

Linfadenectomía (ampliada vs estándar) y cáncer de próstata

Rincón Mayans A, Zudaire Bergera JJ, Rioja Zuazu J*, Zudaire Diaz-Tejeiro B**, Barba Abad J, Brugarolas Rosselló X, Rosell Costa D, Berián Polo JM.

Departamento de Urología y **Radiodiagnóstico. Clínica Universitaria de Navarra (Pamplona).

*Departamento de Urología. Academis Medical Centrum (Amsterdam).

Actas Urol Esp 2008;32(9):879-887

RESUMEN

LINFADENECTOMIA (AMPLIADA VS ESTÁNDAR) Y CÁNCER DE PRÓSTATA

El papel y el beneficio potencial de la linfadenectomía en el cáncer de próstata sigue siendo motivo de controversia. Generalmente se acepta que la linfadenectomía en el momento de realizarse la prostatectomía radical es el único procedimiento diagnóstico que nos acerca a un estadiaje anatomo-patológico más preciso permitiéndonos un mejor manejo postoperatorio. Sin embargo la extensión de la disección linfática (limitada vs extensa) y los candidatos más adecuados para estos procedimientos sigue siendo motivo de intenso debate. El propósito de este artículo de revisión es una evaluación crítica del papel actual de la disección linfática en el cáncer de próstata.

Palabras clave: Cáncer de próstata. Ganglios linfáticos. Linfadenectomía. Prostatectomía radical.

ABSTRACT

PELVIC LYMPH NODE DISSECTION (EXTENDED VS STANDARD) AND PROSTATE CANCER

The role and the potential benefit, if any, of pelvic lymphadenectomy in prostate cancer are still controversially discussed. It is generally accepted that PLND at time of radical prostatectomy is the only reliable diagnostic procedure to achieve as much individual histological staging information as possible to trigger postoperative adjuvant management. However, the extent of pelvic lymph node dissection (limited vs. extended) and the most suitable candidates for this procedure are still a matter of intense debate. The aim of this review is to critically evaluate the current status on lymph node dissection in prostate cancer.

Keywords: Prostate cancer. Lymph node. Lymphadenectomy. Radical prostatectomy.

La incidencia de afectación ganglionar en pacientes diagnosticados de cáncer de Próstata clínicamente localizados oscila entre 4-25%. Una horquilla tan amplia se debe a la notable heterogeneidad de las series y al distinto tipo de técnicas utilizadas^{1,3}. Además hay una evidente tendencia al descenso de pacientes con afectación ganglionar por un aumento significativo del diagnóstico precoz, mejoría en la calificación clínica y la consecuente mejor selección de pacientes. Se puede decir basándose en más de 7000 pacientes de 6 centros de excelencia que la incidencia de afectación linfática en pacientes con cáncer de próstata clínicamente

localizado es del 3-4%⁴. Aunque la proporción parece insignificante, la incidencia de esta enfermedad (primer tumor diagnosticado en el hombre) hace que el porcentaje de pacientes con ganglios positivos siga siendo importante en términos poblacionales.

El estudio de la afectación linfática y el papel de la linfadenectomía en cáncer de próstata localizado tiene dos presupuestos:

1. El rigor diagnóstico de los métodos de estadificación clínica es insuficiente para fundamentar la indicación de linfadenectomía. Los métodos de imagen (TAC o RMN) son en numerosas ocasiones insuficientes como detectores de afectación ganglionar^{5,6}.

2. La evaluación histológica es el único método eficaz para detectar afectación linfática en pacientes diagnosticados de adenocarcinoma de próstata clínicamente localizado. A partir de este presupuesto la linfadenectomía es el método de elección en la valoración linfática en pacientes diagnosticados de adenocarcinoma de próstata.

A partir de esos presupuestos debe contestarse a las dos siguientes cuestiones:

A qué pacientes debe realizarse linfadenectomía y qué tipo de linfadenectomía debe realizarse en cada caso. Para ello realizaremos un estudio pormenorizado del drenaje prostático, el beneficio potencial de la linfadenectomía sobre la supervivencia libre de progresión bioquímica, la extensión anatómica de la linfadenectomía y su relación con las complicaciones. Se estudiará con especial detenimiento el papel de la linfadenectomía ampliada.

EVALUACIÓN DE LA AFECTACIÓN LINFÁTICA EN CÁNCER DE PRÓSTATA

El primer reto es predecir el riesgo de afectación linfática. Analizamos los distintos factores asociados a afectación linfática.

Variables clínicas

Las variables clínicas relacionadas con el riesgo de afectación ganglionar son: estadio clínico; PSA sérico; y datos aportados por la biopsia diagnóstica como Gleason, número y proporción de cilindros afectados, proporción de afectación por cilindro, etc.. Analicemos cada uno de ellos

Estadio clínico

Numerosos trabajos incluyen el estadio clínico como variable influyente. El riesgo de afectación linfática en estadio T1a-T1b es de un 2-3%. Al principio de aplicarse en la práctica médica la determinación serológica de PSA el 11% de los pacientes presentaban un estadio T1c y un riesgo de un 3% de afectación ganglionar⁷. Un estudio más reciente muestra que el 39 % de los pacientes presentan un estadio T1c y la incidencia de afectación ganglionar es de un 1 %⁸.

En estadio clínico T2 el riesgo tradicionalmente era de un 15%, pero actualmente este porcentaje está más próximo al 8%. En pacientes con cT2b el riesgo es de un 10% y en estadio cT2a es de un 4%⁹.

No existe mucha información en cuanto a los estadios localmente avanzados pero en series históricas, (cT3) el porcentaje de afectación ganglionar oscila entre 20-50%¹⁰.

