

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΕΝΗΜΕΡΩΣΗ

**ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΟΥΡΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ
20/05/2015**

Μάριος Ι. Σταυρόπουλος

Ειδικευόμενος Ουρολογικής Κλινικής
Νοσοκομείου Ελληνικού Ερυθρού Σταυρού



DaPeCa-1: diagnostic accuracy of sentinel lymph node biopsy in 222 patients with penile cancer at four tertiary referral centres – a national study from Denmark

Jakob K. Jakobsen*, Kim P. Krarup¹, Peter Sommer¹, Henrik Nerstrøm¹, Vivi Bakholdt[‡], Jens A. Sørensen[‡], Kasper Ø. Olsen*, Bjarne Kromann-Andersen[§], Birgitte G. Toff¹, Søren Høyer*^{*}, Kirsten Bouchelouche^{††} and Jørgen B. Jensen*

**Departments of Urology, **Pathology, ††Nuclear Medicine and PET-Centre, Aarhus University Hospital, Aarhus, ¹Departments of Urology, ¹Pathology, Copenhagen University Hospital, Copenhagen, [‡]Department of Plastic Surgery, Odense University Hospital, Odense, and [§]Department of Urology, Herlev University Hospital, Herlev, Denmark*

Εισαγωγή

- Η συμμετοχή επιχώριων λεμφαδένων αποτελεί τον ισχυρότερο προγνωστικό παράγοντα στον καρκίνο του πέους από πλακώδες επιθήλιο (pSCC)
- Ο αριθμός των διηθημένων βουβωνικών λεμφαδένων, (+) πυελικοί λεμφαδένες και μεταστάσεις είναι ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες για CSS
- Η διαδικασία φρουρού λεμφαδένα (SNB) (Cabanas 1977 και Horenblas 1994) αποτελεί μια λογική διαδικασία σταδιοποίησης

Εισαγωγή

- Περισσότερες δημοσιεύσεις στηρίζονται σε δεδομένα από μονοκεντρικές μελέτες με μικρό αριθμό ασθενών και περιορισμένο follow-up
- Η πρώτη εθνική μελέτη σχετικά με SNB
- 409 SNB σε 222 ασθενείς με pSCC
- **Σκοπός:** να εκτιμήσει την διαγνωστική ακρίβεια της SNB σε ασθενείς με pSCC και να αξιολογήσει τις επιπλοκές της

Ασθενείς και Μέθοδοι

- Νεοδιαγνωσμένοι ασθενείς με pSCC που υποβλήθηκαν σε SNB μεταξύ 01/01/2000 – 31/12/2010 συμπεριλήφθησαν στη μελέτη
- cN0: μη ψηλαφητοί βουβωνικοί λεμφαδένες ή (-) κυτταρολογική μετά FNA σε ψηλαφητούς
- Όχι U/S ρουτίνας σε μη ψηλαφητούς βουβωνικούς λεμφαδένες

Ασθενείς και Μέθοδοι

Λεμφοσπινθηρογράφημα

- Έγχυση με νανο-κολλοειδές τεχνητίο (99mTc nanocolloid - Nanocoll[®])
- Κέντρα 1 και 2, μία ημέρα πριν την SNB
- Κέντρα 3 και 4, το πρωί της SNB
- 3h μετά σπινθηρογράφημα (γ-camera) → σημείωση στο δέρμα πιθανών δορυφόρων λεμφαδένων

Ασθενείς και Μέθοδοι

SNB και χ/κή θεραπεία πρωτοπαθούς βλάβης

- Όλοι οι ασθενείς, εκτός από 18, υποβλήθηκαν σε SNB και εκτομή της πρωτοπαθούς βλάβης την ίδια μέρα
- Σε 3 κέντρα διεγχειρητικά έγχυση Methylene blue
- Δορυφόροι λεμφαδένες: ραδιενεργοί, μπλε ή/και διεγχειρητικά ύποπτοι
- Χ/κή αντιμετώπιση
 - Τοπική εκτομή με ή χωρίς επανόρθωση
 - Μερική ή ολική εκτομή

