

Ο ρόλος της λεμφαδενεκτομής στην αντιμετώπιση του καρκίνου της ουροδόχου κύστης

ΟΔΥΣΣΕΑΣ ΑΡΙΣΤΑΣ¹, ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΠΑΠΑΔΟΠΟΥΛΟΣ²

¹Επιμελητής Β', ²Ειδικευόμενος Ιατρός, Ουρολογική Κλινική ΓΝΑ «Γ. ΓΕΝΝΗΜΑΤΑΣ»

Η ριζική κυστεκτομή αποτελεί τη θεραπεία εκλογής σε υψηλού βαθμού κακοήθειας, διηθητικούς όγκους της ουροδόχου κύστεως. Η λεμφαδενεκτομή θεωρείται, πλέον, αναπόσπαστο τμήμα της διαδικασίας, δεδομένου ότι έχει διαγνωστικό και θεραπευτικό χαρακτήρα. Το ποσοστό των ασθενών που παρουσιάζουν διηθημένους λεμφαδένες κατά την κυστεκτομή φτάνει το 25%¹. Έχει αποδειχθεί, μάλιστα, ότι το παθολογοανατομικό στάδιο της πρωτοπαθούς εστίας και η παρουσία λεμφαδενικών μεταστάσεων αποτελούν τους πιο σημαντικούς προγνωστικούς παράγοντες επιβίωσης στους ασθενείς αυτούς². Παρά τη δυσμενή πρόγνωση, όμως, στους ασθενείς με θετικούς λεμφαδένες έχει φανεί ότι έως και 30% αυτών μπορούν να έχουν μακρά επιβίωση².

Ανατρέχοντας στο παρελθόν βλέπουμε ότι, αρχικά, οι ασθενείς με λεμφαδενοπάθεια λόγω του καρκίνου της κύστεως θεωρούνταν καταδικασμένοι, μιας και ήταν κοινός τύπος ότι η νόσος δε θα μπορούσε να αντιμετωπιστεί χειρουργικά. Μία μελέτη των Colston και Leadbetter, το 1936, σε 98 πτώματα ασθενών με καρκίνιο της κύστεως ανέτρεψε τα δεδομένα, αφού φάνηκε ότι σε μεγάλο ποσοστό αυτών οι διηθημένοι λεμφαδένες περιορίζονταν στην ελάσσονα πύελο και θα μπορούσαν να είναι εξαιρεσιμοί³. Η πρώτη, όμως, βιβλιογραφική αναφορά για τη θεραπευτική επίδραση της λεμφαδεκτομής ανήκει στους Kerr και Colby δεκαπέντε χρόνια αργότερα⁴.

Οι συγγραφείς ανακοίνωσαν τη μακροχρόνια επιβίωση δύο ασθενών με λεμφαδενοπάθεια και πρότειναν τη λεμφαδεκτομή ως διαδικασία ρουτίνας στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε κυστεκτομή. Την ίδια χρονιά, οι Leadbetter και Cooper δημοσίευσαν μία εργασία όπου καθόρισαν τα όρια της εκτεταμένης λεμφαδεκτομής, τα οποία, εν πολλοίς, ισχύουν και σήμερα⁵.

Μέθοδοι προεγχειρητικής σταδιοποίησης

Παρά τη χρήση των νεότερων διαγνωστικών μεθόδων, η προεγχειρητική σταδιοποίηση των λεμφαδένων στους ασθενείς με καρκίνιο της κύστης δε θεωρείται ικανοποιητική. Η αξονική τομογραφία (CT) και ο μαγνητικός συντονισμός (MRI) παρουσιάζουν πολλή ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα που μπορεί να φτάσουν και το 21%^{6,7}. Τα τελευταία χρόνια στην εφαρμογή του MRI έχει προταθεί η χρήση της ουσίας «φερομοξτράνη» ως σκιαγραφικού με ευαισθησία 91% και αρνητική προγνωστική αξία που φτάνει το 98%⁸.

