

Лимфната дисекция - като прогностичен белег при радикалната цистектомия

Д. Шишков, В. Павлов, С. Тодоров, Н. Михайлов, Д.Д.Шишков

Клиника по Урология,
УМБАЛ „Пловдив“, Пловдив

Lymphatic dissection - as a prognostic mark of radical cystectomy

D. Shishkov, V. Pavlov, S. Todorov, N. Mihaylov, D.D. Shishkov

Clinic of Urology
UMBAL "Plovdiv", Plovdiv

РЕЗЮМЕ

Цел. Да оценим лимфната дисекция в малкия таз след радикална цистектомия при мускулно инвазивен карцином на пикочния мехур, като прогностичен и лечебен ефект.

Материал и методи. За периода 1998 до 2017 година сме извършили 917 радикални цистектомии. Извършихме проспективно проучване на оперираните болни, като ги разделихме на две групи: 1 група (504 пациента) 54,96% със стандартна лимфаденектомия и 2 група (413 пациента) 45,03% с разширена лимфаденектомия. Всички пациенти бяха с мускулно – инвазивен карцином на пикочния мехур в различна степен на малигност (G) и различна степен на инвазия в тъканите (T). Оперираните болни бяха на възраст от 35 до 84 годишна възраст. 74 болни бяха оперирани лапароскопски.

Резултати и обсъждане. Усложнения от страна на лимфната дисекция наблюдавахме при 37 (4,03%) оперирани болни – лимфорей и лимфоцеле. Средно дисецирани лимфни възли – 27 броя. Локален (лимфен) рецидив сме наблюдавали при 69 (7,52%) пациента – 44 (4,79%) със стандартна лимфаденектомия и 25 (2,72%) с разширена лимфаденектомия. Радикалната цистектомия с лимфаденектомия продължава да бъде „златен“ стандарт и първи избор в лечението на пациенти с мускулно – инвазивен карцином на пикочния мехур. Разширената лимфна дисекция дава по – голяма вероятност за откриване и отстраняване на позитивни лимфни възли.

Ключови думи: Цистектомия; Лимфаденектомия;

ВЪВЕДЕНИЕ:

Тазовата лимфаденектомия е задължителна част от радикалната цистектомия. Тя осигурява важна информация за прогнозата на заболяването (броя на засегнатите лимфни възли, обемът на тумора, перфорация на капсулата), което може да помогне да се определи нарастващия риск от прогресия на заболяването. Нарастват и доказателствата, показващи, че прецизността по време на тазовата лимфаденектомия може да

ABSTRACT

Aim: To evaluate lymph node dissection of the lesser pelvis after radical cystectomy in patients with muscle-invasive carcinoma of the bladder, as a diagnostic and therapeutic method.

Materials and Methods: During the period between 1998 and 2017 we have successfully completed 917 radical cystectomies. We did a prospective research of the treated patients, splitting them in two groups: 1st group (504 patients) 54,96 with standart lymphadenectomy, and a 2nd group (413 patients) 45,03 % with expanded lymphadenectomy. All the patients had muscle-invasive carcinoma of the bladder with different degree of malignancy (G) and different stage of invasion (T). The operated patients were between the age of 35 and 84 years. 74 of the patients were treated using laparoscopic methods.

Results and Conclusions: Postoperative complications occurred in 37 (4,03%) patients – lymphorrhoea and lymphocele. Average number of dissected lymph nodes – 27. Local (lymph) relapse occurred in 69 (7,52%) of the patients – 44 (4,79%) with standart lymphadenectomy and 25 (2,72%) with expanded lymphadenectomy. Radical cystectomy with lymphadenectomy continues to hold its place as the “golden” standart and first choice in the treatment of patients with muscle-invasive carcinoma of the bladder. The expanded lymph dissection gives a higher probability of discovering and eliminating positive lymph nodes.

