



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

Invasión linfovascular, predictor de características patológicas adversas en el espécimen de la prostatectomía radical

Andrés Mauricio Gómez Rodríguez

**Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina
Departamento de Cirugía
Bogotá, Colombia
2014**

Invasión linfovascular, predictor de características patológicas adversas en el espécimen de la prostatectomía radical

Andrés Mauricio Gómez Rodríguez
Código: 05598946

**Trabajo de investigación presentado como requisito parcial para optar al título de:
Especialista en Urología**

Director:
Doctor Wilfredo Donoso Donoso

Línea de Investigación:
Urología

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina
Departamento de Cirugía
Bogotá, Colombia
2014

Nota de Aceptación

Presidente del jurado

Jurado

Jurado

Bogotá, Enero de 2014

Le doy gracias a mi padre Alberto por apoyarme en todo momento, por los valores inculcados y por haberme dado la oportunidad de tener una excelente educación en el transcurso de mi vida. Sobre todo por ser el mejor ejemplo de vida a seguir. A mi Hijo Tomás, Martha, Carolina y Valentina, gracias por creer en mí, por ser parte vital de mi vida y representar la unidad familiar. A Lina por llenar mi vida de alegrías y amor cuando más lo he necesitado. A Miguel por haber sido el mejor compañero y amigo que uno puede tener.

No hay palabras que describan mi agradecimiento a cada uno de mis docentes y amigos del Hospital Universitario Mayor (MEDERI) y del Instituto Nacional de Cancerología (INC), gracias por su confianza y dedicación, ustedes son baluartes en mi formación como Urólogo.

Resumen

El resumen es una presentación abreviada y precisa (la NTC 1486 de 2008 recomienda). El cáncer de próstata es la segunda causa de muerte por cáncer en hombres, su incidencia ha aumentado a raíz de los programas de tamización (*Screening*), constituyendo actualmente un serio problema de salud pública. Este estudio observacional, retrospectivo y transversal, muestra una serie de 245 pacientes con cáncer de próstata llevados a prostatectomía radical con linfadenectomía pélvica ampliada, y correlaciona la presencia de invasión linfovascular con cada una de las características clínico-patológicas, determinando si esta presencia se asocia con características patológicas adversas. Los resultados fueron similares a los reportados en la literatura. En conclusión, la presencia de invasión linfovascular se asocia con niveles de antígeno prostático específico preoperatorio más elevado, riesgo D`Amico y puntuación Gleason mas alto, infiltración de vesículas seminales, compromiso extracapsular, márgenes quirúrgicos positivos y compromiso ganglionar metastásico.

Palabras clave: Próstata, adenocarcinoma de próstata, invasión linfovascular, prostatectomía radical

Abstract

Prostate cancer is the second leading cause of cancer death in men; its incidence has increased as a result of screening programs, constituting a serious public health problem. This observational, retrospective and cross-sectional study shows a series of 245 patients with prostate cancer underwent radical prostatectomy with extended pelvic lymphadenectomy cancer, and correlates the presence of lymphovascular invasion with each clinicopathologic features, determining if this presence is associated with adverse pathological features. The results were similar to those reported in the literature. In conclusion, the presence of lymphovascular invasion was associated with PSA levels higher preoperative, D' Amico risk and higher Gleason score, seminal vesicle invasion, extraprostatic extension, positive surgical margins and metastatic nodal involvement.

Keywords: Prostate, prostate adenocarcinoma, lymphovascular invasion, radical prostatectomy.

Contenido

	Pág.
Resumen y Abstract.....	VI
Lista de figuras.....	X
Lista de tablas	XII
Introducción	1
Contenido	
1. Cáncer de próstata.....	3
1.1 Epidemiología	3
1.2 Diagnóstico	3
1.3 Clasificación.....	5
1.3.1 TNM.	5
1.3.1.1 Tumor Primario.....	5
1.3.1.2 Ganglios Linfáticos Regionales.....	6
1.3.1.3 Metástasis a Distancia	6
1.3.2 Grados de Gleason.	7
1.3.3 Clasificación de riesgo de D'Amico.....	7
1.4 Tratamiento.....	7
1.4.1 Observación y Vigilancia Activa.....	8
1.4.2 Prostatectomía Radical y Linfadenectomía Pélvica	8
1.4.3 Radioterapia	9
1.4.4 Braquiterapia	10
2. Invasión linfovascular.....	11
2.1 Definición.....	11
2.2 Epidemiología	11
3. Materiales y Métodos	13
3.1 Diseño de estudio	13
3.2 Tamaño de la muestra	13
3.3 Métodos.....	13
3.3.1 Objetivo general	13
3.3.2 Objetivos Específicos	13
3.4 Criterios de inclusión.....	14
3.5 Criterios de exclusión.....	14

3.6 Variables recolectadas	14
3.7 Recolección de datos	15
3.8 Análisis de datos	15
4. Resultados	17
5. Discusión.....	29
6. Conclusiones y recomendaciones	33
6.1 Conclusiones.....	33
6.2 Recomendaciones.....	33
Bibliografía	35

Lista de gráficas

	Pág.
Gráfica 1. Gleason	20
Gráfica 2. Estadio	21
Gráfica 3. Extensión Extraprostática	22
Gráfica 4. Invasión Vesícula Seminal	23
Gráfica 5. PSA Promedio	24
Gráfica 6. PSA	25
Gráfica 7. Riesgo D'Amico	26
Gráfica 8. Márgenes Quirúrgicos	27
Gráfica 9. Ganglios	28

Lista de tablas

	Pág.
Tabla 1. Características clínicas y patológicas	17
Tabla 2. Edad	19
Tabla 3. Gleason	19
Tabla 4. Estadio pT	20
Tabla 5. Extensión Extraprostática	21
Tabla 6. Invasión vesículas seminales	22
Tabla 7. PSA Promedio	23
Tabla 8. PSA por grupos	24
Tabla 9. Clasificación de riesgo D`Amico	25
Tabla 10. Márgenes quirúrgicos	226
Tabla 11. Compromiso ganglionar metastásico	27

Introducción

El cáncer de próstata (CaP) constituye la neoplasia no dermatológica más frecuente y la segunda causa de muerte por cáncer en hombres de países occidentales (1). La incidencia en Europa es de 214 casos por cada 1.000 hombres (2). Desde 1994, con la introducción del PSA (antígeno prostático específico) como método de tamización, ha habido un aumento significativo en el diagnóstico de cáncer de próstata, principalmente órgano-confinado (3,4), constituyendo actualmente un serio problema de salud pública.

La detección temprana de cáncer de próstata clínicamente localizado ha llevado al aumento del número de pacientes que se someten a la prostatectomía radical para la cura radical de su enfermedad. Es importante identificar a los pacientes que tiene mayor riesgo de progresión y muerte posterior al tratamiento quirúrgico, y es en estos pacientes donde la terapia adyuvante puede jugar un papel importante. La presencia de características clínico-patológicas como lo son el estadio tumoral, la puntuación Gleason, el estado de los márgenes quirúrgicos, los niveles de PSA preoperatorios están bien establecidos como factores pronósticos en el cáncer de próstata. La presencia de invasión linfovascular se ha encontrado como factor pronóstico desfavorable en otros tipos de cánceres, incluyendo el gástrico, mama, vejiga, riñón y pulmón. De hecho se incluye en la evaluación realizada por la *American Joint Committee on Cancer (AJCC)*, donde en la estadificación (TNM) para tumores renales y testiculares la presencia o ausencia de invasión linfovascular es obligatoria. No está claro si la presencia de invasión linfovascular por si sola es un factor independiente para la progresión de la enfermedad y muerte por cáncer de próstata. Estudios previos indican diferentes tasas de incidencia y significancia pronóstica (5 -10).

El presente estudio correlaciona la presencia de invasión linfovascular con cada una de las características clínico-patológicas de los especímenes de la prostatectomía radical y determina si su presencia se asocia con características patológicas adversas.

1. Cáncer de próstata

1.1 Epidemiología

El cáncer de próstata supone un problema de salud pública de primerísima línea, con cerca de 700.000 varones diagnosticados al año en el mundo y una tasa estandarizada mundial de 104 /100.000 varones. La distribución geográfica es variable encontrándose la mayor incidencia en Europa y Norteamérica, y la menor entre la población china. En Estados Unidos se diagnosticaron 232.090 varones en el año 2005, constituyendo el cáncer más frecuente alcanzando el 33% de todos los tumores sólidos (11). Se trata, de manera añadida, de la segunda neoplasia en mortalidad después del carcinoma broncopulmonar, con más de treinta mil fallecimientos al año en Estados Unidos.

En Colombia no existen datos confiables pero se estimó una tasa anual de 47,8 – 64,8 casos/100000 hombres entre los años del 2002 y 2006, con una mortalidad aproximada de 11,9/100000 hombres (12).

