

O papel da linfadenectomia pélvica nos doentes submetidos a prostatectomia radical

The role of pelvic lymph node dissection in radical prostatectomy

Autores:

David Castelo¹, Arnaldo Figueiredo²,
Belmiro Parada³, Pedro Nunes³, Alfredo Mota⁴

Instituição:

¹ Médico do Internato Complementar de Urologia, Serviço de Urologia e Transplantação Renal, Hospitais da Universidade de Coimbra – E.P.E.;
² Assistente Hospitalar Graduado, Serviço de Urologia e Transplantação Renal, Hospitais da Universidade de Coimbra – E.P.E.;
³ Assistente Hospitalar, Serviço de Urologia e Transplantação Renal, Hospitais da Universidade de Coimbra – E.P.E.;
⁴ Director de Serviço, Serviço de Urologia e Transplantação Renal, Hospitais da Universidade de Coimbra – E.P.E..

Correspondência:

David Castelo
Serviço de Urologia e Transplantação Renal, Hospitais da Universidade de Coimbra – E.P.E.
Av. Bissaya Barreto, s/n; 3000-075 Coimbra
E-mail: davidjcastelo@gmail.com

Data de Submissão: 17 de Outubro de 2010 | Data de Aceitação: 29 de Novembro de 2010

Resumo

Objectivos: A linfadenectomia pélvica continua a ser o método mais fiável para determinar o *status* ganglionar de um doente com carcinoma da próstata, mas persistem controvérsias sobre a sua extensão ideal e a população que a ela deve ser submetida, bem como quanto ao seu eventual papel terapêutico. O presente trabalho procura responder a algumas destas questões, com base na análise da casuística recente da nossa instituição.

Material e métodos: Estudaram-se retrospectivamente os doentes submetidos a prostatectomia radical com linfadenectomia pélvica nos Hospitais da Universidade de Coimbra, entre 2000 e 2008, dividindo-os em dois grupos: presença ou ausência de metástases ganglionares. Procurámos diferenças estatisticamente significativas entre os grupos em diversas variáveis pré e pós-operatórias e testámos alguns métodos de selecção dos candidatos a linfadenectomia pélvica baseados no PSA pré-operatório, Gleason das biópsias prostáticas, estágio clínico e percentagem de cilindros de biópsia positivos.

Resultados: Os doentes com metástases ganglionares tiveram valores menos favoráveis nas diversas variáveis pré e pós-operatórias analisadas. Nos doentes com metástases ganglionares foram removidos em média 11,4 gânglios contra 9,5 nos restantes doentes. Os doentes com PSA ≤ 20 ng/mL, Gleason < 7 e estágio clínico $\leq T2a$ tiveram uma baixa incidência de metástases ganglionares,

para uma sensibilidade de 81,3% e especificidade de 70,6%. Adicionando a percentagem de cilindros de biópsia positivos para neoplasia aos factores referidos, a sensibilidade aumentou para 87,5%, mas a especificidade baixou para 58,7%.

Conclusões: Em doentes submetidos a linfadenectomia padrão, os actuais modelos predizentes do *status* ganglionar têm uma razoável sensibilidade e especificidade. A percentagem de cilindros de biópsia positivos é um bom factor predizente de metastização ganglionar quando usado de forma independente, mas em conjunto com as três variáveis clássicas não parece acrescentar capacidade discriminativa. A excisão de um maior número de gânglios linfáticos permite detectar mais doentes com metástases ganglionares pélvicas, sugerindo a superioridade da linfadenectomia alargada.

Palavras-chave: Prostatectomia radical, linfadenectomia pélvica alargada.

Abstract

Objectives: *Pelvic lymph node dissection remains the most accurate method for the detection of lymph node metastases, but its ideal extent and the population that should benefit from it remain controversial, as does its hypothetical therapeutic role. In this study the authors analyzed some of these questions, based on a contemporary series of patients from their institution.*

Material and methods: *Patients that underwent radical prostatectomy and pelvic lymph node dissection at Hospitais da Universidade de Coimbra between 2000 and 2008 were retrospectively divided in two groups according to the presence or absence of pelvic lymph node metastases. Statistically significant differences between those groups were sought in pre- and post-operative risk factors. Methods of selection of candidates to pelvic lymph node dissection based on pre-operative PSA, biopsy Gleason score, clinical stage and percentage of positive biopsy cores were tested in our population.*

Results: *Patients with pelvic lymph node metastasis had less favorable outcomes in the analyzed variables. In patients with lymph node metastasis, a mean of 11.4 lymph nodes were removed, as compared to 9.5 nodes in the remainder. Patients with pre-operative PSA ≤ 20 ng/mL, biopsy Gleason score < 7 and clinical stage $\leq T2a$ had a low incidence of lymph node metastases. In our population, these selection criteria were 81.3% sensitive and 70.6% specific. By adding the percentage of positive biopsy cores to this model, sensitivity was improved to 87.5% but specificity was reduced to 58.7%.*

Conclusions: *Models currently used for prediction of lymph node status are reasonably accurate when applied to patients subject to standard pelvic lymph node dissection. Percentage of positive biopsy cores seems to be a good predictive factor when used independently, but doesn't appear to add predictive power when combined with the other three classic pre-operative variables. A higher number of dissected lymph nodes is associated with an increased detection of lymph node metastasis, which suggests the superiority of extended pelvic lymph node dissection.*

Keywords: *Radical prostatectomy, extended pelvic lymphadenectomy.*

Introdução

O carcinoma da próstata é uma das principais causas de morbilidade e mortalidade na população masculina portuguesa, tal como acontece na maioria dos países desenvolvidos. O uso disseminado do doseamento plasmático do PSA total nos homens a partir de uma certa idade levou a um fenómeno designado por migração de estádios, ou seja, a doença tende a ser diagnosticada em estádios mais precoces do que antes da utilização generalizada do PSA^{1,2}. Nas décadas de 1970 e 1980, 20 a 40% dos doentes apresentavam metástases ganglionares no momento em que o diagnóstico era estabelecido³. Actualmente, esta taxa é de aproximadamente 5%^{4,5,6}. Esta migração

