

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

# ROL DE LA LINFADENECTOMÍA PÉLVICA EN LA SOBREVIDA DE PACIENTES CON CÁNCER DE PRÓSTATA EN EL TIEMPO DE LA PROSTATECTOMÍA RADICAL Y AL RESCATE: LA EVIDENCIA HASTA AHORA

## THE ROLE OF PELVIC LYMPHADENECTOMY IN PROSTATE CANCER PATIENTS SURVIVAL IN TIMES OF RADICAL PROSTATECTOMY AND TO THE RESCUE: THE EVIDENCE SO FAR

Dr. Luis Gómez Garcés<sup>1</sup>, Dr. Marcelo Kerkebe<sup>2</sup>, Sr. Sebastián Muñoz<sup>3</sup>

*Universidad de Chile, Hospital San Borja Arriarán, Clínica Las Condes. Docente Universidad de Chile, Escuela de Medicina, Universidad de Chile.*

### RESUMEN

La presencia de compromiso ganglionar representa un mayor riesgo de progresión de la enfermedad, recurrencia y muerte en el paciente con cáncer de próstata. La linfadenectomía es integrada en las más importantes guías clínicas; sin embargo, aún no queda claro el beneficio oncológico en la supervivencia en esta patología.

**OBJETIVO:** Revisión de la evidencia disponible hasta la fecha que evalúe los resultados oncológicos en términos de supervivencia en pacientes con cáncer de próstata sometidos a linfadenectomía tras cirugía con intención curativa o de rescate.

**MATERIALES Y METODOS:** Búsqueda a través del motor de PUBMED, Google Académico y biblioteca Cochrane. Las palabras claves utilizadas fueron “cáncer de próstata”, “linfadenectomía”, “disección nodal linfática pélvica”, “supervivencia” y “rescate”.

**DISCUSIÓN:** La cantidad de ganglios positivos, el total resecado y la densidad de estos afectaría en la supervivencia, sugiriendo un posible rol curativo. La linfadenectomía durante la prostatectomía radical ha mostrado en algunos estudios tener menor riesgo de muerte específica por cáncer y que la progresión clínica es menor. La linfadenectomía de rescate presenta resultados variables, haciendo necesario identificar al paciente idóneo para el procedimiento, destacándose por algunos estudios a aquellos con: respuesta bioquímica completa temprana, tiempo a la recidiva bioquímica <24 meses y ausencia de invasión ganglionar tras prostatectomía.

**CONCLUSIÓN:** Pese a los resultados, la evidencia no es categórica debido al rendimiento obtenido por estudios retrospectivos, tamaño muestral reducido, ausencia de grupo control, heterogeneidad entre los pacientes y sus características tumorales, y tiempo de seguimiento reducido.

**PALABRAS CLAVE:** cáncer prostático, linfadenectomía, prostatectomía radical, recurrencia bioquímica.

## ABSTRACT

The presence of lymph node involvement represents a greater risk of disease progression, recurrence and death in patients with prostate cancer. Lymphadenectomy is integrated into the most important clinical guidelines; however, the oncological benefit in survival in this pathology remains unclear.

**OBJECTIVE:** Review of the evidence available to date that evaluates oncological outcomes in terms of survival in patients with prostate cancer who underwent lymphadenectomy after surgery with curative or salvage intent.

**MATERIALS AND METHODS:** Search through the PUBMED engine, Google Scholar and the Cochrane library. The key words used were “prostate cancer”, “lymphadenectomy”, “pelvic lymph node dissection”, “survival” and “rescue”.

**DISCUSSION:** The number of positive lymph nodes, the total resected and the density of these would affect survival, suggesting a possible curative role. Lymphadenectomy during radical prostatectomy has been shown in some studies to have a lower risk of cancer-specific death and a lower clinical progression. Salvage lymphadenectomy presents variable results, making it necessary to identify the ideal patient for the procedure, highlighting by some studies those with: early complete biochemical response, time to biochemical recurrence <24 months, and absence of lymph node invasion after prostatectomy.

**CONCLUSION:** Despite the results, the evidence is not categorical due to the performance obtained by retrospective studies, small sample size, absence of a control group, heterogeneity between patients and their tumor characteristics, and reduced follow-up time.

**KEYWORDS:** Prostate cancer, lymph node dissection, radical prostatectomy, biochemical recurrence.

## INTRODUCCIÓN

La linfadenectomía (LDN) en cáncer de Próstata (CaP) es tan antigua como la prostatectomía radical (PR) siendo descrita ya en los años 70[1]. En los años 80 ésta era considerada un procedimiento de etapificación previo a la PR provocando que se descartasen aquellos pacientes con linfonodos (LN) positivos para la cirugía[2]. Ya en aquel entonces la LDN era considerada el estándar de oro para la identificación de metástasis a nivel ganglionar.

La presencia de compromiso ganglionar representa mayor riesgo de progresión de la enfermedad y muerte en el paciente[3], asociándose a un elevado riesgo de recurrencia de la enfermedad estimada en un 33% en un periodo de 5 años y de 56% en 10 años, con múltiples patrones de presentación[4]. Se aprecia que al momento de la PR la invasión linfonodal estaría entre un 3 a 24%, siendo la LDN el procedimiento más preciso para su detección superando a técnicas imagenológicas como el escáner y la resonancia nuclear magnética[5].

