



# Estudio prospectivo para la evaluación del ganglio centinela en cáncer de próstata

TESIS DOCTORAL

Presentada por:

D. Javier Pérez Ardavín.

Dirigida por:

Dr. César David Vera Donoso

Dr. Manuel Martínez Sarmiento





## ***AGRADECIMIENTOS***

En primer lugar, quiero expresar mi profunda gratitud a los doctores César David Vera Donoso y a Manuel Martínez Sarmiento, por su valioso apoyo, guía y paciencia durante todo el proceso de elaboración de esta tesis. Además agradecer a Juan José Monserrat Monfort ya que sin sus conocimientos, experiencias y consejos no sería posible la realización de este trabajo.

Agradezco a mis amigos y familiares por su incondicional apoyo, paciencia y comprensión durante estos años de estudio, especialmente a mis padres Marta y Jesús quienes me han enseñado cómo perseguir un sueño. Además, a los profesores Moll Noguera y Landete Casas por su apoyo y comprensión durante estos años.

También quiero agradecer al personal y compañeros del hospital Universitari i Politècnic La Fe, por brindarme su colaboración y facilitarme el acceso a la información y los recursos necesarios para llevar a cabo esta investigación.

## ***ABREVIATURAS, SÍMBOLOS Y SIGLAS***

- AJCC: American Joint Committee on Cancer
- AUA: Asociación Americana De Urología
- AUC: área bajo la curva
- AP: anatomía patológica
- APYT: área de acogida prequirúrgica y técnicas
- CaP: cáncer de próstata
- EAU: Asociación Europea De Urología
- EBRT: radioterapia de haz externo
- Fig: figura
- FN: falso negativo
- GC: ganglio centinela
- GETUG: Genitourinary Group
- GL: ganglio linfático
- GO: gammagrafía ósea
- GS: Gleason Score
- HR: cociente de riesgos instantáneos (en inglés, hazard ratio)
- IARC: Agencia Internacional Para La Investigación Del Cáncer
- IIEF: Índice Internacional de Función Eréctil
- ISUP: Sociedad Internacional De Uro-Patología
- LFD: linfadenectomía
- LFDe: linfadenectomía extendida
- LFDI: linfadenectomía limitada

- LFDIm: linfadenectomía inguinal modificada
- MBq: megabecquerelio
- MCE: mortalidad cáncer específica
- mCi: milicurio
- mL: mililitro
- MG: mortalidad global
- mSv: miliSievert
- NCCN: National Comprehensive Cancer Network
- NKI: Netherlands Cancer Institute
- OR: odds ratio
- OSNA: amplificación en un paso del ácido ribonucleico
- PET/TC: tomografía computarizada con emisión de positrones
- PET-TC-PSMA: tomografía de emisión de positrones de ligando de antígeno de membrana específica de próstata
- PSA: antígeno prostático específico
- PR: prostatectomía radical
- PRL: prostatectomía radical laparoscópica
- PRR: prostatectomía radical robótica
- RIB: rango intercuartílico
- RB: recurrencia bioquímica
- RDT: radioterapia
- RM: resonancia magnética
- RMmp: resonancia magnética multiparamétrica
- RTOG: Radiation Therapy Oncology Group

- RTOG- CTV: Center y Radiation Therapy Oncology Group- Clinical Target Volume
- SCE: supervivencia cáncer específica
- SEER: Surveillance, Epidemiology, and End Results
- SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica
- SERGAS: Servicio Gallego De Salud
- SG: supervivencia global
- SLM: supervivencia libre de metástasis
- SPECT-TC: tomografía computarizada de emisión monofotónica
- SPION: radiotrazador con partículas paramagnéticas de óxido de hierro
- STUIs: síntomas del tracto urinario inferior
- Tc<sup>99m</sup>: Tecnecio-99m
- TDA: terapia de deprivación androgénica.
- URPA: unidad de recuperación postanestésica
- VP: verdadero positivo
- VPP: valor predictivo positivo
- VPN: valor predictivo negativo

## ***RESUMEN***

### Introducción:

La agresividad del cáncer de próstata se relaciona principalmente con su capacidad de diseminación, que ocurre principalmente a través del sistema linfático. Actualmente, no existe una técnica quirúrgica o de imagen que garantice una detección altamente sensible. En este contexto, la única modalidad de referencia en la actualidad para realizar el estadiaje de la enfermedad es la linfadenectomía extendida (LFD), aunque se acompaña a una mayor comorbilidad del paciente.

### Hipótesis y objetivo:

Se formuló la siguiente hipótesis de investigación: la técnica del ganglio centinela en pacientes con riesgo de invasión ganglionar mayor o igual al 5 % según el nomograma de Briganti (2012), obtendrá una sensibilidad y un valor predictivo negativo mayor del 95 %. Por lo tanto, el objetivo principal de este estudio prospectivo fue conocer la tasa de detección de metástasis ganglionares para analizar la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo negativo y positivo de la técnica del GC en los pacientes afectados de CaP con riesgo bajo, intermedio o alto (riesgo de afectación ganglionar  $\geq 5$  %), sometidos a la prostatectomía radical. Para dicho propósito, se aplicó la técnica del GC mediante la inyección intraprostática y ecográficamente dirigida de Tc<sup>99m</sup>, evaluando los resultados a través de un estudio prospectivo para su evaluación.

### Métodos e intervención:

Llevamos a cabo un estudio prospectivo que abarcó desde enero de 2013 hasta mayo de 2020. La inclusión de pacientes se realizó de manera consecutiva a aquellos pacientes que firmaron el consentimiento para realizarse la técnica. Los primeros 74 pacientes se sometieron a la linfadenectomía utilizando Tc<sup>99m</sup>-nanocoloide. A partir de junio de 2017, en 38 pacientes, adoptamos una variante de la técnica utilizando un radiotrazador combinado con la adición de verde de indocianina. Se realizó una SPECT/TC preoperatoria para identificar los ganglios centinelas y

durante la cirugía, los ganglios centinelas fueron extraídos bajo la guía de una sonda de detección gamma laparoscópica. Una vez extraídos los ganglios centinelas se procedió a la exéresis del resto de ganglios con la LFD extendida en el mismo acto, para poder comparar.

#### Resultados:

Incluimos a un total de 112 pacientes con cáncer de próstata. En 4 de estos pacientes, el radiotrazador no migró adecuadamente. La mediana de ganglios linfáticos extraídos fue de 21.56 (rango intercuartílico: 13.46 - 29.71), mientras que la mediana de ganglios centinelas extraídos fue de 5.17 (rango intercuartílico: 1.83 - 8.51) ( $p < 0.001$ ). En un total de 26 pacientes, un 25 % de la serie, se objetivó diseminación linfática y en 78 % de los pacientes, encontramos ganglios centinelas fuera del territorio de la linfadenectomía extendida. Un total del 46 % de las complicaciones estuvieron relacionadas con la linfadenectomía extendida. Dentro de las complicaciones relacionadas con la linfadenectomía encontramos que un 8,5 % fueron Clavien III y un 0,9 % Clavien IV. La biopsia de ganglio centinela demostró una sensibilidad del 100%, una especificidad del 97.5%, un valor predictivo positivo del 92.86% y un valor predictivo negativo del 100%. En base a este resultado, el 75 % de los pacientes con ganglios negativos podrían beneficiarse de la no realización de una linfadenectomía extendida.

#### Conclusión:

La cirugía de ganglio centinela mostró una alta tasa de detección de metástasis, con una alta sensibilidad de la técnica  $> 95$  %. Nuestros resultados destacan que la linfadenectomía extendida es una técnica con una morbilidad significativa, con hasta un 46 % de las complicaciones relacionadas con esta técnica.

Palabras clave: cáncer de próstata, ganglio centinela, linfadenectomía, tecnecio.

## ***ABSTRACT***

### Introduction:

The aggressiveness of prostate cancer is primarily associated with its ability to spread, mainly through the lymphatic system. Currently, there is no surgical or imaging technique that guarantees highly sensitive detection. In this context, the only current reference modality for staging the disease is extended lymphadenectomy, although it is accompanied by increased patient comorbidity.

### Hypothesis and Objective:

The following research hypothesis was formulated: the sentinel lymph node technique in patients with a risk of lymph node invasion greater than or equal to 5% according to the Briganti nomogram (2012) will achieve a sensitivity and negative predictive value greater than 95%. Therefore, the main objective of this prospective study was to determine the rate of detection of lymph node metastasis to analyze the sensitivity, specificity, negative predictive value, and positive predictive value of the sentinel lymph node technique in patients with intermediate or high-risk prostate cancer (lymph node involvement risk  $\geq 5\%$ ), undergoing radical prostatectomy. In addition, comparing extended lymphadenectomy with the sentinel lymph node technique, using Technetium-99m, considered the gold standard, which could reduce the number of unnecessary extended lymphadenectomies with a consequent decrease in complications.

### Methods and Intervention:

We conducted a prospective study from January 2013 to May 2020. Patient inclusion was consecutive for those who consented to undergo the technique. The first 74 patients underwent lymphadenectomy using Tc99m-nanocolloid. From June 2017, in 38 patients, we adopted a variant of the technique using a radiotracer combined with the addition of indocyanine green. Preoperative SPECT/CT was performed to identify sentinel nodes, and during surgery, sentinel nodes were

removed under the guidance of a laparoscopic gamma detection probe. Once the sentinel nodes were removed, extended lymphadenectomy was performed in the same procedure for comparison.

#### Results:

We included a total of 112 prostate cancer patients. In 4 of these patients, the radiotracer did not migrate properly. The median number of lymph nodes extracted was 21.56 (interquartile range: 13.46 - 29.71), while the median number of sentinel nodes extracted was 5.17 (interquartile range: 1.83 - 8.51) ( $p < 0.001$ ). Lymphatic spread was observed in a total of 26 patients, 25% of the series, and in 78% of patients, we found sentinel nodes outside the territory of extended lymphadenectomy. A total of 46% of complications were related to extended lymphadenectomy. Within complications related to lymphadenectomy, 8.5% were Clavien III, and 0.9% were Clavien IV. Sentinel node biopsy demonstrated a sensitivity of 100%, specificity of 97.5%, positive predictive value of 92.86%, and negative predictive value of 100%. Therefore, 75% of patients with negative nodes could benefit from not undergoing extended lymphadenectomy.

#### Conclusion:

Sentinel lymph node surgery showed a high detection rate of metastasis, with a sensitivity of the technique  $>95\%$ . Our results emphasize that extended lymphadenectomy is a technique with significant morbidity, with up to 46% of complications related to this technique.

Keywords: prostate cancer, sentinel lymph node, lymphadenectomy, technetium.



***ÍNDICE***

## Índice

<b>1. Tablas.....</b>	<b>1</b>
<b>2. Figuras.....</b>	<b>4</b>
<b>3. Introducción.....</b>	<b>9</b>
3.1. Epidemiología del cáncer de próstata.....	10
3.2. Estadificación del cáncer de próstata .....	14
3.2.1. Tomografía computarizada.....	16
3.2.2. Gammagrafía ósea.....	16
3.2.3. Resonancia magnética.....	17
3.2.4. Tomografía computarizada por emisión de positrones.....	18
3.2.5. Tomografía computarizada por emisión de fotón único.....	20
3.2.6. Linfadenectomía.....	20
3.3. Grupos de riesgo en el cáncer de próstata.....	23
3.4. Diseminación ganglionar.....	27
3.5. Nomogramas de predicción de afectación ganglionar.....	32
3.6. El papel actual de la linfadenectomía en el cáncer de próstata.....	37
3.7. Qué es el ganglio centinela y su historia.....	42
3.8. El ganglio centinela en el cáncer de próstata.....	45
<b>4. Hipótesis y Objetivos.....</b>	<b>53</b>
4.1. Planteamiento del problema.....	54
4.2. Planteamiento de la hipótesis.....	55
4.3. Objetivo principal.....	56
4.4. Objetivos secundarios.....	57
<b>5. Material y métodos.....</b>	<b>59</b>
5.1. Selección de la muestra.....	60
5.2. Variables analizadas.....	62

## *Índice*

5.3.	Técnicas.....	70
5.3.1.	Realización de la técnica del ganglio centinela.....	70
5.3.2.	Obtención quirúrgica de los ganglios.....	74
5.3.3.	Preparación de los ganglios.....	76
5.3.4.	Clasificación según los grupos de riesgo.....	71
5.3.5.	Seguimiento de los pacientes.....	78
5.3.6.	Evaluación de las complicaciones.....	79
5.4.	Estudio estadístico.....	80
5.4.1.	Diseño del estudio.....	80
5.4.2.	Cálculo de la muestra.....	80
5.4.3.	Análisis estadístico.....	80
5.5.	Otras consideraciones.....	83
5.5.1.	Comité ético.....	83
5.5.2.	Dificultades .....	83
<b>6.</b>	<b>Resultados.....</b>	<b>85</b>
6.1.	Análisis descriptivo de las variables. ....	86
6.2.	Descripción de la utilización de los radiotrazadores.....	91
6.2.1.	Localización del ganglio centinela según los trazadores.....	92
6.2.2.	Localización del ganglio centinela fuera del territorio de la LDN.....	98
6.3.	Descripción de los hallazgos en la anatomía patológica .....	100
6.3.1.	Localización de los ganglios linfáticos según la anatomía patológica.....	100
6.3.2.	Resultados de la pieza de prostatectomía radical.....	104
6.4.	Tasa de detección de las técnicas del ganglio centinela .....	109
6.5.	Inyección del trazador: complicaciones y fallo en la técnica.....	112

## Índice

6.6.	Análisis de las variables quirúrgicas.....	114
6.6.1.	Valoración del margen quirúrgico.....	115
6.7.	Análisis de las complicaciones y estancia hospitalaria.....	116
6.8.	Valoración de la recidiva bioquímica y radiológica.....	122
6.8.1.	Predictores de la recidiva bioquímica.....	122
6.8.2.	Tiempo de la recidiva bioquímica.....	126
6.8.3.	Tiempo de la recidiva radiológica.....	130
<b>7.</b>	<b>Discusión.....</b>	<b>133</b>
7.1.	Variables demográficas del estudio.....	135
7.2.	Tasa de detección del ganglio centinela .....	136
7.3.	Fallo del radiotrazador.....	140
7.4.	Número de ganglios linfáticos extirpados.....	144
7.5.	Esquema de la linfadenectomía.....	146
7.5.1.	Localización de los ganglios centinelas .....	146
7.5.2.	Localización de la recidiva bioquímica.....	148
7.6.	Complicaciones.....	152
7.6.1.	Complicaciones de la inyección.....	152
7.6.2.	Complicaciones de la técnica quirúrgica.....	153
7.7.	Otras consideraciones quirúrgicas.....	160
7.7.1.	Duración de la técnica quirúrgica.....	160
7.7.2.	Estancia hospitalaria.....	160
7.7.3.	Resultados funcionales: continencia y erección.....	162
7.7.4.	Curva de aprendizaje.....	163
7.8.	Resultados oncológicos. ....	164
7.8.1.	Resultados oncológicos relacionados con la linfadenectomía.....	164

## *Índice*

7.8.2. Resultados oncológicos relacionados con el ganglio centinela ...	169
7.8.3. Resultados oncológicos en pacientes N1, relacionados con la terapia de deprivación androgénica posterior.....	170
7.8.4. Presencia de ganglios linfáticos positivos como factor pronóstico	173
7.9. Futuras líneas de trabajo .....	175
<b>8. Limitaciones.....</b>	<b>177</b>
<b>9. Conclusiones .....</b>	<b>181</b>
<b>10. Referencias.....</b>	<b>185</b>
<b>11. Anexo.....</b>	<b>219</b>

## ***1.- LISTA DE TABLAS***

Tabla 1. Clasificación TNM según la última versión del manual de estadificación de AJCC (2018) .....	14
Tabla 2. Esquema de realización de la LFDe según diferentes guías.....	22
Tabla 3. Comparación entre diferentes guías (EAU, NCCN y AUA) sobre el grupo de riesgo en CaP.....	23
Tabla 4. Comparación de la estadificación según las guías AEU, NCCN y AUA.....	25
Tabla 5. Comparativa entre las guías EAU, NCCN y AUA, y la utilización de los diferentes nomogramas.....	36
Tabla 6. Variables clínicas y diagnósticas analizadas .....	62
Tabla 7. Localización de los diferentes GL, se diferenció según la técnica empleada, ya fuera SPECT-TC, gamma-sonda quirúrgica o ICG.....	63
Tabla 8. Variables anatomopatológicas según la pieza de prostatectomía radical.....	65
Tabla 9. Variables según el número de GL o GC extirpados.....	66
Tabla 10. Variables quirúrgicas e intrahospitalarias.....	66
Tabla 11. Variables posoperatorias tardías.....	69
Tabla 12. Distribución de las variables de estudio en los pacientes.....	86
Tabla 13. Utilización de los diferentes radiotrazadores.....	92
Tabla 14. Localizaciones más frecuentes de los GC por paciente según el total de GC.....	93
Tabla 15. Otras localizaciones de los GC según las diferentes técnicas .....	98

## 1. Lista de tablas

Tabla 16. Número de GL encontrados fuera del territorio de la LFDe según los diferentes trazadores utilizados .....	99
Tabla 17. Presentación de los valores del total de GL extraídos, total de GL y total de GL positivos encontrados en la AP .....	101
Tabla 18. Posibilidad por paciente y por GL de encontrar ganglios metastásicos en esa región .....	102
Tabla 19. Pacientes con GL positivos detectados por las técnicas de GC y el total de ganglios positivos en los mismos pacientes .....	104
Tabla 20. Índice kappa entre el grado de Gleason de la biopsia y el grado de Gleason final de la pieza. ....	108
Tabla 21. Tasa de detección de la SPECT-TC con Tc <sup>99m</sup> , comparándola con el <i>gold standart</i> actual de la LFDe .....	109
Tabla 22. Tasa de detección de la gamma-sonda quirúrgica (Europrobe®), comparándola con el <i>gold standart</i> actual de la LFDe.....	109
Tabla 23. Tasa de detección del ICG, comparándola con el <i>gold standart</i> actual de la LFDe .....	110
Tabla 24. Tasa de detección de la gamma-sonda quirúrgica (Europrobe®) junto con la SPECT-TC, comparándola con el <i>gold standart</i> actual de la LFDe .....	110
Tabla 25. Cálculos realizados sobre la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo (VPP) y el VPN de las diferentes técnicas utilizadas .....	111
Tabla 26. Medias de muestras independientes para la técnica de GC .....	113
Tabla 27. Pacientes que han necesitado transfusión sanguínea en el transcurso del posoperatorio .....	115
Tabla 28. complicaciones generales de los pacientes .....	116
Tabla 29. Tipo de complicaciones intraoperatorias o posoperatorias, el grado según las clasificaciones EAUiaiC y Clavien-Dindo, su manejo y las secuelas .....	117

## 1. Lista de tablas

Tabla 30. Tipo de complicaciones posoperatorias según la clasificación Clavien-Dindo .....	118
Tabla 31. Tipos de complicaciones y frecuencia de estas .....	118
Tabla 32. Complicaciones debido a la LFD .....	119
Tabla 33. Pacientes que se reintervinieron .....	120
Tabla 34. Pacientes que requirieron reingreso en los 30 días posteriores a la cirugía .....	120
Tabla 35. Análisis univariable de variables cuantitativas.....	122
Tabla 36. Regresión logística bivariante factores de riesgo de recidiva .....	125

