



# Ca Πέους – Κλινικά αρνητικοί επιχώριοι λεμφαδένες στη διάγνωση.

## Παρακολούθηση vs πρώιμης λεμφαδενεκτομής

**Μιχάλης Δ. Κόπτης MD, FEBU**

Χειρουργός Ουρολόγος

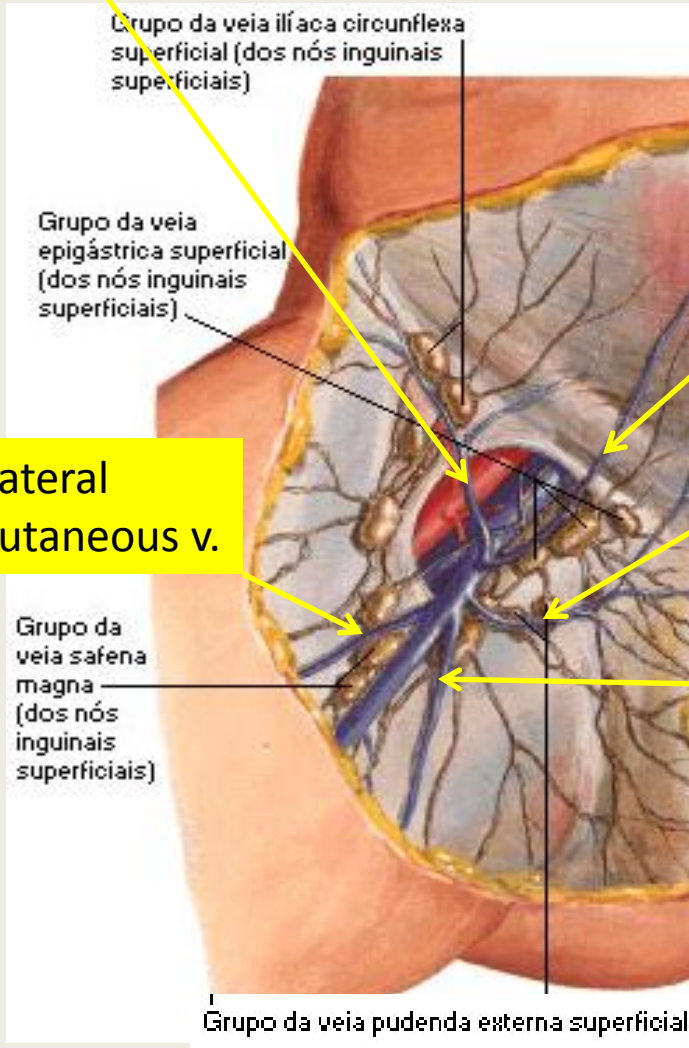
Υποψ. Διδάκτορας Α.Π.Θ.

Επιστημονικός Συνεργάτης Α' Ουρολογικής Κλινικής Α.Π.Θ.

Νοσοκομείο «Γ. Γεννηματάς» Θεσ/νίκης

# Ανατομία βουβωνικών ΛΜΔ

Superficial circumflex iliac v.

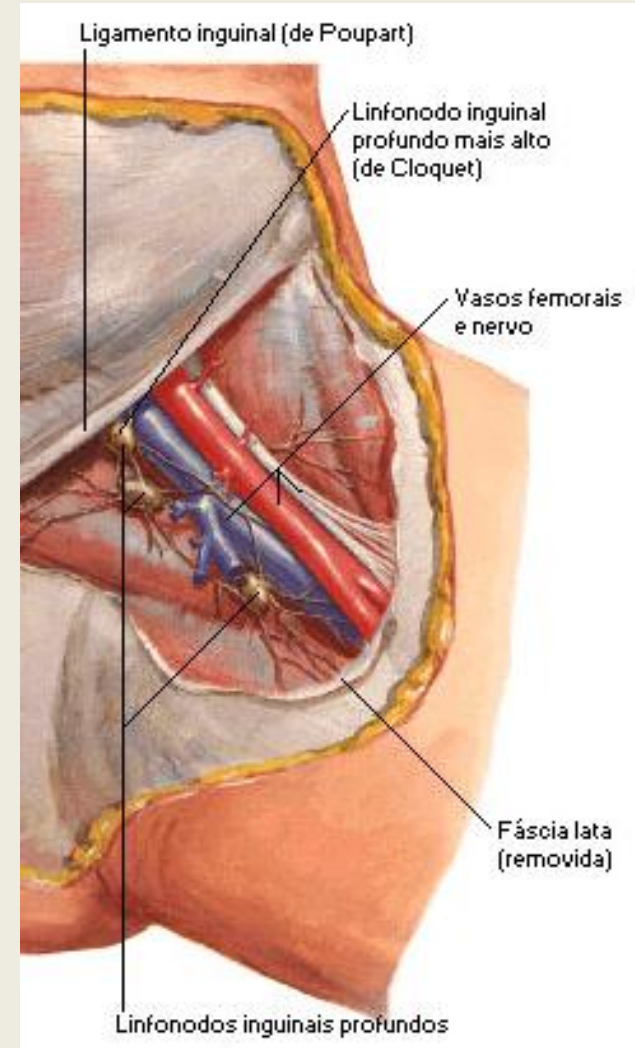


Lateral cutaneous v.

Superficial epigastric v.