Gleason clínico

Aunque no siempre es una variable predictora¹¹, se ha descrito su asociación a metástasis ganglionar¹²⁻¹³. Tradicionalmente para gleason 2-4 el riesgo es de 0- 20%; gleason 5-7 el riesgo es de 31-38%; y para gleason 8- 10 el riesgo es de un 62- 93%.

PSA

A mayor PSA, mayor riesgo de afectación linfática. En 2439 pacientes a los que se les realizó prostatectomía radical y linfadenectomía¹³, presentaban un 2% ganglios linfáticos positivos los pacientes con un PSA al diagnóstico entre 0,4 ng/ml y 4,0 ng/ml, un 5% los que tenían un PSA entre 4- 10 ng/ml, un 11% de los pacientes con un PSA comprendido entre 10 y 20 ng/ml, 22% con un PSA entre 20 y 50 ng/ml y el 38% de los pacientes con un PSA >50 ng/ml.

Número de cilindros afectados

El número de cilindros afectados no ha sido analizado hasta hace poco. En un estudio¹⁴ reciente se analizaban las distintas variables que tradicionalmente se asocian a la presencia de ganglios positivos (PSA, Gleason clínico y estadio clínico) y se añadía al estudio el análisis el número de cilindros y la afectación de los mismos. Dicho estudio reflejaba que el porcentaje de cilindros positivos era variable influyente, no así el número ó la combinación del número y el porcentaje de cilindros afectados. Incluso el porcentaje de cilindros afectados se alzaba como variable independiente más influyente en cuanto a la predicción de afectación ganglionar (78,5%), por encima de Gleason biopsia (78,4%), estadio clínico (57,4%) y el PSA(62,9%).

Nomogramas

Atendiendo a las variables clínicas influyentes previamente descritas se han diseñado Nomogramas pronóstico. En la Tabla 1. se muestran los distintos modelos de predicción de riesgo. Solo Briganti y colaboradores se basan en datos de linfadenectomía ampliada¹⁵. El resto de modelos se fundamentan en linfadenectomía limitadas.

Tabla 1

	N(+)	AUC
Partin ¹⁶	5%	82%
Cagiannos ¹⁷	3,7%	78%
Blute ¹⁸	6%	84%
Penson ¹⁹	3%	76%
Graefen ²⁰	5%	80%
Augustin ²¹	2,9%	79%
Steuber ²²	4,5%	79%
Karakiewicz ²³	6%	76%
Briganti ¹⁵	11%	76%

Partin es el primero y más conocido¹⁶. Su nomograma, uno de los más utilizados, calificaba como pacientes de bajo riesgo y por tanto susceptibles de no realizar linfadenectomía (incidencia de afectación ganglionar entre 1-5%) a pacientes con un PSA <10 ng/ml, gleason del material de biopsia <7 y estadio clínico ≤T2a . El factor más influyente era el gleason clínico. Crawford²⁴ describe tras el análisis de 4690 pacientes con prostatectomía radical y linfadenectomía pélvica que los pacientes con gleason clínico ≤6, PSA pre- biopsia ≤10,6 ng/ml y estadio cT1c tienen bajo riesgo de afectación ganglionar. Dos estudios²⁵⁻²⁶ han validado los resultados del nomograma de Partin en pacientes a los que se les realizó prostatectomía radical y linfadenectomía ampliada. Se evidencia una buena correlación entre el nomograma y los resultados en los pacientes de bajo riesgo (cT1c, Gleason 2-4 y PSA<10ng/ml) no detectándose afectación linfática en ningún caso. En pacientes de riesgo intermedio (PSA<10 ng/ml, Gleason biopsia 5-7 y ≤cT2a) los resultados no difieren significativamente. La validación es peor en pacientes con PSA preoperatorios más altos y Gleason 8-10. Cagiannos¹⁷ con más de 7.000 pacientes diseñan en 2003 un nomograma de riesgo de afectación ganglionar. Utilizando PSA; Gleason y Estadio Clínico la seguridad de predicción es 0,78. La validación con técnicas de bootstrap indica que la seguridad es mayor en pacientes con un riesgo menor del 10%. Como se indica más arriba todos menos el modelo de Briganti se basan en el estudio de material obtenido tras la realización de una linfadenectomía limitada a la fossa obturatrix y la región iliaca externa, con una media de ganglios extraídos de 6-9²⁷. Igualmente al ser series en muchos casos históricas

los criterios histológicos son diferentes a los actuales, por lo en muchos casos es difícil de comparar con los pacientes diagnosticados recientemente²⁸.

En 2006 Briganti y colaboradores¹⁵ publican el primer nomograma pronóstico tras realización de linfadenectomía ampliada en 602 pacientes. Más de diez ganglios linfáticos fueron resecados por paciente (media: 17,1). En el estudio univariado; estadio clínico, PSA y Gleason se relacionan con el riesgo de afectación ganglionar. En el multivariado solo Gleason y estadio clínico. Con los datos diseñan un nomograma con un poder de predicción de 76,2%. Si añadimos el número de cilindros afectados en la biopsia el poder de predicción asciende hasta 83%¹⁴.

Métodos de imagen

Como indicábamos anteriormente, los métodos de imagen no ofrecen las suficientes garantías diagnósticas para evitar la disección ganglionar pélvica. Wolf [6] analizó 25 trabajos donde se estudiaban distintas técnicas, con posterior confirmación histológica. Concluía que tanto la TC como la RMN presentaban una baja sensibilidad (36%) y una alta especificidad (97%) en la detección de ganglios linfáticos. Ponsky²⁹ analizando el papel de ProstaScint sobre 22 pacientes a los que posteriormente se realizó linfadenectomía limitada a ganglios obturadores e iliacos comunes, detectó igualmente una baja sensibilidad (17%) con una especificidad del 90%. La tasa de falsos positivos era de un 89%.

