

## Artykuł na zaproszenie Redakcji • Invited article

## Ocena węzła wartowniczego w raku okrężnicy

Bruno Andreoni<sup>1,2</sup>, Cristiano Crosta<sup>1</sup>, Antonio Chiappa<sup>1,2</sup>, Paolo Pietro Bianchi<sup>1</sup>,  
Angelica Sonzogni<sup>1</sup>, Pasquale Misitano<sup>1,2</sup>, Carlo Corbellini<sup>1,2</sup>,  
Carlo Senore<sup>3</sup>, Umberto Veronesi<sup>1</sup>

*Istnieją różne sposoby postępowania po endoskopowym usunięciu złośliwych polipów okrężnicy. Chorzy mogą zostać poddani resekcji jelita i limfadenektomii, po czym w ostatecznym badaniu rozpoznanie nie zostaje potwierdzone (leczenie nadmierne) lub zaleca się jedynie obserwację i kolejne badania endoskopowe, z możliwością odroczonego ujawnienia się choroby (niedoleczenie). Wybór pomiędzy radykalizacją chirurgiczną a samą obserwacją nie jest oparty na wiarygodnych przesłankach naukowych. Celem tej publikacji jest przedstawienie schematu dwóch badań: jednego opartego na dokonywaniu wyboru postępowania po całkowitej polipektomii (SEC-GISCOr) i drugiego, wykorzystującego predykcyjną wartość badania węzła wartowniczego w stopniowaniu wczesnego raka. Jeżeli wyniki tych badań potwierdzą znamienne i powtarzalną wartość badania węzła wartowniczego, pozwoli to na stworzenie nowego schematu postępowania.*

## Sentinel node in colon cancer

*Treatment after “complete” endoscopic polypectomy of a malignant polyp varies. The patient may undergo colon resection and lymphadenectomy with no evidence of disease at the final diagnosis (overtreatment?) or be offered the possibility of endoscopic surveillance only with a diagnosis of disease persistence after some time, which entails an apparent therapeutic “delay” (undertreatment?). The choice between surgical radicalization and endoscopic follow-up after complete polypectomy of a malignant polyp is not based on scientifically-validated clinico-pathological proofs. The aim of this paper is to present the outlines of two studies: one on the choice between intensive surveillance or surgery after complete polypectomy of a malignant colorectal polyp (SEC-GISCOr) and one on the predictive value of sentinel node in staging early colorectal cancer. Should the studies prove the good predictive value of sentinel nodes in colon cancer and a satisfactory reproducibility of the technique, new management perspectives would open for patients with colon cancer.*

**Słowa kluczowe:** rak jelita grubego, węzeł wartowniczy, biopsja węzła wartowniczego, polipektomia

**Key words:** colorectal cancer, sentinel node, sentinel node biopsy, polypectomy

## Wprowadzenie

W najnowszej wersji Europejskiego Kodeksu Walki z Rakiem (European Code Against Cancer) pojawiło się następujące nowe zalecenie: „Mężczyznom i kobietom w wieku 50 lat i starszym powinno się proponować badania przesiewowe w kierunku raka jelita grubego. Badania te powinny stanowić część zorganizowanych programów badań przesiewowych, obejmujących wewnętrzne procedury kontroli jakości” [1].

W wielośrodkowych badaniach randomizowanych S.Co.Re I, II i III wykryto dużą liczbę polipów złośliwych (które usunięto endoskopowo) oraz przypadków raka okrężnicy we wczesnym stadium zaawansowania (cN0).

Dalsze leczenie po „całkowitym” endoskopowym usunięciu polipa złośliwego różni się w zależności od

ośrodka. Pacjent może być poddany usunięciu okrężnicy i węzłów chłonnych, po czym w rozpoznaniu ostatecznym nie stwierdza się objawów choroby (nadmierne leczenie – *overtreatment?*) lub też proponuje się jedynie powtarzanie badań endoskopowych (obserwację), po czym po pewnym czasie okazuje się, że choroba pozostała, a zatem nastąpiło opóźnienie leczenia (niedostateczne leczenie?).

Wybór pomiędzy radykalizacją leczenia chirurgicznego a obserwacją endoskopową po całkowitym usunięciu złośliwego polipa nie jest dokonywany w oparciu o naukowo udowodnione przesłanki kliniczne i patologiczne.

