

Zdjelična limfadenektomija u dijagnostici i liječenju karcinoma prostate

dr. sc. Silvio Altarac¹, prim. Marijan Huis¹, Ivica Balagović, dr. med.¹, doc. dr. sc. Miroslav Kopjar¹, Stanko Belina, dr. med.², prof. dr. sc. Ivan Gilja³

¹Opća bolnica Zabok

²Specijalna bolnica za medicinsku rehabilitaciju Krapinske Toplice

³Zavod za urologiju, OB "Sveti Duh", Zagreb

Prije široke upotrebe serumskog PSA incidencija metastaza u zdjelične limfne čvorove nađena tijekom radikalne prostatektomije iznosila je više od 20%. U nedavno objavljenim studijama, u eri rutinskog korištenja PSA, incidencija metastaza u limfne čvorove smanjena je na samo 2 do 7%.

Prevalencija karcinoma prostate je u porastu s povećanjem udjela populacije u trećoj životnoj dobi. Kliničko ponašanje karcinoma prostate je varijabilno: u pojedinim slučajevima karcinom je stabilan više od deset godina bez ikakvog liječenja, dok u drugim slučajevima raste agresivno sa smrtnim ishodom unutar nekoliko godina, bez obzira na poduzeto liječenje. Medijan očekivanog trajanja života u bolesnika s dijagnosticiranim karcinomom prostate je devet godina. Važna je pouzdana karakterizacija tumora za svaki pojedini slučaj i određivanje načina liječenja: konzervativnog ili agresivnog, operacije ili zračenja. Potrebno je poboljšati neinvazivne dijagnostičke metode i odrediti lokalizaciju, volumen i proširenost tumora. Također, važno je određivanje biološkog potencijala tumora i uvođenje učinkovitijeg sistemskog liječenja metastatskog karcinoma. Agresivno liječenje radikalnom prostatektomijom u odnosu na konzervativno liječenje ovisi prije svega o očekivanom trajanju života (dobi bolesnika i njegovom općem zdravstvenom stanju). Drugim riječima, bolesnik s klinički lokaliziranim karcinomom prostate je kandidat za radikalnu prostatektomiju ukoliko je dobrog općeg zdravstvenog stanja i očekivano trajanje života mu je najmanje deset godina. Radikalna prostatektomija ima nizak morbiditet i mortalitet, a o kirurškoj tehnici ovisi je li potrebna transfuzija krvi, je li u potpunosti odstranjen karcinom uz negativne kirurške rubove i hoće li biti očuvana kontinencija mokraće i erektilna funkcija.

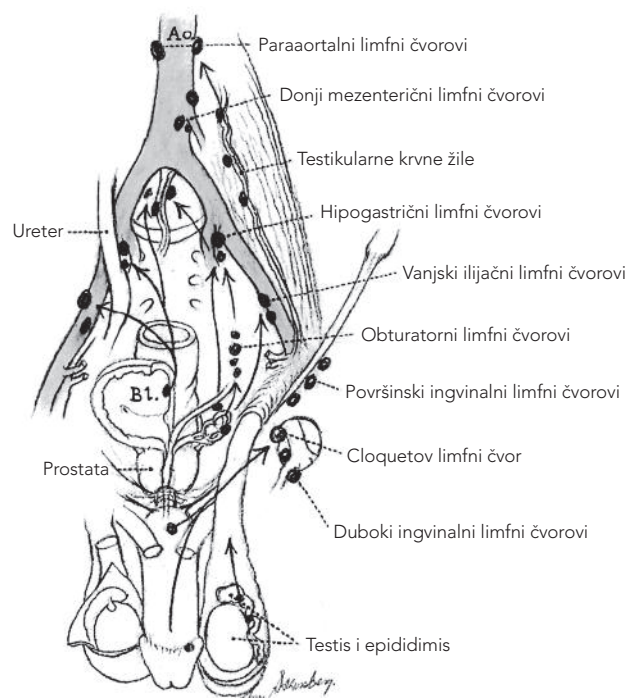
Stanje limfnih čvorova pruža važne informacije o odabiru načina liječenja karcinoma prostate jer je mala vjerojatnost izlječenja u slučaju metastaza u limfne čvorove. Prevalencija metastaza u zdjelične limfne čvorove direktno korelira s T-stadijem bolesti, vrijednošću serumskog PSA i visinom Gleason-skora.¹⁻² Studije u eri PSA su pokazale da su u 5 do 12% bolesnika s klinički lokaliziranim karcinomom prostate nađene makro i mikroskopske metastaze u limfne čvorove.^{1,3-5} Ti podaci se značajno razlikuju od podataka serije radikalnih prostatektomija prije ere PSA (1980-ih), kada je u više od 20% bolesnika u kojih se smatralo da imaju klinički lokaliziranu bolest nađeno prilikom radikalne prostatektomije da imaju metastaze u limfne čvorove.⁶⁻⁷