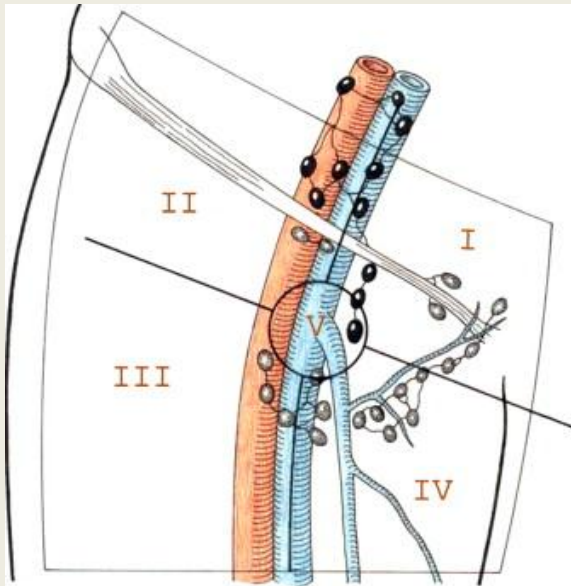
Superficial external pudendal

Medial cutaneous v.



# Τοπογραφία βουβωνικών ΛΜΔ

## Daseler zones



- I Superomedial nodes
- II Superolateral nodes
- III Inferolateral nodes
- IV Inferomedial nodes
- V Central nodes

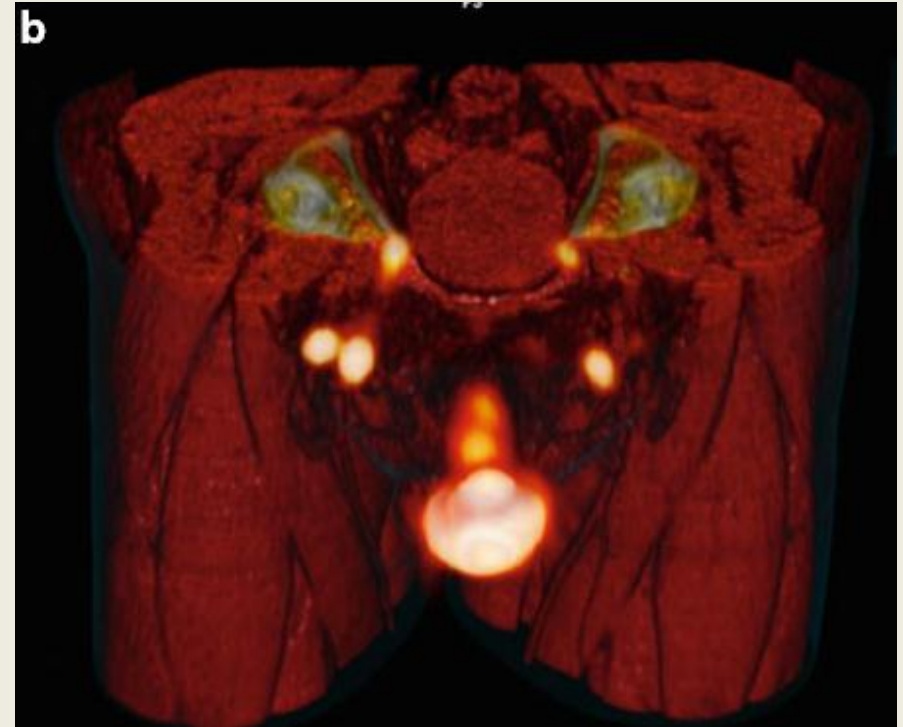
# Τι ορίζουμε ως «κλινικά» αρνητικούς επιχώριους λεμφαδένες

- Μη ψηλαφητοί ΛΜΔ
- Αρνητικός απεικονιστικός έλεγχος
  - U/S (-)
  - CT (-)
  - MRI (-)
  - <sup>18</sup>F<sup>18</sup>FDG-positron emission tomography (PET)/CT imaging  
(δεν αποκαλύπτει λεμφαδενικές μεταστάσεις < 10 mm)

# CT/PET scan



**Sensitivity 80%**



**Specificity 92-100%**

*Horenblas et al, Textbook for Penile Cancer 2012*  
*Leijte et al, BJU Int 2009*

Inguinal lymph nodes	
Physical examination of both groins, recording number, laterality and characteristics of inguinal nodes	C
<ul style="list-style-type: none"><li>• If nodes are not palpable, <u>invasive lymph node staging in high-risk patients.</u></li><li>• If nodes are palpable, a pelvic CT may be indicated, PET/CT is an option.</li></ul>	

Οι διαθέσιμες απεικονιστικές εξετάσεις δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως μέσο σταδιοποίησης σε ασθενείς με κλινικά αρνητικούς επιχώριους λεμφαδένες.

Εξαίρεση αποτελούν οι παχύσαρκοι ασθενείς

# Τι νεότερο στις απεικονιστικές μεθόδους;

## MR imaging with lymphotropic nanoparticles (LN-MRI)

- MRI προ χορήγησης
- Χορήγηση i.v. ferrumoxtran-10
- Νέα MRI 24h αργότερα

**Ευαισθησία 100% - Ειδικότητα 97%**

Η τεχνική είναι σε πειραματικό στάδιο

Ferrumoxtran -10 is not FDA approved (not yet commercially available)

*Tabatabaei, McDougal et al, J Urol 2005*  
*Thoeny, Triantafyllou et al, Eur Urol 2009*

# Βουβωνικοί λεμφαδένες

- Διογκωμένοι και ψηλαφητοί  
(+ παρουσία ελκών)  
(Μεταστατικοί ή φλεγμονώδεις ή και τα δύο)
- Μη ψηλαφητοί  
(25% παρουσία μικρομεταστάσεων)





# EAU Guidelines 2011

## 8.2.3 *Management of patients with palpable inguinal nodes*

Ultrasound-guided FNAB provides an excellent, rapid, and easy way to detect metastatic nodal involvement (27) (LE: 3). In suspected cases with tumour-negative findings, various strategies can be followed:

- (1) antibiotics are given;
- (2) FNAB is repeated;
- (3) suspected nodes are surgically removed;
- (4) inguinal LAD is performed. Dynamic sentinel node biopsy is not reliable in patients with palpable suspected nodes and should not be used (28) (LE: 3); DSNB can be used for the clinically uninvolved side and LAD is performed at the tumour-positive sites. Inguinal LAD has been shown to have significant morbidity and it is to be limited to positive sides.

