

Retroperitoneální lymfadenektomie v léčbě testikulárních nádorů

MUDr. Jaroslav Jarabák¹, MUDr. Zuzana Donátová², doc. MUDr. Roman Zachoval, Ph.D., MBA¹,
doc. MUDr. Tomáš Büchler, Ph.D.², prof. MUDr. Jitka Abrahámová, DrSc.²

¹Urologické oddělení, Thomayerova nemocnice, Praha

²Onkologická klinika 1. LF UK, Thomayerova nemocnice, Praha

V léčbě testikulárních tumorů hraje zásadní roli multimodální přístup, spočívající především v různé kombinaci surveillance, chemo- a radioterapie a retroperitoneální lymfadenektomie. Z důvodu vysoké morbidity a významného pokroku v chemoterapii ztratila v posledních dvou desetiletích retroperitoneální lymfadenektomie svoji původně dominantní roli při léčbě časných stadií nonseminomů. V současné době však díky rozvoji miniinvasivních operačních technik znovu získávají její modifikované a nervy šetřící formy na popularitě. Tyto typy výkonů vykazují u vhodně indikovaných pacientů onkologické výsledky srovnatelné s klasickou retroperitoneální lymfadenektomií při nízkém množství komplikací. Při léčbě pokročilých stadií testikulárních nádorů hraje stále významnou roli technicky často náročná salvage retroperitoneální lymfadenektomie, při které je provedení nervy šetřící techniky značně nejisté.

Klíčová slova: nádory varlat, retroperitoneální lymfadenektomie, ejakulární dysfunkce, nonseminomy.

Retroperitoneal lymphadenectomy in the treatment of testicular tumors

Multimodal treatment strategies in the treatment of testicular tumors may include surveillance, chemo – radiotherapy and/or retroperitoneal lymph node dissection. Retroperitoneal lymph node dissection is associated with a relatively high rate of complications such as ejaculation disorders and, as a consequence, has ceded its dominant role in the therapy of testicular tumors to chemotherapy. However, with the development of novel laparoscopic techniques, modified and nerve-sparing retroperitoneal lymph node dissection is becoming increasingly popular. The long-term tumor control achieved by the procedure in suitable patients is comparable to that in classical retroperitoneal lymph node dissection but the incidence of complications, including ejaculatory dysfunction, is significantly reduced. It is doubtful whether nerve-sparing techniques can be reliably applied for the technically demanding salvage retroperitoneal lymph node dissection procedures which are a key part of treatment of advanced testicular tumors.

Key words: testicular tumors, retroperitoneal lymphadenectomy, ejaculatory dysfunction, nonseminoma.

Úvod

Nádory varlat jsou nejčastějším zhoubným nádorem u mužů ve věku 15–35 let. Představují 1 % všech zhoubných nádorů u mužů a 5 % urologických malignit. V 1–2 % se vyskytují bilaterálně. Predominantním histologickým typem jsou nádory ze zárodečných buněk (germinální tumory, 90–95 %) (1), dělí se na seminomy a nonseminomy. Nonseminomové varianty reprezentují 40–50 % všech nádorů varlat. Maximum incidence pro nonseminomy je ve třetí dekádě života,

pro seminomy ve čtvrté. Testikulární germinální nádory (TGN) jsou onemocnění s výraznou etnickou, geografickou a věkovou distribucí. Příčina tohoto jevu není známa. Z dlouhodobých studií vyplývá, že 90 % všech TGN na světě se nachází u rasy bílé, 6,6 % se vyskytuje u rasy černé a 3,4 % připadá na ostatní rasové skupiny (2).

V posledních letech jejich incidence ve vyspělých zemích stoupá jak v číslech absolutních, tak relativních. Za rok 2011 byla incidence nádorů varlat v České republice 9,1/100 tisíc mužů

(467 osob) a mortalita 0,7/100 tisíc mužů (35 osob) (3). Přes rostoucí incidenci se jejich mortalita ve vyspělých zemích snižuje. Je to dáno zkvalitněním diagnostických metod, účinnou kombinací chemo- a radioterapie a zavedením modifikovaných chirurgických postupů v jejich léčbě. Proto představují v dospělém věku muže skupinu nejlépe léčitelných solidních nádorů.