de estádios levou a que se questionasse a utilidade da linfadenectomia pélvica classicamente efectuada em todos os doentes submetidos a prostatectomia radical, já que grande parte dos actuais candidatos a esta cirurgia apresenta uma baixa probabilidade de ter metástases ganglionares^{7,8}. Por outro lado, é consensual que o método mais fiável na detecção de doença ganglionar é a linfadenectomia pélvica, sendo que a presença ou ausência de metástases ganglionares não pode ser determinada com um elevado grau de confiança pré-operatoriamente^{9,10}. Mesmo após várias décadas de utilização disseminada da linfadenectomia pélvica associada à prostatectomia radical no tratamento do carcinoma da próstata, existem ainda divergências na sua utilização, nomeadamente no que diz respeito à população que a ela deve ser sujeita e à extensão ideal da mesma. Alguns autores efectuam-na em todos os doentes candidatos a prostatectomia radical, enquanto outros a reservam para os doentes com alta probabilidade de envolvimento ganglionar¹¹, calculada de acordo com tabelas baseadas em factores de risco pré-operatórios, como o PSA total, o estágio cTNM e o grau de diferenciação de Gleason das biópsias prostáticas. As tabelas de Partin são as mais conhecidas e utilizadas para este efeito¹². Quanto à extensão da linfadenectomia, estão descritas três variantes principais: a mínima, que abrange apenas a cadeia linfática obturadora; a padrão, que abrange as cadeias obturadora e ilíaca externa; e a alargada, que para além das duas últimas inclui também as cadeias ilíacas interna, ilíaca comum e, segundo alguns autores, a pré-sagrada^{13,14}. A literatura recente reconhece vantagens à linfadenectomia alargada, que parece detectar mais gânglios linfáticos atingidos pela neoplasia, permitindo um estadiamento local mais preciso^{9,11,13,14,15,16,17,18,19,20}. Nos últimos anos têm sido publicados vários trabalhos que defendem que este procedimento, além de diagnóstico, também pode ser terapêutico, porque ao excisar um maior número de gânglios linfáticos, é também maior a probabilidade de remover metástases ocultas e assim remover um maior volume tumoral ou mesmo a totalidade do tumor^{11,13,21}.

Mais recentemente os investigadores têm-se centrado na importância prognóstica do tamanho e número de gânglios atingidos pela neoplasia, começando a surgir na literatura as primeiras propostas de pontos de corte com significado prognóstico para estas variáveis. O futuro parece apontar para a divisão da doença ganglionar em micrometastização, com bom prognóstico, e metastização maciça, com prognóstico menos favorável^{4,15,22}.

Neste estudo analisaram-se retrospectivamente os doentes submetidos a prostatectomia radical com linfadenectomia pélvica na nossa instituição nos últimos anos, procurando diferenças entre os doentes

com e sem metástases ganglionares em diversas variáveis pré e pós-operatórias. Em seguida aplicámos vários modelos predizentes da probabilidade de metastização ganglionar à população do estudo, avaliando a sua acuidade diagnóstica.

Material e métodos

Entre Janeiro de 2000 e Dezembro de 2008, 545 doentes foram submetidos a prostatectomia radical por via retropúbica no Serviço de Urologia e de Transplantação Renal dos Hospitais da Universidade de Coimbra, para o tratamento de neoplasia da próstata histologicamente comprovada. Destes, 528 (96,9%) realizaram linfadenectomia pélvica, na maioria dos casos com excisão dos gânglios das cadeias obturadora e ilíaca externa, embora a extensão da linfadenectomia não seja referida para cada caso individual. Seis doentes foram excluídos da análise por não ser conhecido o seu status de invasão ganglionar, pelo que a população do estudo é constituída por 522 doentes. Em seis casos, por suspeita de metastização ganglionar na análise macroscópica per-operatória dos gânglios linfáticos pélvicos, efectuou-se um estudo extemporâneo dos gânglios suspeitos, que foi negativo para a presença de metástases ganglionares.

Os doentes foram divididos em dois grupos de acordo com a presença ou ausência de metástases ganglionares, que foram analisados quanto a diferenças no que diz respeito a variáveis pré-operatórias, como a idade, estágio TNM clínico, PSA inicial, grau de *Gleason* das biópsias e número de cilindros de biópsia afectados pela neoplasia. Analisaram-se também algumas variáveis pós-operatórias, como o número de gânglios removidos, estágio TNM histopatológico, grau de *Gleason* da peça cirúrgica, suas margens e presença ou ausência de invasão perineural e vascular.

Comparou-se a probabilidade esperada de metastização ganglionar calculada com base nas tabelas de *Partin*¹² com a incidência real de doença ganglionar dos doentes, estabelecendo vários pontos de corte com potencial utilidade clínica. Numa outra análise, agruparam-se os doentes em baixo a moderado e elevado risco de metastização ganglionar, de acordo com *Heidenreich et al.* (2007)¹³. Analisou-se também a acuidade deste modelo e a significância estatística dos resultados obtidos. Repetimos esta análise seguindo as recomendações da versão mais recente das *Guidelines* da Associação Europeia de Urologia²³. Numa terceira análise adicionou-se a percentagem de cilindros de biópsia atingidos pela neoplasia às variáveis descritas, procurando vantagens em termos de capacidade predizente nessa associação. Foram excluídos desta análise os casos com menos de seis cilindros de biópsia estudados.

Não foi considerada a invasão perineural nos cilindros de biópsia já que esta informação apenas estava disponível para um pequeno número de doentes. O tamanho e número dos gânglios atingidos pela neoplasia também não foram analisados devido ao reduzido número de casos com doença ganglionar (26 doentes).

A análise estatística dos dados foi efectuada com recurso ao programa informático SPSS (*Statistics Package for Social Sciences*), versão 17.0, utilizando o teste χ quadrado para as variáveis descontínuas e o teste T de *Student* para as variáveis contínuas, aceitando como estatisticamente significativas as correlações com um $p < 0,05$.

Resultados

A idade dos 522 doentes estudados variou entre 40 e 75 anos (média \pm desvio padrão: $61,9 \pm 6,4$). Não se encontraram diferenças estatisticamente significativas em termos de idade entre os doentes com e sem metástases ganglionares (tabela I). O número de gânglios removidos na globalidade dos doentes do estudo variou entre 2 e 28 (figura 1), com uma média de 9,6 e mediana de 9 gânglios. Dos 522 doentes, 26 (5,0%) tinham doença ganglionar, apresentando entre 1 e 8 gânglios metastizados (figura 2); com uma média de 2 e mediana de 1 gânglio afectados.