# EAU Guidelines 2014

## 8.2.2 *Management of patients with palpable inguinal nodes (cN1/cN2)*

With uni- or bilateral palpable inguinal lymph nodes (cN1/cN2), the likelihood is very high that metastatic lymph node disease is present. Therefore, the old clinical advice that antibiotic treatment should be given for several weeks because such lymph node enlargement might be related to infection no longer holds true. Instead, no time should be wasted with such unnecessary delays and appropriate oncological diagnosis and treatment should be undertaken before further metastatic spread occurs. In clinically doubtful cases, ultrasound-guided fine needle aspiration cytology can be an option (21).

With palpably enlarged inguinal lymph nodes, additional staging investigations are not useful. Imaging by ultrasound, CT or MRI do not provide additional information about the inguinal lymph nodes except in very obese patients. However, CT or MRI can provide information about the pelvic nodal status. 18F-FDG-PET/CT can identify additional metastases in lymph-node positive patients (22). Dynamic sentinel node biopsy is not reliable in patients with palpably enlarged and suspicious inguinal lymph nodes and should not be used (23) (LE: 3).

**T - Primary tumour**

TX	Primary tumour cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumour
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
Ta	Non-invasive verrucous carcinoma, not associated with destructive invasion
T1	Tumour invades subepithelial connective tissue
T1a	Tumour invades subepithelial connective tissue without lymphovascular invasion and is not poorly differentiated or undifferentiated (T1G1-2)
T1b	Tumour invades subepithelial connective tissue without with lymphovascular invasion or is poorly differentiated or undifferentiated (T1G3-4)
T2 *	Tumour invades corpus spongiosum/corpora cavernosa
T3	Tumour invades urethra
T4	Tumour invades other adjacent structures

**N - Regional lymph nodes**

NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No palpable or visibly enlarged inguinal lymph node
N1	Palpable mobile unilateral inguinal lymph node
N2	Palpable mobile multiple or bilateral inguinal lymph nodes
N3	Fixed inguinal nodal mass or pelvic lymphadenopathy, unilateral or bilateral

**M - Distant metastasis**

M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis

# Ποιές οι συστάσεις σε κλινικά αρνητικούς (φυσιολογικούς) λεμφαδένες

- Μη επεμβατικές μέθοδοι

- Παρακολούθηση
- **Νομογράμματα**

*Ficarra et al, J Urol 2006*

- **Ελάχιστα επεμβατικές (minimal invasive)**

- Δυναμική βιοψία του φρουρού λεμφαδένα (Dynamic Sentinel lymph Node Biopsy – DSNB)
- Τροποποιημένη λεμφαδενεκτομή (Modified Inguinal Lymphadenectomy – mILND)
- **FNA (Fine Needle Aspiration)**  
(χαμηλή ευαισθησία / 20-30% false negative)

*Horenblas 1991, Scappini 1986*

- **Επεμβατικές (major operation)**

- Πρώιμος αμφοτερόπλευρος λεμφαδενικός καθαρισμός (early Inguinal Lymph Node Dissection – early ILND)

*EAU Guidelines 2014*

# Αδιαμφισβήτητες γνώσεις

Η πρόγνωση των ασθενών εξαρτάται από:

- Παρουσία ή μη
    - Απομακρυσμένων μεταστάσεων
    - Επιχώριων λεμφαδένων
    - Λεμφαδενικών μικρομεταστάσεων
  - Βάθος διήθηση του όγκου
  - Βαθμό διαφοροποίησης
    - G1 (29%)
    - G2 (46%)
    - G3 (82%)
- } Κίνδυνο ΛΜΔ μετάστασης

