

BIOPSIA GANGLIONULUI SENTINELĂ – UN CONCEPT „EȘUAT” ÎN TRATAMENTUL CANCERULUI TIROIDIAN DIFERENȚIAT?

Ramona Popovici, Lidia Ionescu, D. Timofte, L. Lefter, C. Rădulescu, R. Dănilă
Clinica a III-a Chirurgie, Spitalul „Sf. Spiridon” Iași
Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr.T. Popa”, Iași

SENTINEL NODE BIOPSY IN THE TREATMENT OF DIFFERENTIATED THYROID CANCER – A LOST CAUSE? (Abstract): The biological significance of microscopic cervical lymphnode involvement in differentiated thyroid cancer (DTC) and the value of routine lymphadenectomy of the central compartment are still a matter of debate. A review of the literature regarding the use of intraoperative lymphatic mapping and sentinel node biopsy (SNB) is performed. The technique of SNB consists of injection of a vital dye, radiotracer, or a combination of these. The identification rate of sentinel node by the dye technique ranges between 76-100 % while the accuracy of predicting the cervical nodal status varies between 80–100%. The limitations of the technique consist of staining of the parathyroid glands, the ‘shine through’ effect and the possibility of „skip” metastases. Although technically feasible, SNB has not become a standard in the treatment of DTC and its value needs further evaluation.

KEY WORDS: SENTINEL NODE BIOPSY, LYMPHADENECTOMY, DIFFERENTIATED THYROID CANCER

Correspondență: Dr. Radu Dănilă, Clinica a III-a Chirurgie, Spitalul „Sf. Spiridon” Iași, Bd. Independenței, nr. 1, 700111, Iași; e-mail: r_danila@yahoo.com*

Semnificația biologică a metastazelor ganglionare în cancerul tiroidian diferențiat (CTD) este discutabilă, reflectat de faptul că în clasificarea AJCC (American Joint Committee of Cancer), statusul ganglionar nu este relevant la pacienții sub 45 de ani [1]. În studii largi retrospective, analiza univariată a arătat că invazia ganglionară este un factor prognostic de semnificație redusă în comparație cu vârsta, dimensiunea și gradientul histologic al tumorii primare [2-6]. În analiza multivariată, corelând invazia ganglionară cu factori ca vârsta și invazia vasculară, s-a constatat un impact negativ asupra supraviețuirii [7].

Spre deosebire de studiile autorilor nord americani, chirurgii germani constată un impact semnificativ al invaziei ganglionare atât asupra recidivei cât și a supraviețuirii [8]. Dacă impactul asupra supraviețuirii este controversat, cei mai mulți autori au constatat asocierea metastazării limfatice cu o frecvență crescută a recidivei loco-regionale [9-12]. În consecință, limfadenectomia cervicală oferă un control local al afecțiunii și o creștere a intervalului liber de boală.

În majoritatea centrelor de chirurgie endocrină se practică evidarea ganglionară electivă a compartimentului central, în prezența adenopatiilor neoplazice evidente macroscopic și/sau obiectivate prin examen histopatologic extemporaneu în cursul tiroidectomiei [13-20]. Autorii care recomandă limfadenectomia de compartiment

* received date: 3.01.2008

accepted date: 20.01.2008

central de rutină - la toți pacienții cu CTD, fără adenopatii decelabile clinic, se bazează pe următoarele argumente:

