

LINFADENECTOMIA PELVICA AMPLIADA EN CANCER DE PROSTATA: SE JUSTIFICA REALIZARLA EN PACIENTES DE BAJO RIESGO?

Carlos Arturo Céspedes Orrego¹, Rodolfo Varela², Rafael Vargas Pérez², Byron López de Mesa³, Nicolás Villarreal³

MD. Residente Urología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia
Medellín, Colombia, carloscespedesor@gmail.com¹

MD, Urólogo oncólogo, Instituto Nacional de Cancerología
Bogotá, Colombia, rodolfovarelar@yahoo.it²

MD, Urólogo, Fellow Oncología urológica, Instituto Nacional de Cancerología
Bogotá, Colombia, blopezdemesa@gmail.com³

Resumen.

Objetivo: Determinar la incidencia de compromiso ganglionar de acuerdo a la clasificación de riesgo de D'amico en los pacientes llevados a prostatectomía radical con linfadenectomía pélvica ampliada (LDN). Identificar la proporción de subestadificación de cáncer de próstata por biopsia comparado con el estudio patológico ganglionar y determinar el riesgo de recaída bioquímica según la subestadificación. **Materiales y métodos:** Se realizó una revisión de la historia clínica de los pacientes llevados a prostatectomía radical con linfadenectomía pélvica ampliada (LDN) en el Instituto Nacional de Cancerología (INC) desde enero de 2006 hasta enero de 2012. Los pacientes fueron clasificados de acuerdo al riesgo de D'amico. La LDN siempre incluyó los ganglios obturadores, hipogástricos e iliacos externos, todos los pacientes tuvieron seguimiento clínico y bioquímico según el protocolo del INC, se determinó la incidencia de metástasis ganglionar en cada grupo de riesgo, el porcentaje de subestadificación en la biopsia de próstata y se realizó un análisis univariado para determinar el papel de la LDN en la recaída bioquímica. **Resultados:** Se revisaron 270 historias clínicas de pacientes sometidos a prostatectomía radical, 58 fueron excluidas. La edad promedio fue de 63.5 años, el PSA inicial promedio fue de 10.6 ng/mL. 72 pacientes (33.9%) fueron de bajo riesgo, 97 (45.7%) eran de riesgo intermedio y 43 (20.28%) eran de alto riesgo. El promedio de ganglios resecados fue de 20.4. La incidencia de compromiso ganglionar fue de 9.13%, (23.8%, 7.36% y 2.81% para los pacientes de riesgo alto, intermedio y bajo respectivamente). La probabilidad de detectar pacientes con ganglios positivos aumentó de manera lineal a medida que aumenta el número de ganglios extraídos. El porcentaje de subestadificación fue de 43.05%. El riesgo de recaída bioquímica de los pacientes subestadificados es 1.9 veces mayor que los pacientes no subestadificados. Los dos pacientes de bajo riesgo que presentaron ganglios positivos eran pacientes con Gleason 7 en la patología final. Hubo recaída bioquímica en 22.2% de los pacientes, en ellos se encontró una densidad ganglionar mayor (19.16%) que en los que no presentaron recaída (8.27%), este efecto se mantiene al dividir los pacientes según el número de ganglios resecados. El riesgo de recaída bioquímica es 3.4 veces mayor en los pacientes con ganglios positivos (5.7 veces en los pacientes de riesgo bajo, 1,7 en los de riesgo intermedio y 2.2 en los alto riesgo). En los pacientes con 1 ganglio positivo solo 28.6% presentaron recaída bioquímica comparado con el 91% en los que se encontró 2 o más

ganglios positivos. De los pacientes con metástasis a ganglios linfáticos el 50% presentó compromiso ganglionar por fuera de los límites de una LDN limitada y ningún paciente de bajo riesgo se habría detectado. **Conclusiones:** La LDN pélvica ampliada permite una mayor probabilidad de detectar compromiso ganglionar y por ende estadificar de manera más adecuada los pacientes con cáncer de próstata. Hay un alto porcentaje de pacientes que son subestadificados por la biopsia inicial, en los cuales el riesgo de recaída bioquímica y compromiso ganglionar es mayor que en los verdaderos pacientes de bajo riesgo. Teniendo en cuenta el alto porcentaje de pacientes que son subestadificados y la dificultad para predecir de manera más acertada el posible compromiso ganglionar en los pacientes de bajo riesgo, estamos a favor de realizar LDN pélvica en este grupo de pacientes a fin de realizar una estadificación precisa y oportuna. Nuestro estudio sugiere un posible beneficio terapéutico de la LDN ampliada en pacientes que tienen una baja carga tumoral, representado en un menor porcentaje de recaída bioquímica

Palabras clave: cáncer de próstata, linfadenectomía pélvica, prostatectomía radical, recaída bioquímica

EXTENDED PELVIC LYMPHADENECTOMY IN PROSTATE CANCER: IS WARRANTED IN PATIENTS AT LOW RISK?

Abstract

Objective: To determine the incidence of nodal involvement according to the classification of D'amico risk and the possible role of this procedure in patients with low risk prostate cancer taking into account the percentage of understaging by biopsy and its possible influence on the risk of biochemical. **Materials and methods:** We reviewed the medical records of patients undergoing radical prostatectomy with extended pelvic lymphadenectomy in the NCI from January 2006 to January 2012. Patients were classified according to D'amico risk. The LND always include lymph node obturator, hypogastric and external iliac, all patients had clinical and biochemical follow according to the protocol of the NCI, it was determined the incidence of lymph node metastasis in each risk group, the percentage of understaging of prostate biopsy and univariate analysis was performed to determine the role of LND in biochemical relapse. **Results:** We reviewed 270 medical records of patients undergoing radical prostatectomy, 58 were excluded. The mean age was 63.5 years, mean initial PSA was 10.6 ng/mL. 72 patients (33.9%) were low risk, 97 (45.7%) were intermediate risk and 43 (20.28%) were high risk. The average number of lymph nodes removed was 20.4. The incidence of lymph node involvement was 9.13% (23.8%, 7.36% and 2.81% for patients with high, intermediate and low risk respectively). The probability of detecting patients with positive nodes increased linearly with the number of nodes removed. The percentage of understaging was of 43.05%. The risk of biochemical relapse in patients understaging is 1.9 times higher than patients not understaging. The two low-risk patients who had positive nodes were Gleason 7 in the prostate pathology. Biochemical relapse was 22.2% of patients, they found a higher node density (19.16%) than those who did not relapse (8.27%), this effect is maintained by dividing the patients according to number of lymph nodes removed. The risk of biochemical relapse is 3.4 times higher in patients

with positive nodes (5.7 times in the low-risk patients, 1.7 in intermediate risk and 2.2 in high risk). In patients with 1 positive node only 28.6% had biochemical relapse, whereas this was 91% in those with 2 or more positive nodes. Of the patients with lymph node metastases 50% had nodal involvement beyond the limits of a limited LND and none low-risk patients have been detected. **Conclusions:** The extended pelvic lymphadenectomy allows greater probability of detecting nodal involvement and thus most appropriate way for staging patients with prostate cancer. There are a high proportion of patients who are understaging by the initial biopsy, in whom the risk of biochemical relapse and nodal involvement is greater than the true low-risk patients. Given the high percentage of patients who are understaging and the difficulty to predict more accurately the potential nodal involvement in low-risk patients, we believe that performing pelvic LND in this group of patients to make an accurate staging timely. Our study suggests a possible therapeutic benefit of extended LDN in patients with low tumor burden, represented a lower percentage of biochemical relapse

