Limfodisecția efectuată la pacienți cu cancer penian stadializați clinic TxN3Mo ca parte a tratamentului multimodal

C. Codoiu, B. Hăineală, I. Sinescu
Centrul de Chirurgie Urologică şi Transplant Renal, Institutul Clinic Fundeni

Abstract

Introduction: Due to lack of information, socio-economic status and ignorance, a part of the patients with penile cancer delay the first presentation to the doctor, being diagnosed with massive, fixed, inguinal lymph nodes, sometimes along with suppuration and skin necrosis.

Patients and methods: We have analyzed the cases of 22 patients clinically staged TxN3M0 over an 11 year period. Patients were divided according to the treatment protocol they had followed. Thus 10 patients underwent primary surgery followed by adjuvant chemotherapy and 12 were treated by systemic chemotherapy and, depending on the response, radical surgery to ensure the best oncological result.

Results: The overall survival was 36.36%. In the group that underwent limfodissection and adjuvant chemotherapy the 2-year survival rate was 60%, compared to 16.66% in the group with systemic chemotherapy. There were three deaths caused by chemotherapy. The complication rate fallowing lymph node dissection was decreased down to 25%.

Conclusions: Inguinal lymph node dissection associated with adjuvant chemotherapy significantly increases survival, when compared to neoadjuvant chemotherapy. Current surgical techniques have reduced the rate of complications after inguinal limph node disection. According our center experience, we recommend ILND and adjuvant chemotherapy should be the course of treatment, in patients with penile tumor staged N3Mo, and no medical contraindications for surgery.

Key words: Inguinal lymph node dissection (ILND). Penile tumor. Bulky, fixed inguinal lymph nodes.

Corespondență: Dr. Codoiu Claudiu
Centrul de Chirurgie Urologică, Dializă şi Transplant Renal, Institutul Clinic Fundeni, Bucureşti.
Şoseaua Fundeni, nr.258, sector 2, Bucureşti.
Tel. 0212750500
Email: codoiuclaudiu@gmail.com

Introducere

Carcinomul penian scuamocelular reprezintă un tip de neoplazie rar întâlnită, însă curabilă în cazul diagnosticului precoce şi a aplicării tratamentului corect. Este cunoscut faptul că metastazarea se face pe cale limfatică.

Din cauza lipsei de informare, a ignoranței sau a statutului socio-economic şi intelectual, în anumite cazuri se înregistrează o întârziere a prezentării la medic, astfel încât în momentul diagnosticului o parte din pacienți prezintă adenopatii inghinale unilaterale sau bilaterale fixe. Un alt procent din pacienți, după intervenția chirurgicală primară – reprezentată de excizia tumorii, amputație parțială sau totală de penis -neglijează protocolul de urmărire şi revin, tardiv, cu adenopatii inghinale bilaterale masive, neglijate sau tratate conservator cu antibiotice, în speranța regresiei acestora. (Fig. 1 şi 2) Astfel, din totalul pacienților cu tumoră peniană, un procent de aproximativ 15% sunt stadializați clinic N3.

La această categorie de pacienți, evaluarea clinică pune în evidență mase adenopatice inghinale, uni sau bilaterale, fixate la planurile profunde şi la cele superficiale, uneori supurate sau asociate cu necroză tegumentară.



Fig.1
Adenopatie inghinală supurată

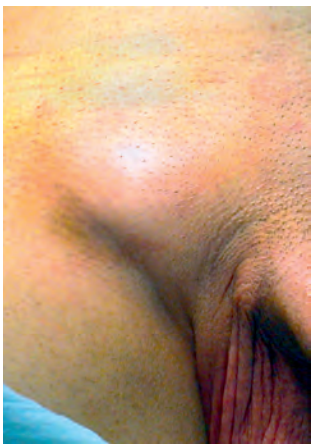


Fig. 2
Adenopatie inghinală, fixată

Examenele imagistice (examen computer tomograf sau rezonanța magnetică), deşi nu prezintă sensibilitate pentru tumorile peniene, pot completa examenul clinic la pacienții la care acesta este dificil (morbidități asociate, chimioterapie sau radioterapie) şi pot pune în evidență prezența adenopatiilor pelvine.