- metastazele ganglionare microscopice au fost identificate în ganglionii cervicali, macroscopic normali, în până la 70% din cazurile la care s-a practicat disecția radicală modificată a gâtului [21–25];
- limfadenectomia cervicală centrală de rutină și examinarea histopatologică completă permit o stadializare corectă a cazurilor de CTD, în condițiile în care nu există investigații preoperatorii care să diagnosticheze prezența invaziei ganglionare cu suficientă sensibilitate și specificitate [13,26,27].
- administrarea postoperatorie de iod radioactiv completează obligatoriu tiroidectomia totală, cu impact major asupra recidivei și supraviețurii, fiind cea mai eficientă terapie în cazurile cu metastaze la distanță [4,14], mai ales atunci când cantitatea de țesut tiroidian restant normal sau neoplazic este minimă; acest deziderat este realizat prin tiroidectomie totală și evidare ganglionară cervicală centrală. Se reduce astfel, numărul de celule captoare de iod radioactiv, chiar cu riscul unui tratament excesiv în unele cazuri. Mai mult, prin această strategie scade semnificativ incidența recidivei locale și, în consecință, necesitatea reintervențiilor dificile, asociate cu o morbiditate importantă în compartimentul central [15,28-32]; recidiva în compartimentul central, în proximitatea traheei, reprezintă o amenințare mai mare pentru pacient, fiind greu de diagnosticat clinic și imagistic, iar reintervențiile pe un țesut cicatricial sunt mai dificile, comparativ cu cele din compartimentul lateral [16].
- în centrele specializate în chirurgia endocrină nu se înregistrează o morbiditate suplimentară generată de limfadenectomie, în comparație cu tiroidectomia totală ca gest unic. Incidența leziunilor recurențiale variază între 4 și 7%, iar cea a hipoparatiroidismului între 8 și 13%, semnificativ redusă față de reintervențiile în compartimentul central, de până la 20% pentru leziunile nervoase, respectiv, până la 30% pentru hipoparatiroidism [8,33,34].

Absența invaziei ganglionare în compartimentul central, dovedită histopatologic, poate fi considerată un indiciu că nici compartimentele laterale nu sunt invadate, obiectivată de rezultatele anatomo-patologice ale evidărilor ganglionare, scintigrafia cervicală postoperatorie și dozarea tireoglobulinei. Aceste date dovedesc că primii ganglioni invadați sunt cei din proximitatea glandei, iar extirparea acestor ganglioni poate preveni apariția invaziei laterale, cu beneficiul controlului local al afecțiunii. Deși considerată o excepție, metastazarea ganglionară direct în compartimentul lateral, „sărind” peste ganglionii centrali (skip metastasis), nu este totuși atât de rară, fiind raportată la 11,1 – 37,5% din cazurile de carcinom papilar [35,36].

În 1974, Cabanas propune denumirea de „ganglion sentinelă” pentru primul ganglion limfatic care drenează tumoră primară, în cazul invaziei acestui ganglion fiind indicată limfadenectomia. Morton utilizează pentru prima dată tehnica prin injectarea de colorant vital, în tratamentul melanomului malign cutanat [37].

Conceptul de „mapping” limfatic și „ganglion sentinelă” (GS) a fost introdus în chirurgia neoplaziilor tiroidiene din nevoia de a diagnostica invazia ganglionară cervicală microscopică, în absența adenopatiilor macroscopice, pentru a evita sau, din contră, pentru a justifica o procedură chirurgicală adițională - limfadenectomia cervico-centrală sau laterală. Semnificația prognostică a ganglionilor din proximitatea tumorii tiroidiene a fost intuită mult mai devreme; în 1948, Randall, un student la medicină, observă relația ganglionilor limfatici prelaringieni cu neoplaziile laringelui și tiroidei,

iar pentru valoarea lor prognostică îi denumește ganglioni „Delfieni”, după oracolul de la Delfi [38]. În ceea ce privește cancerul tiroidian, Kelemen raportează în 1998 primele rezultate despre tehnica de biopsie a GS prin injectarea de colorant, pe un lot de 12 cazuri de cancer tiroidian cu status limfatic macroscopic intraoperator N0. Ganglionul sentinelă a fost identificat în toate cele 12 cazuri, iar biopsia a fost pozitivă în 3 cazuri; la acești pacienți s-a practicat disecția compartimentului central, iar examenul histopatologic a confirmat prezența invaziei ganglionare microscopice în compartimentul central [39].