Key words: prostate cáncer, lymph node dissection, radical prostatectomy, biochemical relapse

Introducción

El compromiso ganglionar en pacientes con cáncer de próstata es un reconocido factor de pobre pronóstico; **(1-3)** hasta la actualidad la linfadenectomía pélvica (LDN) continúa siendo el método más preciso de estadificación del estadio ganglionar, sin llegar a ser superada por ningún método de diagnóstico por imágenes. **(4,5)** Sin embargo, pese a su precisión como método de estadificación ganglionar, en la literatura continua existiendo amplio debate acerca de las indicaciones más adecuadas del procedimiento, los límites anatómicos de la misma, el número preciso de ganglios que deben ser resecados para obtener los mayores beneficios y más importante aun si la realización de dicho procedimiento tiene alguna repercusión en términos de desenlaces clínicos importantes como la recaída bioquímica o la supervivencia global o libre de enfermedad.

Muchos autores o grupos quirúrgicos en diferentes centros toman la decisión de realizar la LDN de acuerdo al riesgo estimado de compromiso ganglionar según diferentes nomogramas, sin embargo la mayoría de dichos nomogramas se han realizado con base en series que incluyen pacientes que se han sometido a LDN limitada, quedando la posibilidad de que el riesgo real de compromiso ganglionar sea subestimado, puesto que se ha demostrado que a mayor extensión de la LDN mayor posibilidad de detectar compromiso ganglionar. **(6-9)** Se revisó la serie de pacientes sometidos a prostatectomía radical y LDN pélvica ampliada en el Instituto Nacional de Cancerología; nuestro objetivo fue determinar la incidencia de compromiso ganglionar de acuerdo a la clasificación de riesgo de D'amico y el posible papel de este procedimiento en pacientes con cáncer de próstata de bajo riesgo teniendo en cuenta el porcentaje de subestadificación según la biopsia y su posible influencia en el riesgo de recaída bioquímica.

Materiales y métodos:

Entre enero de 2006 y enero de 2012, 212 pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata fueron sometidos a prostatectomía radical más linfadenectomía pélvica ampliada en el Instituto Nacional de Cancerología. Todas las biopsias extrahistológicas fueron revisadas por el servicio de patología del INC. La LDN pélvica siempre incluyó los ganglios iliacos externos, hipogástricos y obturadores de forma bilateral teniendo como límites el nervio ilioinguinal lateralmente, la pared vesical medialmente, el ligamento de Cooper a nivel distal y la bifurcación de la arteria iliaca común a nivel proximal. Por protocolo el tejido obtenido en la disección siempre es enviado para estudio patológico de manera separada según los respectivos grupos ganglionares

Las variables clínicas principales incluidas fueron: edad del paciente al momento de la cirugía, nivel de PSA, puntaje de Gleason en la biopsia y estadio clínico. En cuanto a la información patológica se incluyó estadio patológico, el puntaje de Gleason en la patología final, número de ganglios linfáticos resecados, número de ganglios linfáticos comprometidos y ubicación de los mismos.

Los pacientes fueron clasificados de acuerdo al PSA preoperatorio, el puntaje de Gleason en la biopsia y el estadio clínico según la clasificación de riesgo de D'Amico de la siguiente forma (riesgo bajo: pacientes con PSA ≤ 10 ng/mL; Gleason ≤ 6 , cT1 – cT2a; riesgo intermedio: PSA > 10 y ≤ 20 , Gleason 7, cT2b; riesgo alto: PSA > 20 , Gleason > 7 , cT2c)

A todos los pacientes se les realizó seguimiento clínico y bioquímico según el protocolo del INC, inicialmente a las 6 semanas de la cirugía, luego cada tres meses durante los primeros dos años y posteriormente cada 6 meses. La recaída bioquímica fue definida como dos niveles consecutivos de PSA igual o superiores a 0.2 ng/mL.

El espécimen de la prostatectomía y de la LDN fue analizado en el servicio de patología del INC, el examen de los ganglios se realizó sólo con evaluación histopatológica convencional con hematoxilina y eosina. El reporte patológico de los ganglios siempre incluyó el número de ganglios resecados por región anatómica y el número de ganglios comprometidos en cada región

La densidad ganglionar fue computada según el número de ganglios positivos sobre el número de ganglios resecados.

El tiempo de seguimiento fue calculado desde la fecha de la cirugía hasta la fecha de la última consulta y el tiempo hasta la recaída desde la fecha de la cirugía hasta la fecha del primer valor de PSA igual o superior a 0.2 ng/mL.

No se incluyó la tasa de complicaciones asociadas a la cirugía.

El análisis de las variables incluidas se realizó a través del programa estadístico SPSS Statistics versión 18 (IBM, Armonk, Nueva York).

Resultados

Se revisaron 270 historias clínicas de pacientes sometidos a prostatectomía radical, de las cuales 58 fueron excluidas por: datos incompletos, sólo prostatectomía sin linfadenectomía o por ser prostatectomía radical de rescate.