Anatomija i kirurška tehnika zdjelične limfadenektomije

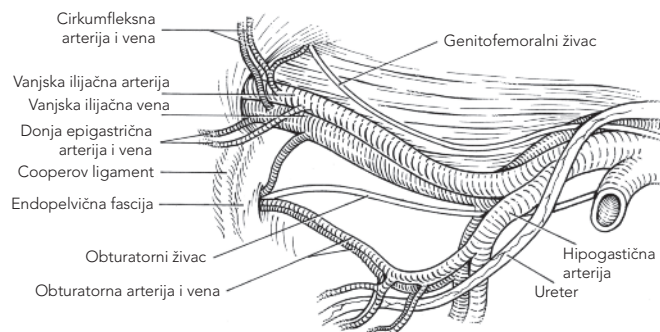
Zdjelične limfne čvorove je teško makroskopski utvrditi jer su uklopljeni u masno i vezivno tkivo. Tri su velike grupe limfnih čvorova zdjelice: unutrašnji, vanjski i zajednički ilijačni (Slika 1). Značajni dio zdjelične visceralne limfne drenaže prolazi kroz unutrašnje ilijačne limfne čvorove i njihove pritoke: presakralne, obturatorne i unu-

trašnje pudendalne limfne čvorove. Vanjski ilijačni limfni čvorovi leže sprijeda, lateralno i medijalno u odnosu na krvne žile i dreniraju prednju trbušnu stijenku, urahus, mokraćni mjehur i dijelom unutrašnje genitalije. Vanjske genitalije i perineum se dreniraju u površinske i duboke ingvinalne limfne čvorove. Ingvinalni limfni čvorovi direktno komuniciraju s unutrašnjim i vanjskim ilijačnim limfnim lancem. Zajednički ilijačni limfni čvorovi primaju eferentne limfne vodove iz vanjskih i unutrašnjih ilijačnih limfnih čvorova i pelvičnog dijela uretera i dreniraju se u paraaortalne limfne čvorove.

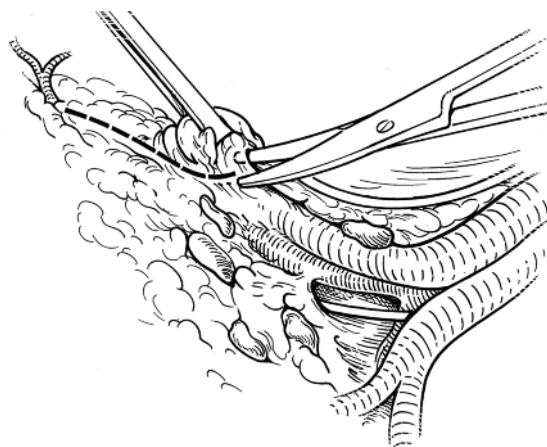
Zdjelična limfadenektomija prethodi radikalnoj prostatektomiji. Limfadenektomija nije terapijski, nego dijagnostički postupak utvrđivanja stadija bolesti (engl. *staging*). Njome se identificiraju bolesnici



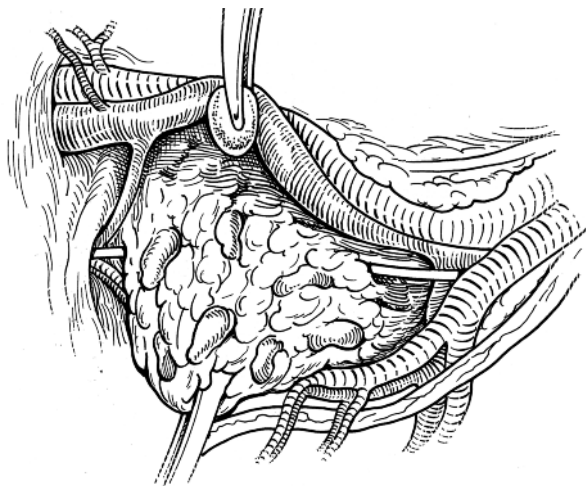
Slika 1. Limfna drenaža zdjelice, perineuma i vanjskih genitalija (Preuzeto iz: Welsh PC, Retik AB, Vaughan ED Jr, Wein AJ. Campbell's urology. Philadelphia: Saunders, 2002.)



