

OFFICIAL ORGAN
OF THE



EUROPEAN GROUP
OF LYMPHOLOGY

GROUPEMENT EUROPÉEN
DE LYMPHOLOGIE

LATINO-MEDITERRANEAN
CHAPTER OF LYMPHOLOGY

THE EUROPEAN JOURNAL OF lymphology and related problems

VOLUME 3 • No. 12 • 1992-1993

INDEXED IN EXCERPTA MEDICA.

SUMMARY

CLINICAL SCIENCES

Original articles

- La place de la radiothérapie dans le traitement de l'envahissement ganglionnaire des cancers gynécologiques. — The role of radiotherapy in the treatment of lymph node invasion of gynaecological cancers. (article in french and in english) — J.B. DUBOIS, A. GERBAULET. p. 97
- Significance of internal mammary lymphoscintigraphy (IML) in clinical staging and prognosis of breast cancer. — Importance de la lymphoscintigraphie mammaire interne (LMI) dans le diagnostic clinique et le pronostic du cancer du sein. (article and summaries in english and in french) — DARIO CASARA, DOMENICO RABELLO, GIORGINO SALADINI, GUIDO MASAROTTO and FULVIO CALZAVARA. p. 103
- Preoperative assessment of lymph nodes metastases in gynecologic malignancies by pelvic lymphoscintigraphy. — Evaluation préopératoire des métastases ganglionnaires de tumeurs gynécologiques par lymphoscintigraphie pelvienne. (article and summaries in english and in french). — Ismail ÇEPNI, Fuat DEMIRKIRAN, Çetin ÖNSEL, Nadiye KAHRAMAN, Füsun ÜSÜM, Engin ERKÜN, Haluk İŞİLOĞLU, İlhami USLU, Rıza MADAZLI, Macit ARVAS, Tarık KAPICIOĞLU, İrfan URGANCIOĞLU. p. 111
- The accessibility of the lymphatic system for cancer treatment. — Traitement du cancer : accessibilité du système lymphatique. (article in english and in french). — Peter HIRNLE. p. 119

Case report

- Postoperative chylous ascites : scintigraphic localization of the lymph leakage. — Ascite chyleuse post-opératoire : localisation scintigraphique de la fuite de lymph. (article and summaries in french and in english). — F. BAULIEU, J. MESNY, N. HUTEN, P. NEVILLE, V. SECCHI, J.L. BAULIEU, J.M. POTTIER, L. CASTELLANI. p. 129

LYMPHOLOGY IN THE PAST

- Álvaro RODRIGUES - une référence historique dans l'investigation anatomique - Le système lymphatique. - a historic reference in anatomical research - The lymphatic system — Professor AMARANTE Junior. p. 135

CALENDAR : XIVth International Congress of Lymphology

September 20-26, 1993 - WASHINGTON, D.C.

2nd European Congress of clinical anatomy - 5.-7. September 1993 - MÜNCHEN

International Microsurgery Courses

Cardiology Research Centre of the Russian Academy of Medical Sciences

A / C " MEDBI " - MOSCOW

XVIIIth Meeting of the European Group of Lymphology, Brussels, Belgium - 6-7 May '94.

THEMES FOR FORTHCOMING ISSUES

- Scintigraphic investigations of the lymphatic system (II).

La place de la radiothérapie dans le traitement de l'envahissement ganglionnaire des cancers gynécologiques

The role of radiotherapy in the treatment of lymph node invasion of gynaecological cancers

J.B. DUBOIS *, A. GERBAULET **

* Département de Radiothérapie - CRLC Val d'Aurelle - 34094 Montpellier

** Service de Curiethérapie et de radiothérapie gynécologique - Institut Gustave Roussy - 94805 Villejuif

La connaissance de l'extension ganglionnaire des cancers gynécologiques est essentielle non seulement pour l'établissement d'une stadiification précise de l'évolution locorégionale mais surtout pour le choix d'une thérapeutique appropriée.

L'extension régionale ganglionnaire est fonction du type de la tumeur primaire et de son degré d'extension locale. Il est indiscutable que le pronostic est corrélé avec le degré de l'atteinte ganglionnaire.

L'attitude thérapeutique à opposer à celle-ci peut être soit chirurgicale, soit radiothérapeutique, soit une combinaison radiochirurgicale et dépend du type et du degré de l'extension locale et du traitement choisi pour la tumeur primaire, du degré et de la topographie de l'atteinte ganglionnaire.

La contribution de la radiothérapie est variable pour chacune des tumeurs gynécologiques en fonction de ces différents critères.

Le but des différentes thérapeutiques locorégionales est l'obtention d'un meilleur contrôle local en vue de l'amélioration des taux de survie par l'amélioration des résultats loco-régionaux.

La radiosensibilité des métastases ganglionnaires des cancers gynécologiques est celle d'un épithélioma soit glandulaire soit épidermoïde. Une dose de 70 Gy en 5 fractions de 2 Gy par semaine est donc théoriquement nécessaire pour stériliser une extension ganglionnaire macroscopique. Mais ces ganglions secondaires aux cancers gynécologiques se développent au niveau pelvien ou abdominal. Leur irradiation nécessite l'inclusion dans les volumes cibles d'une part importante du tube digestif, en particulier de l'intestin grêle, connu comme étant relativement radio-intolérant. Les tissus digestifs sains sont un facteur limitant à une irradiation à doses aussi élevées et interdit d'espérer une curabilité par la radiothérapie exclusive de ces extensions ganglionnaires, d'où l'importance de la chirurgie d'exérèse ganglionnaire dans le traitement de ces atteintes ganglionnaires laissant à la radiothérapie le traitement des éventuels résidus microscopiques qui nécessitent pour être stérilisés des doses plus faibles de 45 Gy mieux tolérées par les organes critiques sains, en particulier digestifs.

Quelles sont donc les possibilités de la radiothérapie dans les différents types des cancers gynécologiques pour le contrôle des évolutions ganglionnaires ?

Knowledge of the extent of lymph node invasion of gynaecological cancers is vital not only to determine the exact stage of local and regional development but especially to select a correct therapy.

The level of regional lymph node invasion depends on the type of primary tumour involved and its degree of local extension. Prognosis is undoubtedly closely linked to the level of lymph node extension.

The therapy selected to control this attack may be either surgery or radiotherapy or a combination of the two ; the choice depends on the type and degree of local spread and on the treatment selected for the primary tumour, the degree and location on the lymph node extension.

The contribution made by radiotherapy varies for each gynaecological tumour on the basis of these criteria.

The purpose of the various local and regional therapies is to obtain better local control in order to improve survival rates by improving local and regional results.

The radiosensitivity of lymph node metastases of gynaecological cancers is that of glandular or epidermoid carcinoma. A dose of 70 Gy given in 5 fractions of 2 Gy per week is therefore theoretically required to sterilise macroscopic lymph node extension, but these lymph glands which are secondary to gynaecological cancers occur in the pelvic or abdominal region.

If they are irradiated, the target volumes must include a significant proportion of the digestive tract, especially the small bowel which is known to be relatively radio-intolerant. The healthy digestive tissues restrict treatment to high doses of irradiation and a cure cannot be obtained by radiotherapy alone of these lymph node extensions. For this reason it is important to use surgery to excise the lymph nodes, reserving radiotherapy to treat any microscopic residue which would be sterilised by lower doses of around 45 Gy which the healthy critical organs, especially the digestive organs, are better able to tolerate.

This brings us to the question of how radiotherapy can be used in the various types of gynaecological cancers to control the development of lymph nodes.

CANCER DU COL DE L'UTERUS**1.1 Ganglions pelviens**

L'atteinte des ganglions pelviens dans les cancers invasifs du col utérin est fonction du degré de l'extension locale : 15 à 20 % de ganglions positifs dans les stades I, 30 à 35 % dans les stades II, 45 à 55 % dans les stades III et plus de 50 % dans les stades IV (5, 18).

De nombreux résultats dans la littérature montrent l'incidence pronostique de l'attente ganglionnaire pelvienne (11, 12, 16). Ainsi, sur 441 patientes porteuses de stade Ib et II proximal traitées à l'Institut G. Roussy (9), la survie actuarielle à 5 ans pour les patientes à ganglions positifs est de 55 % alors qu'elle est de 89 % pour les patientes à ganglions négatifs ($p < 0,0001$). De même, dans l'expérience des centres français portant sur plus de 1000 cas, le pronostic est significativement différent en présence d'une lymphographie positive par rapport aux patientes ayant une lymphographie non positive (2).

L'incidence de l'envahissement ganglionnaire sur le pronostic est évident et il paraît utile de traiter des ganglions dans le but d'améliorer le contrôle local. La place de la radiothérapie est variable en fonction du type de traitement choisi pour traiter l'évolution de la tumeur primaire (7).

La radiothérapie peut être exclusive ou post-opératoire après une hystérectomie totale combinée avec une lymphadénectomie (21).

Dans le cas d'une irradiation exclusive habituellement indiquée pour les stades évolués (T2b, T3, T4 de la classification TNM de l'UICC), l'atteinte ganglionnaire est appréciée en fonction des données de l'imagerie moderne et des connaissances de l'histoire naturelle de l'affection. La lymphographie, la tomodensitométrie peuvent mettre en évidence des atteintes ganglionnaires massives ou simplement faire suspecter une extension ganglionnaire sur lesquelles des compléments d'irradiation sur volumes réduits peuvent être réalisés jusqu'à 55 Gy après une irradiation de la totalité du pelvis de 45 Gy. Un complément de 10 ou 15 Gy sur un groupe ganglionnaire considéré comme envahi peut être suffisant pour améliorer un taux de stérilisation cellulaire de 45 à 50 % en un taux de 80 à 85 % et s'approcher de la dose de curabilité (6, 8).

Dans les formes précoce (T1, T2a), le traitement premier est le plus souvent chirurgical. La lymphadénectomie associée à l'hystérectomie totale permet de connaître l'exacte atteinte des ganglions pelviens et une irradiation est réalisée jusqu'à 45 Gy sur l'ensemble des ganglions microscopiquement envahis avec un surdosage jusqu'à 55 Gy en cas de rupture capsulaire. Cette irradiation doit tenir compte de la contribution aux ganglions apportée par la curiethérapie soit utéro-vaginale préopératoire, soit vaginale postopératoire.

1.2. Ganglions rétro-péritonéaux

Lorsque les ganglions rétropéritonéaux ont été reconnus lors d'une intervention chirurgicale pour cancer du col comme histologiquement envahis, l'exérèse chirurgicale est pratiquée et peut être complétée par une irradiation de 40 à 45 Gy centrée sur les territoires massivement atteints, avec rupture capsulaire.

Mais la curabilité locale reste faible et il paraît intéressant de tenter d'augmenter la dose totale délivrée aux aires ganglionnaires pour utiliser au mieux la relation dose / effet. Il est impossible pour des raisons d'intolérance digestive, gastrique et grêle, de dépasser des doses post-opératoires de 45 Gy d'où le développement dans certaines circonstances et dans certaines institutions de l'irradiation per-opératoire qui permet d'accroître la dose délivrée localement en épargnant les tissus sains donc sans augmenter les risques de complications (22).

En l'absence d'un diagnostic confirmé histologiquement ou d'un diagnostic de forte suspicion d'atteinte ganglionnaire fourni par

CANCER OF THE UTERINE CERVIX**1.1. Pelvic lymph nodes**

The extent to which pelvic lymph nodes are attacked in cases of invasive cancers of the uterine cervix depends on the level of local spread : 15 to 20 % positive lymph nodes in stages I, 30 to 35 % in stages II, 45 to 55 % in stages III and over 50 % in stages IV (5, 18).

Many results shown in the literature demonstrate the effect on prognosis of pelvic lymph node attack (11, 12, 16). For example, out of 441 patients with proximal stage Ib and II receiving treatment at the Institut G. Roussy (9), five year actuarial expectation of survival for patients with positive lymph nodes is 55 % compared to 89 % for patients with negative lymph nodes ($p < 0,0001$). Similarly, experience in French clinics based on more than a thousand cases shows that prognosis varies considerably according to whether the patient has a positive or negative lymphography (2).

The effect of lymph node invasion on prognosis is clear, and it would appear beneficial to treat lymph nodes in order to improve local control. The role of radiotherapy varies according to the type of treatment selected to treat the development of the primary tumour (7).

Radiotherapy may be given alone or combined with lymphadenectomy after a total hysterectomy (21).

Where irradiation is used alone, which is normally indicated for advanced stages (T2b, T3, T4 in the UICC TNM classification), the lymph node attack is evaluated on the basis of information obtained from modern imaging techniques and knowledge of the natural history of the disease. Lymphography and scanning can show up massive lymph node attack or may simply show that there may be lymph node extension to which small volumes of additional irradiation may be applied (up to 55 Gy after 45 Gy irradiation is applied to the entire pelvis). Applying an additional 10 to 15 Gy to a group of lymph nodes which are thought to have been invaded may be sufficient to increase the rate of cell sterilisation from 45 to 50 % up to 80 to 85 % and to come close to the curability dose (6, 8).

In early forms (T1, T2a), the initial treatment is normally surgical. Lymphadenectomy together with total hysterectomy shows the precise level of pelvic lymph node attack and irradiation up to 45 Gy is applied to all the lymph nodes which have suffered microscopic invasion with an additional dose up to 55 Gy if the capsula breaks. This irradiation must take account of the treatment applied to the lymph nodes by either pre-operative utero-vaginal or post-operative vaginal brachytherapy.

1.2. Retroperitoneal lymph nodes

When surgery on a case of cervical cancer has shown that the retroperitoneal lymph nodes have been histologically invaded, surgical excision takes place and may be complemented by irradiation of 40 to 45 Gy concentrated on the areas which have suffered the most severe attacks, and the capsula breaks.

However, local curability is still low and it seems beneficial to try to increase the total dose delivered to the lymph node areas to make the best use of the dose/effect relationship. The maximum post-operative dose is 45 Gy because of the intolerance of the digestive tract, intestine and small intestine. For this reason some clinics apply pre-operative irradiation under certain conditions in order to increase the dose applied locally : healthy tissue is not affected and so there is no increased risk of complications (22).

Should para-aortic lymph nodes be treated systematically if there is no diagnosis with histological confirmation or no diagnosis supplied by imaging indicating the likelihood of lymph node attack ? The work done by E.O.R.T.C. relates to invasive cancers of the uterine cervix at stage II extended or at stage III or

l'imagerie, faut-il traiter de façon systématique les ganglions lombo-aortiques ? L'essai de l'O.E.R.T.C. concerne les cancers invasifs du col utérin de stade II étendu ou III ou de stade Ib ou II localisés avec atteinte ganglionnaire pelvienne et compare une irradiation pelvienne isolée à la même irradiation pelvienne associée à une irradiation lombo-aortique. La survie sans maladie à 4 ans n'est pas significativement différente entre les 2 groupes : 49,8 % pour la radiothérapie pelvienne seule et 53,3 % pour l'irradiation pelvienne combinée à l'irradiation lombo-aortique. Par contre, les taux de complication sont multipliés par un facteur de 2,3 dans le groupe radiothérapie pelvienne et lombo-aortique par rapport au groupe radiothérapie pelvienne isolée (10).

De plus, le taux de métastases à distance pour les patientes localement contrôlées est statistiquement significativement supérieur dans le groupe traité par irradiation pelvienne seule par rapport au groupe traité par irradiation pelvienne et lombo-aortique.

L'essai 79 20 du RTOG concerne 367 patientes porteuses de stade IIb ou de stade Ib et IIa avec une tumeur supérieure à 4 cm de diamètre. Les taux de métastases à distance, de contrôle local, de complication ne sont pas significativement différents entre les 2 groupes. On note simplement une tendance à l'amélioration de la survie dans le groupe traité par irradiation pelvienne et lombo-aortique par rapport au groupe traité par irradiation pelvienne isolée surtout pour les tumeurs localement peu avancées ($p = 0,043$) (20).

— II —

CANCER DE L'ENDOMÈTRE

2.1. Ganglions pelviens

L'extension des ganglions pelviens dans le cancer de l'endomètre est fonction du stade de la tumeur locale : 4 à 15 % des ganglions pelviens positifs dans les stades I, 15 à 45 % dans les stades II. Elle est fonction de l'extension dans le myomètre : 4 à 7 % des ganglions pelviens en cas d'infiltration superficielle du myomètre et 20 à 50 % selon les séries en cas d'envahissement du myomètre en profondeur (3, 4).

De plus, le pronostic est significativement corrélé avec l'atteinte ganglionnaire. La survie à 5 ans est de 40 à 50 % dans les stades I avec envahissement ganglionnaire pelvien et de 20 à 30 % dans les stades II avec envahissement ganglionnaire pelvien alors que la survie à 5 ans dans les stades I et II sans envahissement ganglionnaire est de 85 % (1).

De multiples séries de la littérature montrent que la radiothérapie pelvienne en cas d'envahissement ganglionnaire pelvien améliore le contrôle local. AALDERS et coll. (1) démontrent que les taux de récidive locale dans les stades II passent de 6,9 % en l'absence de radiothérapie pelvienne à 1,9 % en présence d'une radiothérapie pelvienne prouvant ainsi l'inutilité de la lymphadenectomie. Pour cette série, AALDERS et coll. ont montré une influence favorable sur la survie de l'irradiation pelvienne pour les patientes ayant une tumeur indifférenciée de type G 3. Par contre, dans les autres séries de la littérature, la survie des patientes à ganglions pelviens positifs n'est pas significativement améliorée par la radiothérapie pelvienne du fait de la grande fréquence des extensions péritonéales : cytologie péritonéale positive dans 65 % des cas.

Il apparaît donc que si la radiothérapie pelvienne est réalisée systématiquement en cas d'envahissement ganglionnaire massif, il faille en fait attendre peu de bénéfice thérapeutique sur la survie de cette irradiation étant donné que le pronostic n'est plus seulement en relation avec l'évolution ganglionnaire mais avec une forte probabilité d'atteinte péritonéale ou d'extension métastatique à distance.

On peut simplement espérer un bénéfice thérapeutique dans les cas où l'envahissement ganglionnaire pelvien est modéré, mais

at stages Ib or II localised with pelvic lymph node attack and compares pelvic irradiation alone with the same pelvic irradiation applied together with para-aortic irradiation. Survival for four years free from disease is not significantly different for the two groups : 49.8 % for pelvic radiotherapy alone and 53.3 % for pelvic irradiation combined with para-aortic irradiation. However, the rate of complication is 2.3 times higher in the group receiving pelvic and para-aortic radiotherapy than in the group receiving only pelvic radiotherapy (10).

In addition, the rate of metastasis in other areas for patients under local control is statistically significantly higher for the group treated by pelvic irradiation alone compared to the group treated by pelvic and para-aortic irradiation.

The RTOG study 79 20 covered 367 patients with stage IIb or stage Ib and IIa where the tumour is more than 4 cm in diameter. The rates of metastasis in other areas, local control and complication are not significantly different for the two groups. There is a tendency for better survival figures in the group treated by pelvic and para-aortic irradiation compared to the group treated by pelvic irradiation alone, especially for tumours which are locally in the early stages ($p = 0,043$) (20).

— II —

CANCER OF THE ENDOMETRIUM

2.1. Pelvic lymph nodes

The spread of pelvic lymph nodes in endometrial cancer depends on the stage of the local tumour : 4 to 15 % of positive pelvic lymph nodes in stages I, 15 to 45 % in stages II. It is determined by the level of spread into the myometrium : 4 to 7 % of pelvic lymph nodes where the myometrium is affected only superficially and 20 to 50 % where the myometrium has been deeply penetrated (3, 4).

Prognosis is closely related to the level of lymph node extension. There is 40 to 50 % survival to five years in stage I with pelvic lymph node invasion and 20 to 30 % in stages II with pelvic lymph node invasion, but survival to five years in stages I and II rises to 85 % where there is no lymph node invasion (1).

Several series in the literature show that pelvic radiotherapy used in cases of pelvic lymph node invasion improves local control. AALDERS and colleagues (1) show that the rates of local recurrence in stages II drop from 6.9 % where no pelvic radiotherapy is given to 1.9 % where pelvic radiotherapy is applied ; this shows that lymphadenectomy is of no benefit.

In this work AALDERS and colleagues showed that pelvic irradiation has a beneficial effect on survival for patients with an undifferentiated type G 3 tumour. However, in other recorded work the survival of patients with positive pelvic lymph nodes was not significantly improved by pelvic radiotherapy because of the high frequency of peritoneal spread : positive peritoneal cytology in 65 % of cases.

It appears therefore that if pelvic radiotherapy is applied systematically in cases of large-scale lymph node invasion, little benefit in terms of survival should be expected from this treatment because the prognosis is now linked not only to the development of the lymph nodes but also to a strong probability of peritoneal attack of metastatic extension in other areas.

This treatment can be expected to be beneficial only in cases where pelvic lymph node invasion is at a low level, but this advantage is difficult to prove because few patients are really in a position to benefit from it.

So, lymphadenectomy is not always practised in cases of cancer of the endometrium because it is of limited value in forms with a good prognosis (stage I, G1, G2, where the myometrium has not been invaded at all, or only up to one third of its thickness), where lymph node invasion is low and also in advanced forms where irradiation of the pelvic lymph nodes offers better levels

ce gain thérapeutique est difficile à prouver du fait que peu de malades sont en situation réelle de pouvoir en bénéficier.

La lymphadénectomie dans le cancer de l'endomètre n'est donc pas toujours réalisée du fait de son faible intérêt dans les formes de bon pronostic (stade I, G1, G2, myomètre non envahi ou envahi sur moins de 1/3 de son épaisseur), où l'envahissement ganglionnaire est faible et également dans les formes avancées pour lesquelles une irradiation des ganglions pelviens offre des taux de contrôle local supérieurs à ceux de la lymphadénectomie. Les expériences d'une irradiation post-opératoire après lymphadénectomie ont été abandonnées en raison de la trop grande morbidité de cette association.

En résumé, la radiothérapie pelvienne peut ne pas être réalisée dans les formes de bon pronostic (N-, G1 ou G2, myomètre infiltré sur moins de 1/3 de son épaisseur) ou dans les formes où le pronostic est à l'extension péritonéale ou à la dissémination métastatique à distance. La radiothérapie pelvienne est réalisée en post-opératoire dans les cas où l'envahissement ganglionnaire est confirmé histologiquement, non massif.

Dans les cas non opérés pour des raisons d'ordre général (stades I et II inopérables pour raisons cardiovasculaires ou pour des tares viscérales diverses), ou dans les cas non opérés pour des raisons d'extension locorégionale (stades III et IV), la radiothérapie des ganglions pelviens est réalisée à titre préventif jusqu'à une dose de 45 Gy, avec parfois des compléments jusqu'à 55 Gy sur des territoires ganglionnaires fortement suspects d'envahissement d'après les différentes investigations d'imagerie : lymphographie, tomodensitométrie...

2.2. Ganglions rétro-péritonéaux

Plusieurs séries de la littérature mettent en évidence le bénéfice thérapeutique d'une irradiation systématique des ganglions lombo-aortiques mais par contre une morbidité non négligeable de cette irradiation. Dans certaines extensions ganglionnaires lombo-aortiques accompagnant une extension ganglionnaire pelvienne de même que lors d'une évolution ganglionnaire lombo-aortique récidivante avec un contrôle local pelvien satisfaisant, une irradiation lombo-aortique peut être réalisée et conduire à une réduction de l'évolution ganglionnaire sans pouvoir atteindre les doses de stérilisation puisque les doses maximales pouvant être délivrées dans ces territoires sont de 40 ou 45 Gy selon la tolérance individuelle, les antécédents chirurgicaux et l'âge (14, 15, 19).

— III —

CANCER EPITHELIAL DE L'OVaire

Les ganglions lombo-aortiques sont envahis dans 8 à 20 % des stades I et II, dans 30 à 40 % des stades III et 50 et 60 % des stades IV.

Au cours de l'intervention chirurgicale, le temps d'exérèse tumorale est associé à un inventaire intra-abdominal au niveau du péritoine et des ganglions pelviens rétro-péritonéaux. Certains pratiquent un curage ganglionnaire systématique, d'autres ne pratiquent l'exérèse que des ganglions reconnus comme envahis. Une irradiation post-opératoire est réalisée en fonction des données du bilan d'extension complet. En présence d'un stade III, le traitement adjuvant post-opératoire essentiel est la chimiothérapie, la radiothérapie ne pouvant constituer qu'un éventuel traitement d'appoint : irradiation focalisée sur un éventuel résidu ganglionnaire inextirpable ou sur une zone où se trouvaient un ou plusieurs groupes ganglionnaires massivement envahis avec rupture capsulaire.

En présence d'un stade II, le traitement adjuvant peut être une association radio-chimiothérapique. La radiothérapie est une irradiation de toute la cavité abdominale jusqu'à 25 Gy avec un complément sur les ganglions pelviens jusqu'à 50 Gy, les aires

of local control than can be obtained through lymphadenectomy. Experimental work on post-operative irradiation after lymphadenectomy was abandoned because of excessive rates of morbidity when the two treatments are used together.

To sum up, it is possible not to use pelvic radiotherapy in forms with a good prognosis (N-, G1 or G2, myometrium affected over less than one third of its thickness) or in forms where the prognosis is for peritoneal spread or metastasal dissemination in other areas. Pelvic radiotherapy is given post-operatively in cases where lymph node invasion is histologically confirmed and is not on a large scale.

In cases which are not operated on for general reasons (stages I and II inoperable for cardiovascular reasons or because of various visceral difficulties), or in cases which are not operated on due to local or regional spread (stages III and IV), radiotherapy of the pelvic lymph nodes may be used preventively up to a dose of 45 Gy, sometimes rising to 55 Gy on areas of lymph nodes thought likely to have been invaded on the basis of results obtained from various imaging techniques : lymphography, scan, etc. ...

2.2. Retro-peritoneal lymph nodes

Several publications show that systematic irradiation of para-aortic lymph nodes is therapeutically beneficial but that it also leads to significant morbidity. Para-aortic irradiation may be used in some para-aortic lymph node spread accompanying pelvic lymph node spread and in the case of recurrent para-aortic lymph node development with satisfactory local pelvic control ; this treatment may lead to a reduction in lymph node development without reaching sterilisation doses because the maximum doses which can be given in these areas are 40 or 45 Gy depending on individual tolerance, previous surgery and age (14, 15, 19).

— III —

EPITHELIAL CANCER OF THE OVARY

8 to 20 % of para-aortic lymph nodes are invaded in stages I and II, 30 to 40 % in stages III and 50 to 60 % in stages IV.

During surgery to excise the tumour, an intra-abdominal investigation is carried out around the peritoneum and the retroperitoneal pelvic lymph nodes. Some surgeons practice systematic curage of the lymph nodes, while others remove only lymph nodes which are observed to have been invaded. Post-operative irradiation is applied on the basis of full information regarding the spread of the disease. In the case of stage III, the main post-operative complementary treatment is chemotherapy. Radiotherapy can only be a possible secondary treatment applied in the form of irradiation concentrated on any lymph node, residue which cannot be removed or in an area containing one or more groups of lymph nodes which have been invaded on a large scale and where the capsula has broken.