La edad promedio fue de 63.5 años (44 – 76), el PSA inicial promedio fue de 10.6 ng/mL (1.32 – 84), la tabla 1 muestra las características clínicas y patológicas de todos los pacientes

Los pacientes se clasificaron según el riesgo en bajo (33.9%), intermedio (45.7%) y alto (20.28%). El promedio de ganglios resecados fue de 20.4 ganglios por paciente. La incidencia de compromiso ganglionar fue de 9.13% (19/208 pacientes). En los 19 pacientes a los que se les encontró ganglios positivos, el promedio de ganglios resecados por paciente fue de 19.1, con un promedio de positividad de 3.21 (1 – 18). De estos 19 pacientes 8 (42.1%) tenían un solo ganglio positivo, 5 (26.3%) tenían 2 ganglios positivos y 6 (31.5%) tenían más de dos ganglios positivos. (Ver tabla 2)

Como es de esperar el porcentaje de pacientes con metástasis a ganglios linfáticos incrementó de acuerdo a la clasificación de riesgo de D'Amico, el cual fue de 23.8%, 7.36% y 2.81% para los pacientes de riesgo alto, intermedio y bajo respectivamente. La densidad ganglionar fue de 6.48% para los pacientes de riesgo bajo, 17.7% para los de riesgo intermedio y 16% para los de alto riesgo. Cuando se analiza la densidad ganglionar según el número de ganglios resecados los pacientes a los que se les resecaron menos de 10 ganglios tuvieron una densidad ganglionar de 0%, de 10 – 20 ganglios la densidad ganglionar fue de 15.42% y cuando se resecaron más de 20 ganglios la densidad ganglionar fue de 15.64% (figuras 1 y 2). La probabilidad de detectar pacientes con ganglios positivos aumenta de manera lineal a medida que aumenta el número de ganglios extraídos (figura 3)

El porcentaje de subestadificación fue de 43.05% (31 pacientes), de los cuales 36.1% (26) eran Gleason 3 + 4 en la patología final y 6.94% (5) eran Gleason 4 + 3, ninguno de los pacientes subestadificados presentó un patrón 5 en el espécimen final.

De 207 pacientes en los cuales se obtuvo un seguimiento completo (tiempo promedio 19.1 meses (rango 2 – 68)), 46 (22.2%) presentaron recaída bioquímica (15 recaída local y 31 recaída sistémica), con un tiempo hasta la recaída local de 15.8 meses y tiempo hasta la recaída sistémica de 4.61 meses. De los 46 pacientes con recaída bioquímica 7 eran de bajo riesgo (17.2%), 17 de riesgo intermedio (36.9%) y 22 de riesgo alto (47.8%) (tabla 3)

De los 29 pacientes de bajo riesgo que fueron subestadificados según la biopsia inicial 13.8% recayeron, mientras que de los 41 pacientes en los que hubo concordancia entre la biopsia y el espécimen final 7.3% presentó recaída bioquímica, en otras palabras, el riesgo de recaída bioquímica de los pacientes subestadificados es 1.9 veces superior comparado con los pacientes no subestadificados. Igualmente, los dos pacientes de bajo riesgo que presentaron ganglios positivos eran pacientes con Gleason 7 en la patología final (ver tabla 4)

En los pacientes que tuvieron recaída bioquímica se encontró una densidad ganglionar mayor (19.16%) que en los que no presentaron recaída (8.27%), este efecto se mantiene al dividir los pacientes según el número de ganglios resecaados, de manera que cuando se extraen de 10 – 20 ganglios la densidad ganglionar en los pacientes que recayeron fue 21.74% vs 7.53% en los que no recayeron y en los que se resecaó mas de 20 ganglios la densidad ganglionar fue de 17.32% en los que presentaron recaída bioquímica vs 9.74% en los que no la presentaron (figura 4)

De los 19 pacientes con compromiso ganglionar 12 presentaron recaída bioquímica (63.15%), mientras que de los 188 pacientes sin compromiso ganglionar 18.1% (34/188) presentaron recaída durante el seguimiento; es decir el riesgo de recaída bioquímica es 3.4 veces mayor en los pacientes con ganglios positivos. En la tabla 5 se muestra la probabilidad de recaída bioquímica según el compromiso ganglionar para cada grupo de riesgo. Los pacientes de bajo riesgo que tienen ganglios positivos presentan 5.7 veces más riesgo de recaída bioquímica que cuando no tienen ganglios positivos, en los pacientes de riesgo intermedio y alto esta cifra es 1.7 y 2.2 respectivamente.

En los pacientes en los que se encontró 1 ganglio positivo solo 28.6% presentan recaída bioquímica comparado con el 91% en los que se encontró 2 o más ganglios positivos

De los pacientes con metástasis a ganglios linfáticos el 50% presentaron compromiso ganglionar por fuera de los límites de una LDN limitada, incluso en los dos pacientes de bajo riesgo que presentaron ganglios positivos estos se encontraban por fuera de los límites de la LDN limitada (ver figura 5)

Discusión

La LDN pélvica continúa siendo el estándar de oro para determinar el compromiso ganglionar en los pacientes con cáncer de próstata. **(4,5)** Si bien las series más antiguas de prostatectomía apoyaban la realización de LDN limitada a la zona iliobturadora, es evidente en la literatura que las series más recientes están a favor de realizar una LDN pélvica ampliada en la cual se incluyan los ganglios iliacos externos, obturadores e hipogástricos tratando de extraer el mayor número de ganglios en los cuales hay una mayor probabilidad de compromiso metastásico. **(7,8,9,10,11)** En la presente serie todos los pacientes han sido sometidos a LDN pélvica ampliada obteniendo un promedio de 20.4 ganglios por paciente lo cual a la luz de diferentes autores puede ser considerada una muestra suficiente para realizar una adecuada estadificación ganglionar. Briganti y col **(11)** reportan una larga serie de pacientes sometidos a LDN pélvica ampliada en la cual el promedio de ganglios resecaados fue de 15, con una incidencia de metástasis ganglionar de 10.3%; en este artículo el autor encuentra que la probabilidad de detectar compromiso ganglionar aumenta de 5.6% cuando se extraen menos de 10 ganglios hasta incluso 17.6% cuando se examinan de 20 – 40 ganglios, encuentran en el análisis multivariado que el número de ganglios examinados es un factor estadísticamente significativo que aumenta la probabilidad de detectar ganglios positivos, es decir que a mayor número de ganglios extraídos y examinados por el patólogo aumenta la probabilidad de que se reporten los ganglios comprometidos por cáncer; sin embargo, es posible que exista un número determinado a partir del cual la probabilidad de encontrar metástasis ganglionar no aumente más a pesar de que se extraiga mayor cantidad de ganglios de la pelvis, en el trabajo