El uso del PET ha sido igualmente estudiado, siendo la Colina el trazador más válido hasta la fecha. Jong³⁰ analizó 67 pacientes hallando una sensibilidad del 80% y una especificidad del 96% con esta técnica para detectar afectación ganglionar. En un estudio con pocos pacientes (25 pacientes) a los que se realizó linfadenectomía por recurrencia bioquímica después de cirugía radical, el PET-Colina tenía una sensibilidad del 100% y una seguridad del 92% en pacientes con recurrencia ganglionar.

Recientemente se está analizando el papel de nanopartículas supermagnéticas linfotrópicas en combinación con la RMN³¹ obteniéndose una mayor sensibilidad (90,5%) y una mayor especificidad (97,8%) comparándolo con la RMN, sin embargo la sensibilidad desciende a un 41,1% en ganglios menores de 5mm de diámetro donde precisamente la linfadenectomía podría tener un papel más

importante. Tanto el papel del PET y la RMN con nanopartículas sigue siendo un procedimiento experimental, dado el bajo número de publicaciones.

Linfadenectomía

El único procedimiento diagnóstico de afectación ganglionar es la disección ganglionar pélvica. Se han descrito distintos tipos de disección al no existir unanimidad en lo que se refiere a su extensión anatómica. La linfadenectomía limitada a la fosa obturatriz, la linfadenectomía estándar (fosa obturatriz y los ganglios iliacos externos) y la linfadenectomía ampliada que incluye los ganglios de la fosa obturatriz, iliacos externos e internos y los ganglios de la iliaca común por encima del cruce uretero-iliaco y que incluye más de 10 ganglios en la pieza^{25-26,31,15}.

Las dos primeras han sido las más empleadas. Se fundamentan en la idea de que la afectación linfática inicial es en el territorio ilio-obturatriz y por tanto estas dos variantes son diagnósticas. Sin embargo no es así; al menos un 34% de los pacientes con ganglios positivos los tienen exclusivamente fuera del territorio ilio-obturatriz³². Estudios anatómicos [33] muestran que la glándula prostática drena a tres grupos ganglionares. La porción superior de la próstata drena a los ganglios ilíacos externos, la porción posterior a los ganglios sacros (subaórticos y laterales) y por último los vasos linfáticos laterales prostáticos drenan a los ganglios hipogástricos.

Wawoschek³⁴ tras realizar detección de ganglio centinela (media 21,8 ganglios extraídos por paciente) en 117 pacientes, el 23,9% presentaban afectación ganglionar. El 13,2 % de los ganglios extraídos eran positivos. De estos el 14,4% eran iliacos externos, el 11,2% se encontraban en la fosa obturatriz, el 14,7% en la región hipogástrica, el 8,3% presacros y por último el 28,5% pararectales, demostrando que no existe un camino claro de diseminación tumoral a nivel linfático. Si se realizaba linfadenectomía limitada únicamente a la fosa obturatriz se dejaba de diagnosticar el 60% de las metástasis ganglionares. Bader³⁵ en un estudio sobre 365 pacientes a los que se realizó disección linfática, el 58% de los pacientes que presentaban ganglios positivos estos se encontraban en los ganglios ilíacos internos. Heidenreich³⁶ también indicaba en un estudio que el 42% de los ganglios positivos se encontraban fuera del área iliaca externa y obtura-

triz. Se ha descrito afectación ganglionar en todas las áreas de drenaje linfático prostático (ganglios obturadores, iliacos internos, iliacos comunes, presacros y sacros laterales)³⁷.

Linfadenectomía ampliada

Únicamente la linfadenectomía ampliada atiende a las consideraciones anatómicas descritas, porque solo ella explora y extrae los ganglios de todas las zonas teóricamente afectadas y en todos los casos el número de ganglios extraídos y el porcentaje de afectación ganglionar es mayor incluso en pacientes de bajo riesgo.

Allaf y colaboradores³⁸ en pacientes de bajo riesgo (PSA<10ng/ml, cT1c y gleason clínico ≤6) tras la realización de una linfadenectomía más amplia^{15,38-42} demostraron la ventaja diagnóstica de practicar la linfadenectomía ampliada. Se comparó la incidencia de afectación ganglionar entre un grupo de 2135 pacientes diagnosticados de adenocarcinoma de próstata de bajo riesgo con 1835 del mismo grupo de riesgo a los que se les practicó una linfadenectomía limitada a la fosa ilio-obturatriz. En la linfadenectomía ampliada se trajeron mayor número de ganglios (11,6 vs 8,9; p<0,0001) y se detectaron mayor número de metástasis ganglionar (3,2% vs 1.1%;p<0,0001).

Además la media y mediana de ganglios obtenidos es mayor en la linfadenectomía extendida (21-28 ganglios linfáticos extraídos con la linfadenectomía extendida frente a 10-12 con la limitada a la fosa ilio-obturatriz). Probablemente el número de ganglios extraídos es una medida indirecta de eficacia. Weingärtner⁴³ determinó tras el estudio de disecciones cadavéricas que el número de ganglios necesarios para realizar un correcto estadiaje linfático es 20. Diversos estudios han mostrado que el número de ganglios extraídos se relaciona igualmente con el número de ganglios afectados⁴⁴. Stone⁴⁵ comparó la linfadenectomía laparoscópica limitada y ampliada encontrando que se extraían el doble de ganglios (9 vs 18) y tres veces más riesgo de detección de metástasis linfática (7% vs 23%) en la variante ampliada.