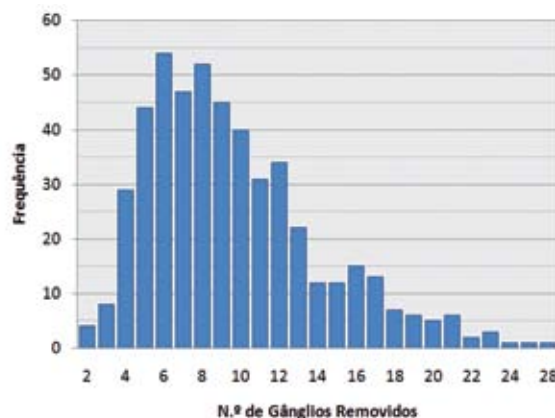


Figura 1) Número de gânglios removidos por doente



Figura 2) Número de gânglios positivos por doente

Variável	Todos os doentes	Doentes sem metástases ganglionares	Doentes com metástases ganglionares	P
Idade				
Média (mediana)	61,9 (63,0)	61,9 (62,5)	61,8 (64,5)	0,98
Valor min-máx	40-75	40-75	44-71	
Estádio cTNM				
T1b	1 (100%)	1 (100%)	0	0,007
T1c	153 (100%)	152 (99,3%)	1 (0,7%)	
T2a	149 (100%)	135 (90,6%)	14 (9,4%)	
T2b	45 (100%)	42 (93,3%)	3 (6,7%)	
Total	348 (100%)	330 (94,8%)	18 (5,2%)	
Não referido	174	166	8	
PSA				
≤ 10	327 (100%)	316 (96,6%)	11 (3,4%)	0,006
> 10 ≤ 20	94 (100%)	85 (90,4%)	9 (9,6%)	
> 20	19 (100%)	16 (84,2%)	3 (15,8%)	
Total	440 (100%)	417 (94,8%)	23 (5,2%)	
Não referido	82	79	3	
Média dos PSA	9,01 ng/mL	8,89 ng/mL	11,25 ng/mL	0,13
Gleason biópsia				
≤ 5	120 (100%)	119 (99,2%)	1 (0,8%)	<0,0005
6	185 (100%)	179 (96,8%)	6 (3,2%)	
7 (3+4)	53 (100%)	49 (92,5%)	4 (7,5%)	
7 (4+3)	19 (100%)	12 (63,2%)	7 (36,8%)	
≥ 8	17 (100%)	13 (76,5%)	4 (23,5%)	
Total	394 (100%)	372 (94,4%)	22 (5,6%)	
Não referido	128	124	4	
% Cilindros biópsia positivos				
≤ 25%	142 (100%)	140 (98,6%)	2 (1,4%)	<0,0005
25 a 50%	87 (100%)	86 (98,9%)	1 (1,1%)	
> 50%	56 (100%)	48 (85,7%)	8 (14,3%)	
Total	285 (100%)	274 (96,1%)	11 (3,9%)	
Não referido	237	222	15	
Total	522 (100%)	496 (95,0%)	26 (5,0%)	n.a.

Tabela I) Variáveis pré-operatórias e sua distribuição de acordo com a ausência ou presença de metástases ganglionares

Cerca de 25% dos doentes sem gânglios atingidos pela neoplasia apresentava um PSA pré-operatório superior a 10 ng/mL, enquanto nos casos com doença ganglionar essa percentagem foi de 52,2%. De todos os doentes com PSA superior a 20 ng/mL, 15,8% tinha metástases ganglionares. Analisou-se também a média dos PSA dos doentes com e sem metastização ganglionar, não se tendo encontrado diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos. No que se refere ao *score de Gleason* das biópsias prostáticas, quatro em cada cinco doentes sem metástases ganglionares (80,1%) apresentavam um valor inferior a 7, comparado com cerca de um em cada três doentes portadores de metástases nos gânglios pélvicos (31,8%). Cerca de quatro em cada cinco doentes (82,5%) sem metástases ganglionares apresentavam menos de metade dos cilindros de biópsia atingidos pela neoplasia. Nos doentes com metastização ganglionar apenas um em cada quatro doentes (27,3%) apresentou menos de metade dos cilindros de biópsia invadidos pelo tumor. Cerca de 14% dos

doentes com mais de metade dos cilindros atingidos pela neoplasia apresentou metástases ganglionares.

Nos doentes sem metástases ganglionares foram removidos em média 9,5 gânglios linfáticos. Nos doentes com invasão ganglionar a média foi de 11,4 gânglios ($p=0,046$) – tabela II.

A maioria dos doentes sem metástases ganglionares apresentava um estágio histopatológico igual ou inferior a pT3a (91,9%), comparado com cerca de um terço (34,6%) dos doentes com envolvimento ganglionar. Dos doentes no estágio clínico pT3b, um quarto (26,5%) era portador de metástases; nos doentes pT4 esses casos representam 66,7% do total. Nos estádios inferiores a T3b, os doentes com metástases representam sempre menos de 4% do total. Tal como no *score Gleason* das biópsias, apenas nos grupos com *Gleason* da peça cirúrgica 4+3=7 e ≥8 os doentes com metástases representam uma percentagem superior a 10% do total (19,0% e 33,3%, respectivamente). Dez por cento dos doentes sem metástases ganglionares apresentou margem

Variável	Todos os doentes	Doentes sem metástases ganglionares	Doentes com metástases ganglionares	p
N.º de gânglios removidos				
Média (mediana)	9,6 (9)	9,5 (9)	11,4 (11)	0,046
Valor min-máx	2-28	2-28	5-20	
N.º de gânglios positivos				
Média (mediana)	2 (1)	n.a.	2 (1)	n.a.
Valor min-máx	1-8	n.a.	1-8	
Estádio pTNM				
T2a	31 (100%)	31 (100%)	0	<0,0005
T2b	50 (100%)	50 (100%)	0	
T2c	118 (100%)	117 (99,2%)	1 (0,8%)	
T3a	239 (100%)	231 (96,7%)	8 (3,3%)	
T3b	49 (100%)	36 (73,5%)	13 (26,5%)	
T4	6 (100%)	2 (33,3%)	4 (66,7%)	
Total	493 (100%)	467 (94,7%)	26 (5,3%)	
Não referido	29	29	0	
Gleason peça cirúrgica				
≤ 5	67 (100%)	67 (100%)	0	<0,0005
6	202 (100%)	198 (98,0%)	4 (2,0%)	
7 (3+4)	136 (100%)	131 (96,3%)	5 (3,7%)	
7 (4+3)	42 (100%)	34 (81,0%)	8 (19,0%)	
≥ 8	27 (100%)	18 (66,7%)	9 (33,3%)	
Total	474 (100%)	448 (94,5%)	26 (5,5%)	
Não referido	48	48	0	
Margem peça cirúrgica				
Negativa	461 (100%)	445 (96,5%)	16 (3,5%)	<0,0005
Positiva	61 (100%)	51 (83,6%)	10 (16,4%)	
Total	522 (100%)	496 (95,0%)	26 (5,0%)	
Não referido	0	0	0	
Invasão perineural/vascular				
Não	44 (100%)	44 (100%)	0	0,004
Perineural	428 (100%)	406 (94,9%)	22 (5,1%)	
Vascular	20 (100%)	16 (80,0%)	4 (20,0%)	
Total	492 (100%)	466 (94,7%)	26 (5,3%)	
Não referido	30	30	0	