## **2.- LISTA DE FIGURAS**

Figura 1. Cánceres diagnosticados con mayor frecuencia entre los hombres en todo el mundo, 2020.....	11
Figura 2. Causa principal de muertes por cáncer en hombres en todo el mundo, 2020....	11
Figura 3. Variación internacional en las tasas de incidencia de cáncer de próstata estandarizadas por edad.....	12
Figura 4. Variación internacional en cáncer de próstata estandarizado por edad, tasas de mortalidad.....	12
Figura 5. Diferentes esquemas de LFD, donde aparecen las referencias anatómicas precisas para poder realizar un buen guion para la resección de los GL.....	21
Figura 6. linfografía pélvica clásica.....	27
Figura 7. Linfografía pélvica.....	28
Figura 8. Linfografía pélvica mediante linfografía y Tc99m en tiempo real según Jeschke et al. (2012) .....	30
Figura 9. Linfografía pélvica mediante linfografía y Tc99m en tiempo real según Miki et al. (2018) .....	31
Figura 10. CONSORT flow chart.....	61
Figura 11. Realizando la técnica de punción mediante ecografía transrectal y asistida por la gammacámara portátil (Sentinella®) con consentimiento del paciente.....	70
Figura 12. Gammagrafía planar.....	74
Figura 13. Histograma con la distribución del grado de Gleason en las muestras de biopsia.....	87
Figura 14. Histograma con la distribución del ISUP en las muestras de biopsia.....	88

## 2. Lista de figuras

Figura 15. Sectores con la localización del tumor.....	88
Figura 16. Sectores con presencia de invasión linfovascular.....	89
Figura 17. Sectores con presencia de PINHG.....	89
Figura 18. Sectores con la clasificación de riesgo de D'Amico.....	89
Figura 19. sectores con la presencia de tacto rectal.....	90
Figura 20. Histograma con la distribución del estadio tumoral, según el estadiaje clínico.....	90
Figura 21. Histograma con la presencia de afectación capsular en la resonancia magnética nuclear (RMN) .....	90
Figura 22. Distribución del radiotrazador según la SPECT-TC.....	95
Figura 23. Distribución del radiotrazador.....	96
Figura 24. Distribución del radiotrazador.....	96
Figura 25. Distribución del ICG.....	97
Figura 26. Distribución de la frecuencia de los G encontrados en las piezas de AP y GC, con una reducción de un 77 % del número de GL extraídos.....	101
Figura 27. Distribución de los GL positivos .....	103
Figura 28. Histograma con la representación gráfica según el grado de Gleason de la pieza.....	105
Figura 29. Histograma con la representación gráfica según el ISUP de la pieza.....	106
Figura 30. Histograma con la representación gráfica según el estadio de la pieza.....	106
Figura 31. Histograma con la representación gráfica según el grupo de riesgo de la pieza.....	106
Figura 32. Histograma con la representación gráfica según la afectación perineural de la pieza.....	107

## 2. Lista de figuras

Figura 33. Histograma con la representación gráfica según la afectación de los márgenes de la pieza quirúrgica.....	107
Figura 34. Histograma con la representación gráfica según el grado de Gleason final de la pieza .....	108
Figura 35. Evolución del tiempo quirúrgico en los diferentes pacientes.....	114
Figura 36. Dos variables cualitativas: presencia de GL positivos y la RB.....	123
Figura 37. Dos variables cualitativas: el estadio del tumor en la pieza quirúrgica y la RB.....	123
Figura 38. Dos variables cualitativas: la afectación de márgenes quirúrgicos y la RB ...	124
Figura 39. Dos variables cualitativas: la presencia de PINHG y la RB.....	124
Figura 40. Dos variables cualitativas: la presencia de invasión perineural en la pieza quirúrgica y la RB.....	125
Figura 41. Tiempo de RB en la muestra.....	126
Figura 42. Tiempo de RB en la muestra según la presencia o ausencia de GL positivo o negativo.....	127
Figura 43. Tiempo de RB en la muestra según la presencia o ausencia de GL negativo, solo un GL positivo o dos o más ganglios positivos.....	128
Figura 44. tiempo de RB en la muestra según la presencia o ausencia de GL negativo, solo un GL positivo, dos GL positivos y 3 o más ganglios positivos.....	129
Figura 45. Tiempo de RB en la muestra según la presencia de los estadios pT2, pT3a o pT3b.....	129
Figura 46. Tiempo de RB en la muestra según la presencia o ausencia de afectación de márgenes.....	130
Figura 47. Tiempo de recidiva radiológica en la muestra según la presencia o ausencia de GL negativo o positivo.....	131

## 2. Lista de figuras

## 2. Lista de figuras

## ***3.- INTRODUCCIÓN***

## **3.1.- EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE PRÓSTATA**

El cáncer de próstata (CaP) es el segundo tumor maligno más frecuente en hombres, a nivel mundial, estimándose una incidencia de 1 435 493 casos nuevos por 100.000 habitantes y una mortalidad de 375.304 pacientes en 2020 (1). En 2040 se espera un aumento de hasta 2.300 000 casos nuevos y 740.000 muertes, debido al crecimiento y envejecimiento de la población, lo que implicará un aumento de la carga asistencial para los profesionales, con un alza de los costes sanitarios en casi ocho mil millones de euros en el conjunto de la Unión Europea (UE) (2).

En lo referente a la incidencia a nivel mundial, las diferencias entre países aumentan debido al uso desmedido del antígeno prostático específico (PSA) en los países desarrollados (3). Aun así, la prevalencia del CaP en las autopsias es prácticamente la misma a lo largo del mundo (4). En pacientes menores de 30 años, la prevalencia es del 5 % (95 % IC: 3-8 %), incrementando la odds ratio (OR) en 1.7 (95 % IC: 1.6-1.8 %) por cada década. El pico de prevalencia, por lo tanto, se da en pacientes de edad avanzada con una media del 59 % (IC 95 %: 48-71 %) en mayores de 79 años (4).

En contraposición a lo anterior, con la mortalidad sucede justamente lo opuesto, en regiones subdesarrolladas y en descendientes de raza negra se observa una mayor mortalidad por CaP (1). Esto es debido, por un lado, al mayor porcentaje de tumores de alto riesgo en pacientes de etnia afro-americana y, por otro, a los bajos recursos de los que disponen estos países.

### 3. Introducción

A

Top cancer per country, estimated age-standardized incidence rates (World) in 2020, males, all ages (excl. NMSC)

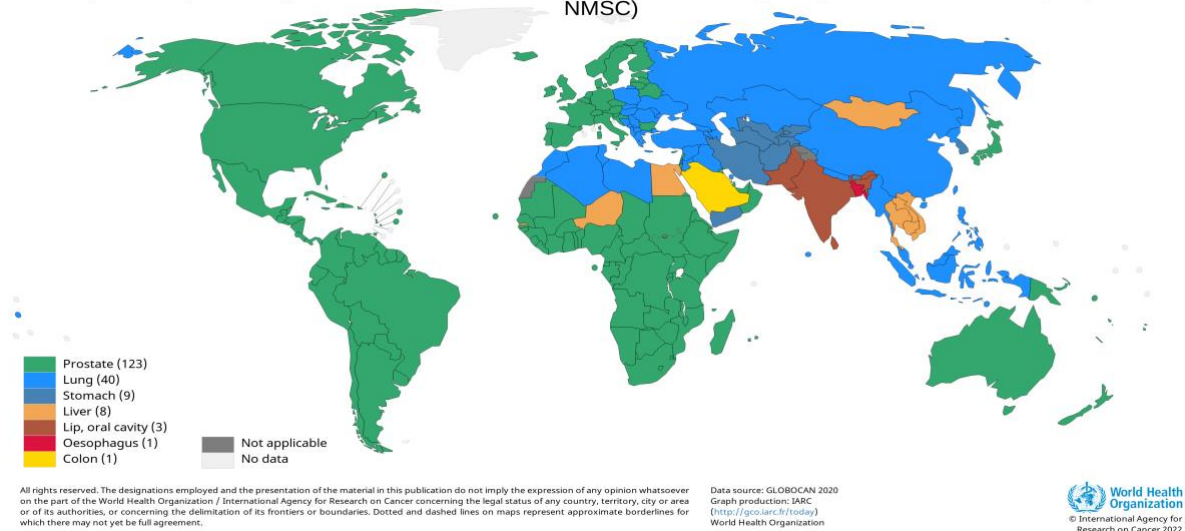


Figura 1. Cánceres diagnosticados con mayor frecuencia entre los hombres en todo el mundo, 2020

Nota. El cáncer de piel no melanoma se excluyó de los cálculos de cáncer por país (5).

B

Top cancer per country, estimated age-standardized mortality rates (World) in 2020, males, all ages (excl. NMSC)

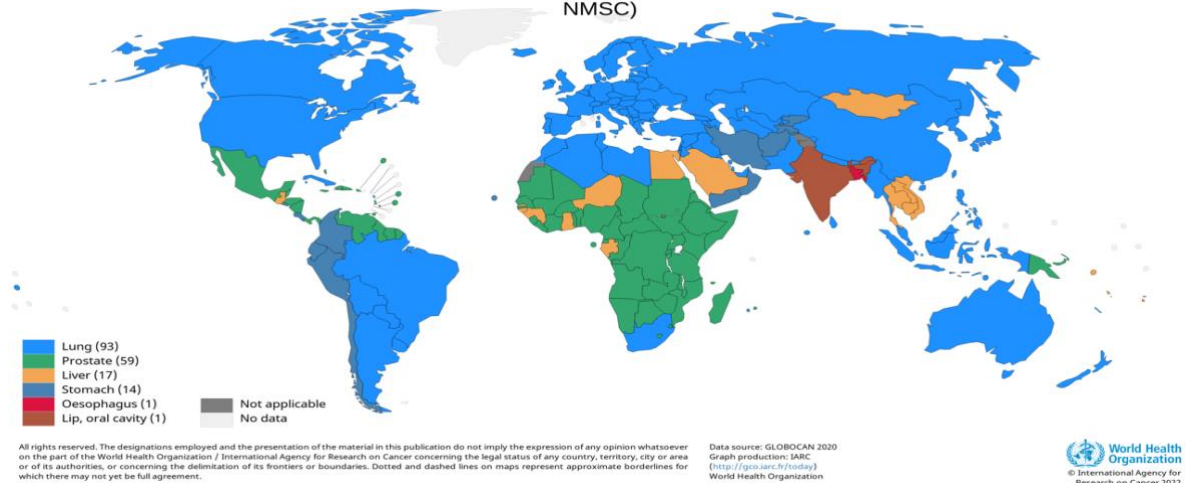


Figura 2. La causa principal de muertes por cáncer en hombres en todo el mundo, 2020 (5).

### 3. Introducción

A

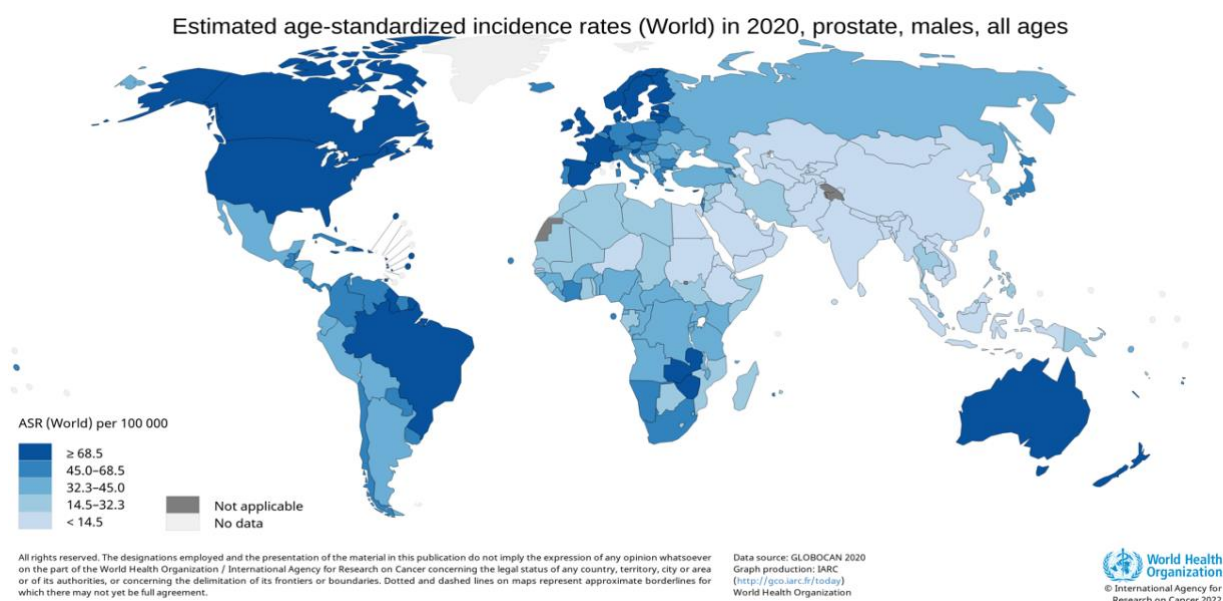


Figura 3. Variación internacional en las tasas de incidencia de cáncer de próstata estandarizadas por edad (5).

B

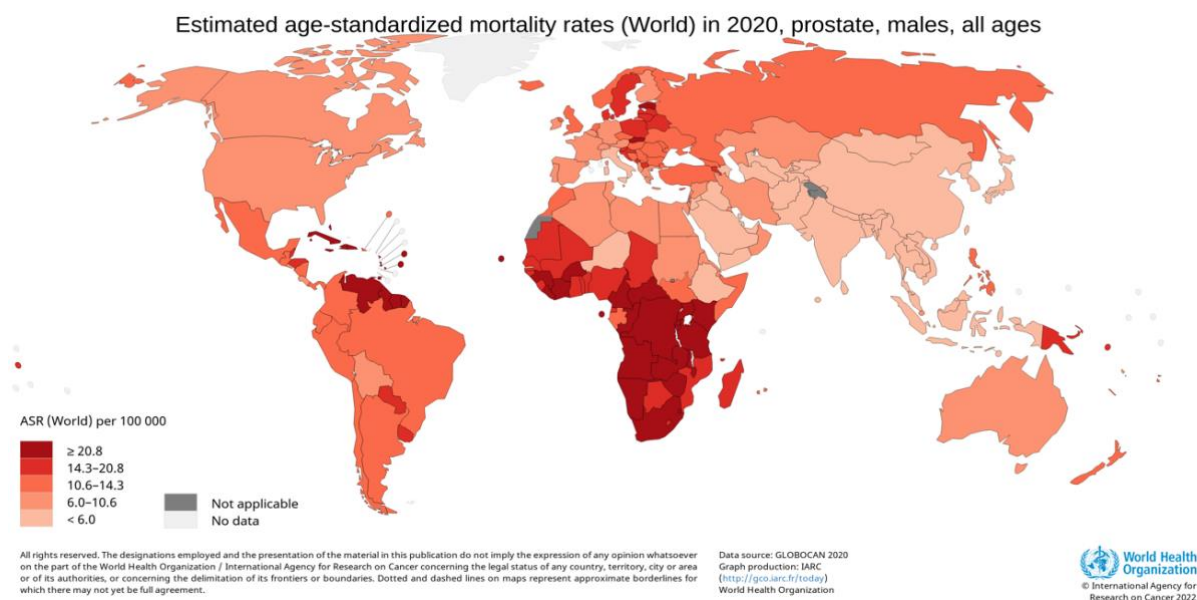


Figura 4. Variación internacional en cáncer de próstata estandarizado por edad, tasas de mortalidad (5).

En España, según los últimos datos que recogió el informe anual de 2022 editado por la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) (6), se diagnosticarán 30.844

### 3. Introducción

casos nuevos de CaP, 28.344 de cáncer de colon y 30.948 de cáncer de pulmón. Sin embargo, el CaP no es la causa más frecuente de mortalidad, dado que ocupa el tercer lugar (5.841) tras el cáncer de pulmón (5.894) y el de colon (6.690).

Otro de los datos más importantes a reflejar, y de los que versa la presente investigación, es el porcentaje de pacientes que sufren afectación ganglionar por CaP, este cociente varía entre 7,9 - 49 % (7). La afectación varía a medida que aumenta la agresividad del CaP, tal como lo evidenciaron *Heidenreich et al.* (8). En este trabajo, los autores describieron que la afectación nodal puede llegar hasta el 6 % en pacientes de bajo riesgo, al 25 % en pacientes de riesgo intermedio y hasta el 40 % en pacientes de alto riesgo.

En cuanto a la localización de los ganglios linfáticos (GL), los más frecuentemente afectados son los ganglios ilíacos internos (25 %) (9,10). Algunos de estos pacientes con GL positivos desarrollarán enfermedad metastásica y, posiblemente, morirán por esta enfermedad. El porcentaje de mortalidad cáncer específica en este grupo de pacientes varía entorno al 15 - 34% y, por su gran incidencia, representa un alto volumen de pacientes (9).

Con estos datos epidemiológicos, ponemos en evidencia que esta enfermedad posee una gran incidencia y por lo tanto una gran relevancia en cuanto al número de pacientes a tratar.

### 3.2.- ESTADIFICACIÓN DEL CaP

La razón para estadificar los tumores es conseguir la homogeneización de los estudios y poder establecer el pronóstico de la enfermedad. La clasificación TNM actual del CaP es la de la última versión del manual de estadificación de la American Joint Committee on Cancer (AJCC) (2018) (tabla 1).

Tabla 1. Clasificación TNM según la última versión del manual de estadificación de AJCC (2018)

Tumor primario – T
TX – El tumor primario no se puede evaluar.
cT0 – No hay evidencia de tumor primario.
cT1 – Tumor clínicamente inaparente que no es palpable.
T1a – Hallazgo histológico incidental tumoral en 5 % o menos de tejido reseado.
T1b – Hallazgo histológico incidental tumoral en más del 5 % de los tejidos reseados.
T1c – Tumor identificado por biopsia con aguja (por ejemplo, debido a PSA elevado).
cT2 – Tumor que es palpable y confinado dentro de la próstata.
T2a – Tumor involucra la mitad de un lóbulo o menos.
T2b – El tumor afecta a más de la mitad de un lóbulo, pero no a ambos lóbulos.
T2c – El tumor afecta ambos lóbulos.
cT3 – Se extiende a través de la cápsula prostática.
T3a – Extensión extracapsular (unilateral o bilateral) que incluye afectación microscópica del cuello de la vejiga.
T3b – Invade vesículas seminales.
cT4 – El tumor está fijo o invade estructuras adyacentes distintas de las vesículas seminales:

### 3. Introducción

esfínter externo, recto, músculos elevadores y/o pared pélvica.
<b>GL – N</b>
NX – No se pueden evaluar. N0 – No hay metástasis ganglionares regionales. N1 – Metástasis ganglionar regional.
<b>Metástasis – M</b>
M0 – Sin metástasis a distancia. M1 – Metástasis a distancia. M1a – GL no regionales. M1b – Hueso. M1c – Otro sitio (s).
<b>Tumor primario – pT</b>
pT2 – Tumor confinado dentro de la próstata. pT3 – Se extiende a través de la cápsula prostática. pT3a – Extensión extracapsular (unilateral o bilateral) que incluye afectación microscópica del cuello de la vejiga. pT3b – Invade vesículas seminales. pT4 – El tumor está fijo o invade estructuras adyacentes distintas de las vesículas seminales: esfínter externo, recto, músculos elevadores y/o pared pélvica.