For a stage II case, the complementary treatment may be a combination of radiotherapy and chemotherapy. The radiotherapy applied is irradiation of the entire abdominal cavity up to 25 Gy with additional irradiation to the pelvic lymph nodes up to 50 Gy, to the para-aortic lymph node areas up to 45 Gy and to the diaphragm muscle up to 35 Gy (13). Chemotherapy is then carried out systematically because radiotherapy alone does not reduce the risk of local recurrence enough to expect a cure even if only a microscopic residue of the disease is left after the operation.

ganglionnaires lombo-aortiques jusqu'à 45 Gy et les coupoles diaphragmatiques jusqu'à 35 Gy (13). La chimiothérapie est réalisée par la suite de façon systématique car la radiothérapie, même en présence d'une maladie microscopique résiduelle post-opératoire, ne réduit pas de façon suffisante le risque de récidives locales pour espérer une curabilité.

— IV — **CANCER DE LA VULVE**

La cancer de la vulve est très lymphophile, avec un drainage dans un premier temps vers les ganglions inguinaux superficiels et profonds (50 % des cas) puis dans un deuxième temps vers les ganglions iliaques externes et para-aortiques. La survie à 5 ans est de 80 % pour les patientes à ganglions inguinaux négatifs et de 30 % pour celles à ganglions inguinaux positifs.

Pour l'ensemble des cancers de la vulve, le risque d'invasion ganglionnaire pelvienne est inférieur à 3 % (17).

En l'absence d'adénopathie inguinale palpable et en l'absence d'anomalies ganglionnaires pelviennes et / ou rétro-péritonéales décelables aux différentes techniques d'imagerie, aucun traitement adjuvant systématique n'est réalisé sur les ganglions.

En présence d'une atteinte ganglionnaire inguinale ou inguino-crurale, la radiothérapie est surtout discutée après évidement inguinocrural. Le choix d'une irradiation post-opératoire doit tenir compte à la fois du risque de récidive locale ganglionnaire en présence d'un envahissement ganglionnaire massif avec rupture capsulaire et du risque de lymphoédème du membre inférieur et du pubis accru de façon significative après évidement inguinocrural chez une femme le plus souvent âgée.

De plus, la discussion concerne aussi l'irradiation des gîtes ganglionnaires pelviens et parfois rétro-péritonéaux. En présence d'une atteinte ganglionnaire décelée par les différentes explorations, une irradiation des chaînes ganglionnaires obturatrices, iliaques, internes et externes, peut être réalisée jusqu'à 45 Gy avec parfois complément sur champs réduits couvrant les territoires macroscopiquement atteints. Une irradiation préventive de 45 Gy sur le pelvis n'est pas réalisée du fait de la morbidité de cette irradiation chez une femme âgée et de l'absence de preuve formelle d'un gain thérapeutique pouvant être obtenu par de telles irradiations systématiques.

— V — **CONCLUSION**

Les problèmes du traitement des extensions ganglionnaires dans les cancers gynécologiques sont différents selon le type tumoral et les possibilités de la radiothérapie sont différentes pour les ganglions pelviens et les ganglions lombo-aortiques.

Les différences d'influence de la radiothérapie sur le contrôle local des ganglions pelviens et lombo-aortiques sont dues au fait que les doses d'irradiation pouvant être délivrées au pelvis sont plus élevées que sur la région rétropéritonéale.

Au niveau du pelvis, on peut approcher de la dose optimale permettant d'espérer une stérilisation d'un envahissement ganglionnaire et un effet significatif sur le contrôle local.

Par contre, dans la plupart des essais de radiothérapie des ganglions lombo-aortiques, il n'est pas mis en évidence de bénéfice significatif sur la survie, car il est impossible de sélectionner les patientes qui ont un envahissement ganglionnaire lombo-aortique et qui pourraient bénéficier de l'irradiation de celles qui n'ont pas d'envahissement ganglionnaire. De plus, les doses pouvant être délivrées sont trop faibles pour espérer un contrôle local en cas d'authentique envahissement.

Des études sont nécessaires pour mieux sélectionner les indications de la radiothérapie en essayant de distinguer plus précisément les patientes à envahissement ganglionnaire de celles sans envahissement. Pour accroître les effets de la radiothérapie des tentatives d'association à la chimiothérapie ou à des drogues radiosensibilisantes peuvent être proposées dans le cadre d'essais thérapeutiques.

— IV — **CANCER OF THE VULVA**

Cancer of the vulva is highly lymphophilic, with initial drainage to the superficial and deep inguinal lymph nodes (50 % of cases) and subsequent drainage to the external iliac and para-aortic lymph nodes. There is 80 % survival for five years for patients with negative inguinal lymph nodes and 30 % for those with positive inguinal lymph nodes.

For all cancers of the vulva, the risk of pelvic lymph node invasion is below 3 % (17).

If there is no tangible inguinal lymphadenopathy and no pelvic lymph node and / or retroperitoneal anomalies which can be detected using the various imaging techniques, no complementary treatment is systematically applied to the lymph nodes.

If the inguinal or inguino-crural lymph nodes are affected, radiotherapy is seriously considered after inguino-cruroectomy. The choice of post-operative irradiation must take account of the risk of local recurrence in the lymph nodes in the presence of large-scale invasion of the lymph nodes with breakage of the capsula and of the risk of lymphoedema of the lower limbs and the pubis. This risk is significantly higher after inguino-cruroectomy in older women.

The discussion of treatment also relates to irradiation of the pelvic lymph node sites and sometimes of the retroperitoneal lymph node sites. If the various investigations carried out have shown that the lymph nodes are affected, irradiation of the obturator and internal and external iliac lymph nodes may be given up to 45 Gy ; supplementary doses are sometimes applied to small areas covering areas which have been macroscopically affected. Preventive irradiation of 45 Gy to the pelvis is not carried out due to the morbidity caused by this irradiation in older women and the lack of any formal proof of therapeutic benefit from such systematic irradiation.

— V — **CONCLUSION**

The difficulties in treating lymph node spread in gynaecological cancers vary according to the type of tumour involved, and the options for radiotherapy treatment are different for pelvic lymph nodes and lumbar-aortic lymph nodes.

The differences in the effects of radiotherapy on local control of pelvic lymph nodes and para-aortic lymph nodes are due to the fact that the doses of irradiation which can be delivered to the pelvis are higher than those which can be applied to the retroperitoneal region.

In the pelvis we can come close to the optimum dose which may sterilise an invasion of the lymph nodes and have a significant effect on local control.

However, most studies of radiotherapy applied to para-aortic lymph nodes have not indicated any significant benefit for survival because it is impossible to distinguish patients who have an invasion of the para-aortic lymph nodes and could benefit from irradiation from those who have no lymph node invasion. In addition, the doses which can be delivered are too low to expect local control if there is a real invasion.

More work is needed to allow us better to select indications for radiotherapy ; this could be done by distinguishing patients with lymph node invasion more clearly than from those without any such invasion. Therapeutic trials could be carried out to study radiotherapy combined with chemotherapy or with radiosensitizing drugs in order to increase the effects of radiotherapy.

REFERENCES

1. AALDERS J., ABELER V., KOLSTAD P.
Irradiation and prognostic parameters in stage I endometrial carcinoma. A clinical and histopathological study of 570 patients.
Obster. Gynecol., 1980, 56 : 419-27.
2. COMBES P.F., DALY N.J., HORIOT J.C.,
ACHILLE E., KEILING R., PIGNEUX J.,
POURQUIER H., ROZAN R., SCHRAUB S.,
VROUSOS C.
Results of radiotherapy alone in 581 patients with stage II carcinoma of the uterine cervix.
Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 1985, 11 : 463-71.
3. CREASMAN W.T., BORONOW R.C., MORROW C.R.,
DI SAIA P.J., BLESSING J.
Adenocarcinoma of the endometrium : its metastatic lymph node potential.
Gynecol. Oncol., 1976, 4 : 236-43.
4. CREASMAN W.T., MORROW C.R., BUNDY B.N.,
HOMESLEY H.D., GRAHAM J.E., HELLER P.B.
Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer.
Cancer, 1987, 60 : 2035-41.
5. DUBOIS J.B., MICHEL J.L., JOYEUX H.,
SOLASSOL C.I., PUJOL H., POURQUIER H.
L'atteinte ganglionnaire rétropéritonéale dans le cancer du col de l'utérus. Incidences pronostiques et thérapeutiques.
Nouv. Presse Méd., 1976, 5 : 1823-5.
6. FLETCHER G.H.
Clinical dose-response curve of subclinical aggregates of epithelial cells.
J. Radiol. Electrol., 1972, 53 : 201-6.
7. FLETCHER G.H.
Elective irradiation of the para-aortic nodes in squamous cell carcinoma of the uterine cervix.
Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 1990, 19 : 799-800.
8. GERBAULET A., PEJOVIC M.H., CHASSAGNE D.
Faut-il irradiier les ganglions lombo-aortiques dans les cancers du col utérin ?
Bull. Cancer, 1980, 67 : 39-41.
9. GERBAULET A., KUNKLER I.H., KERR G.R.,
HAIE C., MICHEL G., PRADE M., LHOMME C.,
MASSELOT M., ALBANO M., DUTREIX A.,
CHASSAGNE D.
Combined radiotherapy and surgery : local control and complications in early carcinoma of the uterine cervix - The Villejuif experience 1975-1984.
Radiother. Oncol., 1992, 23 : 66-73.
10. HAIE C., PEJOVIC M.H., GERBAULET A.,
HORIOT J.C., POURQUIER H., DELOUCHE G.,
HEINZ J.F., BRUNE D., FENTON J., PIZZI G.,
BEY P., BROSSEL R., PILLEMENT P.,
VOLTERRANI F., CHASSAGNE D.
Is prophylactic para-aortic irradiation worthwhile in the treatment of advanced cervical carcinoma ? Results of a controlled clinical trial of the EORTC Radiotherapy Group.
Radiother. Oncol., 1988, 11 : 101-12.
11. INOUE O., MORITA K.
The prognostic significance of number of positive nodes in cervical carcinoma stages Ib, IIa and IIb.
Cancer, 1990, 65 : 1923-7.
12. KEY H., PARK P.C.
Treatment and survival of patients with cancer of the cervix and nodal metastases.
Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 1976, 1 : 1091-7.
13. KNAPP R.C., FRIEDMAN E.A.
Aortic lymph node metastases in early ovarian cancer.
Am. J. Obstet. Gynecol., 1974, 119 : 1013-7.
14. KOMAKI R., MATTINGLY R.F., HOFFMAN R.G.
Irradiation of para-aortic lymph node metastases from carcinoma of the cervix and endometrium preliminary results.
Radiology, 1983, 174 : 245-8.
15. KOMAKI R., COX J.D., HARTZ A., WILSON J.F.,
GREENBERG M.
Influence of preoperative irradiation on failures of endometrial carcinoma with high risk of lymph node metastasis.
Am. J. Clin. Oncol., 1984, 7 : 661-8.
16. LACOUR J., MICHEL G., PRADE M.,
DE CATALOGNE G.
Place de la colpo'hystérectomie élargie avec lymphadénectomie dans le traitement du cancer de l'utérus T1. A propos d'une série de 216 cas traités à l'IGR et suivis au moins 5 ans.
Chirurgie, 1973, 99 : 670-6.
17. MICHEL G., GERBAULET A.
Cancer of the vulva.
In " *Surgical Oncology* ". U. Veronesi Edit. Springer - Verlag, pp. 818-26.
18. NOGALES F., MARTINEZ H.
Biopathologic du cancer du col utérin.
Rev. Fr. Gynéc. Obstet., 1972, 67 : 243-60.
19. PIVER M.S., LELE S.B., BARLOW J.J.
Para-aortic lymph node evaluation in stage I endometrial carcinoma.
Obstet. Gynecol., 1982, 59 : 97-100.
20. ROTMAN M.D., CHOI K., GUSE C., MARCIAL V.,
HORNBACK N., JOHN M.
Prophylactic irradiation of the para-aortic lymph node chain in stage IIB and bulky stage Ib carcinoma of the cervix, initial treatment results of RTOG 7920.
Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 1991, 19 : 513-21.
21. RUTLEDGE F.N., FLETCHER G.H., McDONALD E.J.
Pelvic lymphadenectomy as an adjunct to radiation therapy in treatment for cancer of the cervix.
Am. J. Roentgenol., 1965, 93 : 607.
22. TEWFIK H.H., BUCHSBAUM H.J.,
LATOURETTE H.B., LIFSHITZ S.G., TEWFIK F.A.
Para-aortic lymph node irradiation in carcinoma of the cervix after exploratory laparotomy and biopsy proven positive lymph nodes.
Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 1982, 8 : 13-8.

Significance of internal mammary lymphoscintigraphy (IML) in clinical staging and prognosis of breast cancer.

Importance de la lymphoscintigraphie mammaire interne (LMI) dans le diagnostic clinique et le pronostic du cancer du sein.

DARIO CASARA *, DOMENICO RUBELLO *, GIORGIO SALADINI *,
GUIDO MASAROTTO ** and FULVIO CALZAVARA *

* Department of Radiotherapy and Nuclear Medicine,
Padua, General Hospital, via Giustiniani 2, 35100, Padova, Italy.

** Department of Statistics, Padua University,
via San Francesco 33, 35100, Padova, Italy.

SUMMARY

In breast cancer current clinical stage systems are based on axillary lymphnode status and no recommendations are proposed on internal mammary node staging. Internal mammary lymphoscintigraphy (IML) was demonstrated to be a simple and accurate technique for examining the internal mammary lymphatics. This experience reports the IML results correlated to current clinical staging, to the appearance of bone metastases and to actuarial survival in 334 patients with breast cancer. IML results demonstrated that :

- a) no quadrant is preserved regarding internal mammary invasion
- b) internal mammary involvement is faintly related to tumour size
- c) the appearance of bone metastases is well correlated to both IML and axillary positivity
- d) actuarial survival is related to internal mammary and axillary node involvement. Contemporary invasion significantly affects the survival rate.

These data strongly emphasize the importance of internal mammary node status in clinical staging and completely agree with the clinical classification recently proposed by EGE and CLARK (6). Following this new classification the "N" stage has to be subdivided in N-A axillary and N-IM internal mammary. Consequently, Stage I has to be considered only when no abnormality was demonstrated in both lymphatic areas.

Key words : breast cancer, clinical staging classification, internal mammary lymphoscintigraphy.

Reprints request to :

Dario Casara,
Department of Radiotherapy and Nuclear Medicine,
General Hospital of Padua,
via Giustiniani 2, 35100 Padova, Italy.

This work was partly presented at ECR '91, Vienna 15-20/9 1991.

RÉSUMÉ

Dans le cancer du sein, les systèmes actuels de staging cliniques sont basés sur le status ganglionnaire axillaire et aucune recommandation n'est proposée quant au staging ganglionnaire mammaire interne.

La lymphoscintigraphie mammaire interne a été démontrée être une technique simple et valable d'investigation des lymphatiques mammaires internes. Ce travail rapporte les résultats de la lymphoscintigraphie mammaire interne corrélés au staging clinique, à l'apparition de métastases osseuses et à la survie actuarielle de 334 patientes avec cancer du sein. Les résultats démontrent que :

- a) aucun quadrant n'est préservé du point de vue de l'invasion de la chaîne mammaire interne ;
- b) celle-ci est faiblement corrélée à la taille de la tumeur ;
- c) l'apparition de métastases osseuses est bien corrélée avec la positivité à la fois de la chaîne mammaire interne et axillaire ;
- d) la survie actuarielle est influencée par l'invasion mammaire interne et axillaire. L'invasion simultanée affecte significativement les taux de survie.

Ces données mettent en lumière l'importance du status ganglionnaire mammaire interne dans le staging clinique et agrée complètement avec la classification clinique récemment proposée par EGE & CLARK (6).

Suivant cette nouvelle classification, le staging "N" doit être subdivisé en N-A axillaire et N-IM mammaire interne. Conséquemment, le stade I ne doit être considéré que quand aucune anomalie n'est observée dans aucun territoire lymphatique.

INTRODUCTION

L'invasion ganglionnaire axillaire a été reconnue comme un des plus importants facteurs pronostiques des patientes avec cancer du sein (8, 9). Les systèmes actuels de classification cliniques sont basés sur le status ganglionnaire axillaire alors que celui des

INTRODUCTION

Axillary lymphnode involvement has been recognized as one of the most important prognostic factors in patients with breast cancer (8, 9). Current clinical staging systems are based on axillary lymphnode status whereas internal mammary node stage is underestimated although surgical experiences demonstrated that internal mammary involvement is an important prognostic factor (13, 15). For instance, the third edition of TNM classification (1978) ignores internal mammary node stage and the fourth edition (1985) simply considers "N3" internal mammary node invasion, but does not propose any clinical method for the pathological assessment. In this way, all prospective trials of therapy ignore the internal mammary node status as staging and prognostic factor.

Internal mammary lymphoscintigraphy (IML) was demonstrated to be a simple and accurate technique for examining the internal mammary lymphatics (1, 12) and to be an important prognostic factor in breast cancer (5, 7). Furthermore, a significant difference in actuarial survival rate between patients with normal and abnormal IML was demonstrated (5, 6).

In this study, the results of Padua Nuclear Medicine Center are reported after a seven year experience on the use of IML in breast cancer.

IML results were statistically tested and were correlated to current clinical staging (TNM), to the appearance of bone metastases, which are the earliest and most frequent relapse of disease (3) and to the survival rate in 334 patients with breast cancer followed up during a 5-year period.

ganglions mammaires internes est sous-estimé, et ce bien que les données chirurgicales aient démontré que l'invasion mammaire interne représente un facteur pronostique important (13, 15). Par exemple, la 3ème édition de la classification TNM (1978) ignore le stade ganglionnaire mammaire interne et la 4ème édition (1985) considère simplement l'invasion mammaire interne comme "N3" mais ne propose aucune méthode clinique pour leur démonstration comme pathologique. Toutes les études thérapeutiques prospectives ignorent donc le status ganglionnaire mammaire interne comme facteur de staging et de pronostic.

La lymphoscintigraphie mammaire interne a été démontrée comme une méthode simple et fiable pour examiner les lymphatiques mammaires internes (1, 12) et représente un facteur pronostique important dans le cancer du sein (5, 7). De plus, une différence significative dans les taux de survie actuarielle entre les patients avec lymphoscintigraphie mammaire interne normale et anormale a été démontrée (5, 6).

Dans cette étude, les résultats du centre de Médecine nucléaire de Padoue sont rapportés après une expérience de 7 ans avec la lymphoscintigraphie mammaire interne dans le cancer du sein.

Les résultats de la LMI ont été analysés d'un point de vue statistique et corrélés au staging clinique (TNM), à l'apparition de métastases osseuses (qui représentent la récidive la plus précoce et la plus fréquente de la maladie (3) et au taux de survie de 334 patientes avec cancer du sein et suivies pendant 5 ans.

MATERIAL AND METHODS

Between September 1979 and December 1986, 334 patients with histologically proven breast cancer were studied. All patients were referred to the Radiotherapy and Oncology Departments of Padua General Hospital and University. Surgical treatment consisted of an excisional biopsy and tumour resection in 14 % of cases, of a quadrantectomy in 46 % of patients and of a radical mastectomy in 40 % of cases. In 294 out of 334 patients specimen results of axillary dissection were collected. All patients had radiotherapy treatment and / or adjuvant systemic therapy on the basis of clinical stage.

Radiouclide bone scan was included in the initial staging of all patients and was performed twice in the first year of follow-up and then at least yearly.

In all patients, IML was part of the initial assessment before surgery or was carried out during radiotherapy planning. IML was performed 24 hours after radiouclide bone scan in order to utilize the remaining rib activity as an anatomical guide.

Lymphoscintigraphy was carried out 4-6 hours after subcostal posterior rectus sheath injection of 60-70 MBq of 99mTc micro-colloids (Nanocoll - Solco - Sorin, Italy) to both sides. Images were obtained with a LFOV gammacamera and digitally stored on a computer in a 128 × 128 matrix of pixels with dimensions 3.3 × 3.3 mm. Interpretation criteria were done according to preceding published methods (2, 4).

Data were analysed in the Statistical Science Department of Padua University. Survival rate and bone metastases cumulative estimates were studied using Standard life-table methods (KAPLAN - MEIER). Log-rank and Chi-square tests were used to evaluate differences between groups.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Entre septembre 1979 et décembre 1986, 334 patientes présentant un cancer du sein histologiquement prouvé ont été étudiées.

Toutes étaient référées par les Départements de radiothérapie et oncologie de l'Université de l'Hôpital général de Padoue. Le traitement chirurgical consista en une biopsie excisionnelle et résection tumorale dans 14 % des cas, en une quadrantectomie dans 46 % des cas et dans une mastectomie radicale dans 42 % des cas. Les données de curage axillaire ont été obtenues dans 294 des cas. Toutes les patientes eurent un traitement RXthérapeutique et / ou un traitement systémique adjuvant sur base du staging clinique.

Une scintigraphie osseuse fut incluse dans le staging initial de toutes les patientes. Cet examen fut réalisé une seconde fois durant la première année de follow-up et annuellement par la suite. Dans tous les cas, la lymphoscintigraphie mammaire interne faisait partie de la mise au point initiale avant la chirurgie ou fut réalisée durant le planning RXthérapeutique.

La LMI fut réalisée 24 heures après le scan osseux de manière à utiliser l'activité costale résiduelle comme guide anatomique.

Les images lymphoscintigraphiques furent obtenues de 4 à 6 heures après injection sous-costale de 60 à 70 MBq de 99mTc microcolloïdes (Nanocoll. - Solco - Sorin, Italie) bilatérale au niveau de la paroi postérieure du muscle grand droit. Les images ont été acquises grâce à une gammacaméra LFOV et stockées sur ordinateur (matrix 128 × 128 pixels de dimensions 3.3 × 3.3 mm.). Les images furent interprétées en accord avec les méthodes préalablement publiées (2, 4).

Les données furent analysées par le Département de Sciences statistiques de l'Université de Padoue.

Les taux de survie et les taux cumulés de métastases osseuses ont été analysés utilisant les méthodes standard (KAPLAN - MEIER). Les tests Chi-carre et de log-rank furent utilisés pour évaluer les différences entre groupes.

Figure 1

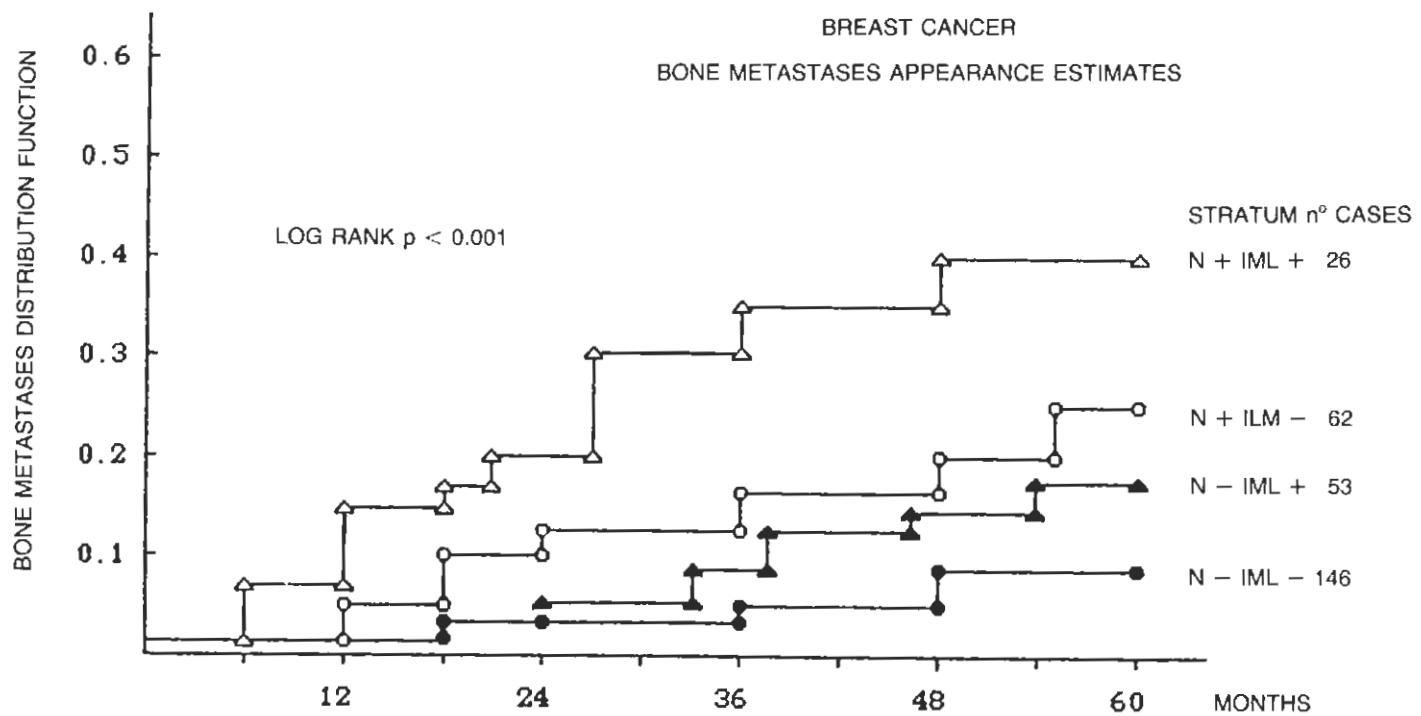


Figure 2

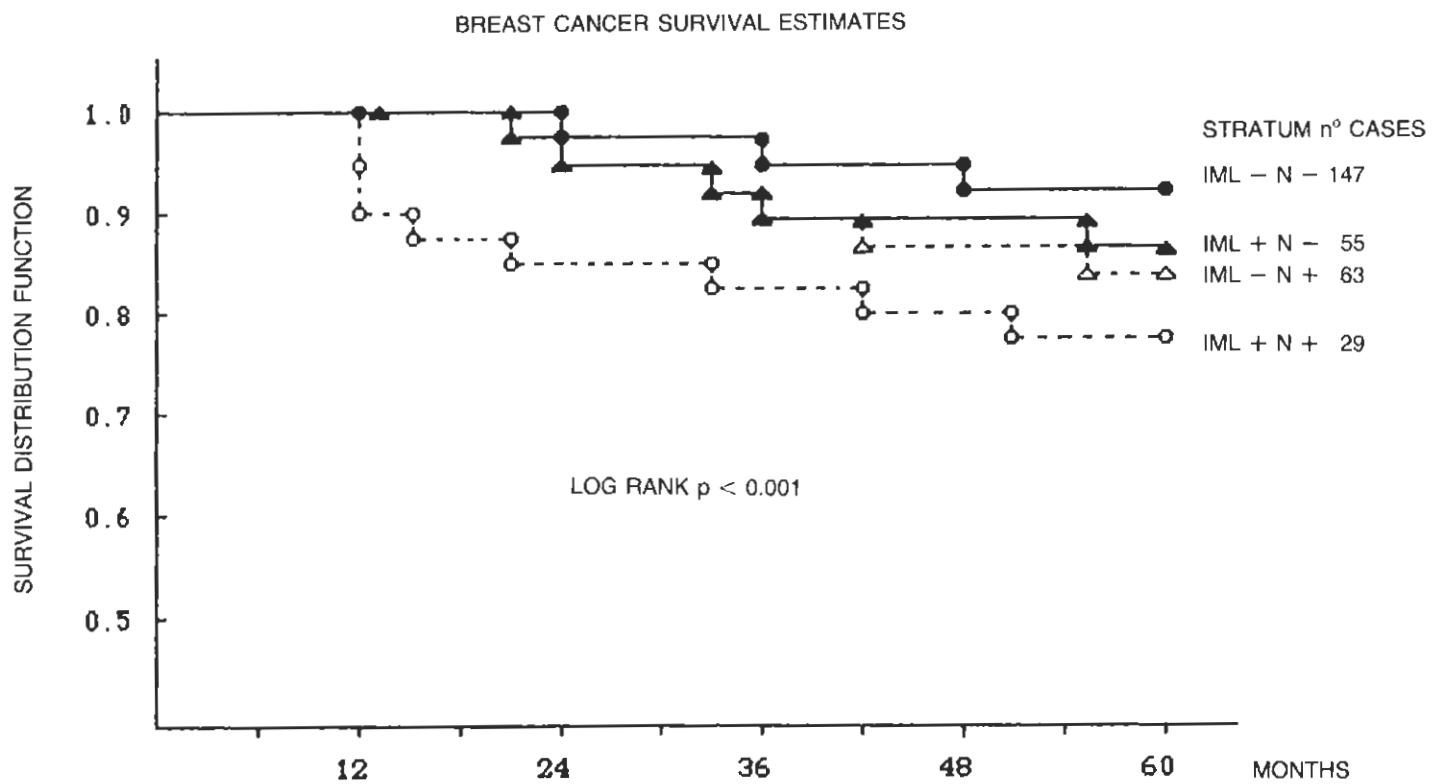


Table I
IML results related to pathological T stages

	T1	T2	T3-4	TX
IML NEGATIVE				
No. CASES	108	84	18	25
%	80.0	63.2	64.3	65.8
IML POSITIVE				
No. CASES	27	49	10	13
%	20.0	36.8	35.7	34.2
TOTAL NUMBER	135	133	28	38

Table II
IML results related to the site of primary tumour

	U.M.	L.M.	U.L.	L.L.	S.A.	X
IML NEGATIVE						
No. CASES	58	29	70	15	12	53
%	70.7	67.4	70.7	71.4	57.1	77.9
IML POSITIVE						
No. CASES	24	14	29	6	9	15
%	29.3	32.6	29.3	28.6	42.9	22.1
TOTAL NUMBER	82	43	99	21	21	68

U.M. : upper medial quadrant
U.L. : upper lateral quadrant
S.A. : subareolar area

L.M. : lower medial quadrant
L.L. : lower lateral quadrant
X : undetermined.