mencionado este número se encuentra alrededor de los 20 – 25 ganglios, siendo prácticamente nula la probabilidad de encontrar ganglios positivos cuando el número de ganglios reportados está por debajo de 10. En este artículo hemos evidenciado que la probabilidad de detectar los pacientes con compromiso ganglionar presenta una curva que asciende rápidamente desde un número de 12 ganglios resecados hasta aproximadamente 27 ganglios, siendo prácticamente cero la probabilidad de hallar compromiso ganglionar cuando se extraen menos de 10 ganglios linfáticos, igualmente, casi el 80% de los pacientes que presentaron compromiso ganglionar en nuestro estudio se detectan cuando se resecan menos de 27 ganglios. Esto pone de manifiesto la importancia de realizar una LDN ampliada y no una LDN limitada en la cual los estudios muestran que el promedio de ganglios extraídos es de solo 6 – 9 ganglios **(12)**; mientras que con la LDN ampliada el promedio de ganglios resecados es de (15 - 17.) **(9,11)** En nuestro estudio la densidad ganglionar no cambia cuando a los pacientes se les reseca un número de 10 – 20 ganglios comparado con el grupo al que se le extraen más de 20 (15.4% y 15.6%), la única explicación que vemos para este hecho es que a los pacientes que se les extrajo más de 20 ganglios realmente tenían mayor número de ganglios comprometidos y de esta manera la densidad ganglionar se mantiene constante; esto, sumado al hecho de que el 80% de nuestros pacientes con ganglios positivos se detectan cuando se resecan menos de 27 ganglios nos sugiere que el número más adecuado de ganglios a reseca durante una LDN ampliada está alrededor de 20, con lo cual la probabilidad de extraer todos los posibles ganglios afectados y dejar al paciente libre de carga tumoral puede ser mayor

Diferentes estudios han podido determinar que cuando se realiza una LDN limitada, existe aproximadamente un 35% de resultados falsos negativos, quedando pacientes sin una adecuada estadificación ganglionar y por tanto con ganglios positivos en la pelvis **(13,14)**. Si en nuestro estudio a todos los pacientes se les hubiera realizado sólo una LDN limitada o estándar, se habría dejado de detectar el 28.6% de los pacientes con metástasis a ganglios linfáticos, ya que este porcentaje de pacientes presentó compromiso ganglionar únicamente en la región hipogástrica la cual no se reseca cuando se realiza este tipo de linfadenectomía; por otra parte un 50% de los pacientes presentó compromiso concomitante del área hipogástrica con el área de los ganglios obturadores y/o iliacos externos, de manera que si se hubiera realizado una linfadenectomía limitada este 50% habrían quedado con ganglios positivos en la pelvis (por no haberse resecado los ganglios del área hipogástrica)

Aunque algunos estudios no han podido demostrar que la LDN extendida se vea representada en una mayor incidencia de compromiso ganglionar, como en el estudio de Clark y col, **(15)** en el cual la incidencia de metástasis ganglionar en los pacientes de LDN limitada fue de 2.4% y en el de LDN ampliada alcanzó solo 3.2%, sin embargo los autores no especifican el número de ganglios obtenidos por paciente ni el protocolo de evaluación histopatológica realizada, lo cual pudo haber influido en la baja incidencia de compromiso ganglionar en dicho estudio; sin embargo la mayoría de investigaciones parecen estar de acuerdo en que la incidencia de afectación linfática es mayor cuando se realiza la LDN ampliada en comparación con la LDN limitada, **(7,9,10)** todas ellas coinciden en que con la linfadenectomía ampliada la incidencia de metástasis linfática es hasta 2 o 3 veces mayor que cuando se realiza una linfadenectomía limitada (23.1 Vs 7.3% en la serie de Stone, y 27 vs 12% en la serie de Heidenreich y col citadas previamente), una vez más, si en nuestra serie se hubiese realizado solo linfadenectomía limitada la incidencia de ganglios positivos sería solo de 3.36% en lugar de 9.13%, es decir, que con la linfadenectomía ampliada, la detección de metástasis ganglionar fue 2.7 veces mayor, lo cual está acorde con lo encontrado en los estudios comentados.

Cuando se analiza el compromiso ganglionar discriminado por grupos de riesgo vemos como la incidencia aumenta de manera progresiva, siendo 2.6 veces mayor para los pacientes de riesgo

intermedio comparado con los pacientes de bajo riesgo y 3 veces mayor para los pacientes de alto riesgo comparado con los de riesgo intermedio. Estos datos son muy similares al estudio de Godoy y col **(16)** del MSKCC, en este estudio de 427 pacientes se obtuvo una media de 16 ganglios resecaados, 8.2% tuvieron metástasis ganglionar y discriminado por grupo de riesgo fue de 1.7%, 8.6% y 23.9% para los pacientes de riesgo bajo, intermedio y alto respectivamente.

Aunque en muchos centros a los pacientes de bajo riesgo según los criterios de D'amico no se les realiza LDN pélvica, actualmente es poco claro si esta población de pacientes puede ser excluida de manera segura de este procedimiento; esto se ve reflejado en las recomendaciones actuales de las diferentes asociaciones, la AUA por ejemplo no recomienda realizarla en pacientes con PSA ≤ 10 y un puntaje Gleason ≤ 6 ; **(17)** la EUA por su parte recomienda realizarla cuando el riesgo de compromiso ganglionar sea $\geq 7\%$, sin embargo no es claro cual algoritmo de predicción usar para calcular dicho porcentaje; **(18)**. Por su parte, las guías de la NCCN sugieren realizar la LDN ampliada en pacientes cuyo riesgo estimado sea $\geq 2\%$ sin embargo, tampoco se menciona cual algoritmo de predicción usar. **(19)** Con estas directrices tan disímiles resulta obvio que dicha conducta sea diferente según los diferentes centros y grupos oncológicos; sin embargo al revisar la literatura vemos que la mayoría de los algoritmos disponibles para calcular la probabilidad de metástasis ganglionar están basados en series de LDN pélvica limitada, **(11,21,22,23,24,25,26,27,28)** lo cual como mencionamos antes subvalora el riesgo real de compromiso ganglionar.

Actualmente solo hay dos nomogramas disponibles que se han construido basados en pacientes con LDN ampliada, **(11,29,30,31)** en ambos nomogramas se tiene en cuenta el porcentaje de cores positivos en la biopsia para calcular el riesgo de compromiso nodal, ellos encuentran que dicho factor se comporta como un predictor significativo en el análisis multivariado, incluso con un peso similar al del puntaje Gleason y superior al del valor del PSA. Basado en estos nomogramas Heidenreich sugiere realizar LDN ampliada aún en pacientes de bajo riesgo que tengan un porcentaje de cores positivos en la biopsia mayor al 50%, en ellos la probabilidad de tener ganglios positivos es mayor a 5% **(32)**.