Key words: Cystectomy, Lymphadenectomy;

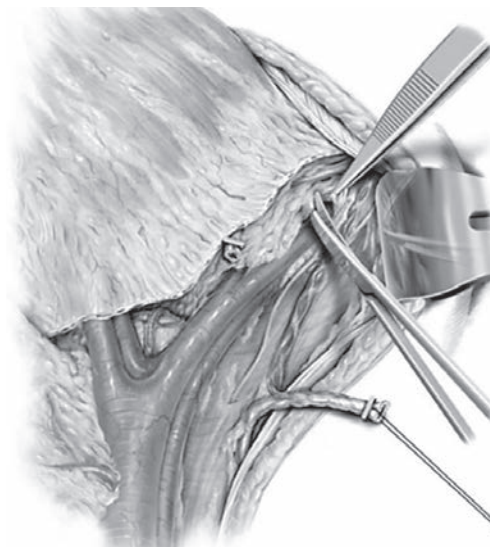
„излекува“ значителен брой пациенти, които в бъдеще биха развили локален рецидив или далечни метастази. Обширната билатерална лимфна дисекция благоприятства цистектомията, прави я по-сигурна и намалява смъртността от операцията, най-вече от кръвозагуба, тъй като паралелно с лимфната дисекция се лигира и съдовете хранещи тазовите органи. Откриването на позитивни лимфни възли е лош прогностичен белег.

Ранните резултати, след цистектомия (когато не е

извършена лимфна дисекция) са били обезкуражаващи, тъй като около 20 до 40% от пациентите са починали от метастази в рамките на 3 години. Тазовата лимфаденектомия осигурява и важна прогностична информация, като може да помогне да се определят пациентите, нуждаещи се от допълнителна терапия. Въпреки че тазовата лимфаденектомия рутинно се комбинира с радикална цистектомия, разширената лимфна дисекция и нейният терапевтичен ефект е била оспорвана дълги години.

Влиянието на лимфаденектомията върху изхода на заболяването е документирано при различни злокачествени процеси като: рак на стомаха, на белия дроб, колоректални тумори и цервикален рак(1,2) .

През 1932 год. Godard и Koliopoulos рутинно извършват тазова лимфаденектомия паралелно с радикална цистектомия при жени с инвазивен рак на мехура (3). Kerr и Colby докладват за значително намаляване на локалните рецидиви при пациенти с рак на мехура при извършена тазова лимфаденектомия (4). Leadbetter и Cooper прилагат рационализация на операцията на Wertheim при карцином на цервикалния канал и при пациенти с рак на мехура чрез премахване на вътрешните, външните, както и на общите илиачни лимфни възли (5). Остава въпросът дали това е приложимо за всички стадии на тумора и за пациенти с голямо засягане на лимфните възли. Ранни проучвания при пациенти с обширни метастази в лимфните възли са докладвани от Whitmore и Marshall в Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, като доказват безполезността на тази процедура при някои пациенти. Нито един от оперираните не е преживял 5 години (6). Като следствие са развити по-стриктни критерии за избор на пациенти Smith и Whitmore отново от Memorial Kettering Cancer Center през 1980 год. докладват за 7 % преживяемост в период 5 години при 135 пациента с метастази в регионални лимфни възли. Базирайки се на факта, въпреки че 38 % от пациентите са починали от далечни метастази и само 25 % са развили локален рецидив, те стигнали до заключението, че билатералната тазова лимфаденектомия може да има терапевтично влияние при някои от тези пациенти. Лошият дългосрочен изход при пациенти със засягане на лимфните възли е подкрепено и от анализите на италианска клиника относно 261 пациента, претърпяли тазова лимфна дисекция и радикална цистектомия. Само 4 % от пациентите със засегнати лимфни възли преживели 5 години и повече (7, 8).



Фиг. 1. Извършване на тазова лимфаденектомия в региона на дясната илиачна артерия в класическа техника „Split-and-roll“ - с разделяне и навиване на тъканта (По Stein und Skinner, 2004).

ЦЕЛ

Да оценим прогностичната роля и лечебния ефект на лимфната дисекция в малкия таз при радикална цистектомия при пациенти с мускулно инвазивен карцином на пикочния мехур.