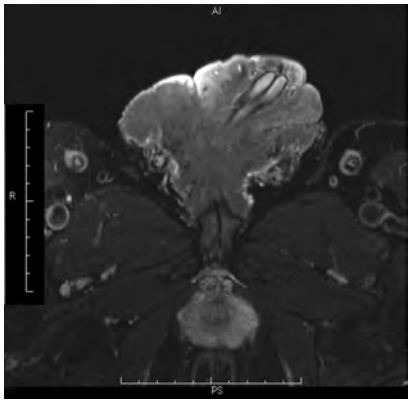


Fig.3
Tumoră peniană – aspect RM

Examinarea CT şi RM fără trasori organici (ce se află încă în stadiul de cercetare) reprezintă modalități de diagnostic cu sensibilitate scăzută, fiind capabile să determine prezența adenopatiilor, în principal, pe considerente legate de dimensiunea ganglionilor limfatici. (Fig 3, 4 şi 5) [1]

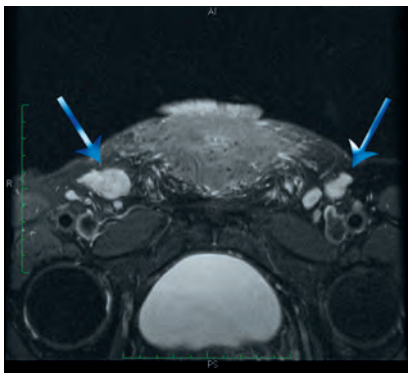


Fig.4
Adenopatii inghinale – aspect RM

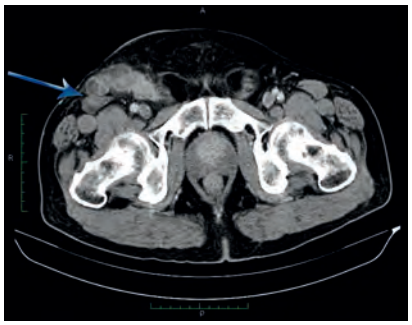


Fig.5
Adenopatii inghinale – aspect CT

Spre deosebire de alte neoplazii, cancerul penian este curabil chiar şi în prezenţa invaziei ganglionare, dar raspunde slab la chimio/radioterapie, ceea ce indică intervenţia chirurgicală ca principală masură terapeutică.

Deşi managementul chirurgical al staţiilor limfoganglionare (inghinale şi pelvine) a fost asociat clasic cu numeroase complicaţii, evoluţia tehnicilor actuale a demonstrat că în cadrul operaţiilor întreprinse de chirurgi cu experienţă în domeniu în clinici cu tradiţie, raportul complicaţiilor a scăzut cu până la 75%.

Se pare că există, la nivel mondial, un anumit grad de reţinere al chirurgilor urologi pentru efectuarea limfodisecţiei din cauza complicaţiilor şi necunoaşterii aprofundate a anatomiei vaselor limfatice, aşa cum reiese din studii ce arată că limfodisecţia este practicată chiar la un nivel mai mic decât ar trebui dacă ar fi urmate ghidurile de specialitate. [2]

În literatura de specialitate, supravieţuirea la 5 ani este de 95% în cazul absenţei extensiei ganglionare, scade la 76% daca există afectare a grupelor inghinale şi ajunge până la 5% în cazul în care invazia limfatică se extinde dincolo de lanţurile pelvine. Factorii de prognostic negativ identificati sunt: afectarea a mai mult de 3 ganglioni inghinali, infiltrarea perinodală inghinală (invazie extracapsulară) şi afectarea ganglionilor pelvini. [3]

Se apreciază că limfodisecţia inghinală poate avea caracter curativ, în absenţa interesării ganglionilor pelvini. [4]

O problemă mai rar întâlnită, o reprezintă pacienţii cu ganglioni limfatici supuraţi, aderenţi la structurile învecinate, în al căror tratament ghidurile actuale recomandă chimioterapia ca primă intenţie terapeutică. Această grupă de pacienţi necesită atât controlul sistemic al bolii cât şi cel local. Controlul local este necesar pentru a preveni complicaţiile determinate de progresia bolii, incluzând eroziune vasculară şi riscul de exsangvinare.