Tabela II) Variáveis pós-operatórias e sua distribuição de acordo com a ausência ou presença de metástases ganglionares

cirúrgica positiva; nos doentes com metástases ganglionares essa percentagem foi de 38,5%. De todos os doentes com margem cirúrgica positiva, 16,4% teve invasão ganglionar. A quase totalidade dos doentes do estudo apresentava invasão tumoral perineural (87%) sem grandes diferenças entre os dois subgrupos de doentes. A invasão vascular está presente em 3,4% dos doentes sem metástases ganglionares e 15,4% dos doentes com gânglios afectados pela neoplasia. Vinte por cento dos doentes com invasão vascular era portador de metástases nos gânglios pélvicos.

Na tabela III agruparam-se os doentes de acordo com a sua probabilidade de invasão ganglionar segundo as tabelas de *Partin*¹², calculando a incidência real de metástases ganglionares para cada um desses grupos. Os resultados encontram-se dentro dos limites previstos nos doentes com probabilidade ≤5% e nos doentes com probabilidade >10%.

Probabilidade de invasão ganglionar (<i>Partin et al., 2001</i>)	Incidência real de metástases ganglionares	
≤ 5%	7 em 234	(2,9%)
Entre 5 e 10%	2 em 13	(15,4%)
> 10%	7 em 24	(29,2%)
Não determinável	10 em 251	(3,7%)

Tabela III) Probabilidade de invasão ganglionar segundo as tabelas de *Partin* e sua incidência real na nossa população

Caso não se tivesse procedido à linfadenectomia pélvica nos doentes com PSA ≤10 ng/mL, score de Gleason na biópsia <7 e estágio clínico ≤T2a, de um total de 148 doentes que não teriam sido submetidos a este procedimento, apenas três apresentavam metástases ganglionares. Assim, no nosso estudo, estes critérios de selecção tiveram uma sensibilidade de 81,3% e especificidade de 56,9%. Excluindo também os doentes com PSA entre 10 e

Indicação para linfadenectomia	Todos os doentes	Doentes sem metástases ganglionares	Doentes com metástases ganglionares	P
Critérios de Heidenreich				
Sim	123 (45,4%)	110 (43,1%)	13 (81,3%)	0,003
Não	148 (54,6%)	145 (56,9%)	3 (18,7%)	
Total	271 (100%)	255 (100%)	16 (100%)	
Não Determinável	251	241	10	
Critérios da EAU				
Sim	88 (32,5%)	75 (29,4%)	13 (81,3%)	<0,0005
Não	183 (67,5%)	180 (70,6%)	3 (18,7%)	
Total	271 (100%)	255 (100%)	16 (100%)	
Não Determinável	251	241	10	
EAU e % de cilindros biópsia				
Sim	85 (43,1%)	78 (41,3%)	7 (87,5%)	<0,0005
Não	112 (56,9%)	111 (58,7%)	1 (12,5%)	
Total	197 (100%)	189 (100%)	8 (100%)	
Não Determinável	325	307	18	

Tabela IV) Indicação para linfadenectomia nos doentes estudados segundo vários modelos e seu status ganglionar
EAU – Associação Europeia de Urologia

20 ng/mL da indicação para linfadenectomia, mantendo os outros dois critérios, a sensibilidade do teste permanece inalterada, e a sua especificidade eleva-se para 70,6%. Neste caso, apenas três doentes dos 183 que não teriam sido submetidos a linfadenectomia apresentaram metástases ganglionares (tabela IV). Adicionando a percentagem de cilindros de biópsia atingidos pela neoplasia ao modelo anterior (os doentes simultaneamente com PSA \leq 20 ng/mL, Gleason $<$ 7, estágio clínico \leq T2a e \leq 50% dos cilindros de biópsia sem neoplasia não têm indicação para linfadenectomia), a sensibilidade aumenta para 87,5%, mas a especificidade baixa para 58,7% (tabela IV).

Discussão

A linfadenectomia locorregional tem como principal objectivo obter informação detalhada sobre a extensão regional de uma dada neoplasia, para calcular com maior exactidão o seu risco de progressão e assim avaliar melhor a necessidade de medidas terapêuticas adjuvantes¹³. Há indícios de que uma linfadenectomia anatomicamente adequada pode ajudar a melhorar a sobrevivência global e a sobrevivência livre de doença, como tem sido publicado relativamente a várias neoplasias, como por exemplo do pénis²⁴, bexiga²⁵, melanoma²⁶, mama²⁶, cólon²⁷ e estômago²⁸. O mesmo se verifica para o carcinoma da próstata^{21,29}.

É consensual que a metastização maciça nos gânglios pélvicos está associada a um prognóstico desfavorável, mas a descoberta de uma única ou de um pequeno número de metástases ganglionares microscópicas de carcinoma da próstata não tem ainda um significado bem estabelecido. Vários estudos têm demonstrado que os doentes com doença ganglionar limitada têm uma baixa taxa de recorrência