Απογοητευτικά είναι και τα αποτελέσματα με τη μέθοδο PET (Positron Emission Tomography). Σε μία πρόσφατη μελέτη σε 8 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε έλεγχο με CT και PET πριν τη ριζική κυστεκτομή, η PET ανέδειξε λεμφαδενικές μεταστάσεις σε 2 ασθενείς (ο ένας ήταν αρνητικός στον έλεγχο με την αξονική τομογραφία). Ωστόσο, το ποσοστό των ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων ήταν 33%⁹.

Μία εναλλακτική τεχνική για τον εντοπισμό λεμφαδενικών μεταστάσεων είναι η βιοψία του «λεμφαδένα-φρουρού» (SLN: Sentinel Lymph Node), η οποία έχει τύχει ευρείας εφαρμογής στο μελάνωμα και τον καρκίνιο

του μαστού. Συνίσταται στην προεγχειρητική έγχυση κατάλληλης ουσίας (λεμφόφιλης χρωστικής ή ραδιοσημασμένου φαρμάκου) γύρω από τη νεοπλασματική εστία και τον εντοπισμό του πρώτου «σταθμού» αυτής διεγχειρητικά.

Η συγκεκριμένη ομάδα λεμφαδένων εκτέμνεται και αξιολογείται. Επί θετικών αποτελεσμάτων ακολουθεί ευρύτερος καθαρισμός. Σε μία πρόσφατη εργασία ο «λεμφαδένας-φρουρός» εντοπίστηκε στο 87% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε λεμφαδεκτομή, ενώ τα ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα της μεθόδου ήταν 19%¹⁰.

Επίπτωση θετικών λεμφαδένων

Δεδομένα νεκροτομών σε ασθενείς με καρκίνιο της κύστεως καταδεικνύουν ότι οι λεμφαδένες μπορεί να είναι η μοναδική εστία μετάστασης σε ποσοστό που αγγίζει το 30-40%. Ο Jewett, το 1946 μελέτησε 107 νεκροτομικά υλικά και βρήκε θετικούς λεμφαδένες στο 56%¹¹. Ήταν, μάλιστα, ο πρώτος ερευνητής που συσχέτισε τα χαρακτηριστικά του πρωτοπαθούς όγκου με την πιθανότητα λεμφαδενοπάθειας.

Τα συμπεράσματα που προκύπτουν από τέτοιου είδους εργασίες είναι τα εξής:

- 1) Σημαντικό ποσοστό των ασθενών με καρκίνιο της κύστεως έχουν μεταστάσεις μόνο στους λεμφαδένες.
- 2) Οι λεμφαδένες αυτοί συχνά μπορούν να αφαιρεθούν χειρουργικά.
- 3) Η πιθανότητα διήθησης των λεμφαδένων σχετίζεται άμεσα με το βάθος διήθησης της πρωτοπαθούς εστίας¹³.

Σε μελέτες επί ασθενών που υποβλήθηκαν σε λεμφαδεκτομή φαίνεται ότι η πιθανότητα ανεύρεσης θετικών λεμφαδένων κυμαίνεται από 24% έως 28%^{2,12}.

Το ποσοστό είναι χαμηλότερο από αυτό των νεκροτομών, δεδομένου ότι στις μελέτες επί των χειρουργημένων ασθενών δεν έχει συμπεριληφθεί ένα ποσοστό ατόμων με εκτεταμένη λεμφαδενοπάθεια που, προφανώς, δε θα μπορούσε να έχει ευεργετικά αποτελέσματα από την εγχείρηση.

Προγνωστικοί παράγοντες στους ασθενείς με θετικούς λεμφαδένες

1. Αριθμός των διηθημένων λεμφαδένων

Ο αριθμός των διηθημένων λεμφαδένων

αποτελεί πολύ σημαντικό ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ριζική κυστεκτομή². Όπως είναι αναμενόμενο, σχετίζεται αντίστροφα με την επιβίωση. Οι Smith και Whitmore, το 1981, σε μία σειρά 134 ασθενών βρήκαν άμεση συσχέτιση της επιβίωσης με τον αριθμό των θετικών λεμφαδένων¹⁴.

