

TEHNICA GANGLIONULUI SANTINELĂ ÎN CANCERUL COLORECTAL

D. Moga¹, A. Popențiu¹, R. Badiu¹, H. Magdu¹, L. Kiss²

1 Secția Chirurgie, Spitalul de Urgență Militar “Dr. Alexandru Augustin” Sibiu

2 Clinica de Chirurgie I, Spitalul Clinic Județean Sibiu

TECHNICAL DETAILS OF SENTINEL LYMPH NODE IN COLORECTAL CANCER (Abstract):

The sentinel lymph node represents a concept proved to be useful in the staging of breast cancer and malignant melanoma. The method's effectiveness was tested for other types of cancer, with good results. The work we present is trying to expose the technical details of the lymph node mapping maneuver for colorectal tumors. We overlook the literature over the *in vivo* and *ex vivo* identification of sentinel lymph node, using dye or radioactive tracer. The general opinion is that after passing the learning curve, the sentinel lymph node mapping is a relatively simple technique, with good sensibility. More extensive clinical studies are required, so that the large scale use of the method can be justified.

KEY WORDS: SENTINEL NODE, COLORECTAL CANCER.

Correspondență: Dr. Doru Moga, Serviciul de Chirurgie, Spitalul Militar de Urgență „Dr. Alexandru Augustin”, Sibiu, B-dul Victoriei 44-46, 550024 Sibiu; Tel.: 0269-211.209; e-mail: mogadoru@yahoo.com*

INTRODUCERE

Principiul de bază al chirurgiei cu viză curativă în cancerul de colon este reprezentat de realizarea colectomiei după ligatura primară a pediculilor vasculari. Colectomia presupune exereza tumorii primare cu margini de colon sănătos de 5 cm, asociată cu exereza vaselor și a mezocolonului ce conține canalele și ganglionii limfatici corespunzători drenajului limfatic al tumorii. Chiurajul ganglionar nu a fost încă în mod clar definit, dar în general, teritoriul limfatic se suprapune rețelei vasculare [1].

În absența metastazelor la distanță, prezența sau absența metastazelor ganglionare este cel mai important factor prognostic de supraviețuire la distanță și de recidivă pentru pacienții cu cancer colorectal operat [1-3].

Supraviețuirea la 5 ani pentru stadiul I este de 85-95%, pentru stadiul II de 60-80%, iar pentru stadiul III, care presupune existența metastazelor ganglionare, de 30-60%. Chimioterapia adjuvantă crește speranța de viață a pacienților în stadiul III cu 33%, dar se consideră că nu aduce beneficii pentru pacienții în stadii precoce [4].

Cu toate acestea, peste 25% din cancerurile stadializate în stadiul I și II prezintă recidive. Acest fapt poate fi explicat fie prin existența unei diseminări pe cale vasculară, fie printr-o evaluare neadecvată a nodulilor limfatici [3].

Tehnicile anatomopatologice curente, folosite pentru identificarea metastazelor ganglionare la pacienții cu cancer colorectal sunt criticabile deoarece: numărul de ganglioni rezecați și respectiv evaluați poate fi prea redus, se examinează doar o mică porțiune din ganglionul excizat, este posibil ca anatomopatologul să nu recunoască țesutul metastatic dacă volumul acestuia este redus, iar în situația în care avem de a

* received date: 15.10.2009

accepted date: 20.11.2009

face cu un drenaj limfatic aberant, ganglionii pozitivi pot să nu fie prezenți în piesa rezecată [3].

Studiul ganglionilor de la nivelul piesei operatorii prin examinarea multiseriată cu hematoxină-eozină (HE), utilizarea tehnicilor de imunohistochimie (IHC) și a reacției de polimerizare în lanț (RT-PCR) îmbunătățește identificarea depozitelor neoplazice de mici dimensiuni, dar aplicarea acestor tehnici pentru toți ganglionii găsiți ar implica un consum prohibitiv de timp și de resurse materiale [5].

Pentru a fi redus numărul de ganglioni examinați prin tehnicile amintite, a fost propusă realizarea hărții nodulului santinelă.

Ganglionul santinelă (GS) este definit ca fiind primul releu ganglionar (1-4 ganglioni) situat în aria de drenaj limfatic al unei tumori [1], care este sediul inițial al metastazelor ganglionare, atunci când acestea sunt prezente și care este identificabil prin injectare de colorant sau radiotrasor [6,7].

Spre deosebire de melanom și cancerul mamar, disecția ganglionară standard în cancerul colorectal nu crește morbiditatea. Scopul aplicării acestei tehnici nu este de a reduce amploarea rezecției, ci de a îmbunătăți acuratețea stadializării [8].

DATE DE ISTORIC

Conceptul de GS a fost introdus de către Cabanas, care în 1977 a utilizat metoda de cartografiere limfatică în intenția de a optimiza tratamentul cancerului de penis [9].