Problem właściwego leczenia nabiera szczególnej wagi po wprowadzeniu programów badań przesiewowych w kilku krajach: stale wzrasta liczba wykrywanych polipów złośliwych i przypadków wczesnego raka (T1-2 N0). Z tego powodu włoska Grupa ds. Badań Przesiewowych w Raku Jelita Grubego (GISCoR) rozpoczęła niedawno dwa wielośrodkowe badania prospektywne:

<sup>1</sup> Istituto Europeo di Oncologia, Milano, Italy

<sup>2</sup> Università degli Studi di Milano, Italy

<sup>3</sup> Centro Prevenzione Oncologica, Torino, Italy

- „Intensywny nadzór czy leczenie chirurgiczne po całkowitym usunięciu złośliwego polipa jelita grubego” (SEC-GISCO<sub>R</sub>);
- „Wartość predykcyjna węzła wartowniczego w ocenie zaawansowania wczesnego raka jelita grubego” (SN-GISCO<sub>R</sub>). Po zakończeniu fazy pilotażowej (listopad 2005 r. – marzec 2006 r.) rozpoczęto w maju 2006 r. rekrutację pacjentów do drugiego badania. Jego plan zostanie pokrótce opisany poniżej.

## Materiał i metody

Kompletny protokół wielośrodkowego prospektywnego badania SN-GISCO<sub>R</sub> można pobrać ze strony internetowej Europejskiego Instytutu Onkologii ([www.ieo.it](http://www.ieo.it), odsyłacz „GISCo<sub>R</sub> Studies”).

Jego głównym celem jest określenie wartości predykcyjnej oceny węzła wartowniczego (SN) w odniesieniu do czułości, swoistości i dokładności diagnostycznej w ocenie zaawansowania wczesnego raka okrężnicy (poprzez ocenę wyników fałszywie ujemnych i możliwych wyników fałszywie dodatnich).

Dalsze cele to:

- standaryzacja techniki wykrywania (barwienie przyżyciowe i/lub znacznik radioaktywny) i ocena możliwości jej wykorzystania w praktyce klinicznej;
- weryfikacja skuteczności i powtarzalności laparoskopowego pobierania węzłów wartowniczych;
- określenie roli węzła wartowniczego w praktyce klinicznej w ocenie zaawansowania złośliwych polipów po „całkowitej” resekcji endoskopowej;
- ocena znaczenia klinicznego mikroprzerzutów wykrywanych dzięki technice wielopoziomowych przekrojów i barwieniom immunohistochemicznym.

## Kryteria włączenia

- Pacjenci z rakiem okrężnicy w I-II stopniu zaawansowania klinicznego (zwłaszcza po „całkowitym” usunięciu polipa złośliwego).
- Ocena zaawansowania z zastosowaniem kolonoskopii, badania radiologicznego klatki piersiowej, badania jamy brzusznej (USG lub tomografii komputerowej).
- Stopień ryzyka ASA 1-3.
- Świadoma zgoda.

## Kryteria wykluczenia

- Podejrzenie przerzutów do węzłów chłonnych lub przerzutów odległych (cN+ cM+).
- Wcześniejsza resekcja okrężnicy.
- Stopień ryzyka ASA 4.

## Znaczniki [5, 6]

### Barwienie przyżyciowe

Po określeniu lokalizacji zmiany (w przypadku wcześniejszej całkowitej polipektomii konieczna może być śródoperacyjna endoskopia w celu odnalezienia miejsca po usuniętym polipie) wstrzykiwano w to miejsce 2 ml barwnika {„Patent blue-V” (Guerbet) 2,5% roztwór}. Pobierano 1-4 węzły, które wybarwiły się jako pierwsze. Następnie przeprowadzano standardową resekcję okrężnicy z radykalnym usunięciem węzłów chłonnych. Usunięty węzeł wartowniczy (jeden lub więcej) oraz materiał usunięty podczas operacji przekazywano oddzielnie do badania histopatologicznego.

### Znacznik radioaktywny

Znacznik (przeznaczony do wstrzykiwania roztwór koloidalny ludzkiej albuminy znakowanej <sup>99</sup>Tc o średnicy cząstek <80 nm, zawieszony w soli fizjologicznej) wstrzykiwano w ilości 0,1-0,2 ml w okolicę zmiany pod kontrolą endoskopową w dniu poprzedzającym operację. Za pomocą gamma-kamery przeprowadzano wczesną (po 15 i 30 min.) oraz późną (po 2 i 18 h) limfoscyntyografię. Identyfikację węzłów wartowniczych przeprowadzano śródoperacyjnie przy pomocy detektora promieniowania. Usunięte węzły oraz materiał usunięty podczas operacji przekazywano oddzielnie do badania histopatologicznego.

### Badanie histopatologiczne węzła wartowniczego

- Wykonywano po dwa przekroje (skrawki) o grubości 3-5 μm co 200 μm przez całą grubość próbki.
- Jeden skrawek barwiono hematoksyliną i eozyną.
- W przypadku wątpliwości diagnostycznych drugi skrawek barwiono immunohistochemicznie za pomocą przeciwciał anty-CK o szerokim spektrum.