Οι Lerner και συν. σε 132 ασθενείς με λεμφαδενικές μεταστάσεις απέδειξαν ότι η επιβίωση ήταν καλύτερη όταν ήταν διηθημένοι έως 5 λεμφαδένες σε σχέση με τις περιπτώσεις όπου η διήθηση αφορούσε τουλάχιστον 6¹⁵. Σε μία μεγάλη σειρά με 244 ασθενείς με μέση παρακολούθηση 10 ετών φάνηκε ότι, όταν ο αριθμός των παθολογικών λεμφαδένων ήταν μικρότερος του 8, η επιβίωση ήταν υψηλότερη²². Επίσης, η ελεύθερη υποτροπής 5-ετής και 10-ετής επιβίωση στους ασθενείς αυτούς ήταν 41% και 40% αντίστοιχα, σε σχέση με αυτούς στους οποίους βρέθηκαν περισσότεροι των 8 διηθημένων λεμφαδένων, όπου η ελεύθερη υποτροπής 10-ετής επιβίωση ήταν μόνο 10%.

Καθίσταται σαφές ότι δεν έχει προταθεί ένας κοινά αποδεκτός αριθμός διηθημένων λεμφαδένων πέραν του οποίου η πρόγνωση θα ήταν δυσμενής. Το όριο, εν πολλοίς, εξαρτάται από την εκάστοτε μελέτη. Υπάρχουν, μάλιστα, αναφορές που διαφωνούν με την άποψη ότι ο αριθμός των θετικών λεμφαδένων επηρεάζει την πρόγνωση. Οι Herr και συν.¹⁶ έδειξαν ότι δεν υπάρχει διαφορά στην πρόγνωση στα στάδια N1, N2 και N3, ενώ οι Fleischmann και συν. θεώρησαν την εξωκαψική λεμφαδενική διήθηση ως τον σημαντικότερο προγνωστικό παράγοντα της ελεύθερης υποτροπής επιβίωσης και πρότειναν την ενσωμάτωσή της στην κατηγορία «N» του συστήματος TNM¹⁷.

2. Αριθμός των λεμφαδένων που αφαιρούνται

Τα απόλυτα χειρουργικά όρια λεμφαδενικού καθαρισμού δεν έχουν επακριβώς καθορισθεί. Γενικά, θα μπορούσαμε να διακρίνουμε τρεις κατηγορίες λεμφαδεκτομής, ανάλογα με την έκταση:

- Την περιορισμένη (limited), όπου αφαιρούνται οι λεμφαδένες του θυροειδούς βόθρου, μεταξύ, δηλαδή, του θυροειδούς νεύρου και της έξω λαγονίου φλέβας. Στην περίπτωση αυτή, κατά μέσο όρο, προκύπτουν 10 λεμφαδένες¹⁸.
- Τη συμβατική (conventional, standard), κατά την οποία τα πλαισιά όρια εκτείνονται

έως το αιδιοιμορικό νεύρο και τα πίσω έως τα έξω λαγόνια αγγεία, ενώ το σύνθετο κεφαλικό όριο είναι ο διχασμός των λαγονίων αγγείων. Ο μέσος αριθμός των λεμφαδένων που αφαιρούνται φτάνει τους 14¹⁹.