În 1992 Morton reintroduce acest concept, aplicând tehnica GS ca și procedura de stadializare pentru melanomul malign cutanat, iar în 1994 Giuliano aplică tehnica în cancerul mamar [9]. Pentru aceste localizări neoplazice, tehnica GS a devenit un standard de tratament, în situația în care GS este negativ fiind evitată limfadenectomia regională completă [10].

Primele încercări de utilizare a GS în cancerul colorectal au fost prezentate în 1997 [11] și 1998 [6], primul articol publicat aparținându-i lui Joosten în 1999. Rezultatele acestui studiu au fost dezamăgitoare, având o rată scăzută de identificare și un procent ridicat de rezultate fals negative [9]. În anul 2000, Saha este primul autor care prezintă rezultate încurajatoare [9], utilizând colorantul “in vivo” [12]. Tot în anul 2000 Kitagawa descrie tehnica de utilizare a trasorului radioactiv prin injectare endoscopică preoperatorie [7,13], iar în 2001 Wong descrie tehnica “ex vivo” [14]. În anul 2001 Wood raportează realizarea hărții nodulilor santinelă în timpul colectomiei laparoscopice [15], iar în 2002 Bilchik folosește tehnica “ex vivo” în cazul în care nu reușește identificarea GS “in vivo” [16].

Scopul practicării hărții nodulului santinelă în cancerul colorectal este de a identifica și examina ganglionii care au cea mai mare probabilitate de a fi invadați neoplazic [4] și de a stabili astfel în mod corect indicația de tratament chimioterapic [1].

SELECȚIA PACIENȚILOR

Punerea în evidență a GS poate fi aplicată în centre specializate, după parcurgerea unui protocol propriu de validare a tehnicii, la pacienții adulți, diagnosticați cu cancer colorectal [3, 5], la care a fost obținut acordul scris a acestora [17,18].

Dintre criteriile de excludere menționate în literatură menționăm: antecedentele neoplazice, cu excepția cancerului cervical sau cancer tegumentar (altul decât melanomul) [5]; antecedentele chirurgicale gastrointestinale [9] sau colonice (în afară de apendicectomie) [17]; alergie la colorant [3]; graviditate [3]; boală metastatică

cunoscută preoperator [3,5]; cancer colonic sincron sau cu alte localizări [19] ; tratament neoadjuvant [9,18]; intervenții chirurgicale în urgență [5,9];

Pacienții incluși inițial în studiu, au fost excluși dacă intraoperator au prezentat: tumori avansate (T4) [4,20], sincrone [9], nerezecabile [21,22], ganglioni mari presupuși metastazați [17,21], carcinomatoză peritoneală, metastaze hepatice [9]

TIPUL DE TRASOR FOLOSIT

În literatura de specialitate, cei mai frecvent utilizați agenți coloranți sunt albastru isosulfan și albastru patent [11,16]. Mai pot fi utilizați tușul de China [8], verdele de indocianină [11], fluoresceina [23], singuri sau în asociere cu un alt colorant. Studii recente au confirmat că, în urma utilizării albastrului de metil, se obțin rezultate similare cu ceilalți coloranți, avantajul fiind reprezentat de preț și de riscul scăzut de reacții alergice [11,20].

Radiotrasorul este reprezentat de un amestec dintre un coloid și un radioizotop, primul agent folosit fiind sulfura de tehnecițiu coloidal metastabil (^{99m}Tc) [24]. În cazul în care se efectuează injectarea intraoperator, poate fi amestecat cu colorantul [25].

TEHNICA “IN VIVO” DE PUNERE ÎN EVIDENȚĂ A GANGLIONULUI SANTINELĂ

Această tehnică poate să fie aplicată pentru cancerul de colon și de rect, în chirurgia deschisă și laparoscopică, folosind trasor colorat și radioactiv.

Decizia de practicare a hărții nodulului santinelă prin tehnica “in vivo” este luată după practicarea laparotomiei exploratorii, identificarea și localizarea tumorii colonice, stabilirea extensiei acesteia, în absența metastazelor la distanță [12].

Pentru obținerea accesului asupra zonei tumorale se secționează aderențele colonice peritoneale laterale [26]. Dacă tumora este fixată în posterior la retroperitoneu este necesară mobilizarea acesteia [23]. Se evită lezarea peritoneului mezenteric ce poate determina întreruperea căilor limfatice [1].

Injectarea colorantului trebuie să precedă cu cel puțin 10-15 minute manipularea pediculilor vasculari [27].

Se injectează subseros și peritumoral (Fig. 1) o cantitate de colorant care variază în funcție de diverși autori între 0,25 și 5 ml [28,29]. Cantitatea de colorant depinde în primul rând de dimensiunea tumorii, recomandându-se 0,5 ml de colorant pentru fiecare cm de tumoră [30]. Injectarea se face în cele 4 puncte cardinale [1,9,31], respectiv circumferențial [26,27]. Pentru injectare se folosește o seringă de mici dimensiuni (de tuberculină, insulină), având dimensiunea acului între 22 și 30 gauge [9,28].