Table III
IML results related to pathological N stages

	NEGATIVE AXILLARY NODES	POSITIVE AXILLARY NODES
IML NEGATIVE		
No. CASES	152	83
%	72.0	67.5
IML POSITIVE		
No. CASES	59	40
%	28.0	32.5
TOTAL NUMBER	211	123

RESULTS

36 out of 334 patients showed a positive bone scan at initial assessment (11 % of cases) and were then excluded from the study.

The prevalent pathological stages resulted T1 or T2, 135 and 133 cases respectively, whereas IML results showed a low correlation to the pathological stage T (Tab. 1). In fact, abnormal results were observed in 20 % of T1 cases, in 37 % of T2 cases and in 35 % of T3-T4 cases.

IML results were not related to the site of the primary tumour (Tab. 2) : medial quadrants being associated to pathological IML (29 % upper medial, 32 % lower medial) at a similar level in comparison to lateral quadrants (29 % upper lateral and 28 % lower lateral).

Tab. 3 shows IML results correlated to axillary histologic assessment. Pathological results were observed in 32 % of cases with histologic proven axillary invasion and in 28 % of cases with negative axillary assessment.

Cumulative appearance of bone metastases correlated to lymphnode status is shown in Fig. 1. Patients were divided into four groups corresponding to negative axillary and negative internal mammary nodes (N—IML— : 149 cases), negative axillary and positive internal mammary nodes (N—IML+ : 59 cases), positive axillary and negative internal mammary nodes (N+IML— : 67 cases) and positive both axillary and internal mammary nodes (N+IML+ : 29 cases). The appearance of bone metastases proved to be significantly correlated to involvement of internal mammary nodes and axillary nodes. Combined involvement of axillary and internal mammary nodes clearly increased the probability of bone metastasis appearance.

The actuarial survival for the same stratified groups is illustrated in Fig. 2. The involvement of internal mammary nodes, axillary nodes and both lymphatic territories showed a significant influence in the survival rate of patients.

DISCUSSION

For decades, a radical surgery was adopted in an effort to sterilize in breast carcinoma, both the primary site of tumour and the principal regional drainage area. The aim of this aggressive approach was to prevent secondary localizations to distant organs. Following different randomized trials that compared more to less aggressive surgery, it was demonstrated that breast cancer has to be considered as a systemic disease when axillary lymph node metastases occurred. On the basis of these experiences, axillary lymph node status was recognized as one of the most important prognostic factors in patients with breast cancer. Current clinical staging systems ignore or underestimate internal mammary node invasion. In agreement with clinical staging systems, all prospective trials of adjuvant systemic therapy ignore the internal mammary node status in the evaluation of clinical data.

It is reasonable to consider that results of these studies can be, at least in part, misinterpreted because of unrecognized internal mammary metastases. For example, some recently published collaborative studies (8, 9, 14) comparing chemo- or hormonal therapy to observation only in axillary node negative patients obtained surprising findings :

- a) axillary negative patients treated or not had a worse prognosis than expected ;
- b) the adjuvant systemic therapy improved disease free survival in treated patients compared to controls.

It is reasonable to conclude from these data that axillary lymphatic involvement is not the only determinant factor and that internal mammary drainage assessment has to be contemporary taken into account.

RÉSULTATS

36 des 334 patientes présentaient un scan osseux positif lors du bilan initial (11 % des cas) et furent donc exclues de la présente étude.

135 et 133 patientes respectivement présentaient des tumeurs classées T1 et T2. Le résultat de la lymphoscintigraphie mammaire interne montrait une corrélation faible avec cette taille clinique. En fait, des résultats normaux furent observés dans 20 % des cas T1, dans 37 % des cas T2 et dans 35 % des cas T3 et T4. Les résultats scintigraphiques mammaires internes ne purent être reliés au site de la tumeur primitive (table 2), les quadrants médians étant associés à une lymphoscintigraphie mammaire interne pathologique (29 % médian supérieur, 32 % médian inférieur) à un niveau similaire comparativement au quadrant externe (29 % externe supérieur, 28 % externe inférieur). La table 3 montre les résultats de la LMI corrélés au bilan histologique axillaire. Des résultats pathologiques furent observés dans 32 % des cas avec invasion axillaire prouvée à l'histologie et dans 28 % des cas avec creux axillaire négatif.

L'apparition cumulée de métastases osseuses en fonction du status ganglionnaire est montrée dans la figure 1. Les patientes furent divisées en 4 groupes correspondant respectivement aux ganglions mammaires internes et axillaires négatifs (N—IML—, 149 cas), ganglions axillaires négatifs et mammaires internes positifs (N—IML+, 59 cas), ganglions mammaires internes négatifs et axillaires positifs (N+IML—, 67 cas) et ganglions mammaires internes et axillaires positifs (N+IML+, 29 cas). L'apparition de métastases osseuses fut prouvée être très significativement corrélée à l'envahissement mammaire interne et axillaire, l'envahissement combiné de ces deux groupes ganglionnaires augmentant clairement la probabilité de l'apparition de métastase osseuse.

La survie actuarielle pour les mêmes sous-groupes est illustrée par la fig. 2. L'invasion des ganglions mammaires internes, des ganglions axillaires et des deux territoires montre une influence significative sur le taux de survie de ces patientes.

DISCUSSION

Pendant des décades, une chirurgie radicale fut adoptée dans un effort de stérilisation des cancers du sein, à la fois du site tumorale et de la principale voie de drainage. Le but de cette approche agressive était de prévenir des localisations secondaires à distance. Après différents essais randomisés qui comparaient des chirurgies plus ou moins agressives, il fut démontré que le cancer du sein devait être considéré comme une maladie systémique quand des métastases ganglionnaires axillaires surveillaient. Sur base de ces résultats, le status ganglionnaire axillaire fut reconnu comme un des plus importants facteurs pronostiques chez les patientes avec cancer du sein. Les systèmes de staging cliniques ignorent ou sous-estiment actuellement l'invasion ganglionnaire mammaire interne. En accord avec ces systèmes de staging cliniques, tous les essais prospectifs de traitement systémique adjuvant ignorent le status ganglionnaire mammaire interne dans l'évaluation des données cliniques.

Il est raisonnable de considérer que les résultats de ces études peuvent être pour une part mal interprétés en raison de métastases mammaires internes non reconnues. Par exemple, certaines études récemment publiées (8, 9, 14) comparant chimiothérapie et hormonothérapie à l'absence de tout traitement dans des groupes de patientes avec ganglions axillaires négatifs obtiennent des résultats surprenants :

- a) les patientes avec ganglions axillaires négatifs traitées ou non avaient un plus mauvais pronostic qu'attendu.
- b) le traitement systémique adjuvant améliorait comparativement aux contrôles l'intervalle libre des patients traités.

- IML results in our experience demonstrated some features :
- no quadrant is preserved regarding internal lymphatic invasion and axillary and internal mammary nodes can be contemporary involved ;
 - internal mammary involvement shows low correlation to tumour size ;
 - bone metastasis appearance is very low in patients with negative axillary and internal mammary nodes, similar in patients with involvement of a single lymphatic area and significantly higher in patients with involvement of both axillary and internal mammary nodes ;
 - the difference in actuarial survival between patients with negative axillary and internal mammary nodes, positive axillary or internal mammary nodes and positive both axillary and internal mammary nodes is statistically significant.

These results strongly propose the importance of internal mammary status in clinical staging.

These results agree with EGE & CLARK's (6) proposal :

- to subdivide the N classification in N-A (axillary) and N-IM (internal mammary) ;
- to consider Stage 1 only when no abnormality was demonstrated in any of the lymphatic areas ;
- to consider Stage 2 when one of the two lymphatic areas was demonstrated to be involved and
- to consider Stage 3 when the involvement of both axillary and internal mammary lymphatics was present.

Prospective trials have to include IML in addition to other currently used prognostic variables. This new staging could lead to a better definition of random characteristics in prospective studies.

Il est raisonnable de conclure de ces données que l'invasion ganglionnaire axillaire ne représente pas le seul facteur déterminant et que le bilan du drainage lymphatique mammaire interne doit être également pris en ligne de compte.

Les résultats de la lymphoscintigraphie mammaire interne dans notre expérience montrent certaines caractéristiques :

- aucun quadrant n'est préservé et les ganglions internes et axillaires peuvent être simultanément envahis ;
- l'invasion mammaire interne montre une corrélation basse avec la taille tumorale.
- l'apparition de métastases osseuses est vraiment basse chez les patientes avec ganglions mammaires internes et axillaires négatifs, équivalente chez des patientes avec invasion d'un seul groupe ganglionnaire et significativement plus élevée chez les patientes avec envahissement à la fois des ganglions mammaires internes et axillaires.
- la différence en terme de survie actuarielle entre patientes avec ganglions mammaires internes et axillaires négatifs, ganglions axillaires mammaires internes positifs et invasion à la fois des deux groupes, est statistiquement significative.

Ces résultats montrent l'importance du status ganglionnaire mammaire interne dans le staging clinique.

Ils sont en accord avec la proposition de EGE & CLARK (6)

- de subdiviser la classification en N-A (axillaire) et N-IM (mammaire interne) ;
- de considérer le stade I seulement quand aucune anomalie n'est démontrée dans les aires lymphatiques ;
- de considérer comme stade 2 les situations où un des deux groupes ganglionnaires est démontré comme envahi, et
- de considérer comme stade 3 les cas avec invasion des deux groupes ganglionnaires.

Des études prospectives devraient inclure la lymphoscintigraphie mammaire interne en sus des autres variables pronostiques actuellement utilisées.

Cette nouvelle classification, ce nouveau staging pourrait mener à une meilleure définition des caractéristiques de randomisation des études prospectives.

RIASSUNTO

La corrente stadiazione clinica del carcinoma della mammella è basata solo sul reperto dei linfonodi ascellari. Non esistono invece raccomandazioni per quanto concerne l'esame dei linfonodi della catena mammaria interna. È altresì noto che la lymphoscintigrafia mammaria interna (IML) rappresenta un'indagine semplice nell'esecuzione e accurata nei risultati, in relazione allo studio dei linfonodi del distretto esaminato. Il presente studio riporta i risultati della IML in un gruppo di 334 pazienti con cancro della mammella. I dati della IML sono stati correlati allo stadio clinico corrente, alla comparsa di metastasi ossee e alla sopravvivenza. In particolare si è osservato che :

- nessun quadrante è preservato dal tumore in rapporto al risultato della IML ;
- l'invasione dei linfonodi della catena mammaria interna è solo debolmente correlata alle dimensioni del tumore primitivo ;
- la comparsa di metastasi ossee è strettamente correlata sia alla positività dei linfonodi ascellari sia di quelli della catena mammaria interna ;

d) la sopravvivenza attuariale è significativamente influenzata sia dalla positività dei linfonodi ascellari sia di quelli della catena mammaria interna. Il coinvolgimento contemporaneo di entrambe le stazioni linfonodali determina un ulteriore peggioramento della prognosi.

Questi dati enfatizzano chiaramente l'importanza della IML nella valutazione dello stadio clinico dei pazienti con cancro della mammella, e sono peraltro in accordo con la recente proposta di modifica del TNM da parte di EGE e CLARK (1985). In particolare secondo questa nuova classificazione, lo stadio "N" dovrebbe essere suddiviso in N-A (linfonodi ascellari) e N-IM (linfonodi della catena mammaria interna). Si dovrebbe pertanto parlare di Stadio I° solo quando sia dimostrato il mancato coinvolgimento in entrambi i distretti linfonodali esplorati.

REFERENCES

1. BOURGEOIS P., FRÜHLING J.G. (1983) — Internal mammary lymphoscintigraphy. Current status in the treatment of breast cancer. *Crit. Rev. Oncol.*, 1 : 21-47.
2. CASARA D., POLICO C., SALADINI G., CALZAVARA F. (1986) — Internal mammary lymphoscintigraphy with ^{99m}Tc -microcolloids. Clinical significance in the management of breast cancer. In : NICOLINI M., BANDOLI G., MAZZI U. (ed.) - *Techneium in Chemistry and Nuclear Medicine II*, Raven Press / New York, pp. 277-280.
3. CIATTO S., PACINI P., ANDREOLI C. (1989) — Chest X-ray survey in the follow-up of breast cancer patients. *Br. J. Cancer*, 60 : 102-103.
4. EGE G.N. (1983) — Lymphoscintigraphy. Technique and application in the management of breast cancer. *Sem. Nucl. Med.*, 13 : 26-34.
5. EGE G.N., CLARK R.M. (1980) — Internal mammary lymphoscintigraphy in the conservative surgical management of breast cancer. *Clin. Radiol.*, 31 : 559-563.
6. EGE G.N., CLARK R.M. (1985) — Internal mammary lymphoscintigraphy in the conservative management of breast carcinoma ; an up-date and recommendations for a new TNM staging. *Clin. Radiol.*, 36 : 469-472.
7. EGE G.N., ELHAKIM T. (1984) — The relevance of internal mammary lymphoscintigraphy in the management of breast carcinoma. *J. Clin. Oncol.*, 2 : 774-781.
8. FISHER B., BAUER M., WICKERHAM L., REDMOND C., FISHER E.R. (1983) — Relation of number of positive axillary nodes to the prognosis of patients with primary breast cancer. *Cancer*, 52 : 1551-1557.
9. FISHER B., COSTANTINO J., REDMOND C. et al. (1989) — A randomized clinical trial evaluating tamoxifen in the treatment of patients with node-negative breast cancer who have estrogen-receptor positive tumors. *N. Engl. J. Med.*, 320 : 479-484.
10. FISHER B., REDMOND C., FISHER E.R., BAUER M., WOLMARK N. (1985) — Ten-year results of a randomized clinical trial comparing radical mastectomy and total mastectomy with or without radiation. *N. Engl. J. Med.*, 312 : 674-681.
11. FISHER B., REDMOND C., DIMITROV V. et al. (1989) — A randomized clinical trial evaluating sequential methotrexate and fluorouracil in the treatment of patients with node negative breast cancer who have estrogen receptor negative tumors. *N. Engl. J. Med.*, 320 : 473-478.
12. HILL N.S., EGE G.N., GREYSON N.D. (1983) — Prediction by lymphoscintigraphy of nodal metastases in breast cancer. *Can. J. Surg.*, 26 : 507-509.
13. LIVINGSTON F.S., ARLEN M. (1974) — The extended extra-pleural radical mastectomy : its role in the treatment of the carcinoma of the breast. *Ann. Surg.*, 179 : 260-265.
14. LUDWIG BREAST CANCER STUDY GROUP (1989) — Prolonged disease-free survival after one course of perioperative adjuvant chemotherapy for node-negative breast cancer. *N. Engl. J. Med.*, 320 : 491-496.
15. URBAN J.A., MARIANI M.A. (1971) — Significance of internal mammary lymphnode metastases in breast cancer. *Am. J. Roentgenol.*, 111 : 130-136.

Extrait du livre signé par le Professeur A. Leduc et O. Leduc

LE TRAITEMENT PHYSIQUE DE L'ŒDEME DU MEMBRE INFÉRIEUR

MOYENS PHARMACOLOGIQUES

Venoruton®

(ortho-béta-hydroxyéthyl-rutosides)

Laboratoires Zyma.

Venoruton® per os

De nombreux travaux ont été publiés à propos des résultats obtenus en clinique vétérinaire ainsi qu'en clinique humaine. L'action antiœdémateuse a été contrôlée par la diminution de la perméabilité des parois capillaires qui redevient normale.

Les essais cliniques confirment l'efficacité du médicament sur le symptôme "lourdeur des jambes". Les meilleurs résultats semblent obtenus chez les patients présentant une thrombo-phlébite aigüe, une varicosité primaire ou des troubles veineux symptomatiques dans le cadre de la grossesse (BERGSTEIN, 1975 - VAN

CAUWENBERGHE, 1978). Les doses utilisées per os sont de 900 à 1500 mg par jour, en fonction de la gravité de la symptomatologie. Ces doses peuvent être augmentées jusqu'à 3 g sans aggraver la fréquence des éventuelles intolérances digestives (STEMMER, 1986).

A cette posologie de 3 g/jour, une étude en double aveugle versus placebo démontre l'efficacité de Venoruton® dans les lymphœdèmes primaires des membres inférieurs (PILLER, CASLEY-SMITH, 1988).

Venoruton® Gel

Venoruton® est un gel hydrique sans alcool. Il est incolore et ne graisse pas. L'O-β-hydroxyéthyl-rutoside y est contenu à raison de 2 %. En application topique, le principe actif traverse la barrière épidermique : on le

déetecte après 30 minutes dans le derme, après 2 à 5 heures dans le tissu graisseux sous-cutané.

Ce gel est indiqué dans les troubles subjectifs (lourdeur, douleur, fatigue, crampes...) des membres ainsi que dans les œdèmes d'origine veineuse, traumatique ou chirurgicale, dans les entorses ainsi que dans les œdèmes variqueux. On l'utilise également dans les œdèmes associés aux phlébites.

Venoruton® en ionisation

Pour les applications électrothérapeutiques galvaniques de Venoruton®, celui-ci sera appliqué sur l'électrode négative.

Présentation:

Venoruton® per os forte 500 ou 300
Venoruton® gel tube de 100 g.

Réf. : Drainage de la grosse jambe, de A. Leduc, O. Leduc, achevé d'imprimer le 15 mai 1992

Réf. bibliographique :

BERGSTEIN N.A.M.

- Clinical study on the efficacy of O-béta-hydroxyéthyl-rutoside (HR) in varicoses of pregnancy.
- *J. Int. Med. Res.*, 189-193 (1975).

PILLER N.B., MORGAN R.G.,
CASLEY-SMITH J.R.

- A double blind crossover trial of O-béta-hydroxyéthyl-rutosides in the treatment of lymphedema of the arms and legs.
- *Brit. J. of Plastic Surg.*, 41, 20-27, 1988.

STEMMER R. et FURDERER C.R.

- Posologie de l'O-béta-hydroxyéthyl-rutoside dans l'insuffisance veineuse chronique.
- *Phlébologie*, 39, 995-1003, 1986.

VAN CAUWENBERGHE H.

- Etude en double-aveugle de l'efficacité de l'O-béta-hydroxyéthyl-rutoside (HR) dans le traitement des affections veineuses.
- *Méd. et Hyg.*, 36, 4175-4177, 1978.

Preoperative assessment of lymph nodes metastases in gynecologic malignancies by pelvic lymphoscintigraphy.

Evaluation préopératoire des métastases ganglionnaires de tumeurs gynécologiques par lymphoscintigraphie pelvienne.

Ismail ÇEPNI *
Nadiye KAHRAMAN **
Haluk İŞİLOĞLU *
Macit ARVAS *

Fuat DEMIRKIRAN *
Füsun ÜZÜM **
İlhami USLU **
Tarık KAPICIOĞLU **

Çetin ÖNSEL **
Engin ERKÜN *
Rıza MADAZLI **
Irfan URGANCIOĞLU **

*Division of Gynecologic Oncology, Department of Obstetric and Gynecology,
Cerrahpasa Medical Faculty,
Istanbul, TURKEY.*

*** Department of Nuclear Medicine, Cerrahpasa Medical Faculty,
Istanbul, TURKEY.*

SUMMARY

In order to determine the usefulness of the pelvic lymphoscintigraphy in patients with metastatic lymph nodes involvement by gynecologic malignancies, a study was performed prior to operation and the findings were correlated with pathologic findings. The study was carried out in 5 subjects without and 25 patients with gynecologic malignancies. Of these patients, 17 had carcinoma of cervix uteri, 5 had carcinoma of corpus uteri and 3 had vulva cancer. For the scintigraphic investigation, 37 MBq of Tc-99m (Re) sulphide colloid in less than 1 ml were applied at each side. In 6 subjects, perianal injection and, in 24 patients, paracervical injection were done. All subjects also received bilateral pedal dorsal injection 3 hours after the first injection. Images were obtained in multiple projections at 3 and 6 hours after the first injections. All patients were operated on within the first five days after the scintigraphic evaluation. The sensitivity, specificity and accuracy were found as 100 %, 77 % and 82 % respectively. In our study, the high sensitivity rate may be due to paracervical injection method which allows more apparent internal iliac lymph nodes visualization than perianal injection. In conclusion, paracervical injection in conjunction with bilateral pedal dorsal injection can be recommended in the preoperative assessment of lymph nodes involved by various gynecologic malignancies.

Key words : Lymphoscintigraphy, gynecologic malignancy.

RÉSUMÉ

Dans le but de déterminer l'utilité de la lymphoscintigraphie iliopelvienne chez des patientes avec envahissement ganglionnaire métastatique par des néoplasies gynécologiques, la présente étude fut réalisée avant opération et les résultats scintigraphiques corrélés avec les données anatomopathologiques. L'étude a été réalisée sur 25 patientes avec néoplasies gynécologiques et 5 patientes sans. Parmi ces patientes, 17 présentaient un carcinome du col de l'utérus, 5 un carcinome du corps de l'utérus et 3 un cancer de la vulve.

Pour les investigations scintigraphiques, 37 MBq de colloïdes technéticiens de sulfure d'antimoine dans moins de 1 ml furent injectés de chaque côté. Une injection périanale fut réalisée dans 6 cas et paracervicale dans les 24 autres cas. Tous les sujets furent également injectés dans le 1er espace interdigital de chaque pied 3 heures après ces premières injections. Les images ont été obtenues en projections multiples 3 et 6 heures après les premières injections.

Tous ces patients furent opérés endéans les 5 jours suivant l'évaluation scintigraphique.

Les sensibilités, spécificités et valeurs globales trouvées sont respectivement égales à 100 %, 78 % et 82 %. Dans la présente étude, la haute sensibilité peut être due à la technique d'injection paracervicale qui permet une meilleure visualisation des ganglions iliaques internes que l'injection périanale.

En conclusion, l'injection paracervicale en conjonction avec l'injection bilatérale « classique » pédieuse peut être recommandée dans l'évaluation préopératoire de l'invasion ganglionnaire en cas de néoplasie gynécologique.

INTRODUCTION

L'identification préopératoire de l'envahissement métastatique ganglionnaire est importante tant pour l'effet thérapeutique que pour l'évaluation pronostique des tumeurs gynécologiques (1-4). La palpation des ganglions confinés à la région pelvienne ne donne pas une information exacte car ces ganglions sont en fait inaccessibles à la palpation. Les techniques d'imagerie couramment disponibles comme l'ultrasonographie, la tomographie

*Reprints request to : Fuat DEMIRKIRAN M.D.
II. Ulus Gözde Sok. Umut Apt.
A Blok No:3/3 Ulus/Istanbul 80600
TURKEY.*

INTRODUCTION

Preoperative identification of lymph nodes metastatic involvement is very important for the appropriate therapy and prognostic evaluation of gynecologic malignancies (1, 2, 3, 4). The clinical palpation of lymph nodes confined to the pelvic region does not give accurate information, since nodes in this region are inaccessible to palpation. Currently available imaging techniques such as ultrasonography (US), computed tomography (CT), magnetic resonance imaging (MRI) and lymphangiography (LAG) used for the evaluation of pelvic lymph node involvement have limited values. Although the value of lymphoscintigraphy was demonstrated in some neoplasia, very few studies were reported regarding gynecologic malignancies (5,6). In this study, iliopelvic lymphoscintigraphy (IPL) was performed in various gynecologic malignancies to assess the value of this technique in the detection of lymph node involvement comparing the findings with the subsequent pathologic results.

MATERIALS AND METHODS

The study was performed in 25 patients with gynecologic malignancies and 5 patients with non-malignant diseases (Table I). The ranges in age were 28-77 (mean 50.68), 45-54 (mean 47.2), respectively. The group with carcinoma of the cervix uteri included 3 patients with stage I a 2, 11 patients with stage Ib and 3 patients with stage IIa. All the five patients with endometrial carcinomas were in stage I. Two of the patients with vulva cancer were in stage I and one was in stage II. The non-malignant group had myoma of the uterus.

IPL was performed in all patients preoperatively. Two different methods were used for IPL : perianal (PAI) and paracervical injections (PCI). Perianal injections were only applied on three patients with vulva cancer. Both injections were applied in the lithotomy position. For PAI and PCI injections, 37 MBq of (Re) colloid in a volume not exceeding 0.3 ml were inserted to a depth of 4 cm into each ischiorectal fossa with a 22 gauge needle and paracervical submucosal regions with a 27 gauge needle at the 9 and 3 o'clock positions, respectively. Three hours following these injections, images of anterior, posterior and both lateral regions of the pelvis were obtained using a low energy all purpose collimator for a fixed time of 450 seconds for the anterior and posterior and 200 seconds for lateral views. Subsequently, a subcutaneous dorsal pedal injection of 37MBq Tc-99m (Re) sulphide colloid in a volume not exceeding 0.3 ml was done with a 27 gauge needle in the first interdigital space bilaterally. Three hours after the injections additional images were obtained at the same positions. All images were recorded in a computer including the injections' sites. The images were interpreted by two experienced nuclear medicine physicians. A symmetric and uniform uptake of radiocolloid in the internal and common iliac nodes was interpreted as a normal study (Fig 1). An abnormal finding was considered when there was an absence or interruption of activity, asymmetric configuration within a lymphatic channel and patchy tracer uptake at one or more sites (Fig. 2). All the patients were operated on within 5 days after imaging. The extirpated nodes (range 4 to 45) were examined by a pathologist who did not know the results of scintigraphy. The positive result was confirmed when a metastatic involvement was found in at least in one node.