Podle výsledků histologie, stadia onemocnění a podle rizikových faktorů (přítomnosti vaskulární invaze – krevní i lymfatické, přítomnosti embryo-

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Jaroslav Jarabák, jaroslav.jarabak@ftn.cz

Urologické oddělení, Thomayerova nemocnice, Vídeňská 800, 140 59 Praha 4 – Krč

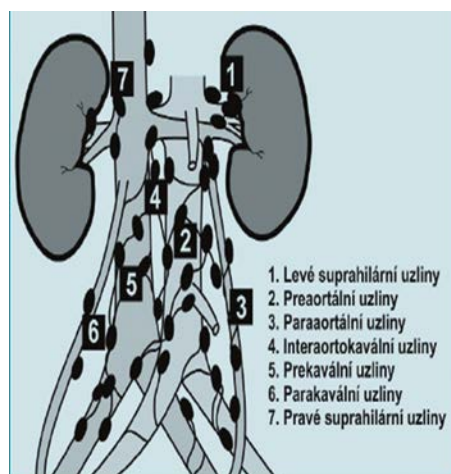
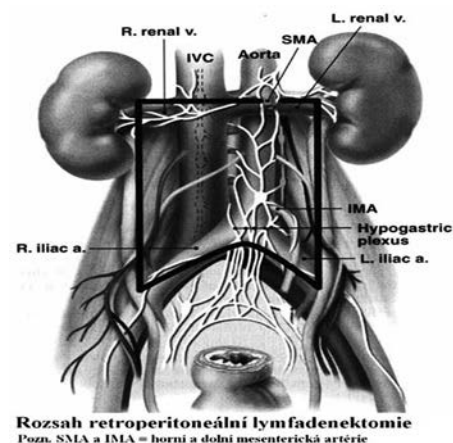
Cit. zkr: Urol. praxi 2018; 19(1): 16–19

Článek přijat redakcí: 14. 9. 2017

Článek přijat k publikaci: 12. 11. 2017

Tab. 1. Typy retroperitoneálních lymfadenektomií

	Rozsah RPLND	Časování RPLND	Přístup	Vztah k nervovým pletením
RPLND	Klasická bilaterální Unilaterální (modifikovaná, selektivní)	Primární Sekundární (salvage)	Otevřená Laparoskopická, robotická	Nervy nešetřící Nervy šetřící

Obr. 1. Schematické rozdělení nodi lymphatici lumbales (převzato z 18)**Obr. 2.** Rozsah bilaterální RPLND (převzato z 19)

nální komponenty a rozsahu primárního nádoru) se po radikální orchiektomii v léčbě nádorů varlat používá taktika zvýšeného dohledu (surveillance), radioterapie, systémová chemoterapie nebo retroperitoneální lymfadenektomie. Optimální léčebná modalita je doporučována na základě výše rizika relapsu onemocnění (risk adapted treatment).

Retroperitoneální lymfadenektomie

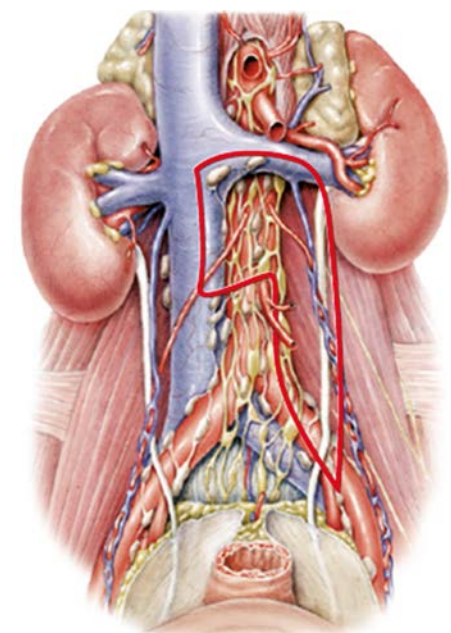
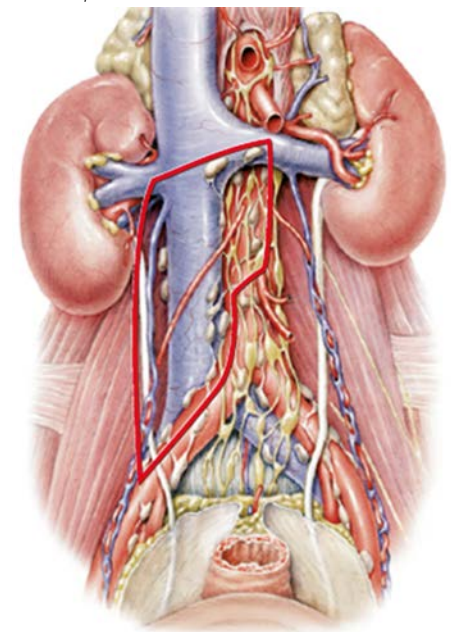
TGN se šíří lymfatickými uzlinami, s výjimkou choriokarcinomu a nádoru ze žloutkového vaku, u kterého je častější a obvyklejší vaskulární diseminace. Primární lymfatickou drenáž varlete je oblast jeho embryonálního původu, kterou představují retroperitoneální lymfatické uzliny v okolí velkých cév (4). Lymfatické cévy z levého varlete ústí do levostranných para- a preaortálních uzlin, z pravého varlete do para- a prekaválních a interaortokaválních lymfatických uzlin