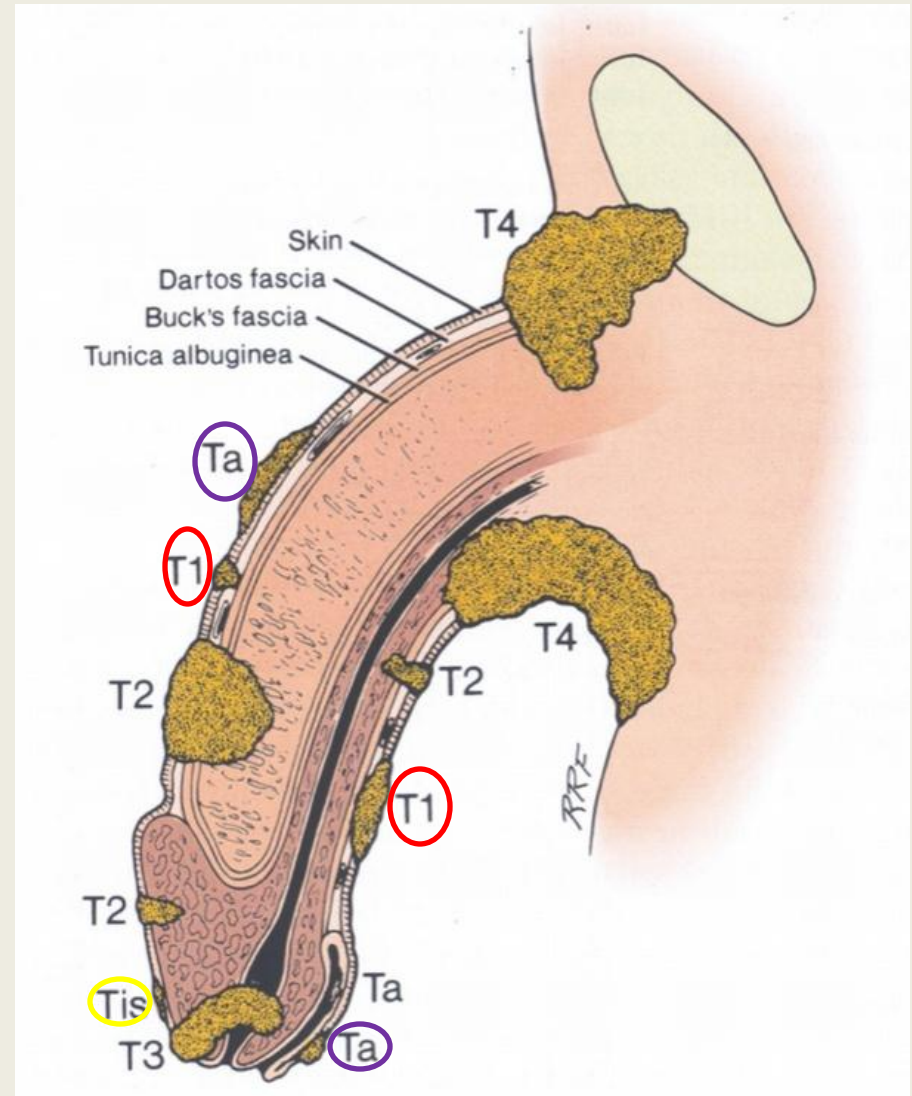
# Παρακολούθηση

Ιστολογικά ευρήματα:

- Tis
- Ta
- T1aG1

Ασθενής:

- Ενημερωμένος
- Συνεργάσιμος
- Τακτική παρακολούθηση



<b>Guidelines for treatment strategies for nodal metastases</b>			
<b>Regional lymph nodes</b>	<b>Management of regional lymph nodes is fundamental in the treatment of penile cancer</b>	<b>LE</b>	<b>GR</b>
No palpable inguinal nodes (cN0)	Tis, Ta G1, T1G1: surveillance	2a	B
	> T1G2: invasive lymph node staging by bilateral modified inguinal lymphadenectomy or DSNB.	2a	B
Palpable inguinal nodes (cN1/cN2)	Radical inguinal lymphadenectomy		
Fixed inguinal lymph nodes (cN3)	Neoadjuvant chemotherapy followed by radical inguinal lymphadenectomy in responders		
Pelvic lymphadenectomy	Ipsilateral pelvic lymphadenectomy is indicated if two or more inguinal nodes are involved on one side (pN2) and in extracapsular nodal metastasis (pN3)	2a	B

# Νομογράμματα

- **tumor thickness** (5 mm vs. >5 mm),
- **growth pattern** (vertical vs. horizontal),
- **grade** (G1 vs. G2 vs. G3)
- **lymphovascular invasion** (absent vs. Present)
- **corpora cavernosa infiltration** (absent vs. present)
- **corpora spongiosum infiltration** (absent vs. present)
- **urethral infiltration** (absent vs. present)
- **cN-status** (cN0 vs. cN+)

In clinical practice this particular nomogram **may be a useful tool** but still **requires validation**.

It remains to the discretion of the doctor in **collaboration with the patient** to determine at which cut-off point to embark on a lymphadenectomy.

*Ficarra et al, J Urol 2006*

**Nomograms are unreliable as they cannot achieve an accuracy over 80%**

*EAU Guidelines 2014*



# Εξελικτική πορεία της βιοψίας του φρουρού λεμφαδένα

Cabanas, 1977  
(Presence of Sentinel Node)

Morton, 1992  
(Melanoma)  
Use of  
- Patent Blu-V  
- or <sup>99m</sup>Tc

Horenblas, 2001  
Dynamic Sentinel Node Biopsy - DSNB

Dynamic Sentinel Node Biopsy  
+ Patent Blue  
+ U/S FNAC  
+ Intraoperative palpation  
+ Immunohistochemical staining

1977

1988

1992

1994 - 2001

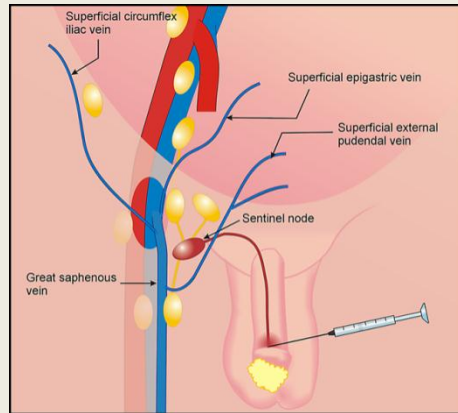
2006 - 2014

**FNR 20-30%**

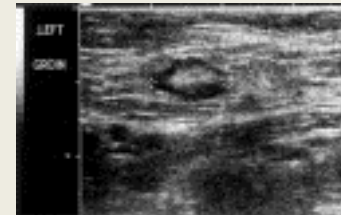
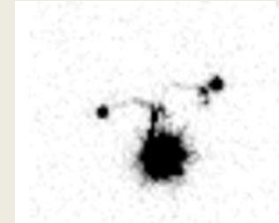
Catalona, 1988  
mILND

**FNR 0-15%**

?????????