### Badanie histopatologiczne materiału usuniętego podczas operacji

- Starannie identyfikowano wszystkie węzły chłonne (w razie potrzeby stosując metodę Carnoy).
- Następnie przeprowadzano badanie standardowe.

### Analiza statystyczna

Na podstawie danych zebranych przez wszystkie ośrodki uczestniczące w badaniu wyliczono:

- Wykrywalność = liczba rozpoznanych SN / liczba operowanych pacjentów
- Czulość = TP / (TP + FN) = wyniki prawdziwie dodatnie / wyniki prawdziwie dodatnie + wyniki fałszywie ujemne
- Wartość predykcyjną ujemną = wyniki ujemne / wyniki ujemne + dodatnie węzłów w materiale operacyjnym.

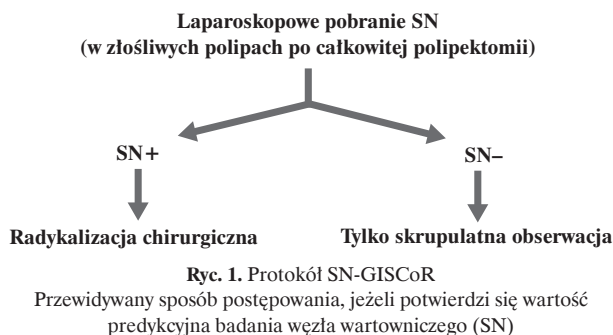
## Wyniki

W chwili obecnej dostępne są jedynie dane z badania pilotażowego (listopad 2005 r. – marzec 2006 r.). Pod koniec roku 2006 przeprowadzona zostanie analiza wstępna. Część zebranych danych zaprezentowano podczas Zjazdu Krajowego GISCo<sub>R</sub> w Bolonii (9-10 listopada 2006 r.).

Wyniki zostaną opublikowane przez Komitet Naukowy GISCo<sub>R</sub> na stronach internetowych [www.ieo.it](http://www.ieo.it) (odsyłacz „The GISCo<sub>R</sub> Studies”) oraz [www.giscor.it](http://www.giscor.it).

## Dyskusja

Ocena zajęcia węzłów chłonnych jest istotnym czynnikiem prognostycznym w raku jelita grubego. Odsetek przeżyć pięcioletnich wynosi około 80% w stadium N0, ale w stadium N1 spada już do 50%. U pacjentów, u których nie doszło do zajęcia węzłów chłonnych, nie wykazano korzyści z zastosowania adiuwantowej chemioterapii (ChT); z drugiej strony u 20-40% tych pacjentów w ciągu 5 lat od rozpoznania pojawiają się przerzuty. W przeciwieństwie do poprzedniej grupy u pacjentów z zajętejmi



węzłami chłonnymi zastosowanie adiuwantowej ChT poprawia przeżycie o 33%.

Przerzuty do węzłów chłonnych występują u około 40% pacjentów, u których usunięto raka jelita grubego. Techniki przedoperacyjnej oceny zaawansowania nowotworu cechuje niska swoistość. Standardowa ocena wymaga zatem radykalnego usunięcia węzłów chłonnych. W chwili obecnej resekcja raka jelita grubego musi obejmować również całą drogę spływu chłonki. Wysoka częstość progresji choroby diagnozowanej jako stadium N0 wydaje się wskazywać na zaniżenie oceny zaawansowania nowotworu przy zastosowaniu tradycyjnych metod oceny węzłów chłonnych. Podstawowym problemem pozostaje zatem trafna ocena zajęcia węzłów chłonnych, uzyskiwana poprzez zmniejszenie ryzyka zaniżenia oceny stopnia zaawansowania nowotworu. Przebadanie tak wielu węzłów jak to możliwe oraz techniki analizy stosowane przez patologa mają zatem kluczowe znaczenie. Najdokładniejsze techniki (przekroje wielopoziomowe, immunohistochemia, biologia molekularna) są zbyt kosztowne i czasochłonne, by stosować je do wszystkich badanych węzłów.

Ocena węzła wartowniczego w chirurgii okrężnicy umożliwi wybór węzłów chłonnych do szczególnie dokładnego zbadania [7-16].

Ponadto, o ile wyniki badania SN-GISCO potwierdzą wysoką wartość predykcyjną tej metody (ponad 90-95% dla pN0 w przypadku węzła wartowniczego wolnego od przerzutów) i jeżeli okaże się ona łatwo powtarzalna przy użyciu laparoskopowego pobierania węzłów, to ocena węzła wartowniczego będzie odgrywać istotną rolę przy podejmowaniu decyzji o dalszym leczeniu, po całkowitym endoskopowym usunięciu polipa złośliwego (Ryc. 1).