Ya establecida como un pilar en la correcta etapificación en

pacientes con CaP, la LDN es integrada en las más importantes guías clínicas para pacientes con riesgo intermedio o alto, con algunas variaciones entre cada una. Es así como la National Comprehensive Cancer Network recomienda realizar LDN en pacientes con compromiso nodal calculado de 2% logrando evitar con este límite entre 22 a 47% de LDN a riesgo de no detectar entre 3 a 12% de LN positivos[6]. Por su parte, la American Urological Association aconsejan su práctica en aquellos CaP de riesgo intermedio (con características desfavorables) y alto[7]. Finalmente, las guías Europeas recomiendan realizar la LDN con un riesgo sobre el 5%[8]. Considerando lo anterior, y que además la LDN extendida (LDNe) es preferida sobre el templado limitado, aún no queda claro el beneficio oncológico debido a la falta de estudios de mayor calidad, sobretudo en la supervivencia en relación a CaP[9]. Por otro lado, en 2008 se muestran los primeros resultados de la LDN en pacientes sometidos a PR previamente y con LN positivos a través de la tomografía por emisión de positrones (PET) colina, concluyendo que la LDN de rescate tiene algún beneficio[10]. No es sino hasta 2011, basándose en el

estudio anterior y en el hecho de que cerca del 40% de los pacientes sometidos a terapia primaria tuvieron recurrencia bioquímica (RBQ) de los cuales 17% fallecían, que la LDN de rescate (LDNr) alcanza mayor importancia; demostrando que pacientes con ciertos criterios podían lograr cierta respuesta bioquímica y control en la progresión clínica; no obstante, faltaba definir la población ideal a la cual dirigir este procedimiento[11].

El presente reporte tiene como objetivo analizar los beneficios oncológicos, en especial lo relacionado a la sobrevida, de la LDN al momento de la PR como en la modalidad de rescate.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda en la literatura a través del motor de PUBMED, Google Académico y biblioteca Cochrane describiendo LDN. Las palabras claves utilizadas fueron “cáncer de próstata”, “linfadenectomía”, “dissección nodal linfática pélvica”, “sobrevida” y “rescate”. Se consideraron revisiones sistemáticas, estudios retrospectivos o prospectivos y guías clínicas. El lenguaje se restringió al español e inglés.

### LINFADENECTOMÍA O NO LINFADENECTOMÍA

Estudios tempranos compararon en pacientes con bajo riesgo los resultados entre realizar LDN o no. Fergany, en cerca de 500 pacientes sometidos o no a LDN sin terapia adyuvante posterior encontró, en un seguimiento de 38 meses, mayor tasa de RBQ para el grupo de LDN y una sobrevida libre de RBQ (SRBQ) a 4 años no significativa en ambos grupos[12]. Por su parte, Bhatta-Dhar revisó los casos de 322 pacientes con similares condiciones, que no recibieron terapia neoadyuvante/adyuvante, sometidos o no a LDN. Con una media de seguimiento de 60 meses, la RBQ ocurrió en ambos grupos en forma similar, obteniéndose una SRBQ de 86% para LDN y 88% para no LDN que no resultó significativo[13]. Weight, en un estudio con un seguimiento mayor, 89 meses, estima que a 10 años la SRBQ fue 83% y 87% para LDN y no LDN respectivamente, que tampoco fue significativo[14].

Daimon, en un estudio más actual, revisando pacientes sometidos PR con y sin LDN limitada o estándar (ILDN) en forma laparoscópica en pacientes con riesgo bajo señaló que la SRBQ a 5 y 7 años para LDN fue de 90.1% y 88.3% a 69.4 meses de seguimiento; sin embargo esto no resultó ser significativo frente al 82.4% a 5 y 7 años de los no sometidos a LDN[15]. Mitsuzuka obtiene similares conclusiones en su grupo de estudio a 222 pacientes de CaP con bajo riesgo en RBQ, sobrevida libre de metástasis y sobrevida específica de cáncer; sin embargo, el seguimiento del grupo sometido a LDN fue distinto al no LDN (60 versus 26 meses, respectivamente)[16]. Con estos antecedentes, se desestima el uso de LDN en pacientes con riesgo bajo, por lo que casi la totalidad de los futuros estudios integrarán pacientes con riesgo intermedio y alto.

### LINFADENECTOMÍA ESTÁNDAR/LIMITADA VERSUS EXTENDIDA

Dentro de los estudios más tempranos, Heidenreich afirma que la LDNe es la técnica a preferir en vez de la estándar al extraer mayor cantidad de LN comprometidos[17]. El equipo de Allaf evaluó 4000 pacientes operados con PR + LDN en la experiencia de dos distintos cirujanos, uno realizando ILDN y el otro LDNe. Se encontró que la LDNe extrajo mayor cantidad de LN (11.6 versus 8.9) y que además detectaba más LN positivos (3.2% vs 1.1%,  $p < 0.0001$ ); pero además destacó que existía una tendencia a mejorar la SRBQ en el grupo LDNe aunque no fuese significativa[18]. No obstante, se describe que la tasa de RBQ es de 23% en la ILDN y 8% en la LDNe[19].

Briganti y colaboradores en 2009, tras examinar los datos de 700 pacientes con CaP N1 M0 sometidos a RP + LDNe en uno de los lapsos de seguimiento más prolongados (15 años) destaca la importancia del número de LN comprometidos, el total resecado y la densidad de estos en la sobrevida específica por cáncer (SEC). Si bien en este estudio no es posible evidenciar el impacto de la LND, este sugiere un posible rol curativo de la técnica en pacientes seleccionados[20]. Serían posiblemente los pacientes con micrometástasis ganglionar quienes más se beneficiarían de la LDN según otros autores[21], pues la presencia de éstas reducirían la SRBQ en cerca de un 60%[22]. En la revisión sistemática y meta-análisis realizada por Choo se analizaron 9 estudios, comprendidos entre 2004 al 2014, que en conjunto contemplan a 1554 pacientes. El análisis muestra una diferencia significativa a favor de LDNe frente a la estándar en términos de SRBQ[23].

