

АСПЕКТИ НА ТАЗОВАТА ЛИМФНА ДИСЕКЦИЯ ПРИ КАРЦИНОМ НА ПРОСТАТАТА

Тазовата лимфна дисекция е най-точната стадираща процедура за оценка на регионалните лимфни възли при простатен карцином. Тя превишава СТ, ЯМР и ПЕТ/СТ както по чувствителност така и по специфичност. Разширената лимфна дисекция е тази, която може да установи наличието на микрометастази в таза и сравнена с ограничената е предпочитаната за урологичната практика.



проф. г-р Красимир
Нейков

Началник на Урологич-
на клиника, УСБАЛО,
гр. София

Тя се извършва по време на радикалната простатектомия и преди отстраняването на простатната жлеза и семенните мехурчета и се счита за най-точен стадиращ метод при простатния карцином. Все още не е затвърдена терапевтичната ѝ роля, особено при пациенти с микрометастази в лимфните възли. Ограничената тазова лимфна дисекция няма полза при високодиференциран карцином на простатата, както и терапевтичен ефект при високорискови пациенти, сравнени с такива без лимфна дисекция^[20]. Ограничената лимфна дисекция не е от полза при нискорисков простатен карцином и е невероятно да осигурява някакъв терапевтичен ефект при високорисковите карциноми, сравнена с тези без лимфна дисекция. Разширената лимфна дисекция е от полза за пациента особено в случаите с

окултни лимфни метастази. Когато се извършва лимфна дисекция при болен с карцином на простатата, то тя трябва да бъде разширена, тъй като само така се постига по-точно определяне на стадия и може да се постигне терапевтичен ефект. Границите на разширената лимфна дисекция са точно определени и включват латерално генитофеморалния нерв, възлите по хода на илиачните съдове до възела на Клоке дистално и бифуркацията на общата илиачна артерия, медиално вътрешната илиачна артерия, краниално и каудално всички лимфни възли в обтураторната ямка. Според някои автори тази схема позволява обхващане на повече от 94% от лимфните възли с възможни метастази^[18]. Тазовата лимфна дисекция по време на радикалната простатектомия се дискутира от дълго време. Докато има автори,

които я считат за най-добрия метод за екзактно стадиране на заболяването^[10], все още има и такива, които оспорват ролята ѝ в лечението и положителния терапевтичен резултат^[21]. Счита се, че по време на лимфната дисекция могат да се отстранят тазови лимфни възли с наличие на микрометастази, като по този начин се предполага и подобряване на преживяемостта^[4]. Така, че обемът на тазовата лимфна дисекция варира в широки граници между онкологичните центрове и всеки хирург, като едни извършват само ограничен лимфна дисекция, а други разширена такава. Все още съществуват спорове за обема на разширената лимфна дисекция. Докато едните включват външните и вътрешните илиачни съдове, както и обтураторната ямка, другите премахват пресакралните и прехиатални лимфни възли^[6]. Рискът от наличие на метастази в лимфните възли зависи от разпределението на пациентите по рискови групи по време на поставяне на диагноза-та^[13]. При нискорисковите пациенти рискът от извършената лимфна дисекция превишава потенциалния терапевтичен ефект.

Според препоръките на Европейската урологична асоциация за 2015 г. се твърди, че лимфна дисекция не е нужна, ако рискът от лимфни метастази е под <5%. Риск над 5% е индикация за разширена лимфна дисекция според препоръките на EAU 2017^[8,12]. Според препоръките на Националната ракова мрежа на САЩ (NCCN) тазовата лимфна дисекция при карцином на простатата се препоръчва да се извърши, ако рискът за метастази в лимфните възли е над 2%. Европейската асоциация по урология не препоръчва ограничената лимфна дисекция.

От клиничната практика е добре известно, че разширената лимфна дисекция осигурява по-голям брой лимфни възли от ограничената. По данни на *Bader et al. (2002)*, ако не се извърши лимфна дисекция в областта на вътрешната илиачна артерия, това води до пропускане на 19% от позитивните лимфни възли. Според препоръките на EAU извършването на лимфна дисекция само в областта на obturatorната ямка пропуска приблизително 50% от лимфните метастази. Затова се препоръчва разширената лимфна дисекция^[1].