(5), obrázek 1. Šíření nádoru může pokračovat přes ductus thoracicus až do supraklavikulárních uzlin. Při nádorovém postižení nadvarlete nebo semenného provazce se mohou metastázy objevit v pánevních či tříselných uzlinách.

Před koncem 19. století byla radikální orchiektomie jedinou chirurgickou modalitou v léčbě TGN s 20% úspěšností léčby. Ranné pokusy o provedení retroperitoneální lymfadenektomie (retroperitoneal lymph node dissection – RPLND) byly vysoce rizikové. V padesátých letech 20. století už RPLND představovala běžnou součást terapie TGN (6). Od devadesátých let minulého století přibyla laparoskopická varianta výkonu, v posledních letech ještě roboticky asistovaný zákrok, typy RPLND viz tabulka 1.

Na základě anatomických znalostí lymfatické drenáže varlat byly definovány oblasti lymfatické tkáně odstraňované při primární RPLND. Základní templát zahrnuje odstranění lymfatické tkáně bilaterálně z oblasti kaudálně od renálního hilu až k bifurkaci ilických cév, laterální ohraničení představují močovody (obrázek 2). Rozsah zákroku zajišťuje maximální radikalitu, tím snižuje potřebu následné chemoterapie. Je ovšem zatížen vysokým rizikem ztráty integrity ejakulace v důsledku možného poškození sympatických nervových vláken, zejména v oblasti hypogastrického plexu. Ke snížení rizika této komplikace byly následně vypracovány dva alternativní postupy. Prvním je provedení bilaterálního, nervy šetřícího zákroku, druhým je modifikace původního templátu lymfadenektomie s vynecháním kontralaterálních lymfatických uzlin pod úroveň dolní mesenterické arterie (obrázky 3, 4). Modifikované templáty ale mohou být zatíženy 2–23% rizikem ponechání patologické tkáně (7).

Salvage (sekundární, postchemoterapeutická) RPLND je zaměřená na odstranění reziduální vitální nádorové masy po proběhlé chemoterapii a její rozsah je závislý na rozsahu reziduálního onemocnění. Bývá technicky náročnější vzhledem k výrazné fibróze retroperitonea po proběhlé chemoterapii (8), v jejímž důsledku reziduální nádorové masy intimně inou na velké cévy a nervové struktury retroperitonea. Tato skutečnost zhoršuje provedení nervy šetřící disekce u salvage RPLND. Laparoskopická RPLND, dříve spíše stagingový výkon, je v současné době alternativou

Obr. 4. Rozsah modifikované levostranné RPLND (převzato z 20)**Obr. 3.** Rozsah modifikované pravostranné RPLND (převzato z 20)

otevřeného zákroku snižující krevní ztráty, dobu hospitalizace a kosmetický efekt operace. Jedná se o náročný výkon, hlavně s rizikem cévního poranění a možností konverze na otevřený výkon, vyžadující zkušeného operátora. K jednoznačnému potvrzení jejího přínosu, zejména onkologického, však bude potřeba další evaluace (9).

