

Statusartikel

Ugeskr Læger 2022;184:V10210813

Brug af sentinel lymph node ved kolorektalcancer

Maria Kolind Brask-Thomsen & Uffe Schou Løve

Kirurgi, Regionshospitalet Viborg, Hospitalsenhed Midt

Ugeskr Læger 2022;184:V10210813

HOVEDBUDSKABER

- Sentinel lymph node (SN) ved kolorektalcancer operationer er stadig på forsøgsbasis.
- SN ser ud til at kunne benyttes til upstaging samt til at skræddersy resektionen ved udvalgte patienter med coloncancer.
- SN ved coloncanceroperationer håbes i fremtiden at medføre nedsat mortalitet og morbiditet for patienterne.

Kolorektalcancer er globalt den tredjehyppigste cancertype [1] med ca. 4.000 tilfælde årligt i Danmark [2]. Siden indførelsen af nationale screeningsprogrammer i 2014 har der været en tendens til, at kolorektalcancer diagnosticeres i tidligere stadier [3-5]. Behandlingen afhænger af patientens performancestatus samt tumorens TNM-stadie, men består oftest af kirurgisk resektion evt. ledsaget af onkologisk behandling. Kirurgisk behandling er oftest segmentresektion inklusive komplet fjernelse af tilstødende mesocolon/mesorectum.

Der skal udtages 12+ lymfeknuder for at have tilstrækkeligt materiale til bestemmelse af N-stadie ved den patologiske undersøgelse [6]. Lymfeknuderne undergår histologisk standardfarvning, og ved tvivl suppleres med specialfarvninger [7], som er dyrere og mere tidskrævende og derfor ikke standardundersøgelse [8-10].

Ved fund af lymfeknudemetastaser vil patienten ofte blive tilbudt adjuverende kemoterapi [11]. Spredning til lymfeknuder er en af de stærkeste prognostiske faktorer for overlevelse [6, 8, 9] og er den begrænsende faktor ift. at kunne lave lokalresektion af tidligt stadie-kolorektalcancer [4, 9]. Ca. 20% af patienter med negativ lymfeknudestatus får tilbagefald fem år efter primær operation [4, 5]. Det kan bl.a. skyldes mikrometastaser, som overses ved primær behandling [9], eller utilstrækkelig fjernelse af lymfeknuder [8]. Disse udfordringer kan måske afhjælpes ved brug af sentinel lymph node (SN).

Formålet med denne statusartikel er at undersøge anvendelsesmulighederne af SN ved kolorektalcancer samt at klarlægge, hvilken betydning dette kan have for behandlingen i fremtiden.

SENTINEL LYMPH NODE

Brugen af SN er meget udbredt inden for flere kræftformer, særligt ved brystkræft, hvor det har stor betydning for behandlingsvalg samt morbiditet og mortalitet [12]. Brug af SN har ikke haft samme udbredelse inden for colonkirurgien og foregår kun på forsøgsbasis.

Definitionen på SN ved colonkirurgi er de 1-3 lymfeknuder, der først modtager dræn fra det tumorfyldte væv og dermed har den højeste risiko for at indeholde metastaser [4, 8]. Erfaring fra mammakirurgi viser, at hvis SN er

uden tumorvæv, er de resterende lymfeknuder med stor sandsynlighed også raske [13].

SN ved kolorektalcancer lokaliseres ved injektion af farve i tarmvæggen (submukosalt eller subserosalt), hvorved dræningsvejene fra tumoren – og dermed SN – identificeres. Dette håber man at kunne benytte inden for colonkirurgien på flere måder som nedenfor beskrevet.