Ασθενείς και Μέθοδοι

Follow-up

- (+) SLN
 - εκτομή σύστοιχων βουβωνικών λεμφαδένων (ILND) εντός 4 εβδομάδων από SNB
 - 4μηνιαίες CT και ψηλάφηση τα πρώτα 2 χρόνια
 - CT και ψηλάφηση ανά 6μηνο
- (-) SLN
 - Κλινική εξέταση ανά 2μηνο τα πρώτα 2 χρόνια
 - Κλινική εξέταση ανά 6μηνο
- Ελεύθεροι υποτροπής για 5 έτη → αυτοεξέταση και τερματισμός παρακολούθησης

Αποτελέσματα

Table 1

	All	Centre 1	Centre 2	Centre 3	Centre 4
Patients, No.	222	113	72	16	21
Age at SNB, yr., median (IQR)	64.3 (58.1-70.7)	63.5 (57.0-69.7)	64.6 (59.1-72.8)	64.8 (59.9-68.9)	64.5 (60.6-69.2)
Body mass index, kg/m ² , median (IQR)	27.0 (24.1-31.0)	27.1 (24.2-31.1)	26.3 (23.8-30.6)	28.7 (25.0-33.2)	27.5 (24.6-30.8)
Marital status, no. (%)					
Unmarried/ single/widowed	68 (31)	33 (29)	25 (35)	3 (19)	7 (33)
Married/ cohabiting	154 (69)	80 (71)	47 (65)	13 (81)	14 (67)
Follow-up, mo., median (IQR)	68 (47-96)	71 (46-104)	60 (46-96)	64 (55-71)	86 (61-100)
American Society of Anesthesiologist classification					
1, no. (%)	117 (53)	71 (63)	22 (30)	10 (63)	14 (67)
2, no. (%)	71 (32)	28 (25)	33 (46)	5 (31)	5 (24)
3-4, no. (%)	34 (15)	14 (12)	17 (24)	1 (6)	2 (9)
Charlson comorbidity index, no. (%)					
1-2	167 (75)	87 (77)	56 (78)	11 (69)	13 (62)
3-4	27 (12)	15 (13)	7 (10)	3 (19)	2 (10)
5+	28 (13)	11 (10)	9 (12)	2 (12)	6 (28)
EAU risk group, no. (%)					
Low risk (pT1G1)	64 (29)	35 (31)	18 (25)	5 (31)	6 (29)
Intermediate risk (pT1G2, no LVI)	44 (20)	27 (24)	9 (12)	4 (25)	4 (19)
High risk (\geq pT2, G3, or LVI)	114 (51)	51 (45)	45 (63)	7 (44)	11 (52)

Table 1. Patient characteristics. SNB = sentinel node biopsy, IQR = interquartile range, EAU = European Association of Urology