Dobře provedená RPLND má u pacientů s nádory varlat ve vhodné indikaci prokazatelně po-

Tab. 2. TNM klasifikace nádorů varlete

pT – primární nádor
■ pTx nádor nelze posoudit (nebyla provedena OE)
■ pT0 nejsou známy primárního nádoru
■ pTis intratubulární nádor
■ pT1 nádor ohraničený na varle a nadvarle, bez vaskulární/lymfatické invaze, může prorůst do tunica albuginea
■ pT2 nádor ohraničený na varle a nadvarle, s vaskulární/lymfatickou invazí prorůstající skrze tunica albuginea do tunica vaginalis
■ pT3 nádor prorůstá do sem. provazce
■ pT4 nádor prorůstá do skrota
pN – regionální mizní uzliny
■ pNX uzliny nelze posoudit
■ pN0 bez metastáz v regionálních mizních uzlinách
■ pN1 metastázy do velikosti 2 cm včetně, maximálně 5 postižených uzlin
■ pN2 metastázy velikosti 2–5 cm, nebo více než 5 postižených uzlin, nebo extranodální růst
■ pN3 metastázy větší než 5 cm v největším rozměru
pM – vzdálené metastázy (odpovídá kategorii M)
■ MX vyšetření vzdálených metastáz nebylo provedeno
■ M0 nejsou přítomny
■ M1a neregionální lymfatické uzliny nebo plicní metastázy
■ M1b viscerální metastázy kromě plic
S – sérové markery
■ SX vyšetření markerů nebylo provedeno
■ S0 hodnoty v mezích normy
■ S1 LDH < 1,5x zvýšená horní mez fyziologické hodnoty, hCG < 5 000 IU/l AFP < 1 000 ng/ml
■ S2 LDH 1,5–10x zvýšené proti fyziologické hodnotě, hCG 5 000–50 000 IU/l AFP 1,0–10,0 ng/ml
■ S3 LDH > 10x zvýšené proti fyziologické hodnotě, hCG > 50 000 IU/l AFP > 10 000 ng/ml

zitivní onkologický význam. Je nejefektivnějším doplněním stagingu, u pacientů s nízkým stadiem onemocnění má kurabilní efekt a do budoucna eliminuje retroperitoneum jako místo možné recidivy. Operační technika klasické otevřené RPLND má však bohužel vysoké procento komplikací (krevní ztráty při preparaci v oblasti velkých cév, ejakulární dysfunkce, infekce operační rány, střevní komplikace, chylózní ascites, lymfokéla, déletrvající pooperační bolesti v operační ráně, delší dobu trvající rekonvalescence, hernie apod.). Se zdokonalováním operačních postupů RPLND se snížila míra per- a pooperačních komplikací. Z časných a závažnějších pooperačních komplikací jmenujme vznik chylózního ascitu, obstrukčního ileu či akutní renální selhání, mezi méně závažné patří ranní infekce, paralytický ileus. Jednou z hlavních dlouhodobých komplikací výkonu je ejakulární dysfunkce. V důsledku poškození retroperitoneální sympatické inervace může dojít buďto k suché ejakulaci v důsledku ztráty emise a/nebo k retrográdní ejakulaci. Modifikovaná RPLND, popsaná poprvé Fossem et al. (14), a nervy šetřící postupy

Tab. 3. Rozdělení nádorů varlete do stadií

Stadium O	pTis	NO	MO	SO
Stadium I	pT1-4	NO	MO	SX
Stadium IA	pT1	NO	MO	SO
Stadium IB	pT2-4	NO	MO	SO
Stadium IS	jakékoli pT/TX	NO	MO	S1–3
Stadium II	jakékoli pT/TX	N1–3	MO	SX
Stadium IIA	jakékoli pT/TX	N1	MO	S0–1
Stadium IIB	jakékoli pT/TX	N2	MO	S0–1
Stadium IIC	jakékoli pT/TX	N3	MO	S0–1
Stadium III	jakékoli pT/TX	jakékoli N	M1	SX
Stadium IIIA	jakékoli pT/TX	jakékoli N	M1a	S0–1
Stadium IIIB	jakékoli pT/TX jakékoli pT/TX	N1–3 jakékoli N	MO M1a	S2 S2
Stadium IIIC	jakékoli pT/TX jakékoli pT/TX jakékoli pT/TX	N1–3 jakékoli N jakékoli N	MO M1a M1a	S3 S3 jakékoli S