Upstaging

Det, man er kommet længst med at undersøge, er at benytte SN til upstaging. Ved upstaging kan injektion af farve foregå: 1) in vivo (peroperativt), 2) ex vivo på det udtagne præparat eller 3) som en kombination af 1) og 2). Ved identificering af SN kan patologerne fokusere flere specialiserede farvemethoder på SN [9, 10] og derved forhåbentlig identificere mikrometastaser (0,2-2 mm) eller isolerede tumorceller (< 0,2 mm), som ellers overses [14]. Fund af mikrometastaser og evt. isolerede tumorceller vil medføre positiv lymfeknudestatus hos patienter, som ellers ville have negativ lymfeknudestatus (upstaging). Disse patienter kan tilbydes adjuverende kemoterapi, og det kan måske sænke risikoen for tilbagefald.

Skræddersyet resektion

En anden anvendelse af SN kan være en mulig skræddersyet resektion. Injektion af farve in vivo kan føre til fund af SN uden for standardresektionsområdet. Dette betyder, at man vil kunne ændre resektionens omfang, hvorved der fjernes flere lymfeknuder, som potentielt set kunne indeholde metastatisk tumorvæv. Dette falder i tråd med den fremherskende kirurgiske tankegang om resektion af alle tumordrænende lymfeknuder og kan tænkes at øge overlevelsen, om end det er uafklaret [15, 16].

Lokalresektion

SN håbes også at kunne benyttes til at muliggøre nedskalering af den kirurgiske behandling af kolorektalcancer. Ved in vivo-fund af SN (**Figur 1**) kan der udtages biopsi, som undersøges peroperativt med en one-step nucleic acid amplification-teknik. Ved negativ SN-status kan patienter med lokaliseret sygdom undgå en omfattende segmentresektion og nøjes med en mindre lokalresektion af tumor evt. bare som endoskopisk behandling med deraf følgende nedsat mortalitet og morbiditet som gevinst [4, 5]. Ikke mindst vil bevarelse af blodkar til tarmen ved en lokalresektion nedsætte risikoen for iskæmi ved anastomosen, og en lokalresektion vil sandsynligvis også nedsætte risikoen for behandlingskrævende kroniske forstyrrelser i tarmfunktionen, som man ellers ser hos op mod 10% af de patienter, der har gennemgået tarmresektion for coloncancer [17].

FIGUR 1 Sentinel lymph node (pil) ved kolorektalcancer, in vivo.



STATUS

Generelt må det siges, at brugen af SN inden for kolorektalcancer stadig er på forsøgsbasis. Der er lavet en begrænset mængde små studier, som udviser stor heterogenitet. De overordnede mål, der kigges på, er sensitivitet, upstagingrate, detektionsrate samt falsk negativitet.

Sensitiviteten svinger fra 33 til 100% [10, 18], men flere metaanalyser finder dog, at den ligger på 70-80% [14, 15, 19, 20]. Inden for mammakirurgien kræves der en sensitivitet på 95%, før SN benyttes [15, 21].

Flere metaanalyser finder en upstagingrate omkring 14% [4, 9, 10, 15] varierende fra 0 til 33% [15]. Ligeledes findes en falsk negativ rate (FN) fra 0 op til 25% [8, 20-22].

Som det ses af overstående tal for sensitiviteten, upstagingraten og FN, er der store forskelle i outcome mellem de forskellige studier, hvilket bl.a. skyldes, at der ikke er lavet en standardiseret metode til undersøgelse af SN, og at der er mange forskellige parametre, som kan have indflydelse. Disse parametre gennemgås nedenfor.

Tumorstadie

Især nyere studier har fokuseret på at stratificere for tumorstadie, hvorved der i flere tilfælde opnås markant bedre sensitivitet for T1-T2-tumorer [4, 19]. En metaanalyse fra 2021 viste således 80% sensitivitet for T1-T2-tumorer ift. 30% sensitivitet for T3-T4-tumorer [4]. Denne forskel skyldes muligvis, at tumorens vækst ændrer på

dræningsvejene for lymfebanerne og medfører, at nogle lymfeknuder springes over, så der kommer metastaser i mere centralt beliggende lymfeknuder («skipped metastasis») [4, 14, 18, 21, 22]. I enkelte studier findes også en større FN ved T3-T4-tumorer [21]. Resultaterne genfindes ikke i alle studier.