Zona de injectare este izolată cu comprese uscate, pentru a evita colorarea peritoneului prin proiectarea neintenționată a colorantului, care ar îngreuna vizualizarea traiectelor limfatice și ganglionilor colorați [1].

După injectare, acul se retrage realizând de fiecare dată o presiune negativă în seringă, ceea ce evită scurgerea necontrolată de colorant, cu pătarea zonei [24,32].

Zona injectată este masată blând timp de 5 minute [19].

Primii ganglioni colorați (1-4 ganglioni) vizualizați prin inspectarea mezenterului, într-un interval de timp care poate varia între 30-60 de secunde [31] și 10-15 minute de la injectare, vor fi marcați cu câte un fir de sutură [26] (Fig. 2) sau excizați [29,31].

Vizualizarea limfaticelor aferente și a GS poate fi facilitată de transiluminarea mezenterului [28]. În anumite cazuri, la pacienții cu țesut adipos abundent, poate fi

necesară o minimă disecție a mezenterului [15,32]. După identificarea GS se va practica colectomia în manieră standard, excepție făcând cazurile în care se identifică căi de drenaj limfatic aberant ce impune lărgirea zonei de rezecție [32].

După terminarea intervenției chirurgicale, GS va fi trimis separat pentru examenul histopatologic [9].

Pentru tumorile de rect mijlociu și inferior, injectarea colorantului se face submucos folosind un ac spinal [23], sub control rectosigmoidoscopic [31].

Dificultățile sunt legate de injectarea circumferențială [31], respectiv de faptul că durata de timp între momentul injectării și posibilitatea efectivă de vizualizare a traectelor limfatice și GS poate să depășească durata optimă, ceea ce conduce la atenuarea colorării [1].

În situația în care intraoperator nu sunt identificați GS, aceștia vor fi căutați imediat după îndepărtarea piesei [23].

În chirurgia laparoscopică, colorantul se injectează submucos prin canalul de lucru al colonoscopului [15], după clamparea colonului proximal de tumoră [1]. Necesitatea efectuării unei colonoscopii intraoperatorii prelungește însă timpul operator [32].

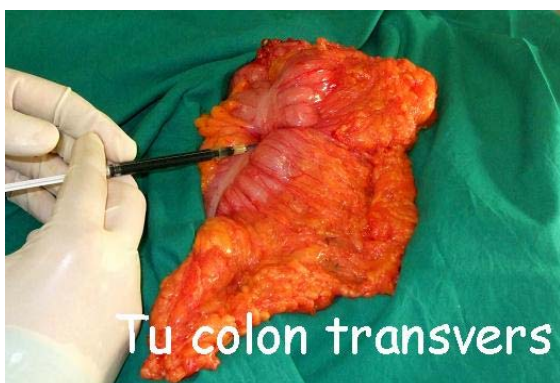


Fig. 1 Injecție subseroasă a colorantului tehnica „in vivo”



Fig. 2 Marcarea GS la nivel colic mediu tehnica „in vivo”

Pentru a evita necesitatea practicării colonoscopiei intraoperatorii, a fost descrisă ca variantă tehnică injectarea subseroasă, utilizând un ac spinal transcutanat [33]. În cazul tumorilor care nu pot fi identificate vizual prin abordul laparoscopic, localizarea acestora va fi facilitată prin tatuarea endoscopică efectuată preoperator sau prin palparea realizată prin portul de hand-assisted [31, 33]. O dată vizualizați GS, aceștia vor fi marcați cu fire de sutură sau clipuri [15].

Radiotraserul poate fi injectat preoperator într-un serviciu de medicină nucleară sau intraoperator, timpul de identificare a GS variind între 26 de minute și 20 de ore [13].

În cazul administrării preoperatorii, injectarea submucoasă prin endoscopie se poate face în preziua operației [34] sau doar cu câteva ore înainte de operație [7]. Preoperator se efectuează o imagine scintigrafică [35] care arată localizarea tumorii, activitatea peritumorală, reconstruiește drenajul limfatic, identifică GS și eventual drenajul limfatic aberant [29].

În cazul administrării intraoperatorii, radiocoloidul este injectat subseros împreună cu colorantul [25, 36], localizarea probabilă a GS fiind detectată intraoperator cu o gamma cameră portabilă (detector portabil intraoperator de radiații gamma) [7].

După îndepărtarea piesei va fi controlată absența radioactivității reziduale din cavitatea peritoneală [7,36]. Importanța clinică a limfoscintigrafiei pare a fi susținută și de constatarea că la pacienții cu cancer rectal drenajul limfatic direct în ganglionii limfatici laterali atinge 10% [13]. Se va executa și o scintigramă a piesei, care este utilă în căutarea GS de către anatomopatolog [25].