Αποτελέσματα

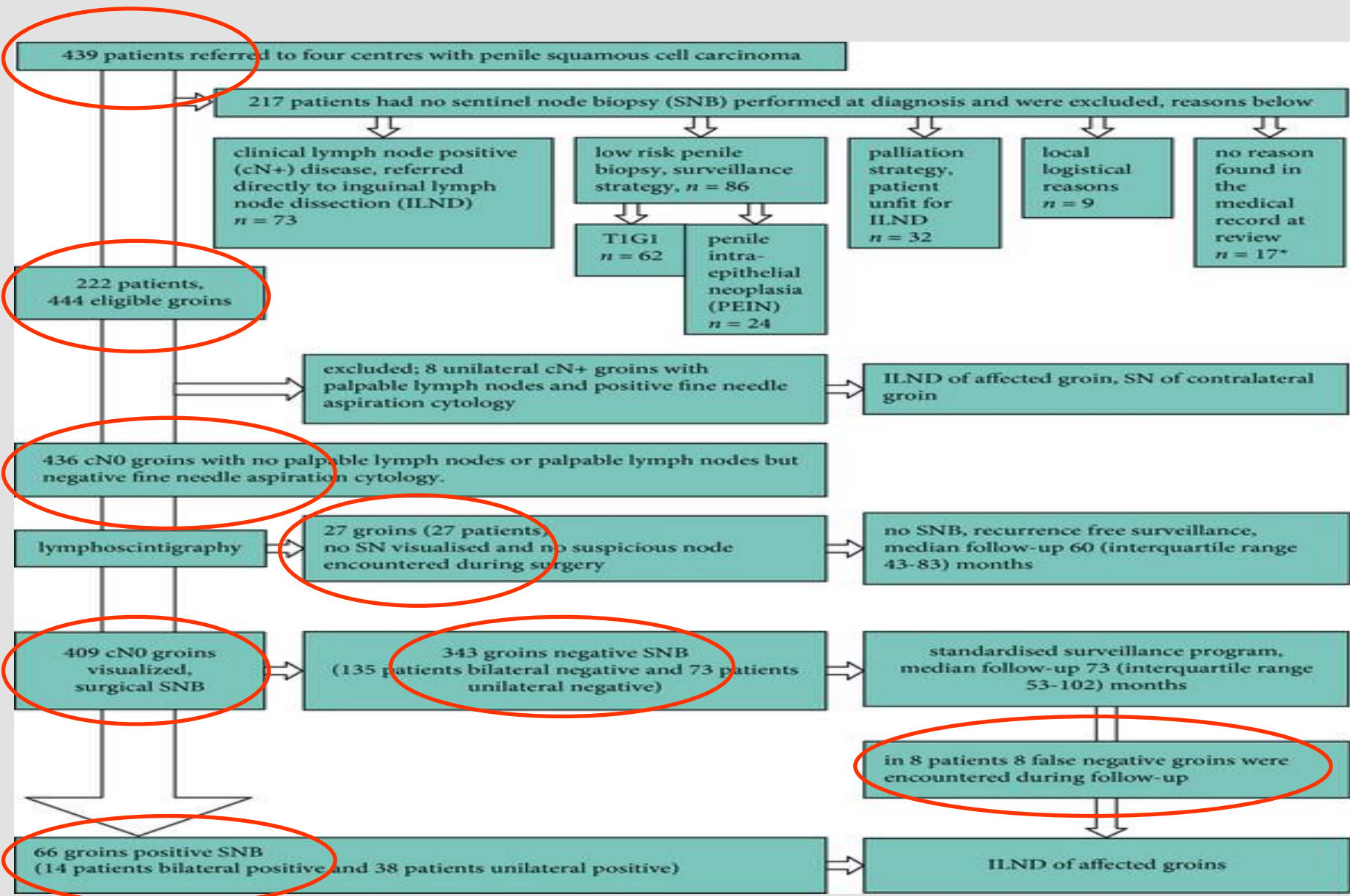
Table 2

Stage	G1, no. (% with positive SNB)	G2, no. (% with positive SNB)	G3, no. (% with positive SNB)	Total, no. (% with positive SNB)
T1	67 (6)	48 (19)	10 (50)	125 (14)
T2	25 (16)	34 (35)	10 (50)	69 (30)
T3	4 (25)	18 (50)	5 (60)	27 (48)
T4	0	0	1 (0)	1 (0)
Total	96(9)	100 (30)	26 (50)	222 (24)

Table 2 Summary of tumor stage and histopathological grading of 222 pSCC patients.

Staging according to the 2009 TNM classification, pSCC=penile squamous cell carcinoma, SNB = sentinel node biopsy.

