

CONCEPTUL DE GANGLION SANTINELĂ ÎN MELANOMUL MALIGN CUTANAT

Doinița Rădulescu¹, Simona Stolnicu², S. Dumitriu¹

Disciplina de Morfopatologie

¹Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr.T. Popa” Iași

²Universitatea de Medicină și Farmacie Tg. Mureș

Melanomul cutanat reprezintă una din cele mai discutate și studiate tumori, datorită comportamentului său imunologic particular, al rezistenței la diferite metode de tratament, dar și creșterii alarmante a incidenței sale în ultimele 3-4 decenii, constatată în aproape toate țările. Astfel, în SUA și Germania sunt diagnosticate anual 38000 și respectiv 100000 de noi cazuri [1].

Conceptul de ganglion santinelă se bazează pe teoria de diseminare secvențială a celulelor tumorale pe cale limfatică. Când apare diseminarea pe cale limfatică, invazia se produce inițial în primul ganglion care drenează limfa de la nivelul tumorii [2,3]. Acest ganglion a fost denumit ganglion santinelă și prezice prezența sau absența metastazelor în ganglionii regionali restanți [3,4]. Extirparea și examinarea ganglionului santinelă este singura metodă cunoscută până în prezent, care permite evitarea extirpării ganglionilor regionali în cazurile fără metastaze și reduce morbiditatea asociată acestei proceduri.

În melanomul cutanat primar detectarea și biopsia ganglionului santinelă a fost efectuată pentru prima dată de Morton [5] în 1992. El a demonstrat că drenajul limfatic al unui melanom cutanat poate fi cartografiat prin injectarea pielii din jurul tumorii cu un colorant albastru. Colorantul traversează vasele limfatice și ajunge la ganglionul santinelă. După numeroase studii histologice, Morton a reușit să demonstreze că statusul patologic al ganglionului santinelă reflectă cu acuratețe statusul întregii regiuni ganglionare. Această tehnică a revoluționat evaluarea ganglionilor limfatici și este cunoscută astăzi ca tehnica „mapping-ului” sau detecției ganglionului santinelă, care se efectuează concomitent cu biopsia excizională a acestuia.

În 1994, Giuliano [6] aplică metoda de detectare și biopsie a ganglionului santinelă în cancerul de glandă mamară. Ea este folosită și pentru cancerul colului uterin și endometrului, în cancerul tubului digestiv, cancerul vulvar, penian, faringian și laringian.

Identificarea, biopsia excizională, examenul histologic și imunohistochimic, precum și aplicarea citomorfometriei ganglionului santinelă, permit aprecierea stării ganglionilor regionali și selecția cazurilor care au indicație pentru limfadenectomie regională [7-9].

Tehnica „mapping-ului” și a biopsiei ganglionului santinelă, se efectuează odată cu intervenția chirurgicală de îndepărtare a tumorii primare. Ea trebuie efectuată în centre specializate și numai după parcurgerea unui protocol propriu de validare a tehnicii, care să asigure o rată de identificare intraoperatorie de peste 95% și o rată de rezultate fals negative mai mică de 5% [2]. Ganglionul santinelă poate fi identificat printr-o metodă dublă folosind un colorant vital și un traser radioactiv, iar eforturile echipei multidisciplinare, formate din chirurg, radiolog, oncolog și anatomopatolog trebuie concentrate în vederea examinării acestuia.

Pentru examinarea microscopică, grupul de lucru condus de Morton [5] recomandă în 1999, secționarea ganglionului perpendicular pe axul longitudinal, în două jumătăți care sunt amplasate în casete și fixate minim 24 de ore. După fixare se efectuează 10 secțiuni seriate din blocul inclus la parafină. Secțiunile 1, 3, 5 și 10 sunt colorate cu hematoxilina-eozină, iar secțiunile 2 și 4 sunt recomandate pentru efectuarea examenului imunohistochimic. Secțiunile 6 și 7 sunt utilizate în cazul în care nu au fost identificate metastaze, iar secțiunile 8 și 9 se

folosesc pentru colorații speciale suplimentare sau când tehnica nu este satisfăcătoare. Cu cât se examinează mai multe secțiuni și se asociază cu examen imunohistochimic, cu atât există o șansă mai mare pentru identificarea metastazelor în ganglionul sentinelă.