bioquímica e uma boa sobrevivência global e livre de doença após prostatectomia radical associada a linfadenectomia pélvica^{16,21,30,31,32}. Torna-se assim fundamental uma linfadenectomia exaustiva, que excise os gânglios de todas as cadeias responsáveis pela drenagem linfática da próstata. Estudos anatómicos e linfangiógráficos mostram que a linfa proveniente da próstata drena para a rede periprostatática subcapsular, da qual se originam três grupos de ductos principais: os ductos ascendentes, da porção cranial da glândula, que drenam para os gânglios ilíacos externos; os ductos laterais, para os gânglios ilíacos internos; e os ductos posteriores, provenientes da porção caudal da próstata, que drenam para os gânglios subaórticos e laterais do promontório. Os níveis de drenagem da próstata consistem em ilíaco interno (primário), obturador (secundário), ilíaco externo (terciário) e pré-sagrado (quaternário)^{17,33,34,35}. A linfadenectomia padrão não excisa os gânglios correspondentes à drenagem primária e quaternária da próstata, diminuindo a acuidade do estadiamento e reduzindo a probabilidade de remover todos os gânglios atingidos pela doença¹⁴. Na linfadenectomia alargada podem ser detectados três vezes mais gânglios atingidos pela neoplasia, quando comparado com a linfadenectomia padrão^{14,36,37,38}. Tem sido demonstrado que cerca de 50% dos gânglios linfáticos com metástases encontra-se na cadeia ilíaca interna e cerca de 25% dos doentes com metástases ganglionares apenas apresenta gânglios atingidos pela neoplasia nesta cadeia linfática, pelo que a linfadenectomia padrão pode não remover até metade dos gânglios metastizados e estadiar como N0 até um quarto dos doentes N1^{14,21,36,37,38}. Os dados mais recentes apontam para que, a submeter os doentes a linfadenectomia, esta deverá ser sempre alargada^{9,14,17,18,19,29}, de forma

a manter o potencial curativo da prostatectomia radical nos doentes com metastização ganglionar mínima^{4,5,16,17,19,21,31,39}.

Na nossa instituição a quase totalidade dos doentes é submetida a uma linfadenectomia 'padrão', não sendo por isso exequível um estudo comparativo entre os resultados da linfadenectomia padrão e alargada. Além disso, as definições de linfadenectomia padrão e alargada não estão bem estabelecidas nem são universalmente aceites^{21,38,40}, pelo que optámos, como alguns autores, por centrar a nossa análise no número de gânglios removidos. A maioria desses trabalhos revela uma associação positiva entre o número de gânglios removidos e o número de gânglios afectados pela neoplasia^{14,16,20,30,36}. Numa linfadenectomia padrão são removidos em média nove a 11 gânglios linfáticos, o que está de acordo com os nossos resultados. Numa linfadenectomia alargada esse número sobe para 18 a 28. Briganti *et al.* demonstram que se forem obtidos menos de 10 gânglios linfáticos, a probabilidade de se encontrar metástases é inferior a 10%⁴¹. Esta percentagem sobe progressivamente para 90% nos doentes em quem são removidos 28 gânglios, estabilizando acima desse valor (figura 3). Entre estes dois valores, por cada gânglio adicional excisado na linfadenectomia, a probabilidade de diagnosticar invasão ganglionar aumenta 6 a 7%, reforçando a ideia que cada gânglio removido e examinado é importante. Os nossos dados apoiam os resultados deste estudo, uma vez que nos doentes em que se detectaram gânglios linfáticos com metástases foram removidos em média mais dois gânglios que nos restantes doentes. Apesar disso, a literatura recente é controversa quanto ao número mínimo de gânglios a ser excisados para obter resultados ideais^{14,16,17,20,41}, sendo referidos valores tão díspares como 10 gânglios^{30,38,41}, 13 gânglios^{39,42} ou mesmo 20 gânglios¹⁰.

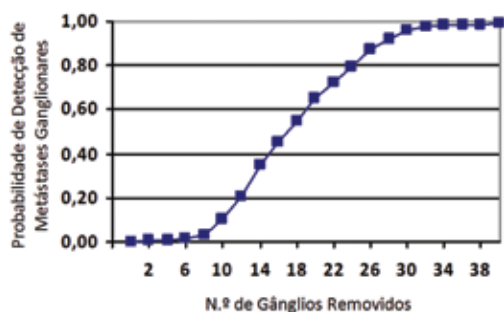


Figura 3) Adaptado de Briganti *et al.*⁴⁰

Touijer *et al.* analisaram a exequibilidade de uma linfadenectomia mais extensa por via laparoscópica, tendo detectado três vezes mais gânglios com metástases em comparação com uma linfadenectomia laparoscópica padrão, mas o número de gânglios removidos não diferiu muito entre os dois grupos (média de 13.1 *versus* 10.1 e mediana de 12 *versus* 9)¹⁹.

Stone *et al.*, num estudo semelhante, excisaram o dobro dos gânglios e detectaram mais metástases no grupo submetido a linfadenectomia alargada, mas à custa de uma taxa de complicações de 35,9% *versus* 2%²⁰.

Na década de 90 a linfadenectomia pélvica associada à prostatectomia radical passou a ser efectuada num número cada vez menor de doentes, por duas razões principais: a migração de estádios e a capacidade de prever com maior precisão a probabilidade de invasão ganglionar de cada doente usando instrumentos como as tabelas de Partin³⁰. No nosso estudo encontramos diferenças estatisticamente significativas entre estes dois grupos de doentes em todas as variáveis pré-operatórias analisadas, com excepção da idade. Estas variáveis têm sido usadas em conjunto para potenciar a sua capacidade predizente do risco de invasão ganglionar, existindo várias tabelas deste tipo descritas na literatura^{43,44,45,46}.

A utilidade destas tabelas na prática clínica é discutível, uma vez que a sua utilização é complexa e demorada. Algumas foram construídas com base em doentes diagnosticados antes do fenómeno de migração de estádios e a maioria baseia-se em dados de linfadenectomias padrão, que tendem a subestimar a incidência de metastização ganglionar, pelo que a sua aplicação na actualidade poderá não proporcionar resultados fiáveis⁹. Para contornar estas limitações, as referidas tabelas têm sido recalculadas com base numa população mais recente de doentes com carcinoma da próstata. Utilizando a actualização mais recente das tabelas de Partin¹² nos nossos doentes, verificámos que os que apresentavam risco de invasão ganglionar igual ou inferior a 5% tiveram uma incidência de metástases ganglionares de 2,9% e os doentes com risco superior a 10% tiveram uma incidência de metastização de 29,2%. No grupo de risco entre os 5% e 10%, a incidência de metástases ganglionares foi de 15,4%, mas o reduzido número de doentes nesta categoria não permite uma adequada valorização dos resultados. Estas tabelas poderão ser usadas com algum grau de confiança para calcular o risco de metastização ganglionar, mas apesar de se verificar alguma concordância do risco previsto com os resultados reais do nosso estudo, sete dos 16 doentes com metástases ganglionares incluídos nesta análise foram considerados de baixo risco ($\leq 5\%$).