Pacienţii cu adenopatii inghinale bilaterale, cât şi cei cu suspiciune de invazie ganglionară la nivel pelvin, ar trebui sa beneficieze de limfodisecţie inghino-femurală extinsă şi ilio-obturatorie. [5]

Chimioterapia neoadjuvantă poate reduce complicaţiile asociate cu adenopatiile masive, deşi au fost identificaţi puţini agenţi care să aibă efect. [6]

Datele disponibile în literatura de specialitate despre chimioterapie sunt insuficiente, deoarece trialurile se desfăşoară pe loturi mici de pacienţi şi nu pot fi randomizate. Există dovezi ale eficienţei pentru această boală a unui singur agent chimioterapic precum şi a regimului multi-agent (combinaţii de mai multe medicamente). Regimurile monoterapice prezintă rate scăzute de răspuns asociate cu reacţii adverse importante sau cu durată foarte scurtă a efectului. **Bleomicina** (un antibiotic antitumoral, ce acţionează în faza G2 a ciclului celular) determină toxicitate pulmonară marcată; **Cisplatinul** determina toxicitate renală, neuropatii, surditate; **Metotrexatul** (analog structural al metaboliţilor implicaţi în sinteza ADN şi ARN; a cărui acţiune se exercită în faza de sinteză a ciclului celular) are o durată de răspuns în medie de doar 3 luni şi determină hepatocitoliză, mucozită, conjunctivită; **Paclitaxelul** determină neutropenie, creşterea mucozităţii orale şi ameţeli. [7] [8]

Din acest motiv au fost încercate combinaţii de chimioterapice care sa determine rate de răspuns mai bune şi efecte adverse mai puţine. Există studii clinice cu Cisplatin + 5fluorouracil, Bleomicina + Metotrexat + Cisplatin (BMC), sau Vincristină + Bleomicina + Metotrexat (VBM).

Sunt citate şi combinaţii ale chimioterapiei cu radioterapia, însă cel mai bun efect este obţinut în combinaţie cu intervenţia chirurgicală.

Lucrarea de faţă îşi propune să prezinte şi să analizeze rezultatele funcţionale şi oncologice obţinute pe o perioadă de 5 ani, urmărind evoluţia pacienţilor cu diagnostic de cancer penian ce au fost stadializaţi clinic TxN3Mx, cu adenopatii inghinale fixe, supurate, la care s-a practicat limfodisecţie inghino-femurală şi chimioterapie adjuvantă comparativ cu cei cu tratament chimioterapic iniţial (neoadjuvant sau paleativ).

Evaluarea, tratamentul chirugical şi urmărirea pacienţilor a avut loc în cadrul Clinicii de Chirurgie Urologică a Institutului Clinic Fundeni, Bucureşti, ce reprezintă un centru primar în tratamentul acestui tip de neoplazie, beneficiind de o vastă experienţă în domeniu, colaborări cu alte centre urologice şi colaborări interdisciplinare (chirurgie plastică şi reconstructivă, oncologie) în scopul obţinerii rezultatelor optime la această categorie de pacienţi.

Material şi metodă

Din arhivele operatorii, au fost analizate toate cazurile de tumori peniene pe o perioada de 11 ani. Au fost selecţionaţi pacienţii cu tumori peniene ce au dezvoltat adenopatii pelvine sau inghinale fixe la planurile profunde şi superficiale, unele însoţite de supuraţie sau necroză tegumentară.

Pacienţii au fost evaluaţi clinic şi imagistic fără metastaze.

Au fost selectionaţi 22 de pacienţi, ce au fost împărţiţi în două grupe în funcţie de forma de tratament urmată, astfel:

– un prim lot format din 10 pacienţi ce au beneficiat de tratament chirurgical şi chimioterapie adjuvantă.
– un al doilea lot format din 12 pacienţi ce au urmat tratament chimioterapic paleativ (cei consideraţi a nu fi apţi pentru un tratament chirurgical, cu tare fiziologice importante) sau neoadjuvant (conform ghidurilor, în vederea reducerii maselor tumorale şi a reevaluarii în vederea intervenţiei chirurgicale).