Un estudio de 2018 evaluó la SRBQ en 584 pacientes sometidos a PR asistida por robot, comparando la LDNe de la ILDN. Éste demostró que con LDNe se resecaron más LN positivos que la ILDN (15% versus 3.4%), y que esto se asociaba a una SRBQ a 5 años mayor en los pacientes con LN negativos y en los de riesgo intermedio. De este estudio se desprende que la LDNe asistida por robot tendría una menor tasa de RBQ en los grupos antes mencionados[24].

### LINFADENECTOMIA AL MOMENTO DE PROSTATECTOMIA

Se estima que en pacientes con LN negativos sometidos a LDN la SEC es de 98% a 5 años y de 95% a 10 años; en tanto que la SRBQ sería de 77 y 60% respectivamente[25]. El riesgo de muerte específica por cáncer es mucho menor en aquellos pacientes en que se extraen 10 o más LN[26].

Enfocándose en función del riesgo, se iniciaron estudios en pacientes con riesgo alto según la estratificación de D'Amico, sin evidencia de compromiso ganglionar hasta posterior a la cirugía[27, 28]. Pokala et al, evaluó cerca de 30.000 registros tomados de la base de datos de SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results Program) de pacientes con CaP

de alto riesgo quienes se sometieron a PR. De estos, el 80% se les había realizado LDN. La supervivencia global (SG) estimada a 10 y 20 años no resultó ser significativa en quienes se sometieron a la LDN y los que no, pero sí describe que la SEC fue mejorada, argumentando que la mejor etapificación conlleva a mejores tratamientos adyuvantes[29].

Fossati elabora una de las revisiones sistemáticas más amplias e importantes respecto a los resultados de la LDN de los últimos años, incluyendo 29 estudios que evalúan resultados oncológicos[30], siendo este artículo una de las bases de la guía Europea respecto a la indicación de LDNe. De esta se destaca que la evidencia es deficiente en su calidad al momento de comparar resultados entre hacer o no la LDN y entre LDNe versus ILDN en conceptos de RBQ y supervivencia. Sin embargo, el efecto terapéutico no es desechado en su totalidad, argumentando con uno de los estudios que, si bien puede producirse RBQ tras LDN, la progresión clínica es menor en aquellos pacientes[31] y se asocia con mejoría de la SEC[32].

La tabla 1 resume algunos estudios clínicos más actuales referente a LDN al momento de la PR y sus resultados oncológicos. Estos estudios abarcan un total de 4042 pacientes. De estos, 1832 corresponden al grupo LDNe. El PSA promedio previo a la cirugía fue de 10 ng/mL. El porcentaje de pacientes con márgenes positivos tras la cirugía fue de 39%, y el promedio de LN resecaos fue de 17.

En términos de los resultados oncológicos en estos estudios, se aprecia que la cohorte de Paterson es el que presenta la menor SRBQ con un 10% a 5 años[33]. Esto puede estar influenciado por la pequeña proporción que representa la rama LDNe del total de pacientes (15,2%), además de los cambios en la clasificación y manejo de los pacientes debido al largo periodo de tiempo abarcado, entre otros. El grupo con mejor SRBQ fue el de Castelli[34] con un 97%, quien comparó la LDNe con radioterapia (RT) + terapia supresora androgénica; no obstante, esto podría estar sesgado por el corto periodo de seguimiento y porque la cohorte tendría más características favorables según el autor.

La serie de Gandaglia, con 94 pacientes operados con robot, es la que demuestra mayor SPC con 95,8% de supervivencia a 3 años. Nuevamente esto merece mayor atención para futuros ensayos debido al corto plazo de seguimiento y además de que cerca del 42% recibió algún tipo de terapia adyuvante[35]. Solo dos estudios informan de SEC y SG; donde el grupo de Castelli refiere cifras de 95% y 86%, respectivamente. Por otro lado, el grupo de Muck informa cifras de SEC de 8,8 años y SG de 8,1 años, pero este último advierte que cerca del 83% recibió terapia adyuvante[36]. Bianchi y colaboradores por su parte son los únicos que valoran la mortalidad específica por cáncer (MEC) y recidiva clínica (RC), pero el único alcance que realizan es que estas tasas son peores en aquellos pacientes que presentan PSA detectable a las 6 semanas de cirugía, identificando este factor con un valor pronóstico[37].

De los estudios más actuales a la fecha de esta revisión, cabe destacar el de Ramírez-Backhaus, quien evaluó a pacientes sometidos a LDN estratificando al grupo LDN estándar como aquellos en que se extrajeron 4 a 16 LN, y como LDNe los pacientes con 26 o más LN. Solo se evidenció que el 69,6% de los pacientes con LDNe logró un antígeno prostático indetectable frente al 39% del grupo estándar, sin lograr señalar diferencias significativas respecto a la SRBQ[38]. Este estudio cuenta con limitaciones serias, pues la definición de límites para LDN lo hace en forma cuantitativa en vez de anatómica, el periodo de seguimiento fue menor en la LDNe (26 versus 44 meses), el número de pacientes es bajo y los grupos no eran equilibrados. Con esto último y a la fecha, la mayoría de los estudios concuerdan que aún la evidencia es débil respecto a los beneficios oncológicos de la LDN debido a múltiples factores: casi la totalidad de los trabajos son retrospectivos, no existe adecuada aleatorización, los grupos en estudio pueden ser heterogéneos en sus características clínicas pre-LDN así como lo serán sus características patológicas post-LDN, el tiempo de seguimiento es insuficiente en una enfermedad de evolución relativamente lenta, los límites de LDN no están estandarizados, etc. Pero también algunos están de acuerdo en que la evidencia sugiere que existiría una tendencia a lograr efectos a largo plazo en ciertos resultados oncológicos como la RC. En la actualidad, se encuentra en curso de reclutamiento un estudio clínico intervencional aleatorizado en fase III que planea agrupar cerca de 900 pacientes con CaP de riesgos intermedio y alto y posteriormente subagruparlos en aquellos que se sometan o no a LDNe al momento de la PR (<https://clinicaltrials.gov/show/nct03921996>, 2019 | added to CENTRAL: 31 May 2019 | 2019 Issue 05).