În principiu, tehnica constă în injectarea în nodulul tumoral a aproximativ 0,5mL de colorant (isosulfan blue - Lymphazurin 1%), evitând colorarea accidentală a țesuturilor adiacente, după disecția și reclinarea medială a lobului tiroidian. După injectare, lobul este re poziționat și masat cu blândețe timp de 1 minut. Canalele limfatice colorate din compartimentul central sunt urmărite până la primul ganglion limfatic colorat – ganglionul santinelă – care este prelevat și trimis pentru examen histopatologic extemporaneu (Fig. 1) [40]. În absența colorării unui ganglion, pot fi considerate drept GS și biopsiate canalele limfatice care pleacă de la locul puncției [41].

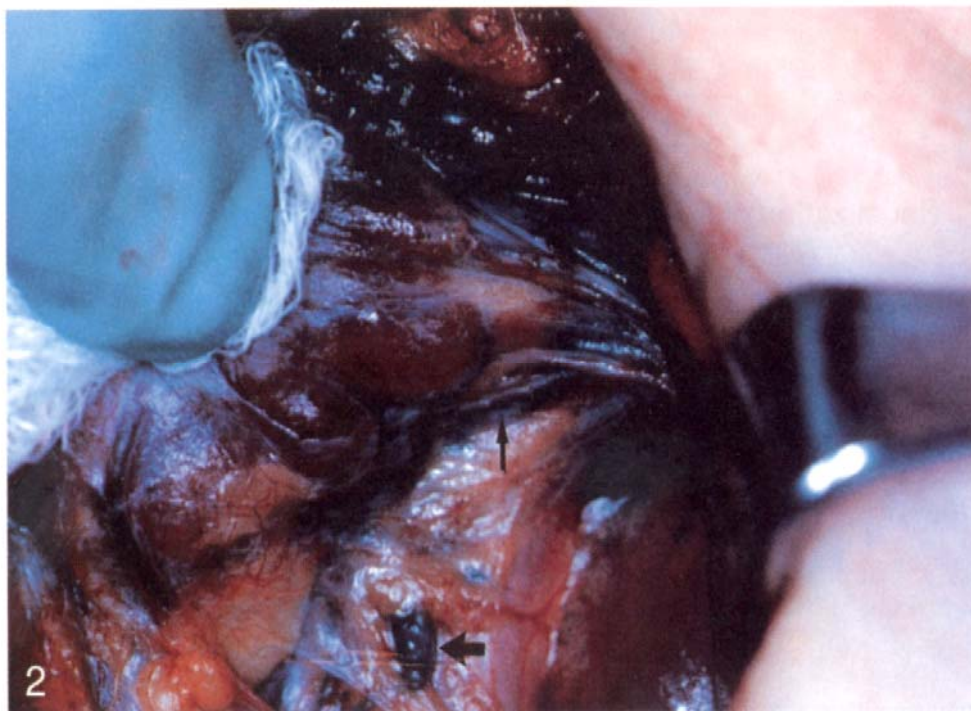


Fig. 1 Colorarea GS după injectarea de colorant

După Kelemen, tehnica prin injectare de colorant vital a fost utilizată și în alte centre, gradul de identificare a GS fiind cuprins între 76-100%, iar acuratețea estimării statusului ganglionar cervical a fost de 80-100% (Tabelul I).

Una din limitările tehnicii, identificată de Haigh care a adus la zi studiul lui Kelemen la John Wayne Cancer Center, a fost colorarea unei glande paratiroide și îndepărtarea ei datorită confuziei cu GS [41]. Descrisă și de alți autori, această complicație este explicată de afinitatea deosebită a paratiroidelor pentru colorant, de altfel exploatată în trecut pentru identificarea intraoperatorie a glandelor [42,45].