Una vez conocida la clasificación utilizada en el CaP, debemos conocer que diferentes técnicas de imagen se pueden utilizar para conocer en que estadio se encuentra el CaP. A continuación, se exponen los diferentes procedimientos utilizados para su clasificación:

#### 3.2.1.- Tomografía-computarizada

En primer lugar, la tomografía computarizada (TC) es una técnica de imagen empleada universalmente para el conocimiento de la extensión de los tumores. Ahora bien, su utilidad en el CaP es limitada, y así lo estudian *Hövels et al.* (11). En este metaanálisis se encontró una sensibilidad combinada del 42 % y una especificidad del 82 % para la estadificación ganglionar. Esto se explica porque para poder considerar un GL como patológico en la imagen, se debe de observar un tamaño mayor a 10 mm (12), por lo que aquellas lesiones menores de 10 mm no podrán ser valoradas con esta técnica, según criterios RECIST 1.1. Así que, por su baja sensibilidad, la TC sólo está reservada para pacientes con CaP de riesgo intermedio o alto.

#### 3.2.2.- Gammagrafía ósea

En segundo lugar, encontramos la gammagrafía ósea (GO) como técnica de estadiaje del CaP. Este método diagnóstico consiste en la administración intravenosa de radionúclidos con radiación gamma, los cuales son captados posteriormente mediante una gammacámara. La inyección de tecnecio<sup>99m</sup>-metilén difosfonato (Tc<sup>99m</sup>-MDP) o de tecnecio<sup>99m</sup>-Hidroxi-Etilén-difosfonato (Tc<sup>99m</sup>-HEDP) provoca su adsorción en los cristales de hidroxiapatita de la matriz mineral del hueso. La adsorción de estos radionúclidos genera, a su vez, un acúmulo de radiación gamma en la localización donde exista un aumento de actividad, lo que permitirá generar imágenes para su posterior análisis. Así, la GO es el método más utilizado para evaluar las metástasis óseas en el CaP. El metaanálisis realizado por *Shen et al* (13),

### 3. Introducción

mostró una sensibilidad y especificidad del 79 % (IC 95 %: 73-83 %) y 82 % (IC 95 %: 78-85 %) respectivamente a nivel del paciente y una sensibilidad del 59 % (IC 95 %: 55-63 %) y una especificidad del 75 % (IC 95 %: 71-79 %) a nivel de la lesión.

Sin embargo, tanto la GO como la TC obtienen mejores resultados según la anatomía patológica de la biopsia o los niveles de PSA (14). Así también lo recogen las guías de la asociación europea de urología (EAU) (9). Estas guías con un grado de recomendación débil recomiendan realizar imágenes convencionales, GO y TC, en pacientes con grado de la Sociedad Internacional De Uro-Patología (ISUP) mayor o igual a 3.

#### **3.2.3.- Resonancia magnética multiparamétrica**

En tercer lugar, la resonancia magnética multiparamétrica (RMmp) es una técnica de imagen que se ha establecido en la rutina del estadiaje del CaP en estos últimos años. Por medio de imágenes potenciadas en T1, T2 y difusión, esta técnica permite localizar correctamente las lesiones con alta sensibilidad. Ahora bien, la experiencia del radiólogo lector sigue siendo la piedra angular, puesto que la diferencia interobservador es muy alta todavía (15). A pesar de la creación de un sistema PIRADS, existen diferencias interobservador sobre todo cuando se trata de radiólogos poco experimentados.

Una de las utilidades que ofrece la RMmp es su uso en la estadificación local. Por ejemplo, en su estudio, *Wang et al.* (16) constataron que la RMmp puede mejorar la predicción del estadio patológico cuando se combina con datos clínicos. Además, permite valorar otros parámetros como el volumen del tumor o la existencia de contacto del tumor

### 3. Introducción

con la cápsula (17). Actualmente, la utilización de la RMmp se ha extendido en todo España, siendo casi imprescindible a la hora de diagnosticar y caracterizar el CaP clínicamente para un tratamiento.

Otro de los valores importantes de la RMmp es la estadificación ganglionar, ya que permite la visualización de ganglios de hasta 0,5 mm (18). Gracias a la visualización de pequeños GLs, la RMmp muestra una sensibilidad del 65 % y una especificidad del 33 % (19). En consecuencia, no son valores que nos permitan utilizarla como método inicial para conocer el estado de los GLs.

#### 3.2.4.- Tomografía por emisión de positrones

En cuarto lugar, la tomografía por emisión de positrones (PET-TC) marcada con  $C^{11}$  o  $F^{18}$ -colina permite la detección de metástasis y pequeños ganglios mediante la inyección intravenosa de radionúclidos. Esta técnica ha promovido el descubrimiento de nuevas vías de rápido drenaje hacia hueso pélvico o nódulos perivesicales, mesorrectales, inguinales o de Virchow (20). La PET-TC marcada con colina tiene una buena sensibilidad y especificidad para los ganglios alojados en la pelvis del 62 % (IC 95 %: 51-66 %) y del 92 % (IC 95 %: 89-94 %) respectivamente (21). Aun así, dada su baja sensibilidad, no está indicada para el estadiaje del CaP.

Bajo dicha lógica, los marcadores han ido evolucionando hasta llegar a la realización de la PET-TC marcada con  $Ga^{68}$ -PSMA o  $F^{18}$ -PSMA. Este radiotrazador parece mostrarse prometedor, dado que su sensibilidad y especificidad asciende hasta el 86 % (IC 95 %: 37-98 %) y el 86 % (IC 95 %: 3-100 %) respectivamente a nivel del

### 3. Introducción

paciente (22). En su estudio, *Yaxlei et al.* (23) observaron que, en pacientes de alto riesgo, esta técnica mostraba una sensibilidad de tan sólo un 38,2 %, una especificidad del 93,5 %, un valor predictivo positivo del 67,7 % y un valor predictivo negativo del 80,8 % para los pacientes. Con respecto a los ganglios, la sensibilidad por ganglio fue del 24,4 % y la especificidad fue del 99,5 %.

Por otro lado, *Hofman et al.* (24), gracias al uso de la PET-TC PSMA, demostraron que el número de metástasis ganglionares, óseas y viscerales detectado fue superior al obtenido con las técnicas clásicas (TC y GO) ( $p = 0,008$ ). En esta misma línea, la investigación sobre coste-efectividad en la misma cohorte de pacientes, realizado por *Feria Cardet et al.* (25), mostró que la PSMA PET-TC obtiene costes comparativos directos más bajos y una mayor precisión en comparación con las imágenes convencionales para la estadificación inicial de hombres con próstata de alto riesgo de cáncer.

Como contrapartida, la mayor limitación que presenta esta técnica es su baja tasa de detección de lesiones que se sitúa entre 2-4 mm, puesto que la mayoría de los sistemas clínicos actuales de PET-TC todavía están limitados por una resolución espacial de entre 4-5 mm (26). Como se observa, esta técnica posee una gran especificidad 88% (IC 95 %: 3-100 %), pero su sensibilidad del 80 % (IC 95 %: 37-98 %) no permite utilizarla como técnica para el diagnóstico del CaP localmente avanzado (22). Actualmente, la PET-TC marcada con  $Ga^{68}$  PSMA,  $F^{18}$  PSMA 1007 y  $F^{18}$  PSMA DCFPyL están relegados a la recidiva bioquímica (RB) tras la cirugía, según recomendaciones de la EAU, para descartar enfermedad a distancia en pacientes candidatos a radioterapia (RDT) de rescate en el lecho quirúrgico (27).

#### 3.2.5.- Tomografía computarizada por emisión de fotón único

En quinto lugar, además de la PET-TC, se han desarrollado imágenes de tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT-TC), una técnica de imagen más ampliamente disponible que la PET (28). Del mismo modo, la SPECT-TC es más barato y asequible que el PET-TC marcado con PSMA. Con ello, cabría la posibilidad de su popularización y aplicación en países menos desarrollados. En el estudio de *Su et al.* (29), a pesar de su escasa muestra de 54 pacientes, se obtuvieron resultados prometedores: con la SPECT se encontró una mayor tasa de detección de metástasis, con un 54,7 % de los pacientes, frente a la RM que detectó tan solo a un 46,3 % de los pacientes.

#### 3.2.6.- Linfadenectomía

Como se pudo constatar, las técnicas anteriores no superan el 86 % de sensibilidad para la detección de los GL, incluso con el marcaje con <sup>68</sup>Ga-PSMA (27). Por tanto, se sugiere desde las guías la realización de la linfadenectomía (LFD) para la estadificación del CaP (9). No obstante, se deben establecer las regiones para la correcta disección de los GL, siendo otro punto de debate en el CaP. En esta revisión sobre la LFD en prostatectomía radical (PR) se definen las siguientes extensiones (30) (ver Figura 5).

1. **LFD limitada (LFDI):** incluye los vasos ilíacos externos y obturatriz.
2. **LFD extendida (LFDDe):** incluye el área de los vasos de la íliaca común distal y el cruce de los uréteres.

### 3. Introducción

3. **LDF superextendida (LFDse):** incluye los ganglios de la íliaca común proximal y de los ganglios presacros.

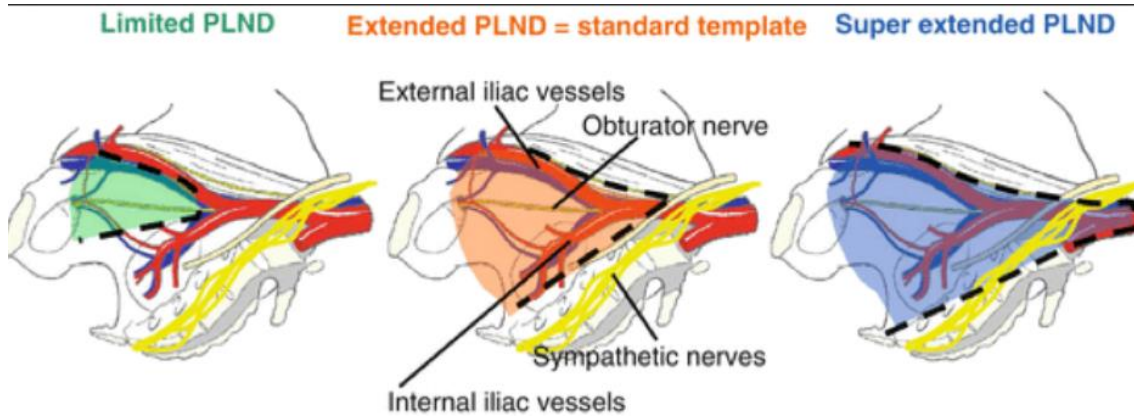


Figura 5. Diferentes esquemas de LFD, donde aparecen las referencias anatómicas precisas para poder realizar un buen guion para una de resección de los GL (30).

Estos esquemas de disección nos ayudan a definir las áreas de obtención de los GLs, pero la tasa de detección de los GLs varía dependiendo de la extensión que utilicemos:

- Con la LFDI sólo alcanzaríamos alrededor del 50 % de las metástasis ganglionares, del total de pacientes que tendrían ganglios positivos (31,32).
- Con la LFDse podríamos estudiar de forma correcta hasta el 94 % de los pacientes. No obstante, si existe afectación ganglionar, esta plantilla se asocia a una resección incompleta de hasta el 24 % de los ganglios afectados (31).
- Con la LFDse permitiría el estudio del 99 % de los pacientes (31), reduciendo el riesgo de resección incompleta al 3 %, pero aumentamos el riesgo de morbilidad para el paciente.

### 3. Introducción

En consecuencia, en la actualidad se ha acordado que se debe realizar la LFDe en pacientes de riesgo intermedio/alto afectos de CaP, para una buena estadificación sin implicar un aumento de la morbilidad para el paciente, asumiendo hasta un 24 % de los GL sin estadificar, en localizaciones tan atípicas como: para-aórticos, pared abdominal, para-rectales, pre-sacros, ganglio de Cloquet, o inguinales entre otros (33). A pesar de las directrices claras actuales de las guías EAU, National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (34) y la American Urology Association (AUA) (35), no existe consenso entre las tres (tabla 2).

Tabla 2. Esquema de realización de la LFDe según diferentes guías (7,34,35)

	<b>EAU<sup>9</sup></b>	<b>NCCN<sup>35</sup></b>	<b>AUA<sup>36</sup></b>
Esquema LFDe	Eliminación de ganglios que recubren la arteria ilíaca externa y vena, los ganglios dentro de la fosa obturadora ubicado craneal y caudalmente al nervio obturador y los ganglios mediales y lateral a la arteria ilíaca interna	Técnica extendida: vena ilíaca externa anteriormente, pared pélvica lateralmente, pared de la vejiga medialmente, ligamento de Cooper distal y arteria ilíaca interna proximalmente	No existen recomendaciones

### 3. Introducción

#### 3.3.- GRUPOS DE RIESGO EN EL CaP

Para poder conocer el pronóstico de los pacientes se han establecido unos grupos de riesgo de recidiva en el CaP. La primera clasificación fue la propuesta por *D'Amico et al.* (36). Posteriormente, surgieron otras clasificaciones como las de la EAU (9), la NCCN (34) o la AUA (35), tal como se puede ver en la Tabla 3.

Tabla 3. Comparación entre diferentes guías (EAU, NCCN y AUA) sobre el grupo de riesgo en CaP

<b>Bajo riesgo</b>		
<b>EAU</b>	<b>NCCN/ AUA</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• PSA &lt;10 ng/ml.</li> <li>• ISUP 1.</li> <li>• cT1-T2a.</li> </ul>	<b>Muy bajo riesgo</b>	<b>Bajo riesgo</b>
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• cT1 (<u>y cT2a en AUA</u>).</li> <li>• ISUP 1.</li> <li>• PSA &lt;10 ng/ml.</li> <li>• ≤ 2 cilindros afectados (&lt;34 % del total) y ≤ 50 % en cada cilindro.</li> <li>• PSA densidad &lt;0,15 ng/ml/cc.</li> </ul>

<b>Riesgo intermedio</b>		
<b>EAU</b>	<b>NCCN</b>	<b>AUA</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• PSA 10-20 ng/ml.</li> <li>• ISUP 2-3.</li> </ul>	No tiene criterios de alto o muy alto grado, y uno o más factores de riesgo intermedio (FRI):	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PSA 10-20 ng/ml.</li> <li>• ISUP 2-3.</li> <li>• cT2b-c.</li> </ul>

### 3. Introducción

• cT2b.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• T2b-c.</li> <li>• ISUP 2 o 3.</li> <li>• PSA 10-20 ng/ml.</li> </ul>			
	<b>Favorable</b>	<b>No favorable</b>	<b>Favorable</b>	<b>No favorable</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 FRI.</li> <li>• ISUP 1 o 2.</li> <li>• &lt;50 % cilindros positivos.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 o 3 FRI.</li> <li>• ISUP 3.</li> <li>• <math>\geq 50</math> % cilindros positivos.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ISUP 1 (con PSA 10-20 ng/ml).</li> <li>• ISUP 2 (con PSA &lt;10ng/ml).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ISUP 2 (con PSA 10-20ng/ml o estadio T2b-c).</li> <li>• ISUP 3 (con PSA &lt; 20 ng/ml).</li> </ul>

Alto riesgo			
EAU	NCCN		AUA
<ul style="list-style-type: none"> <li>• PSA &gt;20 ng/ml.</li> <li>• ISUP 4-5.</li> <li>• cT2c.</li> </ul> <p><i>Localmente avanzado si cT3-4 o cN+ (cualquier PSA e ISUP).</i></p>	<b>Alto</b>	<b>Muy alto</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PSA &gt;20 ng/ml.</li> <li>• ISUP 4-5.</li> <li>• <math>\geq T3</math>.</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• T3a.</li> <li>• ISUP 4 -5.</li> <li>• PSA &gt; 20 ng/ml.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• T3b-T4.</li> <li>• Patrón primario 5.</li> <li>• &gt;4 cilindros con ISUP 4 o 5.</li> </ul>	

*Nota.* T3 se considera localmente avanzado.

Una vez clasificado al paciente dentro de un grupo de riesgo, procedemos a la estadificación, que varían según las diferentes guías (Tabla 4).

### 3. Introducción

Tabla 4. Comparación de la estadificación según las guías AEU, NCCN y AUA

<b>Bajo riesgo</b>		
<b>EAU</b>	<b>NCCN/AUA</b>	
No usar pruebas para estadiaje*.	Muy bajo	Bajo
	No indicado	No indicado

<b>Riesgo intermedio</b>				
<b>EAU</b>	<b>NCCN</b>		<b>AUA</b>	
	<b>Favorable</b>	<b>Desfavorable</b>	<b>Favorable</b>	<b>Desfavorable</b>
En ISUP > 3, al menos una TC abdominopélvica y una GO	GO no recomendada. Prueba de imagen** pélvica +/- abdominal si nomograma predice > 10 % posibilidad de afectación nodal	GO si T2 y PSA >10 ng/ml Prueba de imagen** pélvica +/- abdominal si nomograma predice > 10 % posibilidad de afectación nodal	No indicado	Considerar GO y TC/RM

<b>Alto riesgo</b>			
<b>EAU</b>	<b>NCCN</b>		<b>AUA</b>
Imagen abdominopélvica y GO	<b>Alto</b>	<b>Muy alto</b>	GO y TC/RM
	GO Prueba de imagen* pélvica +/- abdominal si nomograma predice > 10	GO Prueba de imagen* pélvica +/- abdominal si nomograma predice > 10	

### 3. Introducción

	% posibilidad de afectación nodal	% posibilidad de afectación nodal	
--	--------------------------------------	--------------------------------------	--

*Nota.* \*No utilizar la TC ni la ecografía transrectal para la estadificación local.

\*\*Resonancia magnética multiparamétrica (RMmp) se considera superior para estadificación abdominopélvica, aunque es equivalente a TC para evaluación de ganglios pélvicos. \*\*\*Usar la RM prebiopsia para información de estadificación.

### 3.4.- DISEMINACIÓN GANGLIONAR EN EL CaP

La diseminación linfática del CaP es todavía un punto de controversia en la urología. De esta manera, se han descrito numerosas teorías sobre el drenaje de los GL que han ido evolucionando con el paso del tiempo, gracias a las mejoras de la técnica para la detección de las vías linfáticas. En primer lugar, se encuentran los esquemas iniciales de los textos de anatomía clásicos (37,38), en los que se describen cuatro vías diferentes utilizando la linfografía pélvica (ver Figura 6):

1. La vía lateral: a lo largo de los vasos vesicales inferiores hacia la arteria ilíaca interna (anteriormente hipogástrica).
2. La vía posterior: a lo largo del recto que llega al presacro y promontorio.
3. La vía inferior: a lo largo del eje pudendo hacia la fosa obturatriz.
4. La vía superior: a lo largo de la base de la próstata hacia la bifurcación de la arteria ilíaca común para alcanzar la arteria ilíaca externa.