Sin embargo no hay unanimidad. En un estudio aleatorizado⁴⁶ que comparaba la incidencia de afectación linfática, no evidenciaba diferencias entre ambas técnicas (ampliada: 3.2% vs limitada: 2,4%). Sin embargo este estudio presentaba algunas caren-

cias: pacientes de bajo riesgo, número insuficiente de pacientes y el protocolo de evaluación histológica estaba descrito de forma incompleta.

La Tabla 2 muestra distintos estudios donde se compara el número de ganglios obtenidos y el porcentaje de afectación tumoral.

Tabla 2

	Linfadenectomía extensa	Linfadenectomía estándar
Nº de ganglios obtenidos		
• Stone ⁴⁵	17,8	9,3
• Heidenreich ^{25,26}	28	11
• Allaf ³⁸	11,6	8,9
Porcentaje de ganglios afectados		
• Stone ⁴⁵	23,1%	7,3%
• Heidenreich ^{25,26}	27%	12%
• Allaf ³⁸	3,2%	1,1%

La linfadenectomía ampliada como exponente de un abordaje racional del territorio de drenaje ganglionar prostático detecta mayor número de ganglios afectados siendo la técnica más idónea para la estadificación. La linfadenectomía limitada a la fosa obturatrix se asocia a alta incidencia (entre 30-35%) de falsos negativos³² y hasta un 35% de las adenopatías tumorales se dejan de diagnosticar si se realiza linfadenectomía limitada a la fosa obturatrix^{34,47,48}.

Indicación de linfadenectomía (Factores determinantes)

La linfadenectomía solo está indicada si hay riesgo de afectación y si la afectación determina o condiciona el tratamiento o influye en la supervivencia y estos hechos determinarán si debe hacerse limitada o ampliada.

¿Qué pacientes requieren Linfadenectomía Extendida?. Briganti y colaboradores³² han diseñando un nomograma (con PSA; Gleason y estadio clínico) que permite detectar el riesgo de metástasis ganglionar fuera de la fosa obturatrix con el objeto de indicar o no linfadenectomía extendida. En el estudio el Gleason 8-10 es el único factor de influencia independiente. El PSA es influyente en valores muy elevados (>50 ng/ml), valores poco habituales en pacientes incluidos en prostatectomía radical. El

nomograma es muy ajustado en riesgo menor del 5%; infravalora entre 5-10% y sobrevalora por encima del 15%. Con el nomograma se evita la linfadenectomía extendida en el 62% de los pacientes con un 86% de estadificación correcta en pacientes con afectación fuera de la fosa obturatrix. Así pacientes con un $\text{PSA} \leq 10$, T1c, Gleason de la biopsia ≤ 6 tienen un riesgo de afectación ganglionar fuera del área obturatrix del 0,6%. En pacientes con similares características salvo Gleason biopsia ≤ 7 el riesgo es de un 1%. La realización de una linfadenectomía limitada a la fosa ilio-obturatrix en estos pacientes diagnosticaría correctamente al 99,4% y al 99% respectivamente.

Heidenreich³⁶ definió como grupo de riesgo a pacientes con un $\text{PSA} > 10,5$ ng/ml y Gleason clínico > 7 . En estos la incidencia de afectación ganglionar era de un 29% cuando se realizaba una linfadenectomía ampliada. En los pacientes que no cumplían dichos criterios la incidencia era de un 2,8%. Keller⁴⁹ realizaba linfadenectomía en pacientes con un $\text{PSA} > 10$ ng/ml o Gleason > 5 o más de dos cilindros afectados ya que consideraba a estos pacientes de alto riesgo.

Complicaciones derivadas de la linfadenectomía

Las complicaciones derivadas de realizar una linfadenectomía estándar son ampliamente conocidas (lesión de nervio y arteria obturatrix, sangrados de la arteria y vena iliaca externa, hematomas de pared, linfocele) pero no suponen una gran morbilidad en términos generales.

Pero existen pocos trabajos que analicen las complicaciones derivadas de una linfadenectomía ampliada^{35,36,45,49,50}. Desde un abordaje abierto, estos trabajos comentan que el acceso es difícil desde una incisión media infraumbilical⁴⁹ especialmente a los ganglios iliacos comunes en personas corpulentas (media y mediana de 19 y 18,7 ganglios extraídos). El control local de la vena iliaca interna y sus ramas así como la disección y ligadura de los vasos cercanos a los ganglios pre-sacros requiere gran experiencia quirúrgica³². En la Tabla 3 se muestran los distintos estudios y sus tasas de complicaciones.

Si analizamos las referencias de estos trabajos en cuanto al año de publicación nos daremos cuenta que el número de complicaciones va en descenso en las series más recientes. Briganti y colaboradores

Tabla 3

Referencias	Nº de pacientes	% de complicaciones
Paul ⁵¹	150	51
McDowell ⁵²	217	22
Schuessler ³⁷	147	31
Stone ⁴⁵	150/39	35,9/2
Briganti ⁵⁰	963	17,4
Clark ⁴⁶	123	10,5

