

# Pomen retroperitonealne limfadenektomije pri zdravljenju neseminomskih tumorjev mod

Andrej Kmetec

## Izveček

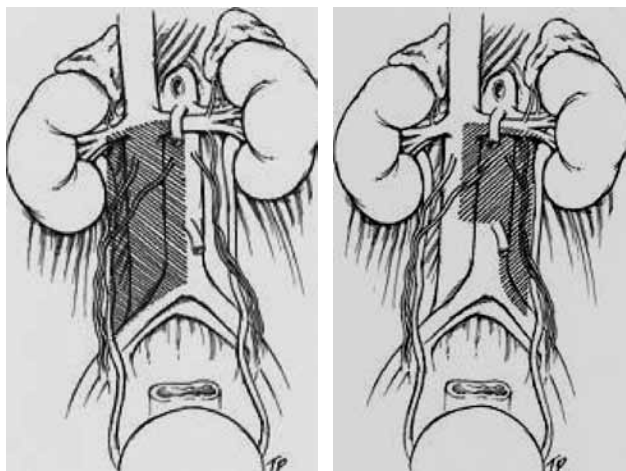
V zadnjih letih je uspešna kemoterapija pri neseminomskih germinalnih tumorjih mod (NSGCT) zmanjšala pomen retroperitonealne limfadenektomije (RPLA). Kljub temu ima skoraj 30 % bolnikov po kemoterapiji še preostanek tumorja, kjer lahko v 60 % do 70 % histološko najdemo živo tumorsko tkivo. Merila, ki bi izključila potrebo po RPLA (zmanjšanje tumorja za več kot 90 %, negativni tumorski označevalci in preostanek tumorja manjši kot 2 cm), niso povsem zanesljiva, zato RPLA priporočajo tudi pri normalnih tumorskih označevalcih, če je preostanek tumorja večji kot 1 cm do 1,5 cm. Velikosti preostanka tumorja se je prilagodila tudi tehnika operacije, da bi tako zmanjšali pozne posledice operacije in izboljšali kakovost življenja bolnikov. Navadno naredimo enostransko ali enostransko razširjeno RPLA, le pri redkih bolnikih je možno narediti RPLA z ohranitvijo živcev. Pozna posledica operacije je predvsem retrogradna ejakulacija, vendar jo z enostransko RPLA lahko preprečimo pri 80 % bolnikov.

## Uvod

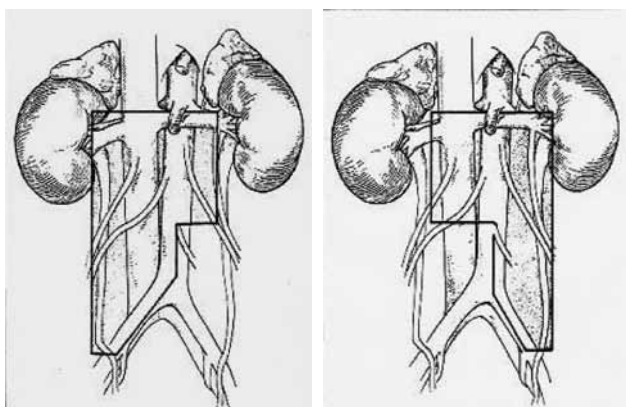
Z novimi pogledi in sodobnim pristopom k zdravljenju germinalnih tumorjev testisa se je spremenila tudi vloga kirurgije, predvsem retroperitonealne limfadenektomije (RPLA). Začetno zdravljenje tumorjev mod je še vedno radikalna semikastracija z ingvinalnim pristopom, pri katerem se odstranita modo z ovojnicami in semenska povescma vse do notranjega ingvinalnega obroča. V izpraznjeno mošnjo predvsem pri mlajših bolnikih zaradi lepotnih in psiholoških vzrokov vstavimo silikonsko pretezo. Pri seminomskih tumorjih sledi le aktivno opazovanje, pri razširjeni bolezni z zasevki pa 3 do 4 cikli dopolnilne kemoterapije. Obsevanje retroperitonealnih bezgavk so v večini centrov opustili (1, 2). Pri kirurškem zdravljenju neseminomskih germinalnih tumorjev (NSGCT) je v zadnjih letih prišlo do največjih sprememb. Še pred leti so bili bolniki, pri katerih je bil na podlagi CT-preiskave postavljen sum, da imajo zasevke v bezgavkah, podvrženi RPLA, ki je bila diagnostična in hkrati terapevtska metoda. Tako smo na KO za urologijo UKC Ljubljana še leta 2005 operirali 11 bolnikov z NSGCT. Pri tem smo le pri 5 bolnikih (45 %) histološko dokazali živ zasevek. Večinoma je šlo za embrionalnega raka v bezgavkah, večjih kot 2 cm. Zanimivo je, da je pri 3 bolnikih, pri katerih CT-preiskava ni pokazala sumljivo povečanih bezgavk, histološki pregled tkiva po RPLA potrdil zasevke embrionalnega raka. Pri 6 bolnikih (55 %) z bezgavkami, velikimi od 1 cm do 1,5 cm, nismo našli zasevkov, ampak samo vezivno tkivo z nekrozo. Po letu 2005 so se uveljavile nove smernice zdravljenja NSGCT in število operacij RPLA se je precej zmanjšalo. V zadnjih 2 letih pa znova opažamo porast števila RPLA.