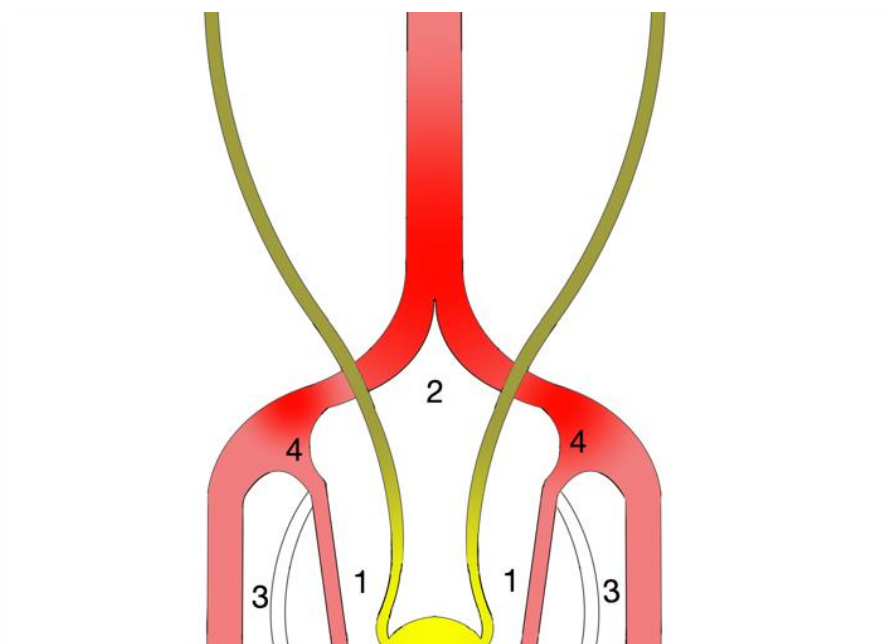


Figura 6. linfografía pélvica clásica (38)

### 3. Introducción

En segundo lugar, en 2008, *Mattei et al. (39)*, proporcionaron el primer mapa completo del drenaje linfático de la próstata. Demostraron que la distribución se extiende más allá de las tradicionales plantillas (obturador, ilíaco externo e interno). Los autores propusieron una plantilla de LFDe mejorada que incluyeron los ganglios ilíacos comunes para cubrir el 75 % de todos los GLs. Esta la plantilla anatómica fue secundada posteriormente por el atlas anatómico derivado de la SPECT-TC de *Ganswindt et al. (40)*. Lo que constató la necesidad de explorar nuevas vías de drenaje a territorios más profundos, donde clásicamente se había abandonado la realización de la LFD. Con dicha evolución de las técnicas diagnósticas, *Paño et al. (41)* expusieron otras cuatro vías de drenaje:

- 1) La vía pélvica anterior: que drena la linfa desde la pared anterior de la vejiga a lo largo de la arteria umbilical obliterated hasta los ganglios ilíacos internos (hipogástricos).
- 2) La ruta lateral: que drena la linfa de los órganos pélvicos a la cadena medial del grupo ganglionar ilíaco externo (una ruta característica de propagación de carcinomas en la cara lateral de la vejiga y de adenocarcinomas de próstata).
- 3) La ruta ilíaca interna (hipogástrica): que drena la linfa de la mayoría de los órganos pélvicos a lo largo de los conductos linfáticos ilíacos internos hasta los nodos de unión ubicados entre los vasos ilíacos internos y externos.
- 4) La ruta presacra: que incluye el plexo linfático anterior al sacro y el cóccix, plexo que se extiende cranealmente hasta los ganglios comunes.

### 3. Introducción

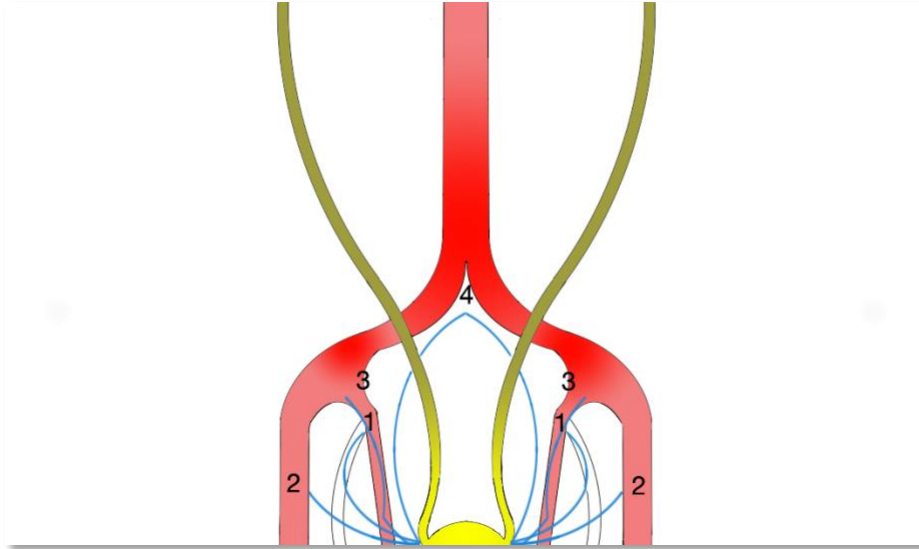


Figura 7. Linfografía pélvica (41)

En trabajos posteriores, realizados por *Jeschke et al.* (42), caracterizaron 3 vías distintas de drenaje de próstata en tiempo real. Este hecho lo verificó un grupo de trabajo español conformado por Gil-Vernet (43) (ver Figura 8):

1. Vía 1: surge en el conducto seminal y luego cruza el ligamento umbilical para alcanzar los ganglios ilíacos externos.
2. Vía 2: surge en la región dorsal y posteriormente continúa alrededor del ligamento umbilical medial, a lo largo de los vasos ilíacos internos y comunes para alcanzar los ganglios paraaórticos y presacros,
3. Vía 3: surge entre el ligamento umbilical y uréter, llegando hasta los vasos ilíacos comunes para alcanzar los ganglios presacros o evitarlos para llegar a los ganglios paraaórticos.

### 3. Introducción

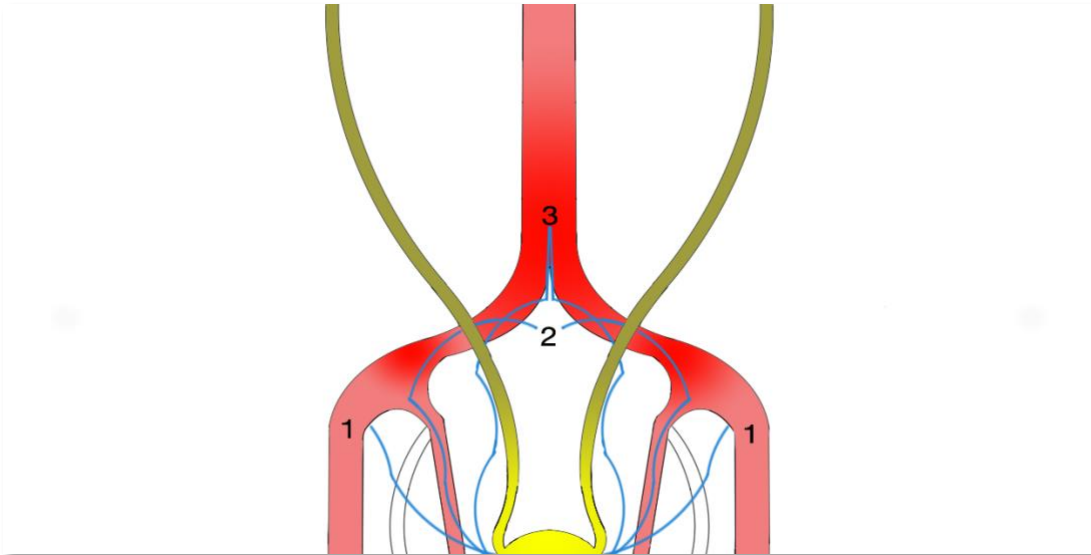


Figura 8. Linfografía pélvica mediante linfografía y  $Tc^{99m}$  en tiempo real según Jeschke et al. (42)

En un estudio más actual, *Miki et al.* (44) identificaron tres vías típicas de drenaje linfático relacionadas con la próstata:

1. Vía de los ganglios de la unión: los vasos linfáticos siguen el ligamento umbilical medial y continúan lateralmente a la unión entre las arterias ilíacas internas y externas.
2. Vía de los ganglios ilíacos internos distales: los vasos linfáticos que se originan en la región dorsal de la próstata siguieron a la arteria vesical inferior y luego continuaron latero-cranealmente por la íliaca interna.
3. Vía de los ganglios ilíacos internos proximales: los vasos linfáticos discurrieron mediales a las arterias ilíacas internas y continuaron cranealmente por las arterias ilíacas comunes.

### 3. Introducción

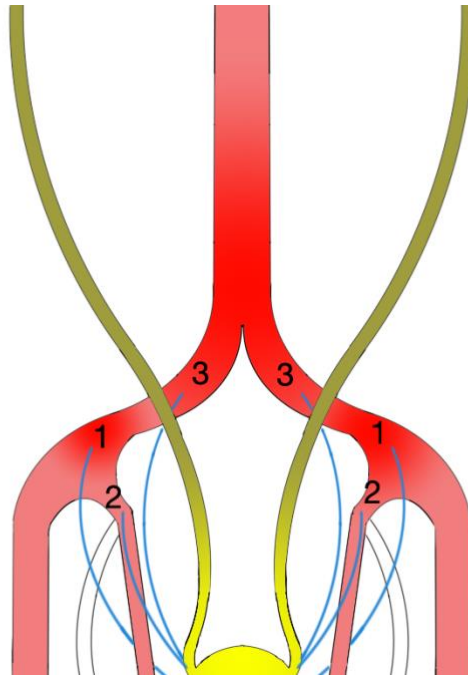


Figura 9. Linfografía pélvica mediante linfografía y  $Tc^{99m}$  en tiempo real según Miki et al. (44)

Nota. Los autores encontraron que el patrón 1 fue el más común en el 74 %, el patrón 2 en el 32 % y el patrón 3 tan solo en el 10 %.

Otras vías menos comunes incluyen depósitos metastásicos a lo largo de los vasos gonadales, los vasos mesentéricos, las vías mesocólicas o mesorrectales y sigmoideas, los ganglios de la cresta ilíaca posterior y los ganglios frénicos inferiores (45). Claramente, estas rutas metastásicas son excepcionales; sin embargo, pueden servir como vías primarias de metástasis ganglionares o como vías colaterales en el caso de obstrucción de la vía linfática primaria, dando lugar a falsos negativos (FN).

## 3.5.- NOMOGRAMAS PARA LA PREDICCIÓN DE AFECTACIÓN GANGLIONAR

Un nomograma es un instrumento de cálculo, que permite el cómputo gráfico y aproximado de una función, con la utilización de diferentes variables. Esta herramienta de cálculo matemático nos permite cuantificar la probabilidad de afectación ganglionar. En teoría, un nomograma perfecto debería tener una buena precisión, indicado por un área bajo la curva (AUC) alta, discriminando entre aquellos con y sin enfermedad; buena calibración, que indica el acuerdo entre los resultados observados y las predicciones, para evitar sobre / subestimación del riesgo real; y buen beneficio neto, ponderando el beneficio de la correcta indicación sobre los daños del procedimiento innecesario (46).

En este caso, los nomogramas nos brindan una predicción sobre la posibilidad del riesgo de diseminación. Esta diseminación es variable y depende de diferentes factores del tumor. Para conocer si existe afectación linfática existen diferentes variables:

- Valor de PSA: como es de esperar, a mayor concentración de PSA, mayor riesgo de afectación linfática. En pacientes con un PSA entre 0,4-4,0 ng/ml, el riesgo es del 2 %; para los pacientes que tienen un PSA entre 4-10 ng/ml, el riesgo es del 5 %; para el rango de PSA entre 10-20 ng/m, el riesgo es del 11 %; en pacientes con un PSA entre 20-50 ng/m, el riesgo es de un 22 %; y, finalmente, los pacientes con un PSA > 50 ng/mL, el riesgo es del 38 % (47).
- Suma del grado de Gleason: los pacientes que poseen un *Gleason* de 6 en las muestras de biopsia prostática el riesgo es del 0 - 20 %, del 31-38 % para aquellos con un *Gleason* 7 y en tumores indiferenciados, es decir, pacientes con un *Gleason* > 8 el riesgo es de un 62-93 % (47,48).

### 3. Introducción

- Estadio clínico: en la misma línea, en los pacientes con estadio clínico cT1a-cT1b el riesgo de afectación linfática es de un 2-3 %, del 3 % en aquellos con estadio cT1c, del 8 % en cT2a, 10 % en cT2b y del 20-50 % en cT3 (47,48,49).
- El número de cilindros afectados: la inclusión del número de cilindros positivos aumenta la posibilidad de encontrar GL con afectación tumoral (37,38,39). De hecho, el porcentaje de cilindros afectados es la variable independiente más influyente predictiva de afectación linfática (78,5%), por encima del Gleason de la biopsia (78,4%), estadio clínico (57,4%) y el PSA (62,9%).

Es importante señalar que incluso los propios nomogramas varían en su valor predictivo, dependiendo de la población sobre la que se realice el estudio y la técnica de LFD. Un ejemplo claro sobre la variación del valor predictivo es la utilización de las tablas de Partin (50). Este nomograma utiliza la LFD como patrón para el cálculo de metástasis ganglionares, pero con esta extensión existe hasta un 15 % de GL que no se detectan en este esquema de disección (51), lo que conlleva a un infradiagnóstico de los pacientes con GL positivos.

La evolución del conocimiento nos ha permitido la mejora con nuevos nomogramas que aumentan la sensibilidad y el AUC para detectar metástasis ganglionares. Estas herramientas se basan en el valor de PSA, volumen tumoral, lateralidad de la muestra, estadio del tumor a la hora del diagnóstico y carga tumoral. Nosotros hemos utilizado el nomograma propuesto por *Briganti et al.* (52). en 2012. No obstante, actualmente existen nuevas versiones de este mismo nomograma en 2017 y otro en 2019 realizado por *Gandaglia et al.* (53,54). Con el primer nomograma se obtuvo una

### 3. Introducción

AUC del 82 % y, con el segundo, del 87 %, incluyendo los criterios radiográficos de la RMmp. En su validación externa, la utilización de esta última versión mostró una buena precisión con una AUC de 0,80 (IC 95 %: 0,75-0,86) (55). Estos resultados son ligeramente menos optimistas en contraste con la validación interna, aunque se mantienen favorables y validan el nomograma.

Además de los propuestos por *Briganti et al.* (37), hay otros nomogramas como el del Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) con una AUC del 0,82 (56), utilizado principalmente en Estados Unidos (EE.UU.). La comparación entre los diferentes nomogramas es inevitable y un metaanálisis desarrollado en 2017 mostró que las AUC agrupadas para los nomogramas de Briganti 2012, Partin y MSKCC fueron 0,793, 0,778 y 0,780 respectivamente (57). La comparación derivada del análisis Mantel-Haenszel de los valores del AUC no reveló diferencias estadísticas para Briganti 2012 vs. Partin ( $p=0,23$ ), Briganti vs. MSKCC ( $p=0,83$ ) y Partin vs. MSKCC ( $p=0,26$ ) (57), por lo que parece que los tres modelos pueden validarse para su utilización en la práctica clínica.

En este mismo trabajo, *Cimino et al.* (57) concluyeron que todos los nomogramas se encuentran mal calibrados: los nuevos nomogramas sobreestiman el riesgo, mientras que los antiguos subestiman el riesgo. No obstante, en pacientes donde solo se dispone de la biopsia sistemática, los nomogramas de la MSKCC y Briganti son los mejores para predecir el estado de los GL (58). Cabe mencionar que dichos nomogramas no son aplicables a poblaciones de alto riesgo, donde la prevalencia de la enfermedad es mayor, véase la población de etnia afro-americana o portadores de la mutación BRCA2 (59). Esto es debido a que su validación no se ha realizado en esta cohorte y podría artefactar el

### 3. Introducción

valor predictivo. Otro de los factores a tener en cuenta a la hora de evaluar la validación externa es la extensión de la linfadenectomía. Así, los mismos nomogramas pueden tener diferentes AUC según la extensión de la LFD (59, 60).

Análogamente a la creación de estos nomogramas, *Winter et al.* (61) realizaron un nomograma para aquellos pacientes que iban a someterse a una LFD con ganglio centinela (GC), cuya AUC varió en torno al 82-86 %. Además, la prevalencia de los GLs positivos en esta serie de pacientes fue de un 17,8 %, mayor a la del estudio de *Briganti et al.* (52).

Hemos visto las diferencias de sensibilidad entre los distintos nomogramas, y su posibilidad a la hora de aplicarlos a la actividad diaria. De esta forma, las diferentes guías americanas y europea utilizan diferentes criterios a la hora de establecer el nomograma (tabla 5). Esto se explica porque las guías clínicas americanas y europea utilizan diferentes criterios de selección para su aplicación clínica. Así, las primeras asumen una pérdida del 12,1 % de pacientes con GL positivos ahorrando un 47,7 % de las LFD (34); mientras las guías europeas asumen una pérdida de un 12,4 % con un ahorro del 65 % de las LFD (9)

### 3. Introducción

Tabla 5. Comparativa entre las guías EAU, NCCN y AUA, y la utilización de los diferentes nomogramas

	<b>EAU</b>	<b>NCCN</b>	<b>AUA</b>
Criterios LDNe	Nomograma	Nomograma	Pacientes con
	Briganti 2012 $\geq$	MSKCC, riesgo de metástasis	mayor riesgo de afectación
	5%, Briganti 2019 $\geq$	ganglionares $\geq$ 2 %	ganglionar No
	7 % y MSKCC		establece punto
	riesgo de metástasis		
	ganglionares $\geq$ 5 %		

## **3.6.- EL PAPEL DE LA LFD ACTUAL EN EL CaP**

Actualmente, el papel de la LFD en el CaP sigue siendo objeto de debate. Por ello, exponemos las razones por las que en este tumor es apropiado el uso de la LFD durante la PR:

### **1. La infraestadificación**

Por un lado, la principal causa de infraestadificación en el CaP es la limitada sensibilidad de las técnicas habituales de imagen (la TC, la RMmp, la GO o la PET-TC), que dan lugar a una evaluación deficiente de las metástasis ganglionares (62,63,64). Es por ello, que las metástasis ganglionares, únicamente pueden ser diagnosticadas, en el momento actual, mediante la LFD.

Un ejemplo es el estudio desarrollado por *Yang et al.* (65), donde se evidenció que, de una muestra conformada por 10.000 pacientes con CaP, uno de cada tres pacientes albergaba una enfermedad de mayor grado o estadio. Estos hallazgos se confirmaron por medio del análisis retrospectivo realizado por *Yang et al.* (66), a través del cual se constató que el 25,5 % de pacientes con PSA entre 10-20 ng/ml y el 12,4 % con enfermedad cT2b aumentaron de estadio. Estos porcentajes fueron superiores al 30 % si se consideraban pacientes con PSA entre 15 y 20 ng/ml. En otro estudio prospectivo actual, *Carlsson et al.* (67) evaluaron a 4.000 hombres e informaron de una anatomía patológica (AP) adversa en un 35 % de los casos. Finalmente, *Weckermann et al.* (68) encontraron un riesgo de

### 3. Introducción

actualización de la AP entre el 46-80 %.