RESULTS

The findings of IPL were shown in Table II. Positive results were obtained in 11 patients (47 % in carcinoma of cervix uteri, 20 % endometrial carcinoma, 33 % carcinoma of vulva and 20 % non-malignant). The overall results of IPL were 37 % positive and 63 % negative. The pathologic results were shown in Table III. Nodal involvement was documented in at least one lymph node by pathologic diagnosis in 6 (20 %) of 30 patients.

computée, la résonance magnétique nucléaire et la lymphangio-graphie utilisées pour l'évaluation de l'envahissement de ces ganglions pelviens ont des valeurs limitées.

Bien que la valeur de la lymphoscintigraphie fût démontrée dans certains cancers, peu d'études lui furent consacrées pour ce qui concerne les tumeurs gynécologiques (5 - 6). Dans cette étude, la lymphoscintigraphie iliopelvienne (LIP) a été réalisée dans différents types de tumeurs gynécologiques pour en établir la valeur dans la détection de l'envahissement ganglionnaire et, ce, par comparaison avec les résultats anatomo-pathologiques subséquents consécutifs à l'opération.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

L'étude a été réalisée sur 25 patients avec tumeurs gynécologiques et 5 patients avec maladie, pathologie non maligne (tableau I). L'âge moyen était de 50.68 ans (range 28 à 77) et 47.2 ans (range 45-54) respectivement.

Le groupe avec cancer du col de l'utérus incluait 3 patients stade I a 2, 11 patients stade I b et 3 patients stade II a. Les 5 patients avec carcinome endométrial étaient classés stade I. Deux des patients avec cancer de la vulve étaient classés stade I et 1 stade II. Les patients du groupe bénin présentaient des myomes de l'utérus.

La LIP fut réalisée chez toutes les patientes en préopératoire. Deux méthodes différentes furent utilisées : l'injection périanale et l'injection paracervicale. Les injections périanales furent réalisées seulement dans 3 cas de patientes avec cancer de la vulve. Les injections furent pratiquées en position de lithotomie. 37 MBq de (re-)colloïde dans un volume n'excédant pas 0.3 ml furent pour chaque type d'injection déposés à une profondeur de 4 cm dans chaque fosse ischiorectale en utilisant une aiguille 22 et dans les régions sous-muqueuses paracervicales à 3 h. et à 9 h. respectivement, en utilisant une aiguille 27.

3 heures après ces injections, les images antérieures, postérieures et latérales D et G du pelvis furent obtenues utilisant un collimateur all purpose basse énergie, un temps d'acquisition de 450 sec. pour les vues antérieures et postérieures et de 200 sec. pour les vues latérales. Après celles-ci, une injection sous-cutanée de 37 M Bq de technetium (re-)colloïde dans un volume n'excédant pas 0.3 ml fut réalisée à l'aide d'une aiguille 27 dans le premier espace interdigital de chaque pied. 3 heures après ces dernières injections, des images additionnelles furent obtenues comme précédemment décrit. Les images furent interprétées par deux spécialistes expérimentés en médecine nucléaire. Une captation uniforme et symétrique du radiocolloïde dans les ganglionsiliaques internes et iliaques communs fut interprétée comme normale (Fig. 1). L'image fut considérée comme anormale quand il y avait absence ou interruption d'activité, configuration asymétrique dans les coupes lymphatiques et une captation hétérogène du traceur dans un ou plusieurs sites (Fig. 2). Tous les patients furent opérés endéans les 5 jours après cette imagerie. Les ganglions prélevés (de 4 à 45) furent examinés par un pathologiste ne connaissant pas les résultats de la scintigraphie.

Un résultat positif fut considéré quand un envahissement métastatique fut trouvé dans au moins un ganglion.

RÉSULTATS

Les résultats des LIP sont montrés table II.

Des résultats positifs furent obtenus dans 11 cas (47 % des cancers du col de l'utérus, 20 % des carcinomes de l'endomètre, 33 % des carcinomes de la vulve et 20 % dans le groupe bénin). Globalement, la LIP fut positive dans 37 % des cas et négative dans 63 %.

Les résultats pathologiques sont analysés table III.

L'envahissement ganglionnaire fut documenté dans au moins 1 ganglion dans 6 des 30 patients. L'exactitude de la technique

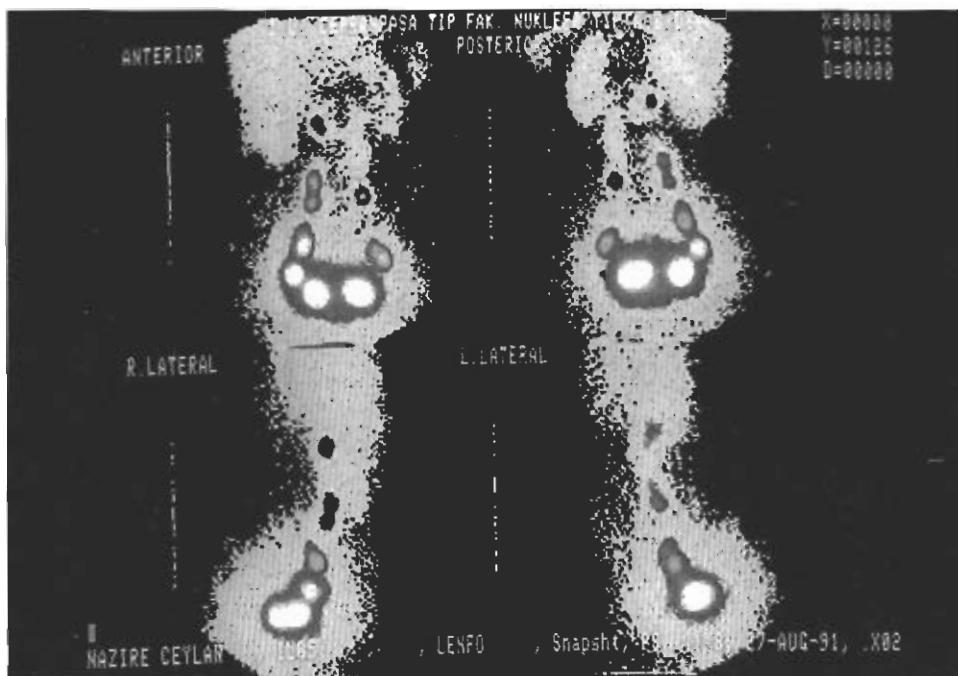


Figure 1 a - Normal subject. Sujet normal.

*The images were obtained 3 hours after bilateral PCI of Tc-99m rhenium sulfide colloid.
Internal and common iliac and para-aortic lymph nodes are visualized.*

*Images obtenues 3 heures après l'injection percutanée bilatérale de Tc-99m rhenium sulfide colloïde.
Les ganglions iliaques communs et internes et les ganglions paraaortiques sont visualisés.*

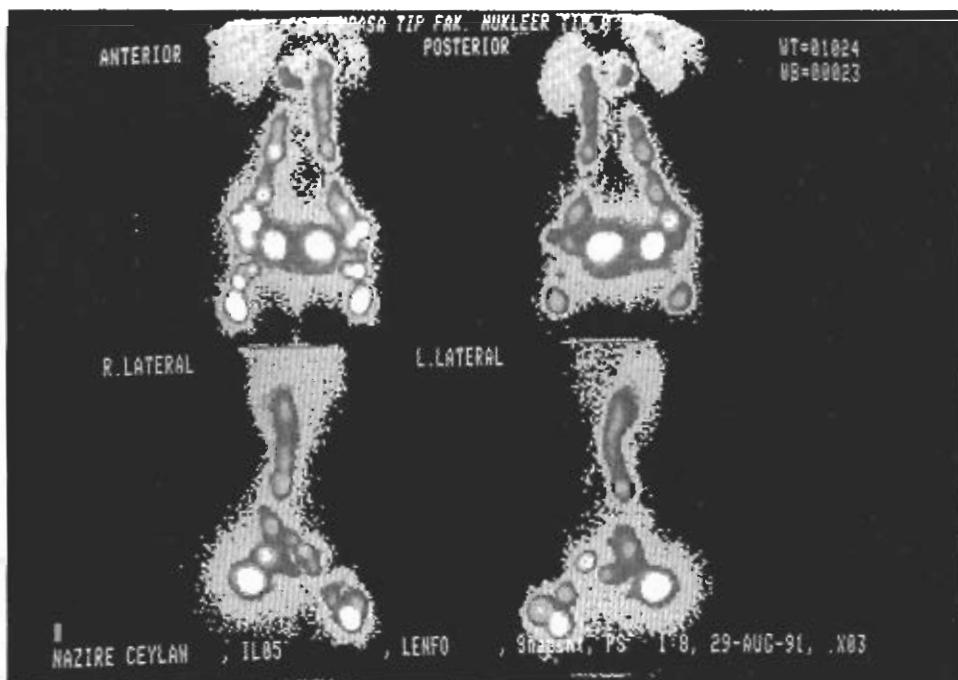


Figure 1 b - Normal subject. Sujet normal.

*The images were obtained 3 hours after bipedal dorsal injection of Tc-99m rhenium sulfide colloid.
External iliac and superficial inguinal lymph nodes in addition to internal and common iliac and para-aortic lymph nodes are visualized.*

*Images obtenues 3 heures après l'injection dorsale bipédale de Tc-99m rhenium sulfide colloïde.
Les ganglions iliaques externes et inguinaux superficiels ainsi que les ganglions iliaques communs et internes
et les ganglions paraaortiques sont visualisés.*

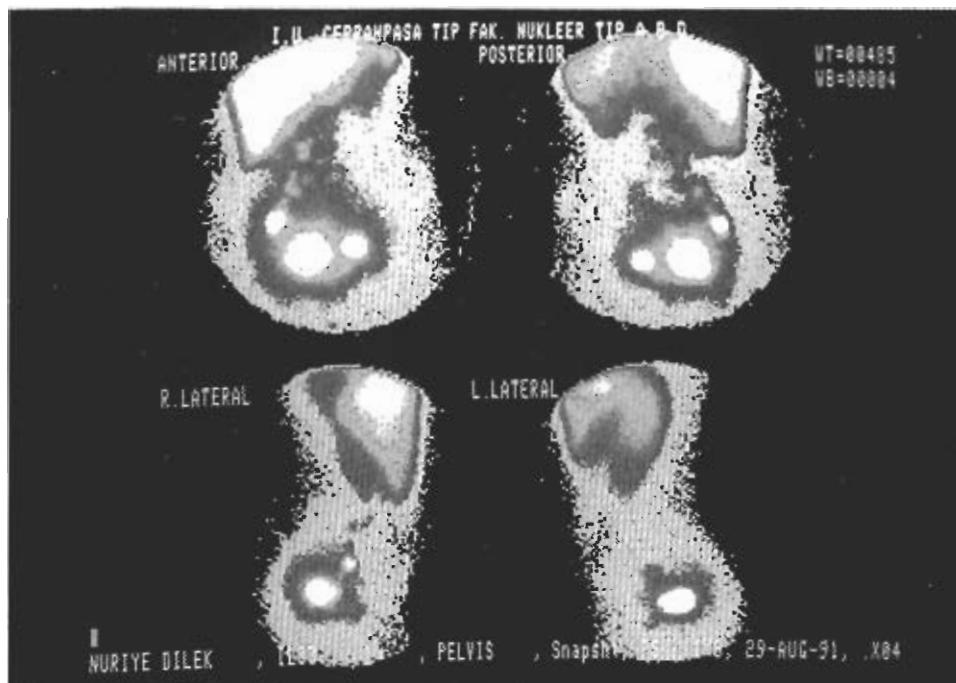


Figure 2 a - A 47 years old woman with carcinoma of cervix uteri.

The images obtained 3 hours after the PCI of Tc-99m rhenium sulfide colloid demonstrate nonvisualization of the left internal and left common iliac lymph nodes.

Femme âgée de 47 ans présentant un cancer du col utérin.

Sur les images obtenues 3 heures après l'injection paracoronale de Tc-99m rhenium sulfide colloïde, les ganglions iliaques communs gauches et les ganglions iliaques internes n'étaient pas visibles.

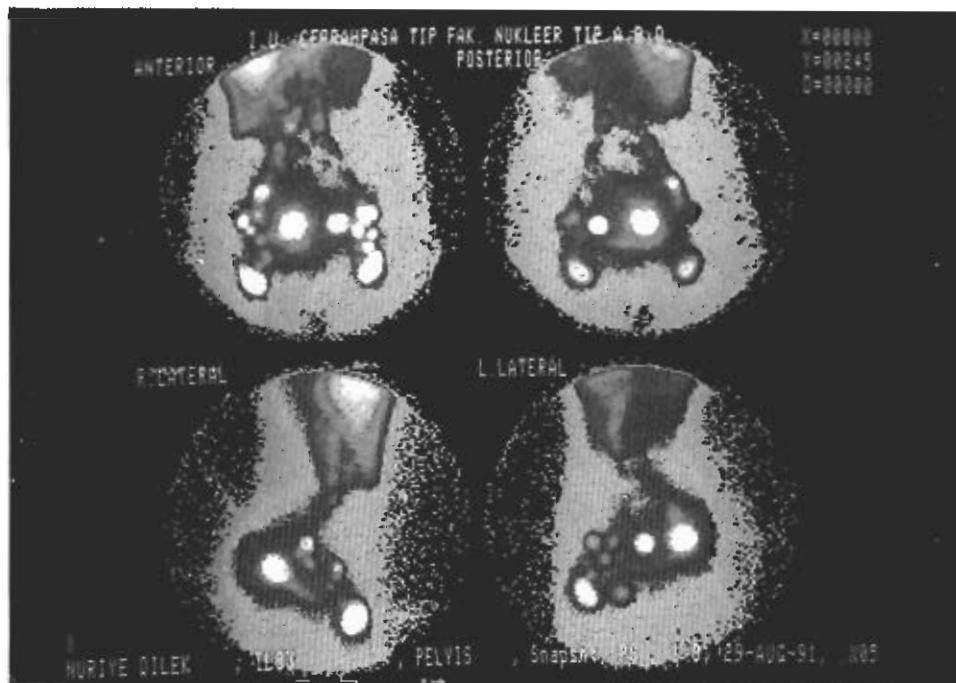


Figure 2 b

Lymphoscintigraphy was obtained 3 ours after bipedal dorsal injection to the same patient. These images show faint visualization of left common iliac (arrow) and normal visualization of superficial inguinal, external iliac and paraaortic lymph nodes. Histopathologic evaluation of lymph nodes disclosed metastatic involvement of one out of 19 lymph nodes on the left side.

Images lymphoscintigraphiques de la même patiente obtenues 3 heures après l'injection dorsale bipédale. Les ganglions iliaques communs gauches (flèche) n'étaient pas bien précis tandis que les ganglions inguinaux superficiels, les ganglions iliaques externes et les ganglions paraaortiques étaient visualisés normalement. L'évaluation histopathologique des ganglions lymphatiques démontrait l'invasion métastatique à l'un des 19 ganglions du côté gauche.

The accuracy rates in the endometrial carcinoma and carcinoma of vulva were 100 % and 67 %, respectively. The overall accuracy rate was 80 % (Table IV). The sensitivity, defined as the number of patients with a true positive IPL divided by the total number of patients with positive AP nodal involvement, was 100 % and the specificity, defined as the number of patients with a true negative ILP divided by the number without nodal involvement, was 75 % (Table V). There were 6 false-positive and no false-negative findings in our study. The pathologic findings of the lymph nodes of six patients with false-positive results revealed fibrosis in 2 patients, tbc adenit in 1 patient and non-specific infection in 3 patients. No side effects were seen.

dans les carcinomes de l'endomètre et les carcinomes de la vulve était de 100 % et 67 % respectivement.

La valeur globale de la technique était de 80 % (table IV).

La sensibilité définie comme le nombre de patients avec une LIP vraie positive divisée par le nombre total de patients avec un envahissement ganglionnaire était de 100 % et la spécificité définie comme nombre de patients avec une lymphoscintigraphie ilio-pelvienne vraie positive divisée par le nombre de patients sans un envahissement ganglionnaire était de 75 % (table V).

Il y avait donc 6 faux positifs et aucun faux négatif dans notre étude.

L'analyse anatomopathologique des ganglions de six patients avec LIP faussement positive révéla de la fibrose dans 2 cas, une adénite tuberculeuse dans 1 cas et une infection non spécifique dans les 3 derniers cas.

Aucun effet locorégional lié à l'examen n'a été noté.

Tableau I - Table I

The patient population of the study.

PATIENTS	n	%
Carcinoma of the cervix	17	56
Endometrial carcinoma	5	17
Carcinoma of the vulva	3	10
Non-malign group	5	17
Total	30	100

Tableau II - Table II

The results of IPL.

PATIENTS	RESULTS			
	Pathologic		Normal	
n	%	n	%	
Carcinoma of the cervix	8	47	9	53
Endometrial carcinoma	1	20	4	80
Carcinoma of the vulva	1	33	2	67
Non-malign group	1	20	4	80

Tableau III - Table III

Histopathological results of the lymph nodes.

PATIENTS	RESULTS			
	Metastases (+)		Metastases (-)	
n	%	n	%	
Carcinoma of the cervix	4	24	13	76
Endometrial carcinoma	1	20	4	80
Carcinoma of the vulva	1	33	2	67
Non-malign group	0	0	5	100

Tableau IV - Table IV

The correlation between the results of histopathology and IPL.

Patients	(*) + / +	+ / -	- / +	- / -	Correlation
Carcinoma of the cervix	4	0	4	9	76 %
Endometrial carcinoma	1	0	0	4	100 %
Carcinoma of the vulva	1	0	1	1	67 %
Non-malign group	0	0	1	4	80 %
Total	6	0	6	18	80 %

(*) +/+ Metastases (+) and IPL (+)
 +/- Metastases (+) and IPL (-)
 -/+ Metastases (-)/ and IPL +)
 -/- Metastases (-) and IPL (-)

Tableau V - Table V

The diagnostic tests results of IPL.

TESTS	RATIOS
Specificity	75 %
Sensitivity	100 %
False negative results	0 %
False positive results	25 %
Accuracy	80 %
Positive predictive value	50 %
Negative predictive value	100 %

DISCUSSION

For the optimal treatment of the gynecologic malignancies it is necessary to diagnose the nodal metastatic involvement preoperatively. Currently available techniques used for this purpose, such as lymphangiography, US, CT and MRI, have a number of limitations. The diagnostic criteria of US depends upon the enlargement of lymph nodes. Tumor-containing lymph nodes and enlarged lymph nodes due to benign origin can not be discriminated by US. The accuracy rate of US in testis and a variety of pelvic neoplasms was 70 % (7, 8). CT can also not detect tumor deposits which have not grossly expanded the node. The accuracy rate of CT was reported as 44-89 % in carcinoma of cervix uteri (9, 10). Recently, MRI used for the evaluation of lymphatic involvement is also based upon the lymph node size (11, 12). Conventional lymphangiography requires the lymphatics to be surgically isolated and cannulated. The diagnosis is based upon contrast distribution defect within lymph nodes. Early stage of lymph node involvement may be difficult to detect since small filling defects do not carry diagnostic significance. Furthermore, internal iliac lymph nodes can not be visualized by LAG. It has been shown that LAG has a limited role in the management of patients with genitourinary cancers (13, 14).

Lymphoscintigraphy (LS), on the other hand is a physiologic method which reflects the function of radiocolloidal uptake within lymph nodes. Therefore, the nodes affected by metastatic deposits can not be visualized in a LS study. The usefulness of LS other than gynecologic malignancies was shown in many studies (15, 16, 17). The IPL method used in the present study was developed by EGE et al. to assess the extension of neoplasms arising in all pelvic organs to the most proximal lymphatics. EGE also augmented this method by supplementation of

DISCUSSION

Si l'on veut optimiser le traitement des tumeurs gynécologiques, il est nécessaire de diagnostiquer préopératoirement l'invasion ganglionnaire métastatique. Les techniques couramment utilisées dans ce but comme la lymphangiographie, l'ultrasonographie, le CT, la résonance magnétique nucléaire, présentent un certain nombre de limitations.

Les critères diagnostiques de l'ultrasonographie dépendent de la taille des ganglions. Des ganglions pathologiques tumoraux et des ganglions de grande taille d'origine bénigne ne peuvent être ainsi discriminés par l'ultrasonographie. L'exactitude de cet examen dans les cancers testiculaires et dans d'autres pathologies du pelvis a été rapportée être de 70 % (7, 8). La tomographie computée ne peut également détecter les invasions tumorales qui ne modifient pas la taille des ganglions. La valeur de cet examen a été rapportée être de 44 à 89 % dans les cancers du col de l'utérus (9, 10). La résonance magnétique nucléaire récemment utilisée pour l'évaluation de l'extension lymphatique est aussi basée sur la taille ganglionnaire (11, 12). La lymphangiographie conventionnelle nécessite l'isolation chirurgicale et la canulation chirurgicale des lymphatiques. Le diagnostic est basé sur la présence de défaut de contraste au sein des ganglions. Les stades précoces d'envahissement ganglionnaire peuvent être difficiles à détecter car ces petits défauts de remplissage n'ont pas de signification diagnostique. En outre, les ganglionsiliaques internes ne peuvent être visualisés par la lymphangiographie bipédieuse. Il a été montré que celle-ci avait un rôle limité dans l'évaluation des patients avec cancers urogénitaux (13, 14).

D'un autre côté, la lymphoscintigraphie est une méthode physiologique qui reflète la fonction ganglionnaire par la captation du

perianal injections of radiocolloid with bilateral dorsal pedal injections to include the entire iliopelvic lymphatics network (5, 18). Since most of our patients have carcinoma of the cervix uteri (17 of 25 patients), the paracervical injection method was preferred rather than perianal injection, which was developed by LANG (19). The logic of this technique is to take advantage of local lymphatics drainage system of cervix uteri. In the present study the sensitivity rate was found higher than previously reported sensitivity rates. EGE reported the sensitivity and specificity rates in patients with a variety of genitourinary malignancies as 70 % and 48 %, respectively (5, 18). However, KAPLAN et al. found more satisfactory results in patients with nonseminomatous testicular cancer using the same method (sensitivity 89 % and specificity 83 %) (17). MILARD et al. compared the IPL and LAG in a carcinoma of cervix uteri and findings were correlated with pathology. In this study the sensitivity and specificity were 91 % and 48 %, respectively (20). They emphasized the usefulness of IPL in carcinoma of cervix uteri and also concluded that low specificity was due to inflammation and hyperplasia of lymph nodes. On the other hand, FEIGEN et al. used only IPL in patients with carcinoma of cervix uteri and reported poor sensitivity and specificity (62 % and 62 %) (6). However, the sensitivity rate of IPL was found to be higher than LAG and CT in this study. The low sensitivity was explained by external iliac metastases which were not seen only by IPL. WILLIAM reported the sensitivity and specificity in patients with gynecologic malignancies as 80 % and 90 % respectively (21). The higher sensitivity rate of our study may be explained by paracervical injection method which is believed to demonstrate the lymphatic drainage of cervix uteri better than perianal injections. The absence of false-negatives in this study may be due to the dorsal pedal injections which demonstrate the external iliac lymph nodes not seen in pericervical or perianal injections. This also allows the complete visualization of the distal lymphatics. As stated previously, IPL is unable to discriminate neoplastic nodes from normal variants as well as the pathologic nodes caused by incidents other than metastatic deposits. In our study the cause of the false-positive findings may be due to infection and fibrosis which were verified by pathology.

CONCLUSION

The present study revealed that iliopelvic scintigraphy performed by paracervical injections in conjunction with bipedal dorsal injections can be recommended in the preoperative assessment of lymph nodes involved in gynecologic malignancies. These methods are also noninvasive and safe with no serious adverse effects.

radiocolloïde. Donc, les ganglions présentant une atteinte métastatique ne peuvent être visualisés dans une étude lymphoscintigraphique.

L'utilité de la LSC a été montrée dans de nombreuses études pour ce qui concerne des pathologies autres que gynécologiques (15, 16, 17). La méthode de LSC iliopelvienne utilisée dans le présent travail a été développée par EGE et col. pour établir l'extension des néoplasies du petit bassin (5, 18). EGE améliora aussi cette méthode par des injections péri-anales de radiocolloïde avec des injections bilatérales pédieuses pour visualiser l'entièreté des groupes lymphatiques iliopelviens. Puisque la plupart de nos patients présentaient des carcinomes du col de l'utérus (17 des 25 patients), la méthode par injection paracervicale fut préférée à celle péri-anale développée par LANG (19).

La logique de cette technique est de prendre avantage du drainage lymphatique local du col de l'utérus. Dans la présente étude, la sensibilité a été trouvée plus élevée qu'antérieurement rapportée et que signalent des sensibilités et spécificités de 70 et 48 % respectivement chez des patients avec différentes pathologies génito-urinaires (5, 18). Toutefois, KAPLAN et al. mentionnent des résultats plus satisfaisants chez des patients avec des tumeurs testiculaires non séminomes en utilisant la même technique (sensibilité de 89 % et spécificité de 83 %) (17). MILARD et coll., comparant la LIP et la lymphangiographie dans les cancers du col de l'utérus et correlant le résultat avec l'anatomopathologie, trouvèrent, quant à eux, une sensibilité et une spécificité respectivement de 91 et 48 % (20). Ils soulignent l'utilité de la LIP dans les cancers du col de l'utérus mais concluent aussi à sa basse spécificité due à des situations d'hyperplasie ganglionnaire ou d'inflammation ganglionnaire. D'un autre côté, FEIGEN et coll. utilisèrent la LIP uniquement chez des patients avec cancer du col de l'utérus et signalèrent une sensibilité et spécificité basses, 62 % et 62 % (6). Toutefois, la sensibilité de la LIP fut trouvée supérieure à celle de la lymphangiographie et de la tomographie computée dans cette étude. Cette basse sensibilité était expliquée par des métastases ganglionnaires iliaques externes qui n'étaient vues que par la technique lymphoscintigraphique. WILLIAM rapporte des sensibilités, spécificités de 80 % et 90 % respectivement sur des patients avec néoplasies gynécologiques (21). La sensibilité plus élevée de notre étude peut être expliquée par la méthode d'injection paracervicale qui est censée mieux démontrer le drainage lymphatique du col de l'utérus que l'injection péri-anale. L'absence de faux négatifs dans cette étude peut être due aux injections bipédieuses qui démontrent les groupes iliaques externes non visualisés par les injections péri-anales ou péri-cervicales. Elles permettent également de visualiser les lymphatiques distaux.

Comme préalablement rapporté, la LIP est incapable de discriminer entre ganglions néoplasiques et variantes normales de même que des ganglions pathologiques mais dont la présentation anormale est liée à d'autres situations qu'une invasion métastatique. Dans notre étude, ces causes de faux positifs sont dues à des infections et à de la fibrose qui furent vérifiées à l'anatomopathologie.