## Retroperitonealna limfadenektomija (RPLA)

Tumor testisa zaseva v retroperitonealne bezgavke ob aorti in veni kavi vse do ledvičnih hilusov. Te zasevke zdravimo predvsem s kemoterapijo, z RPLA pa odstranimo bezgavke oz. preostanek tumorja, navadno 3 do 6 tedne po končani kemoterapiji. V zadnjih 30 letih je zaradi uvedbe učinkovitih citostatikov prišlo do razvoja in modifikacije kirurške tehnike limfadenektomije. V zgodnjih 70. letih so preiskave z limfangiografijo odkrile povezave med limfnimi vodi desne in leve strani ter širitev še v suprahilusno limfatično območje (3, 4). Zato so takrat vedno naredili obojestransko razširjeno RPLA vse od notranjega ingvinalnega obroča pa do ledvičnega hilusa in še v suprahilusno območje. Deloma je bilo to razumljivo tudi zato, ker je bilo zdravljenje s cisplatinom pred uvedbo cisplatina manj učinkovito, slikovne diagnostične preiskave pa manj natančne in zanesljive. Poleg večjega števila zapletov po razširjeni RPLA so imeli bolniki v 90 % retrogradno ali suho ejakulacijo. Z uvedbo cisplatina, predvsem pa z ugotovitvijo, da je vzrok za suho ejakulacijo poškodba hipogastričnega simpatičnega pleksusa, se je pokazala možnost, da z modifikacijo tehnike operacije ohranimo pleksus. Pri odstranitvi metastatskih bezgavk, manjših kot 5 cm, se je uveljavila enostranska RPLA z ohranitvijo hipogastričnega pleksusa nad razcepiščem aorte (slika 1). Pri večjih procesih pa se je uveljavila enostranska RPLA, ki so jo podaljšali na drugo stran, do višine odcepa spodnje mezenterične arterije (6) (slika 2). S to metodo je možno ohraniti ejakulacijo pri 60 % do 80 % bolnikov (7). Večina bezgavk, ki so zajete s tumorjem, je nad aortnim razcepiščem in zlasti pri manjši tumorski masi je možno učinkovito odstraniti tumor, ne da bi pri tem zamenjali načela onkološke kirurgije. Seveda se moramo pri tem strogo držati meril za izbiro bolnikov – izberemo predvsem bolnike s stadijem II B in C ter II A s pozitivnimi tumorskimi označevalci. Kljub temu pa lahko v 32 % najdemo teratom ali živo tumorsko tkivo tudi zunaj meje, začitane pri modificirani enostranski RPLA (8). Zato v nekaterih centrih po kemoterapiji še izvajajo razširjeno obojestransko RPLA. Ponovitev bolezni po kemoterapiji in RPLA je možna v 10 %, če so bili prisotni neugodni napovedni dejavniki za ponovitev bolezni – bolezenski stadij III, tumor, večji kot 5 cm, le enostranska RPLA (9). Spoznanje, da se poganglijski simpatični živci od Th12 do L3 iz paravertebralne simpatične verige združijo v hipogastrični pletež pred razcepiščem aorte, od koder potekajo živčna vlakna v medenico, oživčujejo semenske mešičke in vrat mehurja ter omogočajo antegradno ejakulacijo, je privedlo do limfadenektomije z ohranitvijo simpatičnih vlaken (nerve-sparing limfadenektomija). Ta poseg v 90 % do 95 % primerov omogoča ohranitev ejakulacije, vendar je primeren le pri manjšem številu izbranih bolnikov (10, 11).