Es decir, hasta ahora parece claro que los pacientes de riesgo intermedio y alto según la clasificación D'amico tienen una importante incidencia de ganglios positivos lo cual justifica la realización de una LDN ampliada, sin embargo, con base en estos nomogramas actualizados es probable que algunos pacientes de bajo riesgo también puedan ser candidatos a realizar una LDN ampliada pues su riesgo de metástasis ganglionar es mayor que lo que se predice según los nomogramas más antiguos basados en LDN limitada; esto ha sido corroborado en algunos estudios, **(33,34)** donde se demuestra que la incidencia de compromiso nodal en pacientes de bajo riesgo puede ser desde 3.2% - 10.2%; **(8,11,20,34,35,36,37)**. Si en este estudio nosotros hubiésemos seguido las recomendaciones de Heidenreich de realizar LDN ampliada sólo en pacientes en quienes el riesgo calculado es superior a 5% al aplicar el nomograma de Briganti, sólo habríamos tenido que realizar LDN ampliada en el 16% de los pacientes de bajo riesgo, es decir se habría podido evitar realizarla en el 84% de este grupo de pacientes, sin embargo sorprendentemente los dos pacientes de bajo riesgo que presentaron ganglios positivos en nuestro estudio no se hubiesen podido detectar si se tomaran dichas consideraciones, este hecho nos hace pensar que si bien la aplicación del nomograma en mención al parecer aumenta la capacidad predictiva del subgrupo de pacientes de bajo riesgo que realmente se pueden llegar a beneficiar de una LDN ampliada siguen existiendo algunas inconsistencias no resueltas hasta ahora y específicamente en este subgrupo de pacientes es necesario investigar nuevos factores que nos ayuden a tomar una decisión más acertada y que

nos permita detectar a los verdaderos pacientes sin compromiso ganglionar para no someterlos a un procedimiento innecesariamente.

Un factor importante a tener en cuenta en nuestro estudio es el alto porcentaje de subestadificación por la biopsia inicial (43%), estos hallazgos también han sido encontrados en otros estudios, **(38,39,40)** donde reportan un porcentaje de subestadificación similar al encontrado por nosotros, esto es importante tenerlo en cuenta cuando se aplica un algoritmo para predecir el riesgo de compromiso ganglionar ya que aproximadamente de la tercera parte a la mitad de los pacientes de bajo riesgo son realmente pacientes de riesgo intermedio, en los cuales el riesgo de recaída y compromiso ganglionar es mayor que en los pacientes no subestadificados por la biopsia, (es decir, los verdaderos pacientes de bajo riesgo según la clasificación D'amico). (Ver tabla 4)

Un hallazgo interesante de nuestro estudio es el menor porcentaje de pacientes que presentan recaída bioquímica cuando un solo ganglio linfático es reportado positivo (28.6%) comparado con un alto porcentaje de recaída bioquímica cuando se reportan 2 o más ganglios positivos (91%), estos datos coinciden con la mayor densidad ganglionar observada en los pacientes que presentan recaída bioquímica (19.7%) comparado con la densidad ganglionar en los que no presentan recaída bioquímica (8.27%), sugiriendo de manera indirecta un posible efecto benéfico de la LDN ya que al parecer hay menor recaída bioquímica en pacientes que tienen una baja carga tumoral, sin embargo hay que ser cautos a la hora de interpretar dichos resultados puesto que este estudio no compara pacientes con y sin LDN, lo cual sería necesario para responder de manera más confiable este interrogante. Además el tiempo promedio de seguimiento de nuestra serie es corto, lo cual puede ser un sesgo importante a la hora de interpretar este resultado. Algunos autores han planteado esta posibilidad con base en algunos estudios, sin embargo, hasta el momento esto continua siendo controversial y no hay estudios controlados, con asignación aleatoria que nos den luces al respecto. **(1,7,8,41,42,43,44,45)**

En nuestro medio sólo tenemos conocimiento de un estudio reciente realizado en la Fundación Santa Fe de Bogotá, **(46)** de 121 pacientes a quienes se realizó prostatectomía radical y linfadenectomía pélvica, los autores encuentran una incidencia de compromiso ganglionar sólo de 2.11% (2/121), ningún paciente de riesgo bajo ni de riesgo intermedio presentó compromiso ganglionar, sin embargo, el promedio de ganglios resecados en este estudio fue sólo de 12, lo que sumado al relativo bajo número de pacientes pudo haber influido en la baja incidencia de metástasis ganglionar encontrada por ellos.

Finalmente debemos mencionar que nuestro estudio está sujeto a importantes sesgos dada la naturaleza retrospectiva del mismo, un tiempo de seguimiento promedio de la serie de pacientes relativamente corto y el hecho de no tener un grupo comparativo de pacientes sin LDN.

Conclusiones

Realizar una LDN pélvica ampliada nos permite una mayor probabilidad de detectar compromiso ganglionar y por ende estadificar de manera más adecuada a los pacientes con

cáncer de próstata, de manera que a mayor número de ganglios resecaados la posibilidad de encontrar ganglios positivos aumenta.

Hay un alto porcentaje de pacientes que son subestadificados por la biopsia inicial, en los cuales el riesgo de recaída bioquímica y compromiso ganglionar es mayor que en los verdaderos pacientes de bajo riesgo

Teniendo en cuenta el alto porcentaje de pacientes que son subestadificados y la dificultad para predecir de manera más acertada el posible compromiso ganglionar en los pacientes de bajo riesgo, nosotros estamos a favor de realizar LDN pélvica en este grupo de pacientes a fin de realizar una estadificación precisa y oportuna

Por último, este estudio sugiere un posible beneficio terapéutico de la LDN ampliada en pacientes que tienen una baja carga tumoral, representado en un menor porcentaje de recaída bioquímica, sin embargo son necesarios estudios prospectivos a largo plazo que corroboren estos resultados

Referencias

1. Daneshmand S, M. L. Quek, J. P. Stein et al., "Prognosis of patients with lymph node positive prostate cancer following radical prostatectomy: long-term results," *The Journal of Urology*, vol. 172, no. 6, 1, pp. 2252–2255, 2004
2. Parker, C. C., Husband, J. and Dearnaley, D. P.: Lymph node staging in clinically localized prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2: 191, 1999
3. von Bodman C, Godoy G, Chade DC et al: Predicting biochemical recurrence-free survival for patients with positive pelvic lymph nodes at radical prostatectomy. *J Urol* 2010; 184: 143
4. Briganti A, Blute ML, Eastham JH, et al. Pelvic lymph node dissection in prostate cancer. *Eur Urol*. 2009;55:1251-1265
5. Heidenreich A, Aus G, Bolla M, et al. EAU guidelines on prostate cancer. *Eur Urol*. 2008;53:68-80
6. Bader P, Burkhard FC, Markwalder R, et al: Is a limited lymph node dissection an adequate staging procedure for prostate cancer? *J Urol* 168: 514–518, 2002
7. Heidenreich A, von Knobloch R, Varga Z. Extended pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy in prostate cancer: high incidence of lymph node metastases. *J Urol*. 2001;167(4):1681-1684.
8. Allaf ME, Palapattu GS, Trock BJ, et al: Anatomical extent of lymph node dissection: impact on men with clinically localized prostate cancer. *J Urol* 172: 1840–1844, 2004
9. Stone NN, Stock R, and Unger P: Laparoscopic pelvic lymph node dissection for prostate cancer: comparison of the extended and modified technique. *J Urol* 158: 1891–1894, 1997
10. 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