Fig. 3 Injecție submucoasă a colorantului tehnica „ex vivo”



Fig. 4 Căutarea GS prin digitoclazie tehnica „ex vivo”

TEHNICA “EX VIVO” DE PUNERE ÎN EVIDENȚĂ A GANGLIONULUI SANTINELĂ

Tehnica ex vivo poate fi folosită de primă intenție, dar și în cazul în care tehnica in vivo eșuează [15].

Procedura va fi aplicată în primele 15-30 de minute după practicarea rezecției oncologice a tumorii colonice cu îndepărtarea piesei [22,37]. Colonul va fi incizat longitudinal pe marginea antimezostenică [14], chiar dacă aceasta presupune și secționarea tumorii [1,14]. Colorantul se injectează submucos și peritumoral, în cele patru puncte cardinale, proximal și distal de tumoră, respectiv de o parte și de alta a acesteia [14] (Fig. 3). Cantitatea de colorant variază între 0,25-0,5 ml pentru fiecare din cele patru puncte descrise [32,37], în urma injectării rezultând o tumefiere de cca 1 cm [14]. Pentru a facilita progresia colorantului în sistemul limfatic, zonele de injectare vor fi masate blând pentru 2-5 minute [14].

Mezenterul va fi examinat după incizarea peritoneului din vecinătatea tumorii. Prin disecție minuțioasă, se vor căuta canalele limfatice colorate, care vor conduce la GS [1, 14] (Fig. 4). Se consideră GS, ganglionii care se colorează în primele 5-10 minute de la injectare [18,38].

Ca și variante tehnice, în caz de tumoră circumferențială, incizia colonului poate să fie incompletă, secțiunea marginii antimezostenice oprindu-se adiacent tumorii [37]. Dacă în urma deschiderii colonului tumora este secționată, atunci se va injecta suplimentar de o parte și de alta a marginilor tumorale [14]. Injectarea colorantului mai poate fi făcută și subseros într-o manieră similară tehnicii in vivo [18].

În cazul tumorilor rectale, piesa se va secționa la nivelul peretelui anterior [14,39]. Deoarece integritatea mezorectului este un element prognostic extrem de

important în chirurgia rectală, căutarea eventualelor GS va trebui să nu compromită evaluarea piesei de către anatomopatolog [38].

DISCUȚII

Nu există încă o standardizare a tehnicii de efectuare a hărții nodulilor limfatici în cancerul colorectal, ceea ce poate explica diferențele între rezultatele diverselor studii [20]. Cele mai multe studii sunt dedicate metodei “in vivo”. O comparație succintă între cele 2 tehnici este prezentată în tabelul I.

Tabel I
Comparație între tehnicile „in vivo” și „ex vivo”

Tehnica „in vivo”	Tehnica „ex vivo”
<p>Avantaje:</p> <ul style="list-style-type: none"> - colorantul, cu proprietăți limfotrope, este vehiculat prin căile limfatice printr-un mecanism fiziologic [28] - identifică căi aberante de drenaj limfatic, ceea ce poate modifica amploarea intervenției chirurgicale [31] 	<p>Avantaje:</p> <ul style="list-style-type: none"> - poate fi utilizată și în cazul în care tehnica in vivo eșuează - tehnică simplă și comună pentru cancerul de colon și de rect - colorantul este injectat în submucoasă, unde este sediul de formare a limfaticelor [20, 39]
<p>Dezavantaje:</p> <ul style="list-style-type: none"> - prelungeste durata intervenției chirurgicale cu 10-15 minute [38] - injectarea subseroasă poate împiedica identificarea ganglionii pericolicului situați adiacent zonei de injectare [24] - necesitatea endoscopiei intraoperatorii în cazul cancerului de rect și procedurii laparoscopice - manipularea tumorii poate facilita microembolismul tumoral [31] și contaminarea neoplazică parietală sau peritoneală [1] - în 1-1,5% din cazuri, reacții alergice de la urticarie și hipotensiune la șoc anafilactic [24] - absorbția colorantului poate modifica determinările de pulsoximetrie [24] 	<p>Dezavantaje:</p> <ul style="list-style-type: none"> - mai puțin fiziologică, colorantul ajungând în sistemul limfatic printr-un mecanism pasiv, stimulat de presiunea de la locul de injectare și de masaj [1]

Drenajul limfatic al colonului se consideră că este ordonat, secvențial și predictibil [28]. Colectoarele limfatice pot fi întrerupte parțial sau în totalitate de relele epicolice, paracolice, intermediare, principale și centrale.

Drenajul limfatic aberant se referă la identificarea GS în afara limitelor de rezecție cerute în mod normal de leziunea colonică [28]. Prezența traiectului limfatic neașteptat determină creșterea amploării intervenției chirurgicale [1,32], în scopul obținerii unei rezecții R0.