В ретроспективно проучване на *Fossati et al. (2017)* върху 275 269 болни от 66 клинични проучвания по отношение на обема на тазовата лимфна дисекция, като се започне от група без лимфна дисекция и се стигне до суперразширена. Интересното е, че те не откриват значителна разлика по отношение на преживяемостта при отделните групи според обема на лимфната дисекция. Според тях колкото е по-разширена лимфната дисекция, толкова са и по-чести усложненията, като удължено оперативно време, кръвозагуба, продължителност на престоя, лимфорея, лимфоцеле и други постоперативни усложнения. Не са отбелязани разлики по отношение на континент-

ността на урината и възстановяването на еректилните дисфункции. Тук се потвърждава предишно твърдение на *Briganti*, че разширената лимфна дисекция увеличава двойно процента на всички постоперативни усложнения, двойно и честотата на лимфоцеле и удължава средно с 1.7 дни постоперативния престой^[7].

На конференцията в Сейнт Гален през 2017 г. 49% от участниците считат, че между 11 и 19 лимфни възела са достатъчни за адекватна лимфна дисекция. Около 27% обаче са на мнение, че броят на отстранените лимфни възли трябва да бъде поне 20.

Тазовата лимфна дисекция не бива да се извършва при всички болни поради липса на солидни доказателства за по-добри онкологични резултати. И обратното, тя не бива да се изключва автоматично по време на радикална простатектомия поради липсата на доказателства за ползата от пропускането ѝ. Разширената лимфна дисекция трябва да се извършва при съответните показания и в никакъв случай, когато вредата е повече от ползата.

При сравняване на разширената с ограничената лимфна дисекция^[2] установяват завишен период на преживяване при 4000 оперирани за период от 5 години при всички рискови групи (34.4 към 16.5%; $p=0.07$) при тези с разширена лимфна дисекция. В група пациенти с позитивни лимфни възли под 15% от премахнатите те се съобщават за статистически значима разлика при свободния от биохимичен рецидив интервал за 5-годишен период на наблюдение в полза на разширената лимфна дисекция (39.4 към 0.0%; $p=0.003$). *Bivalacqua et al. (2013)* съобщават за болни, проследени 10.5 години след лимфна дисекция. Според тях за 5-год. период процентът на свободните от био-

химичен рецидив случаи са 30.1% към 7.1%, като има тенденция за подобрена раковоспецифична преживяемост на 10^{-та} година за разширената към лимитираната лимфна дисекция (83.6% vs. 52.6%, $p=0.199$).

Liss et al. (2013) сравняват разширената и ограничената лимфна дисекция при роботна радикална простатектомия, като отделно сравняват тези резултати с тези без лимфна дисекция. В група от 492 оперирани от всички рискови групи те намират завишен риск от биохимичен рецидив при тези с разширената лимфна дисекция ($p=0.001$). След извършен мултивариационен анализ, отчитайки, че разширената лимфна дисекция се предпочита основно при високорискови случаи, вече не се установяват такива резултати ($p=0.294$).

Kim et al. (2013) съобщават резултати от лимфна дисекция след роботна хирургия при 464 оперирани, като сравняват отново разширената с лимитираната лимфна дисекция. За период на наблюдение от 3 години те отчитат, че биохимичният рецидив е 72.7% към 79.8% съответно за разширената и ограничената лимфна дисекция, без да има статистически значима разлика. Ако се разглежда броят на отстранените лимфни възли, *Joslyn и Kopety (2006)* са проследили 9 182 оперирани с период на наблюдение минимум 10 години.