1.2 Diagnóstico

La tamización del cáncer de próstata se basa en la realización del tacto rectal y la solicitud del PSA, es por esto que la *American Urological Association* (AUA) en las últimas guías publicadas en abril de 2013 dan las siguientes recomendaciones (13):

- Pacientes menores de 40 años no requieren tamización, la prevalencia de la enfermedad en este grupo de pacientes es muy baja, no hay beneficio.
- Pacientes entre los 40 y los 54 años con riesgo promedio no se benefician de tamización, la evidencia del beneficio es muy baja cuando se compara con los mayores de 55 años. En este grupo de edad la única recomendación es en pacientes con alto riesgo, como afroamericanos, y pacientes con familiares de primer grado de

consanguinidad (Padre, hermanos, tíos), con diagnóstico de cáncer de próstata a edad temprana.

- Pacientes entre los 55 y 69 años se recomienda PSA en todos los pacientes y tomar decisiones de acuerdo a los valores. La toma de decisiones debe tener en cuenta expectativa de vida y factores de riesgo para cáncer de próstata.
- Pacientes de 70 años o mayores o con expectativa de vida menor a 10-15 años no se recomienda la tamización de rutina. Algunos pacientes de este grupo con buen estado de salud podrían beneficiarse de tamización.
- En pacientes mayores de 70 años en quienes se realice tamización se recomienda: aumentar el umbral para la realización de la biopsia de próstata (>10ng/ml) el umbral de la biopsia de próstata y suspender la tamización en pacientes con PSA < 3ng/ml.
- La tamización de rutina cada 2 años o más es preferido sobre el anual. Al compararse con el anual, la tamización cada 2 años ofrece mayores beneficios, además reduce el sobrediagnóstico y la tasa de falsos positivos.
- Los intervalos para re-tamización se deben individualizar teniendo en cuenta los niveles de PSA y la historia del PSA previo.

El nivel del PSA también ha variado significativamente. El corte más aceptado es de 4 ng/ml, pero el riesgo de cáncer de próstata aumenta progresivamente desde 10% para un intervalo de 0,6 – 1 ng/ml, hasta 24-27% entre 2,1 – 4 ng/ml (14).

Cerca del 18% de los pacientes son diagnosticados solo con tacto rectal (TR), independiente del valor del PSA (15). Un tacto rectal anormal en pacientes con PSA > 2ng/ml tiene un valor predictivo positivo de 5 – 30% (16).

La biopsia prostática guiada con ecografía transrectal es el método de confirmación recomendado. Se deben tomar al menos 8 – 10 muestras de la zona periférica en glándulas de 30 – 40 cc. Más de 12 muestras en la primera biopsia no aumentan la

probabilidad diagnóstica, y solo se reservan para pacientes con indicación de biopsia a repetición, incluyendo la zona transicional (Tacto rectal anormal, PSA persistentemente elevado o proliferación acinar atípica pequeña) (17).

1.3 Clasificación

El sistema de clasificación utilizado es el del *American Joint Committee on Cancer (AJCC) Staging Manual 7edition 2010* (18). La T, tumor, es inicialmente clínica (cT) y se define por el tacto rectal y el hallazgo de imágenes hipoecoicas en la ecografía transrectal. Al realizar la prostatectomía radical, este espécimen patológico constituye la T (pT). La N, *nodes*, ganglios, es el resultado de la linfadenectomía. La M, metástasis, se define por imágenes diagnósticas.

1.3.1 TNM.

La clasificación, según el TNM, 2010:

1.3.1.1 Tumor Primario

Tx: No se puede evaluar el tumor primario.

T0: Ausencia de datos de tumor primario.

T1: Tumor clínicamente inaparente, no palpable ni visible en las pruebas de imagen:

- T1a: El tumor es un hallazgo histológico fortuito en el 5 % o menos del tejido resecado.
- T1b: El tumor es un hallazgo histológico fortuito en más del 5 % del tejido resecado.
- T1c: Tumor identificado en una biopsia por punción (por ejemplo, debido a una concentración elevada de PSA).

T2: Tumor limitado a la próstata.

- T2a El tumor afecta a la mitad de un lóbulo o menos.
- T2b El tumor afecta a más de la mitad de un lóbulo, pero no a los dos lóbulos.
- T2c El tumor afecta a los dos lóbulos.

T3: El tumor se extiende a través de la capsula prostática.

- T3a: Extensión extracapsular (uni o bilateral), incluida la afectación microscópica del cuello de la vejiga.
- T3b: El tumor invade una o ambas vesículas seminales.

T4: El tumor esta fijo o invade estructuras adyacentes distintas de las vesículas seminales: Esfínter externo, recto, músculos elevadores o pared de la pelvis.

1.3.1.2 Ganglios Linfáticos Regionales.

NX: No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales.

N0. Ausencia de metástasis ganglionares regionales.

N1. Metástasis ganglionares regionales.

1.3.1.3 Metástasis a Distancia.

MX: No se pueden evaluar las metástasis a distancia.

M0: Ausencia de metástasis a distancia.

M1: Metástasis a distancia.

- M1a: Ganglios linfáticos no regionales.
- M1b: Huesos.
- M1c: Otros sitios, con o sin enfermedad ósea.

La mayoría de estos tumores se localizan en la zona periférica. Macroscópicamente presenta un color amarillo o gris blanquecino. La puntuación de Gleason es el sistema más utilizado para estadificar el adenocarcinoma de próstata, se basa en el patrón de diferenciación glandular y en el patrón de crecimiento del tumor a pequeño aumento (19). Dicha puntuación es la suma de los dos patrones más frecuentes (grado 1-5) de crecimiento tumoral observados y oscila entre 2 y 10, siendo 2 el menos agresivo y 10 el más agresivo. Se debe reportar un patrón terciario cuando exista un tercer grado más agresivo que los dos más frecuentes y se encuentre en < 5 % del material de la biopsia (20 – 22).

1.3.2 Grados de Gleason.

Grado 1: glándulas uniformes, únicas con escaso estroma entre ellas. No se observa infiltración.

Grado 2: similar a grado 1, las glándulas presentan algo más de variabilidad de tamaño y forma, presentando más estroma entre las células.

Grado 3: el tumor infiltra por dentro y entre las glándulas prostáticas no neoplásicas, siendo de tamaño más pequeño las glándulas que en los grados anteriores.

Grado 4: infiltración del estroma que se extiende entre las glándulas normales. Existe una fusión de las glándulas (características diferenciadora con respecto al grado III).

Grado 5: el tumor se infiltra forma etapas difusas, no se aprecia formación de glándulas

1.3.3 Clasificación de riesgo de D'Amico.

La clasificación de D'Amico permite determinar el riesgo de recaída bioquímica a 5 años basado en el estadio clínico, así (23):

- Bajo riesgo: cT \leq 2a, PSA \leq 10 ng/ml y Gleason total \leq 6. Recaída: 14,8%
- Intermedio: cT2b, PSA 10 - 20 ng/ml y Gleason total: 7 Recaída: 37%
- Alto riesgo: cT \geq 2c, PSA > 20 ng/ml y Gleason \geq 8 Recaída: 47%

1.4 Tratamiento

Las decisión de tratamiento del cáncer de próstata están influidas por la peculiar historia natural de este tumor, que en unos pacientes es inequívocamente letal, mientras que en otros casos aparece como un hallazgo histológico en el 40% de las autopsias de varones mayores de 75 años fallecidos por otras causas.

Se sabe además que mientras el 16% de varones americanos tendrán la enfermedad clínicamente, solamente el 3,6% de los mismos fallecerán a causa de la misma (24). Así pues, el manejo de esta enfermedad requiere un adecuado establecimiento del riesgo de progresión y muerte por la misma. La estadificación local, regional y de enfermedad a distancia (clasificación TNM) establece en líneas generales la categorización terapéutica. La selección de tratamiento para el cáncer de próstata localizado debe estar basada en la expectativa de vida del paciente (edad y comorbilidad), la naturaleza del cáncer (grado,

estadio, PSA y datos de las biopsias), los datos de efectividad y efectos secundarios de los tratamientos y, por supuesto, las preferencias del paciente en cada caso.

1.4.1 Observación y Vigilancia Activa

Debido a la falta de ensayos clínicos aleatorizados no es posible afirmar que un tratamiento es claramente superior a otro. Sin embargo con la literatura actual es posible definir para cada uno de los pacientes diferentes opciones terapéuticas, las cuales siempre deben ser tomadas en conjunto con los deseos del paciente, una vez explicadas con claridad las ventajas y desventajas de cada una de ellas.

Los términos “observación” y “*Watchful waiting*” (esperar y vigilar) se usan para describir una estrategia de tratamiento que incluye una política activa de posponer el tratamiento hasta que este sea preciso. Hay que seguir de forma estrecha a los pacientes a los que se les ofrece “*watchful waiting*”. La vigilancia activa ha surgido como una alternativa terapéutica en hombres con CaP y bajo riesgo de progresión de la enfermedad, datos aportados por Chodak y Alberten (25,26), ellos demostraron que los hombres con CaP, Gleason ≤ 6 , tienen una supervivencia cáncer específica los 20 años del 80-90%.