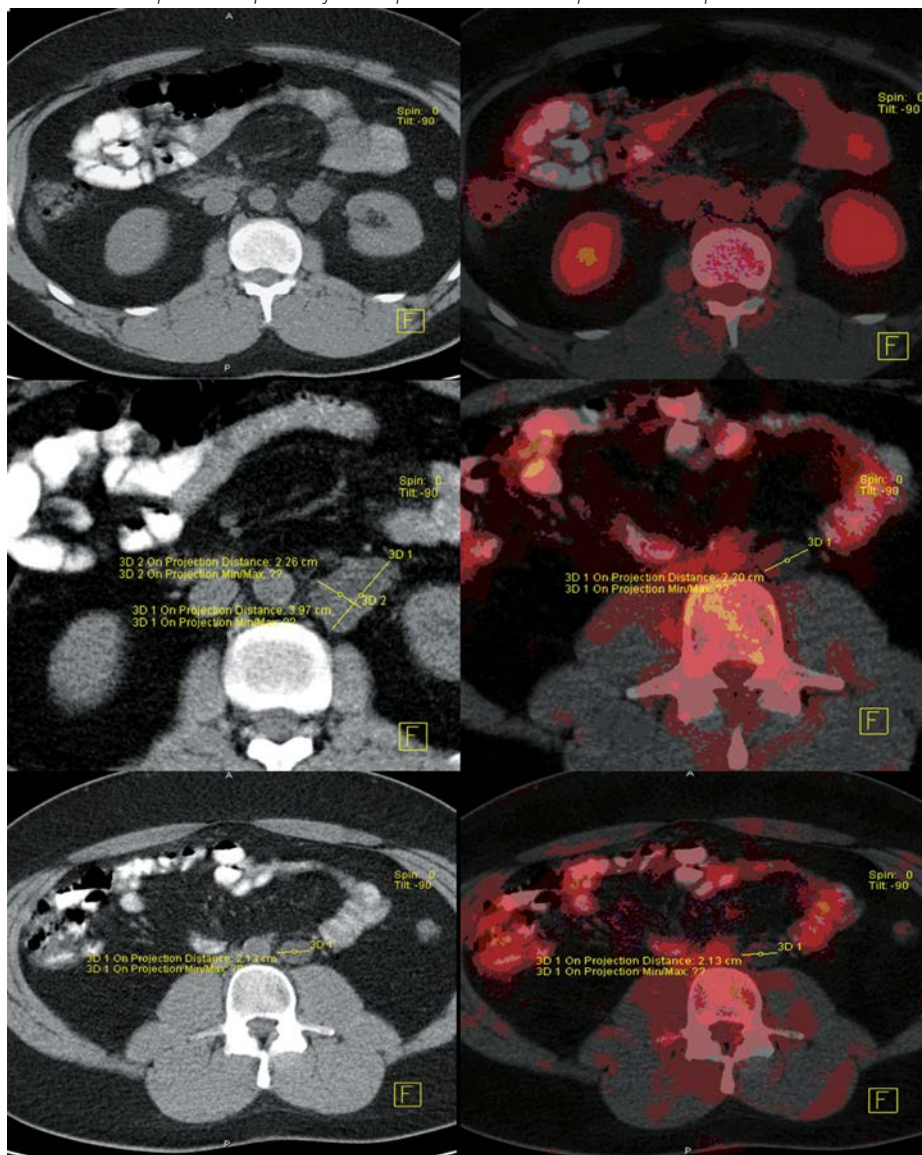
navržené Jewettem et al. (15), později zdokonalené Donohuem et al. (16) představily směr vedoucí k redukcí morbidit lymfadenektomie u pacientů s TGN. Z analýzy reprezentativních souborů pacientů stran zachování ejakulární funkce po primární RPLND vyplývá jednoznačná výhoda modifikované a nervy šetřící techniky u vhodně indikovaných skupin pacientů bez ohrožení onkologických výsledků léčby. Ejakulární funkce zůstaly zachovány u 77–100% pacientů po této technice RPLND. Jako nejefektivnější se v tomto směru v současné době jeví laparoskopické modifikace operačních výkonů. Plně zachování ejakulárních funkcí u všech pacientů po primární laparoskopické lymfadenektomii prezentoval Janetscheck et al. (17) již v r. 1996.

RPLND ve vztahu ke stadiu onemocnění TGN

Pro strategii léčby pacientů s TGN je rozhodující stanovit stadium onemocnění. V praxi se nejčastěji užívá TNM klasifikace (tabulky 2, 3). RPLND se uplatňuje především v léčbě nonseminomových variant TGN (kromě choriokarcinomu a nádoru ze žlutkového vaku je častější vaskulární diseminace).