Slika 1. Meje enostranske limfadenektomije.



Slika 2. Meje razširjene enostranske limfadenektomije.

### RPLA po kemoterapiji

Približno 70 % bolnikov z napredovalim rakom NSGCT doseže popoln odgovor na kemoterapijo in imajo normalne tumorske označevalce, preostanek zasevka pa je manjši kot 1 cm. Skoraj 30 % bolnikov z NSGCT stadija II do IV pa naj bi imelo še preostanke tumorja v obliki nekrotičnega ali vezivnega tkiva, teratoma ali drugega živega rakastega tkiva z normalnimi ali povečanimi vrednostmi tumorskih označevalcev (12). V 50 % do 60 % teh preostankov tumorja lahko najdemo živo rakasto tkivo. Tako se teratom lahko pojavi v 40 % do 50 %, drugo živo tumorsko tkivo pa v 10 % do 20 % (13). Pri 40 % do 50 % bolnikov najdemo pri histološkem pregledu po RPLA le nekrozo oz. vezivno tkivo. Pri teh bolnikih je bila RPLA nepotrebna operacija. Zato je razumljivo, da so iskali merila in preiskovalne metode, s katerimi bi se operaciji lahko izognili. Odsotnost teratoma v prvotnem tumorju, normalne vrednosti tumorskih označevalcev, zmanjšanje velikosti retroperitonealnega tumorja za več kot 90 % in preostanek tumorja, manjši kot 2 cm, naj bi bili napovedni dejavniki, ki kažejo na nekrozo ali vezivo v preostanku tumorja (14). Potem ko so več let po teh merilih sledili bolnikom po kemoterapiji brez RPLA, pa so ugotovili, da se bolezen ni ponovila le pri 74 % bolnikov, pri ostalih pa je bilo treba narediti še dodatno RPLA (15). To pomeni, da so ta merila nezanesljiva predvsem zato, ker ima lahko 33 % do 38 % bolnikov, pri katerih teratom

v prvotnem vzorcu tumorja v modu ni histološko dokazan, zasevke teratoma v retroperitonealnih bezgavkah. Med preiskovalnimi metodami, ki se uporabljajo za ločevanje med nekrozo in živim tkivom v preostanku tumorja, se vedno bolj uveljavlja pozitronska emisijska tomografija (PET). Primerjali so PET- in CT- preiskavo pri bolnikih, operiranih zaradi preostankov tumorja v retroperitoneju, da bi ločili med nekrozo in živim tkivom. Ugotovili so, da je bila PET-preiskava pri bolnikih z NSGCT pravilna v 56 %, CT-preiskava pa le v 42 %, vendar pa je bila občutljivost prve še vedno premajhna, da bi se bolniki zanesljivo izognili RPLA (16). Na podlagi obsežne raziskave so ugotovili dejavnike tveganja za ponovitev bolezni pri bolnikih z NSGCT po kemoterapiji in RPLA. S pomočjo teh dejavnikov (bezgavke večje kot 5 cm, stadij bolezni III, neopravljena obojestranska RPLA) so izračunali indeks verjetnosti, da se bolezen ne ponovi. Če teh dejavnikov tveganja ni, je verjetnost, da se bolezen v 2 letih ne bo ponovila 97-odstotna. Pri enem samem dejavniku tveganja se verjetnost zmanjša na 90 %, pri dveh ali več pa je le še 66-odstotna (9).

Večina svetovnih centrov, ki zdravijo veliko bolnikov s tumorji mod, se drži priporočila, da je po kemoterapiji potrebna še RPLA, če so ostanki tumorja večji kot 1 cm do 1,5 cm, ne glede na to, ali so tumorski označevalci negativni, saj je bila dokazana 50- do 60-odstotna verjetnost, da je v preostanku še aktivna bolezen (13). Treba pa je upoštevati navedene dejavnike tveganja. Bolnike s preostankom tumorja, ki je manjši kot 1 cm, in z normalnimi vrednostmi tumorskih označevalcev pa je treba po kemoterapiji redno nadzorovati po uveljavljenih priporočilih.