În absența unui consens real în ceea ce privește chirurgia oncologică colorectală, definirea drenajului aberant în anumite situații depinde de chirurg și de ceea ce consideră el ca limite uzuale de rezecție [28]. Procentele propuse în literatură sunt extrem de heterogene, variind în plaje largi de la 0 la 36%, fiind unul dintre avantajele majore ale tehnicii “in vivo” [22]. În studiile dedicate hărții nodulului santinelă sunt menționate cel mai frecvent localizări aberante ale GS la baza mezenterului [15,28] și respectiv la stânga vaselor colice medii pentru tumori de colon drept [15].

Skip metastazele presupun GS histopatologic negativi, la care se identifică boală metastatică în alți ganglioni examinați [40].

Rata de GS fals negativi este reprezentată de numărul de pacienți cu GS negativi cu noduli non-GS pozitivi raportat la numărul total de pacienți cu ganglioni pozitivi și variază între 9-60% [13].

Cauzele GS fals negativi sunt legate de pacient, de chirurg și respectiv de anatomopatolog.

Cauzele legate de pacient:

- intervențiile chirurgicale anterioare la nivelul colonului pot modifica fluxul limfatic [32]
- un ganglion în involuție adipoasă nu mai joacă rolul său de filtru, poate fi cauză de eroare în situația în care se află în amonte față de GS [1]
- localizarea tumorii: tumorile sigmoidiene au o rată înaltă de identificare a GS, datorată mobilității mai bune a sigmoidului față de colonul drept sau stâng, o bună expunere cu o mobilizare redusă [30]; tumorile rectale au o rată de identificare mai scăzută decât cele colonice [28], mai ales după radioterapie [9]
- stadiul tumorii: în cazul tumorilor de mari dimensiuni T3/T4, injectarea făcută imediat adiacent tumorii, este la distanță de centrul tumorii și astfel într-o zonă mai puțin reprezentativă pentru drenajul limfatic al tumorii propriu-zise [37]; în cazul ganglionilor pozitivi cu invazie neoplazică masivă se produce obstrucția canalelor limfatice, ceea ce poate conduce la inversarea fluxului limfatic cu metastaze retrograde [1,28], GS se comportă ca un obstacol în progresia colorantului, se colorează puțin sau deloc, colorându-se ganglionii din căi limfatice alternative [1,16]; terapia neoadjuvantă poate oblitera canalele limfatice sau scleroza limfonodulii [22,23,28]

Cauze legate de chirurg:

- experiență chirurgicală insuficientă [9]; întreruperea drenajului limfatic în momentul mobilizării segmentului colic ce conține tumora [16,29].
- erori de ordin tehnic: injectarea intraluminală poate conduce la absorbirea colorantului într-o zonă situată la distanță de tumoră [26,28]; injectare circumferențială incompletă [16,29], cantitate redusă de colorant [9,28].

Cauze legate de anatomopatolog:

- numărul redus de ganglioni examinați [28]; limitele metodei de prelucrare și examinare [16,28]; erori de interpretare [4].

Se consideră că pentru practicarea mapping-ului colorectal “in vivo” curba de învățare este mai scurtă, față de celelalte localizări neoplazice [30].

Pentru o rată înaltă de identificare, numărul de proceduri indicat în literatura de specialitate variază între 5 [28,30], 6-12 [18] și respectiv 40 de cazuri succesive [41].

Erorile tehnice se consideră că pot să apară la primele 50 de cazuri [28]. După parcurgerea curbei de învățare, rata de identificare a GS variază între 70-100%.

O trecere în revistă a câtorva date din literatură privitor la aspectele de tehnică a mappingului este prezentată în tabelul 2.

Particulele radioactive sunt de dimensiuni mai mari decât colorantul (100-600 nm) [34], astfel încât traversează mai lent căile limfatice și se concentrează în mai puțini GS decât colorantul [24,28]. În aceste condiții, GS identificați (ganglionul cu cea mai mare radioactivitate), au probabilitatea să fie adevărații GS [29]. Doza maximală injectată de coloid marcat cu Technetiu este de 50 MBq [25], activitatea scăzută a traserului nereprezentând un pericol pentru pacient [34].

Folosirea limfoscintigrafiei implică însă timp și costuri crescute, necesitând existența unei echipe multidisciplinare, iar în ceea ce privește cancerul colorectal nepărând să aducă un beneficiu în realizarea hărții și identificarea GS [28, 29].