en un trabajo de 2006⁵⁰ analizaron las complicaciones derivadas de la linfadenectomía en 963 pacientes diagnosticados de adenocarcinoma de Próstata que fueron sometidos a Prostatectomía Radical. De estos, 767 pacientes (79,6%) se extrajeron ≥ 10 ganglios (linfadenectomía ampliada) y en 196 (20,4%) el número de ganglios se situó entre 1-9. Analizaron la incidencia general de complicaciones derivados de ambos procedimientos, las causas específicas (linfocele, daño ureteral, hematoma pélvico, reintervención por hematoma pélvico) de dichas complicaciones, el tiempo quirúrgico y la estancia hospitalaria. El 17,4% de los pacientes de toda la serie presentaron complicaciones derivadas de la linfadenectomía. El desarrollo de al menos una complicación fue más frecuente en el grupo que fue sometido a la linfadenectomía más extensa (19,2% vs 8,2%; OR:2,7; p<0,001). Analizando individualmente cada una de las complicaciones únicamente el riesgo de linfocele era significativamente mayor en los pacientes en los que se extrajo ≥ 10 ganglios (10,3% vs 4,6%; OR: 2,4 ;p=0,02). El tiempo de ocupación del quirófano no fue mayor en los pacientes en los que se realizó la disección linfática más amplia (p=0,6). Lo que si se incrementó fue la estancia hospitalaria en día y medio (p<0,001). En este mismo trabajo comentan un riesgo >95% de presentar al menos una complicación derivada de la linfadenectomía en pacientes a los que extraen un número mayor de 30 ganglios. Por el contrario cuando el número de ganglios es menor a 5, el riesgo de complicaciones es <10%. Indican que el riesgo de complicaciones se asocia en mayor medida al número de ganglios extraídos más que a la extensión de la disección ganglionar. Por tanto a mayor número de ganglios, mayor número de complicaciones.

Otros trabajos han descrito, al igual que el anterior, mayor número de complicaciones tras una di-

sección linfática extensa^{45,46}. Precisamente Stone⁴⁵ analiza las complicaciones tras realizar un abordaje laparoscópico describiendo una mayor incidencia de complicaciones en la disección ampliada (35,9% vs 2%;p<0,001).

Actualmente se postula que la tasa de complicaciones tras la realización de una linfadenectomía ampliada por un cirujano experto es próximo al 7%, con linfocele sintomático en un 2-4%²⁷. Clark (10,5% de complicaciones)⁴⁶ y Briganti⁵⁰ refieren que el 75% de las complicaciones se deben a disecciones amplias del tejido linfático lateral a la arteria iliaca externa, encargado del drenaje linfático de las extremidades inferiores que curiosamente es un área de infrecuente afectación metastásica^{25,26}. Para reducir el riesgo de complicaciones se recomienda²⁷ preservar los linfáticos laterales a la arteria iliaca externa, ligar o clipar con clips pequeños (no grandes) que ejercen mayor presión sobre los extremos distales de los vasos linfáticos, dos drenajes en cada lado de la pelvis que deben ser mantenidos hasta que el volumen extraído sea menor de 50 ml y el uso de heparina de bajo peso molecular.

Pero no todos los trabajos publicados muestran diferencias en el número de complicaciones según la técnica aplicada (ampliada vs limitada). Heidenreich³⁶ reflejaba un 9% de complicaciones en pacientes tras linfadenectomía extensa versus 8,7% tras realizar una linfadenectomía menos amplia. Bader³⁵ describe un 2,1% de complicaciones tras realizar una linfadenectomía ampliada en 365 hombres siendo estos resultados similares o menores a series donde se practicaba una linfadenectomia estándar.

Como complicaciones no sólo se han descrito mayor número de linfoceles^{49,50} sino también daños a nivel ureteral⁴⁶, trombosis venosa profunda, embolia y otro tipo de complicaciones sin que se hayan encontrados diferencias significativas con respecto a la linfadenectomía standar.

Solberg⁵³ comparó el riesgo de linfocele entre un abordaje abierto (94 pacientes) y laparoscópico (38 casos) encontrando diferencias significativas entre ambos grupos, siendo menor el riesgo en el abordaje laparoscópico, quizá por una meticulosa hemostasia y la magnificación del campo en el procedimiento no abierto.

Se han descrito linfadenectomias via laparoscópica vía transperitoneal y preperitoneal. Esta última, se asemeja a la técnica realizada en abierta y el

abordaje transperitoneal permite un mejor acceso a los ganglios iliacos internos y presacros, y el riesgo de linfocele parece ser menor.

Influencia de la linfadenectomía en la Progresión Bioquímica

La presencia de afectación ganglionar en un paciente diagnosticado de adenocarcinoma de próstata clínicamente localizado afecta dramáticamente a su pronóstico^{44,54}. El 39% de los pacientes con un solo ganglio afectado están libres de enfermedad en 45 meses, pero solo el 10% si afecta a más de uno³.

Globalmente el efecto terapéutico beneficioso de la linfadenectomía sistemática es muy limitado. En un estudio prospectivo no aleatorio en pacientes de bajo riesgo a los que se realizaba linfadenectomía⁵⁵ con una mediana de seguimiento de 60 meses, la linfadenectomía no modificaba el riesgo de progresión bioquímica y aunque estos hechos se confirman en otros trabajos⁵⁶⁻⁵⁸ se debe decir que el número de ganglios extirpados era bajo en general (menos de 9 ganglios) y el porcentaje de pacientes afectados inferior al 10% lo que supone un sesgo en la evaluación.

Tampoco la extensión de la disección linfática parece influir en el pronóstico. Boorjian⁵⁹ en un trabajo reciente en el que la media de ganglios extraídos es de 11 ganglios, el número de ganglios extraídos no modificaba el pronóstico. Materson con >5000 pacientes fracasa en demostrar que la extensión de la linfadenectomía mejore la tasa de progresión bioquímica [60]. Sólo en pacientes con afectación ganglionar >15% la linfadenectomía ampliada se relacionaba con una menor progresión bioquímica (10% vs 45% en 5 años)³⁸.

CONCLUSIONES

No todos los pacientes diagnosticados de cáncer de próstata requieren la realización de una linfadenectomía, y no todos los que se realizan linfadenectomía requieren que sea ampliada.