11. 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.
12. Heidenreich A, Ohlmann CH, Polyakov S. Anatomical extent of pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy. *European Urology*. 2007;52(1):29-37.
13. Briganti A, Chun F, Salonia A, Zanni G, Gallina A, Deho 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
14. 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.
15. Clark T, Parekh DJ, Cookson MS, et al: Randomized prospective evaluation of extended versus limited lymph node dissection in patients with clinically localized prostate cancer. *J Urol* 169: 145–147, 2003
16. Godoy G, von Bodman C, Chade DC, Dilliogluligil O, Eastham JA, Fine SW, Scardino PT, Laudone VP. Pelvic lymph node dissection for prostate cancer: frequency and distribution of nodal metastases in a contemporary radical prostatectomy series. *J Urol* 187(6):2082-6, 2012
17. American Urological Association Prostate-Specific Antigen Best Practice Statement: 2009 Update. Available at: auanet.org
18. European Association of Urology 2010 Guidelines on Prostate Cancer. Available at: uroweb.org
19. National Comprehensive Cancer Network Guidelines Version 1.2011 Prostate Cancer. Available at: nccn.org
20. Alberto Briganti, Felix K.-H. Chun, Andrea Salonia, Andrea Gallina, Giuseppe Zanni, Vincenzo Scattoni, Luc Valiquette, Patrizio Rigatti, Francesco Montorsi, and Pierre I. Karakiewicz. Critical Assessment of Ideal Nodal Yield at Pelvic Lymphadenectomy to Accurately Diagnose Prostate Cancer Nodal Metastasis in Patients Undergoing Radical Retropubic Prostatectomy *UROLOGY* 69: 147–151, 2007.
21. 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.
22. 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.
23. Blute ML, Bergstralh 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.
24. 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.
25. Graefen M, Augustin H, Karakiewicz P.I, 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
26. Augustin H, Eggert T, Wenske S, Karakiewicz P.I, Palisaar J, Daghofer 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.
 27. 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.
 28. 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.
 29. Briganti A, Chun FK, Salonia A, et al. Validation of a nomogram predicting the probability of lymph node invasion based on the extent of pelvic lymphadenectomy in patients with clinically localized prostate cancer. *BJU Int* 2006;98:788-93
 30. Briganti A, Larcher A, Abdollah F, et al. Updated nomogram predicting lymph node invasion in patients with prostate cancer undergoing extended pelvic lymph node dissection: the essential importance of percentage of positive cores. *Eur Urol* 2012;61: 480-7
 31. Heidenreich A, Pfister D, Thuermer D, Brehmer B. Percentage of positive biopsies predicts lymph node involvement in men with low-risk prostate cancer undergoing radical prostatectomy and extended pelvic lymphadenectomy. *BJU Int* 2011;107:220-5
 32. Heidenreich A. Updated nomogram predicting lymph node invasion in patients with prostate cancer undergoing extended pelvic lymphadenectomy: optimizing a risk-adapted surgical approach. *Eur Urol* 2012; 61: 488-490
 33. Weckermann D, Wawroschek F, Harzmann R. Is there a need for pelvic lymph node dissection in low risk prostate cancer patients prior to definitive local therapy? *Eur Urol* 2005; 47: 45-51
 34. Schumacher MC, Burkhard FC, Thalmann GN, et al. Is pelvic lymph node dissection necessary in patients with a serum PSA, 10ng/ml undergoing radical prostatectomy for prostate cancer? *Eur Urol* 2006;50:272-9
 35. 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 (abstract no. 1032)
 36. Joslyn SA, Konety BR. Impact of extent of lymphadenectomy on survival after radical prostatectomy for prostate cancer. *Urology* 2006;68:121-5
 37. 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 = 10 ng/ml and biopsy Gleason score of < or = 6, and their influence on PSA progression-free survival after radical prostatectomy. *BJU Int* 2006;97:1173-8
 38. Grossfeld GD, Chang JJ, Broering JM, Li YP, Lubeck DP, Flanders SC, Carroll PR. Under staging and under grading in a contemporary series of patients undergoing radical prostatectomy: results from the Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavor database. *J Urol.* 2001;165(3):851.
 39. D'Amico AV, Renshaw AA, Arsenault L, Schultz D, Richie JP. Clinical predictors of upgrading to Gleason grade 4 or 5 disease at radical prostatectomy: potential

implications for patient selection for radiation and androgen suppression therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999;45(4):841

40. Isariyawongse BK, Sun L, Bañez LL, Robertson C, Polascik TJ, Maloney K, Donatucci C, Albala D, Mouraviev V, Madden JF, Moul JW Significant discrepancies between diagnostic and pathologic Gleason sums in prostate cancer: the predictive role of age and prostate-specific antigen. *Urology.* 2008;72(4):882
41. Briganti A, Karnes JR, Da Pozzo LF, et al. Two positive nodes represent a significant cut-off value for cancer specific survival in patients with node positive prostate cancer. A new proposal based on a two-institution experience on 703 consecutive N+ patients treated with radical prostatectomy, extended pelvic lymph node dissection and adjuvant therapy. *Eur Urol* 2009; 55:261–70
42. Schumacher MC, Burkhard FC, Thalmann GN, et al. Good outcome for patients with few lymph node metastases after radical retropubic prostatectomy. *Eur Urol* 2008;54:344–52
43. Boorjian SA, Thompson RH, Siddiqui S, et al. Longterm outcome afetr radical prostatectomy for patients with lymph node positive prostate cancer in the prostate specific antigen era. *J Urol* 2007; 178:864–71
44. Palapattu GS, Allaf ME, Trock BJ, et al. Prostate specific antigen progression in men with lymph node metastases following radical prostatectomy: results of long-term follow-up. *J Urol* 2004;172: 1860–4
45. Bader P, Burkhard FC, Markwalder 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;169:849–54
46. Caicedo J, Gomez F, Plata M, Trujillo C. Linfadenectomia pélvica modificada en pacientes con cáncer de prostataa de bajo riesgo. *Rev Col Urol.* 2011; 20 (2): 91

TABLA 1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y PATOLÓGICAS DE LA POBLACIÓN