En definitiva, es recomendable considerar la posibilidad de infraestadificación. Dado que, si no, estaríamos perdiendo la oportunidad de realizar un buen diagnóstico.

## **2. Pronóstico**

El compromiso ganglionar debido al CaP es considerado factor de RB a los 5 años (69). Además, a la hora de la RB, el lugar más prevalente de reaparición de metástasis son los GLs, en los que son positivos en un 50 % de los casos (70). Al mismo tiempo, la presencia GLs positivos es considerada factor pronóstico independiente para impacto en la supervivencia cáncer específica y global de los pacientes (69).

En esta misma línea, *Bader et al.* (71) examinaron a 30.000 pacientes que se sometieron a PR, de los cuales solo el 6,2 % (1869 pacientes) mostró GL positivos y se clasificaron como enfermedad de riesgo intermedio o alto. A los 60 meses después de la PR, las tasas de mortalidad específicas por cáncer registraron un 6,0 % y 0,8 % en pacientes con y sin LFD respectivamente (HR 4,4; P<0,001). Las tasas de mortalidad específicas por cáncer fueron, respectivamente, 0,8 % para 0 GL positivos; 2,4 % para 1 o 2 GL positivos (HR: 3,5; P <0,001); y aumentó al 7,2 % para  $\geq 3$  GL (HR: 10,3; P <0,001). En consecuencia, la presencia de GL positivos es un potencial marcador de mal pronóstico en pacientes con CaP.

### **3. Sobretratamiento**

La incidencia de ganglios positivos en los grupos de CaP varía entre un 20-25 % en el grupo de riesgo intermedio y un 30-40 % en el grupo de riesgo alto (8). Esto significa que a más del 75 % de los pacientes se les practica una LFDe sin ningún beneficio, lo cual genera:

- Incremento del tiempo operatorio.
- Incremento de las complicaciones peri-operatorias (hemorragia, lesiones vasculares, ...).
- Incremento de las complicaciones postoperatorias (trombosis, linfocelos postquirúrgicos, ...).
- Obtención de GLs donde probablemente no existen metástasis, sometiendo a una extracción de mayor número de ganglios.
- Incremento de los costes sanitarios.

### **4. Aumento de supervivencia**

Este es el punto de más controversia, ya que los estudios arrojan información muy dispar.

Por un lado, existe evidencia de que la LFDe extiende el tiempo hasta la RB en el CaP, especialmente en el caso de metástasis linfáticas mínimas (con sólo un ganglio positivo) (72). Además, estudios retrospectivos han reportado que la

### 3. Introducción

realización de la técnica del GC se ha asociado con una mejoría del tiempo de RB y también de una mayor supervivencia libre de recurrencia a los 5 años de 80.5 % contra 69.9 % para la LFDe ( $p = 0.03$ ) (73). Asimismo, en este estudio retrospectivo *Abdollah et al.* (74), se demostró que una LFD más extensa podría repercutir en la supervivencia de los pacientes. Así, la mortalidad cáncer específica fue del 74,7 %, 85,9 %, 92,4 %, 96,0 % y 97,9 % para los pacientes con 8, 17, 26, 36 y 45 ganglios respectivamente, teniendo en cuenta que es un estudio retrospectivo y con posibles sesgos de selección.

Por otro lado, trabajos más actuales prospectivos y aleatorizados nos muestran resultados contradictorios. Así, *Touijer et al.* (75), demuestran en este trabajo como la LFDI y la LFDe no muestran diferencias significativas en la tasa de RB entre los grupos (IR 1,04; IC95%: 0,93-1,15;  $p = 0,5$ ). En este artículo del 2021, mediante un estudio aleatorizado en un único centro no ha demostrado mejorar la RB entre los grupos. Es por ende, que los resultados oncológicos derivados de la LFD no se han llegado a demostrar.

### 5. Decisión de adyuvancia

Existe la posibilidad de aplicar tratamiento adyuvante a estos pacientes. La afectación de los GL influye en las decisiones de tratamiento con TDA, la radioterapia u observación. A tal efecto, el ensayo RTOG 94-13 proporcionó prueba de que los pacientes con CaP de alto riesgo se benefician de la irradiación adicional de los nódulos pélvico (76). En este mismo sentido, *Touijer et al.* (77) recomendaron la utilización de TDA en pacientes con metástasis ganglionares.

**6. Falta de sensibilidad de la técnica:**

Es bien sabido que la LFDe en el CaP tiene una sensibilidad en torno al 90 %, lo que significa que el resto de GL se encontrarán fuera de los límites de la plantilla. Por esta razón, la sensibilidad calculada en torno al 95 % de la capacidad de detección de GC es prometedora (78).

## 3.7.- QUÉ ES EL GC Y SU HISTORIA

Las células tumorales pueden diseminarse por vía linfática, hematogena o por contigüidad a los tejidos vecinos, dependiendo de las características del tumor. La vía linfática y su implicación con el tratamiento se ha estudiado a lo largo de los siglos.

El primer autor que hizo referencia a la diseminación linfática fue Bartholin en 1653 (79), quien descubrió un sistema que transportaba líquido a través del cuerpo, paralelamente a la sangre, sin llegar a especificar el contenido de este. Más tarde, en 1923, Braithwaite hizo alusión al concepto de *glándula centinela*, explicándolo como la presencia de unos nódulos en los que finalizaban los canales anteriormente descritos por Bartholin, y donde se acumulaban los colorantes vitales tras la inyección en diferentes localizaciones anatómicas. Ahora bien, quien describió exactamente el sistema linfático fue Rudolf Virchow en 1858 (80), uno de los patólogos más eminentes de la historia. En este sistema, el autor descubrió la existencia de células inmunitarias que, en presencia de infección o tumor, llevaban por dichos conductos el drenaje de bacterias u otro tipo de células.

En 1953, Sherman y Ter-Pogossian consiguieron establecer la técnica mediante radioisótopos, lo cual permitió observar este sistema para poder estudiarlo en diferentes patologías. Con este avance se confirmó la hipótesis de Rudolf Virchow: “El sistema linfático corre en un sentido y de manera ordenada” (80). Siete años más tarde, *Gould et al.* (81) aplicaron esta técnica al primer cáncer, esto es, el cáncer de parótida. No obstante, no fue sino hasta 1966 cuando *Sayegh et al.* describieron por primera vez el drenaje linfático de un órgano urológico, como son los testículos.

### 3. Introducción

Hasta 1977 no se volvió a trabajar con otro órgano urológico, cuando *Cabanas* (82) definió el concepto de GC tal y como lo conocemos actualmente. Él acuñó como centinelas, a aquellos ganglios en los que el tumor metastatizaba de forma primaria. Realizó una linfangiografía a 100 pacientes afectos de cáncer de pene, hallando metástasis en 15 de los 46 pacientes en los cuales drenó la linfogammagrafía, y en 12 de ellos fueron los únicos ganglios afectos, siendo un avance notable en la oncología a nivel mundial.

Este tipo de técnica se aplicó en varios tumores como el melanoma, gracias a los avances investigativos de *Morton et al.* (83), quienes, a partir de una muestra conformada por 194 pacientes, evidenciaron una tasa de detección de ganglios positivos de más del 81 % y menos de un 1 % de FN. Con estos resultados, y sucesivos estudios al respecto, se pudo concluir que pacientes con melanoma en estadio clínico I se pueden beneficiar de la realización del GC y, sólo si este es positivo, efectuar una LFD radical regional. Otro de los tumores en los que se utiliza ampliamente el GC es el cáncer de mama. En ese sentido, *Krag et al.* (84) realizaron un estudio en 20 pacientes con una inyección de tecnecio-99m ( $Tc^{99m}$ ) radioactivo alrededor del tumor mamario y, posteriormente, emplearon una sonda polar manual para la localización de dichos ganglios. La tasa de detección fue del 90 % y no existieron FN. Estos resultados prometedores permitieron la expansión de la técnica, con el fin de obtener menor morbilidad en las pacientes.

No todo son éxitos en la historia del GC. En el cáncer de colon, tras la realización de numerosos estudios multicéntricos, se ha establecido que no es posible su aplicación (85). Estos tumores presentan una tasa de detección muy baja de metástasis ganglionares, entorno al 50%, y FN muy altos, alrededor del 20%.

### 3. *Introducción*

Desde sus inicios en 1923 han pasado 100 años desde su inicio y la consolidación del concepto del GC ha sido estudiada por numerosos autores. De esta manera, el establecimiento de estas estaciones conocidas como “ganglios centinelas” y la presencia de células tumorales en estadios precoces en cáncer de mama, melanoma y pene entre otros, nos ha permitido la realización de la técnica, ahorrando costes, minimizando complicaciones y lo más importante evitando morbilidad al paciente.

#### **3.8.- EL GANGLIO CENTINELA EN EL CaP**

Sin duda, la evolución de los conocimientos sobre el GC a lo largo de los siglos, así como su importancia en el pronóstico de la enfermedad en otro tipo de neoplasias, garantizan una menor comorbilidad y promueven el empleo de tratamientos adyuvantes en tumores avanzados. De hecho, la virtualidad práctica del GC aplicada al CaP se pone de manifiesto al tener en cuenta que ninguno de los métodos disponibles para la obtención de imágenes (TC, RMmp o PET-TC) proporciona una tasa de detección de los GL suficientemente alta para el diagnóstico certero.

De este modo, han surgido diferentes técnicas que nos permiten realizar el GC en el CaP. Con el paso del tiempo se han identificado las mejores características posibles para su aplicación. El uso de radiotrazadores nos da una imagen funcional, aunque no está exenta de riesgo por la radiación que emiten estos compuestos. No obstante, para la estadificación del CaP con GC, la dosis de radiación efectiva estimada para el paciente es de 7.6 mSv. Esta dosis de radiación es equivalente a una radiografía de columna lumbar, y es un tercio de la experimentada durante una TC de tórax (86). También una buena planificación prequirúrgica es necesaria tal y como analizaron *Warncke et al.* (87), quienes constataron que la tasa de detección de GC aumentó con la SPECT-TC (99,4 % frente a 98,5 %). Si el cirujano conoce la SPECT-TC preoperatorio, el tiempo quirúrgico puede ser significativamente menor para el uso de la sonda de 100 minutos (rango: 40-130) frente a los 70 minutos (rango: 20-140) para la resección con la SPECT-TC ( $p = 0,025$ ) (87).

### 3. Introducción

#### 1. Tecnecio <sup>99m</sup>

El primer radiofármaco utilizado fue el tecnecio <sup>99m</sup> (Tc<sup>99m</sup>). Los primeros en utilizarlo fue el equipo de *Wawroschek et al.* en 1999 (89), quienes desarrollaron la técnica en cirugía abierta, utilizando la inyección en ambos lóbulos prostáticos de nanocoloides marcados con Tc<sup>99m</sup>. Este estudio demostró una afectación metastásica ganglionar del 23,9 %. Además, en 16 de los 24 pacientes afectados las metástasis se limitaban exclusivamente a los GCs, por lo que la extracción de estos únicos GC se hubiera presentado como suficiente, evitando consigo la comorbilidad que conlleva la LFD.

Posteriormente a este estudio, la mayoría de los trabajos publicados han seguido utilizado nanocoloides marcados con Tc<sup>99m</sup>. Este mapeo del GC convencional se realiza usando radiocoloides de 20 - 600 nm, compuestos exógenos que, debido a su tamaño, son reconocidos por el sistema inmune mediante los macrófagos y al ser fagocitados permiten su acumulación en los GCs.

La inyección en la próstata se realiza mediante ecografía transrectal o transperineal en varios puntos de inyección en zona periférica de ambos lóbulos con dosis entre 60 y 400 MBq (1,6-10,8 mCi), con un volumen total de suero salino de entre 0,2 y 3 ml, 24 horas antes de la cirugía. A pesar de que no existen estudios comparativos exhaustivos sobre la dosis, el Netherlands Cancer Institute (NKI) demostró que una mayor concentración del radiotrazador incrementa la detección de centinelas del 84 % al 100 % (90). Ahora bien, el aumento de la concentración de los radionúclidos no está exenta de riesgo, puesto que esta sustancia entra en el torrente sanguíneo provocando potenciales efectos adversos. Adicional a ello, la proporción de radiación asumida por el

### 3. Introducción

GC es de tan solo el 0,12 % del total de la dosis administrada, por lo que la gran mayoría de la radiación pasa al torrente sanguíneo (91).

Desde sus inicios han pasado más de 20 años y la técnica ha mejorado con la evaluación preoperatoria de los GC con la linfografía y la SPECT-TC. En este sentido, es relevante conocer la ubicación del GC en relación con otras estructuras, principalmente los grandes vasos, para poder identificarlo con éxito y seguridad durante la cirugía. La linfografía biplanar es la opción de rutina para proporcionar a los cirujanos información sobre la ubicación de los GC (92). Sin embargo, esta modalidad es tan solo capaz de proporcionar información bidimensional y, por ello, la localización anatómica exacta es imposible. Por esta razón, la SPECT-TC permite la visualización tridimensional, ofreciendo una mejor información sobre la anatomía adyacente al GC.

En este contexto, la inclusión de la SPECT-TC preoperatoria es esencial para lograr un mejor índice global de detección de GC, evitando así FN que se pudieran escapar a la hora de planificar la LFD. En esta línea, existen numerosos estudios que apoyan esta teoría. En primer lugar, *Vermeeren* et al. (93) señalaron que la SPECT-TC reveló GC adicionales, aumentando en un 20 % el número de pacientes a los que se habrían infradiagnosticado si no se hubiera incorporado la SPECT-TC. En segundo lugar, *Holl* et al. (94) examinaron el número de ganglios detectados con la SPECT-TC, consiguiendo aumentar el número de GC detectados de 2,2 a 4,3. Igualmente, los autores observaron que un 44 % de los GC solo se visualizan con la SPECT-TC. De esta manera, el uso de la SPECT-TC se consolida como fundamental, dado que, como se expuso anteriormente, acrecienta la sensibilidad de la técnica, eleva el número de GL detectados positivo, disminuye el tiempo quirúrgico y, por lo tanto, los costes y las complicaciones.

## 2. Verde de indocianina

En segundo lugar tenemos, el verde de indocianina (ICG). Actualmente está teniendo un gran auge gracias a la generalización de la cirugía robótica, lo que ha permitido la universalización de la técnica. El sistema del robot incluye un módulo infrarrojo para la detección de la fluoresceína, mejorando de esta manera la visión del cirujano, razón por la cual se explica la tendencia a la baja del uso en los últimos años del  $Tc^{99m}$ .

La principal limitación de esta técnica es su reducida penetración tisular de las señales de fluorescencia del infrarrojo cercano (en tejidos  $<1$  cm). Así, por ejemplo, *Van der Poel et al.* (95) evidenciaron que la grasa y la sangre (principales artefactos para el ICG) evitaron la detección de los GC, perdiendo hasta el 15 % de los GC. Otra limitación es su menor tamaño, (ICG;  $\lambda_{em} = 808$  nm) por lo que los macrófagos no detectan dicha sustancia (96). Bajo dicha perspectiva, el ICG no es más que una perfusión linfática de rápida eliminación (97), la cual permite conocer el estado de una región ganglionar. Con todo esto, y en contraste con el cáncer de mama y el melanoma, donde el estado histológico del GC refleja el estado de toda la cuenca de GL, en el CaP puede haber afectación de diferentes regiones ganglionares (98). Es por ello por lo que, actualmente, la utilización de la ICG se ha alejado del concepto del GC. En su investigación, *Harke et al.* (99) describieron la técnica del ICG como un sistema para eliminar por completo el sistema de drenaje linfático de la próstata, por lo que la denominaron “LFD fluorescente”.

### 3. Introducción

Aún queda por conocer si el trazador híbrido, es decir, la utilización simultánea de nanocoloides marcados con  $Tc^{99m}$  más ICG, supone un beneficio real frente a la utilización por separado de cada uno de ellos. A tenor de experiencias iniciales, parece que la suma de estas dos sustancias no distorsiona las propiedades migratorias del  $Tc^{99m}$  nanocoloide, por lo que permite una correcta identificación de los GC (100). Según los estudios actuales con trazador híbrido, la hoja de ruta preoperatoria de imágenes proporcionada por la SPECT-TC mejoró la detección de GC de próstata. El trazador híbrido demostró que supera al ICG “libre”, aumentando el número de GC positivos, pasando del 60 % al 80 % de los pacientes con metástasis (20). A su vez, el radiotrazador mixto permite que el procedimiento de biopsia del GC sea más preciso. Este procedimiento se ha utilizado en diferentes tumores malignos y distintas ubicaciones anatómicas, permitiendo al cirujano ser más exacto a la hora de realizar la técnica (100).

En estudios contemporáneos, se expuso que la adición del radiotrazador mixto juntamente con la PET-TC PSMA aumenta la sensibilidad combinada al 100 % (IC 95 %: 86-100 %) para detectar metástasis ganglionares (26). Así, el valor añadido del GC permitió identificar todas las metástasis en los GL significativamente más pequeñas (diámetro medio de 2,0 mm: 1.0-3.8) que la PET-TC PSMA (5,5 mm: 2,6-9,3;  $p = 0,007$ ). En conclusión, el valor conjunto parece ser de alto valor pronóstico y diagnóstico para el paciente, a pesar de incrementar los costes totales.

### 3. Nanopartículas de óxido de hierro

En tercer lugar, encontramos las nanopartículas de óxido de hierro (SPION). Este trazador se ha probado para la identificación del GC en cáncer de mama, demostrando

### 3. Introducción

una buena tasa de detección similar a las obtenidas con las técnicas clásicas con Tc<sup>99m</sup> (101). Además, se evidenció que, después de una inyección subcutánea de esta sustancia, estas partículas fluyen a los GL y la deposición de hierro se ve predominantemente dentro de los senos linfáticos y en el interior de los macrófagos, tal y como se estableció con los anteriores radiotrazadores (100). Este procedimiento surgió con la exigencia del desarrollo de nuevos métodos más simples, sin radiación y más precisos para la identificación del GC intraoperatoriamente. Además, permite que el urólogo lleve a cabo la aplicación, sin la complicada logística y problemática asociada a la medicina nuclear.

Una de las limitaciones de usar el SPION como guía de trazador para el GC es la falta de imágenes preoperatorias y delineación anatómica de los GC. Como se expuso, la SPECT-TC interviene en la planificación preoperatoria en la cirugía radioguiada para el CaP con los radiotrazadores clásicos. En esa misma línea, recientemente, *Winter et al.* (101) publicaron un estudio de viabilidad para la identificación preoperatoria de GC mediante una RM. La alta resolución espacial de la RM garantiza, en primer término, la diferenciación individual de los ganglios adyacentes entre sí (estos ganglios se verán con disminución de la intensidad de la señal en imágenes ponderadas en T2), y, en segundo término, permite visualizar GC muy pequeños: mientras que con nanocoloides de Tc<sup>99m</sup> el tamaño de los GC visualizados son de 80 nm, con el SPION son de 60 nm.

En cuanto a la tasa de detección de GC, *Winter et al.* (101) observaron una sensibilidad del 85,7 %; una especificidad del 97,2 %; un valor predictivo positivo del 92,3 %; un valor predictivo negativo del 94,9 %; una tasa negativa falsa 14,3 %; y un valor diagnóstico adicional del 2,8 % (metástasis ganglionares fuera de la plantilla LDNe).