El grado Gleason, el estadio clínico y el PSA son factores de riesgo ampliamente aceptados que predicen la probabilidad de progresión. De acuerdo con datos recientes, los hombres con CaP de bajo riesgo (PSA < 10 ng/ml, grado Gleason ≤ 6 , cT1c - cT2a, esperanza de vida < 10 años) son buenos candidatos para la vigilancia activa (27). Los varones con una esperanza de vida > 15 años podrían ser candidatos si están afectados menos de tres cilindros con $< 50\%$ de afectación en cada uno de los cilindros. Tres estudios con datos obtenidos durante más de 15 años, la supervivencia específica de la enfermedad fue del 80, 79 y 58%, respectivamente (28,29,30). El estudio PIVOT demostró que la cirugía radical no tiene impacto sobre la mortalidad de aquellos pacientes con enfermedades de bajo riesgo (31).

1.4.2 Prostatectomía Radical y Linfadenectomía Pélvica

La prostatectomía radical (PR) ha demostrado un beneficio en la supervivencia cáncer específica cuando se compara con el manejo conservador en un ensayo clínico prospectivo aleatorizado (32). La PR con preservación de bandeletas es la técnica de

elección en todos los hombres con erecciones normales, mejorando la calidad de vida sin comprometer la calidad de vida sin comprometer los resultados oncológicos (33). La probabilidad de afectación de los ganglios linfáticos es baja en los hombres con CaP de bajo riesgo (cT1c, PSA<10 ng/ml, Gleason \leq 6) con <50% de los cilindros positivos. En los varones de riesgo intermedio (cT2a, PSA 10- 20 ng/ml, Gleason =7) o alto (cT2b, PSA >20 ng/ml, Gleason \geq 8) debería realizarse siempre una linfadenectomía ampliada debido al relativamente alto riesgo de afectación de los ganglios linfáticos (34).

El manejo primario de los CaP estadio cT3 tiene que ser multimodal debido a la alta probabilidad de afectación de los ganglios linfáticos y/o márgenes quirúrgicos positivos. Cada vez es más evidente que la cirugía tiene un lugar en el tratamiento de la enfermedad localmente avanzada con excelentes supervivencias globales y cáncer específicas a los 5, 10 y 15 años de 95%, 90% y 79% respectivamente (35, 36).

El bloqueo androgénico neoadyuvante antes de la PR no ofrece una ventaja significativa en la supervivencia global ni en la supervivencia libre de progresión (37).

1.4.3 Radioterapia

La radioterapia externa es otra alternativa terapéutica con intención curativa. Se recomienda al menos una dosis de 72 Gy en el manejo del CaP de bajo riesgo, se ha demostrado que la supervivencia libre de enfermedad bioquímica es significativamente más alta con dosis de radiación \geq 72 Gy comparados con <72 Gy (69% vs. 63%, $p=0,046$) (38).

En pacientes con CaP de riesgo intermedio, la recomendación es una dosis de 76 – 78 Gy (39), demostrando un impacto significativo en la supervivencia libre de recidiva bioquímica a los 5 años.

En pacientes con enfermedad de alto riesgo, la radioterapia externa mejora la supervivencia libre de enfermedad bioquímica (40), es obligatorio el bloqueo androgénico neoadyuvante y adyuvante durante 2 años para mejorar de forma significativa la supervivencia global y cáncer específica (41,42).

La radioterapia puede ser usada también como terapia adyuvante o de salvamento después de prostatectomía radical, como terapia de salvamento está indicado principalmente en pacientes con niveles de PSA < 1,5 ng/ml, pero para obtener mayores probabilidades de éxito con la terapia, un PSA < 0,5ng/ml es el ideal (14). Como terapia adyuvante la EUA la recomienda en todos los pacientes con estadio patológico pT3 y márgenes quirúrgicos positivos.

1.4.4 Braquiterapia

La braquiterapia transperineal de baja dosis es una técnica segura y eficiente que puede ser aplicada a los pacientes con los siguientes criterios de selección: estadio cT1b-T2a N0 M0, Gleason ≤ 6 , PSA inicial ≤ 10 ng/ml, $\leq 50\%$ de los cilindros de la biopsia afectados con cáncer, un volumen prostático <50 cm³ y una buena puntuación en el IPSS (*International Prostatic Symptom Score*) <12 (43). Se han reportado tasas de supervivencia libre de recaída tras 5 y 10 años entre 71% y 93% y entre 65% a 85% respectivamente (44). La mayoría de los pacientes presentan síntomas urinarios agudos al poco tiempo tras la colocación de los implantes, tales como retención urinaria (1,5-22%) e incontinencia (0-19%).

2. Invasión linfovascular

2.1 Definición

La invasión linfovascular (ILV), se define como la presencia de células tumorales dentro de los espacios revestidos por endotelio sin paredes musculares subyacentes (68). Dada la alta frecuencia de artefactos de retracción alrededor de las glándulas malignas en el CaP, la identificación de la verdadera invasión linfovascular no siempre es sencilla, y existe una variabilidad significativa entre observadores, igual como se demuestra en otros órganos (45 - 48). Por otro lado, los vasos prostáticos por lo general no tienen una pared muscular bien definida, y los lúmenes revestidos por endotelio son inmediatamente continuos al estroma prostático. Esta estructura arquitectónica histológica única hace que sea fácil una retracción y fingir la presencia de invasión vascular y viceversa. La inmunohistoquímica para marcadores endoteliales (CD31, CD34 o D2-40), pueden ayudar en la evaluación de los casos dudosos, pero no se recomienda su uso rutinario en la actualidad (49).

2.2 Epidemiología

El cáncer de próstata es una enfermedad heterogénea con un pronóstico muy variable. Muchos investigadores centran su atención en los marcadores significativos de importancia pronóstica, asimismo la presencia de ILV ha sido validada por múltiples estudios, como un factor predictor de características clínico-patológicas pronósticas adversas como lo son: estadio T avanzado, puntuación Gleason más alto, niveles de PSA preoperatorios más elevados, compromiso extracapsular, márgenes quirúrgicos positivos, compromiso tumoral de las vesículas seminales, compromiso ganglionar metastásico, recidiva bioquímica y muerte por CaP (50 - 54). Sobre la base de la séptima edición del Manual de estadificación del *AJCC/UICC TNM*, el Colegio Americano de Patólogos recomienda informar sistemáticamente la presencia o ausencia de ILV en los especímenes de prostatectomía radical. La hipótesis es que la presencia de ILV

podría indicar micrometástasis como se ve en otros tumores malignos, como lo es el carcinoma urotelial.

La incidencia reportada de la ILV oscila entre el 5 y el 53 %, dependiendo de la serie (55 – 67). Esta amplia diferencia es posible que se deba a la dificultad en su reconocimiento, deficiencia en los criterios histológicos estandarizados, y en las variaciones que hay en cada uno de los estudios.

3. Materiales y Métodos

3.1 Diseño de estudio

Analítico, retrospectivo, transversal.

3.2 Tamaño de la muestra

Se recolectaron datos completos de pacientes llevados a prostatectomía radical retropúbica abierta con linfadenectomía pélvica ampliada, en el Instituto Nacional de Cancerología (INC), durante un periodo de 7 años y medio, entre Enero 2006 y Agosto 2013.

3.3 Métodos

A todos los pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma de próstata a quienes se les realizó prostatectomía radical, se verificó en la historia clínica y en el reporte anatómico-patológico la presencia o ausencia de compromiso linfovascular. Se correlacionó este dato con cada una de las características clínico-patológicas.

3.3.1 Objetivo general

Correlacionar la presencia de invasión linfovascular (ILV) en los especímenes de prostatectomía radical con cada una de las características clínico-patológicas y determinar si esta presencia se asocia con características patológicas adversas.

3.3.2 Objetivos Específicos

- Describir la frecuencia de la presencia de ILV en los especímenes de prostatectomía radical en una institución de IV nivel.

- Establecer la relación entre la presencia de ILV y las siguientes características clínico-patológicas: Edad, grado Gleason, estadio, extensión extracapsular, invasión a las vesículas seminales, niveles de PSA preoperatorios, clasificación de riesgo de D'Amico, márgenes quirúrgicos y compromiso ganglionar metastásico.
- Definir si la presencia de ILV está asociada a características clínico-patológicas adversas.
- Comparar los resultados obtenidos en nuestra institución con los datos disponibles en la literatura mundial.

3.4 Criterios de inclusión

Pacientes con diagnóstico histológico de cáncer de próstata llevados a prostatectomía radical con linfadenectomía pélvica. El espécimen final de la prostatectomía radical y linfadenectomía debe haber sido leído por el grupo de patólogos del INC.

3.5 Criterios de exclusión

Historias clínicas incompletas

Ausencia en el reporte oficial de patología acerca de la presencia o ausencia de ILV.