Pregătirea preoperatorie a pacientului presupune antibioterapie profilactică, pregătirea colonului şi ciorapi elastici. În timpul intervenţiei chirurgicale se practica o limfodisecţie minuţioasă şi se va avea în vedere managementul flap-ului de piele. După intervenţie, igiena locală, menţinerea membrelor într-o poziţie elevată şi mobilizarea precoce a pacientului sunt menite să reducă rata complicaţiilor.

Sunt descrise multiple tipuri de incizii, cel mai frecvent utilizate sunt incizia paralelă ligamentului inghinal la 1 cm caudal sau, în cazurile ce necesită excizie tegumentară, se defineşte o arie ce circumscrie leziunea, cu laturile paralele cu ligamentul inghinal la 3-4 cm deasupra şi dedesubtul acestuia. (Fig.6)

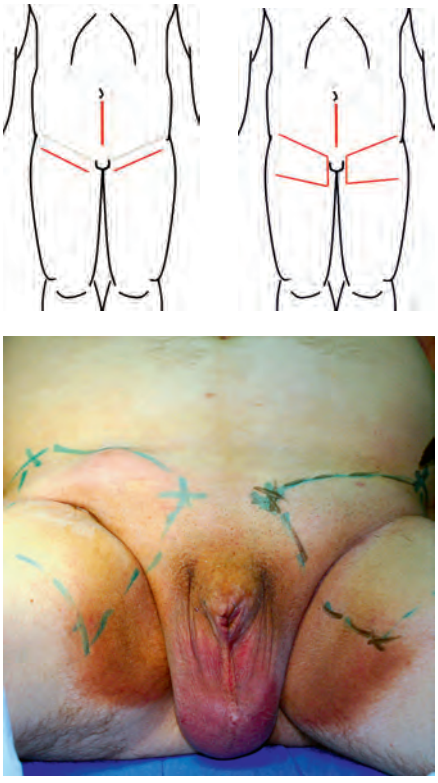


Fig.6 Zonele de incizie

Se acordă o grijă suplimentară în păstrarea planşei grăsoase de deasupra fasciei Camper, deoarece vascularizaţia lamboului cutanat provine în mare masură din această zonă, prevenindu-se astfel necroza tegumentară.

Marginile disecţiei sunt reprezentate de muşchiul lung adductor (spre medial), muşchiul croitor – Sartorius (spre lateral), ligamentul inghinal şi cordonul spermatic (superior) şi vârful triunghiului femural (inferior)

Dimensiunile inciziei sunt influenţate de dimensiunea pacientului şi ale ţesutului adipos, precum şi de adenopatii. Incizia va fi planificată astfel încât să permită rezecarea unei margini libere în jurul adenopatiei tumorale şi simultan excizarea tegumentului cu risc major de devitalizare.

Limfodisecţia este începută dinspre medial prin incizia fasciei lata deasupra muşchiului adductor şi continuă spre lateral până la marginea muşchiului croitor. La vârful triunghiului femural vor fi identificate artera femurală şi vena femurală, iar disecţia va fi continuată superior, de-a lungul vaselor femurale. Vena safenă este secţionată la nivelul joncţiunii safeno-femurale, iar disecţia este continuată superior până ce se realizează continuitatea cu disecţia pelvină la nivelul canalului femural. După ce triunghiul femural este disecat, muşchiul croitor va fi mobilizat din originea sa (spina iliacă antero-superioară) şi va fi transpus sau rotit medial pentru acoperirea vaselor femurale. Originea sa va fi suturată superior la ligamentul inghinal. [9] (Fig. 7)

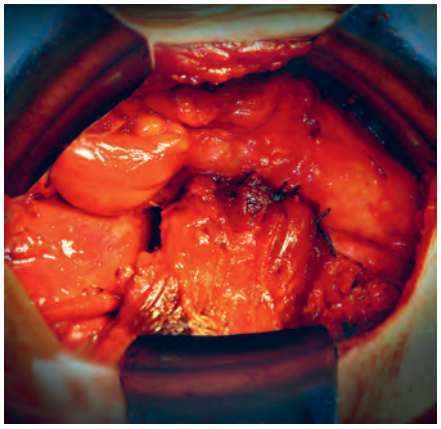


Fig.7 Aspect intraoperator – muşchiul croitor după transpoziţie

În cazul pacienţilor cu adenopatii ulcerate, infiltrative, aderente la planurile profunde şi superficiale, la care se practică excizie lărgită a tegumentului cu o margine de siguranta de 3-4 centimetri, pot să rămână defecte tegumentare ce necesită acoperirea cu lambouri musculo-cutanate. Chirurgul ce practică o astfel de excizie trebuie să fie pregătit pentru controlul sân-