Те съобщават, че раковоспецифичната преживяемост при болни с лимфна дисекция и отстранени повече от 4 л. възела е по-добра от тези с 3 л. възела и по-малко ($p=0.0069$). Освен това, при оперирани с негативни лимфни възли и отстранени 10 и повече на брой, раковоспецифичната преживяемост също се подобрява ($p=0.03282$). *DiMarco et al. (2005)* съобщават за група от 7 036 оперирани и проследени за период средно от 69 месеца. Те не намират статистическа значима разлика за

периода на наблюдение между всички рисковни групи и увеличаване броя на отстранените лимфни възли по отношение на биохимичния рецидив. Важно е да се установи дали лимфната дисекция е част от приложената терапевтична схема и е не само стадираща процедура. *Bader et al.*^[4] установяват, че пациентите, които са подложени само на хирургично лечение, имат рецидиви в продължение на десетгодишно наблюдение, сравними с тези, които са подложени на адювантно лечение. Те твърдят, че тазовата лимфна дисекция отстранява микрометастазите и по този начин се намалява рискът от прогресия и рецидиви на заболяването. Според тях няма нужда от извършване на ограничена тазова лимфна дисекция при нискорискови пациенти.

Заслужава си да се спомене, че проучване от 2005 г. за ролята на лимфната дисекция^[9] посочва, че са необходими рандомизирани проучвания за уточняване ролята на лимфната дисекция. И след повече от 10 години това не се е случило. Досега само рандомизирано изследване на *Кларк и кол. (2003)* сравняват ограничената с разширената лимфна дисекция, без обаче да се отчетат процентът на биохимичния рецидив.

Лимфната дисекция при простатен карцином е обект на изследвания и дискусии. За съжаление, урологичната общност не е успяла да проведе проспективни рандомизирани изследвания, за да отговори на този въпрос утвърдително. Тези, които са „за“, препоръчват извършването на разширена лимфна дисекция, но без достатъчно научни доказателства. В урологичната онкология има данни, че лимфната дисекция е от полза при тестикуларни, но не и при бъбречни тумори. Има две основни точки на лимфната дисекция – диагностична и терапевтична. Целта на диагностичната е да идентифицира болните с метастази в лимфните възли. Ако това е така, се отчетат броят на обхванатите лимфни възли, обемът на метастазата в лимфните възли, както и капсуларната перфорация. Тези данни са необходими за прогнозата на заболяването и са информативни за нуждата от адювантно лечение. Терапевтичната полза се заключава в подобряване на регионалния контрол, ограничаване на прогресията и евентуално възможност за излекуване. Основанието на хирурзите е свързано с подобряване на раковоспецифичната преживяемост.

От проучванията до момента следва, че ограничената лимфна дисекция няма терапевтичен ефект при болни, подложени на радикална простатектомия. Това може да се постигне само с разширена лимфна дисекция по време на радикалната простатектомия, но в клиничната практика може да се наблюдава отчетливо, що се касае за поява на биохимичен рецидив. Много малко са ретроспективните проучвания за раковоспецифичната преживяемост, която е по-надежден критерий. Разширената лимфна дисекция определено е полезна за болните с интермедиерен и висок риск, като се има предвид, че потенциалната полза не е толкова добре изразена. По-сигурен критерий за ползата от нея би било, ако по някакъв начин биохимичният рецидив се отчете като удължаване на раковоспецифичната преживяемост. Това остава все още неясно за клиничната практика, където са необходими повече рандомизирани изследвания^[17,18].

В заключение, разширената лимфна дисекция трябва да се извършва при повече от 5% риск за лимфни метастази. Тя осигурява по-голям брой отстранени тазови възли, но с цената на по-голяма честота на постопера-

тивните усложнения. Все още няма сигурни клинични доказателства за подобрена преживяемост. Засега това се постига само с адювантна терапия и то в недостатъчен по брой рандомизирани проучвания. Настоящем EAU препоръките при РСа са за извършване на разширена лимфна дисекция при интермедиерни и високорискови пациенти при положение, че рискът от лимфни метастази надхвърля 5%. ■

КНИГОПУС:

- 15th Meeting of the EAU Section of Oncological Urology (ESOU), Eur Urol Suppl 2018; 17(1):S2.
- Allaf ME, Palapattu GS, Trock BJ, Carter HB, Walsh PC. Anatomical extent of lymph node dissection: impact on men with clinically localized prostate cancer. J Urol. 2004;172:1840-4.
- Bader P, Burkhardt FC, Markwalder R and Studer UE. Is a limited lymph node dissection an adequate staging procedure for prostate cancer? J Urol 168:514-518, 2002.
- Bader P, Burkhardt FC, Markwalder R, Studer UE. Disease progression and survival of patients with positive lymph nodes after radical prostatectomy: is there a chance of cure? J Urol. 2003;169:849-54.
- Bivalacqua TJ, Pierorazio PM, Gorin MA, Allaf ME, Carter HB, Walsh PC. Anatomic extent of pelvic lymph node dissection: impact on long-term cancer-specific outcomes in men with positive lymph nodes at time of radical prostatectomy. Urology. 2013;82:653-8.
- Briganti A, Blute ML, Eastham JH, Gralean M, Heidenreich A, Karnes JR, et al. Pelvic lymph node dissection in prostate cancer. Eur Urol. 2009;55:1251-65.
- Briganti A, Chun FK, Salonia A et al. Complications and other surgical outcomes associated with extended pelvic lymphadenectomy in men with localized prostate cancer. Eur Urol. 2006;50:1006-13.
- Briganti A, et al. Updated nomogram predicting lymph node invasion in patients with prostate cancer undergoing extended pelvic lymph node dissection: the essential importance of percentage of positive cores. Eur Urol. 2012; 61: 480.
- Burkhardt FC, Schumacher M, Studer UE. The role of lymphadenectomy in prostate cancer. Nat Clin Pract Urol. 2005;2:336-42.
- Burkhardt FC, Studer UE. The role of lymphadenectomy in high risk prostate cancer. World J Urol. 2008;26:231-6.
- Clark T, Parekh DJ, Cookson MS, Chang SS, Smith ER, Jr, Wells N, et al. Randomized prospective evaluation of extended versus limited lymph node dissection in patients with clinically localized prostate cancer. J Urol. 2003;169:145-8.
- Dell'Oglio P, et al. External validation of the European association of urology recommendations for pelvic lymph node dissection in patients treated with robot-assisted radical prostatectomy. J Endourol. 2014; 28: 416.
- Dilmarco DS, Zincke H, Sebo TJ, Slezak J, Bergstralh EJ, Blute ML. The extent of lymphadenectomy for pTMO prostate cancer does not affect prostate cancer outcome in the prostate specific antigen era. J Urol. 2005;173:1121-5.
- Fossati N, Willemse PM, Van den Broeck T et al. The Benefits and Harms of Different Extents of Lymph Node Dissection During Radical Prostatectomy for Prostate Cancer: A Systematic Review. Eur Urol. 2017;72:84-109.
- Joslyn SA, Konecny BR. Impact of extent of lymphadenectomy on survival after radical prostatectomy for prostate cancer. Urology. 2006;68:121-5.
- Kim KH, Lim SK, Kim HY, Shin TY, Lee JY, Choi YD, et al. Extended vs standard lymph node dissection in robot-assisted radical prostatectomy for intermediate- or high-risk prostate cancer: A propensity-score-matching analysis. BJU Int. 2013;112:216-23.
- Liss MA, Palazzi K, Stroup SP, Jabaji R, Raheem OA, Kane CJ. Outcomes and complications of pelvic lymph node dissection during robotic-assisted radical prostatectomy. World J Urol. 2013;31:481-8.
- Mattei A, et al. The template of the primary lymphatic landing sites of the prostate should be revisited: results of a multimodality mapping study. Eur Urol. 2008; 53: 118.
- Schiavina R, Bertaccini A, Franceschelli A, Marferrari F, Vagnoni V, Borghesi M, et al. The impact of the extent of lymph-node dissection on biochemical relapse after radical prostatectomy in node-negative patients. Anticancer Res. 2010;30:2297-302.
- Thomas Rees, Thomas Rees, 1 Nicholas Raisson, 2 Mohammed Iqbal Sheikh, 3 Zahra Jaffry, 5 Sanjeev Madaan, 4 Ben Challacombe, 5 Kamran Ahmed, 1 and Prokar Dasgupta. . Is extended pelvic lymph node dissection for prostate cancer the only recommended option? A systematic over-view of the literature. Turk J Urol. 2016 Dec; 42(4): 240-246.
- Wagner M, Sokoloff M, Daneshmand S. The role of pelvic lymphadenectomy for prostate cancer—therapeutic? J Urol. 2008;179:408-13.