Só recentemente foram publicadas tabelas baseadas nos resultados de doentes submetidos a linfadenectomia alargada^{38,43}, mas estas tabelas mais recentes necessitam de validação externa em estudos prospectivos multi-institucionais antes de se poder recomendar o seu uso generalizado^{13,47}.

Na última década, a maioria dos defensores da linfadenectomia apenas em doentes seleccionados omitia este procedimento nos doentes com PSA pré-operatório ≤ 10 ng/mL, Gleason da biópsia

<7 e estágio clínico \leq T2a, pois estes doentes apresentariam uma probabilidade de invasão ganglionar de cerca de 1 a 5%^{43,44,45}. Os nossos resultados estão de acordo com esta premissa – apenas três doentes (2,0%) dos 148 que reuniam as três características referidas apresentaram metástases ganglionares. As actuais Guidelines da Associação Europeia de Urologia incluem também os doentes com PSA \leq 20 ng/mL no grupo que pode ser poupado à linfadenectomia²³. Aplicando estes critérios aos nossos doentes, mantém-se uma baixa incidência de metastização (1,6%), com claros benefícios em termos de especificidade (70,6% versus 56,9%) e sem alterações na sensibilidade (81,3%), o que torna este teste bastante razoável para a selecção dos candidatos a linfadenectomia. Seguindo estes critérios de selecção na nossa população, teríamos evitado a linfadenectomia em 183 doentes de um total de 271 (67,5%), dos quais 180 não eram portadores de metástases ganglionares.

A percentagem de cilindros de biópsia atingidos pela neoplasia também tem sido estudada, havendo evidências que esta variável pré-operatória é altamente preditiva do status ganglionar, devendo ser incluída na estratificação do risco de invasão ganglionar^{48,49}. Na nossa série, ao adicionar este parâmetro aos referidos nas orientações da Associação Europeia de Urologia, obtivemos um ligeiro aumento da sensibilidade (de 81,3% para 87,5%), à custa de uma importante redução da especificidade (de 70,6% para 58,7%). O reduzido número de doentes nos quais foi possível determinar estas quatro variáveis (197 dos 522 do estudo) poderá ter influenciado esse resultado, nomeadamente devido a um viés de selecção.

Mesmo a omissão da linfadenectomia em doentes com baixo risco de apresentarem metástases ganglionares é discutível, uma vez que é precisamente nesse grupo de doentes que a linfadenectomia pode fazer a diferença entre a cura e a doença residual, porque as metástases eventualmente presentes nestes doentes serão provavelmente mínimas, não comprometendo o resultado oncológico se removidas por completo^{11,13,21}. Por outro lado, os estudos de Kawakami *et al.* e Bahtta-Dhar *et al.* sugerem que a omissão da linfadenectomia pélvica neste grupo de doentes não afecta significativamente o resultado oncológico, evitando as complicações, os custos e o acréscimo de tempo operatório associados à linfadenectomia pélvica^{50,51}.

Apesar de esta problemática ser pouco referida na literatura, estima-se que ocorram complicações em cerca de 5% dos doentes submetidos a linfadenectomia pélvica, sendo a formação de linfocelo a mais comum^{40,52,53,54}. Outras complicações raras associadas à linfadenectomia incluem lesões vasculares e nervosas da parede pélvica lateral, lesões uretéricas e eventos tromboembólicos/infeção secundários à formação de linfocelo^{13,40}. A literatura recente é contraditória no

que diz respeito a uma eventual taxa de complicações mais elevada na linfadenectomia alargada, quando comparada com a linfadenectomia padrão.

Vários estudos baseados em linfadenectomias padrão mostram diferenças claras em termos de sobrevivência nos doentes com apenas um gânglio atingido pela neoplasia, quando comparados com aqueles com dois ou mais gânglios afectados^{30,31,39}. Outros referem apenas que o número de gânglios afectados tem valor prognóstico, não subestratificando os doentes de acordo com o número de gânglios metastizados^{4,16,55}. Estudos mais recentes efectuados em doentes submetidos a linfadenectomia alargada têm conclusões semelhantes, mas as diferenças em termos de sobrevivência ocorrem principalmente nos doentes com dois ou menos gânglios positivos comparados com os que têm três ou mais^{15,21,22}. Esta diferença relativamente aos trabalhos mais antigos será provavelmente consequência de o estadiamento ser mais exaustivo nos doentes submetidos a linfadenectomia alargada. Fleischmann *et al.* demonstram também que o diâmetro da maior metástase encontrada tem valor prognóstico independente, estabelecendo um ponto de corte de 10 mm e recomendando que o diâmetro do maior gânglio positivo seja sempre referido nos relatórios histopatológicos, o que é igualmente defendido por Cheng *et al.*^{22,31}. Estas novas descobertas poderão ajudar a identificar quais os doentes que beneficiam de terapêutica adjuvante imediata e aqueles que apenas devem ser sujeitos a vigilância clínica e analítica, eliminando os efeitos adversos dessas terapêuticas nos últimos.

Uma das principais limitações deste trabalho prende-se com o facto de se tratar de um estudo retrospectivo e realizado numa única instituição, estando por isso sujeito a uma variedade de factores de enviesamento, nomeadamente geográficos e de selecção. A nossa população é de reduzidas dimensões e apresenta uma proporção relativamente baixa (5%) de doentes com metástases ganglionares. Essa proporção poderá ter sido subestimada devido ao tipo de linfadenectomia efectuada na maioria dos doentes. A extensão deste procedimento não está padronizado na nossa instituição, nem é referida em cada caso particular, dificultando a interpretação dos dados. Alguns cirurgiões efectuam uma linfadenectomia mais exaustiva que outros e alguns patologistas pesquisam gânglios nas peças cirúrgicas com maior detalhe, pelo que o elevado número de profissionais envolvidos nestas tarefas no nosso estudo também pode ter contribuído para o enviesamento dos dados. Não foi possível determinar uma ou mais variáveis em estudo num número significativo de doentes, obrigando à exclusão desses doentes em muitas das análises que efectuámos, o que também poderá ter originado um viés de selecção.