gerărilor, rezecţii agresive a proceselor invazive locale, rezecţii laterale de venă femurală ce pot necesita angioplastie cu patch, sau trombectomii în cazul prezenţei trombozei.

Limfodisecţia pelvină se realizează prin talie hipogastrică. Limitele disecţiei sunt: vasele iliace comune (superior), nervul obturator (posterior), peretele pelvin (lateral) şi vezica urinară (medial).

Limfodisecţia pelvină include ganglionii iliaci comuni distali, iliaci externi, interni şi obturatori.

Deşi similară cu limfodisecţia în cadrul tumorilor vezicale, aceasta este mai extinsă distal pentru a include limfaticele perivasculare retropubiene şi de sub ligamentul inghinal.

Limfodisecţia poate fi facută în acelaşi timp operator, sau la distanţă. Laparoscopia poate reprezenta o variantă viabilă.

Cei cu tratament chirurgical iniţial, au primit ulterior tratament chimioterapic combinat cu Bleomicina + Metotrexat + Cisplatin, 12 cure săptămânale.

Au fost urmărite apoi perioadele până la apariţia recidivei, a metastazelor sau a decesului.

La pacienţii cu chimioterapie iniţială, s-a considerat răspuns la tratament scăderea sau staţionarea în dimensiuni a adenopatiilor. Acest grup a primit tratament medicamentos atât timp cât a fost considerat necesar. Cei ce au obţinut un raspuns favorabil au fost propuşi pentru tratament chirurgical. De asemenea s-a măsurat timpul până la apariţia adenopatiilor sau a decesului.

Rezultate

Lotul general a cuprins 22 de pacienţi cu vârste între 44 şi 81 de ani cu o medie de vârstă de 62,6 ± 11,1

Supravieţuirea la 2 ani, în lotul general a fost de 36,36%, iar supravieţuirea fără recidivă a bolii la 2 ani a fost de 22,72%.

În primul grup, format din 10 pacienţi cu limfodisecţie şi chimioterapie adjuvantă supravieţuirea la 2 ani a fost de 60,0%; la 6 pacienţi au fost identificate recidive după o perioadă medie de 17,13 luni ± 3,91, iar la 5 pacienţi au apărut metastaze după o medie de 18,8 luni ± 2,96.

În cel de-al doilea grup, format din 12 pacienţi cu chimioterapie ca tratament primar, supravieţuirea generală a fost de 16,66%. Răspunsul favorabil la chimioterapie a apărut la 58,33% dintre pacienţi şi a avut o durată medie de 10,45 luni ± 8,99, ceea ce a permis ca 4 pacienţi să beneficieze şi de tratament chirurgical. Perioada medie până la apariţia metastazelor la 11 din cei 12 pacienţi a fost de 8,07 luni ± 6,38. S-au înregistrat 3 decese datorate efectelor secundare ale chimioterapiei, la pacienţi cu comorbidităţi importante asociate statusului neoplazic. (Fig. 8, 9 şi 10)

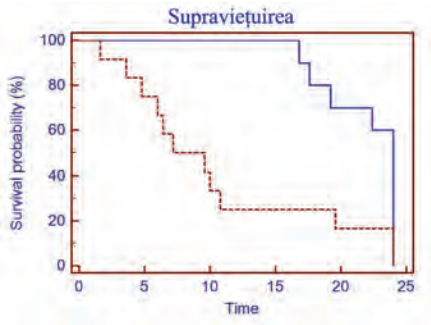


Fig.8 Supravieţuirea (P = 0.0060)