Utilizarea citokeratinelor cu greutate moleculară mică crește acuratețea examenului anatomo-patologic în detectarea micrometastazelor ganglionare, conform studiului lui Arch - Ferrer et al [40]. Johnson et al au demonstrat că această tehnică poate fi utilizată și la carcinoamele oncocitare, reușind identificarea GS în 3 cazuri de carcinom oncocitar și estimarea corectă a statusului ganglionar cervical [46].

Tabelul I
Identificarea GS și a statusului ganglionar cervical prin injectarea de colorant vital

Anul	Autorul	Nr. cazuri	Metoda de evaluare a statusului nodal cervical	Gradul de identificare a GS (%)	Procentul de identificare corectă a statusului ganglionar cervical prin GS (%)
1998	Kelemen [35]	12	LD	100	100
2000	Dixon [42]	12	LD, scintigrafie	83	80
2000	Pelizzo [43]	29	LD	76	100
2000	Haigh [44]	17	nespecificat	94	nespecificat
2001	Arch-Ferrer [40]	22	LD	91	100

LD – limfadenectomie

Tabelul II
Identificarea GS și a statusului ganglionar cervical prin injectarea de colorant vital, scintigrafie sau ambele metode

An	Autor	Nr. cazuri	Tehnica folosită	Metoda de evaluare a statusului nodal cervical	Gradul de identificare a GS (%)	Procentul de identificare corectă a statusului ganglionar cervical prin GS (%)
1998	Kelemen [35]	12	colorant	LD	100	100
2000	Dixon [42]	12	colorant	LD, scintigrafie	83	80
2000	Pelizzo [43]	29	colorant	LD	76	100
2000	Haigh [44]	17	colorant	nespecificat	94	nespecificat
2001	Arch-Ferrer [40]	22	colorant	LD	91	100
1999	Gallowitsch [50]	6	radiotrasor	nespecificat	66	nespecificat
2000	Rettenbacher [51]	6	ambele	SG	100	nespecificat
2000	Catarci [52]	6	ambele	SG	100	nespecificat

LD limfadenectomie; SG „sampling” ganglionar

În afara injectării de colorant vital, identificarea ganglionului sentinelă se poate face și prin limfoscintigrafie. Aceasta nu este o idee nouă, fiind utilizată pentru studii traseelor limfatice ale tiroidei [36], iar cu ajutorul unei gamma camere manuale s-a realizat localizarea recidivei neoplazice în cursul reintervențiilor [47-49]. Pentru

identificarea GS, radiotrasorul (albumină marcată cu Tc 99m) se injectează cu 24 de ore înainte de intervenție în tumoră (prin puncție ecoghidată); se efectuează limfoscintigrafia preoperatorie, iar în cursul intervenției chirurgicale, după îndepărtarea tiroidei, se identifică GS sau compartimentul sentinelă cu gamma camera mobilă [50-52]. Deși sensibilitatea metodei pare superioară celei cu colorant, limitarea vine din dotările speciale necesare; un alt dezavantaj este efectul de „shine through”, mai ales în compartimentul central, unde ganglionii limfatici sunt în proximitatea tiroidei.

Într-un studiu amplu al datelor din literatură pe această temă, cu ambele tehnici separate dar și combinate, Wiseman et al constată că procentul de identificare al GS variază între 66-100% iar acuratețea estimării statusului ganglionar cervical este ridicată (80-100 %) (Tabelul II) [53].

Studiile menționate demonstrează fezabilitatea conceptului de biopsie a GS, dar pentru determinarea reală a acurateții metodei este necesară o evaluare corectă a statusului ganglionar cervical, realizată prin limfadenectomie, „sampling” ganglionar sau scintigrafie postoperatorie cu iod radioactiv. Este evident că metoda cea mai obiectivă este disecția ganglionară cu examen histopatologic de rutină, la toți pacienții la care s-a efectuat biopsia GS, dar morbiditatea postoperatorie semnificativă, împiedică realizarea acestui „gold standard” [54,55].