CONCLUSION

La présente étude démontre que la LIP obtenue après injection paracervicale et en conjonction avec des injections bipédieuses peut être recommandée dans le bilan préopératoire de l'extension ganglionnaire des tumeurs gynécologiques. Cette technique est aussi non-invasive et ne présente aucune complication sérieuse.

REFERENCES

1. PAUL M.C., BUNDY B.N., KURMAN R.J., CREASMAN W.T., HELLER P., HAMESLEY H.D., GRAHAM J.E.
Relationship between surgical-pathological risk factors and outcome in clinical stage I and II carcinoma of the endometrium : a gynecologic oncology group study.
Gyn. Oncol. (1991), 40 : 55.
2. BERMAN M.L., KEYS H., CREASMAN W.T., DISAIA P.J., BUNDY B.N., BLESSING J.
Survival and patterns of recurrence in cervical cancer metastatic to pariaortic lymph nodes.
Gynec. Oncol. (1984), 19 : 8.
3. TINGA D.J., TIMMER P.R., BOUMA J., ALDERS J.G.
Prognostic significance of single versus multiple lymph node metastases in cervical carcinoma. Stage I B.
Gyn. Oncol. (1990), 39 : 175.
4. HOFFMAN J.S., KUMAR N.B., MORLEY G.W.
Prognostic significance of group lymph node metastases in squamous carcinoma of the vulva.
Obstet. Gynec. (1985), 66 : 402.
5. EGE G.N.
Augmented ilio pelvic lymphoscintigraphy : application in the management of genitourinary malignancy.
J. Urol., (1982) 127 : 265.
6. FEIGEN M., CROCKER E.F., READ J., CRANDON A.J.
The value of lymphoscintigraphy, lymphangiography and computer tomography scanning in the preoperative assessment of lymph nodes involved by pelvic malignant conditions.
Surgery Gyn. & Obst. (1987), 105 : 107.
7. LEVI S., DELVAL R.
Value of ultrasonic diagnosis of gynecologic tumors in 370 surgical cases.
Obstet. Gynecol. Scand. (1976), 55 : 261.
8. LAWSON T., ALBARELLI J.
Diagnosis of gynecologic pelvic masses by gray scale ultrasonography : analysis of specificity and accuracy.
Am. J. Roentgenol. (1977), 128 : 1003.
9. BANDY L.C., CLARKE-PEARSON D.L., SILVERMAN P.M., CREASMAN W.T.
Computed tomography in evaluation of extrapelvic lymphadenopathy in carcinoma of the cervix.
Obstet. & Gynec. (1985), 65 : 73.
10. BRENNER D.E., WHITLEY N.O., PREMPREE TH., VILLASANTA U.
An evaluation of the computed tomographic scanner for the staging of carcinoma of the cervix.
Cancer (1982), 50 : 2323.
11. DOOMS G.C., HRICAK L.E., CROOKS Ch.B.
Magnetic resonance imaging of the lymph nodes : comparison with CT.
Radiology (1984), 153 : 719.
12. LEE J.K., HEIKEN D., LING H.S., GLAZER D.M., BALTE R.G., LEVITT W.T., DIXON W.T.
Magnetic resonance imaging of abdominal and pelvic lymphadenopathy.
Radiology (1984), 53 : 181.
13. MUSUMECI R., DE PALO G., KANDA R., TESORO-TESS J., DE RE R., PETRILLO R., RILKE F.
Retroperitoneal metastases from ovarian carcinoma. Reassessment of 365 patients studied with lymphography.
Am. J. Roentgenol. (1980), 134 : 449.
14. PIVER M.S., WALLACE S., CASTRO J.R.
The accuracy of lymphangiography in carcinoma of the uterine cervix.
Am. J. Radiol. (1971), 111 : 278.
15. EGE G.N., WARBICK A., BRONSKILL M.J.
Radionuclide lymphoscintigraphy : an update.
Proceedings of the 2nd International Symposium on Radio-pharmaceuticals, Seattle, Washington, March 1979, New York, The Society of Nuclear Medicine, Inc., 1979, p. 241.
16. STONE A.R., MERRICKX M.V., CHISHOLM G.D.
Prostatic lymphoscintigraphy.
Br. J. Urol. (1979), 51 : 556.
17. KAPLAN D.W.
Ilio pelvic lymphoscintigraphy.
Sem. in Nuclear Med. (1983), 13 : 42.
18. EGE G.N., CUMMING B.J.
Interstitial ilio pelvic lymphoscintigraphy : technique, anatomy and clinical application.
Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. (1980), 6 : 1483.
19. LANG K.E.
Demonstration of blockage and involvement of the pelvic lymphatic system by tumor with lymphangiography and scintiscanograms.
Radiology (1960), 74 : 71.
20. CROLL M.N., BRADY L.W. & DADPARVAR S.
Implications of lymphoscintigraphy in oncologic practice.
Seminars in Nuclear Medicine (1983), 1 : 4.
21. BLOOMER W.D.
Lymphoscintigraphy in gynecologic malignancies.
Seminars in Nuclear Medicine (1983), 13 : 59.

The accessibility of the lymphatic system for cancer treatment. Traitement du cancer : accessibilité du système lymphatique.

Peter HIRNLE

Dpt. of Gynecology and Obstetrics, University of Tübingen, Lymphological Laboratory
Schleichstrasse 4, 72076 Tübingen, Germany

— I —

LYMPH NODE METASTASES AS AN ONCOLOGICAL PROBLEM

Oncologists are regularly faced with the necessity of lymph node treatment. Since the primary tumor can commonly be removed during a standardized surgical procedure, the lymph nodes constitute the potential site of tumor recurrence. The decision to initiate treatment of the lymph nodes must be often made independently of the result of staging examinations. In many cases, micrometastases are present which are detectable neither in computed tomography (23) nor in lymphography or any other diagnostic method. Therefore, statistical data about lymph node involvement must be used to evaluate the risk of lymph node metastases. For example, the probability of paraaortic lymph node metastases originating from cervix cancer in early stage (T1) ranges between 5 % (3), over 5,6 % (2), 6,6 % (36) up to 7 % (41).

Surgical excision of regional lymph nodes in the absence of criteria for their metastatic involvement is often unnecessary, since histological examination of specimens shows no presence of a tumor in most cases. On the other hand, the detection of lymph node metastases in computed tomography may constitute contraindication for surgical treatment. The classical example of this is cervical cancer. The problem can be summarized in the sentence : "Healthy lymph nodes will be excised, involved lymph nodes must remain".

Although the rationale for this behavior is commonly known (26), alternative and more transparent therapy modalities want to be found.

Moreover, radical surgery is a burdensome intervention in which lymph nodes are removed together with adjacent fatty tissue and lymph vessels. This procedure, which is relatively unselective, is also not fully radical, as the postoperative lymphangiograms (35) shows. Nodal recurrence is therefore possible, even after "radical" lymphonodectomy.

Similarly, radiation therapy has a poor selectivity. Although large areas of the pelvis and abdomen are involved in irradiation, only a small fraction of this volume is constituted by the lymph nodes which are the intended targets. Many sensitive organs are therefore irradiated unnecessarily, and the risk of damage and long-term complications is high. Moreover, the irradiation of involved lymph nodes does not prolong survival (37).

— I —

LES MÉTASTASES GANGLIONNAIRES COMME PROBLÈME EN ONCOLOGIE

Les oncologues sont régulièrement confrontés à la nécessité du traitement des ganglions. Puisque la tumeur primaire peut généralement être enlevée dans le cadre d'une procédure chirurgicale standardisée, les ganglions constituent le site potentiel de récurrence de la tumeur. La décision d'initier un traitement de ces derniers doit souvent être prise indépendamment de résultats d'investigations de mises au point. Dans de nombreux cas, des micrométastases sont présentes qui ne sont détectables ni par tomographie computée (23), ni par lymphographie radiologique ou toute autre méthode diagnostique. Dans ce but, les données statistiques à propos de l'invasion ganglionnaire doivent être utilisées pour évaluer le risque de métastases à ce niveau. Par exemple, la probabilité de métastases ganglionnaires para-aortiques originaires d'un cancer du col de l'utérus au stade précoce (T1) varie entre 5 % (3), 5,6 % (2), 6,6 % (36) et jusqu'à 7 % (41).

La résection chirurgicale des ganglions régionaux en absence de critère suggérant leur invasion est souvent inutile, puisque l'examen histologique de spécimens ne montre pas la présence de tumeur dans la plupart des cas. D'un autre côté, la détection de métastases ganglionnaires par tomographie computée peut constituer une contre-indication au traitement chirurgical. L'exemple classique en est le cancer du col de l'utérus. Le problème peut être résumé de manière suivante : "les ganglions sains seront réséqués, les ganglions envahis doivent rester". Bien que la logique de cette attitude soit généralement connue (26), des modalités thérapeutiques alternatives et plus "transparentes" doivent être trouvées. De plus, la chirurgie radicale est une intervention "onéreuse" dans laquelle les ganglions sont enlevés mais également les vaisseaux lymphatiques et les tissus graisseux adjacents. Cette procédure qui est relativement non sélective est également non totalement radicale, comme le montrent des lymphangiographies post-opératoires (35). Des récidives ganglionnaires sont donc possibles même après lymphadénectomie "radicale". De la même manière, la RXthérapie a une sélectivité faible. Bien que de larges zones du pelvis et de l'abdomen soient englobées dans le champ d'irradiation, seule une petite fraction de ce volume est constituée par les ganglions qui représentent l'objet principal de ce traitement. De nombreux organes sensibles sont donc irradiés inutilement et les risques de dommage et de complications sont élevés à long terme. Enfin,

Intravenous chemotherapy, with intended destruction of lymph node metastases, is even less selective than radiation therapy. Although the whole body is affected, only a very small fraction of the drug acts upon the target area. Moreover, the results of chemotherapy in gynecologic tumors are poor. For example, of 36 cytostatics used in different combinations for the treatment of cervical cancer, none satisfactorily controlled the disease.

— II —

HISTORICAL ATTEMPTS AT ENDOLYMPHATIC THERAPY

Because of the poor results of other methods, attempts to treat the regional lymph nodes locally were already being performed 40 years ago. In 1954, 63 women with stage I cervical carcinoma obtained paracervical injections of 50 mCi radiogold prior to surgery or irradiation. The results were better than in controls without radiogold therapy (1).

However, the distribution of radioactivity after the paracervical injection of 40 to 60 mCi radiogold was not uniform (30). Maximum activity was found in the area of the external iliac artery; the smallest concentration was in the obturator lymph nodes. Unfortunately, no activity was found in the tumor tissue itself.

Direct endolymphatic use of radionuclides began in the early 1960's with the use of 198-Au (25).

The minimum activity was 10 mCi per ml Lipiodol. It was found that 4 ml of the drug suffices for saturation of the lymph nodes. Larger doses led to elevated activity in the lungs 90 % of the energy emitted 90 % consisted of β -radiation, with a maximum of 0.61 MeV. This irradiation was effective within a radius of 2 mm, that means, only small metastases were treated adequately. Preparations of 32-P-Lipiodol were used to double the penetration radius. Furthermore, with 32-P, the half-life was doubled and gamma-radiation was absent. For external measurements, however, the addition of small amounts of 131-I-triolein was necessary (43, 47).

The clinical trials were performed with different tumors.

After endolymphatic therapy of malignant melanomas localized in the legs, the 5-year survival rate was 85.8 % in stage I and 43.1 % in stages II and above (34). The number of recurrences in the lymph nodes after endolymphatic therapy was with 2 % very low, as compared with a recurrence rate of 19 % after surgery alone (14).

12 of the 20 patients with vulvar carcinoma treated endolymphatically with radiogold colloid in addition to vulvectomy were still alive after 3 years with no signs of recurrences (13).

In 12 cases of cervical carcinoma and 5 cases of vulvar carcinoma, up to 24 mCi 131-I were injected endolymphatically. Lymphonodectomy was performed subsequently. In 110 of 118 lymph nodes examined, the dose was found to be higher than 40 Gy.

Many authors have reported good therapeutic results after endolymphatic radionuclide therapy of malignant lymphomas (5, 7, 9, 10, 11, 12, 27, 39, 40, 48), even though conditions were unfavourable due to reduced storage capacity of the lymph nodes (44). Common to all these uses are the specific side effects the most prominent of which is the storage of oil-bound radioactivity in the lungs. In a statistical study of more than 32 000 lymphographies, 7 cases of death induced by respiratory failure following injection of the oil-base contrast medium were reported (29). Many studies showed (4, 15, 17, 18, 28, 44) that the large amount of oil caused microembolisms in the lungs after it escaped from the lymphatic system via the ductus thoracicus. Pulmonary irradiation is invariably present when this oil is connected

l'irradiation des ganglions envahis ne prolonge pas la survie (37).

La chimiothérapie IV à visée de destruction des métastases ganglionnaires est encore moins sélective que la RXthérapie. Alors que le corps entier est affecté, seule une très petite fraction de la drogue agit sur la région cible. De plus, les résultats de la chimiothérapie dans les tumeurs gynécologiques sont pauvres. Par exemple, aucun des 36 cytostatiques utilisés dans différentes combinaisons pour le traitement du cancer du col de l'utérus ne contrôlait de manière satisfaisante la maladie.

— II —

ESSAIS HISTORIQUES DE LA THÉRAPIE ENDOLYMPHATIQUE

Eu égard aux pauvres résultats des autres méthodes, des essais de traitement local des ganglions régionaux furent déjà réalisés il y a 40 ans. En 1954, 63 femmes avec cancer du col de l'utérus stade I reçurent des injections de 50 mCi d'or colloïdal avant opération ou irradiation. Les résultats furent meilleurs que dans le groupe contrôle sans un tel traitement (1). Toutefois, la distribution de la radioactivité après l'injection paracervicale de 40 à 60 mCi de ce radio-élément n'était pas uniforme. L'activité maximum fut trouvée dans la région de l'artère iliaque externe. Les ganglions obturateurs montrèrent les plus basses concentrations. Aucune activité ne fut trouvée dans le tissu tumoral lui-même.

L'utilisation endolymphatique directe de radionuclides débute dans le début des années '60 avec l'utilisation de 198-Au (25). L'activité minimale était de 10 mCi par ml de Lipiodol. Il fut trouvé que 4 ml de la drogue suffisaient pour saturer les ganglions. Des doses plus grandes menaient à une activité élevée dans les poumons. 90 % de l'énergie émise consistait en radio-Béta avec un maximum de 0.61 MeV. Cette irradiation était effective endéans un rayon de 2 mm, ce qui signifiait que seulement de petites métastases pouvaient être traitées de manière adéquate. Des préparations de Lipiodol marqué au P 32 furent utilisées pour doubler le rayon de pénétration. De plus, avec le P 32, la demi-vie était multipliée par 2 et l'irradiation gamma était absente. Pour des mesures externes toutefois, l'addition de petites quantités de trioléine marquée à l'I 131 était nécessaire (43, 47). Des essais cliniques furent conduits sur différentes tumeurs.

Après thérapie endolymphatique de mélanomes malins localisés au niveau des membres, la survie à 5 ans était de 85.8 % dans les stades I et de 43.1 dans les stades II et au delà. Le nombre de récidives dans les ganglions après thérapie endolymphatique était très bas, de l'ordre de 2 %, à comparer avec un taux de récidives de 19 % après chirurgie seule (14).

30 patientes avec carcinome vulvaire furent également traitées par administration endolymphatique d'Au colloïdal, en addition de la vulvectomie. 12 étaient toujours en vie 3 ans après et sans signe de récurrence (17).

Dans 12 cas de carcinomes cervicaux et dans 5 cas de carcinomes vulvaires, jusqu'à 24 mCi d'Iode 131 furent injectés par voie endolymphatique. Des lymphadénectomies furent réalisées subsequemment. Dans 110 ou 118 ganglions examinés, la dose fut trouvée supérieure à 40 Gy.

De nombreux auteurs ont rapporté de bons résultats thérapeutiques après thérapie endolymphatique avec radio-nuclides dans le cas de lymphomes malins (5, 7, 9, 12, 27, 39, 40, 48), même dans des situations considérées comme non favorables en raison d'une capacité de concentration réduite des ganglions (44).

Les effets secondaires spécifiques sont communs à tous ces usages, le plus important de ceux-ci étant l'accumulation de la radioactivité liée à la suspension huileuse dans les poumons.

with radioactive materials (31, 38, 42). Maximal total irradiation of the lungs ranged from 9.2 Gy (46) to 31.6 Gy (33). Although the range is very broad (the minimum irradiation dose in both studies was 1 Gy), the irradiation of lungs is unacceptably high and excludes this method for practical use.

Among a few trials with endolumphatic injection of cytostatics, one (6) reported good results after injection of 75 and 195 mg water-based bleomycin in two patients with cervical carcinoma. Closer analysis reveals that size reduction of the metastatic lymph nodes probably occurred due to bleomycin, which escaped into the blood just after endolumphatic injection and acted "externally".

Improvement upon the above results seems possible only after more exact determination of basic conditions prevailing during the endolumphatic therapy and use of the results for creating new drug carrier systems.

— III —

NEW DRUG CARRIER SYSTEMS FOR ENDOLYMPHATIC USE

Endolumphatic therapy with radionuclides was used successfully in the 1960's and 70's at a few highly specialized clinical centres. Routine use of this method was limited by the expense of technical equipment and the lack of manual expertise. The acquisition and storage of radionuclides, the decontamination of instruments, and the related measurements must be conducted in departments of nuclear medicine. However, a broad co-operation with oncologists never took place. It is likely that the main reason for the lack of acceptance of this method was the high degree of radioactivity found in the lungs after the endolumphatic therapy. Percutaneous irradiation in the thoracic region of patients who had previously had endolumphatic treatment was impossible because of the hazard of lethal radiation reaction in the lungs (16).

Endolumphatic treatment of lymph nodes with aqueous cytostatics is not possible, since the cytostatics diffuse from the lymphatic vessel into the surrounding tissue just after the endolumphatic injection. The only way to avoid this diffusion and to ensure the sustained deposition in the lymph nodes is the reversible connection of drugs with a lipoidal carrier (Fig. 1).

Theoretically, three types of preparations could be used as carrier systems : emulsions, suspensions and liposomes. For the lipid-soluble drugs, oil-based solutions could be also used as drug carriers. Independently of this carrier systems, also the binding of drugs to macromolecules might avoid the diffusion of the drug from the lymphatic vessels. However, a drug bonded with another molecule will probably change its cytostatic properties. Moreover, albumin, which is the most common macromolecule, does not diffuse out of the lymph vessel, but is also not stored in lymph nodes and appears quickly and nearly completely in the ductus thoracicus. For these reasons, most experimental studies have been made with carrier systems which do not affect the chemical structure of the drug.

Since oil injected endolumphatically may cause lung damage, efforts have been made to reduce the oil content by dissolving the drug in water and subsequently emulsifying this solution in oil. When iodized oil was used, additional diagnostic information became available. It was found that the content of Lipiodol Ultra-Fluid (Byk Gulden) in the emulsion can be substantially reduced, without visibly diminishing its diagnostic value. However, the iodine content in the emulsion should not be less than 350 mg/ml. Since the Lipiodol contains 480 mg iodine/ml, its content in the emulsion was fixed at 73 %.

Dans une étude statistique portant sur plus de 32.000 lymphographies, 7 cas de décès consécutifs à une défaillance respiratoire après injection de produit de contraste à base huileuse furent rapportés (29). De nombreuses études montrent (4, 15, 17, 18, 28, 44) que de larges quantités d'huiles résultent en microembolies pulmonaires après passage à travers le système lymphatique et via le canal thoracique. L'irradiation pulmonaire est invariablement présente quand cette suspension huileuse est connectée avec des substances radio-actives (31, 38, 42). L'irradiation totale maximale aux poumons varie de 9,2 Gy à 31,6 Gy (33). Bien que les limites en soient très larges (le minimum de la dose de radiation dans l'ensemble des études était de 1 Gy), l'irradiation pulmonaire est inacceptablement haute et exclut cette méthode pour un usage pratique.

Parmi les quelques études avec injection endolumphatique de cytostatiques, l'une rapporte (5) de bons résultats après injection de 75 et 195 mg de bléomycine en suspension aqueuse chez deux patients avec carcinome du col utérin. Une analyse plus rigoureuse révèle que la réduction de taille des ganglions métastatiques était probablement la conséquence de la bléomycine qui avait diffusé dans le sang juste après injection lymphatique et avait agi de manière "externe".

Une amélioration de ce résultat ne semblait possible qu'après une détermination plus exacte des conditions de base existant durant la thérapie endolumphatique et usage des résultats dans la création de nouveaux systèmes porteurs de drogues.

— III —

NOUVEAUX SYSTÈMES PORTEURS DE DROGUES À USAGE ENDOLYMPHATIQUE

La thérapie endolumphatique avec radionuclides avait été utilisée avec succès dans les années '60 et '70 dans le cadre de quelques centres cliniques hautement spécialisés. L'usage de routine de cette méthode était limité par l'importance de l'équipement technique et le manque d'expertise manuelle. L'acquisition et le stockage des radionuclides, la décontamination des instruments et les mesures consécutives doivent être conduites dans des départements de Médecine Nucléaire. Toutefois, une large coopération avec les oncologues n'eut jamais lieu. Il est vraisemblable que la raison principale de ce manque d'acceptation de la méthode en était le haut degré de radiation aux poumons après la thérapie endolumphatique. L'irradiation de la région thoracique des patients qui avaient reçu auparavant un traitement endolumphatique était impossible en raison du risque de réaction létale à l'irradiation des poumons (16).

Le traitement endolumphatique des ganglions avec des drogues cytostatiques en suspension aqueuse n'est pas possible puisque celles-ci diffusent à partir des vaisseaux lymphatiques dans les tissus adjacents juste après l'injection. La seule manière d'éviter cette diffusion et d'assurer une déposition soutenue dans les ganglions consiste en une liaison réversible de la drogue avec un porteur lipiodolé.

Théoriquement, 3 types de préparation peuvent être utilisés comme système porteur : les émulsions, les suspensions et les liposomes. Pour les drogues liposolubles, les solutions huileuses peuvent également être utilisées comme porteurs de drogues. Indépendamment de ces systèmes porteurs, la liaison de drogues à des macromolécules pourrait éviter la diffusion de celles-ci à partir des vaisseaux lymphatiques. Toutefois, une drogue liée à une autre molécule verrait probablement changer des propriétés cytostatiques. Enfin l'albumine, qui est la macromolécule le plus commune, si elle ne diffuse pas hors des lymphatiques, est également non stockée dans les ganglions et apparaît rapidement et quasi complètement dans le canal thoracique. Pour ces

Because of its good solubility properties, bleomycin was chosen as a test drug and used in a stock solution of 30 mg/ml.

In addition to these two basic components, 12 emulsifiers and 12 additives were tried out in 95 combinations to improve stability (20). The two emulsions with best properties contained Pluronic L 61 + L 64 as emulsifiers and Eutanol G/oleum ricini or Miglyol as additives. However, the use of these 2 emulsions in a preliminary series of 6 rabbits was unsatisfactory. The emulsions caused prolonged dilatation of the efferent lymph vessels and extreme enlargement and necroses in the popliteal lymph nodes.

Furthermore, transport of the emulsions in the lymph system was poor ; the concentration of bleomycin in the retroperitoneal lymph nodes 14 days after injection was only 6 % of the average concentration found in the popliteal lymph nodes. After these disappointing results, the search for another carrier for bleomycin was begun.

In contrast to the above-mentioned emulsions, development of a bleomycin oil suspension was not necessary, since research samples (Oil Bleo, Nippon Kayaku, Tokyo) were already available. Bleomycin is kept stable in this suspension by aluminium stearate. In an experiment on dogs (19), 4 ml Oil Bleo (60 mg bleomycin) was injected within 1 hour into the lymphatic vessel of the hind foot pad. In a control experiment, 60 mg of bleomycin in 4 ml aqueous solution was injected endolumphatically. Serum samples were collected during and up to 6 hours after injection, and the bleomycin concentration was measured using a self-made radioimmunoassay based on previously known methods (8). This assay was able to detect concentrations as low as 2 mg/ml. Peak concentration ranged from 9.2 to 15.8 µg/ml, and was 12.2 µg/ml on the average. This concentration was weight dependent ; the heaviest (14.5 kg) dog had the lowest, the lightest (11.5 kg) the highest bleomycin concentration.

If the hematocrit is assessed at 45.5 % and blood volume at 73 ml/kg body weight (32), the total amount of bleomycin in the serum can be calculated. This amount, which represents a defined fraction of the injected amount, was designated as "spillover factor". Its value ranged between 10.5 % and 14.5 % (13 % on the average) until the peak concentration was reached.

Since the concentration of the drug stored in lymph nodes may be very high, the amount of the drug acting generally must be limited to amounts which are normal in clinical routine when applied intravenously. After reaching peak concentration, the bleomycin level drops rapidly within 4 hours. After this time, only residual concentration below 1 µg/ml are measured.

This fast clearance indicates that after peak concentration has been reached no remarkable accessory amounts of drug escape from the lymphatic system, and that the "spillover factor" can be routinely used to avoid overdosage.

However, these strict laboratory conditions cannot be automatically transmitted to the clinic. Movement, infusions or a large tumor mass in the lymph nodes can influence the result to a considerable extent.

The concentration of bleomycin in the experiment described decreased from caudally to cranially. However, 4 weeks after injection of the drug, a concentration of 31 µg bleomycin per gram of paraaortal lymph node was detected. This concentration would be sufficient for the control of malignant disease.

In comparison, the total amount of bleomycin found in all lymph nodes 6 hours after endolumphatic injection of 60 mg of bleomycin (in 4 ml aqueous solution) was only 30 µg (0.05 % of the amount injected).

Although the weight of the lymph nodes increases due to saturation with the drug, no macroscopic alterations in lymph node structure were observed (Fig. 2).

raisons, des études plus expérimentales ont été réalisées avec des systèmes porteurs qui n'affectent pas la structure chimique de la drogue.

Puisque les solutions huileuses injectées endolumphatiquement peuvent causer des dommages pulmonaires, des efforts ont été faits dans le but de réduire le contenu huileux par dissolution de la drogue dans l'eau et émulsification subséquente de cette solution dans l'huile. Quand une solution huileuse était utilisée, une information diagnostique additionnelle devenait disponible. Il fut trouvé que le contenu en Lipiodol ultra fluide dans l'émulsion peut être réduit sans diminuer de manière visible sa valeur diagnostique. Toutefois, le contenu en iode dans l'émulsion ne peut être moindre que 350 mg/ml. Puisque le Lipiodol contient 480 mg d'iode par ml, son contenu dans l'émulsion fut fixé à 73 %.

Comme suite à ses bonnes propriétés de solubilité, la bléomycine fut choisie comme drogue test et utilisée sur base d'une solution de départ de 30 mg/ml.

Outre ces deux composantes de base, 12 émulsifiants et 12 additifs furent essayés en 95 combinaisons pour augmenter la stabilité (20). Les deux émulsions avec les meilleures propriétés contenait les émulsifiants suivants : Pluronic L 61 + L 64 et les additifs suivants : Eutanol G/oleum ricini ou Miglyol. Toutefois, l'utilisation de ces deux émulsions dans une série préliminaire de 6 lapins fut insatisfaisante. Les émulsions causaient une dilatation prolongée des vaisseaux et un élargissement extrême et une nécrose des ganglions poplitées. De plus, le transport des émulsions dans le système lymphatique était faible. La concentration de bléomycine dans les ganglions rétro-péritonéaux 14 jours après injection n'était que de 6 % de la concentration trouvée dans les ganglions poplitées. Après ce résultat décevant, on commence une recherche pour un autre porteur de bléomycine.