Resultados de patología pendientes a la fecha del cierre de la toma de datos.

Pacientes con menos de 9 ganglios reportados en la patología.

3.6 Variables recolectadas

- Edad.
- PSA Preoperatorio.
- Invasión linfovascular.
- Gleason patológico.
- Estadio patológico (pT).
- Clasificación de riesgo D'Amico.
- Extensión extraprostática (pT3a).
- Invasión a vesículas seminales (pT3b).
- Márgenes quirúrgicos.

Compromiso metastásico ganglionar.

3.7 Recolección de datos

Se realizó una revisión de las historias clínicas electrónicas teniendo en cuenta la base de datos del Instituto Nacional de Cancerología. Búsqueda de los reportes oficiales del departamento de patología y se registró en una tabla prediseñada de excel.

3.8 Análisis de datos

Una vez tabulados los datos en excel, se utilizó este programa para el análisis estadístico y la elaboración de gráficas

4. Resultados

En total se revisaron 397 historias clínicas, se descartaron inicialmente 44 pacientes por no tener datos completos y por tener menos de 9 ganglios resecados en el espécimen final de la patología, de estos 353 pacientes restantes se excluyeron del estudio 108 pacientes en los cuales no se reportaba en el informe oficial de patología la presencia o ausencia de invasión linfocelular. Finalmente se evaluaron 245 pacientes que cumplían con los criterios de inclusión.

En la tabla 1 recoge las características de los pacientes y los hallazgos patológicos. La edad promedio de los pacientes fue de 63,6 años (rango 46 - 75 años). El promedio de PSA preoperatorio fue de 11,7 ng/ml (rango 2,15 - 84) y el promedio de ganglios resecados fue de 24,4 (rango 9 - 60).

Tabla 1. Características clínicas y patológicas.

Pacientes	n = 245	
	Media (Rango)	
Edad (años)	63.6 (46 - 75)	
PSA (ng/ml)	11.7 (2,15 - 84)	
Ganglios	23,4 (9 - 60)	
	No (%)	
Invasión Linfocelular		
Ausente	213	(87)
Presente	32	(13)
Gleason Patológico		
< o = 6	70	(28,6)
7	163	(66,5)
> o = 8	12	(4,9)
pT		

pT2a	18	(7,3)
pT2b	2	(0,8)
pT2c	112	(45,7)
pT3a	79	(32,3)
pT3b	34	(13,9)
PSA		
< 10	147	(60,5)
10 a 20	63	(25,9)
> 20	33	(13,6)

D` Amico		
Bajo	74	(30,4)
Intermedio	100	(41,2)
Alto	69	(28,4)
Ganglios		
pN0	207	(84,5)
pN1	38	(15,5)
Márgenes		
R0	154	(62,9)
R1	91	(37,1)

Fuente: Realizado por el autor.

El estadio patológico fue pT2a en 18 pacientes, pT2b en 2, pT2c en 112, pT3a en 79 y pT3b en 34 pacientes. Compromiso ganglionar metastásico se encontró en 38 pacientes (15,5%), márgenes quirúrgicos positivos estuvo presente en 91 pacientes (37,1%). Invasión linfovascular se encontró en 32 pacientes (13%).

La mayoría de pacientes tuvieron Gleason 7, n: 163 (66,5%) y fueron riesgo intermedio en la clasificación de D` Amico, n: 100 (41,2%).

La edad no difirió entre los grupos de invasión linfovascular ausente y presente. Tabla 2.

Tabla 2. Edad.

Edad (años)	Invasión Linfocascular	
	Ausente	Presente
Promedio	63,4	64,6
Rango	46 - 75	49 - 74

Fuente: Realizado por el autor.

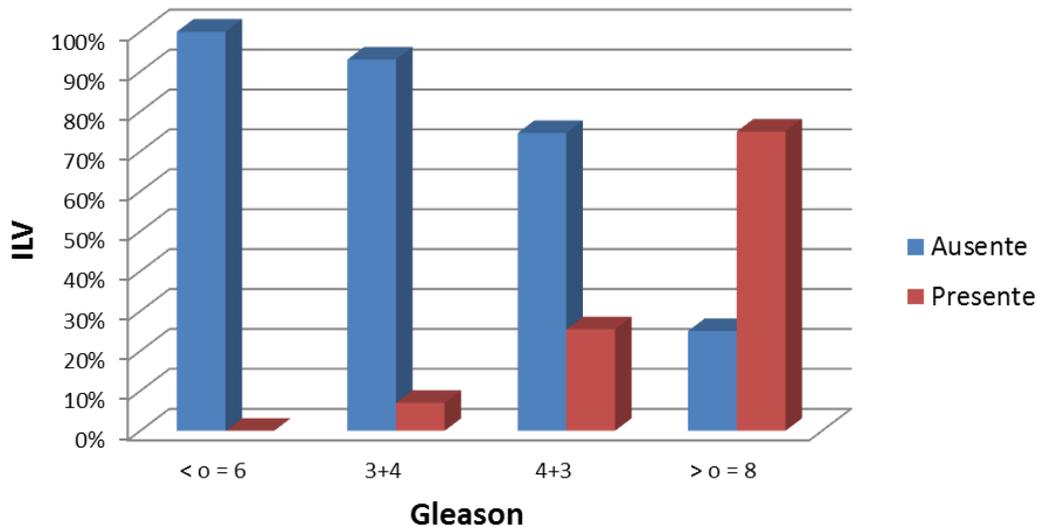
Una asociación importante se observó entre la presencia de ILV y una mayor puntuación de Gleason. Tabla 3, Grafica 1.

Tabla 3. Gleason

Gleason	Invasión Linfocascular		
	Ausente	Presente	Total
< 6	70 (100%)	0 (0%)	70
3+4	93 (93%)	7 (7%)	100
4+3	47 (74,6%)	16 (25,4%)	63
> 8	3 (25%)	9 (75%)	12
Total	213	32	245

Fuente: Realizado por el autor.

Gráfica 1. **Gleason.**



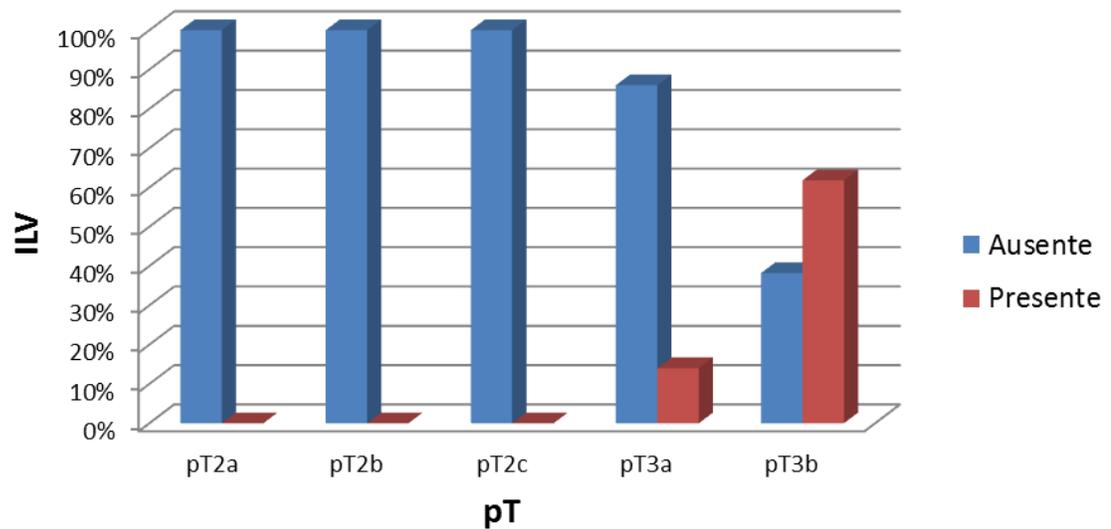
Fuente: Realizado por el autor.

Ningún paciente con pT2 en la patología tenía ILV, en 11 (14%) pacientes con compromiso extracapsular se encontró ILV y en 21 (61,8%) pacientes con infiltración de las vesículas seminales se encontró ILV. Tabla 4, 5 y 6. Grafica 2, 3 y 4.

Tabla 4. Estadio pT.

Invasión Linfovascular			
pT	Ausente	Presente	Total
pT2a	18 (100%)	0	18
pT2b	2 (100%)	0	2
pT2c	112 (100%)	0	112
pT3a	68 (86%)	11 (14%)	79
pT3b	13 (38,2%)	21 (61,8%)	34
Total	213	32	245

Fuente: Realizado por el autor.

Gráfica 2. Estadio.