## LINFADENECTOMIA DE RESCATE

La tabla 2 resume los estudios clínicos referente a LDNr basados en las características de los pacientes y resultados oncológicos. Con un total de 13 estudios, estos abarcan 1321 pacientes analizados. Dos se catalogan como prospectivos y los 11 restantes son retrospectivos. El PSA promedio al momento de la LDNr considerando todos los estudios es de 4,6 ng/mL, el seguimiento de 32,9 meses, número de LN extraídos al momento de la LDNr de 22,7 y número de LN positivos de 5,1. Es de notar que los estudios previos a 2016-2017 presentaban un PSA mayor, esto debido posiblemente a la detección de compromiso ganglionar previo a LDNr en la era pre-tomografía computacional/tomografía con emisión de positrones con PSMA.

El primer estudio nace de la observación en pacientes con LN positivos que, tras PR, demostraron una buena tasa de SEC. Rigatti y su equipo realizan un estudio prospectivo en 72 pacientes que presentaron RBQ con captación al PET colina y sin evidencia de compromiso en otro lugar sometidos a LDNr. El 56,9% se mantuvo con PSA <0,2 ng/mL a los 40 días

post LDNr. Tras una media de seguimiento de 38,9 meses, la SRBQ fue de 19% a 5 años en quienes lograron mantenerse sin terapia adyuvante y sin recaída[11]. Este estudio entrega uno de los primeros indicios acerca de los predictores de RB; siendo específicamente PSA <4 ng/ml, tiempo a la RBQ <24 meses y la ausencia de invasión ganglionar tras la PR.

Posteriormente, la evaluación retrospectiva de 52 pacientes sometidos a LDNr entre el 2009 al 2013 determinó tasas de SRBQ, supervivencia libre de progresión sistémica y SEC de 45,5%, 46,9% y 92,5% respectivamente, pero en esta ocasión a 3 años. Cabe destacar que, en este último análisis, cerca del 78% de los pacientes se había sometido a algún tipo de terapia previo a LDNr y el 82% se sometió a hormonoterapia adyuvante inmediatamente tras la LDNr[39]. En efecto, una buena parte de los pacientes en los estudios posteriores fueron sometidos a terapia adyuvante como hormono o radioterapia[40-43], e incluso los pacientes fueron sometidos a diferentes formas de tratamiento primario distintos a PR[42, 44, 45]. Se debe destacar el estudio de Karnes, en el cual cerca del 90% de los pacientes no recibió tratamiento adyuvante posterior a PR[39]. Dentro de los resultados oncológicos, es el mismo estudio de Karnes quien presenta la mejor tasa de SRBQ antes descrita. No obstante, se debe considerar que el 87% de los pacientes sometidos a LDNr recibieron terapia supresora androgénica posterior a la cirugía.

La serie de Siriwardana es la que presenta mejores resultados en términos de SPC con un 66%, siendo uno de los primeros estudios en informar los resultados en robot. Este autor también destaca que aquellos que demoran 36 o más meses desde el tratamiento primario y que respondían completamente al LDNr (PSA <0,05) tuvieron mejor SRBQ. Las limitantes de este estudio son la falta de un grupo control, el bajo número de pacientes, el escaso tiempo de seguimiento (12 meses) lo que imposibilitó la realización del análisis multivariado y también la heterogeneidad de los grupos sometidos a LDNr, pues cerca del 40% fueron LN resecaos dirigidamente guiados por imágenes[45].

La publicación de Zattoni y colaboradores, la SEC fue la mayor obtenida con un 97%. Este estudio destaca que el número de LN comprometidos fueron un factor predictor en la recurrencia, además de que en el 25% de sus casos existía una recurrencia hacia el retroperitoneo tras la LDNr[46].

En el aspecto de SG, son dos trabajos los que evalúan este ítem, pero es el grupo de Jilg quien demuestra el mejor resultado con una SG de 72,8% frente al 8,2% de Osmonov[41, 47]. Si bien ambos trabajos tienen un número de pacientes y seguimiento similares, las características de los pacientes previo a LDNr son diferentes, pues la serie de Jilg integra aproximadamente 46% de pacientes con patrón de Gleason 7, y 31% con Gleason ≥8; en tanto que la otra serie integra un 82% pacientes con Gleason ≥8, además de integrar pacientes con metástasis óseas. Sin embargo, este último estudio destaca

que los parámetros claves para los resultados oncológicos son el estadio T al momento de la LDNr, la respuesta bioquímica completa temprana y la presencia de metástasis óseas en el seguimiento.

Otro resultado oncológico contempla el tiempo desde la RBQ hasta el inicio de terapia sistémica. Este parámetro es integrado en los estudios más recientes, siendo de 8,2 meses para el grupo de Siriwardana y de 6,9 para el de Linxweiler[40, 45]. Esto estaría en concordancia según lo observado por el primer autor, quien recalca que la falla bioquímica se produce cerca de los 5 meses y la progresión clínica a los 12 meses tras la LDNr. Linxweiler por su parte también evalúa la respuesta bioquímica completa que resulta en el 36% de los pacientes, siendo el primer estudio que integra a la Abiraterona y una nueva LDNr como terapias suplementarias tras fallo de la primera terapia de rescate.

Por último, es Fossati con la serie más grande de todas y la más actual quien informa de mortalidad específica por cáncer, siendo de 20 o 1,4% si es que ocurrió recurrencia clínica temprana o no, definida como una imagen positiva en presencia de un PSA en aumento en los 12 meses posteriores a la cirugía[43]. Con la introducción de esta variable definen un modelo de riesgo con lo cual sería más fácil la selección adecuada de los candidatos a LDNr.