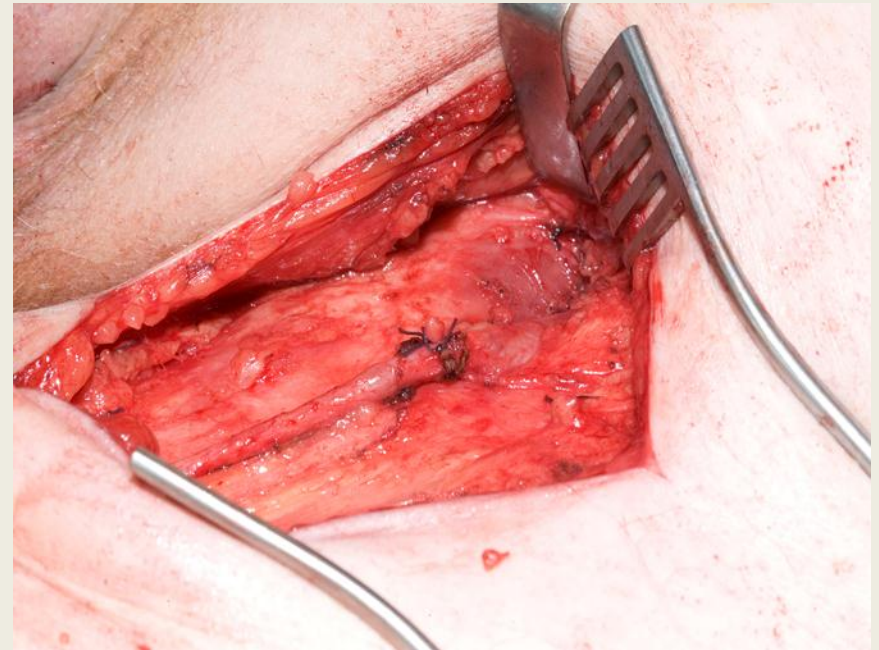
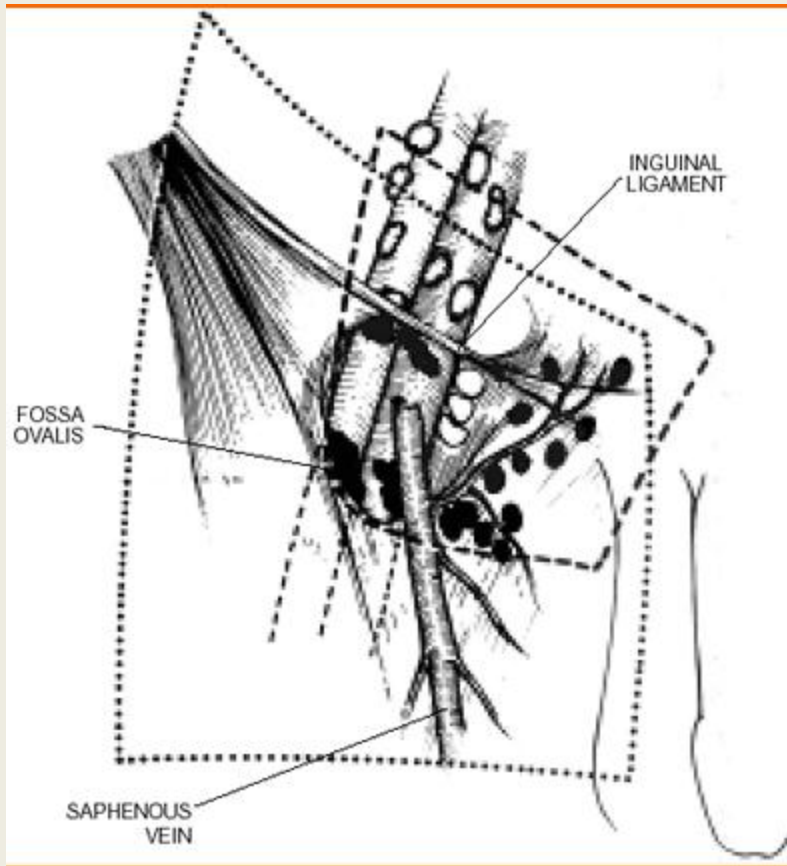
**FNR 20%**



**Sensitivity 93%**  
**Specificity 100%**

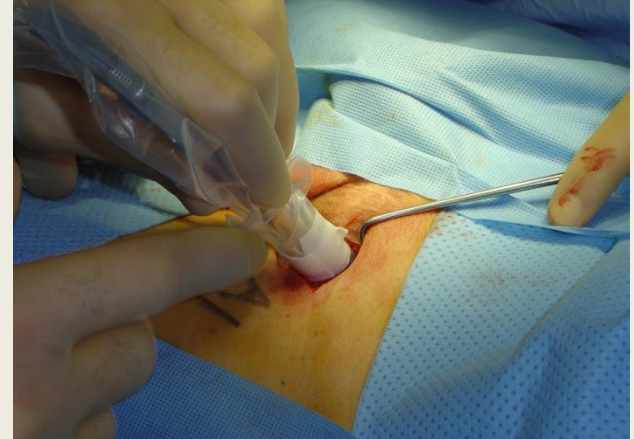
**FNR 15-20% → FNR 5-7%**

# Τροποποιημένη λεμφαδενεκτομή (Modified Inguinal Lymphadenectomy – mILND)



# DSNB (mILND!?)

- Επιμόλυνση τραύματος
- Λεμφόρροια
- Απόστημα



*Leijte et al 4.7%*

*Lam et al 7.6%*

**CLAVIEN-DINDO 1-3**

**7.6%**

[Eur Urol.](#) 1994;26(2):123-8.