Conclusões

Neste trabalho analisámos vários critérios de selecção de doentes a ser submetidos a linfadenectomia pélvica associada a prostatectomia radical. Os critérios da Associação Europeia de Urologia foram os que apresentaram maior acuidade na nossa série de doentes (submetidos a linfadenectomia padrão), com uma sensibilidade de 81,3% e especificidade de 70,6%. Sendo consensual que os doentes de alto risco devem ser submetidos a linfadenectomia, nos de baixo risco (PSA \leq 20 ng/mL, Gleason na biópsia $<$ 7 e estágio clínico \leq T2a) a linfadenectomia parece não estar indicada, dada a baixa incidência de metastização ganglionar verificada neste grupo. A percentagem de cilindros de biópsia contendo neoplasia, apesar de ser um bom factor predizente de metastização ganglionar quando usado de forma independente, neste estudo não acrescentou capacidade discriminativa aos critérios da Associação Europeia de Urologia.

Na nossa população, a excisão de um maior número de gânglios linfáticos está associada a uma maior incidência de metastização ganglionar. Estes dados estão em consonância com a maioria dos estudos publicados sobre esta temática e sugerem a superioridade da linfadenectomia alargada sobre a linfadenectomia padrão no estadiamento e, eventualmente, na sobrevivência e sobrevivência livre de doença dos doentes a ela sujeitos.

Bibliografia

- Han M, Partin AW, Piantadosi S *et al.* Era specific biochemical recurrence free survival following radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. *J Urol.* 2001 Aug;166(2):416-9.
- Derweesh IH, Kupelian PA, Zippe C *et al.* Continuing trends in pathological stage migration in radical prostatectomy specimens. *Urol Oncol.* 2004;22(4):300-6.
- Fowler JE Jr., Whitmore WF Jr. The incidence and extent of pelvic lymph node metastases in apparently localized prostate cancer. *Cancer.* 1981 Jun;47(12):2941-5.
- Daneshmand S, Queck ML, Stein JP *et al.* Prognosis of patients with lymph node positive prostate cancer following radical prostatectomy: long term results. *J Urol.* 2004;172(6):2252-5.
- Palapattu GS, Allaf ME, Trock BJ, Epstein JI, Walsh PC., Prostate specific antigen progression in men with lymph node metastases following radical prostatectomy: results of long-term follow-up. *J Urol.* 2004;172(5):1860-4.
- Han M, Partin AW, Pound CR, Epstein JI, Walsh PC. Long-term biochemical disease-free and cancer-specific survival following radical retropubic prostatectomy: the 15-year Johns Hopkins experience. *Urol Clin North Am.* 2001 Aug;28(3):555-65.
- Bluestein DL, Bostwick DG, Bergstralh EJ, Oesterling JE.. Eliminating the need for bilateral pelvic lymphadenectomy in select patients with prostate cancer. *J Urol.* 1994;151(5):1315-20.
- Bishoff JT, Reyes A, Thompson IM, Harris MJ, St Clair SR, Gomella L, Butzin CA. Pelvic lymphadenectomy can be omitted in selected patients with carcinoma of the prostate: development of a system of patient selection. *Urology* 1995;45(2):270-4.
- Briganti A, Blute ML, Eastham JH *et al.* Pelvic lymph node dissection in prostate cancer. *Eur Urol.* 2009;55(6):1251-65.
- Weingärtner K, Ramaswamy A, Bittinger A, Gerharz EW, Vöge D, Riedmiller H.. Anatomical basis for pelvic lymphadenectomy in prostate cancer: results of an autopsy study and implications for the clinic. *J Urol.* 1996;156(6):1969-71.
- Bhatta-Dhar N, Burkhard FC, Studer UE. Role of lymphadenectomy in clinically organ-confined prostate cancer. *World J Urol.* 2007;25(1):39-44.
- Partin AW, Mangold LA, Lamm DM, Walsh PC, Epstein JI, Pearson JD. Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin tables) for the new millennium. *Urology* 2001;58(6):843-8.
- Heidenreich A, Ohlmann CH, Polyakov S. Anatomical extent of pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy. *Eur Urol.* 2007;52(1):29-37.
- Heidenreich A, Varga Z, Von Knobloch R. Extended pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy in prostate cancer: high incidence of lymph node metastases. *J Urol.* 2002;167(4):1681-6.
- Schumacher MC, Burkhard FC, Thalmann GN, Fleischmann A, Studer UE. Good outcome for patients with few lymph node metastases after radical retropubic prostatectomy. *Eur Urol.* 2008;54(2):344-52.
- Allaf ME, Palapattu GS, Trock BJ, Carter HB, Walsh PC. Anatomical extent of lymph node dissection: impact on men with clinically localized prostate cancer. *J Urol.* 2004;172(5):1840-4.
- Bader P, Burkhard FC, Markwalder R, Studer UE. Is a limited lymph node dissection an adequate staging procedure for prostate cancer? *J Urol.* 2002;168(2):514-8.
- Burkhard FC, Studer UE. The role of lymphadenectomy in high risk prostate cancer. *World J Urol.* 2008;26(3):231-6.
- Touijer K, Rabbani F, Otero JR *et al.* Standard versus limited lymph node dissection for prostate cancer in patients with a predicted probability of nodal metastases greater than 1%. *J Urol.* 2007;178(1):120-4.