Tabel II
Studii originale privitoare la tehnica ganglionului santinelă în cancerul colorectal

An/Autor	Nr. pacienți	Colorant	Tehnică	Identificare (%)	Nr. de GS	Drenaj aberant
1999 Joosten [42]	50	Patent blue (1-2 ml)	in vivo	70	- 1-16	-
1999 Cserni [6]	25	Patent blue (2 ml)	in vivo	96	4 0-12	-
2000 Saha [12]	86	Isosulfan blue (1-1,5ml)	in vivo	99	2 1-4	2
2001 Wood [15]	75	Isosulfan blue (0,5-2 ml)	in vivo open in vivo lap ex vivo	88 100 88	2 2 2 1-4	10 - -
2002 Paramo [13]	55	Isosulfan blue (1 ml)	in vivo	82	- 1-4	2
2004 Wong [39]	124	Isosulfan blue (0,5 ml)	ex vivo	97	4 0-21	-
2004 Patten [3]	57	Isosulfan blue (3-5 ml)	in vivo	98	4 0-11	0
2007 Liberale [9]	118	Patent blue	in vivo ex vivo	60 58	2 1-5	11,6
2007 Schaik [22]	44	Patent blue	ex vivo	95	5 0-8	-
2009 Park [20]	59	Albastru de metil	in vivo ex vivo	81 90	2 2 1-3	-

Pe statistici mari, GS este singurul ganglion pozitiv în 35% din cazuri, iar rezultatele fals negative variază între 5-18% din cazuri. Ca urmare a efectuării hărții nodurilor santinelă crește stadializarea cu 7-15% după analizarea cu HE, cu 7-31% după IHC și cu 30-40% după utilizarea RT-PCR. Semnificația prognostică a prezenței micrometastazelor nu se cunoaște însă cu exactitate, făcând obiectul unor studii aflate în desfășurare [9,44].

CONCLUZII

După parcurgerea curbei de învățare, tehnica ganglionului santinelă în cancerul colorectal este o metodă simplă, ieftină și cu o rată înaltă de identificare. În prezent tehnica cea mai recomandată pentru identificarea GS este cea folosind trasor colorat. Efectuarea limfoscintigrafiei nu pare să aducă beneficii suplimentare evidente, fiind subiectul unor discuții încă nesoluționate.

În absența unui consens privitor la procedura optimă de evidențiere a ganglionului santinelă, procedurile “in vivo” și “ex vivo” pot să fie folosite, cu rezultate comparabile.

Aplicarea tehnicii GS în cazul cancerului colorectal nu modifică strategia față de limfadenectomia regională, decât în sensul lărgirii acesteia în caz de drenaj aberant.

Implicațiile potențiale privitoare la supraviețuirea pe termen lung urmează să fie confirmate de ample studii clinice.

BIBLIOGRAFIE:

1. Tuech JJ, Regenet N, Ollier JC, Rodier JF. Le ganglion sentinelle dans les cancers du colon et du rectum. *Gastroenterol Clin Biol.* 2003; 27: 204-211.
2. Bertagnolli Monica, Miedema B, Redston B, Dowell Jeannette, Niedzwiecki Donna, Fleshman J, Bem J, Mayer R, Zinner M, Compton C. Sentinel Node Staging of Resectable Colon Cancer. *Ann Surg.* 2004; 240: 624-630.
3. Patten LC, Berger DH, Rodriguez-Bigas M, Mansfield P, Delpassand E, Cleary KR, Fagan SP, Curley SA, Hunt KK, Feig BW. A prospective evaluation of radiocolloid and immunohistochemical staining in colon carcinoma lymphatic mapping. *Cancer.* 2004; 100: 2104-2109.
4. Bianchi PP, Ceriani Chiara, Rottoli M, Torzilli G, Roncalli M, Spinelli A, Montorsi M. Laparoscopic lymphatic mapping and sentinel lymph node detection in colon cancer: technical aspects and preliminary results. *Surg Endosc.* 2007; 21: 1567-1571.
5. Bilchik A, DiNome Maggie, Saha S, Turner R, Wiese D, McCarter M, Hoon D, Morton D. Prospective multicenter trial of staging adequacy in colon cancer. *Arch Surg.* 2006; 141: 527-534.
6. Cserni G, Vajda K, Tarjan M, Bori Rita, Svebis M, Baltas B. Nodal staging of colorectal carcinomas from quantitative and qualitative aspects. can lymphatic mapping help staging? *Pathology Oncology Research.* 1999; 4: 291-296.
7. Kitagawa Y, Watanabe M, Hasegawa H, Yamamoto S, Fujii H, Yamamoto K, Matsuda J, Mukai M, Kubo A, Kitajima M. Sentinel node mapping for colorectal cancer with radioactive tracer. *Dis Colon Rectum.* 2002; 45: 1476-1480.
8. Viehl CT, Guller U, Hamel CT, Riehle H, Plaass C, Marti WR, Oertli D, Zuber M. Carbon dye staining of sentinel lymph nodes facilitates microstaging of colon cancer patients. *World J Surg.* 2006; 30: 453-456.
9. Liberale G, Lasser P, Sabourin JC, Malka D, Duvillard P, Elias D, Boige Valerie, Goere Diane, Ducreux M, Pocard M. Sentinel lymph nodes of colorectal carcinoma: reappraisal of 123 cases. *Gastroenterol Clin Biol.* 2007; 21: 281-285.
10. Blidaru A. Ganglionul santinelă în chirurgia oncologică. *Chirurgia.* 2006; 101: 357-358.
11. Soni M, Saha S, Korant A, Fritz P, Chakravarty B, Sirop S, Gayar A, Iddings D, Wiese D. A prospective trial comparing 1% lymphazurin vs 1% methylene blue in sentinel lymph node mapping of gastrointestinal tumors. *Ann Surg Oncol.* 2009; 16: 2224-2230.
12. Saha S, Wiese D, Badin J, Beutler T, Nora D, Ganatra BK, Desai D, Kaushal S, Nagaraju M, Arora M, Singh T. Technical details of sentinel lymph node mapping in colorectal cancer and its impact on staging. *Ann Surg Oncol.* 2000; 7: 120-124.
13. Sandrucci S, Mussa B, Goss M, Mistrangelo M, Satolli Maria Antonietta, Sapino Anna, Bello Marilena, Bisi G, Mussa A. Lymphoscintigraphic localization of sentinel node in early colorectal cancer: results of a monocentric study. *J Surg Oncol.* 2007; 96: 464-469.
14. Wong JH, Steineman Susan, Calderia C, Bowles J, Namiki T. Ex vivo sentinel node mapping in carcinoma of the colon and rectum. *Ann Surg.* 2001; 233: 515-521.
15. Wood TF, Saha S, Morton DL, Tsioulis GJ, Rangel D, Hutchinson W, Foshag LJ, Bilchik AJ. Validation of lymphatic mapping in colorectal cancer: in vivo, ex vivo, and laparoscopic techniques. *Ann Surg Oncol.* 2001; 8: 150-157.
16. Braat AE, Oosterhuis JWA, de Vries JE, Tollenaar RM. Lymphatic staging in colorectal cancer: pathologic, molecular, and sentinel node techniques. *Dis Colon Rectum.* 2005; 48: 371-383.
17. Redston M, Compton C, Miedema BW, Niedzwiecki Donna, Dowell Jeannette, Jewell SD, Fleshman JM, Bem J, Mayer RJ, Bertagnolli Monica. Analysis of micrometastatic disease in sentinel lymph nodes from resectable colon cancer: results of Cancer and Leukemia Group B Trial 80001. *J Clin Oncol.* 2006; 24: 878-883.
18. Stojadinovic A, Nissan A, Protic A, Adair CF, Prus Diana, Usaj Slavica, Howard RS, Radovanovic D, Breberina M, Shriver CD, Grinbaum R, Nelson JM, Brown TA, Freund HR, Potter JF, Peretz T, Peoples GE. Prospective randomized study comparing sentinel lymph node evaluation with standard pathologic evaluation for the staging of colon carcinoma. *Ann Surg.* 2007; 245: 846-857.
19. Burcoș T, Popa E, Stănilescu S, Cristian D, Jitea N, Bărbulescu M, Tudor C, Popa I, Angelescu N. Ganglionul santinelă în cancerul colorectal folosind colorant intravital – utilitate, limite. *Chirurgia.* 2007; 102: 281-288.