### 3. *Introducción*

Las contraindicaciones de esta técnica son: pacientes con hipersensibilidad al óxido de hierro o compuestos de dextrano y no debe administrarse en ningún paciente con una enfermedad de sobrecarga de hierro o con un implante de metal cerca de la ubicación esperada de captación. Sus complicaciones más frecuentes son (2 %): dolor en el sitio de inyección, vasodilatación y parestesia (101). Finalmente, sus principales desventajas son: el gran coste que conlleva la creación de las nanopartículas de hierro, así como el coste asociado de la realización de RM.

Para finalizar, y a pesar de la experiencia acumulada, la aplicación del GC en CaP aún no se puede generalizar a las guías. Los principales motivos son: el drenaje linfático de la próstata es inconsistente lo que no permite su estandarización, su utilidad oncológica y el soporte necesario para llevarlo a cabo en los servicios. Por lo que las guías continúan considerando el GC como una técnica experimental.

### 3. *Introducción*

## ***4.- HIPÓTESIS Y OBJETIVOS***

### **4.1.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Como bien se explicó en la introducción el CaP es una neoplasia caracterizada por su gran prevalencia; sin embargo, su propia biología le confiere una variabilidad de presentación y agresividad. Ahora bien, debido a su alta prevalencia, el número de pacientes fallecidos por esta enfermedad no es despreciable. Su agresividad viene dada por la diseminación y el CaP se disemina principalmente mediante el sistema linfático en sus fases iniciales. Por ello, el análisis de los factores relacionados con la LFD representa un campo en constante estudio.

Actualmente, los pacientes con CaP no disponen de una técnica que garantice la detección de metástasis ganglionares con una alta sensibilidad. Bajo dicho contexto, la única técnica aprobada para la estadificación es la LFD, con una sensibilidad en torno al 90 % (31), con la consecuente comorbilidad y sobret ratamiento a los pacientes. Diferentes estudios han logrado evidenciar que la técnica del GC en diferentes tumores proporciona buenos resultados. De hecho, en el CaP, la sensibilidad del GC parece ser prometedora según los últimos metaanálisis (96).

En ese orden de ideas, conocer la correcta diseminación del CaP mediante el GC puede suponer un mejor entendimiento del pronóstico de este tumor y, asimismo, una menor comorbilidad para el paciente (102). Por ello, la aplicación del GC en pacientes con alta sospecha de afectación ganglionar podría ser de utilidad para poner a prueba nuevos tratamientos, conocer mejor el pronóstico de la enfermedad o, incluso, aumentar la supervivencia.

### ***4.2.- PLANTEAMIENTO DE LA HIPÓTESIS***

Para llevar a cabo la validación de la técnica del GC en CaP, se formuló la siguiente hipótesis de investigación:

- La técnica del GC en CaP en pacientes con riesgo de invasión ganglionar mayor o igual al 5 % según el nomograma Briganti 2012, obtendrá una sensibilidad y un valor predictivo negativo mayor del 95 %. En caso de que el GC sea positivo, los pacientes podrían pasarían a considerarse como pacientes con CaP localmente avanzado.

## 4. Hipótesis y objetivos

### **4.3.- OBJETIVO PRINCIPAL**

La presente investigación tuvo como objetivo conocer la tasa de detección de metástasis ganglionares para analizar la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo negativo y positivo de la técnica del GC en los pacientes afectados de CaP con riesgo bajo, intermedio o alto (riesgo de afectación ganglionar  $\geq 5$  %), sometidos a la prostatectomía radical. Para dicho propósito, se aplicó la técnica del GC mediante la inyección intraprostática y ecográficamente dirigida de Tc<sup>99</sup>, evaluando los resultados a través de un estudio prospectivo para su evaluación.

### **4.4.- OBJETIVOS SECUNDARIOS**

- 1.- Realizar un análisis descriptivo de las características de los pacientes, así como de las variables utilizadas: localización de GL, estado de los GL y variables quirúrgicas.
- 2.- Estudiar la tasa de detección y localizaciones del ganglio centinela en CaP utilizando la linfogammagrafía prequirúrgica mediante SPECT-TC y la detección intraoperatoria con sonda laparoscópica.
- 3.- Identificar las localizaciones del ganglio centinela en CaP utilizando Tc<sup>99m</sup> y conocer las localizaciones atípicas de los ganglios, que suelen estar fuera del alcance de los procedimientos diagnóstico-terapéuticos de los que disponemos en la actualidad, tal como la LFDe o la PET-TC.
- 4.- Estudiar los motivos de fallo de drenaje de los trazadores, así como las posibles complicaciones de la punción del trazador en los pacientes.
- 5.- Realizar un análisis descriptivo de las variables quirúrgicas del tratamiento realizado por vía laparoscópica.
- 6.- Valorar a corto espacio de tiempo la recurrencia bioquímica o de imagen.
- 7.- Valorar las complicaciones quirúrgicas y postquirúrgicas.

#### 4. Hipótesis y objetivos

## ***5.- MATERIAL Y MÉTODOS***

### **5.1.- SELECCIÓN DE LA MUESTRA**

Para efectos de esta investigación, se seleccionó una muestra conformada por 112 pacientes que acudieron al Hospital Universitario y Politécnico La Fe, España. Entre febrero de 2013 y mayo de 2020, se realizó la técnica del GC en el servicio de Urología a los pacientes que cumplieron los criterios de selección, completándose en todos los casos con una LFDe a efectos de validación.

#### **Criterios de inclusión.**

- Pacientes con CaP en estadio inicial, de riesgo bajo (con alta carga tumoral y PSA  $\leq 10$  ng/mL, estadio  $\leq T2a$ , *Gleason*  $\leq 6$ .), intermedio (PSA 10-20 ng/mL, estadio T2b, *Gleason* = 7) o alto (PSA  $>20$  ng/mL, estadio  $\geq T2c$ , *Gleason*  $\geq 8$ ) en los cuales se decidió que eran tributarios de tratamiento quirúrgico primario.
- Pacientes con CaP candidatos a PR, en los que la probabilidad de afectación metastásica ganglionar en el nomograma de *Briganti* et al. (2012) sea mayor a 5 % (52).

#### **Criterios de exclusión.**

- Pacientes afectos de CaP en los cuales no se podría realizar un tratamiento quirúrgico primario.
- Pacientes en los que la el estudio extensión con TAC o RM mostró afectación ganglionar.

## 5. Material y métodos.

- Pacientes en estadio inicial cuyo tratamiento primario había consistido en abordaje radioterápico o bien con quimioterapia , y que, posteriormente, no pudieran ser rescatados con LFD.
- Pacientes a los que se les había practicado cirugía retroperitoneal pélvica, por su posibilidad de alterar los resultados de la detección del GC.
- Pacientes que no hubieran cumplimentado alguno de los criterios de inclusión anteriormente citados.

De los 112 pacientes seleccionados, se excluyeron un total de 6 por haber recibido RDT previa a la LFD.

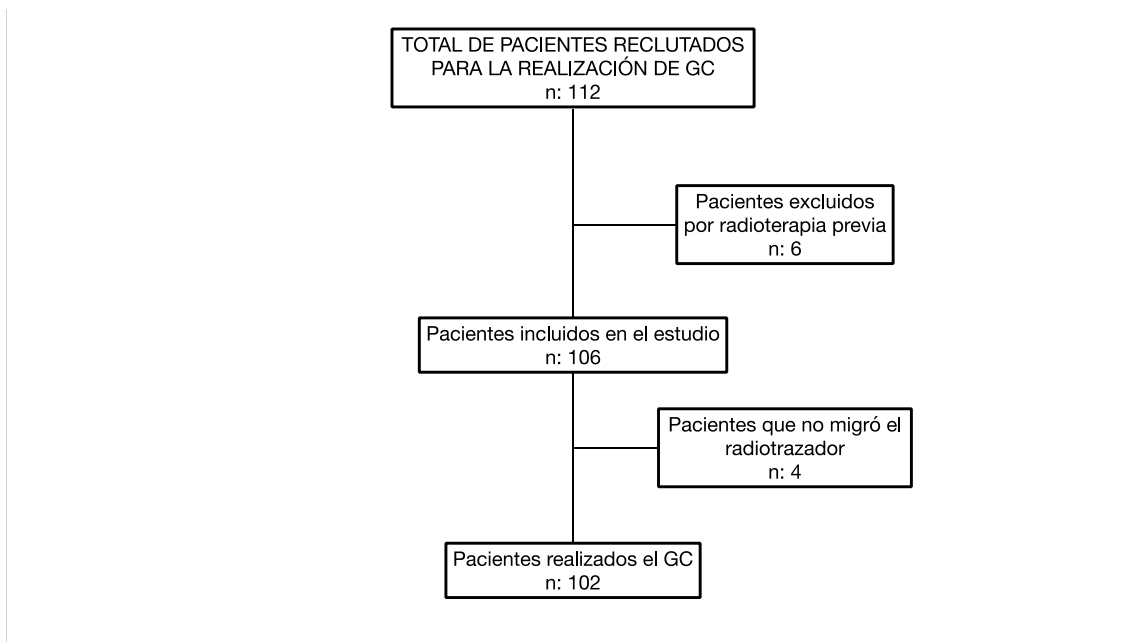


Figura 10. CONSORT flow chart.

## 5. Material y métodos.

### 5.2.- VARIABLES ANALIZADAS

A continuación, en las tablas 6, 7, 8, 9, 10 y 11 se exponen las variables utilizadas para el estudio, las cuales se dividieron en diferentes grupos.

Tabla 6. Variables clínicas y diagnósticas analizadas.

VARIABLES	CATEGORÍA
Edad	Valor en años
Fecha de cirugía	Valor en fecha
PSA	Valor en mg/dl
ISUP	Valor en suma
Gleason de biopsia	Valor en suma
Carga tumoral total	Valor en porcentaje
Porcentaje cilindros	Valor en porcentaje
Probabilidad de ganglios afectados (Briganti)	Valor en porcentaje
Lado de afectación	Izquierdo: 1 Derecho: 2 Bilateral: 3
Invasión perineural	No: 0 Si: 1
PIN de alto grado	No: 0

## 5. Material y métodos.

	Si: 1
Tacto rectal	Negativo: 0 Positivo: 1
Afectación capsular (según RMmp)	Negativo: 0 Positivo: 1
Aparición de adenopatías (según TC)	Negativo: 0 Positivo: 1
Estadio clínico	cT1a cT1b cT1c cT2a cT2b cT2c cT3a cT3b cT4

*Tabla 7. Localización de los diferentes GL, se diferenció según la técnica empleada, ya fuera SPECT-TC, gamma-sonda quirúrgica o ICG.*

Variables	Categoría
Ilíaca externo derecho	Negativo: 0 Positivo: 1

## 5. Material y métodos.

Ilíaca externa izquierda	Negativo: 0 Positivo: 1
Ilíaca interna derecha	Negativo: 0 Positivo: 1
Ilíaca interna izquierda	Negativo: 0 Positivo: 1
Obturador derecho	Negativo: 0 Positivo: 1
Obturador izquierdo	Negativo: 0 Positivo: 1
Ilíaco común derecho	Negativo: 0 Positivo: 1
Ilíaco común izquierdo	Negativo: 0 Positivo: 1
Paracavo	Negativo: 0 Positivo: 1
Paraaórtico	Negativo: 0 Positivo: 1
Sacos	Negativo: 0 Positivo: 1

## 5. Material y métodos.

Tabla 8. Variables anatómo patológicas según la pieza de prostatectomía radical.

Variables	Categoría
Estadio según pieza	<p>pT1a</p> <p>pT1b</p> <p>pT1c</p> <p>pT2</p> <p>pT3a</p> <p>pT3b</p> <p>pT4</p>
<i>Gleason</i>	<p>3+3: 1</p> <p>3+4: 2</p> <p>4+3: 3</p> <p>4+4: 4</p> <p>4+5: 5</p> <p>5+4: 6</p> <p>5+5: 7</p>
ISUP	<p>1</p> <p>2</p> <p>3</p> <p>4</p> <p>5</p>
Carga tumoral total en pieza	Valor en porcentaje
PIN alto grado en la pieza	<p>No: 0</p> <p>Si: 1</p>

## 5. Material y métodos.

Invasión perineural en la pieza	No: 0 Si: 1
Afectación de márgenes en la pieza	No: 0 Si: 1

*Tabla 9. Variables según el número de GL o GC extirpados.*

Variables	Categoría
Total de ganglios extirpados	Valor en número total
Total de ganglios centinelas	Valor en número total
Total de ganglios positivos	Valor en número total
Ganglio único	No: 0 Si: 1

*Tabla 10. Variables quirúrgicas e intrahospitalarias.*

Variables	Categoría
Trasfusión	No: 0 Si: 1
Complicación intraoperatoria	No: 0 Si: 1
Estancia hospitalaria	Valor en días

## 5. Material y métodos.

Tiempo quirúrgico	Valor en minutos
<p>Complicaciones intraoperatorias según las recomendaciones de la European Association of Urology (EAUiaC) <sup>115</sup>.</p>	<p>Grado 0: evento que no requiere intervención o cambio en el abordaje quirúrgico, no tiene ninguna consecuencia para el paciente.</p> <p>Grado I: evento que requiere un procedimiento adicional / alternativo en los pasos intraoperatorios planificados, que no pone en peligro la vida ni involucra la extirpación total o parcial de un órgano. El evento se aborda de manera controlada sin efectos secundarios a largo plazo.</p> <p>Grado 2: evento que requiere de un procedimiento adicional / alternativo importante en el abordaje quirúrgico, pero NO pone en peligro la vida de inmediato. El evento fue abordado de manera controlada, sin embargo, puede tener efectos secundarios a corto o largo plazo.</p> <p>Grado 3: evento que requiere un procedimiento adicional / alternativo importante y el incidente se vuelve inmediatamente mortal pero NO requiere la extracción total o parcial de órganos; puede tener efectos secundarios a corto o largo plazo.</p> <p>Grado 4: evento que requiere un procedimiento adicional / alternativo importante que se vuelve potencialmente mortal y con consecuencias a corto o largo plazo para el paciente:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- A: exige la extracción total o parcial de un órgano</li> <li>- B: no se pudo completar el procedimiento planeado debido a un problema técnico o evento quirúrgico.</li> </ul> <p>Grado 5:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- A: sitio o lado incorrecto para una cirugía ablativa o extracción de un órgano o el paciente era el incorrecto o no disponía el consentimiento</li> <li>- B: muerte intraoperatoria</li> </ul>
<p>Complicación (Clavien-Dindo)<sup>116</sup></p>	<p>No: 0</p> <p>Si: 1</p>

## 5. Material y métodos.

<p>Complicación (Clavien-Dindo)<sup>116</sup></p>	<p>0: sin complicaciones</p> <p>I: cualquier desviación del curso postoperatorio normal sin necesidad de tratamiento farmacológico o intervenciones quirúrgicas, endoscópicas y radiológicas. Los regímenes terapéuticos permitidos son: medicamentos como antieméticos, antipiréticos, analgésicos, diuréticos, electrolitos y fisioterapia. Este grado también incluye infecciones de heridas abiertas.</p> <p>II: requerir tratamiento farmacológico con fármacos distintos a los permitidos para complicaciones de grado I. También se incluyen las transfusiones de sangre y la nutrición parenteral total.</p> <p>III: Requiere intervención quirúrgica, endoscópica o radiológica:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- A: sin anestesia general</li> <li>- B: con anestesia general</li> </ul> <p>IV: complicaciones potencialmente mortales (incluidas complicaciones del SNC), que requieran tratamiento en UCI.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- A: uniorgánica</li> <li>- B: multiorgánica</li> </ul> <p>V: muerte del paciente</p>
<p>Complicación debida a la LFD<sup>117</sup></p>	<p>No: 0</p> <p>Si: 1</p>
<p>Reingreso</p>	<p>No: 0</p> <p>Si: 1</p>
<p>Reintervención</p>	<p>No: 0</p> <p>Si: 1</p>

## 5. Material y métodos.

*Tabla 11. Variables postoperatorias tardías.*

Variables	Categoría
Recidiva bioquímica	Valor en meses
Recidiva radiológica	Valor en meses
Disfunción eréctil	No: 0 Si: 1
Continencia	No: 0 Si: 1

### 5.3.- TÉCNICAS

#### 5.3.1.- Realización de la técnica del GC.

Previa aceptación del consentimiento informado (número de aprobación del comité 2014/0286) y en coordinación con el Servicio de Medicina Nuclear, el día previo a la cirugía a los pacientes seleccionados se les inyecta el  $Tc^{99m}$ -nanocoloide, guiada con ecografía transrectal (figura 10).



Figura 11. Realizando la técnica de punción mediante ecografía transrectal y asistida por la gammacámara portátil (Sentinella®) con consentimiento del paciente.

## 5. Material y métodos.

Posteriormente, se realizó la administración de cuatro inyecciones de 0,2 ml de suero salino con 70 mBq de Tc<sup>99m</sup> nanocoloide (Albu-res®, Pharmaceutical Nycomed Amersham, Bruanschweig, Germany), teniendo en cuenta que la intervención se debe efectuar aproximadamente 24 horas antes de la punción. Este proceso se desarrolló infiltrando el contraste a través de la región transicional y retirando poco a poco la aguja, con el objetivo de que el radiotrazador difundiera hasta la porción periférica.

Esta técnica se lleva a cabo en los cuatro cuadrantes de la misma manera. Para dicho propósito, se optó por una aguja de 22G (0,95 × 220 mm) con presión continua para intentar prevenir la extravasación del tecnecio, evitando el cuello vesical para prevenir la salida de contraste. Esta inyección se realizó mediante la comprobación de la gammacámara portátil Sentinella® (Oncovision, Valencia, España) y a través de la comprobación ecográfica, con el fin de conocer la correcta colocación de la sustancia, siguiendo el protocolo descrito por el servicio.

Para la preparación del Tc<sup>99m</sup> nanocoloide se utilizó 1 ml de pertenectato (aproximadamente 70 MBq) en solución salina a un vial que contenía nanocoloide (Albu-res®, Pharmaceutical Nycomed Amersham, Bruanschweig, Germany). Después de 30 minutos de incubación a temperatura ambiente, se expulsó el aire a través de una aguja para deshacerse de cualquier exceso de elementos reactivos. Por otro lado, a partir de junio de 2017, la técnica se aplicó mediante radiotrazador mixto con Tc<sup>99m</sup> e ICG. Para ello, se usó el ICG-PULSION (Pulsion Medical Systems, Alemania), que se preparó disolviendo 25 mg de ICG sólido en 5 ml de agua (aptos para inyección).

## 5. Material y métodos.

Las inyecciones de ICG-99mTc-Nanocoll se prepararon añadiendo 0,050 ml (0,250 mg ICG) de la solución de ICG-PULSION a 1 ml de la solución de 99mTc-Nanocoll. Todos los procedimientos se efectuaron bajo una buena práctica de manufactura-z (GMP-z), Kern Energie Wet (KEW) y con la aprobación del farmacéutico local. Para fines de diagnóstico, ICG se puede usar por vía intravenosa con una dosis de hasta 25 mg/kg. En este caso, solo se aplicó una dosis de 0,25 mg para la administración local.