Las Guías Clínicas de Cáncer de Próstata de la EAU 2005 indicaban que los pacientes con PSA≤20 ng/ml; ≤ T2; Gleason ≤ 6 no requerían linfadenectomía porque el riesgo era menor del 10%. El resto de los pacientes requerían Linfadenectomía sin especificar la variante a practicar⁶¹. Sin embargo, en las últimas Guías Clínicas en Cáncer de Próstata de la EAU⁶² a pesar de afirmar que no existe consenso, se

recomienda no realizar linfadenectomía en pacientes de bajo riesgo de afectación linfática (cT1c, PSA<10 ng/ml, gleason de la biopsia ≤6) y realizar linfadenectomía ampliada en pacientes de riesgo intermedio (cT2a, PSA 10-20ng/ml, gleason de la biopsia =7) y alto riesgo (>cT2b, PSA>20 ng/ml, gleason biopsia≥8). Un estudio reciente⁶³ demuestra que pacientes de bajo riesgo la linfadenectomía no aporta beneficio en progresión bioquímica a 10 años.

La AUA en su Guía Clínica⁶⁴ es imprecisa en la indicación de linfadenectomía.

Lo único que podemos argumentar a favor de la linfadenectomía ampliada es la mejora en la estadiificación ganglionar ya que no se ha demostrado beneficio en la progresión. Sin embargo el hecho de que la linfadenectomía ampliada en algunos tumores (estómago, pulmón y en nuestro campo el tumor vesical)⁶⁵ suponga un beneficio en la supervivencia nos sugiere que una extrapolación al cáncer de próstata no es descabellada.

REFERENCIAS

- Petros JA, Catalona WJ. Lower incidence of unsuspected lymph node metastases in 521 consecutive patients with clinically localized prostate cancer. J Urol. 1992;147(6):1574-1575.
- Han MH, Partin AW, Pound CR, Epstein JI, Walsh PC. Long-term biochemical disease-free and cancer-specific survival following anatomic radical retropubic prostatectomy. The 15-year Johns Hopkins experience. Urol Clin North Am. 2001;28(3):555-565.
- Bader P, Burkhard FC, Marwalder R, Studer UE. Disease progression and survival of patients with positive lymph nodes after radical prostatectomy. Is there a chance of cure?. J Urol. 2003;169(3):849-854.
- Cagianos I, Karakiewicz P, Eastham JA, Ohori M, Rabbani F, Gerigk C, et al. A preoperative nomogram identifying decreased risk of positive pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer. J Urol. 2003;170(5):1798-1803.
- Mukamel E, Hannah J, Barbaric Z, deKernion JB. The value of computerized tomography scan and magnetic resonance imaging in staging prostatic carcinoma: comparison with the clinical and histological staging. J Urol. 1986;136(6):1231-1233.
- Wolf JS Jr, Cher M, Dall'era M, Presti JC Jr, Hricak H, Carroll PR. The use and accuracy of cross-sectional imaging and fine needle aspiration cytology for detection of pelvic lymph node metastases before radical prostatectomy. J Urol. 1995;153(3 Pt 2):993-999.
- Pisansky TM, Blute ML, Suman VJ, Bostwick DG, Earle JD, Zincke H. Correlation of pretherapy prostate cancer characteristics with seminal vesicle invasion in radical prostatectomy specimens. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1996;36(3):585-591.
- Ramos CG, Carvalhal GF, Smith DS, Mager DE, Catalona WJ. Clinical and pathological characteristics and recurrence rates of Stage T1c versus T2a or T2b prostate cancer. J Urol. 1999;161(5):1525-1529.
- Swanson GP, Thompson IM and Basler J. Current status of lymph node-positive prostate cancer: Incidence and predictors of outcome. Cancer. 2006;107(3):439-450.