Cancertype

I nogle studier finder man nedsat detektionsrate ved rectumcancer ift. coloncancer [14, 18]. I nogle tilfælde anvendes præoperativ kemo- og strålebehandling forud for resektion af rectumcancer, hvilket kan forårsage fibrose, som kan forhindre flowet af farvestoffer ved SN-teknikken. Mange studier medtager af den grund kun coloncancer [14].

Injektionsteknikker

SN-teknikken kan overordnet udføres med to forskellige injektionsteknikker: submukosal injektion, som kræver koloskopi (peroperativt eller kort før operationen), eller subserosal injektion. Nogle studier tyder på, at der er en lille fordel ved submukosal injektion [4, 9], men det er ikke endeligt fastslået. Dette skal holdes op mod, at submukosal injektion både udsætter patienten for flere indgreb/risici, forlænger operationstiden samt medfører flere omkostninger [22].

Teknikken kan enten udføres in vivo eller ex vivo, og der findes generelt ikke stor forskel på metoden ift. sensitivitet [8, 14, 19]. Teknikken har dog vist sig vanskelig at mestre [21], hvilket flere studier imødekommer ved at opstille en learning curve på 10-20 patienter [5, 10, 14]. I et review fra 2019 findes markant bedre detektionsrate i studier med over 100 patienter [14].

Valg af farve

Generelt benyttes der dog forskellige farver og koncentrationer i studierne, hvilket bidrager til heterogeniteten. Indocyaningrøn (ICG) [5, 15, 20] lader til at have den fordel, at farven trænger dybere ned i det fedtholdige mesocolon [4, 15] ift. andre farver [23]. Det er dog ikke dokumenteret, at en bestemt farve gennemgående er andre overlegen.

BMI

Derudover ser det ud til, at patienternes BMI spiller en rolle ift. sensitiviteten [20], og særligt ses, at BMI over 25 kg/m² giver nedsat sensitivitet [5, 18]. I andre studier er det vist, at tilpasning af koncentrationen af farvestoffet til patientens vægt kan være givtigt [15].

FREMTIDSPERSPEKTIV

Som nævnt findes der desværre et begrænset antal små studier omkring emnet, hvilket gør resultaterne usikre. Ingen af studierne er stødt på nogen komplikationer, men ved in vivo-injektion findes der hypotetisk risiko for allergisk reaktion. Risikoen for komplikationer undgås ved ex vivo-injektion, som også har den fordel, at det ikke forlænger operationstiden [18, 19], men metoden kan til gengæld kun benyttes til opstaging. In vivo-injektion rummer flere anvendelsesmuligheder, som burde undersøges nærmere.

Betydningen af opstaging for patienterne er ikke fuldt kortlagt endnu. Yderligere studier kræves for at kunne bestemme, om hhv. ubehandlede isolerede tumorceller og mikrometastaser medfører øget risiko for tilbagefald, og om patienterne dermed kan have gavn af adjuverende kemoterapi på lige fod med patienter med regelrette lymfeknudemetastaser (> 2 mm). Flere studier tyder på, at fund af mikrometastaser nedsætter patienternes femårsoverlevelse ift. patienter med negativ lymfeknudestatus [10, 24]. Dette genfindes inden for mammacancer, hvor der ved fund af mikrometastaser anbefales adjuverende kemoterapi [12]. I mindre studier

inden for mammacancer er det påvist, at isolerede tumorceller har samme prognostiske betydning som mikrometastaser [12].

Brug af SN til upstaging vil ikke resultere i underbehandling ift. behandlingen i dag og kan på den baggrund godt implementeres, såfremt betydningen af mikrometastaser og især isolerede tumorceller bliver tilstrækkeligt klarlagt.