Examenul imunohistochimic în ganglionul sentinelă este recomandat și pentru diferențierea melanocitelor tumorale de celulele nevice, celulele dendritice și de melanofage. Prezența celulelor nevice în capsula ganglionului sentinelă, sub formă de „nodul nevic”, reprezintă pentru anatomopatologul neexperimentat, o sursă potențială de rezultate fals pozitive în aprecierea metastazelor melanomului [10]. Pentru detectarea imunohistochimică a metastazelor se recomandă folosirea anticorpilor HMB45, care prezintă o mare specificitate pentru melanocitele tumorale și proteina S-100. Alți markeri sunt NKI/C3 și Melan-A [1,10].

Stabilirea prezenței sau absenței metastazelor în ganglionul sentinelă are o importanță deosebită în stadializarea tumorii și tratamentul ulterior, permițând astfel o îmbunătățire a supraviețuirii pacienților. AJCC (American Joint Committee on Cancer) propune un nou sistem de stadializare a melanomului cutanat, în raport cu statusul ganglionar (clasificarea N), care a fost publicată de Balch [11] în *Cancer*, în anul 2000. În această propunere de clasificare se evaluează numărul ganglionilor cu metastaze, dar și mărimea metastazei. Autorii introduc noțiunea de micrometastază și macrometastază. Micrometastaza se diagnostichează după limfadenectomia sentinelă sau electivă, iar macrometastaza este definită ca metastaza detectabilă clinic și confirmată de limfadenectomia terapeutică sau când metastazele ganglionare prezintă extensie extracapsulară evidentă. Această propunere de clasificare a fost introdusă în clasificarea TNM a melanoamelor cutanate, publicată de Organizația Mondială a Sănătății (O.M.S.) [12] în 2006.

Prin examinări de biologie moleculară s-au identificat în ganglionul sentinelă și în sângele periferic, celule tumorale izolate RT-PCR pozitive în aproximativ 50% dintre pacienții cu melanom cutanat primar și indice Breslow mai mare de 0,75 mm. Deoarece definiția metastazelor include capacitatea de proliferare a celulelor și procesul de angiogeneză, identificarea acestor celule izolate nu este importantă, deoarece ele nu prezintă capacitatea de metastazare [13].

Aprecierea mărimii micrometastazelor din limfonodulul sentinelă în melanomul cutanat, a fost raportată de Mijnhout [14], în 2003, prin utilizarea citomorfometriei computerizate.

În literatura de specialitate, numeroase studii se referă la implicațiile drenajului limfatic în ganglionul sentinelă cu localizare atipică, la pacienții cu melanom cutanat primar [15-18]. La majoritatea pacienților, drenajul limfatic din ariile melanomului cutanat primar, ajunge la una sau mai multe din cele trei grupe ganglionare standard: cervical, axilar sau inghinal. Tipul drenajului limfatic este adesea imprevizibil, iar tumora primară poate drena exclusiv într-un ganglion sentinelă localizat în afara grupelor ganglionare standard. Astfel, în cazul melanoamelor trunchiului și membrelor, ganglionul sentinelă poate fi localizat în regiunea epitrohleară, scapulară, spațiul popliteu și coaste. În studiile grupului Sydney Melanoma Unit [19], ca și în cazuistica lui Roozendaal [16] și Sumner [15], a fost raportată o frecvență de 5% a acestor localizări. Eșecul în identificarea și examinarea histologică a ganglionilor sentinelă cu localizare neobișnuită, ar putea determina o stadializare incorectă a tumorii, dar în același timp ar reprezenta pentru pacient sursa unor metastaze ulterioare regionale sau la distanță.

Tehnica ganglionului sentinelă reprezintă în prezent un standard chirurgical al melanomului cutanat și al cancerului glandei mamare, iar limfadenectomia regională este o componentă obligatorie a chirurgiei radicale pentru cancerule limfocitare [2].