10. McLaughlin AP, Saltzstein SL, McCullough DL, Gittes RF. Prostatic carcinoma: incidence and location of unsuspected lymphatic metastases. *J Urol.* 1976;115(1):89-94.
11. Steinberg GD, Epstein JI, Piantadosi S, Walsh PC. Management of Stage D1 adenocarcinoma of the prostate: the John Hopkins experience 1974-1987. *J Urol.* 1990;144(6):1425-1432.
12. Partin AW, Mangold LA, Lamm DM, Walsh PC, Epstein JI, Pearson JD. Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin tables) for the new millennium. *Urology.* 2001;58(6):843-848.
13. Pisansky TM, Zincke H, Suman VJ, Bostwick DG, Earle JD, Oesterling JE. Correlation of pretherapy prostate cancer characteristics with histologic findings from pelvic lymphadenectomy specimens. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1996;34(1):33-39.
14. Briganti A, Karakiewicz PI, Chun F, Gallina A, Salonia A, Zanni G, et al. Percentage of positive biopsy cores can improve the ability to predict lymph node invasion in patients undergoing radical prostatectomy and extended pelvic lymph node dissection. *Eur Urol.* 2007;51(6):1573-1581.
15. Briganti A, Chun FK, Salonia A, Zanni G, Scattoni V, Valiquette L, et al. Validation of a nomogram predicting the probability of lymph node invasion among patients undergoing radical prostatectomy and an extended pelvic lymphadenectomy. *European Urology.* 2006;49(6):1019-1027.
16. Partin AW, Kattan MW, Subong EN, Walsh PC, Wojno KJ, Oesterling JE, et al. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multi-institutional update. *JAMA.* 1997;277(18):1445-1451.
17. Cagiannos I, Karakiewicz P, Eastham JA, Ohori M, Rabbani F, Gerigk C, et al. A preoperative nomogram identifying decreased risk of positive pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer. *J Urol.* 2003;170(5):1798-1803.
18. Blute ML, Bergstrahl EJ, Partin AW, Walsh PC, Kattan MW, Scardino PT, et al. Validation of Partin tables for predicting pathological stage of clinically localized prostate cancer. *J Urol.* 2000;164(5):1591-159.
19. Penson DF, Grossfeld GD, Li YP, Henning JM, Lubeck DP, Carroll PR. How well does the Partin nomogram predict pathological stage after radical prostatectomy in a community based population? Results of the cancer of the prostate strategic urological research endeavour. *J Urol.* 2002;167(4):1653-1657.
20. Graefen M, Augustin H, Karakiewicz PI, Hammerer P.G, Haese A, Palisaar J, et al. Can predictive models for prostate cancer patients derived in the United States of America be utilized in European patients? A validation study of the Partin tables. *Eur Urol.* 2003;43(1):6-10.
21. Augustin H, Eggert T, Wenske S, Karakiewicz PI, Palisaar J, Daghöfer F, et al. Comparison of accuracy between the Partin tables of 1997 and 2001 to predict final pathological stage in clinically localized prostate cancer. *J Urol.* 2004;171(1):177-181.
22. Steuber T, Karakiewicz PI, Augustin H, Erbersdobler A, Lange I, Haese A, et al., Transition zone cancers undermine the predictive accuracy of Partin table stage predictors. *J Urol.* 2005;173(3):737-741.
23. Karakiewicz PI, Lattouf JB, Perrotte P, Valiquette L, Benard F, McCormack, et al. Validation of 1997 Partin Tables' lymph node invasion predictions in men treated with radical prostatectomy in Montreal Quebec. *Can J Urol.* 2005;12(2):2588-2592.
24. Crawford ED, Batuello JT, Snow P, Gamito EJ, McLeod DG, Partin AW, et al. The use of artificial intelligence technology to predict lymph node spread in men with clinically localized prostate carcinoma. *Cancer.* 2000;88(9):2105-2109.
25. Heidenreich A, von Knobloch R, Varga Z. Extended pelvic lymphadenectomy inpatients undergoing radical prostatectomy in prostate cancer: high incidence of lymph node metastases. *J Urol.* 2001;167(4):1681-1684.
26. Heidenreich A, von Knobloch R, Varga Z, Hofmann R. Extended pelvic lymphadenectomy in men undergoing radical retroperitoneal prostatectomy-data on >300 cases. *Proc ASCO 2005;*22:409.
27. Heidenreich A, Ohlmann CH, Polyakov S. Anatomical extent of pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy. *European Urology.* 2007;52(1):29-37.
28. Sivalingam S, Oxley J, Probert J, Stolzenburg U, Schwaibold H. Role of pelvic lymphadenectomy in prostate cancer management. *Urology.* 2007;69(2):203-209.
29. Pinsky LE, Cherullo EE, Starkey R, Nelson D, Neumann D, Zippe CD. Evaluation of preoperative ProstaScint scans in the prediction of nodal disease. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2002;5(2):132-135.
30. de Jong IJ, Pruijm J, Elsinga PH, Vaalburg W, Mensink HJ. Pre-operative staging of pelvic lymph-node in prostate cancer by ¹¹C-choline PET. *J Nucl Med.* 2003;44(3):331-335.
31. Algarri M, Colton MD, Seidmon EJ, Greenberg RE, Hanno PM. The staging pelvic lymphadenectomy: implication as an adjunctive procedure for clinically localized prostate cancer. *J Urol.* 1997;162:243-6.
32. Briganti A, Chun F, Salonia A, Zanni G, Gallina A, Dehò F, et al. A nomogram for staging of exclusive nonobturator lymph node metastases in men with localized prostate cancer. *European Urology.* 2007;51(1):112-120.
33. Gil-Vernet JM. Prostate cancer: anatomical and surgical considerations. *Brit J Urol.* 1996;78(2):161-168.
34. Wawroschek F, Vogt H, Weckermann D, Wagner T, Hamm M and Harzmann R. Radioisotope guided pelvic lymph node dissection for prostate cancer. *J Urol.* 166 (2001), pp. 1715-1719.
35. Bader P, Burkhard FC, Markwalder R, Studer UE. Is a limited lymph node dissection an adequate staging procedure for prostate cancer?. *J Urol.* 2002;168(2):514-518.
36. Heidenreich A, Varga Z, Von Knobloch R. Extended pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy: high incidence of lymph node metastasis. *J Urol.* 2002;167(4):1681-1686.
37. Schuessler W, Pharand D, Vancaille T. Laparoscopic standard pelvic node dissection for carcinoma of the prostate: is it accurate?. *J Urol.* 1993;150(3):898-901.
38. Allaf ME, Palapattu GS, Trock BJ, Carter HB, Walsh PC. Anatomical extent of lymph node dissection: impact on men with clinically localized prostate cancer. *J Urol.* 2004;172(5 Pt 1):1840-1844.
39. Heidenreich A, Ohlmann C, Engelmann U, Schumacher M, Studer U. Partin tables do not adequately predict the risk of lymph node involvement in patients undergoing radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. *Eur Urol Suppl* 2006;5:280.
40. Joslyn SA, Konety BR. Impact of extent of lymphadenectomy on survival after radical prostatectomy for prostate cancer. *Urology.* 2006;68(1):121-125.
41. Weckermann D, Goppelt M, Dorn R, Wawroschek F, Harzmann R. Incidence of positive pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer, a prostate specific antigen (PSA) level of < or =10ng/ml and biopsy Gleason score of < or =6, and their influence on PSA progression-free survival after radical prostatectomy. *BJU INT.* 2006;97(6):1173-1178.