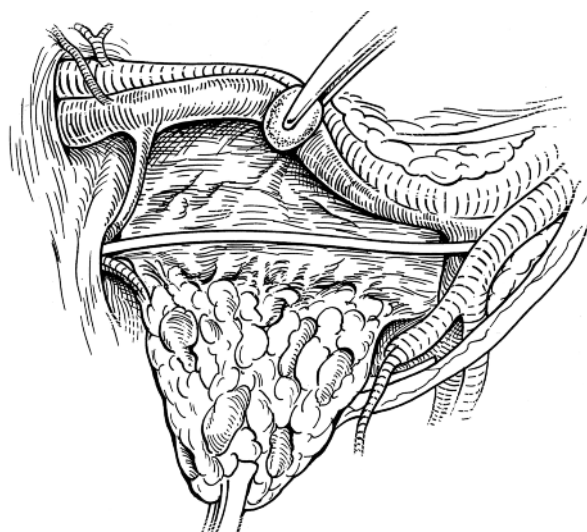
Slika 2. Anatomske topografske orijentire zdjelice limfadenektomije (Preuzeto iz: Krane RJ, Siroky MB, Fitzpatrick JM. Operative urology: surgical skills. New York: Churchill Livingstone, 2000.)



Slika 3. Odvajanje paketa limfnih čvorova od vanjske ilijačne arterije



Slika 4. Retrakcija vanjske ilijačne vene i odvajanje paketa limfnih čvorova od stijenke zdjelice



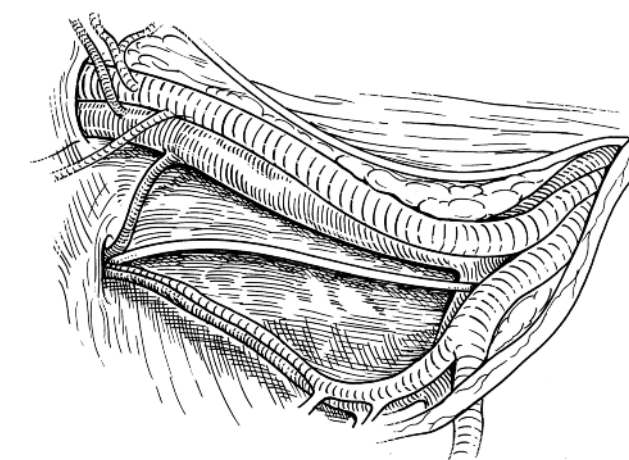
Slika 5. Prikaz obturatornog živca

s okultnim metastazama u zdjelice limfne čvorove, u kojih radikalna prostatektomija nije od bitne koristi. Limfadenektomija počinje na strani tumora prostate odvajanjem adventicije od vanjske ilijačne vene (SLIKE 2-4). Limfne vodove koji prelaze preko vanjske ilijačne arterije treba sačuvati. Prepariranje struktura se nastavlja ispod vanjske ilijačne vene uz stijenku zdjelice i dolje prema femoralnom kanalu, gdje se podvezu limfni vodovi. Nema potrebe za uklanjanjem Cloquetovog limfnog čvora. Skeletiranje se gore nastavlja uz stijenku zdjelice prema bifurkaciji zajedničke ilijačne arterije, gdje se limfni čvorovi uklanjaju u kutu između vanjske ilijačne i hipogastrične arterije. Nakon toga se odstranjuju obturatorni limfni čvorovi uz izbjegavanje mogućeg oštećenja obturatornog živca (SLIKA 5). Obturatorna arterija i vena se oprezno skeletiraju uz mogućnost ligiranja u slučaju značajnijeg krvarenja. Hipogastrika i obturatorna fosa trebaju biti pažljivo i u potpunosti ispreparirani (SLIKA 6). Sličan postupak se provodi i na suprotnoj strani. Patohistološko "frozen-section" ispitivanje se ne provodi u bolesnika s dobro i umjereno diferenciranim tumorom Gleason-skora manjim od 7 i u slučaju makroskopski normalnih limfnih čvorova.^{8,9}

Uloga zdjelice limfadenektomije

Kirurško odstranjenje i patohistološko ispitivanje zdjelice limfnih čvorova daje najpouzdanije informacije o stadiju bolesti s obzirom na zahvaćenost zdjelice limfnih čvorova. Stoga se zdjelica limfadenektomija provodi rutinski zajedno s radikalnom prostatektomijom. Zdjelica limfadenektomija se može izvoditi i laparoskopskim pristupom, premda je indikacija za taj pristup kontroverzna. Relativnu indikaciju za laparoskopsku limfadenektomiju čini visok stupanj sumnje na metastaze u limfne čvorove, što se zasniva na:

1) nalazu uvećanja limfnih čvorova na komputoriziranoj tomo-



Slika 6. Očišćena obturatorna fosa nakon zdjelice limfadenektomije

grafiji (CT) zdjelice,

- 2) vrijednosti serumskog PSA iznad 20 ng/ml prije biopsije prostate,
- 3) patohistološkom nalazu slabo diferenciranog tumora Gleason-skora 8 do 10 u materijalu biopsije prostate,⁸
- 4) digitorektalnom pozitivnom nalazu palpabilnog lokalno uznapredovalog tumora.