Por otra parte, la SPECT-TC se realizó a las 2 horas de la inyección de acuerdo con los siguientes parámetros. La adquisición SPECT (128 · 128 matriz, 60 cuadros, 25 s/cuadro, Brightview XCT, Philips) se ejecutó utilizando seis pasos angulares en un marco de tiempo de 20 s. Para la TC (130 kV, 17 mAs, kernel B60s), se obtuvieron cortes de 5 mm. Después de la corrección por atenuación y dispersión, se obtuvieron las consecuentes imágenes. Además, las imágenes se analizaron utilizando tres dimensiones: axial, sagital y coronal, lo que permitió la localización de los nódulos en relación con las estructuras anatómicas.

El protocolo de la SPECT-TC se realizó después de realizar imágenes planares. Esta línea de tiempo secuencial ayuda a aclarar y establecer algunos criterios para poder interpretar el conjunto de imágenes (106). Los criterios principales para etiquetar los GLs como GCs son: la visualización de los conductos linfáticos, el tiempo de aparición, la cuenca de los GLs y la intensidad de la captación de los GLs. Según estos criterios, los GLs radiactivos visualizados pueden clasificarse como:

## 5. Material y métodos.

- **GC seguro por SPECT-TC:** donde se incluyen todos los GLs que drenan desde el sitio del tumor primario a través de un vaso linfático aferente, buena captación del radiotrazador y localización coherente con las vías de drenaje.
- **GC altamente probables SPECT-TC:** se incluyen GLs que aparecen entre el sitio de inyección y un primer nodo de drenaje, o ganglios con una captación creciente en otras estaciones de GLs. Estos GLs también fueron considerados con GC.
- **GC menos probables SPECT-TC:** todos los GLs que no se incluyan en las otras categorías y que presenten cierto nivel menor de captación. Es decir, GLs que no se encuentren en la localización coherente de las vías de drenaje.

En términos prácticos, los ganglios radiactivos incluidos en las dos primeras categorías deben researse durante el acto quirúrgico. Además, en muchos casos, los GLs de aparición temprana, vistos como únicos en imágenes planas, se muestran como dos o más GL separados en diferentes cuencas mediante la SPECT-TC; lo que aumenta el número de nodos considerados como GC (ver Figura 11).

## 5. Material y métodos.

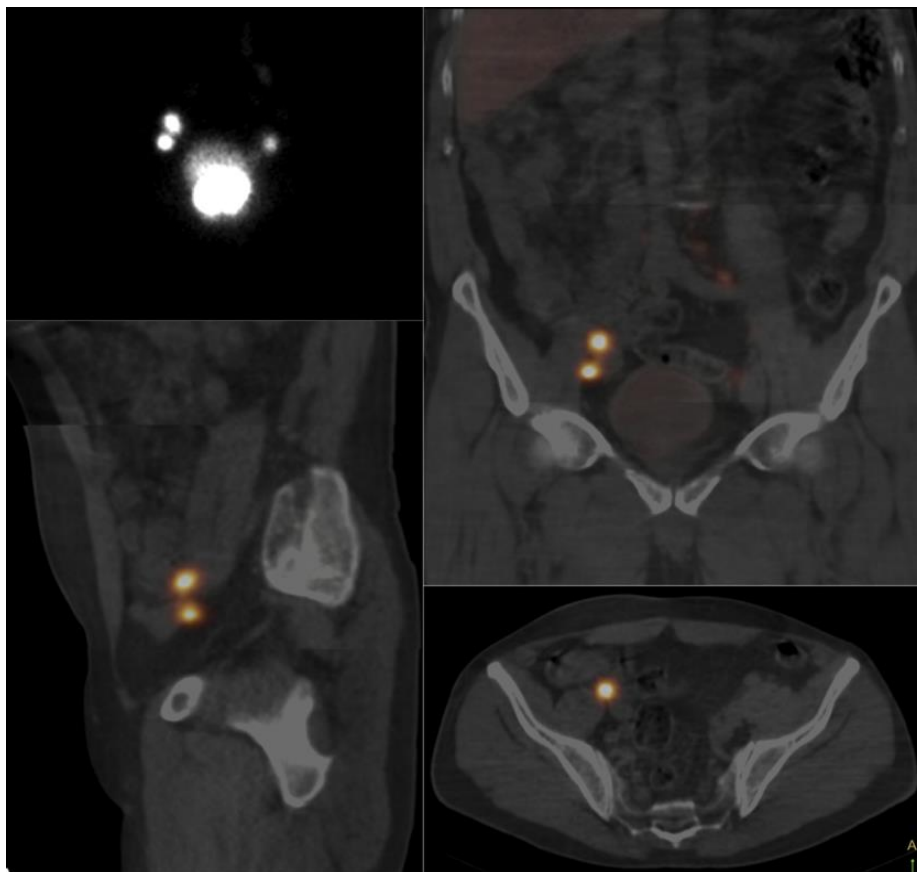


Figura 12. Gammagrafía planar

*Nota. La primera imagen corresponde a una gammagrafía planar, donde se observan tres focos a parte de la próstata. En esta prueba no se permite ver la relación con las estructuras vasculares. En la segunda imagen, SPECT-TC, se evidencian dos focos con mayor intensidad e incluso un tercero en el lado izquierdo en la íliaca común.*

### **5.3.2.- Obtención quirúrgica de los ganglios**

Para la identificación del GC en el campo quirúrgico se utilizaron dos sondas. Una sonda de tipo manual empleada en cirugía laparotómica (Europrobe®) para la comprobación de los GL en la mesa de trabajo, por parte de medicina nuclear; y una segunda sonda adaptada al campo quirúrgico laparoscópico (Wprobe®). Se consideró GC si el conteo fue al menos 10 veces mayor que el nivel inicial de irradiación. A su vez, y como se explicó anteriormente, a partir de junio de 2017 se utilizó un marcador híbrido con ICG. Para la identificación intraoperatoria de los GC se usó el sistema NIR/ICG

## 5. Material y métodos.

(OPAL1<sup>®</sup> de Karl Storz). De esta manera, la localización del GC se llevó a cabo siguiendo la guía del mapa linfático preoperatorio de la linfogammagrafía y la señal auditiva secundaria al nivel de irradiación del tecnecio y de la señal emitida por la fluorescencia del ICG. Durante el quirófano, con la ayuda de un médico nuclear, se señaló si el GC era positivo para ambas, positivo para IGC y negativo para tecnecio o viceversa. Después, se extrajeron todos los ganglios para un análisis posterior.

El procedimiento lo llevaron a cabo por un equipo de dos cirujanos experimentados en laparoscopia (MMS y JJMM), acompañados de un residente que cumple formación en este centro hospitalario. Esto explica que el número de pacientes anuales sea tan bajo, ya que no todos los urólogos participaron en este estudio. Los pasos específicos de la disección fueron los siguientes:

1. Colocación de los puertos de entrada en la cavidad, según la técnica habitual de prostatectomía, pero unos centímetros más arriba.
  - Puerto de 12 mm superior al ombligo en línea media. Este puerto lo utilizaremos para la cámara.
  - Dos puertos para-rectales. En el lado derecho de 11 mm, para la introducción sonda detectora de rayos gamma. En el lado izquierdo de 5 mm.
  - Dos puertos laterales a 4 cm de las crestas ilíacas superiores, el derecho de 5 mm y el izquierdo de 11 mm para la introducción de la sonda laparoscópica.

## 5. Material y métodos.

- Posteriormente para la realización de la prostatectomía se realizará la introducción de otro puerto a nivel suprapúbico para la correcta realización de la anastomosis.
- 2. Realización del plano graso preperitoneal hasta alcanzar la rama pública superior.
- 3. Localización del ligamento de la arteria umbilical, para continuar su recorrido hasta la unión de la arteria ilíaca interna. En esta localización podremos encontrar el cruce del uréter en el lado derecho, siendo en el izquierdo un poco más craneal cerca de la bifurcación de la arteria ilíaca común.
- 4. Localización de la bifurcación de la arteria ilíaca común, así como también la identificación de las venas ilíacas externas e internas.
- 5. Localización del nervio genitofemoral y disección de este para evitar su lesión a lo largo de la bifurcación de la arteria ilíaca común.
- 6. Disección del tejido graso de la arteria ilíaca común, continuando con la misma maniobra hacia la arteria y vena ilíaca externa.
- 7. Después de la disección de la vena ilíaca externa se procede a la localización de la arteria y vena ilíaca interna, disecando las mismas y obtención de dichos ganglios en la fosa de Marcille.
- 8. Localización del nervio obturador y disección de los ganglios de dicha región.
- 9. Posteriormente a la realización de la LFD bilateral se procedió a la realización de la prostatectomía radical.

## 5. Material y métodos.

### ***5.3.3.- Preparación de los ganglios***

Durante la cirugía, un médico de medicina nuclear permaneció en el quirófano para ayudar a localizar los ganglios según las imágenes obtenidas en la linfografía biplanar y en la SPECT-TC. A su vez, se llevó a cabo la preparación del material para el análisis por parte del servicio de AP. De esa manera, se catalogaron los ganglios en función de la arteria o vena a la cual se hallaban adyacentes o según la zona anatómica, obteniendo 11 posibles localizaciones: ilíaca externo derecho, ilíaca externa izquierda, ilíaca interna derecha, ilíaca interna izquierda, obturador derecho, obturador izquierdo, ilíaco común derecho, ilíaco común izquierdo, paracavo, paraaórtico, sacro. En caso de que la SPECT-TC o la sonda quirúrgica detecte otros focos, se diseccionarán los ganglios que marcan las pruebas, manteniendo la LFDe como patrón oro.

Posterior a la identificación por el médico nuclear, los GL y GC se enviaron al patólogo. En este momento, si se sospechaba afectación macroscópica de metástasis, se debían realizar secciones simples; pero si macroscópicamente se consideraba normal, la muestra debía procesarse, seccionándola perpendicularmente en cortes separados 0,2 mm y sometiéndolos al procesamiento de tinción hematoxilina-eosina. En caso de ser negativa, debían prepararse las muestras para el análisis con citokeratinas-inmunohistoquímica, utilizando la CK-88 (Cytokeratine broad spectrum, clone CK-88).

Además, el análisis de la próstata se realizó según protocolo habitual. Para el porcentaje de afectación, se empleó un sistema de marcado que implica una estimación visual del porcentaje de afectación de cada sección. Luego, se sumaron estos porcentajes y se dividió la suma resultante por el total de secciones incluidas.

## 5. Material y métodos.

### 5.3.4.- Seguimiento de los pacientes

Tras la cirugía, los pacientes permanecieron en la unidad de recuperación postanestésica (URPA), y tras constatar la ausencia de complicaciones inmediatas se trasladaron a la unidad de hospitalización. Allí permanecieron hasta recuperar el tránsito intestinal, la deambulación y retirada de drenaje. Los pacientes fueron dados de alta con sonda durante 10-15 días, desde el día de la cirugía, con una revisión en consulta de enfermería de nuestro hospital donde fueron evaluado nuevamente. En esta consulta se entrevistó al paciente para el conocimiento de nuevos eventos, retirada de grapas y de la sonda.

Las consultas posteriores se establecieron al mes, a los 3 meses, 6 meses y 12 meses. En caso de un ascenso progresivo del PSA, se estableció un protocolo más estrecho de seguimiento. En la visita del mes, se evaluaron los resultados de la AP, la función eréctil y la continencia de los pacientes. En consultas sucesivas se solicitó PSA para el control de la recidiva bioquímica (RB) o persistencia. En estas consultas se decidió si el paciente era candidato a tratamiento adyuvante con TDA + RDT, en caso más de 2 GLs positivos, *Gleason* > 7 o márgenes múltiples positivos (según criterio propio del médico).

En cuanto al seguimiento del PSA, como criterios de RB, se identificaron aquellos pacientes en los que se observaron dos valores consecutivos de PSA por encima de 0,2 ng/ml, separados por tres semanas, según establecido por el servicio. Para el estudio de la recidiva radiológica se utilizó TC y GO, pero a partir de Marzo de 2019 se comenzó a utilizar PET-PSMA para las recidivas.

## 5. Material y métodos.

### ***5.3.6.- Evaluación de las complicaciones***

Las complicaciones de la técnica quirúrgica se evaluaron mediante el sistema Clavien-Dindo y la EAUiaiC. Esta notificación uniformada de las complicaciones de los procedimientos quirúrgicos representó una ayuda para el cuidado del paciente, así como para las mejoras de las publicaciones, garantizando la calidad de los trabajos.

## **5.4.- ESTUDIO ESTADÍSTICO**

### **5.4.1.- Diseño del estudio**

Estudio prospectivo y consecutivo para la validación de la técnica del GC con la técnica de Tecnecio99 (Tc99) nanocoloide en pacientes afectos de CaP con criterios de realización de la LFD, (Briganti > 5%).

### **5.4.2.- Cálculo de la muestra**

Para el cálculo de la muestra se utilizó el programa Epidat 4.2., al cual fue posible acceder de manera gratuita a través del Servicio Gallego de Salud (SERGAS). Teniendo en cuenta que se encontró una prevalencia de ganglios positivos del 20-25 % en el grupo de riesgo intermedio y un 30-40 % en el grupo de alto riesgo, se realizó el oportuno análisis (7).

Así, para la evaluación del tamaño de la muestra se asumió un error alfa de 0,05 y un error beta de 0,2 para el cálculo de un intervalo de confianza. Todo ello, considerando un porcentaje de pérdidas del 10 %, por lo que el tamaño fue de 106 pacientes.

### **5.4.3.- Análisis estadístico**

Las variables utilizadas se describieron en el apartado 4.2. y se recopilaron en una tabla de datos para posteriormente analizarlas mediante el paquete estadístico SPSS (versión 12.1. SPSS Inc., Chicago IL).

## 5. Material y métodos.

Para conocer la distribución de las variables, o conocer la asociación, se utilizaron métodos estadísticos estándares. Si el número de datos era mayor de 50, se debía aplicar el estadístico de Kolmogorov-Smirnov para realizar la prueba de normalidad; y si era menor de 50, se debía implementar el estadístico de Shapiro-Wilk. Si el p-valor de la prueba de normalidad salía significativo ( $p < 0,05$ ), se debía aceptar la hipótesis de que la variable no tenía distribución normal; en cambio, si el p-valor salía no significativo ( $p > 0,05$ ), se debía aceptar la hipótesis de que la variable sí tenía distribución normal.

Para el análisis de la dependencia en las pruebas paramétricas, si la variable categórica o cualitativa tenía dos categorías, se debía utilizar la prueba de la T de Student; y si tenía tres o más categorías, la comparación de medias debía efectuarse a través del análisis de la varianza (ANOVA). En las pruebas no paramétricas, si la variable categórica tenía dos categorías, se debía emplear la prueba U de Mann-Whitney; y si eran tres o más grupos, la prueba de Kruskal Wallis. En el caso de valorar la independencia entre dos variables cualitativa, se debía aplicar la prueba chi-cuadrado, considerando que existían diferencias significativas estadísticamente cuando los valores de la p fueron inferiores a 0,05.

Para el estudio de supervivencia o RB fue necesario definir la fecha de comienzo y la fecha de finalización del seguimiento, calculando así los tiempos de seguimiento de los pacientes. Para efectos de este estudio, se empleó el método de Kaplan-Meier. La comparación univariante de las curvas de supervivencia para dos factores clínicos se realizó utilizando la prueba *logrank*. Además, para el análisis multivariable se llevó a cabo una regresión logística, haciendo uso de lo siguiente:

## 5. Material y métodos.

1. Significación de chi-cuadrado del modelo en la prueba ómnibus.
2. R-cuadrado de Cox y Snell, y R-cuadrado de Nagelkerke.
3. Porcentaje global correctamente clasificado.
4. Significación de b.
5.  $OR = \text{Exp}(b)$  –exponencial de b–: indica la fortaleza de la relación.

Finalmente, para valorar la concordancia entre los valores de la biopsia y de la pieza quirúrgica, se utilizó el coeficiente de concordancia kappa, propuesto originalmente por Cohen, en 1960, para el caso de dos métodos. Es por ello por lo que se le conoce como como “kappa de Cohen” y fue generalizado por Fleiss para el caso de más de dos métodos, siendo esta la razón por la que, en ocasiones, también se habla del índice kappa de Fleiss. Los valores tomados fueron los siguientes:

< 0: sin acuerdo.

0 – 0,2: insignificante.

0,2 – 0,4: bajo.

0,4 – 0,6: moderado.

0,6 – 0,8: bueno.

0,8 – 1: muy bueno.

En el caso de las biopsias, desde el 2018 se realiza una resonancia previa a las biopsias. Es por ello, que desde entonces, se realizan biopsias dirigidas además de la sistemática. Esta técnica se guio cognitivamente a las lesiones visualizadas en resonancia, además de realizar la biopsia sistemática.

## 5.5.- OTRAS CONSIDERACIONES

### 5.5.1.- Comité ético

El estudio contó con la aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario y Politécnico La Fe, con el número de registro 2014/0286. A su vez, sigue los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos según la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (AMM). Todos los datos se mantuvieron en el anonimato y no se relacionaron con información que permita identificar a los pacientes.

Todos los pacientes otorgaron su consentimiento informado para la realización del procedimiento de detección del GC, conocedores de sus ventajas e inconvenientes, así como de sus complicaciones. Asimismo, firmaron el consentimiento del servicio de anestesiología y se les brindó información sobre el tipo de anestesia.

### 5.5.2.- Dificultades

#### **Dificultades:**

- La complicación más frecuente a la hora de realizar la inyección de TC<sup>99m</sup> es la fiebre posterior por infección. Eso podría causar más tasas de infecciones, a pesar de la profilaxis. En caso de tener pico de fiebre, se debe recibir tratamiento antibiótico posterior. No obstante, no se han visto complicaciones *a posteriori*.
- A la hora de validar la sensibilidad de la técnica, surgen controversias. De esta manera, se puede establecer la sensibilidad por paciente o por nodo. La primera hace referencia al acierto en el total del paciente. Esta sensibilidad suele

## 5. Material y métodos.

ser muy alta, esto es, alrededor del 95 %, y refleja un buen rendimiento como una puesta en escena procedimiento. Sin embargo, la sensibilidad por nodo suele ser mucho más baja, alrededor del 70 %, lo que se debe a la presencia de metástasis también en los GL no centinela.

## **6.- RESULTADOS**

## 6. Resultados

### 6.1.- ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LAS VARIABLES

Como se expuso anteriormente, la muestra estuvo conformada por un total de 112 pacientes, de los cuales se excluyeron seis por haber recibido radioterapia previa a la LFD. En la Tabla 12 se expone el análisis descriptivo de las principales variables del estudio.

En primer lugar, se observa la presencia de variables relacionadas con pacientes de riesgo intermedio, dado que se partió de una mediana de PSA de 8,55 ng/dL (rango intercuartílico (RIC): 6,8 – 14,21), una mediana del ISUP de 2 (RIC: 1 - 3) y la mediana del porcentaje de cilindros afectados fue de más del 50 % (RIC: 31 - 60). En segundo lugar, la mediana de GL extraídos fue de 21 (RIC: 15 - 27) en contraste con la mediana de GC extraídos que fue de 5 (RIC: 3 - 7), siendo un 77 % menor ( $p < 0,001$ ). En tercer lugar, el tiempo mediano de seguimiento de los pacientes fue de 81 meses (RIC: 73,5 – 78,5) y el tiempo medio en aquellos pacientes que mostraron RB fue de 14 meses (RIC: 4 - 24). Se incluyeron en estos pacientes 5 pacientes con persistencia de PSA en la primera consulta.