În **concluzie**, cancerul tiroidian diferențiat este o afecțiune cu frecvență mare a metastazelor ganglionare microscopice, dar cu semnificație prognostică incomplet elucidată, ceea ce ridică semne de întrebare asupra necesității și utilității practice a unei metode care să evalueze specific acest status ganglionar. Astfel, la mai mult de 10 ani de la publicarea primelor rezultate, conceptul de biopsie a GS nu a intrat în practica curentă, iar rolul său în managementul CTD rămâne să fie evaluat.

BIBLIOGRAFIE

1. AJCC Cancer Staging Handbook. The AJCC cancer staging manual, 5th ed. Philadelphia, PA: Lippincott - Raven, 1998. p. 61 – 64.
2. Hughes CJ, Shaha AR, Shah JP, Loree TR. Impact of lymph node metastases in differentiated carcinoma of the thyroid: a matched pair analysis. *Head Neck*. 1996; 18: 127-132.
3. Gilliland FD, Hunt WC, Morris DM, Key CR. Prognostic factors for thyroid carcinoma. *Cancer*. 1997; 79: 564-573.
4. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long term impact of initial surgical management and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med*. 1994; 97: 418-428.
5. Cady B. Presidential address: beyond risk groups - a new look at differentiated thyroid cancer. *Surgery*. 1998; 124: 947-957.
6. Shaha AR. Management of the neck in thyroid cancer. *Otolaryngol Clin North Am*. 1998; 31: 823-831.
7. Noguchi S, Nobuo M, Yamashita H, Masakatsu T, Hitoshi K. Papillary thyroid carcinoma. Modified radical neck dissection improves prognosis. *Arch Surg*. 1998; 133: 276-280.
8. Dralle H, Gimm O. Lymphadenektomie beim Schilddrüsenkarzinom. *Chirurg*. 1996; 67: 788-806.
9. Mc Henry C, Rosen I, Walfish P. Prospective management of nodal metastases in differentiated thyroid cancer. *Am J Surg*. 1991; 162: 353-356.
10. Sellers M, Beenken S, Blankenship A, Soong SJ, Turbat-Herrera E, Urist M, et al. Prognostic significance of cervical lymph node metastases in differentiated thyroid cancer. *Am J Surg*. 1992; 164: 578-581.
11. Herrera MF, Lopez-Graniel CM, Saldaña J, Gamboa-Domínguez A, Richaud I, Vargas-Vorackova F, et al. Papillary thyroid carcinoma in Mexican patients: clinical aspects and prognosis factors. *World J Surg*. 1996; 20: 94-100.
12. Simon D, Goretzki PE, Witte J, Roher HD. Incidence of regional recurrence guiding radicality in differentiated thyroid carcinoma. *World J Surg*. 1996; 20: 860-866.