**Prophylactic bilateral groin node dissection versus prophylactic radiotherapy and surveillance in patients with N0 and N1-2A carcinoma of the penis.**

[Kulkarni JN](#)<sup>1</sup>, [Kamat MR](#).

## Προοπτική μελέτη, 64 ασθενείς (N0, N1-2a)

	N# patient	Follow up nodal recurrence	5y survival
ILND	27	1	74%
RT	18	2	66%
Surveillance	19	7	63%
G1	10		79%
G2	30		75%
G3	24		50%

[J Urol.](#) 1986 Jul;136(1):38-41.

**Treatment of carcinoma of the penis:  
the case for primary lymphadenectomy.**

[McDougal WS](#), [Kirchner FK Jr](#), [Edwards RH](#), [Killion LT](#).

Πρώιμης  
Λεμφαδενεκτομής

vs

Παρακολούθηση +  
Θεραπευτική Λεμφαδεν.

5ετής  
επιβίωση

9pt

14pt

5/6 (83%)

5/14 (36%)





## Penile Cancer

# Recurrence Patterns of Squamous Cell Carcinoma of the Penis: Recommendations for Follow-Up Based on a Two-Centre Analysis of 700 Patients

Joost A.P. Leijte <sup>a</sup>, Peter Kirrander <sup>b</sup>, Ninja Antonini <sup>c</sup>, Torgny Windahl <sup>b</sup>, Simon Horenblas <sup>a,\*</sup>

## Παρακολούθηση vs λεμφαδενεκτομής (ILND)

	Υποτροπή	
	ΛΜΔ	Απομακρυσμένη
Σύνολο 700 → 395 παρακολούθηση	9,1 %	0,8 %
→ 305 ILND		
- 174 pN0	2,3 %	1,1 %
- 131 pN+	19,1 %	3,8 %

# cNO κίνδυνος εμφάνισης ΛΜΔ μεταστάσεων

Μελέτη 105 ασθενών, Hughes et al

- pTis
  - pTa
- } 0-5%

*Solsona et al, J Urol 2001*

- T1G2 → 9%

*Naumann et al, BJU Int 2008*

*Hughes et al, BJU Int 2006*

- T1G3
  - T2-T4
- } 18-23%

*Hughes et al, BJU Int 2006*

## Μελέτη 105 ασθενών

- 29 μήνες follow up
- Ασθενείς Low risk – παρακολούθηση → 0% υποτροπή
- Ασθενείς High risk – mILND → 82% υποβλήθηκαν σε άσκοπη LND

*Hughes et al, BJU Int 2006*

## Μελέτη 118 ασθενών

- Ασθενείς High risk – mILND → 63% υποβλήθηκαν σε άσκοπη LND

*Heijte, Horenblas et al, Eur Urol 2007*

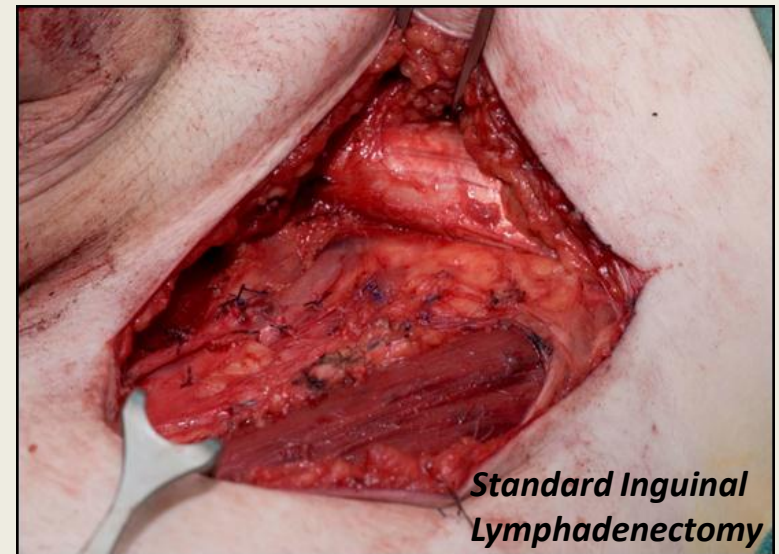
Αμφότεροι συμφωνούν ότι

**T1G1 μπορούν να τεθούν σε παρακολούθηση**



# Αμφοτερόπλευρος βουβωνικός λεμφαδενικός καθαρισμός

- Μεγάλη νοσηρότητα
- 7-10 ημέρες νοσηλείας
- Επιπλοκές 30 – 70%
- Μη απαραίτητη >70%  
(morbidity with no benefit)



*Campbell Walsh, 9<sup>th</sup> Edition*

# Βουβωνική λεμφαδενεκτομή – ILND

- Επιμόλυνση τραύματος
- Διάσπαση τραύματος
- Νέκρωση δέρματος
- Εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση
- Πνευμονική εμβολή
- Λεμφόρροια
- Οιδήματα κάτω σκελών
- Θάνατος

**CLAVIEN-DINDO 1-5**  
**30-70%**



R

1450:13  
GASTROGRAFIN  
Speed



7/13/09 08:00

# Νοσηρότητα ILND vs DSNB

	ILND	DSNB
Λεμφόρροια/Λεμφοκήλη	<b>11,9</b>	1,8
Λεμφοίδημα	<b>3,5</b>	0,1
Επιμόλυνση τραύματος	<b>10,7</b>	1,2
Μαajor επιπλοκές	<b>27,3</b>	3,6