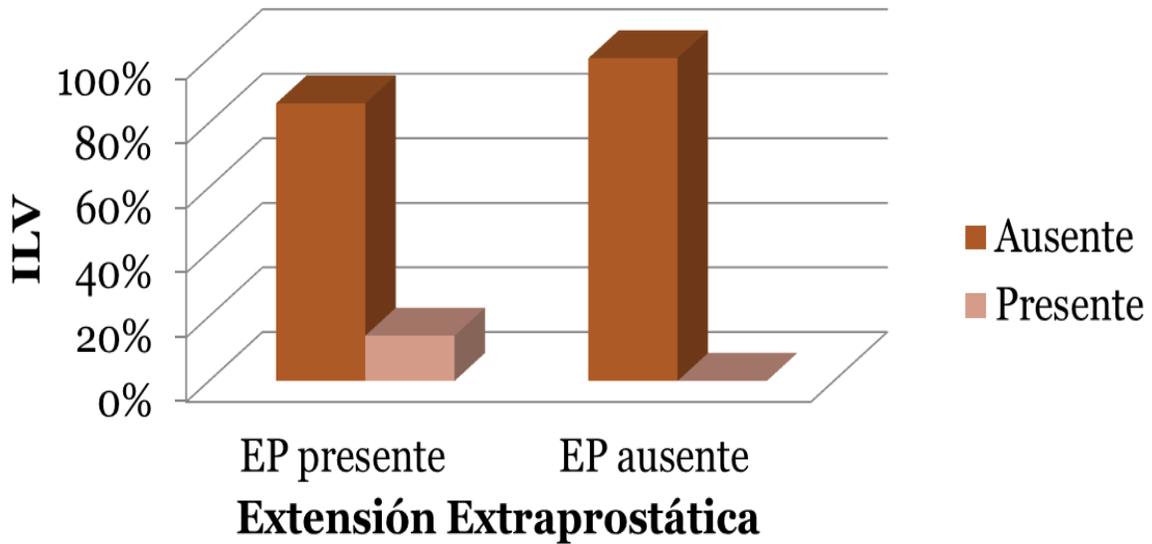
Fuente: Realizado por el autor.

Tabla 5. Extensión Extraprostática.

Invasión Linfocelular Vasculosa			
Extensión EP	Ausente	Presente	Total
Presente	68 (86%)	11 (14%)	79
Ausente	132 (100%)	0 (0%)	132
Total	200	11	211

Fuente: Realizado por el autor.

Gráfica 3. Extensión Extraprostática.

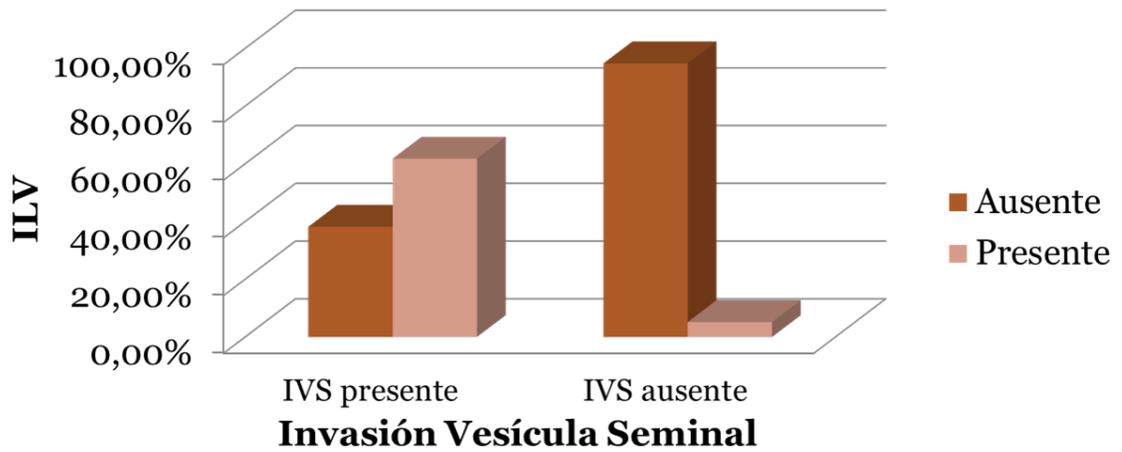


Fuente: Realizado por el autor.

Tabla 6. Invasión vesículas seminales.

Invasión Linfovascular			
Invasión VS	Ausente	Presente	Total
Presente	13 (38,2%)	21 (61,8%)	34
Ausente	200 (94,8%)	11 (5,2%)	211
Total	213	32	245

Fuente: Realizado por el autor.

Gráfica 4. Invasión Vesícula Seminal.

Fuente: Realizado por el autor.

El PSA preoperatoria promedio fue más alto para el grupo con presencia de ILV (18% vs 10,7%). De los pacientes con PSA <10ng/ml, 7,5% tenían ILV, comparado con el grupo de PSA > 20ng/ml fue del 33,3%. Tabla 7 y 8, Grafica 5 y 6.

Tabla 7. PSA Promedio.

Invasión Linfocelular		
PSA (ng/ml)	Ausente	Presente
Promedio	10,7	18
Rango	2,15 - 57,7	3,1 - 84

Fuente: Realizado por el autor.

Gráfica 5. PSA Promedio.

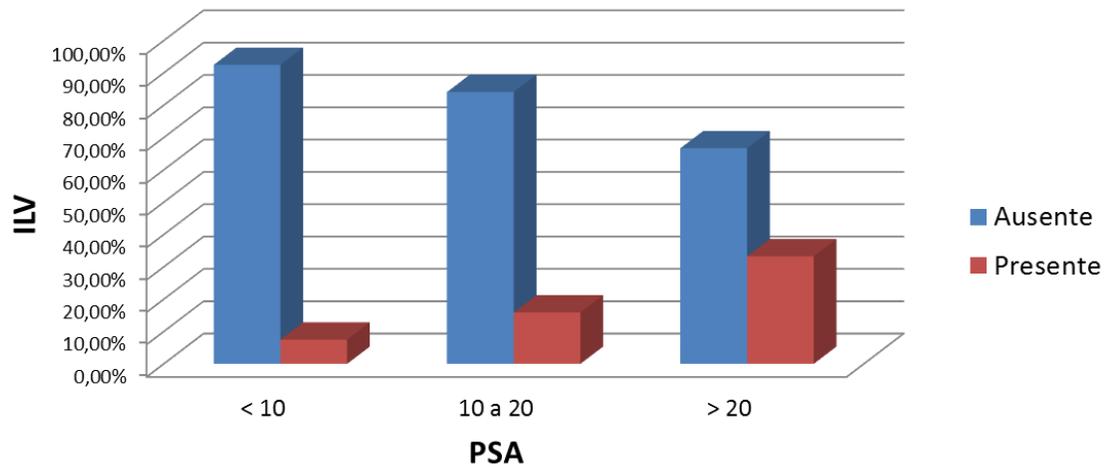


Fuente: Realizado por el autor.

Tabla 8. PSA por grupos.

Invasión Linfovascular			
PSA (ng/ml)	Ausente	Presente	Total
< 10	136 (92,5%)	11 (7,5%)	147
10 a 20	53 (84,1%)	10 (15,9%)	63
> 20	22 (66,7%)	11 (33,3%)	33
Sin dato	2	0	2
Total	213	32	245

Fuente: Realizado por el autor.

Gráfica 6. PSA

Fuente: Realizado por el autor.

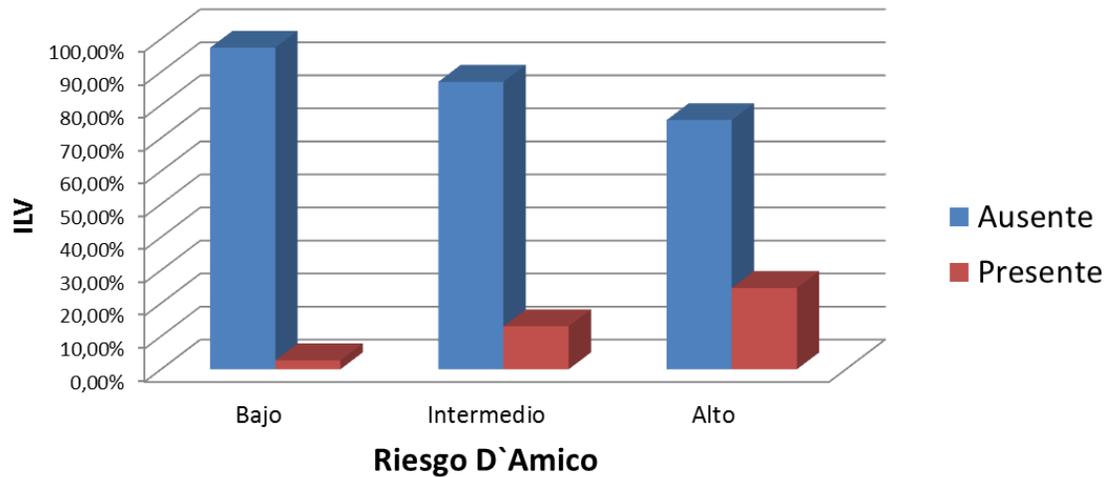
Solo el 2,7% de los pacientes clasificados como bajo riesgo en la clasificación de D`Amico tenían ILV, comparado con los clasificados como alto riesgo en los cuales se encontró ILV en el 24,6% de los pacientes. Tabla 9, Grafica 7

Tabla 9. Clasificación de riesgo D`Amico

Invasión Linfocascular			
D`Amico	Ausente	Presente	Total
Bajo	72 (97,3%)	2 (2,7%)	74
Intermedio	87 (87%)	13 (13%)	100
Alto	52 (75,4%)	17 (24,6%)	69
Sin Dato	2	0	2
Total	213	32	245

Fuente: Realizado por el autor.