- Τέλος, η εκτεταμένη (extended) λεμφαδεκτομή θα πρέπει να έχει ως όρια το διχασμό της αορτής (κεντρικά), το αιδιοιμορικό νεύρο (πλάγια), την περισώπιση λαγόνιο φλέβα και το λεμφαδένα του Cloquet (περιφερικά) και τα υπογάστρια αγγεία (πίσω). Η περιοχή που αφορίζεται έτσι, περιλαμβάνει τους θυροειδείς, κοινούς, έξω και έξω λαγόνιους και προϊερούς λεμφαδένες. Ο αριθμός των λεμφαδένων που εκτέμνονται μπορεί να φτάσει τους 40. Ο περαιτέρω χειρουργικός χρόνος που απαιτείται, σε σχέση με τη συμβατική λεμφαδεκτομή, είναι 30 έως 60 λεπτά, ενώ η επιβάρυνση στη μετεγχειρητική νοσηρότητα πολύ μικρή. Αρκετοί συγγραφείς προτείνουν την έκφυση της κάτω μεσεντερίου αρτηρίας ως κεφαλικού ορίου της εκτεταμένης λεμφαδεκτομής.

Ο αριθμός των λεμφαδένων που αφαιρούνται κατά τη ριζική κυστεκτομή φαίνεται να διαδραματίζει σπουδαίο ρόλο, τόσο στους ασθενείς στους οποίους ανευρίσκονται λεμφαδενικές μεταστάσεις όσο και σε αυτούς που οι λεμφαδένες είναι αρνητικοί. Ο αριθμός αυτός δεν είναι ξεκαθαρισμένος. Οι Leissner και συν. σε 447 ασθενείς έδειξαν σημαντική αύξηση της επιβίωσης όταν ο αριθμός των λεμφαδένων που αφαιρέθηκαν ήταν μεγαλύτερος²⁰.

Συγκεκριμένα, όταν αφαιρέθηκαν περισσότεροι των 16 λεμφαδένων, η 5-ετής ελεύθερη υποτροπής επιβίωση αυξήθηκε από 63% σε 85% στους όγκους T2, από 40% σε 55% στους όγκους T3 και από 25% σε 53% στις περιπτώσεις όπου ήταν διηθημένοι το πολύ 5 λεμφαδένες.

Πολύ σημαντικά αποτελέσματα προέρχονται από μία μελέτη των Herr και συν.²¹ στην οποία συμμετείχαν 268 ασθενείς, μερικοί εκ των οποίων είχαν λάβει προεγχειρητική εισαγωγική χημειοθεραπεία. Στην πολυπαράγοντική ανάλυση βρέθηκε ότι η εκτομή περισσότερων των 10 λεμφαδένων προσέφερε σημαντικά στην επιβίωση (hazard ratio: 2).

3. Ο λόγος των θετικών λεμφαδένων (lymph node density)

Η παράμετρος αυτή ορίζεται ως ο λόγος των θετικών λεμφαδένων προς το συνολικό αριθμό αυτών που αφαιρούνται. Προτάθηκε από τους Stein και συν. το 2003²².

⇒ Αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα που προκύπτει από το συνδυασμό δύο επίσης ανεξάρτητων προγνωστικών παραγόντων.

Στη μελέτη συμμετείχαν 244 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ριζική κυστεκτομή και στους οποίους φάνηκε ότι, όταν το κλάσμα που αναφέρθηκε ήταν κάτω από 20%, οι ασθενείς παρουσίαζαν 43% 10-ετή ελεύθερη υποτροπής επιβίωση, ενώ όταν ήταν μεγαλύτερο του 20% η 10-ετής επιβίωση ήταν μόνο 17%. Τον ίδιο χρόνο οι Herr και συν. δημοσίευσαν ανάλογα αποτελέσματα¹⁶.

4. Το παθολογοανατομικό στάδιο του πρωτοπαθούς όγκου

Η πρόγνωση των ασθενών με μεταστάσεις στους λεμφαδένες σχετίζεται άμεσα με το στάδιο της πρωτοπαθούς εστίας¹⁵. Οι Vieweg και συν. αξιολόγησαν την επιβίωση σε 193 ασθενείς που είχαν λεμφαδενική διήθηση λόγω καρκίνου στην ουροδόχο κύστη²³. Παρατήρησαν ότι στις περιπτώσεις εντοπισμένης νόσου (pT0-pT3a) η 5-ετής επιβίωση ήταν 58%, σε αντίθεση με εκείνες στις οποίες η νόσος ήταν τοπικά προχωρημένη, όπου το αντίστοιχο ποσοστό ήταν 22%.

