2013).
2. Jemal A, Murray T, Ward E et al. Cancer statistics, 2005. *CA Cancer J Clin* 2005;55:10-30.
3. Goldberg RM. Advances in the treatment of colorectal cancer. *Oncologist* 2005;10(suppl 3):40-8.
4. Bertelsen CA, Bols B, Ingeholm P et al. Can the quality of colonic surgery be improved by standardization of surgical technique with complete mesocolic excision? *Colorectal Dis* 2011;13:1123-9.

5. Sinan H, Demirbas S, Ersoz N et al. Who is responsible for inadequate lymph node retrieval after colorectal surgery: surgeon or pathologist? *Acta Chir Belg* 2012;112:200-8.
6. Viehl CT, Guller U, Cecini R et al. Sentinel lymph node procedure leads to upstaging of patients with resectable colon cancer: results of the Swiss prospective multicenter study sentinel lymph node procedure in colon cancer. *Ann Surg Oncol* 2012;19:1959-65.
7. van der Zaag ES, Bouma WH, Peters HM et al. Implications of sentinel lymph node mapping on nodal staging and prognosis in colorectal cancer. *Colorectal Dis* 2012;14:684-90.
8. Murawa D, Nowaczyk P, Hünerbein M et al. One hundred consecutive cases of sentinel lymph node mapping in colon cancer – the results of prospective, single-centre feasibility study with implementation of immunohistochemical staining. *Int J Colorectal Dis* 2011;26:897-902.
9. Bembenek AE, Rosenberg R, Wagler E et al. Sentinel lymph node biopsy in colon cancer: a prospective multicenter trial. *Ann Surg* 2007;245:858-63.
10. Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 1977;39:456-66.
11. Rasmussen BB, Steiniche T. Sentinel node ved mammacancer og malignt melanom. *Ugeskr Læger* 2003;165:1223.
12. van der Pas MH, Meijer S, Hoekstra OS et al. Sentinel-lymph-node procedure in colon and rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2011;12:540-50.
13. Bianchi PP, Ceriani C, Rottoli M et al. Laparoscopic lymphatic mapping and sentinel lymph node detection in colon cancer: technical aspects and preliminary results. *Surg Endosc* 2007;21:1567-71.
14. van der Zaag ES, Bouma WH, Tanis PJ et al. Systematic review of sentinel lymph node mapping procedure in colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2012;19:3449-59.
15. Ankersmit M, van der Pas MH, van Dam DA et al. Near infrared fluorescence lymphatic laparoscopy of the colon and mesocolon. *Colorectal Dis* 2011;13(suppl 7):70-3.
16. Nagata K, Endo S, Hidaka E et al. Laparoscopic sentinel node mapping for colorectal cancer using infrared ray laparoscopy. *Anticancer Res* 2006;26:2307-11.
17. van der Pas MH, Ankersmit M, Stockmann HB et al. Laparoscopic sentinel lymph node identification in patients with colon carcinoma using a near-infrared dye: description of a new technique and feasibility study. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2013;23:367-71.
18. Holloway RW, Bravo RA, Rakowski JA et al. Detection of sentinel lymph nodes in patients with endometrial cancer undergoing robotic-assisted staging: a comparison of colorimetric and fluorescence imaging. *Gynecol Oncol* 2012;126:25-9.
19. Schaafsma BE, Verbeek FP, van der Vorst JR et al. Ex vivo sentinel node mapping in colon cancer combining blue dye staining and fluorescence imaging. *J Surg Res* 2013;183:253-7.
20. Saha S, Johnston G, Korant A et al. Aberrant drainage of sentinel lymph nodes in colon cancer and its impact on staging and extent of operation. *Am J Surg* 2013;205:302-5.
21. Kelder W, Braat AE, Karrenbeld A et al. The sentinel node procedure in colon carcinoma: a multi-centre study in The Netherlands. *Int J Colorectal Dis* 2007;22:1509-14.