42. Schumacher MC, Burkhard FC, Thalmann GN, Fleischmann A, Studer UE. Is pelvic lymph node dissection necessary in patients with a serum PSA<10 ng/ml undergoing radical prostatectomy for prostate cancer?. *Eur Urol.* 2006;50(2):272-279.
43. Weingärtner K, Ramaswamy A, Bittinger A, Gerharz EW, Vöge D, Riedmiller H. Anatomical basis for pelvic lymphadenectomy in prostate cancer: results of an autopsy study and implications for the clinic. *J Urol.* 1996;156(6):1969-1971.
44. Partin AW, Pound CR, Clemens JQ, Epstein JI, Walsh PC. Serum PSA after anatomic radical prostatectomy. The Johns Hopkins experience after 10 years. *Urol Clin North Am.* 1993; 20(4):713-725.
45. Stone NN, Stock RG, Unger P. Laparoscopic pelvic lymph node dissection for prostate cancer: comparison of the extended and modified technique. *J Urol.* 1997;158(5):1891-1894.
46. Clark T, Parekh DJ, Cookson MS, Chang SS, Smith Jr ER, Wells N, et al. Randomized prospective evaluation of extended versus limited lymph node dissection in patients with clinically localized prostate cancer. *J Urol.* 2003;169(1):145-147.
47. Brenot-Rossi I, Bastide C, Garcia S, Dumas S, Esterni B, Pasquier J, et al. Limited pelvic lymphadenectomy using the sentinel lymph node procedure in patients with localized prostate carcinoma: a pilot study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2005;32(6):635-640.
48. Takashima H, Egawa M, Imao T, Fukuda M, Yokoyama K, Namiki M. Validity of sentinel lymph node concept for patients with prostate cancer. *J Urol.* 2004;171(6 Pt 1):2268-2271.
49. Keller H, Lehmann J, Beier J. Radical perineal prostatectomy and simultaneous extended pelvic lymph node dissection via the same incision. *Eur Urol.* 2007;52(2):384-388.
50. Briganti A, Chun F, Salonia A, Stuardi N, Gallina A, Da Pozzo LF, et al. Complications and other surgical outcomes associated with extended pelvic lymphadenectomy in men with localized prostate cancer. *Eur Urol.* 2006;50(5):1006-1013.
51. Paul DB, Loening SA, Narayana AS, Culp DA. Morbidity from pelvic lymphadenectomy in staging carcinoma of the prostate. *J Urol.* 1983;129(6):1141-1144.
52. McDowell GC 2nd, Johnson JW, Tenney DM, Johnson DE. Pelvic lymphadenectomy for staging clinically localized prostate cancer: Indications, complications, and results in 217 cases. *Urology.* 1990;35(6):476-482.
53. Solberg A, Angelsen A, Bergan U, Haugen OA, Viset T, Klepp O. Frequency of lymphocele after open and laparoscopic pelvic lymph-node dissection in patients with prostate cancer. *Scand J Urol Nephrol.* 2003;37(3):218-221.
54. Gervasi LA, Mata J, Easley JD, et al. Prognostic significance of lymph nodal metastases in prostate cancer. *J Urol.* 1989;142(2 Pt 1):332-336.
55. Bhatta-Dhar N, Reuther AM, Zippe C, Klein EA. No difference in six-year biochemical failure rates with or without pelvic lymph node dissection during radical prostatectomy in low-risk patients with localized prostate cancer. *Urology.* 2004;63(3): 528-531.
56. Fergany A, Kupelian PA, Levin HS, Zippe CD, Reddy C, Klein EA. No difference in biochemical failure rates with or without pelvic lymph node dissection during radical prostatectomy in low-risk patients. *Urology.* 2000;56(1):92-95.
57. Meng MV, Carroll PR. When is pelvic lymph node dissection necessary before radical prostatectomy? A decision analysis. *J Urol.* 2000;164(4):1235-1240.
58. El-Galley RE, Keane TE, Petros JA, Sanders WH, Clarke HS, Cotsonis GA, et al. Evaluation of staging lymphadenectomy in prostate cancer cancer. *Urology.* 1998;52(4):663-667.
59. Boorjian SA, Thompson RH, Siddiqui S, Bagniewski S, Bergstrahl EJ, Karnes RJ, et al. Long-term outcome after radical prostatectomy for patients with lymph node positive prostate cancer in the prostate specific antigen era. *J Urol.* 2007; 178(3 Pt 1):864-870.
60. Masterson TA, Bianco FJ jr, Vickers AJ, Diblasio CJ, Fearn PA, Rabbani F, Eastham JA, Scardino PT. The association between total and positive lymph node counts, and disease progression in clinically localized prostate cancer. *J Urol.* 2006;175(4): 1320-1324.
61. Aus G, Abbou CC, Bolla M, Heidenreich A, Schmid HP, van Poppel H, et al. EAU Guidelines on Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2005;48:546-551.
62. Heidenreich A, Aus G, Bolla M, Joniau S, Matveev V, Schmid HP, Zattoni F. EAU Guidelines on Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2008;53(1):68-80.
63. Weight CJ, Reuther AM, Gunn PW, Zippe CR, Dhar NB, Klein EA. Limited pelvic lymph node dissection does not improve biochemical relapse-free survival at 10 years after radical prostatectomy in patients with low-risk prostate cancer. *Urology.* 2008;71(1):141-145.
64. Thompson I, Thrasher JB, Aus G, Burnett AL, Camby-hagino ED, et al. Guideline for the Management of Clinically Localized Prostate Cancer: 2007 Update. *J Urol.* 2007;177(6):2106-2131.
65. Leissner J, Hohenfellner R, Thüroff JW, Wolf HK. Lymphadenectomy in patients with transitional cell carcinoma of the urinary bladder: significance for staging and prognosis. *BJU Int.* 2000;85(7):817-823.

Correspondencia autor: Dr. A. Rincón Mayans

Departamento de Urología

Clinica Universitaria de Navarra

Avda. Pío XII, 36 -31008 Pamplona (Navarra)

Tel.: 948 255 400

E-mail autor: arincon@unav.es

Información artículo: Original - Cáncer de próstata

Trabajo recibido: febrero 2008

Trabajo aceptado: abril 2008