Αποτελέσματα



Αποτελέσματα

Table 3

Centre (comment)	1 (no blue dye)	2 (blue dye)	3 (blue dye)	4 (blue dye)	2+3+4 (blue dye)	All minus T1G1 (EAU guidelines)	All
Patients referred during the 11-yr. study period	179	160	53	47	260	306	439
Patients examined by SNB No. (% of referred)	113 (63)	72 (45)	16 (30)	21 (45)	109 (42)	155	222 (51)
SN negative patients No. (% of examined)	87 (77)	51 (71)	14 (88)	18 (86)	83 (76)	107	170 (77)
False negative groins, No.	3	5	0	0	5	7	8
SN positive patients No. (% of examined)	26 (23)	21 (29)	2 (12)	3 (14)	26 (24)	48	52 (23)
Sensitivity per patient, % (95% CI)	89.7 (72.6-97.8)	80.8 (60.6-93.4)	100 (15.8-100)	100 (29.2-100)	83.9 (66.3- 94.5)	87.3 (75.5-94.7)	86.7 (75.4-94.1)
Sensitivity per groin, % (95% CI)	90.9 (75.7- 98.1)	85.3 (68.9-95.0)	100 (29.2-100)	100 (39.8-100)	91.2 (80.7- 97.1)	89.7 (79.9- 95.8)	89.2 (79.8-95.2)
False negative rate per patient, % (95% CI)	10.3(3.5-30.2)	19.2 (8.75-42.3)	0	0	16.1 (7.2-36.0)	12.7 (6.37-25.4)	13.3 (7.0-25.4)
False negative rate per groin, % (95% CI)	9.1 (3.1-26.7)	14.7 (6.6-33.0)	0	0	8.8 (3.8-20.3)	10.3 (5.1-20.8)	10.8 (5.6-20.8)
Negative predictive value per patient, % (95% CI)	96.6 (90.3- 99.3)	90.2 (78.6-96.7)	100 (76.8-100)	100 (81.5-100)	94 (86.5- 98)	93.5 (87.0-97.3)	95.3 (90.9-97.9)
Negative predictive value per groin, % (95% CI)	98.3 (95.2-99.7)	95.4 (89.6-98.5)	100 (86.3-100)	100 (88.4-100)	96.8 (92.6- 98.9)	97.0 (93.9-98.8)	97.7 (95.5-99.0)
False negative, in first 30 procedures (procedure)	2 (19 th + 26 th)	2 (6 th + 28 th)	0	0	-	-	-
Radio-tracer silent groins, No. (% of examined)	10 (8.8)	5 (6.9)	4 (25)	8 (38)	17 (15.6)	11 (7.1)	27 (12.2)
Technetium injection, hours prior to SNB	16-24	16-24	4-8	4-8	4-24	4-24	4-24
LN yield No., (% of total)	542 (54)	327 (33)	63 (6)	72 (7)	462 (46)	691 (69)	1004 (100)
LN yield per patient	4.8	4.5	3.9	3.4	4.2	4.5	4.5

Table 3. Sentinel lymph node procedure characteristics overall and per centre. SN = sentinel node; LN = lymph node; CI = confidence interval; SNB = sentinel node biopsy; EAU = European Association of Urology; Sentinel nodes were all nodes harvested by SNB whether radioactive, blue and/or per-operatively suspicious at palpation.

Αποτελέσματα

- Ευαισθησία
 - 89.2% / βουβωνική περιοχή
 - 86.7% / ασθενή
- Ψευδώς (-) αποτελέσματα
 - 10.8% / βουβωνική περιοχή
 - 13.3% / ασθενή
- (-) προγνωστική αξία
 - 97.7% / βουβωνική περιοχή
 - 95.3% / ασθενή