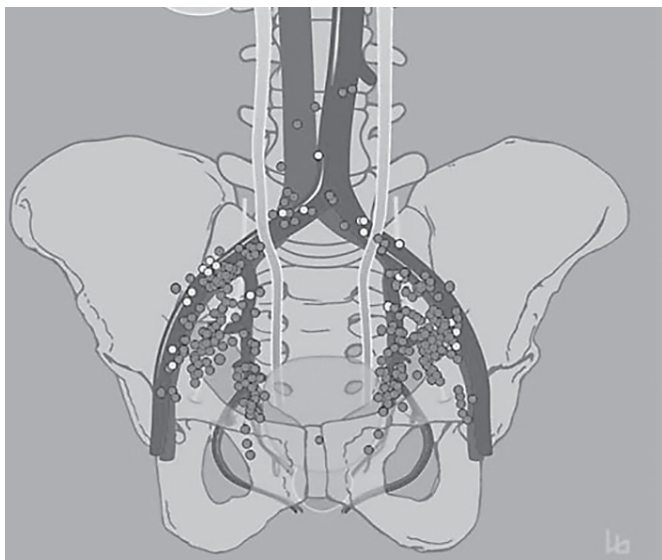
МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ.

За периода 1998 до 2017 година извършихме 917 радикални цистектомии. При 516 от пациентите извършихме ортотопично заместване – 391 (75,77%) по Studer и 125 (24,22%) по Hautman. Извършихме проспективно проучване на оперираните болни, като ги разделихме на две групи: 1 група - 504 пациента (54,96%) със стандартна лимфаденектомия (Фиг.1) и 2 група - 413 пациента (45,03%) с разширена лимфаденектомия. Лимфаденектомията извършихме по класическата техника „Split-and-roll“(Фиг.1).

Стандартната лимфаденектомия обхваща fossa obturatoria, както и басейна на илиачните съдове до бифуркацията на A. Iliaca communis.

Разширената лимфаденектомия достига до изхода на A. mesenterica inferior, както и пресакралната област(Фиг.2).

Всички пациенти бяха с мускулно-инвазивен карцином на пикочния мехур в различна степен на малигност (G) и различна степен на инвазия в тъканите (T). Разпределението им е отразено в Таблица 1. Оперира-



Фиг. 2. Локализиране на метастази на тазовите лимфни възли при 284 пациенти, страдащи от уротелиален карцином на пикочния мехур, които били подложени на радикална цистектомия. Зеленият цвят е на лимфните възли, които лежат пред всяка съответна анатомична структура, а с жълтият са лимфните възли зад дорзално (по Roth et al., 2010)

ните болни бяха на възраст от 35 до 84 годишна възраст. 74 пацента (8,06%) бяха оперирани лапароскопски, като не отчетохме разлика в оперативната техника в сравнение с класическата хирургична цистектомия, с изключение на минималната кръвозагуба в полза на лапароскопската техника. Наблюдаваната преживяемост е в зависимост от стадия на туморния процес и броя позитивни лимфни възли.

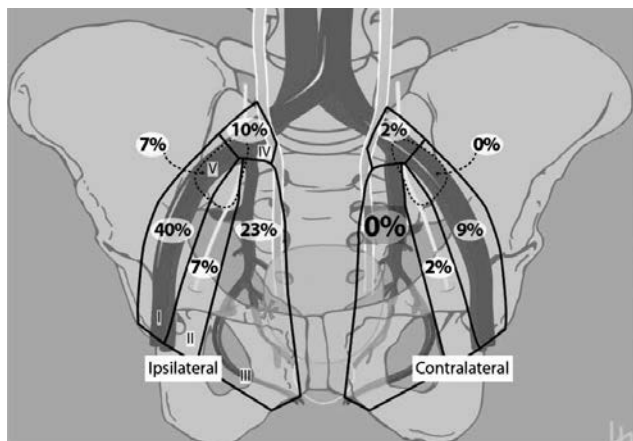
Таблица 1. Туморен стадий, брой дисецирани лимфни възли и открити позитивни лимфни възли.