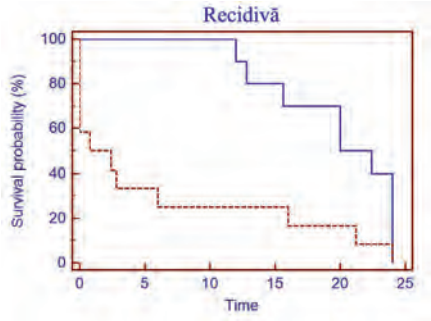


Fig. 9 Evoluţia fără recidivă (P = 0.0070)

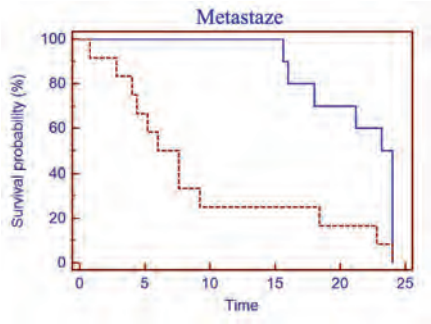


Fig.10 Evoluţia până la apariţia metastazelor (P = 0.0033)

S-a înregistrat 1 caz ce a beneficiat de chimioterapie neoadjuvantă urmată de limfodisecţie ce a fost declarat cancer-free după o perioadă de 24 de luni de urmărire.

La pacienţii cu limfodisecţie pelvină, evaluarea histopatologică a lanţurilor ganglionare pelvine excizate a evidenţiat metastaze în 76% din cazuri.

Complicaţiile tratamentului chirurgical includ necroză tegumentară, edem scrotal, seroame, edemul extremităţilor inferioare, infecţii de plagă, limfocel, tromboflebită şi limforee. Acestea s-au înregistrat la 25% dintre pacienţi.

Timpul de drenaj postoperator a fost de 7 zile (me-

diana). Factorii identificaţi a favoriza prelungirea drenajului au fost: vârsta tânără, numărul crescut de ganglioni rezecaţi si indicele de masă corporeală. (Fig. 11)

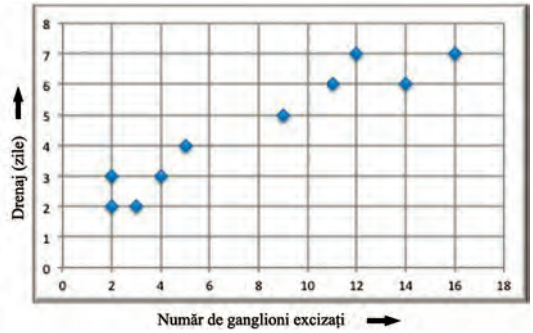


Fig. 11 Timpul de drenaj (zile) în funcţie de numărul de ganglioni rezecaţi.

Concluzii

Cancerul penian este o boala ce afectează, în special, decada a şasea de viaţă, interesând în mare măsură pacienţi cu grade de educaţie şi igienă scăzute.

Adresarea precoce la medic creşte probabilitatea diagnosticării şi tratării bolii într-un stadiu incipient şi creşte şansele de supravieţuire ale pacientului.

Supravieţuirea este redusă în cazul prezenţei adenopatiilor inghinale masive, iar prezenţa acestora denotă de multe ori invazia neoplazică a ganglionilor pelvini.

Tratamentul în acest stadiu este complex şi presupune abordări multimodale.

Chimioterapia poate induce răspuns în cancerul penian metastatic. Aceste răspunsuri au, în general, un caracter parţial şi o durată scurtă. În viitor, tratamentul optim va folosi, cel mai probabil, chimioterapia într-un abord multidisciplinar ce include chirurgie şi posibilitatea radioterapiei externe, pentru a obţine statutul de "disease-free".

Tumorile maligne cu originea la nivel glandular, prepuţial sau penian rămân localizate pe o perioadă îndelungată. Cand apar metastazele, acestea urmează un pattern clar: primii invadaţi sunt ganglionii inghinali şi ulterior cei pelvini.

O istorie naturală favorabilă, permite tratamentul chirurgical al majorităţii pacienţilor cu cancere peniene, incluzând şi pe cei ce prezintă metastaze inghinale.