Στην πολυπαραγοντική ανάλυση φάνηκε ότι η τοπική επέκταση της νόσου αποτελούσε ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα της επιβίωσης. Ανάλογα αποτελέσματα δημοσιεύθηκαν και από την ομάδα της Μανσούρα¹, όπου επίσης φάνηκε ότι η επέκταση του πρωτοπαθούς όγκου διαδραμάτιζε σημαντικό ρόλο στους ασθενείς με θετικούς λεμφαδένες.

Μελλοντικές προοπτικές

Η χρήση του «λεμφαδένα-φρουρού», όπως ήδη αναφέρθηκε, έχει δώσει κάποια ενθαρρυντικά αποτελέσματα, τα οποία, όμως, αναμένεται να επαυξηθούν σε βάθος χρόνου με μεγαλύτερες μελέτες²⁴.

Σημαντικά βήματα έχουν γίνει και στον τομέα της μοριακής σταδιοποίησης. Έχουν ήδη χρησιμοποιηθεί δείκτες μικρομεταστάσεων στο περιφερικό αίμα και στο μυελό των οστών.

Οι Seraj και συν.²⁵, σε μία έρευνα σε 19 ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε ριζική κυστεκτομή, μελέτησαν την έκφραση της Ουροπληκίνης II (UPII) με τη χρήση της RT-PCR στον πιο ευμεγέθη λεμφαδένα ψηλαφητικά. Το αποτέλεσμα ήταν ότι 4 στους 16 (25%) ασθενείς με θετικούς λεμφαδένες είχαν θετική UPII. Ωστόσο, ο δείκτης αυτός δεν έχει μεγάλη ειδικότητα, αφού εκφράζεται και σε άλλες περιπτώσεις. Άλλοι δείκτες, στο μέλλον, θα μπορούσαν να βοηθήσουν στη σταδιοποίηση ασθενών με θετικούς λεμφαδένες, κυρίως στον εντοπισμό μικρομεταστάσεων.

Συμπεράσματα

Η λεμφαδεκτομή κατά τη ριζική κυστεκτομή αποτελεί διαδικασία με σημαντικό διαγνωστικό και θεραπευτικό χαρακτήρα. Η έκτασή της χειρουργικά, ο αριθμός και το ποσοστό των διηθημένων λεμφαδένων, καθώς και η επέκταση του πρωτοπαθούς

όγκου, φαίνεται να παίζουν σημαντικό ρόλο στην πρόγνωση των ασθενών. Η απεικονιστική προεγχειρητική σταδιοποίηση υστερεί λόγω, κυρίως, της χαμηλής της ευαισθησίας. Νέες μέθοδοι που ήδη εφαρμόζονται σε πειραματικό επίπεδο, θα μπορούσαν να βελτιώσουν τη συνολική διαγνωστική προσέγγιση των ασθενών αυτών.