Si bien, hasta el momento existe evidencia de la importancia de la LDNr para el manejo de los pacientes con compromiso ganglionar tras PR o alguna otra terapia primaria, la mayoría de los estudios no son concluyentes y comparten ciertas limitaciones. De los estudios presentados, la mayoría son retrospectivos, no cuentan con un grupo control, incluyen pacientes sometidos a hormonoterapia o radioterapia previamente a LDNr, los pacientes son heterogéneos en sus características oncológicas previo a la LDNr y el número de estos es reducido para su estudio. Se puede además agregar que existe una falta de estandarización en la disección ganglionar y en las terapias tras la LDNr.

## CONCLUSIONES

La LDN se mantiene como el procedimiento quirúrgico estándar para una etapificación en pacientes con CaP con invasión a LN; no obstante, los resultados oncológicos son términos aún de controversia entre los diversos autores, ya sea realizándola al momento de la PR misma o como cirugía de rescate en aquellos ya sometidos a terapia con intención curativa. Si bien existen estudios que muestran cierta tendencia a presentar beneficios en términos de SRBQ, SEC y SG; estos tienen ciertas limitaciones que debilitan la evidencia lo que hace necesario desarrollar estudios más robustos y bien diseñados. Sin embargo, se aconseja por algunos autores realizar la LDNe al momento de la PR, en tanto que para la LDNr aún se hace necesario identificar al paciente adecuado para lograr beneficio oncológico.

Tabla 1 - Resumen de estudios clínicos publicados sobre linfadenectomía al momento de la PR con resultados oncológicos.

AUTOR	AÑO	PACIENTES (GRUPO LDNe/N° TOTAL DE PACIENTES)	PSA PREVIO A CIRUGÍA (ng/mL)	PATRÓN GLEASON TRAS CIRUGÍA	MARGENES POSITIVOS (%)	SEGUIMIENTO	LN POSITIVOS EN GRUPO LDNe	LN TOTALES RESECADOS	RESULTADOS ONCOLÓGICOS % EN GRUPO LDNe (años):
Castelli, T <sup>[34]</sup>	2014	136/244	14	GL ≤6: 14,7% GL 7: 48,5% GL ≥8: 36,8%	55,6	54,1 meses	NO INFORMADO	NO INFORMADO	SRBQ= 97% (5) SPC= 90% (5) SEC= 95% (5) SG= 86% (5)
Muck, A <sup>[36]</sup>	2014	140/819	NO INFORMADO	GL ≤6: 1,4% GL 7: 47,1% GL ≥8: 51,4%	45,7	5,3 años	2,1	10,9	SRBQ: 4,7 años SEC: 8,8 años SG: 8,1 años
Ledezma, R <sup>[48]</sup>	2015	108	NO INFORMADO	NO INFORMADO	NO INFORMADO	26	NO INFORMADO	17	SRBQ: 28% (3)
Bianchi, L <sup>[37]</sup>	2016	319	11,1	GL ≤6: 5,7% GL 7: 41,8% GL ≥8: 52,5%	53%	53	2	19	MEC: 5,3% (5) RC: 21,3% (5)
Paterson, C <sup>[33]</sup>	2016	54/338	10,7	GL ≤6: 15,7% GL 7: 15,7% GL ≥8: 68,6%	44,8%	40,9	NO INFORMADO	18,7	SRBQ: 10% (5)
Gandaglia, G <sup>[35]</sup>	2017	94	9,7	GL ≤6: 8,5% GL 7: 50,0% GL ≥8: 41,5%	32,3%	23,5	35	16	SRBQ= 63,3% (3) SPC= 95,8% (3) SEC= - SG= -
Narita, T <sup>[49]</sup>	2017	238/518	10,3	GL ≤6: 6% GL 7: 34% GL ≥8: 60%	42%	44	27	16	SRBQ: 54,7% (5)

Tabla 1 – (Continuación).

AUTOR	AÑO	PACIENTES (GRUPO LDNe/Nº TOTAL DE PACIENTES)	PSA PREVIO A CIRUGÍA (ng/mL)	PATRÓN GLEASON TRAS CIRUGÍA	MARGENES POSITIVOS (%)	SEGUIMIENTO	LN POSITIVOS EN GRUPO LDNe	LN TOTALES RESECADOS	RESULTADOS ONCOLÓGICOS % EN GRUPO LDNe (años).
Matsumoto, T <sup>[60]</sup> .	2017	237/640	10,3	Todos GL 7-9	43%	45	NO INFORMADO	16	SRBQ: 59% (5)
Chenam, A <sup>[51]</sup> .	2018	45/145	8,2	GL ≤6: 2,2% GL 7: 75,6% GL ≥8: 22,2%	28,9%	31,2	1	20	SRBQ: 74,3% (2)#
Altok, M <sup>[52]</sup> .	2018	438/1590	5,5	GL ≤6: 4% GL 7: 66% GL ≥8: 9%	15%	120Ⓞ	18,4%¥	20	SRBQ: 74,1% (5)
Ramírez-Backhaus, M <sup>[36]</sup> .	2019	23/46	11,9	GL 7: 60,9% GL ≥8: 39,1%	30,4%	43,7	73,9%, 13% y 13% ¥£	ILDN: 11 LDNe: 30	SRBQ: 26,7% (5)

LDNe: Linfadenectomía extendida; GL: Gleason; ILDN: Linfadenectomía limitada/estándar; LN: Linfonodo MEC; mortalidad específica de cáncer; Neo: Neoadyuvancia; PR: Prostatectomía radical; PSA: antígeno prostático específico; RBc: Respuesta bioquímica completa; RC: Recidiva clínica; RT: Radioterapia; SRBQ: sobrevida libre de recurrencia bioquímica; SPC: sobrevida libre de progresión clínica; SEC: sobrevida específica de cáncer; SG: sobrevida global.  
#: Informado a 3 años máximo. #: Informado a 2 años máximo. Ⓞ: Seguimiento NO especificado. ¥: Solo informado en porcentaje. £: Presencia de 1, 2 o 3 LN positivos respectivamente.