13. Sellers M, Beenken S, Blankenship A. Prognostic significance of cervical lymph node metastases in differentiated thyroid carcinomas. *Am J Surg.* 1992; 164: 578-581.
14. Noguchi M, Katev N, Miyzyki I. Controversies in the surgical management of differentiated thyroid cancer. *Int Surg.* 1996; 81: 163-167.
15. McHenry CR, Rosen IB, Walfish PG. Prospective management on nodal metastases in differentiated thyroid cancer. *Am J Surg.* 1991; 162: 353-357.
16. Ferlito A, Silver CE, Pelizzo MR, Rinaldo A, Toniato A, Owen RP. Surgical management of the neck in thyroid cancer. *ORL.* 2001; 63: 63-65.
17. Ozaki O, Ito K, Kobayashi K. Modified neck dissection for patients with non - advanced differentiated carcinoma of the thyroid. *World J Surg.* 1998; 12: 825-829.
18. Bhattacharyya N. Surgical treatment of cervical nodal metastases in patients with papillary thyroid carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003; 129: 1101-1104.
19. Chen H, Udelsman R. Papillary thyroid carcinoma: justification for total thyroidectomy and management of lymph node metastases. *Surgery and Oncology Clinics of North America.* 1998; 7(4): 645-663.
20. Pollack RS. Cervical lymph node metastasis of thyroid cancer. *American Journal of Surgery.* 1961; 102: 388-393.
21. Attie JN, Khafif RA, Steckler RM. Elective dissection of the neck in papillary carcinoma of the thyroid. *Am J Surg.* 1971; 122: 464-467.
22. Buckwalter JA, Gurll NJ, Thomas CG. Cancer of the thyroid in youth. *World J Surg.* 1981; 5: 15-25.
23. Ozaki O, Ito K, Kobayashi K, et al. Modified neck dissection for patients with nonadvanced differentiated carcinoma of the thyroid. *World J Surg.* 1988; 12: 825-827.
24. Travagli JP, Blazquez D, Schlumberger M, et al. Le traitement chirurgical initial des epitheliomas differencies de la thyroide. *Ann Endoc.* 1983; 44: 273-275.
25. Proye C, Gontier A, Quievreux JL, et al. Decision de curage ganglionnaire en chirurgie du cancer thyroïdien. *Chirurgie.* 1990; 116: 290-295.
26. DeGroot L, Kaplan EL, Straus FH, Shukla MS. Does the method of management of papillary thyroid carcinoma make a difference in outcome? *World J Surg.* 1994; 18: 123-130.
27. Coburn MC, Wanebo HJ. Prognostic factors and management considerations in patients with cervical metastases of thyroid cancer. *Am J Surg.* 1992; 164: 671-676.
28. Scheumann GF, Gimm O, Wegener G, et al. Prognostic significance and surgical management of locoregional lymph node metastases in papillary thyroid cancer. *World J Surg.* 1994; 18: 559-568.
29. Noguchi S, Noguchi A, Muracami N. Papillary carcinoma of the thyroid II. Value of prophylactic lymph node excision. *Cancer.* 1970; 26: 1061-1064.
30. Ohshima A, Yamashita H, Noguchi S, et al. Indications for bilateral modified radical neck dissection in patients with papillary carcinoma of the thyroid. *Arch Surg.* 2000; 135: 1194-1199.
31. Tisell L-E, Nilson B, Mölne J, et al. Improved survival of patients with papillary thyroid cancer after surgical microdissection. *World J Surg.* 1996; 20: 854-859.
32. Gimm O, Rath FW, Dralle H. Pattern of lymph node metastases in papillary thyroid carcinoma. *Br J Surg.* 1998; 85: 252-254.
33. Martenson H, Terins J. Recurrent laryngeal nerve palsy in thyroid gland surgery related to operations and nerves at risk. *Arch Surg.* 1985; 120: 475-482.
34. Scheumann GF, Seeliger H, Musholt TF, Gimm O, Wegener G, Dralle H, Hundeshagen H, Pichlmayr R. Completion thyroidectomy in 131 patients with differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Surg.* 1996; 162: 677-684.
35. Ducci M, Appetecchia M, Marzetti M. Neck dissection for surgical treatment of lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma. *J Exp Clin Res.* 1997; 16: 333-335.
36. Coatesworth AP, Maclennan K. Cervical metastasis in papillary carcinoma of the thyroid: a histopathological study. *Int J Clin Pract.* 2002; 56: 241-242.
37. Nieweg OE, Tanis PJ, Kroon BBR: the definition of a sentinel node. *Annals of Surgical Oncology.* 2001; 8(6): 538-541.
38. Shaha AR. Controversies in the management of thyroid nodule. *Laryngoscope.* 2000; 110: 183-193.
39. Kelemen PR, Van Herle AJ, Giuliano AE. Sentinel lymphadenectomy in thyroid malignant neoplasms. *Archives of Surgery.* 1998; 133(3): 288-292.