Βιβλιογραφία

1. Abdel-Latif M, Abol-Enein H, El-Baz M, Ghoneim MA. Nodal involvement in bladder cancer cases treated with radical cystectomy: incidence and prognosis. *J Urol* 2004; 172:85-89.
2. Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, Groshen S, et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol* 2001; 19:666-675.
3. Colston JA, Leadbetter WF. Infiltrating carcinoma of the bladder. *J Urol* 1936; 36:669-689.
4. Kerr WS, Colby FH. Pelvic lymph node dissection and total cystectomy in the treatment of carcinoma of the bladder. *J Urol* 1950; 63:842-851.
5. Leadbetter WF, Cooper JF. Regional gland dissection for carcinoma of the bladder: a technique for one-stage cystectomy, gland dissection and bilateral uretero-enterostomy. *J Urol* 1950; 63:242-260.
6. Paik ML, Scolleri MJ, Brown SL, Spimack JP, et al. Limitations of computerized tomography in staging invasive bladder cancer before radical cystectomy. *J Urol* 2000; 163(6):1693-1696.
7. Persad R, Kabala J, Gillatt D, Penry B et al. Magnetic resonance imaging in the staging of bladder cancer. *Br J Urol* 1993; 71:566-573.
8. Daserno WM, Harisinghani MG, Taupitz M, Jager GJ, et al. Urinary bladder cancer: preoperative nodal staging with ferumoxtran-10-enhanced MR imaging. *Radiology* 2004; 233(2):449-456.
9. Heicappell R, Muller-Mattheis V, Reinhardt M, Vosberg H, et al. Staging of pelvic lymph nodes in neoplasms of the bladder and prostate by positron emission tomography with 2-[¹⁸F]-2-Deoxy-D-Glucose. *Eur Urol* 1999; 36:582-587.
10. Liedberg F, Chebil G, Davidsson T, Gudjonsson S, et al. Intraoperative sentinel node detection improves nodal staging in invasive bladder cancer. *J Urol* 2006; 175(1):84-88.
11. Jewett HJ, Strong GH. Infiltrating carcinoma of the bladder:

relation of depth of penetration of the bladder wall to incidence of local extension and metastases. *J Urol* 1946; 55:366-372.

12. Leissner J, Ghoneim MA, Abol-Enein H, Thuroff JW, et al. Extended radical lymphadenectomy in patients with urothelial bladder cancer: results of a prospective multicenter study. *J Urol* 2004; 171:139-144.
13. Stein JP, Skinner DG. The role of lymphadenectomy in high-grade invasive bladder cancer. *Urol Clin North Am* 2005; 32:187-197.
14. Smith JA, Whitmore WF Jr. Regional lymph node metastasis from bladder cancer. *J Urol* 1981; 126:591-593.
15. Lerner SP, Skinner DG, Lieskovsky G, Boyd SD, et al. The rationale for en bloc pelvic lymph node dissection for bladder cancer patients with nodal metastases: long-term results. *J Urol* 1993; 149:758-764.
16. Herr HW. Superiority of ratio based lymph node staging for bladder cancer. *J Urol* 2003; 169(3):943-945.
17. Fleischmann A, Thalmann GN, Markwalder R, Studer UE. Prognostic implications of extracapsular extension of pelvic lymph node metastases in urothelial carcinoma of the bladder. *Am J Surg Pathol* 2005; 29(1):89-95.
18. Knap MM, Lundbeck F, Overgaard J. The role of pelvic lymph node dissection as a predictive and prognostic factor in bladder cancer. *Eur J Cancer* 2003; 39(5):604-613.
19. Poulsen AL, Horn T, Steven K. Radical cystectomy: extending the limits of pelvic lymph node dissection improves survival for patients with bladder cancer confined to the bladder wall. *J Urol* 1998; 160:2015-19.
20. Leissner J, Hohenfellner R, Thuroff JW, Wolf HK. Lymphadenectomy in patients with transitional cell carcinoma of the urinary bladder: significance for staging and prognosis. *BJU Int* 2000; 85:817-823.
21. Herr HW, Faulkner JR, Grossman HB, Natale RB, et al. Surgical factors that influence bladder cancer outcomes: cooperative group report. *J Clin Oncol* 2004; 22(14):2781-89.
22. Stein JP, Cai J, Groshen S, Skinner DG. Risk factors for patients with pelvic lymph node metastases following radical cystectomy with en bloc pelvic lymphadenectomy: the concept of lymph node density. *J Urol* 2003; 170:35-41.
23. 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; 161:449-454.
24. Liedberg F, Manson W. Lymph node metastasis in bladder cancer. *Eur Urol* 2006; 49:13-21.
25. Seraj MJ, Thomas AR, Chin JL, Theodorescu D. Molecular determination of perivesical and lymph node metastasis after radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder. *Clin Cancer Res* 2001; 7(6):1516-1522.