Det har ikke kunnet vises, at en farvemethode er at foretrække. Der er dog større tendens til at anvende near-infrared fluorescence efter injektion af ICG, hvilket dels skyldes farvens egenskaber og dels, at udstyret til near-infrared fluorescence har andre anvendelsesmuligheder inden for colonkirurgien [15]. Der forskes aktuelt i benyttelse af perioperativ injektion af ICG til vurdering af vitaliteten af tarmenderne inden anlæggelse af anastomose for at nedsætte risikoen for anastomoselækage, og der ses lovende resultater [15]. Udstyr, som også vil kunne benyttes til SN, vil derfor snart være at finde på afdelingerne, hvilket vil gøre anvendelse af SN mere lettilgængeligt og omkostningseffektiv.

KONKLUSION

Før teknikken kan implementeres, kræves flere, større og bedre sammenlignelige studier. SN-teknikken viser dog lovende resultater ift. at kunne benyttes til upstaging, men man mangler stadig at afklare betydningen af upstaging for patientens overlevelse.

Derudover har teknikken potentiale til at kunne benyttes til at udvide tarmresektionen, såfremt SN findes på uventede steder, da disse patienter kunne være underbehandlet med standardresektion [24]. I erkendelse heraf praktiseres i visse tilfælde i Danmark udvidet resektion af lymfeknuder langs ventriklens store kurvatur på patienter med fleksurnære coloncancer og cancer i colon transversum efter Hohenbergers princip. SN-teknikken kan dermed tænkes at give et bedre beslutningsgrundlag til at afgøre, hvornår Hohenbergers princip skal anvendes.

Teknikken er endnu for usikker til, at man vil kunne benytte den til at reducere omfanget af tarmresektionen, og kræver, at man opnår markant bedre sensitivitet og lavere FN. Især er det problematisk, at sensitiviteten ser ud til at falde ved højere T-stadier, idet præoperativ vurdering af T-stadiet er meget upræcis. Dette giver problemer i forhold til at vurdere, om SN kan anvendes in vivo, herunder om SN-teknikken kan berettige lokalresektion frem for konventionel segmentresektion. Såfremt teknikken kan forbedres, og FN reduceres, vil SN-teknikken kunne betyde en ændring fra segmentresektion til lokalresektion og evt. blot endoskopisk resektion med potentiale for lavere morbiditet og mortalitet.

Korrespondance *Maria Kolind Brask-Thomsen*. E-mail: marbrk@rm.dk

Antaget 24. marts 2022

Publiceret på ugeskriftet.dk 9. maj 2022

Interessekonflikter ingen. Forfatterernes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2022;184:V10210813

SUMMARY

Use of the sentinel lymph node procedure in colorectal cancer

Maria Kolind Brask-Thomsen & Uffe Schou Løve

Ugeskr Læger 2022;184:V10210813

The use of a sentinel lymph node procedure (SN) in various cancer treatments including breast cancer is well examined. Little is known however, regarding the use of SN in colorectal cancer treatment. In this review, we explain the use of SN and its implications for future colorectal cancer treatment.