## Wnioski

Jeżeli wielośrodkowe badanie SN-GISCO potwierdzi wysoką wartość predykcyjną oceny węzła wartowniczego oraz dobrą powtarzalność tej metody, pojawią się nowe możliwości leczenia pacjentów z rakiem okrężnicy wykrytym podczas badań przesiewowych lub w tradycyjnej praktyce klinicznej.

– Możliwe będzie oparcie decyzji lekarza co do radykalnego leczenia chirurgicznego na dokładniejszej ocenie zajęcia węzłów chłonnych (staranne badanie węzłów wartowniczych z zastosowaniem wielopoziomowych przekrojów i immunohistochemii).

– Pojawi się dodatkowe kryterium wyboru lepszej strategii leczenia (obserwacja czy leczenie chirurgiczne) pacjentów po całkowitym endoskopowym usunięciu polipa złośliwego.

Do udziału w badaniu SN-GISCO zapraszamy wszystkie ośrodki, w których diagnozowani i leczeni są pacjenci z rakiem jelita grubego [protokół badania i CFR można pobrać ze strony internetowej [www.ieo.it](http://www.ieo.it) (bruno.andreoni@ieo.it)].

**Professor Bruno Andreoni MD, PhD**  
Director, Division of General Surgery  
European Institute of Oncology  
Via Ripamonti, 435  
20141 Milano – Italy  
E-mail: [bruno.andreoni@ieo.it](mailto:bruno.andreoni@ieo.it)

## Piśmiennictwo

- Boyle P, McVie G, Veronesi U i wsp. European Code Against Cancer and scientific justification: third version. *Ann Onc* 2003; 14: 973-1005.
- Segnan N, Senore C, Andreoni B i wsp. Baseline findings of the Italian multicenter randomized controlled trial of Once Sigmoidoscopy – (S.Co.Re. I). *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 1763-72.
- Segnan N, Senore C, Andreoni B i wsp. Comparing response and detection rates of different strategies for colorectal cancer (S.Co.Re. II). *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 347-357.
- Segnan N, Andreoni B, Bisanti L i wsp. Colonoscopy screening for colorectal cancer. A comparative study in Italy (S.Co.Re. III). *Gastroenterology* 2004; 126: 1342.
- Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V i wsp. Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes. *Lancet* 1997; 349: 1864-67.
- Veronesi U, Paganelli G, Viale G i wsp. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 546-53.
- Wood TF, Tsioulis GJ, Morton DL i wsp. Focused examination of sentinel lymph nodes upstages early colorectal carcinoma. *Am J Surg* 2000; 66: 998-1003.
- Saha S, Bilchik A, Wiese D i wsp. Ultrastaging of colorectal cancer by sentinel node mapping – a multicenter trial. *Ann Surg Oncol* 2001; 8 (Suppl): 94S-98S.
- Bilchik AJ, Saha S, Wiese D i wsp. Molecular staging of early colon cancer on the basis of sentinel node analysis: a multicenter phase II trial. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1128-36.
- Wiese DA, Saha S, Badin J i wsp. Pathologic evaluation of sentinel lymph nodes in colorectal carcinoma. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124: 1759-63.
- Saha S, Wiese D, Badin J i wsp. Technical details of sentinel node lymph node mapping in colorectal cancer and its impact on staging. *Ann Surg Oncol* 2000; 7: 120-124.
- Wood TF, Spirt M, Rangel D i wsp. Lymphatic mapping improves staging during laparoscopic colectomy for cancer. *Surg Endosc* 2001; 15: 715-9.
- Saha S, Dan A, Barman B i wsp. Lymphazurin 1% versus 99mTc sulfur colloid for lymphatic mapping in colorectal tumors: a comparative analysis. *Ann Surg Oncol* 2004; 11: 21-26.
- Andreoni B, Crosta C, Bianchi P i wsp. La strategia del linfonodo sentinella nel trattamento dei polipi maligni del colon retto. *Archivio ed Atti della Società Italiana di Chirurgia* 2004; Volume 1°: 93-114.
- Saha S, Seghal R., Patel M i wsp. A multicenter trial of sentinel lymph node mapping in colorectal cancer: prognostic implications, for nodal staging and recurrence trial. *Am J Surg* 2006; 191: 305-10.
- Redston M, Compton CC, Miedema BW i wsp. Leukemia Group B Trial 80001. 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 20; 24: 878-83.

Przyjęto do druku: 20 kwietnia 2009 r.