Par opposition aux émulsions sus-mentionnées, le développement d'une suspension huileuse de bléomycine ne fut pas nécessaire puisque la recherche sur le sujet (Oil Bleo, Nippon Kayaku, Tokyo) en était déjà disponible. La bléomycine est maintenue stable dans cette suspension par du stéarate d'aluminium. Dans une expérimentation sur des chiens (19), 4 ml d'Oil bleo (60 mg de bléomycine) étaient injectés endéans une heure dans un vaisseau lymphatique de la patte. 60 mg de bléomycine en solution aqueuse dans 4 ml étaient injectés par voie endolumphatique dans un groupe contrôle. Des échantillons de sérum furent collectés durant les six heures après injection et la concentration de bléomycine mesurée à l'aide d'un radio-imunoessai (8) basé sur des méthodes préalablement connues. Ce dosage était capable de détecter des concentrations aussi basses que 2 nanogrammes /ml. Le maximum de concentration variait de 9.2 à 15.8 µg/ml et était en moyenne de 12.2 µg/ml. Cette concentration était dépendante du poids : le chien le plus lourd (14,5 kg) avait la plus basse concentration ; le chien le plus léger (11,5 kg) la plus élevée.

Si l'hématocrite était estimé à 45.5 % du volume sanguin à 73 ml/kg (32), la quantité totale de bléomycine dans le sérum peut être calculée. Cette quantité, qui représente une fraction précise de quantité injectée, était désignée comme le facteur de "déversement". Sa valeur varie entre 10.5 % et 14.5 % (13 % en moyenne) jusqu'à ce que le pic de concentration soit atteint.

Puisque la concentration de la drogue stockée dans les ganglions peut être très élevée, la quantité de drogue active doit être généralement limitée à des niveaux qui sont normaux en routine clinique après administration I.V. Après atteinte du pic de concentration, le taux de bléomycine tombe rapidement endéans les 4 heures. Après ce délai, seules des concentrations résiduelles inférieures à 1 µg/ml étaient mesurées. Cette clearance rapide

The microscopic alterations are comparable to those after diagnostic lymphography with Lipiodol. This was documented by comparing 38 lymph nodes containing Oil Bleo with 13 lymph nodes containing iodized oil (22). In both series, giant oil droplets compressing the lymph node parenchyma were present. In the lymph nodes filled with bleomycin, the number of microscopic necrotic foci was three times higher than in the lymph nodes filled with Lipiodol. As result of these alterations a slight fibrosis occurred, which did not notably influence lymph node anatomy (Fig. 3).

All these experimental data suggest that the use of bleomycin suspension on humans may improve the results of treatment of malignant lymphomas.

Pre-treated patients with Hodgkin Lymphoma in stages III A to IV B were selected for endolumphatic therapy (24) if they met the following criteria :

- all patients had had 6 months of routine combination chemotherapy (MOPP / ABVD) ;
- 3-month follow-up after the completion of chemotherapy indicated the presence of residual retroperitoneal lymphomas, while the other tumor sites had macroscopically disappeared ;
- the patients opted for endolumphatic therapy, even though all forms of routine treatment (prolonged intravenous chemotherapy or irradiation) were available.

30 patients were treated endolumphatically with bleomycin under the above conditions. In these patients, bilateral foot lymphography was followed by injection of bleomycin oil suspension 60 mg of bleomycin (30 mg per foot) was injected within 30 minutes. Serum samples were collected during and up to 12 hours after injection. The concentrations of bleomycin were determined with self-made radioimmunoassay.

The therapy produced few side effects. Fever occurred in 4 of 18 patients within 2-8 hours ; the temperature normalized within the following 6 hours without treatment. The injection was painless, and the storage of the drug in lymph nodes was free of any clinical or laboratory alterations. No respiratory distress was observed.

All 30 patients profited from the endolumphatic therapy, since a marked reduction in size of the retroperitoneal lymphomas or complete remission followed.

Three young women who decided to undergo this therapy because they wished to remain fertile became pregnant between 2 and 14 months after endolumphatic therapy and bore healthy babies on term.

Endolumphatic therapy of non-Hodgkin lymphomas in advanced stages, which was conducted according to the above criteria, was much less successful (45). Of 6 patients treated endolumphatically, 2 died due to generalization of the disease 3 months after therapy. Two other patients had only slight reduction of the size of retroperitoneal lymph nodes and died from progression after 12 to 17 months. Only 2 patients had a good reduction of lymph node size and remain free of symptoms.

In conclusion, endolumphatic therapy with bleomycin can be successfully used as a second-line therapy of residual retroperitoneal lymphomas, particularly in Hodgkin disease. The use of this drug is connected with temporary fever in some patients. In case of further progression, all therapeutic options remain open.

Although the oil suspension of bleomycin was found suitable for endolumphatic use on humans, theoretical objections still remain. High viscosity, compression of lymph node tissue, and the spillover into the lungs have prompted a search for improved drug carriers.

indique qu'après atteinte du pic de concentration, la drogue ne s'échappe qu'en quantité remarquablement faible du système lymphatique et que le facteur de " déversement " peut être usé en routine pour éviter le surdosage. Toutefois, ces conditions strictes de laboratoire ne peuvent être transposées automatiquement à la clinique. Le mouvement, les infusions ou des masses tumorales importantes dans les ganglions peuvent influencer le résultat d'une manière considérable.

La concentration de bléomycine dans l'expérience décrite diminue de manière caudocraniale. Toutefois, 4 semaines après l'injection de la drogue, une concentration de 31 µg de bléomycine par gr de ganglion aortique paraaortique était détectée. Cette concentration serait suffisante pour le contrôle de la maladie cancéreuse. Par comparaison, la quantité totale de bléomycine trouvée dans tous les ganglions 6 heures après injection dans les lymphatiques de 60 mg de bléomycine (dans une solution aqueuse de 4 ml) n'était que de 30 µg (0,05 % de la quantité injectée).

Bien que le poids des ganglions augmente dû à la saturation par la drogue, aucune altération macroscopique de la structure ganglionnaire ne fut observée. Les altérations microscopiques étaient comparables à celles observées après la lymphangiographie diagnostique au Lipiodol. Ceci fut documenté par la comparaison de 38 ganglions contenant Oil Bléo avec 13 ganglions contenant de l'huile iodée (22). Dans ces deux séries, des gouttelettes lipidiques géantes comprimant le parenchyme ganglionnaire étaient présentes. Dans les ganglions remplis de bléomycine, le nombre de foyers microscopiques de nécrose était 3 fois plus élevé que ceux remplis avec du Lipiodol. Comme résultat de ces altérations, une légère fibrose survint qui n'influencait pas notablement l'anatomie ganglionnaire. Toutes ces données expérimentales suggèrent que l'usage de suspension de bléomycine sur l'homme peut améliorer le résultat du traitement des lymphomes malins.

Des patients avec des lymphomes de Hodgkin stade III à stade IV B préalablement traités furent sélectionnés pour une thérapie endolumphatique si rencontrant les critères suivants (24) :

- tous les patients avaient eu 6 mois une chimiothérapie de routine combinée (MOPP ou MOPP / ABVD).
- un follow-up de trois mois après fin de cette chimiothérapie indiquait la présence de masses lymphomateuses rétropéritonéales résiduelles alors que les autres sites tumoraux avaient macroscopiquement disparu.
- les patients optèrent pour une thérapie endolumphatique même quand les autres formes de traitements de routine (chimiothérapie IV prolongée ou irradiation) étaient disponibles.

30 patients furent traités par voie endolumphatique avec de la bléomycine dans les conditions sus-mentionnées. Chez ceux-ci, la lymphangiographie pédieuse bilatérale fut suivie de l'injection de suspension huileuse de bléomycine (30 mg par pied furent ainsi injectés sur une période de 30 min). Des échantillons de sérum furent collectés durant les 12 heures suivantes. Les concentrations de bléomycine furent déterminées à l'aide d'un radioimmunoessai.

Le traitement produisit peu d'effets locaux. Une fièvre fut notée dans 14 des 18 cas endéans les 2 à 8 heures et la température revint à la normale endéans les 6 heures sans traitement. L'injection était indolore et l'accumulation de la drogue dans les ganglions n'entraîna aucune altération clinique ou biologique. Aucune détresse respiratoire ne fut notée.

Tous ces patients profitèrent de cette thérapie endolumphatique puisqu'une diminution marquée de taille des masses lymphomateuses rétropéritonéales ou une rémission complète s'ensuivit.

The incorporation of drugs into the liposomes is very promising, because the above disadvantages can be avoided (21). Liposomes were prepared from egg yolk lecithin and n-octyl GP in a ratio of 1 : 2 (W / W) using the detergent dialysis technique. After 10 hours of dialysis, the liposomes were found to be unilamellar with a diameter of 170 nm and a low polydispersity. These pre-formed liposomes were loaded with bleomycin using the method of Schubert to an internal concentration of 0,4 mg/ml. Ultracentrifugation (195.000 g, 90 min) was performed to elevate this concentration to 4,9 mg/ml. The stability of these liposomes in vitro was acceptable. The destruction rate was 17.7 % within 25 days.

Liposomes were used in animal experiments immediately after preparation. After endolymphatic injection of these liposomes into rabbits, the time course of bleomycin in serum was similar to the time course after use of Oil Bleo, and the structure of the injected lymph nodes remained intact. In the future, the liposomal drugs will probably replace the former preparation because of better pharmakokinetic properties.

3 jeunes femmes qui décidèrent de choisir ce traitement parce qu'elles désiraient rester fertiles devinrent enceintes entre 2 et 14 mois après ce traitement endolymphatique et mirent à terme au monde des enfants bien portants.

La thérapie endolymphatique de lymphomes non hodgkiniens à des stades avancés et qui fut conduite suivant les mêmes critères obtint moins de succès (45). 6 patients furent ainsi traités par voie endolymphatique. 2 décédèrent de généralisation de la maladie après 3 mois de traitement. 2 autres ne montrèrent qu'une diminution réduite de taille des ganglions rétropéritonéaux et décédèrent de progression après 12 et 17 mois. Seuls 2 patients montrèrent une bonne diminution de la taille des ganglions et restent asymptomatiques.

En conclusion, la thérapie endolymphatique à l'aide de bléomycine peut être utilisée avec succès comme thérapie de seconde ligne des masses lymphomateuses rétropéritonéales résiduelles, particulièrement en cas de maladie de Hodgkin. L'usage de cette drogue peut amener une fièvre temporaire chez certains patients. En cas de progression ultérieure, les autres options thérapeutiques restent ouvertes.

Bien que les suspensions huileuses de bléomycine furent trouvées acceptables pour l'usage endolymphatique sur des patients humains, les objections théoriques demeurent. La viscosité élevée, la compression du tissu ganglionnaire et l'accumulation dans les poumons ont initié une recherche pour des porteurs de drogues améliorés.

L'incorporation de drogues dans les liposomes apparaît très prometteuse parce qu'ils évitent des désavantages sus-mentionnés (21).

Les liposomes furent préparés à partir de lécithine d'œuf et de n-octyl GP dans un rapport 1/2 (W / W) utilisant la technique de dialyse détergent. Après 10 heures de dialyse, les liposomes apparaissent unilamellaires avec un diamètre de 170 nm et une dispersion de taille faible. Ces liposomes préformés sont alors chargés de bléomycine par la technique de Schubert et amenés à une concentration interne de 0,4 mg/ml. Une ultracentrifugation (195.000 g, 90 min.) fut alors réalisée pour éléver cette concentration à 4,9 mg/ml. La stabilité in vitro de ces liposomes était acceptable. Le taux de destruction était de 17.7 % après 25 jours.

Ces liposomes furent utilisés pour des expérimentations animales immédiatement après leur préparation. Après injection endolymphatique de ces liposomes chez des lapins, le déroulement de la bléomycine dans le sérum apparut similaire à celui observé après usage d'Oil Bléo, et la structure des ganglions injectés restait intacte.

Dans le futur, ces drogues encapsulées dans des liposomes remplaceront probablement les préparations anciennes et ce, vu leurs meilleures propriétés pharmacokinétiques.

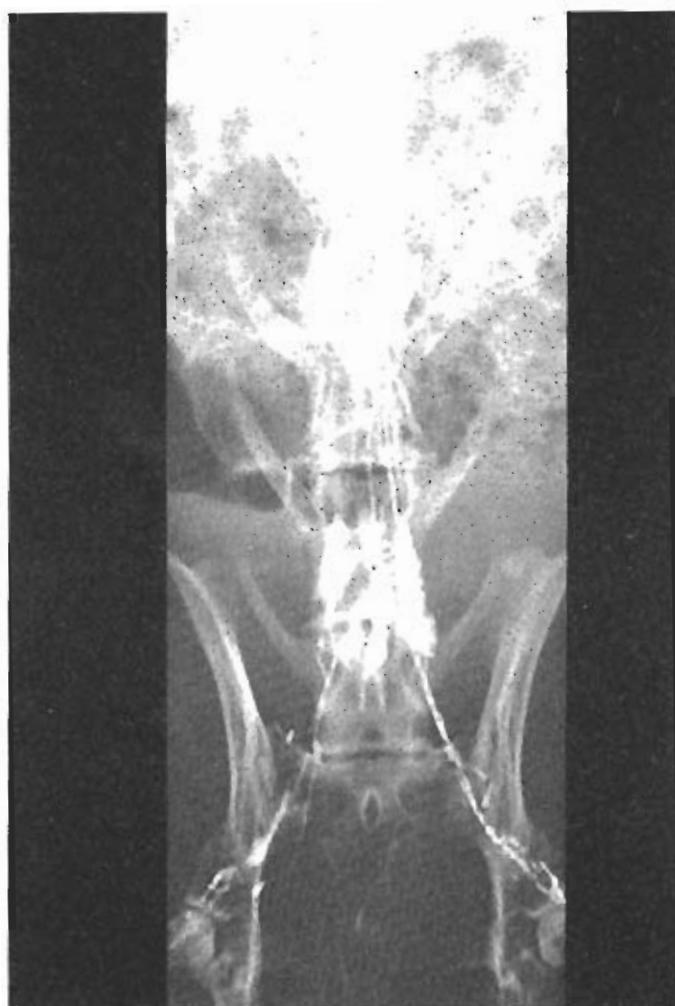


FIGURE 1
*Lymphangiography (right) and lymphonodulography (left)
with iodized oil in rabbit.*

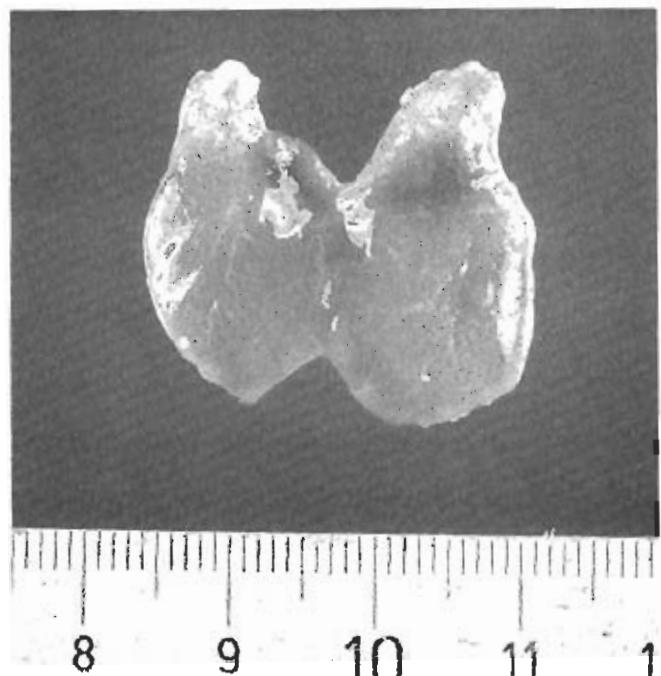


FIGURE 2
*Popliteal dog lymph node 7 days after endolymphatic injection
of Oil Bleo. This node contained 600 µg bleomycin at the time
of extirpation. No macroscopic signs of damage.*

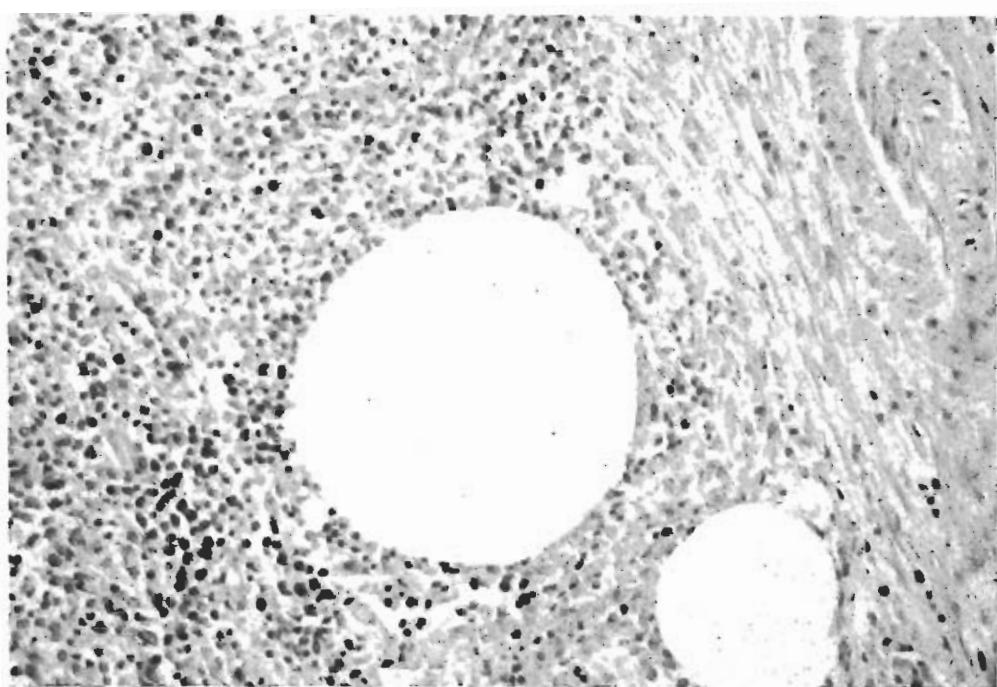


FIGURE 3
*Dog lymph node 28 days after endolymphatic injection of Oil Bleo.
Note the fibrosis and residual oil droplets.*

REFERENCES

1. ALLEN W.M., SHERMAN A.I., ARNESON A.N.
Carcinoma of the cervix : results obtained from the irradiation of the parametrium with radioactive colloidal gold.
Am. J. Obstet. Gynec. 68 (1954) 1433.
2. BACHMANN F.F.
Die Lymphographie beim Kollum-Karzinom.
Med. Welt 18 (1967) 1259.
3. BERMAN L.L., LAGASSE L.D., WATRING W.G.,
BALLON S.C., SCHLESINGER R.E., MOORE J.G.,
DONALDSON R.C.
The operative evaluation of patients with cervical carcinoma by an extraperitoneal approach.
Obstet. Gynecol. 50 (1977) 658.
4. BERTOLI M.A., DE VECCHI A., DI PIETRANTONI F.,
FAVA G.
A contribution to the study of the metabolism of Lipiodol F ¹³¹I introduced lymphatically.
Med. Nucl. Radiobiol. Lat. 11 (1968) 167.
5. BITI G.P., CASAMASSIMA V., MUNGAI V.,
SANTONI R.
Therapeutic value of radio active lymphangiography with ³²P Lipiodol in Hodgkins disease.
In : *Progress in Lymphology*, Hrsg. : WEISSLEDER H.,
CLODIUS L., MALEK P., BARTOS V.
Avicenum, Prague, 1981, p. 386.
6. BLÄSIG H., NÄTHER B., GERTEIS W., BRÖLSCH Ch.,
GREUEL H.
Bleomycin bei gynäkologischen Plattenepithelkarzinomen.
Geburtshilfe Frauenheilkd. 31 (1971) 1155.
7. BONADONNA G., CHIAPPA S., MUSUMECI R.,
USLENGHI C.
Endolumphatic radiotherapy in malignant lymphomas.
A clinical evaluation of 285 patients.
Cancer 22 (1968) 885.
8. BROUGHTON A., STRONG J.E.
Radioimmunoassay of Bleomycin.
Cancer Res. 36 (1976) 1418.
9. CHASSARD J.L., LANNECHE B., PAPILLON J.,
REVOL L., CHAUVOT P., JAUSSAND D., GARNER F.
La curiethérapie endolumphatique par lymphographie au lipiodol marqué dans la maladie de Hodgkin. 408 observations.
J. Radiol. 60 (1979) 707.
10. CHIAPPA S., GALLI G., GUARINO M., BARBAINI F.,
RAVASI G.
Histological study of malignant lymphomas treated with lipiodol ¹³¹Iod.
Tumori 49 (1963) 87.
11. CHIAPPA S., PALMIA C., SEVERINI A.
Lymphography with radioactive contrast medium in lymphosarcoma and reticulosarcoma.
Brit. J. Haemat. 11 (1965) 32.
12. CHIAPPA S., MUSUMECI R., USLENGHI C.
Endolumphatic radiotherapy in malignant lymphomas.
Springer, Berlin - Heidelberg - New York 1971.
13. DVORAK O., VEBERSIK E.J.
Die direkte endolumphatische Applikation von Radiogold-198 bei der Behandlung des Vulvakarzinoms.
Strahlentherapie 143 (1972) 655.
14. EDWARDS J.M., PHEILS P.J.
Endolumphatic isotope and BCG in the management of malignant melanoma.
Aust. N. Z. J. Surg. 48 (1978) 40.
15. FAVA G., RONVORONI L.
Body distribution of Lipiodol ¹³¹I following intralymphatic radiotherapy.
Nuklearmedizin 5 (1965) 1.
16. GALLI G., GUARINO M., BARBAINI S., RAVASI G.
Prime osservazioni istologiche di linforeticulopatie sistemiche trattate con lipiodol F ¹³¹I per via endolinfatica.
Tumori 49 (1963) 87.
17. GERTEIS W., GREUEL H.
Kontrastmittelembolie der Lunge bei Lymphographie (Untersuchungen bei physiologischem Lymphabfluss).
Fortschr. Röntgenstr. 106 (1967) 161.
18. GUINEY E.J., GOUGH M.H., KINMONTH J.B.
Lymphography with fat soluble contrast media.
J. cardiovasc. Surg. (Torino) 5 (1964) 346.
19. HIRNLE P.
Endolumphatic application of Bleomycin oil suspension in dog model.
Lymphology 18 (1985) 56.
20. HIRNLE P., HEIDE P.E.
Iodinated emulsions of cytostatic agents for combined diagnostic and therapeutic lymphography.
In : *Progress in Lymphology*, eds.: CASLEY-SMITH J.R. and PILLER N.B., University of Adelaide Press, 1985, p. 279.
21. HIRNLE P., JARONI H., SCHUBERT R., SCHMIDT K.H.
Endolumphatic application of liposomal cytostatics for treatment of lymph node metastases : First animal experiments.
In : *Liposomes as drug carriers*, ed. : SCHMIDT K.-H., Thieme, Stuttgart - New York, 1986, p. 211.
22. HIRNLE P., GEPPERT M.
Histologic changes in dog lymph nodes after endolumphatic application of bleomycin oil suspension.
Lymphology 22 (1989) 100.
23. HIRNLE P., ADRIAN R., STORZ A.
Limited value of computerized tomography in detecting lymph node metastases in gynecological cancer.
In : NISHI M., UCHINO S., YABUKI S. (eds.) *Progress in Lymphology*.
Elsevier, 1990, pp. 363-364.
24. HIRNLE P., ZIOLKO E.
Endolumphatic therapy of resistant bulky retroperitoneal Hodgkin lymphomas using a bleomycin oil suspension.
In : CLUZAN R.V., PECKING A.P., LOKIEC F.M. (eds.) *Progress in Lymphology*.
Excerpta Medica, Amsterdam - London - New York 1992, 393-394.
ISBN 0-444-89364-4.
25. JANET G.H.
Direct intralymphatic injections of radioactive colloidal gold in the treatment of malignant disease.
Brit. J. Radiol. 35 (1962) 692.
26. KÄSER O., IKLE F.A., HIRSCH H.A.
Atlas der gynäkologischen Operationen.
Thieme 1983.
27. KENDA R., MUSUMECI R., USLENGHI C.
Endolumphatic radiotherapy in malignant lymphomas. Its potential "prophylactic" value in cases with negative lymphograms.
Lymphology 8 (1975) 84.
28. KLOSS G., CHRIST O., VOLZ M.
Verteilungsuntersuchungen von ³²P-Lipiodol UF am Hund nach intralymphatischer Applikation.
In : *Radioisotope in Pharmakokinetik und klinischer Biochemie*.
Eds. : KEIDERLING W., HOFFMANN G., LADNER H.A., SCHATTAUER, Stuttgart - New York, 1970, p. 91.
29. KOEHLER P.R.
Complications of lymphography.
In : *Progress in lymphology*. Ed. : MAYALL R.C., WITTE M.H., Plenum Press, New York - London 1977, p. 209.
30. KOTTMEIER H.L., MOBERGER G.
Experience with radioactive colloidal gold as an additional treatment in the radiotherapy of uterine cancer.
Acta Obstet. Gynecol. Scand. 34 (1955) 1.
31. KRÖPELIN K., DOLL E.
Die Auswirkungen einer therapeutischen Röntgenbestrahlung, einer heißen Lymphographie und einer Kombination beider auf die Lungenfunktion.
Beitr. Klin. Tuberk. 141 (1969) 178.