*Hungerhuber et al, World J Urol 2006*

*Perdona et al, Urology 2005*

*Rubi et al, Rev Esp Med Nucl 2008*

*Gonzaga-Silva et al, Int Braz J Urol 2007*

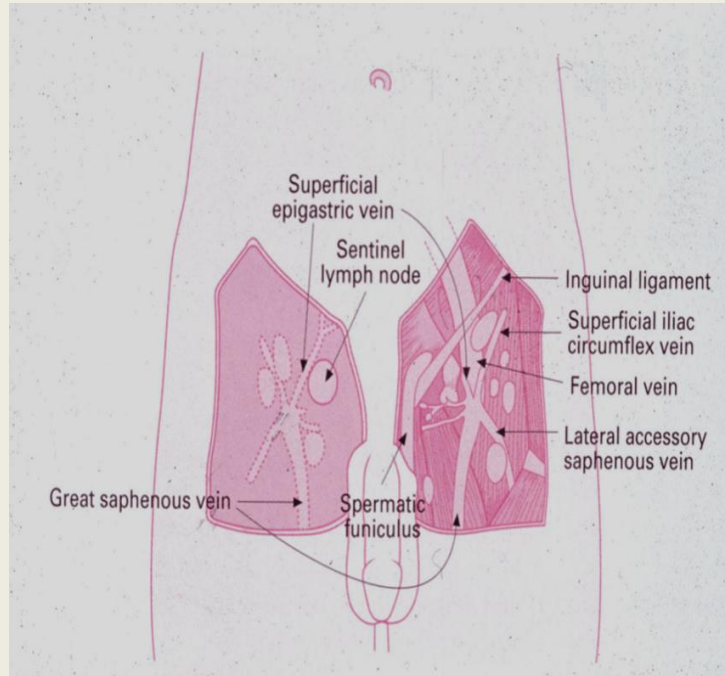
*Jensen et al, BJU Int 2009*

*Leijte et al, J Clin Oncol 2009*

# DSNB vs ILND

## DSNB

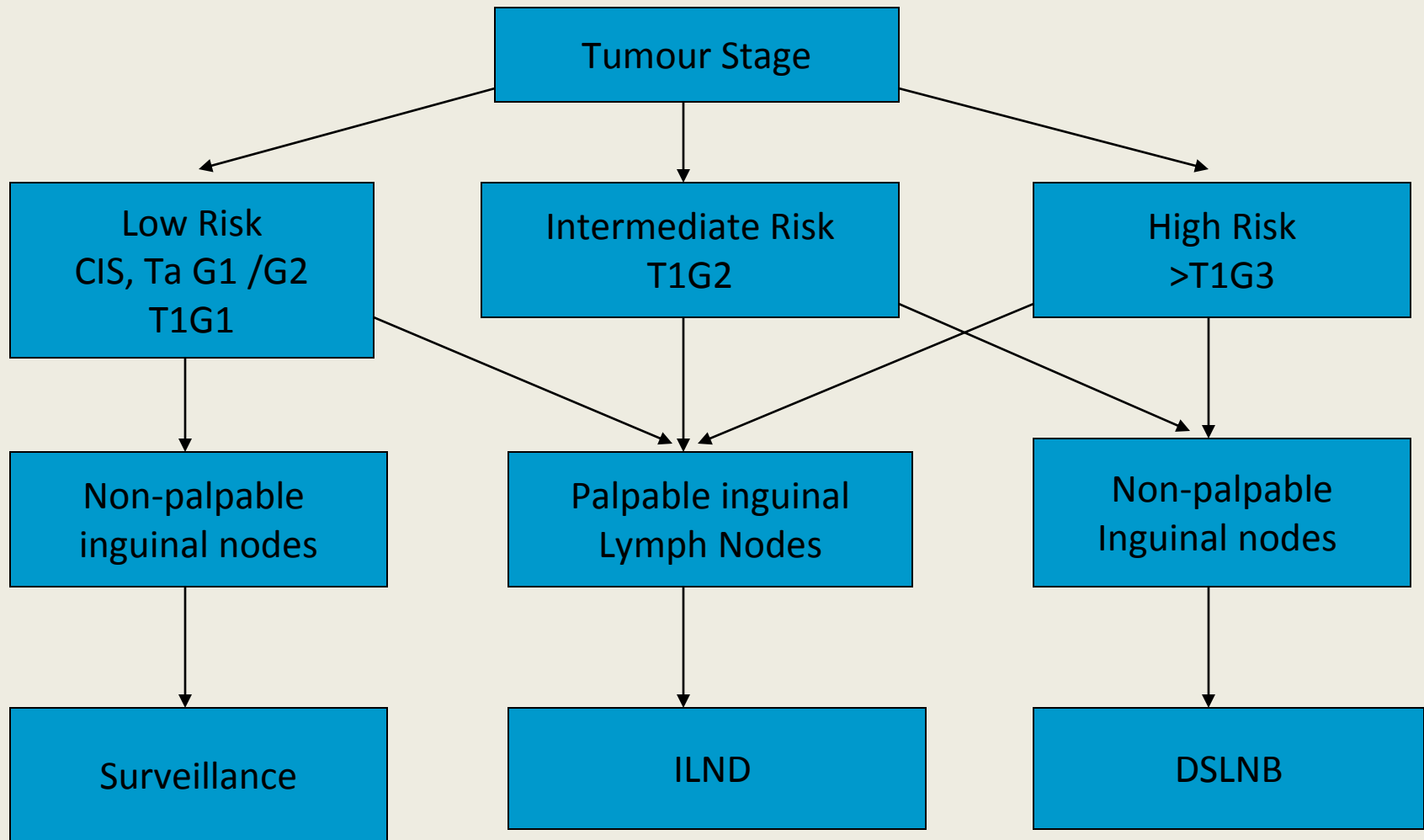
- Minimally invasive
- **Σταδιοποίηση**
- Επιλογή ασθενών για ILND
- Μείωση νοσηρότητας & επιπλοκών
- 1-2 ημέρες νοσηλείας
- Επιτρέπει την αποφυγή του 70% άσκοπων ILND