Gráfica 7. Riesgo D'Amico.



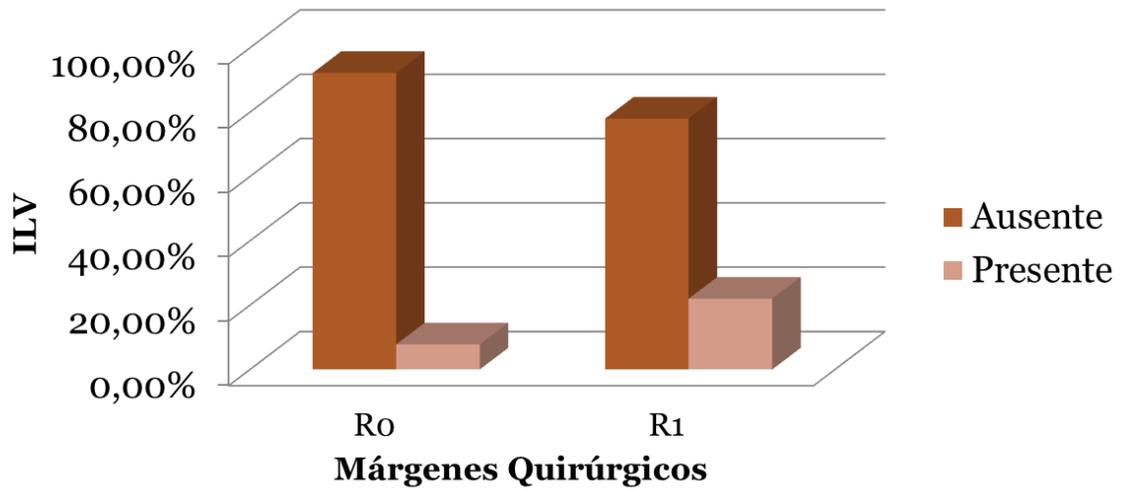
Fuente: Realizado por el autor.

El 7,8% de los pacientes con márgenes quirúrgicos negativos tenían ILV, comparado con los pacientes con márgenes positivos en los cuales se encontró ILV en el 22%. Tabla 10, Grafica 8.

Tabla 10. Márgenes quirúrgicos.

Invasión Linfocelular			
Márgenes Qx	Ausente	Presente	Total
R0	142 (92,2%)	12 (7,8%)	154
R1	71 (78%)	20 (22%)	91
Total	213	32	245

Fuente: Realizado por el autor.

Gráfica 8. Márgenes Quirúrgicos.

Fuente: Realizado por el autor.

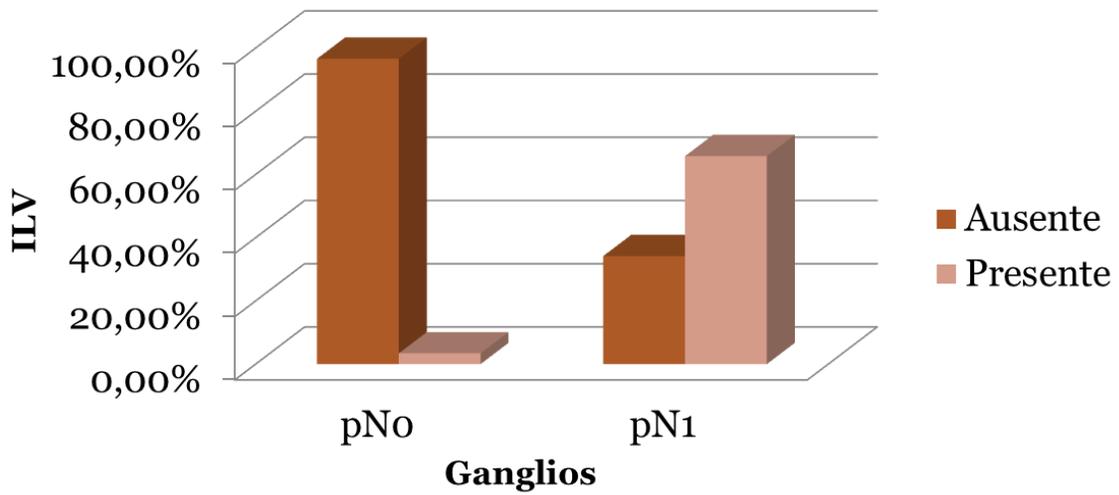
El 65,8% de los pacientes con compromiso ganglionar metastásico tenían ILV, comparado con los pacientes sin compromiso ganglionar en los cuales se encontró ILV solo en 3,4% de los casos. Tabla 11, Grafica 9.

Tabla 11. Compromiso ganglionar metastásico.

Invasión Linfovascular			
Ganglios	Ausente	Presente	Total
pN0	200 (96,6%)	7 (3,4%)	207
pN1	13 (34,2%)	25 (65,8%)	38
Total	213	32	245

Fuente: Realizado por el autor.

Gráfica 9. Ganglios.



Fuente: Realizado por el autor.

5. Discusión

El espécimen final de la patología ha asumido un rol importante en la evaluación de los adenocarcinomas de próstata durante los últimos años. Datos postoperatorios del estudio patológico de la prostatectomía radical, tales como la diferenciación celular, el volumen, el estadio patológico, los márgenes quirúrgicos, y el estado de los ganglios linfáticos, dan una información importante en cuanto a la predicción del resultado del tratamiento. La evidencia sugiere que la presencia de ILV en cáncer de próstata es indicativa de pronóstico desfavorable (68).

Los hallazgos en esta cohorte de cáncer de próstata clínicamente localizado indican que la ILV tiene una correlación positiva con una puntuación de Gleason más alta, con extensión extraprostática, PSA preoperatorio más elevado, invasión de las vesículas seminales, márgenes quirúrgicos positivos y estadio patológico más avanzado, además de compromiso ganglionar metastásico, hallazgos encontrados en otros estudios (49, 54, 65, 70). Todos los pacientes con ILV tenían Gleason 7 o mayor y estadio patológico pT3a o pT3b, con un 61,8% de invasión a la vesícula seminal. Veintidós por ciento revelan márgenes quirúrgicos positivos, menor que la reportada por Baydar et al, en la cual se reporta 73% (69). Del mismo modo, Loeb et al, reportaron una asociación significativa entre la ILV y el grado del tumor, estadio y volumen tumoral y los ganglios linfáticos metastásicos (70), su incidencia de ILV es baja (7%) comparada con la encontrada en este estudio (13%), pero esta a su vez es inferior a la reportada por Ferrari et al, Cheng et al y Bahnson et al que fue 18%, 21% y 38% respectivamente (49, 50, 55). Estas discrepancias en la incidencia, pueden ser atribuibles a diversos factores, incluyendo la manipulación de la patología, las diferencias que hay entre las poblaciones de pacientes, la variabilidad inter-observador y la falta de definiciones uniformes en cuanto a la ILV. La ILV fue definida en el presente estudio como la presencia de células tumorales dentro de los espacios revestidos por endotelio sin paredes musculares subyacentes. Sin embargo,

determinar el verdadero valor pronóstico de la ILV y los criterios histológicos estandarizados sin esenciales.

La infiltración de las estructuras vasculares y/o linfáticas por células tumorales es un paso importante en la difusión del tumor, es por estas vías por las cuales acceden a órganos distantes. La entrada inicial de las células neoplásicas en la circulación se produce a través de la red microvascular que incluye los vasos linfáticos y/o sanguíneos.

La fuerte asociación de ILV con metástasis ganglionares y recaída bioquímica después del tratamiento local con intención curativa, sugiere que la ILV juega un papel en el proceso de la metástasis (68).

En el consenso de 1999 el Colegio Americano de Patólogos consideró la ILV como un factor pronóstico en la categoría 3, lo que significa que no hay pruebas suficientes para apoyar a su valor pronóstico (71). Actualmente, se considera la evaluación de la ILV importante, a la vez reconociendo que aún no ha sido validado y que no es usado regularmente en el manejo de los pacientes.