### Naše izkušnje z RPLA

Po letu 2005, ko so se uveljavile nove smernice zdravljenja, naredimo RPLA le pri bolnikih z NSGCT po kemoterapiji in s preostankom tumorja v retroperitoneju. Držimo se splošno veljavnih priporočil za operacijo. Tehniko operacije smo prilagodili stadiju bolezni in velikosti preostanka tumorja. Enostransko RPLA izvajamo le, če so preostanki tumorja veliki od 1 cm do 2 cm. Če gre za večje tumorje, naredimo enostransko RPLA, vendar na drugi strani le do višine spodnje mezenterične arterije, da ohranimo hipogastrični plexus. Razumljivo je, da se je prvi 2 leti po uveljavitvi novih smernic zmanjšalo število bolnikov, ki smo jim priporočili RPLA, vendar se z daljšim sledenjem bolnikov po kemoterapiji število operacij postopno povečuje. Med letoma 2006 in 2010 (oktober) je bilo operiranih 27 bolnikov; 15 (55,7 %) jih je imelo v preostanku tumorja teratom, 3 (11,1 %) živo rakasto tkivo, pri 9 (33,3 %) pa je bila najdena le nekroza oz. vezivno tkivo (tabela 1). Skupaj smo pri 66,6 % bolnikov našli rakasto tkivo, kar je podobno odstotkom, ki jih navajajo drugi avtorji (13). Vsi preostanki živega rakastega tkiva so bili po CT-izvidu in patološkem pregledu večji kot 2 cm; največji je meril 9 x 6 cm. Nismo pa našli jasne povezave med velikostjo preostanka tumorja v retroperitoneju in prisotnostjo živega rakastega tkiva v njem. Tako smo pri 4 bolnikih našli v preostanku, ki je meril več kot 4 cm v premeru, le nekrozo in vezivno tkivo, pri 2 bolnikih pa v bezgavkah s premerom le 2 cm živo rakasto tkivo. Pri 2 bolnikih je patohistološki izvid pokazal zrel teratom v preostanku retroperitonealnega tumorja, ki pa ga v prvotnem vzorcu tumorja mod kljub ponovnemu histološkemu pregledu tkiva ni bilo možno dokazati. Velik odstotek pozitivnih histoloških izvidov preostankov tumorjev po kemoterapiji v primerjavi z izvidi RPLA pred 5 leti je pokazal, da sta

bila sodoben pristop pri zdravljenju NSGCT in ustrezna izbira bolnikov za RPLA pravilna. To potrjuje tudi dejstvo, da je bil pred leti še pri večini pozitivnih histoloških izvidov po RPLA ugotovljen embrionalni rak, danes pa predvsem teratom, ki je neobčutljiv za kemoterapijo.

**Tabela 1.** Bolniki z RPLA po kemoterapiji in histološkem izvidu. KO za urologijo UKC Ljubljana.

Leto	Št. bolnikov	Teratom	Živo tumorsko tkivo	Nekroza/vezivo
2006	2	1	0	1
2007	2	0	1	1
2008	6	5	0	1
2009	6	3	1	2
2010 (oktober)	11	6	1	4

### Zapleti in pozne posledice RPLA

Večji zapleti po operaciji se pojavijo v 1 % do 5 %, manjši, kot so okužba rane, okužba sečil ali paralitični ileus, pa v 15 %. Med večjimi zapleti se pokažejo predvsem hilusni ascites v 1 % do 3 %, poškodba ledvičnih žil ali sečevoda v 1 % do 3 %, zapora tankega črevesa v 1 % do 3 % in okvara hrbtnjače zaradi poškodbe žil, ki jo prehranjujejo, v manj kot 1 % (18). Glavna težava po RPLA je suha oz. retrogradna ejakulacija, ki se v 90 % pojavi po obojestranski popolni limfadenektomiji. Po enostranski in omejeni RPLA je možno ohraniti ejakulacijo celo v 80 %, če se ohrani hipogastrični pleksus. Pri RPLA z ohranitvijo poganglijskih živcev (nerve-sparing), hipogastričnega pleksusa in mezenteričnega gangliona pa je ejakulacijo možno ohraniti v 90 % do 95 % (19, 20). Ker je pri tej tehniki operacije večja možnost, da se bolezen ponovi, je treba za tak poseg bolnike posebej izbrati in jim razložiti možnosti zdravljenja in tveganja za ponovitev bolezni.