Tabla 2 – Resumen de estudios clínicos publicados sobre linfadenectomía de rescate dirigidos a resultados oncológicos.

AUTOR	AÑO	ESTUDIO	PACIENTES	PSA AL LDNr (ng/ mL)	LOCALIZACIÓN LN POSITIVOS	SEGUIMIENTO EN MESES	PROMEDIO LN POSITIVOS	PROMEDIO LN TOTALES	RESULTADOS ONCOLÓGICOS % (años)
Rigatti, P[11].	2011	Prospectivo	72	3,73	Pélvico: 73,6% Retropéritoneal: 53,5%	39,4	9,08	30,6	SRBQ= 19 (5) SPC= 34 (5) SEC= 75 (5) SG= NO
Jilg, C[47].	2012	Prospectivo	47	11,1	Pélvico: 48% Retropéritoneal: 17% Retropéritoneal + Pélvico: 25%	40,1	9,74	23,3	SRBQ= 8,7 (5) SPC= 25,6 (5) SEC= 75,8 (5) SG= 72,8 (5)
Claeys, T[44].	2015	Retrospec- tivo	13	2*	Pélvico: 87% Retropéritoneal: 3% Pararrectal: 10%	21*	1	11	SRBQ= NO SPC= 38,4 (5) SEC= NO SG= NO
Karnes, R[39].	2015	Retrospec- tivo	52	4	Pélvico Unilateral: 46,2% Pélvico Bilateral: 30,8% Retropéritoneal: 1,9% Retropéritoneal + Pélvico: 15,4%	20	5,6	23,8	SRBQ=45,5 (3) SPC=46,9 (3) SEC= 92,5 (3) SG= NO
Suardi, N[53].	2015	Retrospec- tivo	59	3,95	Pélvico: 37,3% Retropéritoneal: 8,5% Retropéritoneal + Pélvico: 33,9%	81,1	8,9	29,5	SRBQ= 22,1 (8) SPC= 38,2 (8) SEC= 80,6 (8) SG= NO
Tilki, D[54].	2015	Retrospec- tivo	58	9,8	Pélvico: 39,7% Retropéritoneal: 5,2% Retropéritoneal + Pélvico: 55,2%	39	6	18,6	SRBQ= 0 (5) SPC= 35,9 (5) SEC= 71,1 (5) SG= NO
Rischke HC[55].	2015	Retrospec- tivo	46	12,02	Pélvico: 60,8% Retropéritoneal: 4,3% Retropéritoneal + Pélvico: 34,7%	38,9	8,52	30,3	SRBQ= 15,4 (5) SPC= NO SEC= 77,7 (5) SG= NO



Tabla 2 – (Continuación).

AUTOR	AÑO	ESTUDIO	PA- CIENTES	PSA AL LDNr (ng/ mL)	LOCALIZACION LN POSITIVOS	SEGUIMIEN- TO EN MESES	PROMEDIO LN POSITIVOS	PROMEDIO LN TOTALES	RESULTADOS ONCOLOGI- COS % (años)
Osmonov, D[41].	2016	Retrospectivo	45	NO INFOR- MADO	Iliaca común: 37,5% Sacral: 12,5% Retropertitoneal: 20% Triangulo Marcille: 5%	42,7	4,1	21,6	SRBQ=30† (5) SPC= NO SEC= 80,6 (5) SG= 8,6 (5)
Zattoni, F[46].	2016	Retrospectivo	117	2,3	Pélvico Unilateral: 61,5% Pélvico Bilateral: 16,5% Retropertitoneal: 2,5% Retropertitoneal + Pélvico: 10,2% Perirectal: 5,1%	20,2	5	23	SRBQ=31 (5) SPC= NO SEC= 97 (5) SG= NO
Porres, D[42].	2017	Retrospectivo	87	2,63	Pélvico Unilateral: 19,5% Pélvico Bilateral: 77% Retropertitoneal + Pélvico: 3,5%	25,2	2,2	12,5	SRBQ=27,3 (5) SPC= 50,9 (5) SEC= 77 (5) SG= NO
Sriwardana, A[45].	2017	Retrospectivo	35	2,2	Pélvico Unilateral: 80% Pélvico Bilateral: 11,4% LDNr Negativa: 8,6%	12*	2*	9*	SRBQ= 23% (1) SPC= 66% (1) SEC= NO SG= NO
Linxweiler, J[40].	2018	Retrospectivo	36	1,98	Lesiones blanco: 19% Pélvico Unilateral: 31% Pélvico Bilateral: 42% Retropertitoneal + Pélvico: 8%	18*	1*	6,5*	RbC: 36% TIT: 6,9 meses
Fossati, N[43].	2019	Retrospectivo	654	2,1	NO INFORMADO	30*	≥3*	26*	MEC: 20 y 1,4%® (3)

MEC: mortalidad específica de cáncer; PSA: antígeno prostático específico; RBc: Respuesta bioquímica completa; LDNr: linfadenectomía de rescate; SRBQ: sobrevida libre de recurrencia bioquímica; SPC: sobrevida libre de progresión clínica; SEC: sobrevida específica de cáncer; SG: sobrevida global; TIT: tiempo a inicio de nueva terapia.  
^: Total de pacientes del estudio 93. Solo 46 se sometieron a LDNr. \*: Valores informados en mediana. †: Valores informados según dato en gráfico. ®: recurrencia clínica temprana o tardía, respectivamente.