туморен стадий в %	брой дисецирани лимфни възли (средно)	позитивни лимфни възли (средно)
T2b G3 – 31,95%	28	0 - 1
T2b G2,3 – 23,44%	25	0 - 2
T3 G2,3 – 20,82%	23	0 - 2
T3a G2,3 – 15,59%	27	0 - 3,4
T3b G2,3 – 8,17%	26	0 - 5,6

ОБСЪЖДАНЕ

В сериите пациенти, при които е извършена радикална цистектомия, и при които има засягане на регионалните лимфни възли, преживяемостта е между 23

– 31 % за 5 години и 21 – 23 % за 10 години (9,10,11,12). Това ясно показва, че оцеляването в по-дълъг период е възможно дори при метастази в лимфните възли. От University of California в Los Angeles докладват, че в големите серии цистектомирани пациенти при 23% от тях са били засегнати лимфните възли (13). Тези инциденти на засягане на лимфните възли се увеличават с нарастване стадия на тумора (14,15) и варират от 18 % при стадии T2 до над 40% при пациенти в стадий T4. Интересно е, че позитивни регионални лимфни възли се откриват при 19 (5 %) от 421 пациента със суперфициални първични тумори на мехура (16). Това се съдържа в докладите на Amling и неговите колеги – 6 % от пациентите в клиничен стадий T1 са с позитивни тазови лимфни възли (17). Тези открития показват необходимостта от прецизна лимфна дисекция дори при пациенти, претърпяли радикална цистектомия по повод суперфициален преходноклетъчен карцином на мехура. При изследване на пациенти в University of Bern – Швейцария (18) се установява, че при тези от тях, които не са лекувани предварително и са с негативни изследвания в предоперативния стадий, са открити неочаквани лимфни метастази при 24%, и че оцелелите с позитивни лимфни възли може да са ги имали не само на мехурната стена. Пациенти с позитивни лимфни възли по външните и вътрешни илиачни съдове и по обтураторния нерв могат да оцелеят след премахването на тези възли. Това показва, че премахването на повече лимфни възли по време на операцията дава по-добри шансове за оцеляване дори, ако патологичните изследвания не показват лимфни метастази. Уролози от Johannes Gutenberg University of Mainz – Германия потвърждава тази хипотеза и показва, че пациенти с резецирани при лимфаденектомията повече от 16 възли имат значително по-високо ниво на оцеляване, отколкото пациенти с премахнати по-малко от 16 лимфни възела, независимо дали са открити метастази или не (17). Това показва, че микрометастазите могат да бъдат премахнати чрез прецизна лимфна дисекция, което може да бъде пропуснато от патолога. Това беше потвърдено от Herr и неговите колеги от Memorial Kettering Cancer Center (19). Те докладват за оцеляване в период от 5 години на приблизително 50 % от пациенти с премахнати 11 или повече негативни лимфни възли в сравнение с 20 % от пациенти с премахнати по-малко от 11 негативни лимфни възли. Все пак съществуват доклади, които твърдят, че пациенти с

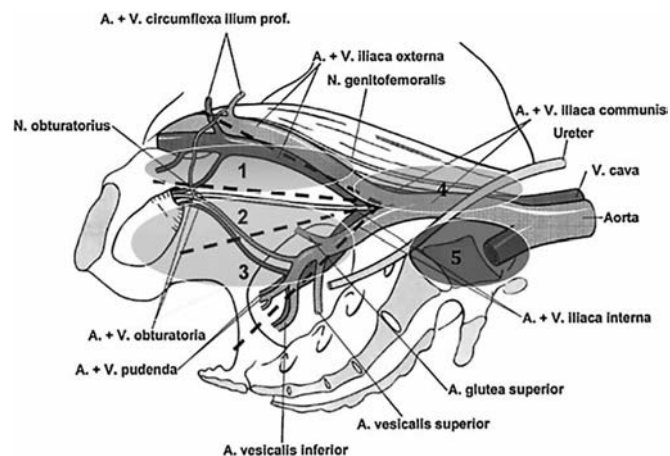


	external iliac	obturator fossa	internal iliac	common iliac	fossa of Marcille
ipsilateral (n)	58	10	33	15	10
contralateral (n)	13	3	0	3	0