### Sklep

V zadnjih letih sta se pomen in vloga RPLA pri zdravljenju NSGCT zmanjšala, saj je operacija omejena predvsem na ostanke tumorja po kemoterapiji. Zato se je tudi tehnika operacije v zadnjih desetletjih temu prilagodila od obojestranske popolne do enostranske ali enostranske razširjene RPLA preostankov tumorja. Za vsako obliko operacije so postavljeni standardi in dejavniki tveganja, na podlagi katerih se odločamo za poseg. Z novimi spoznanji pri zdravljenju s kemoterapijo in prilagoditvijo tehnike RPLA se je zmanjšalo število zapletov in obolevnost bolnikov ter izboljšala kakovost življenja.

### Literatura

- Albers P, Albrecht W, Algaba F, Bokemeyer C, Cohn-Cedermark G, Fizazi K, Horwich A, Laguna MP. Guidelines on testicular cancer. European Association of Urology 2010.
- Škrbinc B. Germinalni tumorji. Sodobno zdravljenje bolnikov z rakom mod. Onkologija 2009; XII (2): 114–6.
- Scmeller NT, Siegelman SS, Walsh PC. Anatomical considerations in suprahilar lymph node dissection for testicular tumors. Urol Int 1961; 36: 341–5.

- Donohue JP, Zackery JM, Maynard BR, et al. Distribution of nodal metastases in nonseminomatous testis cancer. J Urol 1982; 128: 315–20.
- Narayan P, Lang PH, Fraley EE. Ejaculation and fertility after extended retroperitoneal lymph node dissection for testicular cancer. World J Urol 1982; 127: 685–8.
- Beck SDW, Foster RS, Bihrlé RS, Donohue JP. Is full bilateral retroperitoneal lymph node dissection (RPLND) always necessary for post chemotherapy Tumor? J Urol 2005; 173: 117 (ab. no. 430A).
- Carver BS, Sheinfeld J. Germ cell tumors of the testis. Ann Surg. Oncol 2005; 12: 871–80.
- Lechevallier E, Mottet N, berges R. Penile and testicular cancer: What's new in 2006. Europ Urol Suppl. 2007; 6: 413–22.
- Carver BS, Shayegan B, Motzer RJ, et al. Predicting recurrence following post-chemotherapy lymph node dissection for residual fibrosis or teratoma. J Clin Oncol 2006; 24: 229s (abstract no. 4551).
- Jewett MA, Kong YS, Goldberg SD, et al. Retroperitoneal lymphadenectomy for testis tumor with nerve sparing for ejaculation. J Urol 1988; 139: 1220–4.
- Donohue JP, Foster RS, Rowland RG, Bihrlé R, Jones J, Geier G. Nerve-sparing retroperitoneal lymphadenectomy with preservation of ejaculation. J Urol 1990; 144: 287–92.
- Horwich A, Shipley J, Huddart R. Testicular germ cancer. Lancet 2006; 367: 754–65.
- Albers P, Weissenbach L, Krege S, et al. Prediction of necrosis after chemotherapy of advanced germ cell tumors: results of a prospective trial of the German Testicular cancer Study Group. J Urol 2004; 171: 1835–8.
- Steyerberg EW, Keizer HJ, Fossa SD, et al. Prediction of residual retroperitoneal mass histology after chemotherapy for metastatic nonseminomatous germ cell tumor: multivariate analysis of individual patient data from six study group. J Clin Oncol 1995; 13: 1177–87.
- Debono DJ, Heilman DK, Einhorn LH, Donohue JF. Decision analysis for avoiding postchemotherapy surgery in patients with nonseminomatous testicular cancer and minimal residual tumour masses. J Clin Oncol. 2003; 21: 1455–64.
- De Wit M, Hartman M, Brenner W, et al. [18F]-FDG-PET in germ cell tumors following chemotherapy: results of the german multicenter trial. J Clin Oncol 2006; 24: 222s (abstract no. 4521).
- Jacobsen EN, Foster SR. The role of surgery in the management of recurrent or resistant non-seminomatous germ cell cancer. Europ Urol 2007Suppl; (Vol 5), 4. 163-76.
- Baniel J, Foster RS, Rowland RG, Bihrlé R, Donohue JP. Testis Cancer: Complications of post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection. J Urol 1995; 153: 976–80.
- Baniel J, Foster RS, Rowland RG, et al. Complications of primary retroperitoneal lymphnode dissection. J Urol 1994; 152: 424–7.
- Jewett MA: Nerve-sparing technique for retroperitoneal lymphadenectomy in testis cancer. Urol Clin North Am 1990; 17: 449–56.