## REFERENCIAS

1. Hilaris, B.S., et al., Radiation therapy and pelvic node dissection in the management of cancer of the prostate. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med*, 1974. 121(4): p. 832-8.
2. Middleton, R.G., Value of and indications for pelvic lymph node dissection in the staging of prostate cancer. *NCI Monogr*, 1988(7): p. 41-3.
3. Gervasi, L.A., et al., Prognostic significance of lymph nodal metastases in prostate cancer. *J Urol*, 1989. 142(2 Pt 1): p. 332-6.
4. Moschini, M., et al., Natural History of Clinical Recurrence Patterns of Lymph Node-Positive Prostate Cancer After Radical Prostatectomy. *Eur Urol*, 2016. 69(1): p. 135-42.
5. Bianchi, L., et al., Pelvic lymph node dissection in prostate cancer: indications, extent and tailored approaches. *Urologia*, 2017. 84(1): p. 9-19.
6. Mohler, J.L. and E.S. Antonarakis, NCCN Guidelines Updates: Management of Prostate Cancer. *J Natl Compr Canc Netw*, 2019. 17(5.5): p. 583-586.
7. Sanda, M.G., et al., Clinically Localized Prostate Cancer: AUA/ASTRO/SUO Guideline. Part I: Risk Stratification, Shared Decision Making, and Care Options. *J Urol*, 2018. 199(3): p. 683-690.
8. Mottet, N., et al., EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol*, 2017. 71(4): p. 618-629.
9. Briganti, A., et al., What evidence do we need to support the use of extended pelvic lymph node dissection in prostate cancer? *Eur Urol*, 2015. 67(4): p. 597-8.
10. Rinnab, L., et al., [11C]Choline PET/CT for targeted salvage lymph node dissection in patients with biochemical recurrence after primary curative therapy for prostate cancer. Preliminary results of a prospective study. *Urol Int*, 2008. 81(2): p. 191-7.
11. Rigatti, P., et al., Pelvic/retroperitoneal salvage lymph node dissection for patients treated with radical prostatectomy with biochemical recurrence and nodal recurrence detected by [11C] choline positron emission tomography/computed tomography. *Eur Urol*, 2011. 60(5): p. 935-43.
12. Fergany, A., et al., No difference in biochemical failure rates with or without pelvic lymph node dissection during radical prostatectomy in low-risk patients. *Urology*, 2000. 56(1): p. 92-5.
13. Bhatta-Dhar, N., et al., No difference in six-year biochemical failure rates with or without pelvic lymph node dissection during radical prostatectomy in low-risk patients with localized prostate cancer. *Urology*, 2004. 63(3): p. 528-31.
14. Weight, C.J., et al., Limited pelvic lymph node dissection does not improve biochemical relapse-free survival at 10 years after radical prostatectomy in patients with low-risk prostate cancer. *Urology*, 2008. 71(1): p. 141-5.
15. Daimon, T., et al., Does pelvic lymph node dissection improve the biochemical relapse-free survival in low-risk prostate cancer patients treated by laparoscopic radical prostatectomy? *J Endourol*, 2012. 26(9): p. 1199-202.
16. Mitsuzuka, K., et al., Is pelvic lymph node dissection required at radical prostatectomy for low-risk prostate cancer? *Int J Urol*, 2013. 20(11): p. 1092-6.
17. Heidenreich, A., Z. Varga, and R. Von Knobloch, Extended pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy: high incidence of lymph node metastasis. *J Urol*, 2002. 167(4): p. 1681-6.
18. Allaf, M.E., et al., Anatomical extent of lymph node dissection: impact on men with clinically localized prostate cancer. *J Urol*, 2004. 172(5 Pt 1): p. 1840-4.
19. Heidenreich, A., C.H. Ohlmann, and S. Polyakov, Anatomical extent of pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy. *Eur Urol*, 2007. 52(1): p. 29-37.
20. Briganti, A., 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(2): p. 261-70.
21. Bader, P., et al., Disease progression and survival of patients with positive lymph nodes after radical prostatectomy. Is there a chance of cure? *J Urol*, 2003. 169(3): p. 849-54.
22. Maxeiner, A., et al., Lymphatic micrometastases predict biochemical recurrence in patients undergoing radical prostatectomy and pelvic lymph node dissection for prostate cancer. *Aktuelle Urol*, 2019.
23. Choo, M.S., et al., Extended versus Standard Pelvic Lymph Node Dissection in Radical Prostatectomy on Oncological and Functional Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Surg Oncol*, 2017. 24(7): p. 2047-2054.
24. Chenam, A., et al., Biochemical recurrence after robot-assisted extended pelvic lymphadenectomy for prostate cancer. *Can J Urol*, 2018. 25(3): p. 9340-9348.
25. Schiavina, R., et al., The impact of the extent of lymph-node dissection on biochemical relapse after radical prostatectomy in node-negative patients. *Anticancer Res*, 2010. 30(6): p. 2297-302.
26. Joslyn, S.A. and B.R. Konety, Impact of extent of lymphadenectomy on survival after radical prostatectomy for prostate cancer. *Urology*, 2006. 68(1): p. 121-5.
27. D'Amico, A.V., et al., Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA*, 1998. 280(11): p. 969-74.
28. Abdollah, F., et al., Predicting pathological outcomes in patients undergoing robot-assisted radical prostatectomy for high-risk prostate cancer: a preoperative nomogram. *BJU Int*, 2015. 116(5): p. 703-12.
29. Pokala, N., J.J. Trulsson, and M. Islam, Long-term outcome following radical prostatectomy for Gleason 8-10 prostatic adenocarcinoma. *World J Urol*, 2014. 32(6): p. 1385-92.
30. Fossati, N., et al., The Benefits and Harms of Different Extents