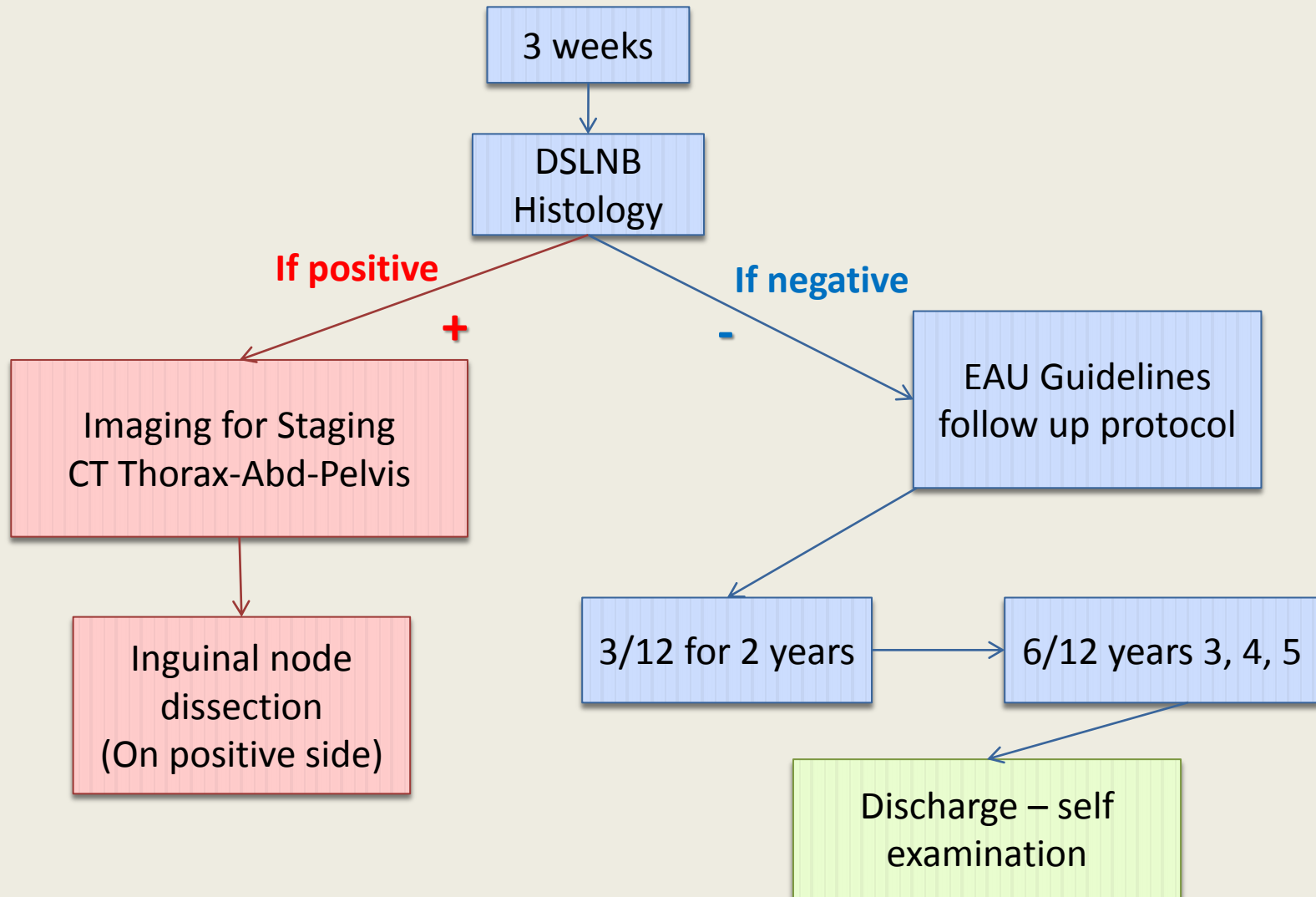
## ILND

- Major operation
- **Θεραπευτική**
- Αυξάνει νοσηρότητα & επιπλοκές
- Παρατεταμένη νοσηλεία (7-10 ημέρες)
- **Gold standard σε θετικούς βουβωνικούς ΛΜΔ**

# Αλγόριθμος λεμφαδενικής αντιμετώπισης ασθενών με καρκίνο του πέους



# Διαγνωστικοί & θεραπευτικοί χειρισμοί μετά από το αποτέλεσμα της DSLNB



# Συμπεράσματα

- Σε όγκους μικρού σταδίου και καλής διαφοροποίησης (Tis, Ta, T1a / G1) σύσταση για παρακολούθηση, DSNB, mILND
- Σε όγκους pT1 (>G1)
  - ILND αυξάνει την επιβίωση συγκριτικά με την παρακολούθηση
  - Η πρώιμη λεμφαδενεκτομή υπερτερεί της καθυστερημένης/θεραπευτικής
- ILND αυξημένη νοσηρότητα σε σχέση με mILND και DSNB





***Σας ευχαριστώ  
για την προσοχή σας***