Varias limitaciones de este estudio deben ser reconocidas. No se cuantificó el grado ILV ni la localización de los focos de ILV, en otras investigaciones se ha encontrado resultados adversos dependiendo del número de focos (49, 59). Adicionalmente, sobre la base de los dos estudios anteriores en los cuales los especímenes quirúrgicos fueron evaluados por un mismo uro-patólogo, en este estudio fue un grupo de patólogos, que oscila entre 3 y 4 especialistas. Además, no se llevó a cabo la tinción de inmunohistoquímica para los marcadores endoteliales (por ejemplo, CD31) por la recomendación de no uso rutinario para la evaluación de la ILV. Tampoco se realizó tinción de inmunohistoquímica para identificar los vasos, debido a la heterogeneidad en la expresión de marcadores inmunohistoquímicos por las diferentes estructuras capilares, esto hace que sea poco práctico para el uso clínico rutinario (72, 73). Otra deficiencia del estudio incluye el no abordar el impacto diferencial de la invasión vascular vs linfática en los resultados. En la mayoría de los casos, sólo estructuras capilares son reconocibles, por lo que se hace muy difícil distinguir los vasos linfáticos de los vasos sanguíneos.

Este estudio fue realizado en una institución de cuarto nivel, referencia nacional para el manejo del cáncer, con una base de datos desde el 2006, con un número importante de pacientes, datos que hacen que los resultados puedan ser aplicables al resto de la población general con cáncer de próstata. A pesar de las limitaciones se encontró que la ILV es un predictor de características clínico-patológicas adversas, razón por la cual considero debe ser incluida de manera rutinaria en la evaluación y presentación de informes de todos los especímenes quirúrgicos del cáncer de próstata.

La ILV estuvo presente en el 13% de los especímenes quirúrgicos de la prostatectomía radical con cáncer de próstata clínicamente localizado. La inclusión de ILV solo mejora la precisión predictiva de las variables clínico-patológicas adversas, asociándose a una enfermedad agresiva, se necesita un estudio de seguimiento para corroborar los resultados obtenidos en este estudio y determinar así su verdadera utilidad pronóstica.

6. Conclusiones y recomendaciones

6.1 Conclusiones

La presencia de invasión linfovascular se asocia con una enfermedad más agresiva, correlacionándose con las siguientes características clínico-patológicas adversas: PSA preoperatorio más elevado, riesgo D'Amico más alto, puntuación Gleason más alto, infiltración de vesículas seminales, compromiso extracapsular, márgenes quirúrgicos positivos y compromiso ganglionar metastásico.

En el presente estudio los resultados fueron similares a los hallados en otros estudios.

No hay criterios uniformes actuales que determinen la presencia o ausencia de invasión linfovascular, la realización de marcadores inmunohistoquímicos endoteliales (CD31, CD34 o D2-40), podrían ayudar en la evaluación de los casos dudosos.

La infiltración de las estructuras vasculares y/o linfáticas por células tumorales es un paso importante en la difusión del tumor, es por estas vías por las cuales acceden a órganos distantes.

Se requiere un estudio de seguimiento para evaluar la verdadera utilidad pronóstica de la invasión linfovascular.

6.2 Recomendaciones

El informe de la presencia o ausencia de invasión linfovascular debería ser reportada en todas los especímenes de la prostatectomía radical.

La presencia de invasión linfovascular podría eventualmente incluirse como parte integral del sistema de estadificación del AJCC TNM para el cáncer de próstata.

Bibliografía

(1) Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2008. CA Cancer J Clin 2008 Mar-Apr;58(2):71-96.

(2) Boyle P, Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe 2004. Ann Oncol 2005 Mar;16 (3):481-8.

(3) Siegel R, Naishadham D y Jemal A. Cancer Statistics, 2012. CA Cancer J Clin 2012; 62: 10 – 29

(4) Kamphuis G, Sodha H y M de Reijke T. Adjuvant Radiation Therapy Following Radical Prostatectomy for Pathologic T3 or Margin-positive Prostate Cancer: Are the EAU Guidelines Correct?. Eur Urol Suppl 2011; 10: e44 – e48

(5) Bahnson, R. R., Dresner, S. M., Gooding, W. and Becich, M. J.:Incidence and prognostic significance of lymphatic and vascular invasion in radical prostatectomy specimens. Prostate, **15**: 149, 1989

(6) Herman, C. M., Wilcox, G. E., Kattan, M. W., Scardino, P. T. and Wheeler, T. M.: Lymphovascular invasion as a predictor of disease progression in prostate cancer. Am J Surg Pathol, **24**: 859, 2000

(7) Babaian, R. J., Troncoso, P., Bhadkamkar, V. A. and Johnston, D. A.: Analysis of clinicopathologic factors predicting outcome after radical prostatectomy. Cancer, **91**: 1414, 2001

- (8) Ito, K., Nakashima, J., Mukai, M., Asakura, H., Ohigashi, T., Saito, S. et al: Prognostic implication of microvascular invasion in biochemical failure in patients treated with radical prostatectomy. *Urol Int*, **70**: 297, 2003
- (9) Ferrari, M. K., McNeal, J. E., Malhotra, S. M. and Brooks, J. D.: Vascular invasion predicts recurrence after radical prostatectomy: stratification of risk based on pathologic variables. *Urology*, **64**: 749, 2004
- (10) Shariat, S. F., Khoddami, S. M., Saboorian, H., Koeneman, K. S., Sagalowsky, A. I., Cadeddu, J. A. et al: Lymphovascular invasion is a pathological feature of biologically aggressive disease in patients treated with radical prostatectomy. *J Urol*, **171**:1122, 2004
- (11) Jemal A, Murria T, Ward E et al. Cancer statistics 2005. *CA Cancer J Clin*. 55:10-30.
- (12) Rodriguez J. Grupo Vigilancia Epidemiológica del Cáncer, INC. [Minproteccionsocial.gov.co / salud/ 2008Globocan 2008](http://Minproteccionsocial.gov.co/salud/2008Globocan2008) (2008 CENDEX)
- (13) H. Ballentine Carter, Peter C. Albertsen, Michael J. Barry, Ruth Etzioni, Stephen J. Freedland, Kirsten Lynn Greene, Lars Holmberg, Philip Kantoff, Badrinath R. Konety, Mohammad Hassan Murad, David F. Penson and Anthony L. Zietman, Early Detection of Prostate Cancer: American Urological Association (AUA), <http://www.auanet.org/education/guidelines/prostate-cancer-detection>
- (14) Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla M y col. EUA Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Treatment of Clinically Localised Disease. *Eur Urol* 2011; 59: 61-71
- (15) Carvalhl GF, Smith DS, Mager DE y col. Digital rectal examination for detecting prostate cancer at prostate specific antigen levels of 4 ng/ml or less. *J Urol* 1999; 161: 835 - 9
- (16) Loeb S, Catalona WJ. What is the role of digital rectal examination in men undergoing serial screening of serum PSA levels? *Nat Clin Pract Urol* 2009; 6: 68 – 9

- (17) Eichler K, Hempel S, Wilby J y col. Diagnosis value of systematic biopsy methods in the investigations of prostate cancer: a systematic review. *J Urol* 2006; 175: 1605 – 12
- (18) Edge SB, Carducci MA, Compton CC. *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed. New York, NY: Springer; 2010
- (19) Heidenreich A, Bolla M, Joniau S y col. Guía clínica sobre el cáncer de próstata. *European Urology Association* 2010; 1 – 198
- (20) Gleason DF, Mellinger GT. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. *J Urol* 1974; 111(1): 58-64
- (21) Amin M, Boccon-Gibod L, Egevad L y col. Prognostic and predictive factors and reporting of prostate carcinoma in prostate needle biopsy specimens. *Scand J Urol Nephrol* 2005; (Suppl); 216: 20-33
- (22) Harnden P, Shelley MD, Coles B y col. Should the Gleason grading system for prostate cancer be modified to account for high-grade tertiary components? A systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncology* 2007; 8(5): 411-9
- (23) D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB y col. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998; 280(11): 969-74
- (24) *Campbell's Urology*, 10th Edition Patrick C. Walsh, Louis R. Kavoussi, Andrew C. Novick, Alan W. Partin, Craig A. Peters. 2012
- (25) Heidenreich A, Bolla M, Joniau S y col. Guía clínica sobre el cáncer de próstata. *European Urology Association* 2010; 1 - 198
- (26) Gleason DF, Mellinger GT. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. *J Urol* 1974; 111(1): 58-64
- (27) Klotz L. Active surveillance for prostate cancer: for whom? *J Clin Oncol* 2005;23:8165-8169.