- of Lymph Node Dissection During Radical Prostatectomy for Prostate Cancer: A Systematic Review. *Eur Urol*, 2017. 72(1): p. 84-109.
31. Seiler, R., et al., Removal of limited nodal disease in patients undergoing radical prostatectomy: long-term results confirm a chance for cure. *J Urol*, 2014. 191(5): p. 1280-5.
  32. Abdollah, F., et al., More extensive pelvic lymph node dissection improves survival in patients with node-positive prostate cancer. *Eur Urol*, 2015. 67(2): p. 212-9.
  33. Paterson, C., et al., Early oncological and functional outcomes following radical treatment of high-risk prostate cancer in men older than 70 years: A prospective longitudinal study. *Urol Oncol*, 2016. 34(8): p. 335 e1-7.
  34. Castelli, T., et al., Tailored treatment including radical prostatectomy and radiation therapy + androgen deprivation therapy versus exclusive radical prostatectomy in high-risk prostate cancer patients: results from a prospective study. *Int Braz J Urol*, 2014. 40(3): p. 322-9.
  35. Gandaglia, G., et al., Robot-assisted Radical Prostatectomy and Extended Pelvic Lymph Node Dissection in Patients with Locally-advanced Prostate Cancer. *Eur Urol*, 2017. 71(2): p. 249-256.
  36. Muck, A., et al., Clinical outcome of patients with lymph node-positive prostate cancer following radical prostatectomy and extended sentinel lymph node dissection. *Urol Int*, 2015. 94(3): p. 296-306.
  37. Bianchi, L., et al., The Role of Prostate-specific Antigen Persistence After Radical Prostatectomy for the Prediction of Clinical Progression and Cancer-specific Mortality in Node-positive Prostate Cancer Patients. *Eur Urol*, 2016. 69(6): p. 1142-8.
  38. Ramirez-Backhaus, M., et al., Undetectable PSA after radical prostatectomy is more likely in low burden N+ prostate cancer patients when an extended lymph node dissection is performed. *Actas Urol Esp*, 2019.
  39. Karnes, R.J., et al., Salvage lymph node dissection for prostate cancer nodal recurrence detected by 11C-choline positron emission tomography/computerized tomography. *J Urol*, 2015. 193(1): p. 111-6.
  40. Linxweiler, J., et al., Robotic salvage lymph node dissection for nodal-only recurrences after radical prostatectomy: Perioperative and early oncological outcomes. *Surg Oncol*, 2018. 27(2): p. 138-145.
  41. Osmonov, D.K., et al., Cancer-specific and overall survival in patients with recurrent prostate cancer who underwent salvage extended pelvic lymph node dissection. *BMC Urol*, 2016. 16(1): p. 56.
  42. Porres, D., et al., The role of salvage extended lymph node dissection in patients with rising PSA and PET/CT scan detected nodal recurrence of prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2017. 20(1): p. 85-92.
  43. Fossati, N., et al., Identifying the Optimal Candidate for Salvage Lymph Node Dissection for Nodal Recurrence of Prostate Cancer: Results from a Large, Multi-institutional Analysis. *Eur Urol*, 2019. 75(1): p. 176-183.
  44. Claeys, T., et al., Salvage pelvic lymph node dissection in recurrent prostate cancer: surgical and early oncological outcome. *Biomed Res Int*, 2015. 2015: p. 198543.
  45. Siriwardana, A., et al., Initial multicentre experience of (68) gallium-PSMA PET/CT guided robot-assisted salvage lymphadenectomy: acceptable safety profile but oncological benefit appears limited. *BJU Int*, 2017. 120(5): p. 673-681.
  46. Zattoni, F., et al., Mid-term Outcomes Following Salvage Lymph Node Dissection for Prostate Cancer Nodal Recurrence Status Post-radical Prostatectomy. *Eur Urol Focus*, 2016. 2(5): p. 522-531.
  47. Jilg, C.A., et al., Salvage lymph node dissection with adjuvant radiotherapy for nodal recurrence of prostate cancer. *J Urol*, 2012. 188(6): p. 2190-7.
  48. Ledezma, R.A., et al., Robotic-assisted pelvic lymph node dissection for prostate cancer: frequency of nodal metastases and oncological outcomes. *World J Urol*, 2015. 33(11): p. 1689-94.
  49. Narita, T., et al., The impact of extended lymph node dissection versus neoadjuvant therapy with limited lymph node dissection on biochemical recurrence in high-risk prostate cancer patients treated with radical prostatectomy: a multi-institutional analysis. *Med Oncol*, 2017. 34(1): p. 1.
  50. Matsumoto, T., et al., Cost-effectiveness comparison between neoadjuvant chemohormonal therapy and extended pelvic lymph node dissection in high-risk prostate cancer patients treated with radical prostatectomy: a multi-institutional analysis. *Med Oncol*, 2017. 34(12): p. 190.
  51. Chenam, A., et al., Lymph node-positive prostate cancer after robotic prostatectomy and extended pelvic lymphadenectomy. *J Robot Surg*, 2018. 12(3): p. 425-431.
  52. Altok, M., et al., Surgeon-led prostate cancer lymph node staging: pathological outcomes stratified by robot-assisted dissection templates and patient selection. *BJU Int*, 2018. 122(1): p. 66-75.
  53. Suardi, N., et al., Long-term outcomes of salvage lymph node dissection for clinically recurrent prostate cancer: results of a single-institution series with a minimum follow-up of 5 years. *Eur Urol*, 2015. 67(2): p. 299-309.
  54. Tilki, D., et al., Salvage lymph node dissection for nodal recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy. *J Urol*, 2015. 193(2): p. 484-90.
  55. Rischke, H.C., et al., Adjuvant radiotherapy after salvage lymph node dissection because of nodal relapse of prostate cancer versus salvage lymph node dissection only. *Strahlenther Onkol*, 2015. 191(4): p. 310-20.