Pojedini autori¹⁰⁻¹² smatraju zdjeličnu limfadenektomiju nepotrebnom u isto vrijeme s radikalnom prostatektomijom u bolesnika s niskim rizikom metastaza u limfne čvorove, bazirano na prijeoperacijskim parametrima T-stadija, serumskog PSA i visine Gleason-skora. U današnje vrijeme sa širokom upotrebom testiranja na PSA većina novootkrivenih bolesnika s karcinomom prostate ima nizak rizik zahvaćenosti zdjeličnih limfnih čvorova. Zbog toga se kurativni tretman, osobito u slučaju perinealne radikalne prostatektomije i brahiterapije, rutinski izvodi bez zdjelične limfadenektomije.

Rees i sur.¹³ predlažu algoritam za identifikaciju bolesnika s niskim rizikom metastaza u limfne čvorove ukoliko je:

1) vrijednost serumskog PSA ispod 5 ng/ml, ili

2) Gleason-skor ispod 5, ili

3) u slučaju kombinacije PSA ispod 25 ng/ml, Gleason-skora ispod 7 i negativnog digitorektalnog nalaza.

Pretpostavlja se da svi bolesnici s klinički lokaliziranim karcinomom prostate (T1-2NxMo) imaju negativne zdjelične limfne čvorove (s lažno negativnim nalazom u 2 do 7%). Stoga je i upitno rutinsko provođenje zdjelične limfadenektomije prilikom radikalne prostatektomije. Prisutnost metastaza u limfne čvorove ima važne prognostičke implikacije. Pojedini su bolesnici s utvrđenim pozitivnim limfnim čvorovima liječeni samo kirurški ili samo zračenjem (bez hormonske terapije) tijekom deset godina bili bez progresije bolesti, što je potvrđeno praćenjem PSA vrijednosti.¹⁴⁻¹⁶ Ne preporučuje se rutinska zdjelična limfadenektomija prije radikalne prostatektomije ili radioterapije, osim u bolesnika s uznapredovalim karcinomom prostate visokog Gleason-skora (engl. *high-grade*, *high-stage*) u kojih je vjerojatnost metastaza u limfne čvorove veća od 30%. U tih bolesnika treba učiniti CT i nuklearnu magnetsku rezonancu (NMR) zdjelice radi utvrđivanja uvećanih limfnih čvorova.

Uloga radikalne prostatektomije u slučaju pozitivnih limfnih čvorova

Uvećanje limfnih čvorova se nalazi u manje od trećine bolesnika s pozitivnim limfnim čvorovima¹⁷ i u manje od 1% kandidata za radikalnu prostatektomiju, pa CT i NMR zdjelice nisu indicirani kao rutinski postupci utvrđivanja metastaza u limfne čvorove u bolesnika s klinički lokaliziranim karcinomom prostate. U tih bolesnika se radikalna retropubična prostatektomija rutinski provodi sa zdjeličnom limfadenektomijom, što bitno ne povećava morbiditet. Limfni čvorovi se intraoperacijski šalju na patohistološko "frozen-section" ispitivanje, i ukoliko je nalaz pozitivan odustaje se od radikalne prostatektomije. Radikalna prostatektomija pruža izvrsnu lokalnu kontrolu bolesti i ima nizak stupanj komplikacija, i uvijek se provodi ako nije došlo do makroskopskog povećanja limfnih čvorova. Ako se limfni čvorovi makroskopski čine normalnim, rutinski se ne provodi njihovo patohistološko "frozen-section" ispitivanje.