CARACTERÍSTICA	NÚMERO
PACIENTES	212
EDAD (AÑOS)	63.52 (44 – 76)
PSA INICIAL	10.608 (1.32 – 84)
GANGLIOS RESECADOS	20.4
FECHA DE CIRUGIA	ENERO 2006 – ENERO 2012
TIEMPO DE SEGUIMIENTO	19.09 MESES (2 – 68)
ESTADIO CLINICO	
- T1C	82 (38.6%)
-T2A	62 (29.2%)
- CT2B	44 (20.7%)
- CT2C	23 (10.8%)
-CT3	1 (0.47%)
PSA	
- 0 – 10.0	132 (62.3%)
- 10.1 – 20	63 (29.7%)
- > 20	17 (8%)
GLEASON (BX)	
- \leq 6	132 (62.7%)
- 3 + 4	42 (19.8%)
- 4 + 3	28 (13.2%)

- 8-10	10 (4.7%)
RIESGO D'AMICO	
- RIESGO BAJO	73 (34.4%)
- RIESGO INTERMEDIO	97 (45.8%)
- RIESGO ALTO	42 (19.8%)

TABLA 2. DISTRIBUCIÓN POR GRUPO DE RIESGO DE LOS PACIENTES CON GANGLIOS POSITIVOS

CARACTERÍSTICA	NÚMERO
PACIENTES	19
INCIDENCIA DE GANGLIOS POSITIVOS	9.13% (19/208)
-EN RIESGO BAJO	2.85% (2/70)
-EN RIESGO INTERMEDIO	7.36% (7/95)
-EN RIESGO ALTO	23.2% (10/43)
PROMEDIO DE GANGLIOS RESECADOS	19.1
PROMEDIO DE GANGLIOS POSITIVOS	3.2 (1 – 18)
PACIENTES CON 1 GANGLIO POSITIVO	8 (42.1%)
PACIENTES CON 2 GANGLIOS POSITIVOS	5 (26.3%)
PACIENTES CON > 2 GANGLIOS POSITIVOS	6 (31.5%)