40. Arch-Ferrer J, Velazquez D, Fajardo R, Gamboa-Dominguez A, Herrera MF. Accuracy of sentinel lymph node in papillary thyroid carcinoma. *Surgery*. 2001; 130(6): 907-913.
41. Reintgen D, Hadad F, Pendas S. Surgical techniques. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy. In: Wilmore D, Cheung L, Alden H, et al, editors. *Scientific American Surgery*. New York: Scientific American, Inc; 1998. p. 1-17.
42. Dixon E, McKinnon JG, Pasioka JL. Feasibility of sentinel lymph node biopsy and lymphatic mapping in nodular thyroid neoplasms. *World J Surg*. 2000; 24(11): 1396-1401.
43. Pelizzo MR, Boschin IM, Toniato A, Bernante P, Piotto A, Rinaldo A, Ferlito A. Sentinel node procedure with Patent Blue V dye in the surgical treatment of papillary thyroid carcinoma. *Acta Otolaryngology*. 2001; 121(3): 421-424.
44. Haigh PI, Giuliano AE. Sentinel lymph node dissection for thyroid malignancy. *Recent Results Cancer Research*. 2000; 157: 201-205.
45. Orloff LA. Methylene blue and sestamibi: complimentary tools for localizing parathyroids. *Laryngoscope*. 2001; 111(11): 1901-1904.
46. Johnson LW, Sehon J, Li BD. Potential utility of sentinel node biopsy in the original surgical assessment of Hurthle cell tumors of the thyroid: 23-year institutional review of Hurthle cell neoplasms. *Journal of Surgical Oncology*. 1999; 70(2): 100-102.
47. Gallowitsch HJ, Fellingner J, Mikosch P, Kresnik E, Lind P. Gamma probe-guided resection of a lymph node metastasis with I^{123} in papillary thyroid carcinoma. *Clinical Nuclear Medicine*. 1997; 22(9): 591-592.
48. Travagli JP, Cailleux AF, Ricard M, Baudin E, Caillou B, Parmentier C, Schlumberger M. Combination of radioiodine (I^{131}) and probe - guided surgery for persistent or recurrent thyroid carcinoma. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1998; 83(8): 2675-2680.
49. Lippi F, Capezone M, Miccoli P, Traino C, Di Martino F, Angelini F, Spinelli C, Iacconi P, Pinchera A, Pacini F. Use of surgical gamma probe for the detection of lymph node metastases in differentiated thyroid cancer. *Tumori*. 2000; 86(4): 367-369.
50. Gallowitsch HJ, Mikosch P, Kresnik E, Starlinger M, Lind P. Lymphoscintigraphy and gamma probe - guided surgery in papillary thyroid carcinoma: the sentinel lymph node concept in thyroid carcinoma. *Clinical Nuclear Medicine*. 1999; 24(10): 744-746.
51. Rettenbacher L, Sungler P, Gmeiner D, Kassmann H, Galvan G. Detecting the sentinel lymph node in patients with differentiated thyroid carcinoma. *European Journal of Nuclear Medicine*. 2000; 27(9): 1399-1401.
52. Catarci M, Zaraca F, Angeloni R, Mancini B, de Filippo MG, Massa R, Carboni M, Pasquini G. Preoperative lymphoscintigraphy and sentinel lymph node biopsy in papillary thyroid cancer. A pilot study. *Journal of Surgical Oncology*. 2001; 77(1): 21-25.
53. Wiseman SM, Hicks W L, Quyen D, Rigual NR. Sentinel lymph node biopsy in staging of differentiated thyroid cancer: a critical review. *Surgical Oncology*. 2002; 11: 137-142.
54. Shaw JH, Rumball EM. Complications and local recurrence following lymphadenectomy. *British Journal of Surgery*. 1990; 77(7): 760-764.
55. Balazs G, Gyory F, Lukacs G, Szakall S. Long-term follow - up of node - positive papillary thyroid carcinomas. *Langenbecks Archives of Surgery*. 1998; 383(2): 180-182.