U pacientů s I. stadiem se klasická léčba po radikální orchiektomii až do r. 1980 spojovala s kompletní (klasická, radikální) bilaterální RPLND, která je zatížena vysokou morbiditou, ejakulární dysfunkce se vyskytuje u více než 75% pacientů (10). Od 80. let minulého století byly do praxe uváděny nové operační techniky RPLND – modifikovaná (rozsah výkonu je redukován pouze na stranu tumoru varlete a do určitých mezí zasahuje i do oblasti velkých cév) (obrázky 3, 4) (11), nervy šetřící (se snahou ušetřit sympatická thorakolumbální ganglia a pleteně) a salvage lymfadenektomie (cílené odstranění tumorózní masy perzistující po aplikaci chemoterapie).

Modifikovaná a nervy šetřící lymfadenektomie vykazovaly ve srovnávacích studiích stejné onkologické výsledky jako kompletní bilaterální RPLND, ale se zachováním ejakulárních funkcí u 62–88% pacientů (12). Perioperační morbidita RPLND však stále zůstávala vysoká, a proto se po zavedení vysoce účinných chemoterapeutických režimů na bázi platiny v 80. letech začala na většině pracovišť používat adjuvantní chemoterapeutická léčba, která RPLND z její pozice téměř vytlačila. Avšak i tento způsob léčby má řadu známých komplikací a rizik. Při podání adjuvantní standardní chemoterapie – kombinace BEP (bleomycin, etoposid, cisplatina) obvykle porozujeme kožní toxicitu (alopecie), hematologickou toxicitu (leukopenie, trombocytopenie), gastrointestinální toxicitu (anorexie, dysgeusie, nauzea, zvracení). Může dojít k rozvoji přechodné neurotoxicity (neuropathie, tinnitus) plicní toxicity a v neposlední řadě je nutná přísná monitorace renálních funkcí pro možnou nefrotoxicitu podávané cisplatiny. Ve stadiu I jsou navíc metastázy v retroperitoneálních uzlinách přítomny přibližně jen u 30% pacientů, a proto při paušálně podávané chemoterapii všem pacientům dochází až u 70% pacientů k „overtreatment“. V I. stadiu onemocnění se proto doporučuje kombinace zvýšeného dohledu u nízkorizikových pacientů a adjuvantní chemoterapie pacientů s vyšším onkologickým rizikem. Při léčbě přizpůsobené riziku a stratifikaci onkologické rizikovosti pacienta může být podíl „overtreatment“ adjuvantní chemoterapie nižší než 50%. I tak však u významné skupiny pacientů dochází k „overtreatment“, a proto se v poslední době na řadě významných světových pracovišť začala znovu uplatňovat strategie provádění RPLND, a to v laparoskopické modifikaci, která výrazně snižuje výskyt některých perioperačních komplikací a po-

Obr. 5. PET/CT pacienta s perzistující retroperitoneální masou po chemoterapii

operačního dyskomfortu pacienta. Dle doporučených postupů Evropské urologické společnosti (EAU) je primární RPLND indikována u pacientů s nonseminomem klinického stadia I, kteří nemohou, nebo si nepřejí podstoupit chemoterapii.

U pacientů se stadiem IIA a IIB se na evropských pracovištích preferuje strategie primární chemoterapie a RPLND je indikována v případech nekompletní remise (salvage lymfadenektomie). Nejčastějším zobrazovacím vyšetřením k posou-

zení viability přetrvávajícího tumoru v oblasti retroperitonea je v současné době PET/CT vyšetření (obrázek 5). K provedení primární RPLND v těchto stadiích se kloní spíše pracoviště v USA.

Ve stadiu IIC a III je salvage RPLND indikována až po vyčerpání možností chemoterapie v případech perzistence viabilní tumorózní masy v retroperitoneu.

V případě seminomů je indikována salvage RPLND pouze při nálezu viabilního tumoru po PET/CT 6–8 týdnů po chemoterapii (13). Při radikálním odstranění reziduálního tumoru v retroperitoneu je pravděpodobnost dlouhodobého přežití pacienta 95 % (13).