FIG 1. DENSIDAD GANGLIONAR GLOBAL Y POR GRUPO DE RIESGO D'AMICO

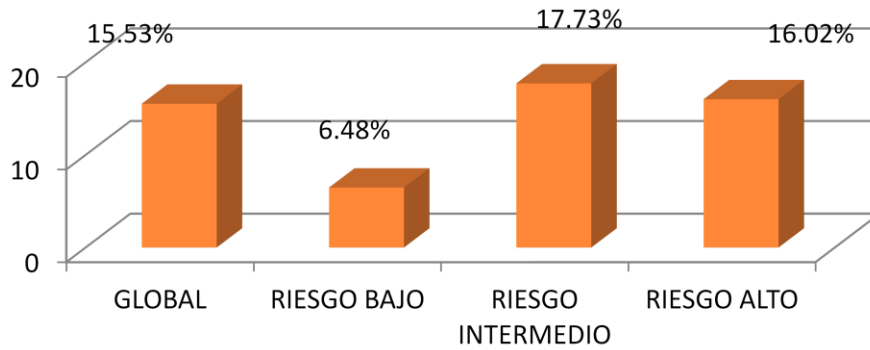


FIG 2. PACIENTES CON COMPROMISO GANGLIONAR SEGÚN EL NUMERO DE GANGLIOS RESECADOS

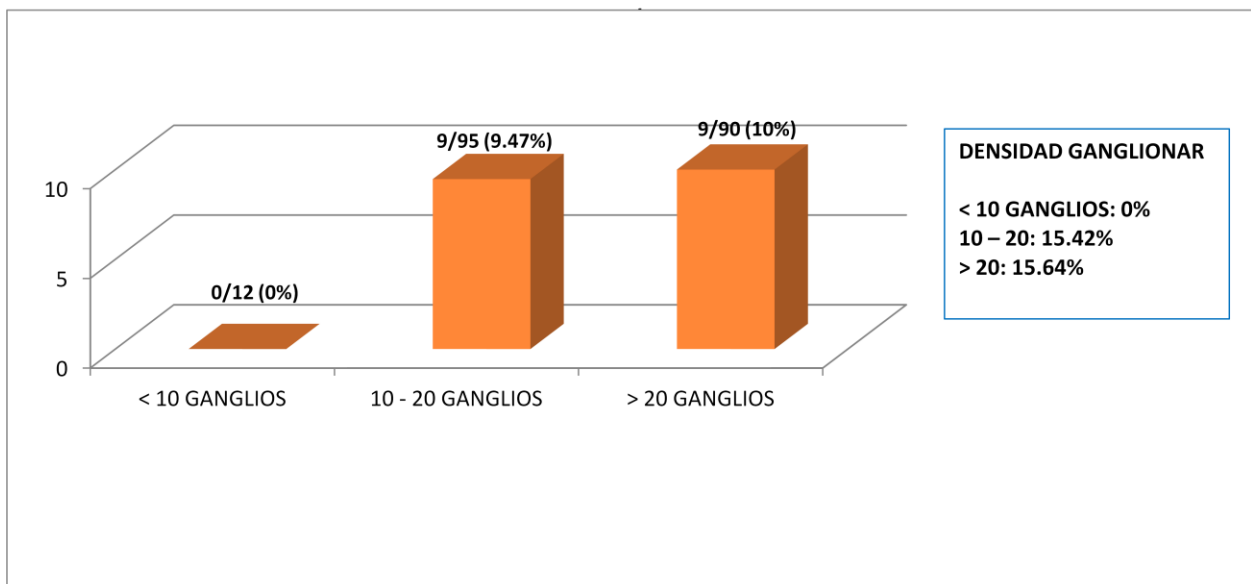


FIGURA 3. PROBABILIDAD DE ENCONTRAR GANGLIOS POSITIVOS DE ACUERDO AL NÚMERO DE GANGLIOS RESECADOS

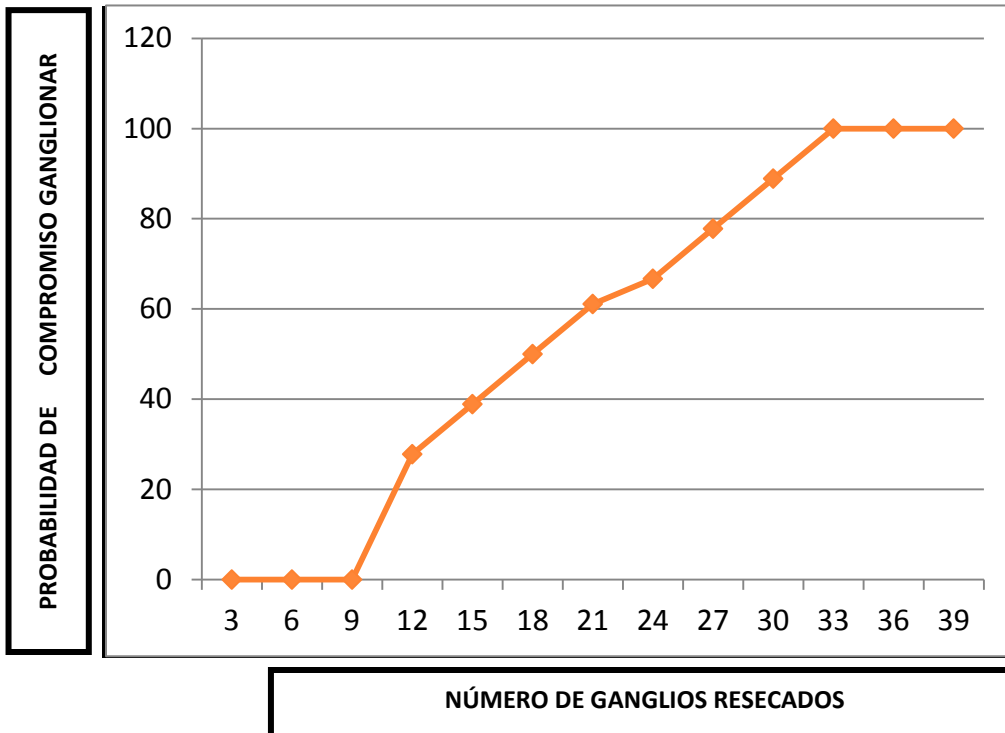


TABLA 3. RECAÍDA BIOQUÍMICA EN LA POBLACIÓN

TOTAL PACIENTES CON RECAÍDA BIOQUÍMICA	46/207 (22.2%)
-RIESGO BAJO	7 (17.2%)
-RIESGO INTERMEDIO	17 (36.9%)
RIESGO ALTO	22 (47.8%)
RECAÍDA LOCAL	15
RECAÍDA SISTÉMICA	31
TIEMPO HASTA LA RECAÍDA LOCAL	15.8 MESES
TIEMPO HASTA LA RECAÍDA SISTÉMICA	4.6 MESES
TIEMPO PROMEDIO DE SEGUIMIENTO	19.1 MESES

TABLA 4. RECAIDA BIOQUÍMICA Y COMPROMISO GANGLIONAR EN LOS PACIENTES SUBESTADIFICADOS

CARACTERÍSTICA	SUBESTADIFICADOS N (%)	NO SUBESTADIFICADOS (%)	HR DE RECAÍDA EN PACIENTES SUBESTADIFICADOS
RECAÍDA BIOQUÍMICA			
- SI	4 (13.8)	3 (7.3)	1.9
- NO	25 (86.2)	38 (92.7)	
GANGLIOS POSITIVOS			
- SI	2 (6.89)	0 (0)	ND
- NO	27 (93.1)	41 (100)	

FIGURA 4. DENSIDAD GANGLIONAR DE ACUERDO A LA RECAIDA BIOQUÍMICA

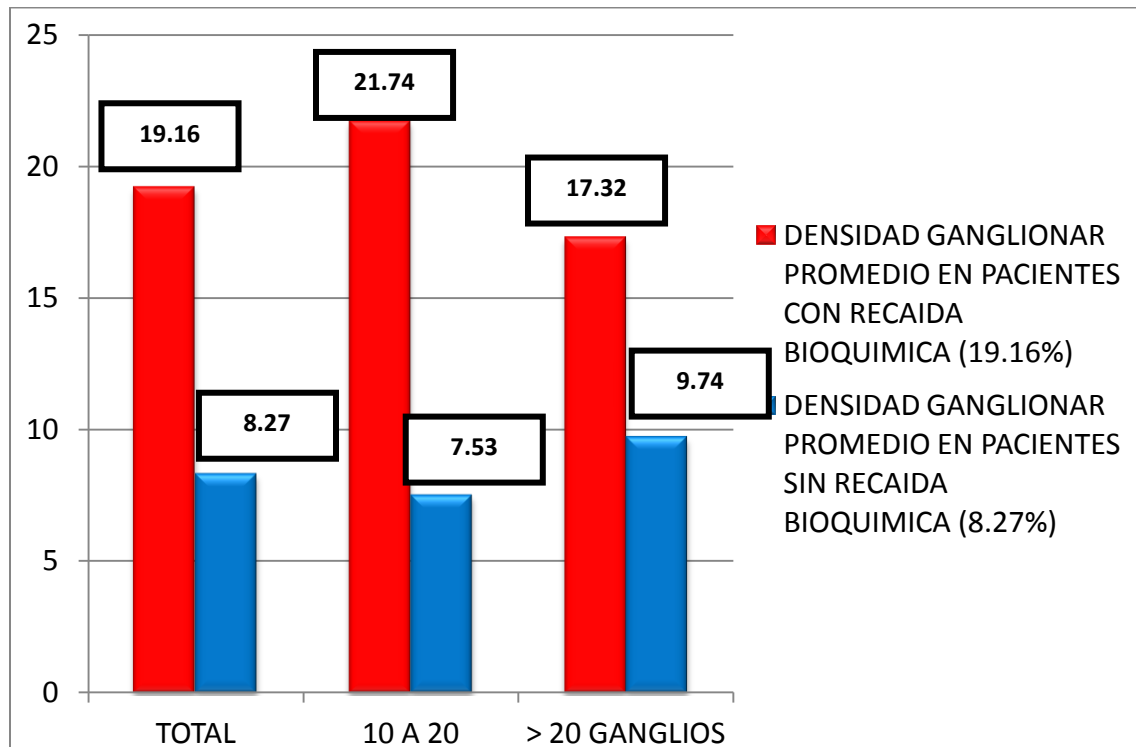


TABLA 5. RIESGO DE RECAÍDA BIOQUÍMICA SEGÚN EL COMPROMISO GANGLIONAR

GRUPO DE PACIENTES	NÚMERO DE PACIENTES EN CADA GRUPO	NÚMERO DE PACIENTES N+ EN CADA GRUPO	RECAÍDA BIOQUÍMICA	ESTADO GANGLIONAR				RAZÓN DE PROBABILIDAD (HR) DE RECAÍDA BIOQUÍMICA AL TENER N+
				N +	%	N -	%	
GLOBAL	207	19	SI	12	63.2	34	18.1	3.48
			NO	7	36.8	154	81.9	
RIESGO BAJO	70	2	SI	1	50	6	8.8	5.68
			NO	1	50	62	91.2	
RIESGO INTERMEDIO	95	7	SI	2	28.6	15	17	1.67
			NO	5	71.4	73	83	
RIESGO ALTO	42	10	SI	9	90	13	41	2.21
			NO	1	10	19	59	

FIGURA 5. INCIDENCIA DE GANGLIOS POSITIVOS POR REGION ANATÓMICA