Αποτελέσματα

Table 4

Age, yr.	Body mass index kg/m ²	T-stage	Grade	vascular invasion	pSCC sub-type	Surgery of primary tumour	surgical margin, primary penile specimen	New penile procedure because of margin status	Contra-lateral LN involvement at diagnosis	LN yield in FN groin, no.	Time to recurrence, mo.	LN yield LND at recurrence (positive nodes)	extra-nodal extension of recurrence	pre- or post-operative oncological treatment of recurrence	Status (time after recurrence, mo.)
67	21.6	3	2	no	classic	partial penectomy	clear	-	no	6	4	8 (2)	yes	EBRT post	died (8) †
58	28.7	1	1	no	classic	local resection	clear	-	<u>yes</u>	2	6	7 (1)	yes	no	alive (133)
74	28.9	2	2	no	classic	partial penectomy	clear	-	no	1	6	10 (1)	no	no	died (79) ‡
61	25.6	2	1	no	classic	partial penectomy	clear	-	no	2	4	7 (1)	yes	adjuvant radiochem.	alive (67)
48	36.0	1	3	no	basaloid	circumcision + local resection	clear	-	<u>yes</u>	3	8	8 (1)	no	no	alive (46)
79	27.0	2	3	no	classic	total penectomy	clear	-	no	2	12	11 (1)	no	no	alive (38)
57	31.8	1	2	no	classic	circumcision + local resection	positive	partial penectomy	<u>yes</u>	1	13	11 (1)	no	no	died (149) ‡
67	25.4	2	2	no data	classic	glansectomy + SSGR	PEIN	surveillance	no	2	40	8 (8)*	yes	EBRT post	died (54) †

Table 4. Summary of disease and treatment characteristics of 8 patients with false-negative sentinel node biopsy. pSCC = penile squamous cell carcinoma, LN = lymph node, FN=False negative, ILND = inguinal lymph node dissection, SSGR = split skin graft reconstruction ("neoglans procedure"), PEIN = penile intraepithelial neoplasia, EBRT post = postoperative external beam radiation therapy of affected inguinal basin (64 Gray), adjuvant radiochem = postoperative adjuvant radio-chemotherapy (2 x 25 Gray external beam radiation therapy of affected inguinal basin + concomitant Cisplatin). *Lymph node conglomerate, †Death from penile cancer, ‡Death from other cause.

Αποτελέσματα

Table 5

Complication	Patients, no. (%)	Treatment	Clavien-Dindo classification, grade
Lymphocele	15 (7)	Ultrasound-guided drainage	3a
Wound infection	11 (5)	Oral antibiotics	2
		Intravenous antibiotics	2
Spontaneous wound dehiscence	7(3)	Wound care	1
Lower extremity lymphedema	3 (1)	Compression stocking	1
Hematoma	3 (1)	Conservative	1

Table 5 Summary of 39 sentinel node biopsy related complications in 28 of 222 newly diagnosed patients (13%)

Συζήτηση

- Ευαισθησία 89.2% / βουβωνική περιοχή vs 88% σε μετα-ανάλυση
- 50/66 (76%) των βουβωνικών περιοχών **χωρίς** μεταστατική νόσο στον συμπληρωματικό ILND
- Χρήση U/S ως ρουτίνα σε όλους τους cN0 ασθενείς?
- Πρώτη εθνική μελέτη σχετικά με SNB
- ↑ follow-up (73 μήνες)

Συζήτηση

- 67 T1G1 ασθενείς → 4 (6%) SNB (+)
- Περιορισμοί
 - Αναδρομική μελέτη
 - Διαφορετικός ρυθμός ένταξης μεταξύ κέντρων
 - Έγχυση Methylene blue
- Καμπύλη εκμάθησης?
- Μετά 2009 SNB στα 2 από τα 4 κέντρα

Συζήτηση

- Εφαρμογή προοπτικής βάσης δεδομένων
- Χρήση U/S ως ρουτίνα σε μη ψηλαφητούς λεμφαδένες
- Αναζήτηση «ιδανικού» εργαλείου σταδιοποίησης με ψευδώς (-) αποτελέσματα $\leq 5\%$
- **Single-Photon Emission Computed Tomography** (Υπολογιστική Τομογραφία Μονοφωτονιακής Εκπομπής) και χρήση υβριδίου φθορίζοντος και ραδιενεργού ισοτόπου (indocyanine green- ^{99m}Tc -nanocolloid)

Συμπέρασμα

- SNB με στενή παρακολούθηση είναι αξιόπιστη και με λίγες επιπλοκές
- Σε 76% αποφεύχθηκε ILND
- Ψευδώς (-) αποτελέσματα συγκρίσιμα με άλλες σειρές
- (+) SNB σε T1G1 ασθενείς εγείρει ερωτήματα σχετικά με απόκλιση μεταξύ παθ/τόμων