20. Park JS, Chang IT, Park SJ, Kim BG, Choi YS, Cha SJ, Park ES, Kwon GY. Comparison of ex vivo and in vivo injection of blue dye in sentinel lymph node mapping for colorectal cancer. *World J Surg.* 2009; 33: 539-546.
21. Baton O, Lasser P, Sabourin JC, Boige V, Duvillard P, Elias D, Malka D, Ducreux M, Pocard M. Ex Vivo Sentinel Lymph Node Study For Rectal Adenocarcinoma: Preliminary Study. *World J Surg.* 2005; 29: 1166-1170
22. Van Schaik PM, van der Linden JC, Ernst MF, Gelderman WAH, Bosscha K. Ex vivo sentinel lymph node “mapping” in colorectal cancer. *EJSO.* 2007; 33: 1177-1182
23. Saha S, Monson KM, Bilchik A, Beutler T, Dan AG, Schochet E, Wiese D, Kaushal S, Ganatra B, Desai D. Comparative Analysis of Nodal Upstaging Between Colon and Rectal Cancers by Sentinel Lymph Node Mapping: A Prospective Trial. *Dis Colon Rectum.* 2004; 47: 1767-1772
24. Saha S, Dan AG, Berman B, Wiese D, Schochet E, Barber K, Choudhri S, Kaushal S, Ganatra B, Desai D, Nagaraju M, Mannam S. Lymphazurin 1% Versus 99mTc Sulfur Colloid for Lymphatic Mapping in Colorectal Tumors: A Comparative Analysis. *Ann Surg Oncol.* 2003; 11: 21-26
25. Merrie AEH, van Rij AM, Phillips LV, Rossaak JI, Yun K, McCall JL. Diagnostic Use of the Sentinel Node in Colon Cancer. *Dis Colon Rectum.* 2001; 44: 410-417
26. Saha S, Seghal R, Patel M, Doan K, Dan A, Bilchik A, Beutler T, Wiese D, Bassily N, Yee CA. multicenter trial of sentinel lymph node mapping in colorectal cancer: prognostic implications for nodal staging and recurrence. *Am J Surg.* 2006; 191: 305-310
27. Khafagy W, El-Dawoody A, El-Ghawalby V, El-Shobaky M, Atwan N. Ultrastaging of Rectal Cancer Based on Identification of Micrometastases in Sentinel Lymph Node. *Coloproctology.* 2005; 27: 153-160
28. Stojadinovic A, Allen P, Protic M, Potter J, Shriver C, Nelson J, Peoples G. Colon Sentinel Lymph Node Mapping: Practical Surgical Applications. *J Am Coll Surg.* 2005; 201:297-313
29. De Haas R. J., Wicherts D. A., Hobbelen Monique, Borel Rinkes I. H. M., Schipper Marguerite, Van der Zee J. A., van Hillegersberg R. Sentinel Lymph Node Mapping in Colon Cancer: Current Status. *Ann Surg Oncol* 2007;14:1070-1080
30. Viehl CT, Hamel CT, Marti WR, Guller U, Eisner L, Stammberger U, Terracciano L, Spichtin HP, Harder F, Zuber M. Identification of Sentinel Lymph Nodes in Colon Cancer Depends on the Amount of Dye Injected Relative to Tumor Size. *World J Surg.* 2003; 27: 1285-1290
31. Mulsow J, Winter DC, O’Keane JC, O’Connell PR. Sentinel lymph node mapping in colorectal cancer. *Br J Surg.* 2003; 90: 659-667
32. Tuech JJ, Pessaux P, Regenet N, Bergamaschi R, Colson A. Sentinel lymph node mapping in colon cancer. *Surg Endosc.* 2004; 18: 1721-1729
33. Bilchik AJ, Trocha SD. Lymphatic Mapping and Sentinel Node Analysis to Optimize Laparoscopic Resection and Staging of Colorectal Cancer: An Update. *Cancer Control.* 2003; 10: 219-223
34. Weiss H, Kafka-Ritsch R, Zitt M, Klaus A, Heute D, Moncayo R, Kovacs P, Bale R, Ofner R. The Innsbruck sentinel lymph node study in colorectal cancer – a pilot study. *Eur Surg.* 2005; 37: 159-163
35. Matter M, Winckler M, Aellen S, Bouzourene S. Detection of metastatic disease with sentinel lymph node dissection in colorectal carcinoma patients. *EJSO.* 2007; 33: 1183-1190
36. Quadros C, Lopes A, Araujo I, Fabel F, Bacellar M, Souza Dias C. Retroperitoneal and Lateral Pelvic Lymphadenectomy Mapped by Lymphoscintigraphy and Blue Dye for Rectal Adenocarcinoma Staging: Preliminary Results. *Ann Surg Oncol.* 2006; 13: 1617-1621
37. Bell S, Mourra N, Flejou J, Parc R, Turet E. Ex Vivo Sentinel Lymph Node Mapping in Colorectal Cancer. *Dis Colon Rectum.* 2005; 48: 74-79
38. Fitzgerald TL, Khalifa MA, Al Zahrani M, Law CHL., Smith AJ. Ex Vivo Sentinel Lymph Node Biopsy in Colorectal Cancer: A Feasibility Study. *J Surg Oncol.* 2002; 80: 27-32
39. Wong JH, Johnson DS, Namiki T, Tauchi-Nishi P. Validation of Ex Vivo Lymphatic Mapping in Hematoxylin-Eosin Node-Negative Carcinoma of the Colon and Rectum. *Ann Surg Oncol.* 2004; 11: 772-777
40. Dan AG, Saha S, Monson KM, Wiese D, Schochet E, Barber KR, Ganatra B, Desai D, Kaushal S. 1% Lymphazurin vs 10% Fluorescein for Sentinel Node Mapping in Colorectal Tumors. *Arch Surg.* 2004; 139: 1180-1184

41. Des Guetz G, Uzzan B, Nicolas P, Cucherat M, de Mestier P, Morere JF, Breau JL, Perret G. Is Sentinel Lymph Node Mapping in Colorectal Cancer a Future Prognostic Factor? A Meta-analysis. *World J Surg.* 2007; 31: 1304-1312
42. Joosten JJA, Strobbe LJA, Wauters CA, Pruszczynski M, Wobbes T, Ruers TJM. Intraoperative lymphatic mapping and the sentinel node concept in colorectal carcinoma. *Br J Surg.* 1999; 86: 482-486
43. Paramo JC, Summerall J, Poppiti R. Validation of sentinel lymph node mapping in patient with colon cancer. *Ann Surg Oncol.* 2002; 9: 550-554
44. Bilchik A, Hoon D, Saha S, Turner R, Wiese D, DiNome M, Koyanagi K, McCarter M, Shen P, Iddings D, Gonzalez M, Elashoff D, Morton D. Prognostic Impact of Micrometastases in Colon Cancer. Interim Results of a Prospective Multicentric Trial. *Ann Surg.* 2007; 246: 568-577