20. Stone NN, Stock RG, Unger P *et al.* Laparoscopic pelvic lymph node dissection for prostate cancer: comparison of the extended and modified technique. *J Urol.* 1997;158(5):1891-4.
21. Bader P, Burkhard FC, Markwalder R, Studer UE. Disease progression and survival of patients with positive lymph nodes after radical prostatectomy. Is there a chance of cure? *J Urol.* 2003;169(3):849-54.
22. Fleischmann A, Schobinger S, Schumacher M, Thalmann GN, Studer UE. Survival in surgically treated, nodal positive prostate cancer patients is predicted by histopathological characteristics of the primary tumor and its lymph node metastases. *Prostate.* 2009;69(4):352-62.
23. Heidenreich A, Bolla M *et al.* Guidelines on prostate cancer [Internet]. European Association of Urology; 2009. Disponível em: <http://www.uroweb.org/professional-resources/guidelines/online/>
24. Srinivas V, Morse MJ, Herr HW, Sogani PC, Whitmore WF Jr. Penile cancer: relation of extent of nodal metastases to survival. *J Urol.* 1987;137(5):880-2.
25. Fleischmann A, Thalmann GN, Markwalder R, Studer UE. Prognostic implications of extracapsular extension of pelvic lymph node metastases in urothelial carcinoma of the bladder. *Am J Surg Pathol.* 2005;29(1):89-95.
26. Habal N, Giuliano AE, Morton DL. The use of sentinel lymphadenectomy to identify candidates for postoperative adjunct therapy of melanoma and breast cancer. *Semin Oncol.* 2001;28(1):41-52.
27. Calaluce R, Miedema BW, Yesus YW. Micrometastases in colorectal carcinoma: a review. *J Surg Oncol.* 1998;67(3):194-202.
28. DiGiorgio A, Botti C, Sammartino P, Mingazzini P, Flammia M, Stipa V. Extracapsular lymph node metastases in the staging and prognosis of gastric cancer. *Int Surg.* 1991;76(4):218-21.
29. Burkhard FC, Bader P. Reliability of preoperative values to determine the need for lymphadenectomy in patients with prostate cancer and meticulous lymph node dissection. *Eur Urol.* 2002;42(2):84-92.
30. Joslyn SA, Konety BR. Impact of extent of lymphadenectomy on surgical survival after radical prostatectomy for prostate cancer. *Urology.* 2006;68(1):121-5.
31. Cheng L, Zincke H, Blute ML, Bergstralh EJ, Scherer B, Bostwick DG. Risk of prostate cancer death in patients with lymph node metastases. *Cancer.* 2001;91(1):66-71.
32. Hull GW, Rabbani F, Abbas F, Wheeler TM, Kattan MW, Scardino PT. Cancer control with radical prostatectomy alone in 1000 consecutive patients. *J Urol.* 2002;167(2):528-34.
33. Gil-Vernet JM. Prostate cancer: anatomical and surgical considerations. *Br J Urol.* 1996;78(2):161-8.
34. Raghavaiah NV, Jordan WP Jr. Prostatic Lymphography. *J Urol.* 1979;121(2):178-81.
35. Cerny JC, Farah R, Rian R, Weckstein ML. An evaluation of lymphangiography in staging carcinoma of the prostate. *J Urol.* 1975;113(3):367-70.
36. Heidenreich A, von Knobloch R, Varga Z, Hofmann R. Extended pelvic lymphadenectomy in men undergoing radical retropubic prostatectomy—data on >300 cases. *Proc ASCO 2005*;22:409s (abstract no. 4612).
37. Briganti A, Chun FK, Salonia A *et al.* Validation of a nomogram predicting the probability of lymph node invasion based on the extent of pelvic lymphadenectomy in patients with clinically localized prostate cancer. *BJU Int.* 2006 Oct;98(4):788-93.
38. Briganti A, Chun FK, Salonia A *et al.* Validation of a nomogram predicting the probability of lymph node invasion among patients undergoing radical prostatectomy and an extended pelvic lymphadenectomy. *Eur Urol.* 2006 Jun;49(6):1019-26.
39. Masterson TA, Bianco FJ Jr, Vickers AJ *et al.* The association between total and positive lymph node counts, and disease progression in clinically localized prostate cancer. *J Urol.* 2006;175(4):1320-4.
40. Musch M, Klevecka V, Roggenbuck U, Kroepfl D *et al.* Complications of pelvic lymphadenectomy in 1380 patients undergoing radical retropubic prostatectomy between 1993 and 2006. *J Urol.* 2008;179(3):923-8.
41. Briganti A, Chun FK, Salonia A *et al.* Critical assessment of ideal nodal yield at pelvic lymphadenectomy to accurately diagnose prostate cancer nodal metastasis in patients undergoing radical retropubic prostatectomy. *Urology.* 2007;69(1):147-51.
42. Barth PJ, Gerharz EW, Ramaswamy A, Riedmiller H. The influence of lymph node counts on the detection of pelvic lymph node metastasis in prostate cancer. *Pathol Res Pract.* 1999;195(9):633-6.
43. Crawford ED, Batuello JT, Snow P *et al.* The use of artificial intelligence technology to predict lymph node spread in men with clinically localized prostate carcinoma. *Cancer.* 2000;88(9):2105-9.
44. Batuello JT, Gamito EJ, Crawford ED *et al.* Artificial neural network model for the assessment of lymph node spread in patients with clinically localized prostate cancer. *Urology.* 2001;57(3):481-5.
45. Partin AW, Kattan MW, Subong EN *et al.* Combination of prostate specific antigen, clinical

- stage, and Gleason sum to predict pathological stage of localized prostate cancer: a multi-institutional update. *JAMA*. 1997;277(18):1445-51.
46. Kattan MW, Eastham JA, Stapleton AM, Wheeler TM, Scardino PT. A pre-operative nomogram for disease recurrence following radical prostatectomy for prostate cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1998;90(10):766-771.
47. Heidenreich A. Editorial comment. *Eur Urol*. 2006;49(6):1026-7.
48. Lotan Y, Shariat SF, Khoddami SM *et al*. The percent of biopsy cores positive for cancer is a predictor of advanced pathological stage and poor clinical outcomes in patients treated with radical prostatectomy. *J Urol*. 2004;171(6):2209-14.
49. Briganti A, Karakiewicz PI, Chung FK *et al*. Percentage of positive biopsy cores can improve the ability to predict lymph node invasion in patients undergoing radical prostatectomy and extended pelvic lymph node dissection. *Eur Urol*. 2007;51(6):1573-81.
50. Kawakami J, Meng MV, Sadetsky N *et al*. Changing patterns of pelvic lymphadenectomy for prostate cancer: results from CAPSURE™. *J Urol*. 2006;176(4):1382-6.
51. Bhatta-Dhar, Reuther AM, Zippe C, Klein EA. No difference in six-year biochemical failure rates with or without pelvic lymph node dissection during radical prostatectomy in low-risk patients with localized prostate cancer. *Urology*. 2004;63(3):528-31.
52. Campbell SC, Klein EA, Levin HS, Piedmonte MR. Open pelvic lymph node dissection for prostate cancer: a reassessment. *Urology*. 1995;46(3):352-5.
53. Augustin H, Hammerer P, Graefen M, Palisaar J, Noldus J, Fernandez S, Huland H. Intraoperative and perioperative morbidity of contemporary radical retropubic prostatectomy in a consecutive series of 1243 patients: results of a single center between 1999 and 2002. *Eur Urol*. 2003;43(2):113-8.
54. Dillioglulil O, Leibman BD, Leibman NS, Kattan MW, Rosas AL, Scardino PT. Risk factors for complications and morbidity after radical retropubic prostatectomy. *J Urol*. 1997;157(5):1760-7.
55. Boorjian SA, Thompson RH, Siddiqui S *et al*. Long-term outcome after radical prostatectomy for patients with lymph node positive prostate cancer in the prostate specific antigen era. *J Urol*. 2007;178(3):864-70.