- (28) Bill-Axelson A, Holmberg L, Ruutu M y col. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2011; 364(18): 1708 – 17
- (29) Johansson JE, Adami HO, Andersson SO y col. Natural history of localized prostatic cancer. A population-based study in 223 untreated patients. *Lancet* 1989; 1(8642): 799-803
- (30) Adolfsson J, Tribukait B, Levitt S. The 20-yr outcome in patients with well or moderately differentiated clinically localized prostate cancer diagnosed in the pre-PSA era: the prognostic value of tumour ploidy and comorbidity. *Eur Urol* 2007; 52(4): 1028-35
- (31) Wilt T, Brawer M, Jones K y col. Radical Prostatectomy versus Observation for localized Prostate Cancer (PIVOT). *N Engl J Med* 2012; 367(3): 203 – 13
- (32) Bill-Axelson A, Holmberg L, Ruutu M, et al. Scandinavian Prostate Cancer Group study no. 4: radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Eng J Med* 2005;352:1977-1984.
- (33) Walsh PC. The discovery of the cavernous nerves and development of nerve sparing radical retropubic prostatectomy. *J Urol* 2007;177:1632-1635.
- (34) Heidenreich A, Ohlmann CH, Polyakov S. Anatomical extent of pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy. *Eur Urol* 2007;52:29-37.
- (35) Joniau S, Hsu C-Y, Lerut E, et al. A pretreatment table for the prediction of final histopathology after radical prostatectomy in clinical unilateral T3a prostate cancer. *Eur Urol* 2007;51:388- 396.
- (36). Ward JF, Slezak JM, Blute ML, Bergstralh EJ, Zincke H. Radical prostatectomy for clinically advanced (cT3) prostate cancer since the advent of prostate-specific antigen testing: 15- year outcome. *BJU Int* 2005;95:751-756.
- (37) Kumar S, Shelley M, Harrison C, Coles B, Wilt TJ, Mason MD. Neo-adjuvant and adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;CD006019.

(38) Kupelian P, Kuban D, Thames H, et al. Improved biochemical relapse-free survival with increased external radiation doses in patients with localized prostate cancer: the combined experience of nine institutions in patients treated in 1994 and 1995. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:415-419.

(39) Zelefsky MJ, Leibel SA, Gaudin PB, et al. Dose escalation with three-dimensional conformal radiation therapy affects the outcome in prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;41: 491-500.

(40) Pollack A, Zagars GK, Smith LG, et al. Preliminary results of a randomized radiotherapy dose-escalation study comparing 70 Gy with 78 Gy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:3904 - 3911.

(41) Bolla M, Collette L, Blank L, et al. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial. *Lancet* 2002;360:103-106.

(42). Bolla M, Gonzalez D, Warde P, et al. Improved survival in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy and goserelin. *N Engl J Med* 1997;337:295-300

(43) Ash D, Flynn A, Batterman J, de Reijke T, Lavagnini P, Blank L, ESTRA/EAU Urological Brachytherapy Group, EORTC Radiotherapy Group. ESTRO/EAU/EORTC recommendations on permanent seed implantation for localized prostate cancer. *Radiother Oncol* 2000;57:315-321.

(44) Machtens S, Baumann R, Hagemann J, et al. Long-term results of interstitial brachytherapy (LDR-brachytherapy) in the treatment of patients with prostate cancer. *World J Urol* 2006;24:289-295.

(45) Fan L, Mac MT, Frishberg DP, et al. Interobserver and intraobserver variability in evaluating vascular invasion in hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010;25:1556–1561.

- (46) Harris EI, Lewin DN, Wang HL, et al. Lymphovascular invasion in colorectal cancer: an interobserver variability study. *Am J Surg Pathol*. 2008;32:1816–1821.
- (47) Kruslin B, Tomas D, Rogatsch H, et al. Periacinar retraction clefting in the prostatic needle core biopsies: an important diagnostic criterion or a simple artifact? *Virchows Arch*. 2003;443:524–527.
- (48) Ulamec M, Tomas D, Ensinger C, et al. Periacinar retraction clefting in proliferative prostatic atrophy and prostatic adenocarcinoma. *J Clin Pathol*. 2007;60:1098–1101.
- (49) Ferrari MK, McNeal JE: Vascular invasion predicts recurrence after radical prostatectomy: stratification of risk based on pathologic variables. *Urology*, 2004 Oct;64(4):749-53.
- (50) Cheng L, Jones TD, Lin H, et al. Lymphovascular invasion is an independent prognostic factor in prostatic adenocarcinoma. *J Urol*. 2005;174:2181–2185.
- (51) May M, Kaufmann O, Hammermann F, et al. Prognostic impact of lymphovascular invasion in radical prostatectomy specimens. *BJU Int*. 2007;99:539–544.
- (52) Baydar DE, Baseskioglu B, Ozen H, et al. Prognostic significance of lymphovascular invasion in clinically localized prostate cancer after radical prostatectomy. *ScientificWorldJournal*. 2008;8:303–312.
- (53) Salomao DR, Graham SD, Bostwick DG. Microvascular invasion in prostate cancer correlates with pathologic stage. *Arch Pathol Lab Med*. 1995;119:1050–1054.
- (54) Shariat SF, Khoddami SM, Saboorian H, et al. Lymphovascular invasion is a pathological feature of biologically aggressive disease in patients treated with radical prostatectomy. *J Urol*. 2004;171: 1122–1127.
- (55) Bahnson, R.R., Dresner, S.M., Gooding, W., and Becich, M.J. (1989) Incidence and prognostic significance of lymphatic and vascular invasion in radical prostatectomy specimens. *Prostate* 15, 149–155.

- (56) Salomao, D.R., Graham, S.D., and Bostwick, D.G. (1995) Microvascular invasion in prostate cancer correlate with pathologic stage. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 119, 1050–1054.
- (57) McNeal, J.E. and Yemoto, C.E. (1996) Significance of demonstrable vascular space invasion for the progression of prostatic adenocarcinoma. *Am. J. Surg. Pathol.* 20, 1351–1360.
- (58) Van den Ouden, D., Hop, W.C., Kranse, R., and Schroder, F.H. (1997) Tumour control according to pathological variables in patients treated by radical prostatectomy for clinically localized carcinoma of the prostate. *Br. J. Urol.* 79, 203–211.
- (59) Herman, C.M., Wilcox, G.E., Kattan, M.W., Scardino, P.T., and Wheeler, T.M. (2000) Lymphovascular invasion as a predictor of disease progression in prostate cancer. *Am. J. Surg. Pathol.* 24, 859–863.
- (60) Epstein, J.I., Partin, A.W., Potter, S.R., and Walsh, P.C. (2000) Adenocarcinoma of the prostate invading the seminal vesicle: prognostic stratification based on pathologic parameters. *Urology* 56, 283–288.
- (61) De la Taille, A., Rubin, M.A., Buttyan, R., et al. (2000) Is microvascular invasion on radical prostatectomy specimens a useful predictor of PSA recurrence for prostate cancer patients? *Eur. Urol.* 38, 79–84.
- (62) Babaian, R.J., Troncoso, P., Bhadkamkar, V.A., and Johnston, D.A. (2001) Analysis of clinicopathologic factors predicting outcome after radical prostatectomy. *Cancer* 91, 1414–1422.
- (63) Ito, K., Nakashima, J., Mukai, (2003) Prognostic implication of microvascular invasion in biochemical failure in patients treated with radical prostatectomy. *Urol. Int.* 70, 297.
- (64) Shariat, S.F., Khoddami, S.M., Saboorian, H., et al. (2004) Lymphovascular invasion is a pathological feature of biologically aggressive disease in patients treated with radical prostatectomy. *J. Urol.* 171, 1122–1127.

(65) Cheng, L., Jones, T.D., Lin, H., et al. (2005) Lymphovascular invasion is an independent prognostic factor in prostatic adenocarcinoma. *J. Urol.* 174, 2181–2185.

(66) Loeb, S., Roehl, K.A., Yu, X., et al. (2006) Lymphovascular invasion in radical prostatectomy specimens: prediction of adverse pathologic features and biochemical progression. *Urology* 68, 99–103.

(67) May, M., Kaufmann, O., Hammermann, F., Loy, V., and Siegsmund, M. (2007) Prognostic impact of lymphovascular invasion in radical prostatectomy specimens. *BJU Int.* 99, 539–544

(68) Yee DS et al. (2011) Prognostic significance of lymphovascular invasion in radical prostatectomy specimens. *BJU Int.* Aug; 108(4):502-7

(69) Baydar DE et al, (2008) Prognostic significance of lymphovascular invasion in clinically localized prostate cancer after radical prostatectomy. *ScientificWorldJournal* Mar 17;8:303-12.

(70) Loeb, S., Roehl, K.A., Yu, X., et al. (2006) Lymphovascular invasion in radical prostatectomy specimens: prediction of adverse pathologic features and biochemical progression. *Urology* 68, 99–103.

(71) Bostwick DG, Grignon DJ, Hammon ME *et al.* (1999) Prognostic factors in prostate cancer. College of American Pathologists Consensus Statement. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124: 995–1000

(72) Miyata Y, Kanda S, Ohba K *et al.* (2006) Tumor lymphangiogenesis in transitional cell carcinoma of the upper urinary tract: association with clinicopathological features and prognosis. *J Urol*; 176: 348–5329

(73) Straume O, Jackson DG, Akslen LA. (2003) Independent prognostic impact of lymphatic vessel density and presence of low-grade lymphangiogenesis in cutaneous melanoma. *Clin Cancer Res*; 9: 250–6