REFERENCER

1. World Health Organization. Cancer. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer> (30. mar 2022).
2. Danish Colorectal Cancer Group. Landsdækkende database for kræft i tyk- og endetarm. National årsrapport 2020. <https://dccg.dk/wp-content/uploads/2021/10/DCCG-Aarsrapport-2020-publiceret.pdf> (20. dec 2021).
3. Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram. Dansk tarmkræftscreeningsdatabase. Årsrapport 2018. https://www.rkkp.dk/siteassets/forside/databaser/arsrapporter/dts-arsrapport2018_anonymiseret_endelig_marts2020.pdf (20. sep 2021).
4. Burghgraef TA, Zweep AL, Sikken DJ et al. In vivo sentinel lymph node identification using fluorescent tracer imaging in colon cancer: a systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2021;158:103149.
5. Carrara A, Motter M, Amabile D et al. Predictive value of the sentinel lymph node procedure in the staging of non-metastatic colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis.* 2020;35(10):1921-1928.
6. Danish Colorectal Cancer Group. Kirurgisk behandling af cancer coli. Colonresektioner. https://dccg.dk/wp-content/uploads/2019/11/Kirurgisk-behandling-af-cancer-coli-colonresektioner_AdmGodk_051119.pdf (13. okt 2021).
7. Danish Colorectal Cancer Group. Klinisk Vejledning. DCCG.DK. Patologi. Mikroskopisk undersøgelse af tarmresektater med karcinom. Version 3.1. <https://dccg.dk/wp-content/uploads/2020/06/DCCG-Vejledning-Patologi-Mikroskopisk-unders%C3%B8gelse-af-tarmresektater-med-karcinom-version-3.1.pdf> (20. sep 2021).
8. Weixler B, Rickenbacher A, Raptis D A et al. Sentinel lymph node mapping with isosulfan blue or indocyanine green in colon cancer shows comparable results and identifies patients with decreased survival: a prospective single-center trial. *World J Surg.* 2017;41(9):2378-2386.
9. Ankersmit M, Bonjer HJ, Hannink G et al. Near-infrared fluorescence imaging for sentinel lymph node identification in colon cancer: a prospective single-center study and systematic review with meta-analysis. *Tech Coloproctol.* 2019;23(12):1113-1126.
10. 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(6):540-50.
11. Danish Colorectal Cancer Group. Adjuverende kemoterapi ved koloncancer stadium III. https://dccg.dk/wp-content/uploads/2021/01/DCCG_Adj-colon-st-III_AdmGodk220121.pdf (20. sep 2021).
12. Danish Breast Cancer Group. Anvendelse af sentinel node biopsi. https://dbcg.dk/PDF%20Filer/Kap_12_Anvendelse_af_sentinel_node_06.02.13.pdf (14. okt 2021).
13. Kræftens Bekæmpelse. Undersøgelser for brystkræft. <https://www.cancer.dk/brystkraeft-mammacancer/undersogelser-brystkraeft/> (14. okt 2021).
14. Qiao L. Sentinel lymph node mapping for metastasis detection in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Rev Esp Enferm Dig.* 2020;112(9):722-730.
15. Emile SH, Elfeki H, Shalaby M et al. Sensitivity and specificity of indocyanine green near-infrared fluorescence imaging in detection of metastatic lymph nodes in colorectal cancer: Systematic review and meta-analysis. *J Surg Oncol.* 2017;116(6):730-740.
16. Tuech JJ, Pessaux P, Regenet N et al. Sentinel lymph node mapping in colon cancer. *Surg Endosc.* 2004;18(12):1721-9.
17. Larsen HM, Mekhael M, Juul T et al. Long-term gastrointestinal sequelae in colon cancer survivors: prospective pilot study on identification, the need for clinical evaluation and effects of treatment. *Colorectal Dis.* 2021;23(2):356-366.
18. Liberale G, Vankerckhove S, Galdon MG et al. Sentinel lymph node detection by blue dye versus indocyanine green fluorescence imaging in colon cancer. *Anticancer Res.* 2016;36(9):4853-8.

19. 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(11):3449-59.
20. Hirche C, Mohr Z, Kneif S et al. Ultrastaging of colon cancer by sentinel node biopsy using fluorescence navigation with indocyanine green. *Int J Colorectal Dis.* 2012;27(3):319-24.
21. Cahill RA, Bembenek A, Sirop S et al. Sentinel node biopsy for the individualization of surgical strategy for cure of early-stage colon cancer. *Ann Surg Oncol.* 2009;16(8):2170-80.
22. Son GM, Ahn HM, Lee IY, Ha GW. Multifunctional indocyanine green applications for fluorescence-guided laparoscopic colorectal surgery. *Ann Coloproctol.* 2021;37(3):133-140.
23. Currie AC, Brigid A, Thomas-Gibson S et al. A pilot study to assess near infrared laparoscopy with indocyanine green (ICG) for intraoperative sentinel lymph node mapping in early colon cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2017;43(11):2044-2051.
24. Saha S, Elgamal M, Cherry M et al. Challenging the conventional treatment of colon cancer by sentinel lymph node mapping and its role of detecting micrometastases for adjuvant chemotherapy. *Clin Exp Metastasis.* 2018;35(5-6):463-469.