Uloga hormonske terapije u slučaju pozitivnih limfnih čvorova

U 2 do 3% bolesnika tretiranih radikalnom prostatektomijom konačni patohistološki nalaz potvrdi pozitivne limfne čvorove. Optimalni tretman tih bolesnika je kontroverzan. Ili se odmah počinje hormonskom terapijom ili se tijekom bolesti prati i hormonska terapija se uključuje u slučaju povišenja vrijednosti PSA ili utvrđivanja kliničkog recidiva. Radioterapija nema ulogu u tih bolesnika. Zinke¹⁸ kao i Messing i sur.¹⁹ smatraju da antiandrogena terapija uvedena odmah nakon radikalne prostatektomije i zdjelične limfadenektomije poboljšava preživljenje i smanjuje rizik recidiva u bolesnika s karcinomom prostate koji imaju pozitivne limfne čvorove. Nasuprot tome, Walsh²⁰ ne nalazi razliku u preživljenju u bolesnika s pozitivnim limfnim čvorovima bez obzira na to počne li se liječenje deprivacijom androgena odmah ili kasnije, nakon utvrđenog povišenja serumske vrijednosti PSA. Bolesnike bi trebalo o tome informirati i prepustiti im mogućnost izbora: započinjanje hormonske terapije odmah ili naknadno. **M**

LITERATURA

1. Partin AW, Yoo JK, Carter HB i sur. The use of prostate-specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer. *J Urol* 1993; 150:110-4.
2. Partin AW, Kattan MW, Subong EN i sur. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multi-institutional update. *JAMA* 1997; 277:1445-51.
3. Catalona WJ, Bigg SW. Nerve-sparing radical prostatectomy: evaluation of results after 250 patients. *J Urol* 1990; 143:538.
4. Petros JA, Catalona WJ. Lower incidence of unsuspected lymph node metastases in 512 consecutive patients with clinically localized prostate cancer. *J Urol* 1992; 147:1574.
5. Zinke H, Oesterling JE, Blute ML i sur. Long-term (15 years) results after radical prostatectomy for clinically localized (stage T2c or lower) prostate cancer. *J Urol* 1994; 152:1850.
6. Donohue RE, Fauver HE, Whitesel JA i sur. Prostatic carcinoma: influence of tumor grade on results of pelvic lymphadenectomy. *Urology* 1981; 17:7435.
7. Donohue RE, Mani JH, Whitesel JA i sur. Pelvic lymph node dissection: guide to patient management in clinically localized adenocarcinoma of prostate. *Urology* 1982; 20:559.
8. Sgrignoli AR, Walsh PC, Steinberg GD i sur. Prognostic factors in men with stage D1 prostate cancer: identification of patients less likely to have prolonged survival after radical prostatectomy. *J Urol* 1994; 152:1077-81.
9. Cadeddu JA, Partin AW, Epstein JI, Walsh PC. Stage D1 (T1-3, N1-3, M0) prostate cancer: a case-controlled comparison of conservative treatment versus radical prostatectomy. *Urology* 1997; 50:251-5.
10. Kerbl K, Clayman RV, Petros JA i sur. Staging pelvic lymphadenectomy for prostate cancer: a comparison of laparoscopic and open techniques. *Urology* 1993; 150:396.
11. Bluestein DL, Bostwick DG, Bergstralh EJ, Oesterling JE. Eliminating the need for bilateral pelvic lymphadenectomy in select patients with prostate cancer. *J Urol* 1994; 151:1315.
12. Narayan P, Fournier G, Gajendran V i sur. Utility of preoperative serum prostate-specific antigen concentration and biopsy Gleason score in predicting risk of pelvic lymph node metastases in prostate cancer. *Urology* 1994; 44:519-24.
13. Rees MA, McHugh TA, Dorr RP i sur. Assessment of the utility of bone scan, CT scan and lymph node dissection in staging of patients with newly diagnosed prostate cancer. *J Urol* 1995; 352A:495.
14. Partin AW, Lee BR, Carmichael M i sur. Radical prostatectomy for high-grade disease: a reevaluation. *J Urol* 1994; 151:1583-6.
15. Pound CR, Partin AW, Epstein JI, Walsh PC. Prostate-specific antigen after anatomic radical retropubic prostatectomy. *Urol Clin North Am* 1997; 24:395-406.
16. Hull GW, Rabbani F, Abbas F i sur. Cancer control with radical prostatectomy alone in 1000 consecutive cases. *J Urol* 2002; 167:528-34.
17. Gervasi LA, Mata J, Easley JD i sur. Prognostic significance of lymph nodal metastases in prostate cancer. *J Urol* 1989; 142:332-6.
18. Zinke H. Extended experience with surgical treatment of stage D1 adenocarcinoma of prostate: significant influence of immediate adjuvant hormonal treatment (orchiectomy) on outcome. *Urology* 1989; 33:27-36.
19. Messing EM, Manola J, Sarosdy M i sur. Immediate hormonal therapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy in men with node-positive prostate cancer. *N Engl J Med* 1999; 341:1781-8.
20. Walsh PC. Immediate hormonal therapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy in men with node-positive prostate cancer. *J Urol* 2000; 164:246-7.