32. NICKEL R., SCHUMMER A., SEIFERLE E.
Lehrbuch der Anatomie der Haustiere.
Parey, Berlin - Hamburg, 1976.
33. PFANNENSTIEL P.
Probleme der physikalischen und biologischen Strahlendosimetrie nach therapeutischer Radionuklid-Inkorporation.
In : *Radioisotope in Pharmakokinetik und klinischer Biochemie*.
Eds. KEIDERLING W., HOFFMANN G., LADNER H.A.,
Schattauer, Stuttgart - New York, 1970, p. 503.
34. PETERS P.E., WEISSLEDER H., KIPPER S., EHRING F.,
MAKOSKI H.B., PFANNENSTIEL P., SCHNEPPER E.,
ZUM WINDEL K.
Intralymphatic isotope therapy - an effective alternative to the
wait-and-see policy in the treatment of stage I malignant melanoma of the lower limb.
In : *Progress in Lymphology*. Eds. : WEISSLEDER H., CLODIUS L., MALEK P., BARTOS V.
Avicenum, Prague, 1981, p. 373.
35. PIVER M.S., WALLACE S., CASTRO J.R.
The accuracy of lymphangiography in carcinoma of the uterine cervix.
Am. J. Roentgenol., 111 (1971) 278.
36. SHAH K., OLSON M.H., DILLARD E.A.
Carcinoma of the cervix : Surgical staging and radiotherapy with
32 MeV betatron.
Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., 8 (1982) 1601.
37. SIMON W.E., HIRNLE P., MITTMANN K.P., HIRSCH H.A.
Therapeutisches Vorgehen und Behandlungsergebnisse beim
Zervixkarzinom an der Universitäts-Frauenklinik Tübingen.
In : TEUFEL G., PFLEIDERER A., LADNER H.A. (Hrsg.)
Therapie des Zervixkarzinoms, Springer, Berlin - Heidelberg -
New York - London - Paris - Tokyo - Hong Kong, 1990, S.
118-122, ISBN 3-540-51674-3.
38. STAUCH G.W., MAGNUS L., STRÖTGES M.W.
Die pulmonale Strahlenbelastung nach endolymphatischer Therapie.
Strahlentherapie, 14 (1972) 311.
39. STRICKSTROCK K.H., WEISSLEDER H.,
PFANNENSTIEL P., AFKHAM J.K., HOFFMAN G.,
MUSSHOF K.
Indikation und vorläufige Ergebnisse der endolymphatischen
Isotopentherapie bei malignen Erkrankungen des lymphatischen
Systems.
In : *Maligne Lymphome, Sonderband zur Strahlentherapie*.
Eds. : BECHER I., GAUWERKY F.
Urban und Schärzenberg, München - Wien - Baltimore, 1969,
p. 197.
40. STRIEZEL M., HENNIG K.
Bisherige Erfahrungen mit der Kombination von perkutaner 60-Co-Teletherapie und endolymphatischer Therapie bei der
Behandlung der supradiaphragmal lokalisierten Lymphogranulomatose.
Radiobiol.-Radiother., 16 (1975) 197.
41. SUDARSANAM A., CHARYULU K., BELINSON J.,
AVERETTE H., GOLDBERG M., HINTZ B.,
THIRUMALA M., FORD J.
Influence of exploratory celiotomy on the management of carcinoma of the cervix.
Cancer, 41 (1978) 1049.
42. TILLKORN H., DREPPER H., PETERS A., PETERS P.E.
Complications and side effects of endolymphatic radiotherapy.
In : *Progress in Lymphology*. Eds. : MALEK P., BARTOS V.,
WEISSLEDER H., WITTE M.H.
Thieme, Stuttgart, & Avicenum, Prague, 1979, p. 465.
43. WEISSLEDER H., PFANNENSTIEL P.
Endolymphatische Metastasentherapie mit Radioisotopen beim
malignen Melanom.
Arch. Dermatol. Forsch., 244 (1972) 403.
44. WEISSLEDER H., PETERS P.E.
Distribution pattern of radioactive labelled Lipiodol UF following
intralymphatic application for therapy.
Lymphology, 9 (1976) 122.
45. ZIOLKO E., HIRNLE P.
Supportive endolymphatic therapy of generalized malignant
Non-Hodgkin lymphomas using a bleomycin oil suspension.
In : CLUŽAN R.V., PECKING A.P., LOKIEC F.M. (Eds.)
Progress in Lymphology.
Excerpta Medica, Amsterdam - London - New York - Tokyo,
1992, 395-396.
ISBN 0-444-89364-4.
46. ZUM WINDEL K., BECKER J., JAHN E., SCHEURLEN H.,
HERZFELD U.
Indikationsstellung und Dosimetric bei der endolymphatischen
Therapie mit J 131-Lipiodol.
Strahlentherapie, 133 (1967) 1170.
47. ZUM WINDEL K.T.
Lymphologie mit Radionukliden.
Hoffmann, Berlin, 1972.
48. ZUM WINDEL K.T., HARBST H., NAGEL R.,
ALBRECHT D., KELLBACH H.
Erfahrungen mit der endolymphatischen Radionuklidtherapie
bei Systemerkrankungen und Hodentumoren.
Med. Welt, 25 (1974) 1048.



FIBERTEX N.V. - S.A.
MEENSESTEENWEG 85 / 8500 KORTRIJK
TEL. 056/35 04 36 - 35 41 14
BTW / TVA 413 593 251
TELEX 85230 FIBTEX-B
HRK 88392
KB 460-0270781-94
BNP 690-2203031-27

**We can change your office
to any season of the year.**

Postoperative chylous ascites : scintigraphic localization of the lymph leakage.

Ascite chyleuse post-opératoire : localisation scintigraphique de la fuite de lymphé.

F. BAULIEU¹, J. MESNY², N. HUTEN³, P. NEVILLE⁴,
V. SECCHI¹, J.L. BAULIEU¹, J.M. POTIER¹, L. CASTELLANI⁴.

Departments of Nuclear Medicine¹, Anesthesiology², General³ and Vascular⁴ Surgery
University Trousseau Hospital, Tours (France).

SUMMARY

Chylous ascites is an uncommon complication of abdominal aortic surgery. This report concerns a case of chyloperitoneum following an aortic aneurism repair, in an alcoholic patient. The chylous nature of the ascites was questionable until three weeks after surgery. In spite of dietary management and abdominal paracentesis, the ascites continued to accumulate and the condition of the patient deteriorated. A radiological lymphangiogram and an exploratory laparotomy failed to display the lymph leakage. A lymphoscintigraphy allowed to accurately localize the site of effusion. On the basis of scintigraphic data, a second laparotomy was performed, the ruptured thoracic duct was easily located and ligated ; post-operatively, the ascites resolved completely.

INTRODUCTION

Chylous ascites is an unusual clinical entity that may result from several pathological conditions, including malignancy, inflammation and traumatism. The main cause of chyloperitoneum is abdominal malignant neoplasm. The diagnosis rests on the laboratory analysis of the fluid. The prognosis depends on the underlying cause. In post-traumatic ascites, the effusion may resolve with a reduction in dietary fat ; if ascites is refractory to any diet, the ligation of the thoracic duct is necessary ; a radiological lymphography may be helpful in locating the lymphatic leakage before surgery ; however, this investigation method is invasive and sometimes contraindicated.

This report concerns a case of chylous ascites, after abdominal aortic surgery. In our observation, the ascites don't resolve with appropriate dietary. A lymphoscintigraphy allowed to locate the lymph leakage.

Key words : lymphoscintigraphy, aortic aneurysm, chylous ascites.

Reprints request to :

Françoise BAULIEU, M.D.
Department of Nuclear Medicine and Ultrasounds
Trousseau Hospital
37044 Tours Cedex (France)

RÉSUMÉ

L'ascite chyleuse est une complication rare de la chirurgie aortique abdominale. Nous rapportons le cas d'un chylopéritoine survenu après la cure d'un anévrisme aortique chez un malade alcoolique. La nature chyleuse de l'ascite fut incertaine jusqu'à 3 semaines après l'intervention chirurgicale. En dépit de mesures diététiques et de ponctions abdominales, l'ascite continua à s'accumuler et l'état du malade se détériora. Une lymphographie radiologique et une laparotomie exploratrice échouèrent dans la mise en évidence de la fuite de lymphé. Une lymphoscintigraphie permit de localiser de façon précise le siège de l'effusion. A partir des données scintigraphiques, une seconde laparotomie fut pratiquée ; le canal thoracique rompu fut facilement localisé et ligaturé ; en post-opératoire, l'ascite se résolut complètement.

INTRODUCTION

L'ascite chyleuse est une entité clinique inhabituelle qui peut résulter de plusieurs conditions pathologiques, incluant les tumeurs malignes, l'inflammation et le traumatisme. La principale cause de chylopéritoine est la néoplasie maligne abdominale. Le diagnostic repose sur l'analyse en laboratoire du liquide. Le pronostic dépend de la cause sous-jacente. Dans les ascites post-traumatiques, l'effusion peut se résorber avec une réduction de l'apport nécessaire en graisses ; si l'ascite est rebelle à tout régime, la ligature du canal thoracique est nécessaire ; une lymphographie radiologique peut être utile pour localiser la fuite de lymphé avant chirurgie ; cependant, cette méthode d'investigation est invasive et parfois contre-indiquée. Ce rapport concerne un cas d'ascite chyleuse, après chirurgie aortique abdominale. Dans notre observation, l'ascite ne s'est pas résorbée en dépit de mesures diététiques appropriées.

CAS CLINIQUE

Un homme de 46 ans, éthylique, fut hospitalisé dans le service de chirurgie vasculaire, pour le traitement d'un anévrisme de l'aorte abdominale. Dix ans auparavant, une prothèse aorto-bifémorale avait été mise en place. L'anévrisme était situé sur l'anastomose proximale de la prothèse aortique. Le malade subit à nouveau une chirurgie vasculaire, comportant la mise en place d'un tube aorto-aortique et d'un pontage prothético-bifémoral.

CLINICAL CASE

A 46 year old alcoholic man was referred to Hospital's Vascular Surgery Department for elective repair of an abdominal aortic aneurysm. Ten years previously, he had undergone an aortobifemoral bypass. The aneurysm was located on the proximal anastomosis of the aortic prosthesis. The patient underwent again a vascular surgery, including an aorto-aortic tube and a prothetobifemoral bypass. The postoperative course was promptly complicated by an ischemic colitis and by a lymphorrhea in both groin wounds. The colon healed spontaneously with parenteral diet ; however, the effusion continued to accumulate. Because of persistent profuse effusion, a conventional lymphangiogram was performed ; it showed no leak of contrast material. Two weeks later, the patient developed abdominal distension, and echotomography revealed a large amount of free fluid throughout the abdomen. An exploratory laparotomy was performed after feeding of cream and methylene blue injection : the fluid was clear, and no intraabdominal leak of fluid was identified ; laboratory analysis revealed the following concentrations in ascites : protein, 29 g/l ; triglycerides, 0.57 g/l, chylomicrons, traces ; mean leucocyte count of $2500/\text{mm}^3$, with marked lymphocytic predominance. The chylous origin of the effusion in this alcoholic patient was questionable. Liver biopsy results were not consistent with a cirrhosis. Later, a septicemia and a renal insufficiency successively occurred. In the third week after surgery, oral feeding was started and the ascites became chylous in nature ; it didn't resolve despite iterative paracentesis and total parenteral nutrition. The general state of the patient continued to deteriorate. One month after surgery, a lymphoscintigraphy was suggested in order to localize the lymphatic leakage. Two mCi (74 MBq) of Tc-99 m radiolabeled rhenium sulfur colloid (TCK 17) (CIS - International) were subcutaneously injected into the first interdigital space of each foot. Imaging was obtained over the 4 hours following the injection, with a large field of view y camera (GE 530 T), connected to a computer (Sopha Simis V). As soon as 40 minutes after injection, an activity spot was visible just above the left kidney (Figure 1) ; on the following hours, the abnormal spot accumulated radioactivity and spread down to the lower part of the abdomen (Figure 2). The inguinal nodes were visualized at 4 hours (Figure 3). The projection at the early activity focus area corresponded to the upper part of the median incision for aneurysm surgery. Ligation of the leaking lymphatics was considered at this time, because of the scintigraphic data. Indeed, at further operation five days later, a lymph leakage was visible as indicated by the lymphoscintigraphy. A lymph extravasation from the Pecket cisterna was easily visualized in the retroperitoneal space, below the body of the pancreas. There was no preoperative feeding of cream and injection of blue. The post-operative course was uneventful ; the ascites resolved completely and the patient healed promptly.

COMMENTARIES

In the reported case, the scintigraphic pattern of an heart activity, without visualization of the liver is abnormal. Moreover, the inguinal nodes are the only lymphatic nodes visualized. The normal hepatic activity results from drainage of colloidal particles into the systemic circulation through the thoracic duct, followed by phagocytosis in the reticulo-endothelial system of the liver ; this pathological pattern is inconstant in patients with chyloperitoneum (1) ; we previously observed the absence of hepatic activity in two cirrhotic patients with a chylous ascites (unpublished cases) ; it could be consistent with an impairment to venous flow in the liver. The additional absence of iliac and lombo-aortic nodes in this patient could be explained by a low lymph flow from the injection sites, despite no clinical lymphedema.

Our observation illustrates some difficulties in the chylous ascites diagnosis and especially the interest of lymphoscintigraphy to evaluate the site of lymph leakage. The chylous ascites was

L'évolution post-opératoire fut rapidement compliquée d'une colite ischémique et d'une lymphorrhée en regard des deux aines. Le colon guérit spontanément avec une alimentation parentérale ; cependant, l'épanchement ne tarissait pas. En raison d'une effusion profuse persistante, une lymphographie conventionnelle fut réalisée ; elle ne montra aucune fuite de produit de contraste. Deux semaines plus tard, le malade présenta une distension abdominale, et l'échotomographie mit en évidence une grande quantité de liquide libre dans l'abdomen. Une laparotomie exploratrice fut effectuée après injection de crème et injection de bleu de méthylène ; le liquide était clair, et aucune fuite intraabdominale de liquide ne fut identifiée ; l'analyse du laboratoire révéla les concentrations suivantes dans l'ascite : protéines : 29 g/l ; triglycérides : 0,57 g/l ; chylomicrons : traces ; taux moyen de leucocytes de $2500/\text{mm}^3$, avec une prédominance lymphocytaire marquée. L'origine chyleuse de l'effusion chez ce malade alcoolique fut remise en question. Les résultats de la biopsie hépatique n'étaient pas compatibles avec une cirrhose. Plus tard, une septicémie et une insuffisance rénale se produisirent successivement. Durant la troisième semaine après la chirurgie, l'alimentation orale fut reprise et l'ascite devint chyleuse ; elle ne se résorba pas en dépit de ponctions itératives et d'une nutrition parentérale totale. L'état général du malade continua à se détériorer. Un mois après la chirurgie, une lymphoscintigraphie fut suggérée pour localiser la fuite lymphatique. Deux mCi (74 MBq) (TCK 17) (International CIS) de sulfo-colloïde Técnetié de Rhenium furent injectés par voie sous-cutanée dans le premier espace interdigital de chaque pied. L'imagerie fut obtenue pendant les 4 heures suivant l'injection, avec une y camera grand champ (GE 530 T), connectée à un ordinateur (Sopha Simis V). Dès la 40me minute après l'injection, un foyer d'activité fut visualisé juste au-dessus du rein droit (Figure 1) ; lors des heures suivantes, le foyer devint plus actif et s'étendit vers la partie inférieure de l'abdomen (Figure 2). Les ganglions inguinaux furent visualisés à 4 heures (Figure 3). La projection du foyer vu initialement correspondait à la partie supérieure de l'incision médiane pratiquée pour la cure de l'anévrisme. La ligature de la fistule lymphatique fut alors envisagée, en raison des résultats scintigraphiques. Ensuite, lors de la réintervention 5 jours plus tard, une fuite de lymphéma fut facilement visualisée, en accord avec les données scintigraphiques. Une extravasation de lymphéma à partir de la citerne de Pecket fut notée dans l'espace rétropéritonéal, au-dessous du corps du pancréas. En préopératoire, il n'y eut ni ingestion de crème ni injection de bleu. L'évolution post-opératoire fut favorable ; l'ascite disparut complètement, et le malade guérit rapidement.

COMMENTAIRES

Dans le cas rapporté, le modèle scintigraphique d'une activité cardiaque, sans visualisation du foie, est anormal. De plus, les ganglions inguinaux sont les seuls ganglions visualisés. L'activité hépatique normale résulte du drainage des particules colloïdales dans la circulation systémique au travers du canal thoracique, suivi de leur phagocytose par le système réticulo-endothélial du foie ; ce modèle pathologique est inconstant chez des patients avec un chylopéritoine (1) ; nous avons précédemment observé l'absence d'activité hépatique chez deux patients cirrhotiques avec une ascite chyleuse (cas non publiés) ; ceci pourrait être dû à une insuffisance du retour veineux au foie. L'absence additionnelle des ganglionsiliaques et lombo-aortiques chez ce malade pourrait traduire un faible débit lymphatique à partir des sites d'injection, en dépit de l'absence de lymphœdème clinique.

Notre observation illustre quelques difficultés dans le diagnostic d'ascite chyleuse et en particulier l'intérêt de la lymphoscintigraphie pour évaluer le siège de la fuite de lymphéma. L'ascite chyleuse fut suspectée dès la deuxième semaine après l'intervention, mais la paracenthèse n'affirma le chylopéritoine que trois semaines plus tard. La concentration en graisses de la chyle dépend du

suspected as soon as two weeks after surgery, but the paracentesis affirmed the chyloperitoneum, only three weeks later. The fat concentration of chyle is dependant upon dietary. Our patient who had presented an ischemic colitis was maintained on parenteral nutrition. A conventional lymphangiogram then a laparotomy were both unsuccessful to identify the lymph leakage. At the time of lymphoscintigraphy, the condition of the patient continued to deteriorate. A second laparotomy exploration without previous localization of the chyle leakage could not be considered. The condition of the patient contraindicated a second lymphangiogram. The lymphoscintigraphy allowed to localize the lymph effusion. To our knowledge, this is the first report of radionuclide imaging of a chylous ascites following abdominal aortic surgery. The decision to operate upon this chylous fistula was reached after considering the scintigraphic results. The ruptured thoracic duct was easily located and ligated. The patient progressed very favorably following ligation of the lacteal.

Chylous ascites is an uncommon complication of abdominal aortic surgery (2, 7, 10, 11, 14, 15, 16). Literature review has revealed twenty previously reported cases, following abdominal aortic aneurysm repair (2). Intestinal lymphatic vessels course through mesentery and retroperitoneum, then coalesce with thoraco-lumbar trunks to constitute the cisterna chyli. The cisterna is usually located anterior to the second lumbar vertebra. Operative dissection procedure, involving the retroperitoneum, may result in injury of the lymphatic network (11, 15). The onset of chylous ascites varies from 2 to 6 weeks after surgery (15, 16). The diagnosis is accomplished by paracentesis and fluid laboratory analysis ; ascites has a milky appearance. The intraabdominal fistula may be documented by lymphangiography, but a negative preoperative lymphangiogram should not exclude a lymphatic disruption ; moreover, it requires the cannulation of a lymphatic vessel and the oil based dye injected directly into the lymphatics may involve pulmonary complications (12). The exploration does not offer the opportunity of repetitive studies.

The lymphoscintigraphy is based upon the physiological transport of an interstitially injected radiocolloid. It is usually performed in patients with malignancy or limb lymphedema. Very few authors have reported its interest in the investigation of chylous effusions. GATES used Au-198 injected into the foot followed by scintiscanning for identification of a neonatal chylothorax (3). MINE demonstrated by radiocolloid scintigraphy a leakage of lymph into the pleural cavity in a patient with a non traumatic chylothorax (8). GREGG used scintigraphy to demonstrate a chylous ascites and a lymphocèle (4). We previously described the results of lymphoscintigraphy in a case of post-traumatic chyloperitoneum (1). More recently, SCALA showed in a patient with a traumatic chylothorax the concordant results of radiological and radionuclide lymphography in lymph leakage localization ; he suggested that the scintigraphy could be the preferred screening test (12).

The lymph flow through the thoracic duct depends on the diet (5). It increases following ingestion of a fatty meal. Long chain triglycerides are absorbed into the intestinal lymphatic then transported to the thoracic duct and the venous system. Conversely, medium chain triglycerides are absorbed directly into the portal venous system. Intestinal lymph is the main source of ascitic chylomicrons. The ascitic fluid acquires a chylous nature when chylomicrons rate increases. In all cirrhotic patients, small chylomicrons escape from lymph capillaries into the ascitic fluid (6). In cirrhotic patients, with chylous ascites, there is a high concentration of chylomicrons. Dietary management of chylous ascites should consist of a diet rich in protein and medium chain triglycerides. The persistence of a lymph leak and of the malnutrition is an indication for total parenteral nutrition (9). Repeated paracentesis and dietary management of chylous ascites may be insufficient to control the effusion. In these cases, definitive therapy such as surgery with ligation of ruptured ducts is

régime alimentaire. Notre malade, qui avait présenté une colite ischémique, fut maintenu en nutrition parentérale. A la fois la lymphographie radiologique puis la laparotomie ne réussirent pas à identifier la fuite de lymph. Au moment de la lymphoscintigraphie, l'état du patient continuait à se détériorer. Une seconde laparotomie exploratrice sans localisation préalable de la fuite de lymph ne pouvait être réalisée. L'état du malade contre-indiquait un deuxième lymphangiogramme. La lymphoscintigraphie permit de localiser l'effusion de lymph. A notre connaissance, il s'agit du premier cas rapporté d'imagerie scintigraphique d'une ascite chyleuse survenue après une chirurgie aortique abdominale. La décision d'opérer cette fistule chyleuse fut prise en considérant les résultats scintigraphiques. Le canal thoracique rompu fut facilement localisé et ligaturé. L'évolution clinique fut très favorable après ligature du canal.

L'ascite chyleuse est une complication rare de la chirurgie aortique abdominale (2 - 7 - 10 - 11 - 14 - 15 - 16). Vingt cas seulement, après chirurgie d'anévrisme aortique, ont été recensés (2). Les vaisseaux lymphatiques intestinaux cheminent au travers du mésentère et du rétropéritoine, puis confluent en troncs thoracolumbaires pour constituer la citerne chyleuse. La citerne est habituellement localisée en avant de la deuxième vertèbre lombaire. Le procédé de dissection opératoire, concernant le rétropéritoine, peut lésier le réseau lymphatique (11 - 15). La survenue de l'ascite se produit entre 2 et 6 semaines après la chirurgie (15 - 16). Le diagnostic est fait par la paracentèse et l'analyse en laboratoire du liquide ; l'ascite a une apparence laiteuse. La fistule intra-abdominale peut être documentée par la lymphangiographie, mais une lymphangiographie pré-opératoire négative ne saurait exclure une interruption lymphatique ; de plus, elle nécessite la cannulation d'un vaisseau lymphatique et le colorant huileux injecté directement dans les lymphatiques peut causer des complications pulmonaires (13). Cette exploration ne permet pas des études itératives.

La lymphoscintigraphie est basée sur le transport physiologique d'un colloïde injecté dans l'interstitium. Elle est habituellement pratiquée chez des malades ayant une maladie maligne ou un lymphœdème des membres. Très peu d'auteurs ont rapporté son intérêt dans l'investigation des infusions chyleuses. GATES a utilisé l'Or-198 injecté dans le pied suivi de la scintigraphie pour l'identification d'un chylothorax néonatal (3). MIRE a démontré par scintigraphie au colloïde radioactif une fuite de lymph dans la cavité pleurale chez un malade ayant un chylothorax non traumatique (8). GREGG a utilisé la scintigraphie pour démontrer une ascite chyleuse et un lymphocèle (4). Nous avons antérieurement décrit les résultats de la lymphoscintigraphie dans un cas de chyloperitone post-traumatique (1). Plus récemment, SCALA a montré chez un malade avec un chylothorax traumatique les résultats concordants de la lymphographie radiologique dans la localisation de la fuite de lymph ; il a suggéré que la scintigraphie pourrait être le meilleur test en première intention (12).

Le flux de lymph au travers du canal thoracique dépend du régime alimentaire (5). Il augmente après l'ingestion d'un repas gras. Les triglycérides à longues chaînes sont absorbés par les lymphatiques intestinaux puis transportés vers le canal thoracique et le système nerveux. Inversement, les triglycérides à chaîne moyenne sont absorbés directement par le système veineux portal. La lymphé intestinale est la principale source des chylomicrons de l'ascite. Le liquide d'ascite devient chyleux quand le taux de chylomicrons augmente. Chez tous les malades cirrhotiques, de petits chylomicrons s'échappent des capillaires lymphatiques dans le liquide d'ascite (6). Chez les malades cirrhotiques, avec une ascite chyleuse, il y a une concentration élevée de chylomicrons. La diététique des ascites chyleuses devrait consister en un régime riche en protéines et en triglycérides à chaîne moyenne. La persistance d'une fuite de lymph et de la malnutrition justifie la nutrition parentérale totale (9). Des ponctions répétées et les mesures diététiques peuvent ne pas suffire pour

indicated. However the laparotomy, without previous identification of the leakage, may fail to reveal the source of extravasation.

In conclusion, lymphoscintigraphy proved to be useful in pointing out the site of the injury of the thoracic duct. In spite of a poor spatial resolution, in comparison with conventional lymphography, it allowed to investigate this chylous ascites. This non invasive method should be performed more quickly, when the lymphangiogram is inconclusive or contraindicated.

contrôler l'effusion. Dans ce cas, un traitement radical, tel que la ligature chirurgicale du vaisseau rompu, est indiqué. Cependant, la laparotomie, sans identification préalable de la fuite, peut ne pas objectiver le site de l'extravasation.

En conclusion, la lymphoscintigraphie s'est révélée utile dans la localisation de la lésion du canal thoracique. En dépit d'une pauvre résolution spatiale, en comparaison avec la lymphographie conventionnelle, elle a permis d'explorer cette ascite chyleuse. Cette méthode non invasive devrait être pratiquée plus vite, quand la lymphographie n'est pas concluante ou contre-indiquée.

BIBLIOGRAPHIE

1. BAULIEU F., BAULIEU J.L., ALISON D., BARSOTTI J., ITTI R. (1987) — Use of lymphoscintigraphy in peritoneal chylous effusions. *Lymphology*, 20 : 93-95.
2. COMBE J., BUNIET J.M., DOUGE C., BERNARD Y., CAMELOT G. (1992) — Chylothorax et chyloperitone après chirurgie d'un anévrisme aortique inflammatoire. Un cas avec revue de la littérature. *J. Mal. Vasc.*, 17 : 151-156.
3. GATES G.F., DORE E.K., KANCHANAPOOM V. (1972) — Thoracic duct leakage in neonatal chylothorax visualized by 198 Au Lymphangiography. *Radiology*, 105 : 619.
4. GREGG D.C., WELLS R.G., STY R. (1987) — Lymphoscintigraphy chylous ascites and lymphocele demonstration. *Clinical Nuclear Medicine*, 12 : 300.
5. LESSER G.T., BRUNO M.S., ENSELBERG K. (1970) — Chylous ascites. Newer insights and many remaining enigmas. *Arch. Intern. Med.*, 125 : 1073-1077.
6. MALAGELADA J.R., IBER F.L., LINSCHEER W.G. (1974) — Origin of fat in chylous ascites of patients with liver cirrhosis. *Gastroenterology*, 67 : 878-886.
7. MEINKE A.H., ESTES N.C., ERNST C.B. (1979) — Chylous ascites following abdominal aortic aneurysmectomy. *Ann. Surg.*, 190 : 631-633.
8. MINE H., TAMURA K., TANEGASHIMA K., SHINOZAKI Y. (1984) — Non traumatic chylothorax associated with diffuser lymphatic dysplasia. *Lymphology*, 17 : 111.
9. PRESS O.W., PRESS N.O., KAUFMAN S.D. (1982) — Evaluation and management of chylous ascites. 96 : 358-364.
10. SARAZIN W.G., SAUTER K.E. (1986) — Chylous ascites, newer insights and many remaining enigmas. *Arch. Surg.*, 121 : 246-247.
11. SAVRIN R.H., HIGH R. (1985) — Chylous ascites after abdominal aortic surgery. *Surgery*, 98 : 866-869.
12. SKALA J., WITTE C., BRUNA J., CASE T., FINLEY P. (1992) — Chyle leakage after blunt trauma. *Lymphology*, 25 : 62-68.
13. SOKOL G.H., CLOUSE M.E., KOTNER L.M., SEWELL J.B. (1977) — Complications of lymphangiography in patients of advanced age. *Am. J. Roentgenol.*, 128 : 43-44.
14. TEBOUL J., BATT M., HASSEN-KHODJA R., GAGLIARDI J.M., LE BAS P. (1987) — Ascite chyleuse après remplacement prothétique de l'aorte abdominale. *La Presse Médicale*, 16 : 1101-1102.
15. WILLIAMS R.A., VETTO J., QUINONES-BEGLDRICH W., BONGARD F.S., WILSON S.E. (1990) — Ascite chyleuse après chirurgie de l'aorte abdominale. *Ann. Chir. Vasc.*, 247-252.
16. WILLIAMSON C., PROVAN J.L. (1987) — Chylous ascites following aortic surgery. *Br. J. Surg.*, 74 : 71-72.