BIBLIOGRAFIE

1. Hauschild A., Christophers E. Sentinel node biopsy in melanoma. *Virchows Arch.* 2001; 438: 99-106.
2. Blidaru A. Ganglionul sentinelă în chirurgia oncologică. *Chirurgia.* 2006; 101: 357-358.

3. Cabanas RM. An aproach to the treatment of penile carcinoma. *Cancer*, 1967, 1: 456.
4. Meșină C, Pașalega M, Calotă F, Meșină IM, Vilcea D, Persu B, Vasile I. Ganglionul santinelă în cancerul de sân. *Chirurgia*. 2006; 101: 359-364.
5. Morton DL, Wen DR, Wong JH et al. Tehnical detail of intraoperative lymfatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg*. 1992; 127: 392-399.
6. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann. Surg*. 1994, 220: 391.
7. Johnson MT, Sondak VK, Bichakjian CK, Sabel MS. The role of sentinel lymph node biopsy for melanoma: Evidence assessment. *J Am Acad Dermatol*. 2006; 54:19-27.
8. Kraft O, Safarcik K, Stepien A. Our experience with sentinel lymph node detection and biopsy in breast cancer and malignant melanoma. *Scripta Medica (BRNO)*. 2004; 77 (2): 75-84.
9. Bennet JJ. Sentinel lymph node biopsy for breast cancer and melanoma. *Oncology*. 2006: 22-24.
10. Morton DL, Thompson JF, Essner R, Elashoff R, Stern SL, Nieweg OE, Roses DF, Karakousis CP, Mozzilo N, Reintgen D, Wang HJ, Glass EC, Cochran AJ (1999). Validation of the accuracy of intraoperative lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for early-stage melanoma: a multicenter trial. Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial Group. *Ann Surg*; 230: 453-463.
11. Balch CM, Buzaid AC, Atkins MB, Cascinelli N, Coit DG, Fleming ID, Houghton A, Kirkwood JM, Mihm MF, Morton DL, Reintgen D, Ross MI, Sober A, Soong SJ, Thomson JA, Thomson JF, Gershenwald JE, McMaster KM. A new American joint committee on cancer staging system for cutaneous melanoma. *Cancer*. 2000; 88: 1484-1491.
12. LeBoit PE, Burg G, Weedon D, Sarasin A. *Pathology & Genetics of Skin Tumours. WHO Classification of Tumours. IARC Press, Lyon, 2006.*
13. Brossart P, Keilholz U, Willhauck M, Scheibenbogen C, Mohler T, Hunstein W. Hematogenous spread of malignant melanoma cells in different stages of disease. *J Invest Dermatol*. 1993; 101: 887-889.
14. Mijnhout GS, Hoekstra OS, Lingen A *et al.* How morphometric analysis of metastatic load predicts the (un)usefulness of PET scanning: the case of lymph node staging in melanoma. *J Clin Pathol*. 2003, 56: 283-286.
15. Sumner WE, Ross MI, Mansfield PF, Lee JE, Prieto VG, Schacherer CW, Gershenwald JE. Implications of lymphatic drainage to unusual sentinel lymph node sites in patients with primary cutaneous melanoma. *Cancer*. 2002; 95 (2); 354-360.
16. Roozendaal GK, de Vries JD, van Poll D et al. Sentinel nodes outside basins in patients with melanoma. *Br J Surg*. 2001; 88: 305-308.
17. Vidal-Sicart S, Pons F, Piulachs J et al. Mid-arm sentinel lymph nodes showing surprising drainage from a malignant melanoma in the forearm. *Clin Nucl Med*. 1998; 23: 273-274.
18. Lieber KA, Standiford SB, Kuvshinoff BW, Ota DM. Surgical management of aberrant sentinel lymph node drainage in cutaneous melanoma. *Surgery*. 1998; 124: 757-761.
19. Uren RF, Howman-Giles R, Thomson JF et al. Lymphatic drainage to triangular intermuscular space lymph nodes in melanoma on the back. *J Nucl Med*. 1996; 37: 964-966.