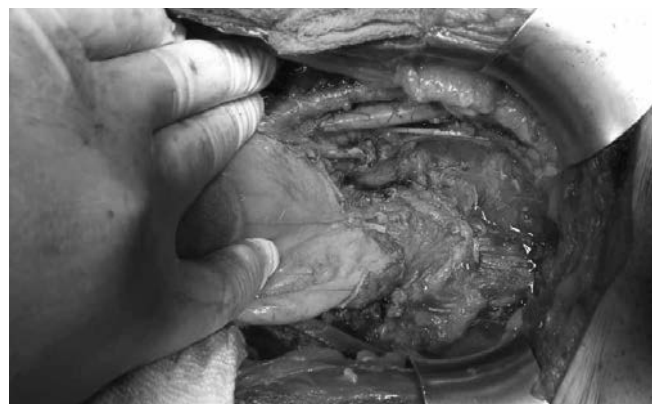
Фиг. 3. Схема, показваща разпределението на метастазите в лимфните възли (n = 145) и границите на тазовата лимфна дисекция разделена в (I) външни илиачни съдове, (II) фоса обтураториа, (III) вътрешни илиачни съдове, (IV) общата илиачна артерия и вена, и (V) фосата на Marcille. – по Kiss B, Paerli M, Schöndorf D, Burkhard FC, Thalmann GN, Roth B.

лимфна дисекция нямат предимство при оцеляването. Възможно е малките лимфни метастази да бъдат пропуснати от патолозите при някои пациенти. Известна част от лимфните възли, премахнати при операция, са неизвестни. Предвид големия брой пациенти с напреднала степен на заболяване, малкия размер на пробите и до известна степен случайността, това изследване трябва да се интерпретира с голямо внимание. Действително, влиянието върху оцеляването по-късно се подкрепя от голямо епидемиологично проучване. Базирано върху анализите на програмата Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER), свързана с 1923 пациента, претърпяли радикална цистектомия по повод рак на пикочния мехур, Koppet и сътрудници откриват доказателства, че пациенти с повече изследвани лимфни възли оцеляват в по-голяма степен (20,21).

Изводите, които следват от проучванията по-горе са, че прецизната тазова лимфаденектомия е от основно значение при лечението на карцинома на пикочния мехур. Тя увеличава шанса за преживяемост при пациенти, претърпяли радикална цистектомия, дори, ако патологът не е открил микроскопични метастази. Има много проучвания за процентното разпределение на



Фиг.4. По Studer – пет условни области на лимфна дисекция.



Фиг. 5. Тазовото дъно след тазова екстенерация и лимфна дисекция на левите илиачни и обтураторни съдове и нерви при жена – наша снимка.

метастазите по лимфните възли. Нагледно едно от тях е на следната фигура(фиг.3).

Препоръчва се следната техника на лимфна дисекция, която е разпределена в пет региона: 1. Басейна на илиака екстерна до илиака комунис; 2. Басейна на илиака интерна; 3. Басейна на нервус обтураториус; 4. Басейна на илиака комунис; 5. Аортната бифуркация; (фиг.4 и 5).

Прецизността в техниката на лимфна дисекция има своите тънкости, като това, че се извършва около цялата циркумфлексия на съда, като не се пропуска фосата на Marcille, започва се винаги от бифуркацията на аортата и следва съдовете надолу.

Усложненията при разширената лимфна дисекция най-често са: лимфорейя, засягане на автономните нерви в малкия таз, което води до импотентност на оперираните и инконтиненция.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Радикалната цистектомия с лимфаденектомия продължава да бъде „златен“ стандарт и първи избор в лечението на пациенти с мускулно-инвазивен карцином на пикочния мехур. Тя увеличава шанса за преживяемост при пациенти, претърпяли радикална цистектомия.

КНИГОПИС:

- Caplin S, Cerottini JP, Bosman FT, Constanda MT, Givel JC. For patients with Duke's B (TNM Stage II) colorectal carcinoma, examination of six or fewer lymph nodes is related to poor prognosis. *Cancer* 1998;83:666-72.
- Friedberg V, Beck T. Ergebnisse operativer Therapie des Zervixkarzinoms im Stadium IIB. *Geburtsh U Frauenheilk* 1989;49:782-6.
- Godard H, Koliopoulos A. La cystectomie totale chez la femme dans le cancer de la vessie. *Rev Chir* 1932;51:201-3.
- Kerr Jr WS, Colby FH. Pelvic lymphadenectomy and total cystectomy in the treatment of carcinoma of the bladder. *J Urol* 1950;63:842-4.
- Leadbetter WF, Cooper JF. Regional gland dissection for carcinoma of the bladder: a technique for one-stage cystectomy, gland dissection and unilateral uretero-enterostomy. *J Urol* 1950;63:242.
- Whitmore Jr WF, Marshall VF. Radical total cystectomy for cancer of the bladder: 230 consecutive cases five years later. *J Urol* 1962;87:853-68.
- Pagano F, Bassi P, Galetti TP, Meneghini A, Milani C, Artibani W, and Garboglio A (1991) Results of contemporary radical cystectomy for invasive bladder cancer: a clinicopathological study with an emphasis on the inadequacy of the tumor, nodes and metastases classification. *J. Urol.*, 145, 45-50.
- Smith Jr JA, Whitmore Jr WF. Regional lymph node metastasis from bladder cancer. *J Urol* 1981;126:591-3.
- Vieweg J, Gschwend JE, Herr HW, Fair WR. Pelvic lymph node dissection can be curative in patients with node positive bladder cancer. *J Urol* 1999;161:449-54.
- Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, Groshen S, Feng AC, Boyd S, et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long term results in 1054 patients. *J Clin Oncol* 2001;19:666-75.
- Madersbacher S, Hochreiter W, Burkhard F, Thalmann GN, Danuser H, Markwalder R, et al. Radical cystectomy for bladder cancer today – a homogeneous series without neoadjuvant therapy. *J Clin Oncol* 2003;21:690-6.
- Ghoneim MA, el-Mekresh MM, el-Baz MA, el-Attar IA, Ashamalla A. Radical cystectomy for carcinoma of the bladder: critical evaluation of the results in 1,026 cases. *J Urol* 1997;158:393-9.
- Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, Groshen S, Feng AC, Boyd S, et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long term results in 1054 patients. *J Clin Oncol* 2001;19:666-75.
- Vieweg J, Gschwend JE, Herr HW, Fair WR. Pelvic lymph node dissection can be curative in patients with node positive bladder cancer. *J Urol* 1999;161:449-54.
- Madersbacher S, Hochreiter W, Burkhard F, Thalmann GN, Danuser H, Markwalder R, et al. Radical cystectomy for bladder cancer today – a homogeneous series without neoadjuvant therapy. *J Clin Oncol* 2003;21:690-6.
- Ghoneim MA, el-Mekresh MM, el-Baz MA, el-Attar IA, Ashamalla A. Radical cystectomy for carcinoma of the bladder: critical evaluation of the results in 1,026 cases. *J Urol* 1997;158:393-9.
- Amling CL, Thrasher JB, Frazier HA, Dodge RK, Robertson JE, Paulson DF. Radical cystectomy of the bladder. *J Urol* 1994;151:31-6.
- Madersbacher S, Hochreiter W, Burkhard F, Thalmann GN, Danuser H, Markwalder R, et al. Radical cystectomy for bladder cancer today – a homogeneous series without neoadjuvant therapy. *J Clin Oncol* 2003;21:690-6.
- Herr HW, Bochner BH, Dalbagni G, Donat SM, Reuter VE, Bajorin DF. Impact of the number of lymph nodes retrieved on the outcome in patients with muscle invasive bladder cancer. *J Urol* 2001;167:1295-8.
- Lacroix B, Rusch P, Cerisier A, Pages A, Armand C, Tostain J. Facteurs pronostiques des cancers infiltrants de vessie avec envahissement lymphonodal. *Progr Urol* 2002;12:615-20.
- Konety BR, Joslyn SA, O'Donnell MA. Extent of pelvic lymphadenectomy and its impact on outcome in patients diagnosed with bladder cancer: Analysis of data from the surveillance, epidemiology and end results program data base. *J Urol* 2003;169:946-50.

Адрес за кореспонденция

Доц. д-р Димитър Шишков, дм
УМБАЛ "Пловдив", гр. Пловдив
Тел: +359 876204566
e-mail: drshishkov@abv.bg

Adress for correspondence

Assoc. prof. Dimitar Shishkov
UMBAL "Plovdiv", Plovdiv
Tel.: +359 876204566
e-mail: drshishkov@abv.bg