În experienţa clinicii noastre recomandăm efectuarea limfodisecţiei şi a chimioterapiei adjuvante la pacienţii fără evidenţă clinică de invazie la nivelul ganglionilor pelvini. Datorită efectuării limfodisecţiei de către chirurgi cu experienţă, s-a obţinut reducerea complicaţiilor postoperatorii, pacienţii vindecându-se mai repede şi putând continua tratamentele alternative în vederea obţinerii statutului de cancer-free.

Pacienţii ce au beneficiat de tratament chirurgical iniţial, au necesitat mai puţine cure de chimioterapie şi doze mai scăzute în vederea vindecării, astfel reducând substanţial efectele adverse ale chimioterapicelor.

Referinţe:

[1] Hughes B. et al. *Non-invasive and minimally invasive staging of regional lymph nodes in penile cancer.* World J Urol 27(2): 197–203. (2009)

[2] Thuret R. et al. *A contemporary population-based assessment of the rate of lymph node dissection for penile carcinoma.* Ann Surg Oncol, 18(2):439–446. (2010)

[3] G. Pizzocaro, F. Algaba, E. Solsona, S. Tana, H. Van Der Poel, N. Watkin, S. Horenblas. *Guidelines on Penile Cancer.* European Association of Urology. (2010)

[4] Ravi R. *Correlation between the extent of nodal involvement and survival following groin dissection for carcinoma of the penis.* Br J Urol 72(5 Pt 2):817–819. (1993)

[5] Jonathan E. Heinlen, David D. Buethe, Daniel Joseph Culkin. *Advanced penile cancer.* Published online: 4 August 2011 Springer Science+Business Media, B.V. (2011)

[6] Bermejo C et al. *Neoadjuvant chemotherapy followed by aggressive surgical consolidation for metastatic penile squamous cell carcinoma.* J Urol 177(4):1335–1338. (2007)

[7] Chang A.E., Ganz P.A., Hayes D.F. et al. *Oncology, An Evidence Based Approach.* Springer, New York, 14-40. (2006)

[8] Ahmed T, Sklaroff R, Yagoda A. *Sequential trials of methotrexate, cisplatin and bleomycin for penile cancer.* J. Urol 132(3): 465–468. (1984)

[9] Sinescu I, Glück G. *Tratat de Urologie;* Vol. 4. Ed. Medicală. (2008)

Rezumat

Introducere: Din cauza lipsei de informare, a statutului socio-economic şi a ignoranţei din partea unui procent dintre pacienţii cu cancer penian, în anumite cazuri se înregistrează o întârziere în prezentarea la medic astfel încât în momentul primului diagnostic se identifică adenopatii inghinale masive, fixe la planurile superficiale şi/sau profunde, uneori însoţite de supuraţii şi necroză tegumentară.
Pacienţi şi metodă: Au fost analizate cazurile a 22 de pacienţi stadializaţi clinic TxN3M0, pe o perioada de 11 ani. Pacienţii au fost împărţiţi în funcţie de protocolul terapeutic aplicat. Astfel, 10 pacienţi au beneficiat de intervenţie chirurgicală primară, urmată de chimioterapie adjuvantă, iar 12 au fost supuşi tratamentului chimioterapic sistemic şi, în funcţie de răspuns, tratament chirurgical cu intenţie radicală.
Rezultate: Supravieţuirea generală la 2 ani a fost de 36,36%. În grupul cu limfodisecţie si chimioterapie adjuvantă supravieţuirea a fost de 60% faţă de 16,66 % în grupul cu chimioterapie sistemică. Au existat 3 decese cauzate de chimioterapie. Rata complicaţiilor limfodisecţiei a fost scăzută până la 25%.
Concluzii: Limfodisecţia inghino-femurală asociată cu chimioterapia adjuvantă creşte semnificativ statistic supravieţuirea faţă de chimioterapia neoadjuvantă. Tehnicile chirurgicale actuale au redus rata de complicaţii post limfodisecţie inghinală. În baza experienţei centrului nostru, recomandăm efectuarea ILND şi a chimioterapiei adjuvante la pacienţii cu tumori peniene cu N3Mo, ce nu prezintă contraindicaţii pentru tratamentul chirurgical.

Cuvinte cheie: adenopatii inghinale fixe, supurate. Limfodisecţie inghinală (ILND). Tumoră peniană