FIGURE 1

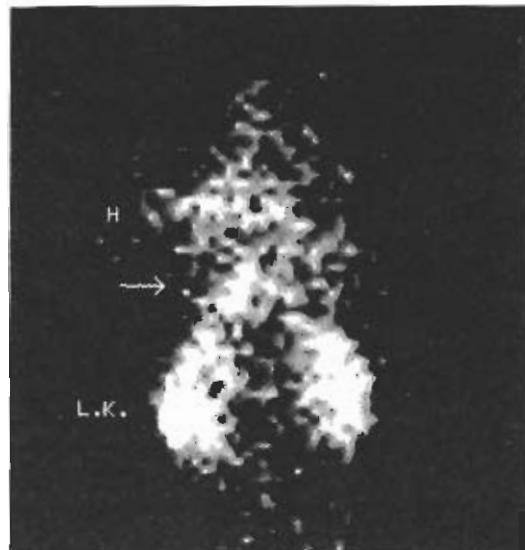


FIGURE 1

Posterior abdominal image at 40 minutes ;
an abdominal focus of activity, adjacent to the upper pole of the left kidney,
is noted (→).
L.K. = left kidney. H = heart.

Image abdominale postérieure à 40 minutes ;
un foyer abnormal d'activité, adjacent au pôle supérieur du rein gauche,
est noté (→).
L.K. = rein gauche. H = cœur.

FIGURE 2 A

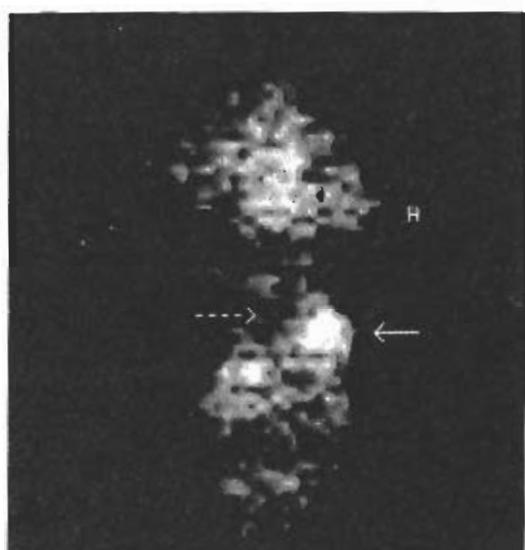


FIGURE 2

Anterior abdominal images
at 1 hour (A) and 2 hours (B).
An abnormal area gradually
accumulates radioactivity (→)
and progressively migrates to
the lower part of the abdomen.
The cutaneous projection of
the initial site of activity cor-
responds to the top of the pre-
vious median laparotomy
(→). H = heart.

FIGURE 2 B

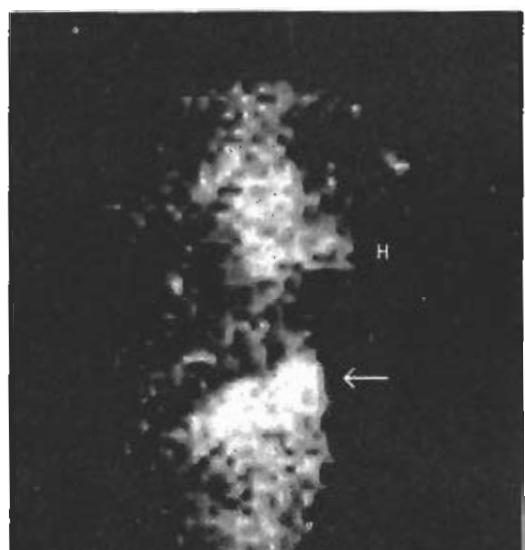


FIGURE 2

Images abdominales
antérieures à 1 heure (A)
et 2 heures (B).
Une aire anormale concentre
l'activité (→) et se déplace
progressivement vers la partie
inférieure de l'abdomen.
La projection cutanée
du site initial d'activité
correspond au haut
de la laparotomie médiane
précédente (→). H = cœur.

FIGURE 3

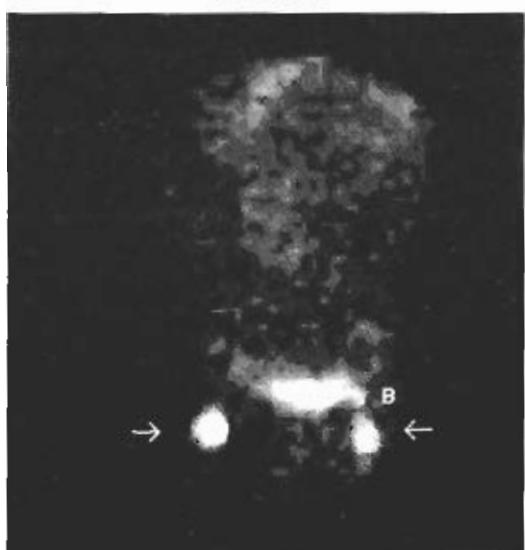


FIGURE 3

Anterior pelvis image at 4 hours ;
inguinal nodes (→).
B = bladder.

Image antérieure du bassin à 4 heures ;
ganglions inguinaux (→).
B = vessie.

ÁLVARO RODRIGUES

— une référence historique
dans l'investigation anatomique —
LE SYSTÈME LYMPHATIQUE

par
Professeur Amarante Júnior



Mesdames et Messieurs,

C'est la deuxième fois que sur invitation de mon cher ami, Monsieur le Professeur Nuno Grande, je vais parler de la mémoire d'Álvaro Rodrigues, le professeur, le médecin et le scientifique, ce qui devient non seulement un honneur mais une très grande responsabilité.

Ce n'est pas facile, non pas par sa vie et son travail qui offrent des raisons suffisantes pour des conférences et des articles pleins d'intérêt, mais par ma crainte de n'être pas capable de faire — sans rendre cette conférence trop longue et fastidieuse — la justice qui s'impose par ses grands faits dans le domaine de la Science, de l'Investigation et aussi par le Maître et le Chirurgien qu'il a été.

Je peux me répéter en me référant souvent au même travail, quoique utilisant un angle d'analyse différent. J'essayerai, maintenant, de ne parler que de l'Homme et de ses faits scientifiques, particulièrement de ses contributions les plus importantes et significatives dans la science médicale.

Álvaro Rodrigues a été membre du groupe de recherche dirigé par l'honorable Professeur Hernâni Monteiro à l'Institut d'Anatomie, Chirurgie Expérimentale et Radiologie. Il a été un anatomiste de premier choix et un investigateur créatif et brillant. Utilisant une formation d'avant-garde, obtenue pendant ses séjours et visites scientifiques dans différents centres européens, il a laissé une collection très riche de papiers scientifiques et aussi d'élégantes préparations anatomiques qui appartiennent actuellement au Musée de l'Institut d'Anatomie de la Faculté de Médecine de l'Université de Porto. Au début, ses publications scientifiques ont eu une nature morphologique mais elles ont évolué rapidement et se sont étendues à d'autres aires plus vastes. A voir, par exemple, son travail sur le nerf hypoglosse, sa thèse de doctorat sur la relation entre les nerfs vague et sympathique, etc... Dans tous les cas, l'activité d'Álvaro Rodrigues n'a pas été seulement limitée à la dissection anatomique mais elle a été dirigée aussi vers une intégration active de l'Anatomie et de la Physiologie. Il a développé des méthodes nouvelles d'investigation anatomique et adapté d'autres. Il a utilisé la fixation des spécimens anatomiques, les injections vasculaires, l'angiographie et l'imagerie radiologique, etc. Il a répandu ici au Portugal la méthode de Gerota pour visualiser les lymphatiques. En 1933, ses importantes contributions pour les artères coronaires et pour la visualisation *in vivo* de la circulation artérielle du cœur méritent une référence spéciale ainsi que ses études sur la mobilité du médiastin, l'importance du système lymphatique en chirurgie, la circulation collatérale, la röntgentherapie et le rôle développé par celle-ci dans la médecine clinique et expérimentale.

Un projet de recherche qui lui était très cher, la transplantation des organes, constituait un des objectifs scientifiques du Groupe d'Investigation d'Anatomie et Chirurgie Expérimentale, et a été perpétué dans un film en noir et blanc de 1930. Ce film appartient aux archives de l'Institut d'Anatomie et montre au moins je le crois, le premier chien qui ait survécu à une transplantation du cœur.

Concernant le système respiratoire, utilisant la röntgenkymographie de Strumph, il a étudié le mécanisme du poumon, du diaphragme et du cœur et ce travail a été utilisé plus tard pour la promotion et

la compréhension de diverses techniques dans les maladies du poumon, particulièrement dans la tuberculose – thoracoplastie, phrénectomie, déposition des polistans – des contributions expérimentales pour l'étude de la thérapie du collapsus pulmonaire.

Dans le domaine de l'ostéologie, il a étudié la régénération des os, spécialement celle de la diaphyse des os longs et a offert d'autres interprétations sur les causes préjudiciables à leur croissance. Il a réalisé des études sur la rémission chirurgicale de la diaphyse et sur l'importance des greffes autoplastiques et homoplastiques de tissus osseux vifs et bien préservés. Il a conclu dans sa publication intitulée « *La résection diaphysaire et l'influence sur la croissance de l'os des greffes autoplastiques et homoplastiques de l'os mort* » que dans les résections souspériostiques extensives de la diaphyse, la régénération des os était irrégulière et qu'elle pouvait être modifiée à travers des auto- ou des homogreffes (1938).

Dans le système nerveux, il a commencé avec d'autres scientifiques (Sousa Pereira, Silva Pinto, Roberto Carvalho, etc.) des investigations sur la visualisation des structures non caractérisées auparavant (après injection et selon les méthodes de Radovici et Meller) : ventriculographie, visualisation des artères vertébrales, identification des nerfs après injection d'indicateurs colorés et radioopakes.

Les études vasculaires et neurologiques soumises à un développement intense à Lisbonne (avec Egas Moniz, Reinaldo dos Santos et Lopes de Carvalho) ont été adoptées à Porto et Álvaro Rodrigues devint membre de ce groupe. L'angiographie des artères coronaires, développée par lui et déjà mentionnée, constitue une des démonstrations scientifiques les plus significatives de cette période. Les anastomoses artério-veineuses dans l'investigation des modèles vasculaires de l'estomac, leurs variations et leur importance dans l'ulcère gastrique méritent aussi l'éloge de la communauté scientifique.

Avec son activité professionnelle répartie plus tard entre Lisbonne et Porto – la Faculté de Médecine et l'Institut Portugais d'Oncologie –, ses intérêts et sa production scientifique prennent une autre direction. Álvaro Rodrigues ne faisait pas d'investigation par hasard mais il rationalisait ses idées en établissant leur rapport avec la médecine clinique.

C'est dans le domaine du système lymphatique et sur les techniques à y utiliser qu'Álvaro Rodrigues va consacrer la plupart de son temps et de son travail de chercheur actif et intéressé. Sur des aspects morphologiques et morphofonctionnels du système lymphatique, il a publié environ 24 articles parmi lesquels nous pouvons mentionner « *La mise en évidence par la radiographie du système lymphatique chez le vivant* », « *Les aspects morphologiques des vaisseaux collecteurs de la base du cou* », « *Le canal thoracique et ses voies collatérales* », « *Le rôle développé par le canal thoracique dans les cas de tumeurs malignes* » et « *Etudes expérimentales sur la résection radicale du nodule lymphatique* », etc.

Ces études, envisageant surtout les systèmes lymphatiques de l'homme et du chien, sont, du point de vue de la méthodologie scientifique et du détail, très compréhensibles. Le chien a été le modèle animal utilisé par Álvaro Rodrigues dans ses études sur la régulation du flux lymphatique et ses altérations. Quelques aspects morphologiques comme l'anastomose lympho-veineuse, valvules des vaisseaux lymphatiques, etc., qui n'avaient pas été démontrés auparavant, sont rendus évidents pour la première fois dans les préparations d'Álvaro Rodrigues.

Dans le domaine de l'Anatomie Humaine, ses travaux sur le système lymphatique sont tellement importants et d'impact scientifique si grand qu'ils sont inclus dans la monographie de Rouvière « *L'Anatomie des Lymphatiques de l'Homme* ».

Álvaro Rodrigues donne aux connections interlymphatiques de nouvelles interprétations et établit des relations avec les altérations présentées par les nodules lymphatiques, comme rapporté dans sa publication intitulée « *L'état actuel de la lymphangiographie chez le vivant* » (1943).

Il fait usage de sa connaissance de morphophysiologiste et chirurgien pour interpréter des faits cliniques et, surtout, pour poser des jugements sur les tumeurs malignes. Des associations avec l'infiltration de novocaïne et la sympathectomie, les altérations du flux lymphatique et leurs conséquences, sont des aspects qu'Álvaro Rodrigues va essayer de comprendre et démontrer.

Maître de la technique de lymphangiographie, les premières images obtenues l'ont été d'après la méthode archivée à l'Institut d'Anatomie, il a conclu que « *grâce à la lymphangiographie, il est possible d'observer le système lymphatique chez le vivant, méthode qui, en sus de tous les avantages dans la*

médecine expérimentale, offre un potentiel de vastes et importantes applications dès que les conditions de la méthode et du système lymphatique sont respectées ». Cette déclaration a été faite par Álvaro Rodrigues en 1934 et lui-même a fait bon usage de cette méthode en oncologie.

Une fois encore, l'importance des ganglions lymphatiques dans la dissémination des tumeurs malignes a été l'objet de la curiosité clinique et expérimentale d'Álvaro Rodrigues. Il a accompli des greffes de ganglions lymphatiques, ce qu'il va considérer comme la clef du système et va comparer la biologie et la cinétique des régénéérations du tissu lymphoïde dans les ganglions greffés ainsi qu'étudier leur radiosensibilité. Il va retrancher la capsule du nodule lymphatique afin de chercher ses effets sur l'œdème et le flux de la lymphe. Il compare la dissémination des cellules tumorales dans les ganglions lymphatiques normaux avec celle dans les ganglions affectés de lymphadénite chronique (rapportée dans la publication « *Rémission radicale des nodules lymphatiques complémentaires* »).

Quand, en 1936, parlant de la dissémination des tumeurs des tissus épithéliaux et connectifs, il se réfère à l'histiocytose du sinus nodulaire lymphatique, une réaction du nodule lymphatique à la perméabilité cellulaire (un sujet encore discuté aujourd'hui), il dit que « *la défense contre la dissémination lymphatique des tumeurs néoplasiques dépend de la capacité histiocytaire ou d'une capacité quelconque, développée à l'intérieur du nodule, qui peut être dépendante des mécanismes préparés par des protéines de protection secrétées par le nodule lui-même.* » (« Action physiologique et pathophysiologique de l'électrocoagulation »). Cette déclaration n'a été qu'une autre proposition contre la résection radicale du nodule lymphatique, une fois que son auteur a suggéré que c'était à l'intérieur des ganglions lymphatiques qu'étaient localisés les mécanismes les plus puissants contre la diffusion des tumeurs ainsi que dans d'autres parties du corps (concept d'immunité) dans les cellules du sang et probablement dans les histiocytes.

Ainsi, comme conséquence de ses investigations sur la dissémination des tumeurs dans les nodules lymphatiques, Álvaro Rodrigues va défendre l'usage de l'induction, par Tordiol et par les rayons-X, de la sclérose des nodules lymphatiques. Comme résultat, il a conclu que la sclérose n'était pas suffisante pour empêcher complètement la dissémination une fois qu'elle survient à travers d'autres moyens. Un autre facteur à prendre en considération est que la dissémination métastatique et la "vitesse" de celle-ci dépendent fortement du type de néoplasie.

Comme homme de raison et de logique, Álvaro Rodrigues a conclu que la connaissance du mécanisme d'invasion du système lymphatique est fondamentale pour la chirurgie future – toutes les tumeurs qui rendent évidente une dissémination lymphatique doivent être traitées par une seule résection chirurgicale de la tumeur primaire, du drainage des nodules lymphatiques et des lymphatiques intermédiaires. En ce qui concerne les autres tumeurs et leur mécanisme embolique, laisser intouchés les vaisseaux lymphatiques intermédiaires permet la cure chirurgicale en deux opérations.

Je crois que de cette description de la vie et des accomplissements scientifiques d'Álvaro Rodrigues comme Anatomiste et Investigateur, il apparaît combien il était engagé dans l'étude des lymphatiques et l'importance de ses travaux, particulièrement si l'on tient en considération l'époque où ils ont été réalisés. Non seulement par la qualité de ses publications anatomiques, par les applications aux études fonctionnelles de méthodes d'imagerie et de visualisation mais aussi par les conclusions et inférences que l'on peut cueillir de son œuvre. Álvaro Rodrigues a été un innovateur et un pionnier.

Beaucoup d'interprétations et propositions d'Álvaro Rodrigues, basées sur des expériences et recherches qui, à son époque, n'ont été que des spéculations, sont aujourd'hui des faits scientifiques solides. Et si nous ajoutons ses investigations sur la biologie et dissémination tumorale, nous ne pouvons que distinguer et honorer le mérite de ses contributions. Nous n'avons qu'à rappeler les applications, le développement et les avantages de la lymphangiographie dans l'oncologie, nommément pour le niveau et la visualisation clinique de la tumeur.

Comme professeur et chirurgien, il a posé les fondements d'une doctrine, d'une école que ses disciples suivront. Ses malades, ils se souviennent de leur médecin qui les a toujours traités avec soin et compétence. Ses disciples, ils n'ont jamais oublié leur Maître.

Sa mémoire, elle, reste avec nous autres aussi, ceux qui ont eu le privilège et l'honneur d'être ses Amis.

Professeur Amarante Júnior

ÁLVARO RODRIGUES

— a historic reference in anatomical research —

THE LYMPHATIC SYSTEM

by

Professor Amarante Júnior



Ladies and Gentlemen,

This is the second time that on an invitation of my dear friend Prof. Nuno Grande I will be talking about the memory of our great Professor Álvaro Rodrigues.

This is both a honor and a great responsibility. As I see it, the task is not an easy one, not because the life and works of Álvaro Rodrigues do not offer enough reasons for interesting conferences and writings, but I fear not to be able – and I do not want to make an unbearably long conference – to do complete justice to the great achievements of the Scientist and the Researcher, and also of the Professor and the Surgeon.

I may on occasion repeat myself by referring more than once the same work using a different angle of analysis. I will try to avoid this weakness by focusing my attention on the Man and his scientific achievements, particularly on his more creative contributions to medical science.

Álvaro Rodrigues was a member of the research team directed by the honorable Professor Hernâni Monteiro at the Institute of Anatomy, Experimental Surgery and Radiology. He was a first rate anatomist and a bright and creative researcher. Making use of his advanced training obtained during his stays in several European Centres, he left a rich collection of scientific papers and also elegant anatomical preparations that are part of today's Museum of the Institute of Anatomy of the Medical School of Porto. Álvaro Rodrigues' scientific publications were at first of morphological nature but evolved rapidly to encompass wider interests. See, for instances, his publications on the hipoglossus nerve – his Ph. D. thesis, addressing the relationship between the vagus and sympathetic nerves, etc. In any case, Álvaro Rodrigues activity was not restricted to anatomical dissection but rather it aimed at the integration of Anatomy and Physiology. He developed new methods of anatomic investigation and adopted some others, used fixation of anatomical specimens, vascular injections, angiography and radiological imaging, etc. He was responsible for the spreading in Portugal of the method of Gerota to visualize the lymphatics. In 1933 he made important contributions about the coronary arteries and on the *in vivo* visualization of the arterial circulation of the heart, as well as on the mobility of the mediastinum, the importance of the lymphatic system in surgery, collateral circulation, roentgentherapy and its value in clinical and experimental medicine, etc.

A research project that was very fond to Álvaro Rodrigues was organ transplantation ; this project was part of the scientific goals of the Research Group of Anatomy and Experimental Surgery and it was perpetuated in a black and white movie of the 1930s, that is archived in the Institute of Anatomy, showing what is, I believe, the first living dog with a transplanted heart.

In relation with the respiratory system, using the Roentgenquimography of Strumph, he studied the mechanics of the lung, of the diaphragm and of the heart, and this work was later used in the promotion and understanding of several techniques in lung diseases, namely in tuberculosis - thoracoplasty, phrenectomy, deposition of polistans, as referred in the work - experimental contributions for the study of lung collapse therapy.

In the field of osteology, he addressed bone regeneration, particularly that of the diaphysis of long bones and offered interpretations on some of the causes that work against the bone growth. He performed studies on surgical removal of diaphysis and on the importance of auto and homoplastic grafts of living and well maintained bone tissue. He concluded that in extensive subperiostium resections of diaphysis, bone regeneration is irregular and can be modified by the use of auto or homografts, this study is reported in the publication « *La résection diaphysaire et l'influence des greffes autoplastiques, homoplastiques d'os mort sur la croissance de l'os* » (1938).

In the nervous system, he initiated with other scientists – Sousa Pereira, Silva Pinto, Roberto Carvalho, etc. – investigations on the visualization of areas not previously characterized, using the methods of Radovici and Meller by injection - ventriculography, visualization of vertebral arteries, identification of nerves by injection of coloured and radio-opaque tracers under the nerve investments, etc.

The vascular and neurological studies that were under intense development in the « *Lisbon School* » (with Egas Moniz, Reinaldo dos Santos and Lopes de Carvalho) are adopted in Porto and Álvaro Rodrigues becomes also part of this group. The angiography of the heart coronary arteries that Álvaro Rodrigues performed, as I have referred before, was one of the most significant demonstrations of this period, as were the demonstrations of arterio-venous anastomosis in the investigation of the vascular patterns of the stomach, their variations and importance in the gastric ulcer.

With his professional activity later divided between Porto and Lisbon - Faculty of Medicine and Portuguese Institute of Oncology – he followed another direction in his research interests and scientific productivity. Álvaro Rodrigues does not do research at random but rather he reasons on his ideas and finds their relation with clinical medicine.

It is in the field of the lymphatic system and of the techniques for its study that Álvaro Rodrigues has devoted the major part of his productive research career, addressing morphological or morphofunctional aspects he published about 24 papers of which we cite « *La mise en évidence par la radiographie du système lymphatique chez le vivant* » ; Morphological features of the collector vessels of the base of the neck ; « *Le canal thoracique et ses voies collatérales* » ; The role of the thoracic duct in the development of the malignant tumors ; Experimental study on radical lymph node resection, etc.

These studies are very comprehensive both in scientific methodology and in detail, addressing the lymphatic systems of man and dog, the animal model for his anatomo-physiological studies on the regulation of lymph flow and its alterations. Some morphological aspects like the lymph-venous anastomosis, valvules of the lymphatic vessels, etc., that had not been shown before were demonstrated beyond any doubt in his preparations. In the field of human anatomy his works on the lymphatic system are of such importance and scientific impact that Rouvière includes them in his textbook on « *L'anatomie des lymphatiques de l'homme* ».

The interlymphatic connections are given new interpretations by Álvaro Rodrigues and related with alterations in the lymph nodes as he reported in his publication « *L'état actuel de la lymphoangiographie chez le vivant* » (1934).

A morphophysiologist and a surgeon, he uses his knowledge to interpret clinical facts and, above all, to make judgements on malignant tumors. On associating these studies with novocaine infiltration and sympathetic resection, he shows and tries to understand alterations in the flow of lymph and their consequences.

Master of the technique of lymphangiography, with the first images obtained with the method archived at the Institute of Anatomy, he concluded : « *Due to lymphangiography it is possible to observe the lymphatic system in the living individual, a method that in addition to its usefulness in experimental medicine, bears the potential of wide and important applications in man if used under the restrictions that the method and the lymphatic system require.* » Álvaro Rodrigues made this statement in 1934 and he was one of the medical doctors that more use made of it in the area of Oncology.

Once again the importance of the lymph nodes in the dissemination of the malignant tumors does not escape the clinical and experimental curiosity of Álvaro Rodrigues. He performs grafting of lymph nodes, that he considers the key element of the system, and compares the biology and the kinetics

of the regenerations of the lymphoid tissue in the grafted nodes, and also studies their radiosensitivity. He resects the lymph node capsule to investigate its effects in edema and in the flow of lymph. He compares the dissemination of tumor cells in normal lymph nodes with that in nodes affected by chronic lymphadenitis (reported in the publication : « Radical removal of complementary lymph nodes »). When, in 1936, on talking about the dissemination of epithelial and connective tissue tumors, he refers to a matter still under discussion in our days, the histiocytosis of lymph node sinuses, a lymph node reaction to cellular permeation, he stated : « *The defense against lymphatic dissemination of neoplastic tumors depends from the histiocytic capacity or any other capacity developed inside the node, and these may depend from mechanisms triggered by protective proteins secreted by the node itself.* » (paper : « *Physiological action and pathophysiology of electrocoagulation* »). This statement was a new proposal that was against radical lymph node resection, since he suggested that it was inside the lymph nodes that were located the most powerfull mechanisms against the diffusion of tumors, and also in other locations of the body (concept of immunity), as in the blood cells, and probably in the histiocytes.

Still as a consequence of his investigations on the spreading of tumors in the lymph nodes, he defends the use of lymph node sclerosis induced by Tordiol and by x-rays.

As a result of these studies he concluded that sclerosis is not enough to completely prevent dissemination since it occurs by other pathways, and, in addition, the type of neoplastic tumor markedly modifies their dissemination and the rate at each it occurs.

As a man of reason and logic, Álvaro Rodrigues concluded : « *The knowledge of the invasion process of the lymphatic system is of fundamental importance to choose the surgical treatment – all the tumors that show a lymphatic dissemination are to be treated by a single surgical resection of the primary tumor, of the drainage lymph nodes and of the intermediary lymphatics. For the other tumors, their embolic mechanism, leaving untouched the intermediary lymphatic vessels, allows a complete surgical cure in two surgical timings.* ».

I believe that in this brief description of the life and scientific achievements of Álvaro Rodrigues as Anatomist and Researcher, it becomes very clear his great involvement in the study of the lymphatics, on their importance, particularly if one consider the time when his contributions were made. Both in the quality of his anatomical publications, in the applications of methods of imaging to functional studies, in the conclusions and inferences that can be harvested from his works, Álvaro Rodrigues was an Innovator and a Pioneer.

Many of Álvaro Rodrigues interpretations and proposals, based on his experiments and investigations, that were just speculations when he lived are now solid scientific facts. And if we add his investigations on the biology of tumor dissemination, his contributions as a whole have to be considered of high standard. It is enough to cite the applications, the developments and the benefits of lymphangiography in multiple areas of oncology, namely in the staging and clinical screening of tumors.

As a Professor and Surgeon, it is enough to say that he created a great School and left disciples, as he treated an enormous number of patients with care and competence. His disciples never felt like orphans when he disappeared.

He is missed by us and by his patients. His memory stays with all of us – those who were honored by having been his friends.

Professor Amarante Júnior