Závěr

V léčbě TGN hraje zásadní roli multimodální přístup, spočívající především v různé kombinaci surveillance, chemo- a radioterapie a RPLND. Z důvodu vysoké morbididy, včetně negativního vlivu na ejakulační funkce a významného pokroku v chemoterapii ztratila v posledních dvou desetiletích RPLND svoji původně dominantní roli při léčbě časných stadií nonseminomů. V současné době však díky rozvoji miniinvasivních technik znovu získává její modifikovaná a nervy šetřící forma na popularitě. Tyto typy výkonů vykazují u vhodně indikovaných pacientů onkologické výsledky srovnatelné s klasickou retroperitoneální lymfadenektomií při nízkém množství komplikací, včetně ejakulační dysfunkce. Při léčbě pokročilých stadií NSGCT hraje stále významnou roli technicky často náročná salvage lymfadenektomie, při které je provedení nervy šetřící techniky značně nejisté.

Autor prohlašuje, že zpracování článku nebylo podpořeno žádnou společností.

LITERATURA

1. La Vecchia C, Bosetti C, Lucchini F, et al. Cancer mortality in Europe, 2000–2004, and an overview of trends since 1975. *Ann Oncol* 2010; 21(6): 1323–1360. Dostupné z [www: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19948741](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19948741).
2. Abrahámová J. Nádory varlat. Postgraduální medicína 2003. Dostupné z [www: http://zdravi.euro.cz/clanek/postgraduální-medicína/nádory-varlat-156493](http://zdravi.euro.cz/clanek/postgraduální-medicína/nádory-varlat-156493).
3. ÚZIS ČR, Aktuální informace č. 25/2014: 8.
4. Skinner DG, Leadbetter WF. The surgical management of the testis tumors. *J Urol* 1971; 106: 84–93.
5. Weinstein M. Lymphatic drainage of the testis. *Atlas urol Clin North Am* 1999; 7: 1–7.
6. Wein AJ, Kavoussi LR, et al. Campbell-Walsh Urology 10th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2012: 871–892.
7. Large MC, Sheinfeld J, Eggener SE. Retroperitoneal lymph node dissection: reassessment of modified templates. *BJU International* 2009; 104(9b): 1369–1375.

8. Klein EA. Open technique for nerve-sparing retroperitoneal lymphadenectomy. *Urology* 2000; 55: 132–135.
9. Guzzo TJ, Allaf ME. Laparoscopic retroperitoneal lymph node dissection for stage I and II nonseminomatous germ-cell tumors. *Therapeutic Advances in Urology* 2009; 1(2): 107–114.
10. Pizzocaro G. Retroperitoneal lymphadenectomy in clinical stage I nonseminomatous germinal testis cancer. *Eur J Surg Oncol* 1986; 12: 25–28.
11. Foster RS. Modified retroperitoneal lymphadenectomy. *BJU Int* 2004; 94: 941–955.
12. Arruda HO, Paula AAP, Suarez R, et al. Can selective retroperitoneal lymphadenectomy be better than unilateral retroperitoneal lymphadenectomy? *Inter Braz J Urol* 2003; 29: 412–417.
13. Heidenreich A, Pfister D. Retroperitoneal lymphadenectomy and resection for testicular cancer: an update on best practice. *Therapeutic Advances in Urology* 2012; 4(4): 187–205.
14. Fossa SD, Klepp O, Ous S, et al. Unilateral retroperitone-

- al lymph node dissection in patients with nonseminomatous testicular tumor in clinical stage I. *Eur Urol* 1984; 10: 17–23.
15. Jewett MA, Kang Y, Goldberg SD, et al. Retroperitoneal lymphadenectomy for testis tumor with nerve sparing for ejaculation. *J Urol* 1988; 139: 1220–1224.
16. Donohue JP, Foster RS, Rowland RG, et al. Nerve-sparing retroperitoneal lymphadenectomy with preservation of ejaculation. *J Urol* 1993; 144: 287–292.
17. Janetschek G, Hobish A, Hotl L, et al. Retroperitoneal lymphadenectomy for clinical stage I nonseminomatous testicular tumor: laparoscopy versus open surgery and impact of learning curve. *J Urol* 1996; 156(1): 89–93.
18. Páček L. Lymfatická drenáž varlete. *Urol List* 2006; 4(3): 5–7.
19. Nádory varlat [online]. Dostupné z: <http://www.testis.cz/klinika-lecba.html>.
20. Richard S. Foster. Modified retroperitoneal lymphadenectomy. *BJU International* 2004; 94: 941–955.