Tabla 1. Distribución de las variables de estudio en los pacientes

Variable	Mediana (RIC)	Normalidad
Edad (años)	66 (61- 70)	No
PSA inicial (ng/dL)	8,55 (6,8 – 14,21)	No
ISUP de la biopsia	2 (1 - 3)	No
Carga tumoral total en la biopsia (%)	19,5 (9 - 30)	No
Cilindros afectados en la biopsia (%)	50 (31 - 60)	No
Briganti (%)	8 (4,5 – 11,5)	No

## 6. Resultados

Ganglios centinelas en el SPECT-TC (n)	4 (2,5 – 5,5)	No
Ganglios centinelas con sonda quirúrgica (n)	3 (1,5 – 4,5)	No
Ganglios centinelas Tc99m (n)	5 (3 – 7)	No
Ganglios centinelas ICG + (n)	2 (1 - 3)	No
ISUP de la pieza	3 (2 - 4)	No
Carga tumoral de la pieza (%)	15,5 (8 - 23)	No
Número de ganglios extraídos (n)	21 (15 - 27)	No
Número de centinelas totales extraídos (n)	5 (3 - 7)	No
Estancia hospitalaria (días)	3 (2 - 4)	No
Tiempo de seguimiento (meses)	81 (73,5 – 78,5)	No
RB (meses)	14 (4 - 24)	No
Recidiva radiológica (meses)	43 (31,5 – 54,5)	No

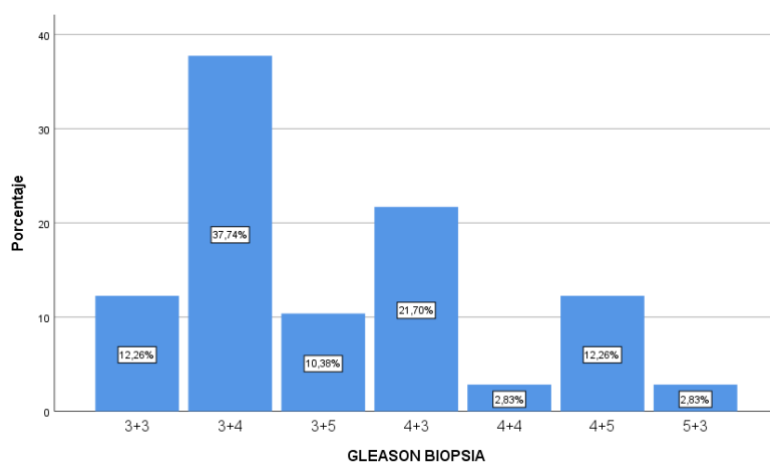


Figura 1. Histograma con la distribución del grado de Gleason en las muestras de biopsia

## 6. Resultados

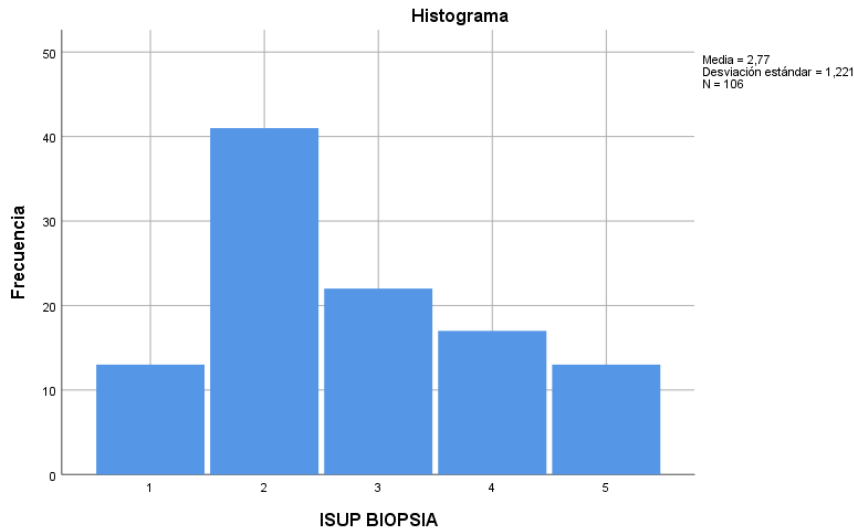


Figura 2. Histograma con la distribución del ISUP en las muestras de biopsia

Otras de las características para tener en cuenta son: la localización del tumor, la existencia de invasión linfovascular, la clasificación de riesgo o la presencia de tacto rectal anormal, siendo estos los marcadores de riesgo para la realización de metástasis linfáticas por parte del tumor.

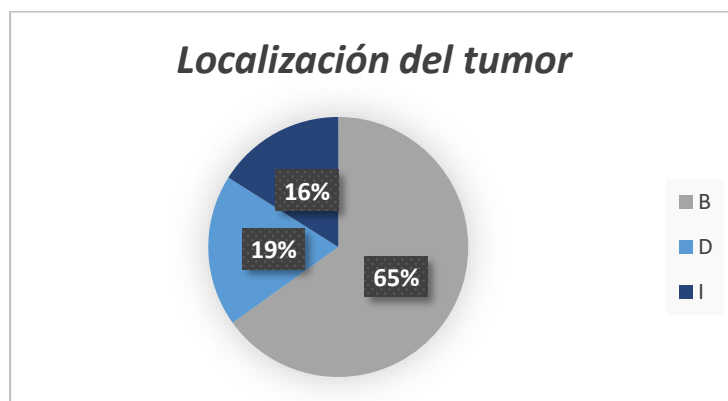


Figura 3. Sectores con la localización del tumor

Nota. B: bilateral; D: derecho; I: izquierdo.

## 6. Resultados

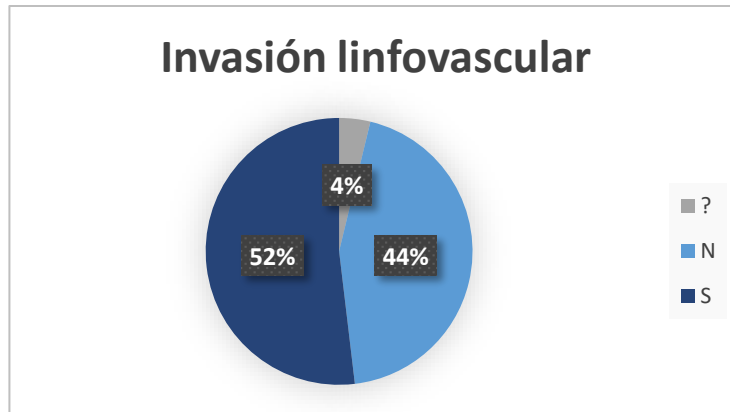


Figura 4. Sectores con presencia de invasión linfovascular

Nota. ?: no se ha podido conocer; N: no; S: sí.

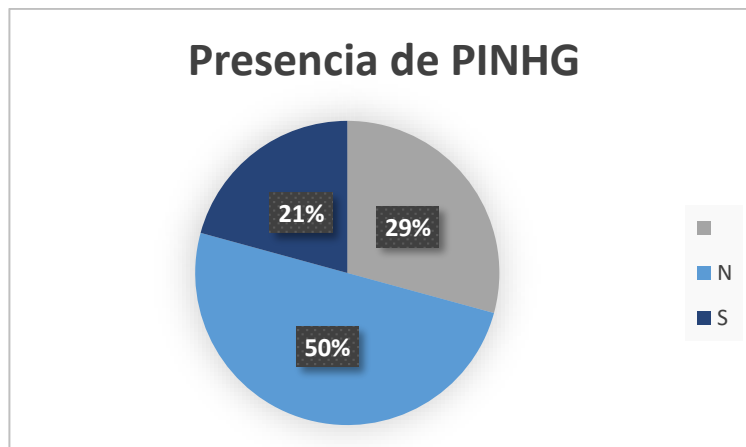


Figura 5. Sectores con presencia de PINHG

Nota. ?: no se ha podido conocer; N: no; S: sí.

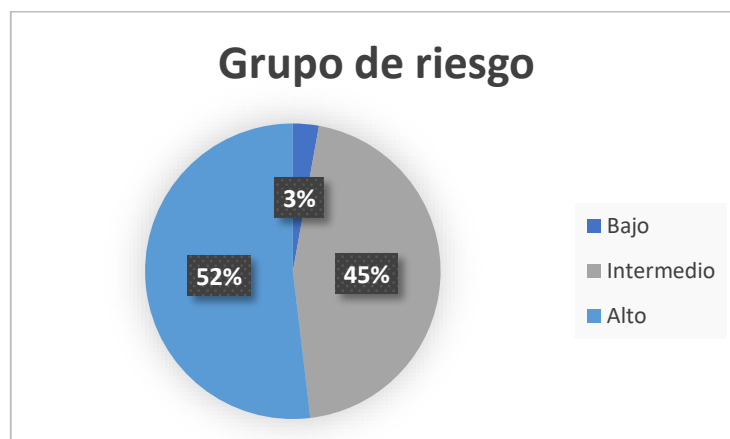


Figura 6. Sectores con la clasificación de riesgo de D'Amico

## 6. Resultados

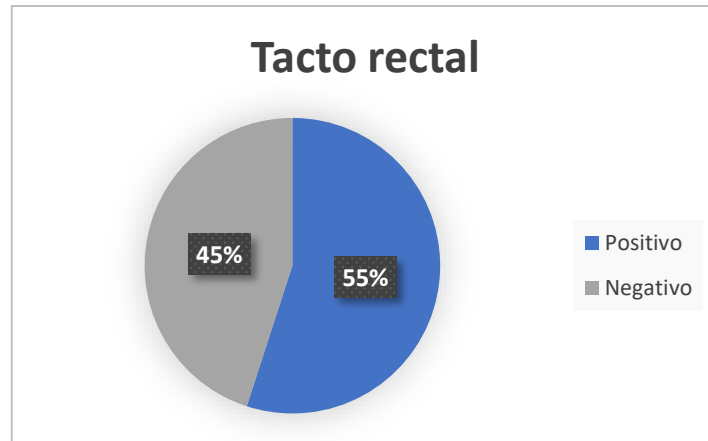


Figura 7. sectores con la presencia de tacto rectal

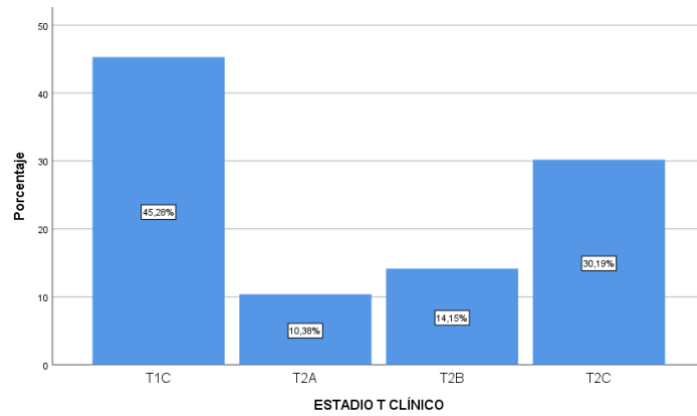


Figura 8. Histograma con la distribución del estadio tumoral, según el estadiaje clínico

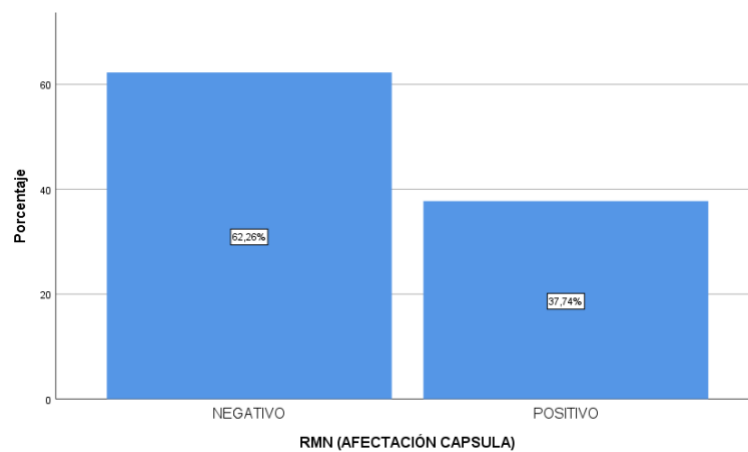


Figura 9. Histograma con la presencia de afectación capsular en la RM

### **6.2.- DESCRIPCIÓN DE LA UTILIZACIÓN DE LOS RADIOTAZADORES**

Del total de los pacientes tratados en esta serie con LFD, tan solo en cuatro pacientes no se pudo realizar la técnica del GC, esto es, un 3,77 % de la muestra.

La utilización de las diferentes técnicas para la obtención del GC se ve reflejada en la Tabla 13, donde se muestra que la SPECT-TC se consolidó como la técnica en la que más pacientes detectó GC, con un total de 99 pacientes (93 %). Por su parte, la gamma-sonda intraoperatoria se posicionó como fundamental para conocer el estadio en 98 pacientes (92 %). Finalmente, la ICG detectó a tan solo 21 pacientes (56 % de los pacientes a los que se les aplicó radiotrazador mixto, siendo un total de 38 pacientes); no obstante, la utilización conjunta de la SPECT-TC con la gamma-sonda quirúrgica logró detectar el mayor número de pacientes con GC, llegando a 102 pacientes (96,23 %).

En cuanto a la valoración de la media de focos hipermetabólicos detectados por los radiotrazadores, se evidenciaron algunas diferencias. La SPECT-TC se estableció de nuevo como la técnica que más focos detectó con una media de 4,33 GC (IC 95 %: 2,42-6,23); seguida de la sonda quirúrgica con una media de 3,55 GC (IC 95 %: 1,78-5,32); y, por último, la ICG con una media de 2,32 GC (IC 95 %: 0,54-4,17). Como se ve, la media de los ganglios detectados por la SPECT-TC es mayor, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ) respecto a todas las otras técnicas empleadas (ver Tabla 13). Sin embargo, la suma de SPECT-TC + sonda consiguió los mejores resultados con una media de 4,58 GC (IC 95 %: 2,54-2,62).

## 6. Resultados

Tabla 2. Utilización de los diferentes radiotrazadores

		CENTINELA SPECT-TC	CENTINELA SONDA	CENTINELA ICG	CENTINELA Tc99m (SPECT+SONDA)
N	Válido	99	98	21	102
	Perdidos	7	8	17	4
	Media	4,3333	3,5510	2,32	4,5842
	Desviación	1,91130	1,77103	1,783	2,04581
	GL detectados	429	345	51	463

### 6.2.1.- Localización de los GCs según los radiotrazadores

Los ganglios se distribuyeron en 11 regiones descritas anteriormente. Sin embargo, en cuatro pacientes se identificaron GC en localizaciones poco habituales (prerectal, inguinal y periprostática), pero sí descritas en la literatura (107). A continuación, en la tabla 14 se exponen el número de GL extraídos, así como la probabilidad de encontrar los GC en dicha zona según la técnica empleada. Por un lado, el número la proporción según el número de pacientes que tuvieron GC en dicha localización (Paciente), y por otro, según el número de GC encontrados en dicha localización (GC).

## 6. Resultados

Tabla 14. Utilización de los diferentes radiotrazadores

	<b>SPECT</b> <b>(PACIENTE)</b>	<b>SPECT</b> <b>(GC)</b>	<b>SONDA</b> <b>(PACIENTE)</b>	<b>SONDA</b> <b>(GC)</b>
<b>ILIACO EXT</b>	46 (43,4%)	52	55 (51,9%)	55
<b>DER</b>		(12,12%)		(15,94%)
<b>ILIACO INT</b>	37 (34,9%)	40 (9,32%)	32 (30,2%)	32 (9,28%)
<b>DER</b>				
<b>OBTURADOR</b>	49 (46,2%)	56	50 (47,2%)	53
<b>DER</b>		(13,05%)		(15,36%)
<b>ILIACO</b>	31 (29,2%)	36 (8,39%)	19 (17,9%)	20 (5,8%)
<b>COMÚN</b>				
<b>DERECHO</b>				
<b>PARACAVO</b>	6 (5,7%)	8 (1,86%)	1 (0,9%)	1 (0,29%)
<b>DER</b>				
<b>SACRO</b>	31 (29,2%)	32 (7,46%)	31 (29,2%)	32 (9,28%)
<b>ILIACO EXT</b>	47 (44,3%)	52	49 (46,2%)	49 (14,2%)
<b>IZQ</b>		(12,12%)		
<b>ILIACO INT</b>	34 (32,1%)	40 (9,32%)	31 (29,2%)	32 (9,28%)
<b>IZQ</b>				
<b>OBTURADOR</b>	34 (32,1%)	41 (9,56%)	33 (31,1%)	33 (9,57%)
<b>IZQ</b>				
<b>ILIACO</b>	36 (34%)	43	22 (20,8%)	23 (6,67%)
<b>COMÚN IZQ</b>		(10,02%)		
<b>PARAÓRTICO</b>	18 (17%)	24 (5,59%)	8 (7,5%)	8 (2,32%)
<b>IZQ</b>				
<b>OTROS</b>	4 (4,7%)	5 (1,17%)	2 (1,8%)	2 (0,54%)

## 6. Resultados

	<b>SPECT+SONDA (PACIENTE)</b>	<b>SPECT+SONDA (GC)</b>	<b>ICG (PACIENTE)</b>	<b>ICG (GC)</b>
<b>ILIACO EXT DER</b>	58 (54,7%)	60 (12,96%)	10 (26,3%)	11 (21,57%)
<b>ILIACO INT DER</b>	40 (37,7%)	42 (9,07%)	3 (7,9%)	5 (9,80%)
<b>OBTURADOR DER</b>	59 (55,7%)	61 (13,17%)	6 (15,8%)	8 (15,69%)
<b>ILIACO COMÚN DERECHO</b>	33 (31,1%)	38 (8,21%)	7 (18,4%)	8 (15,69%)
<b>PARCAVO DER</b>	7 (6,6%)	8 (1,73%)	1 (2,6%)	1 (1,96%)
<b>SACRO</b>	42 (39,6%)	42 (9,07%)	5 (13,2%)	6 (9,8%)
<b>ILIACO EXT IZQ</b>	56 (52,8%)	56 (12,10%)	8 (21,1%)	9 (17,65%)
<b>ILIACO INT IZQ</b>	41 (38,7%)	43 (9,29%)	2 (5,3%)	3 (5,88%)
<b>OBTURADOR IZQ</b>	38 (35,8%)	43 (9,29%)	3 (7,9%)	3 (5,88%)
<b>ILIACO COMÚN IZQ</b>	36 (33%)	43 (9,29%)	4 (10,5%)	4 (7,84%)
<b>PARAÓRTICO IZQ</b>	18 (17%)	24 (5,18%)	0	0
<b>OTROS</b>	4 (2,8%)	4 (0,65%)	0	0

## 6. Resultados

En primer lugar, de acuerdo con la SPECT-TC, un 46,2 % de los pacientes presentó GC en la región del obturador derecho. La región con más GC fue la del obturador derecho con un total del 13 % de todos los GC encontrados mediante esta técnica (ver Figura 22).

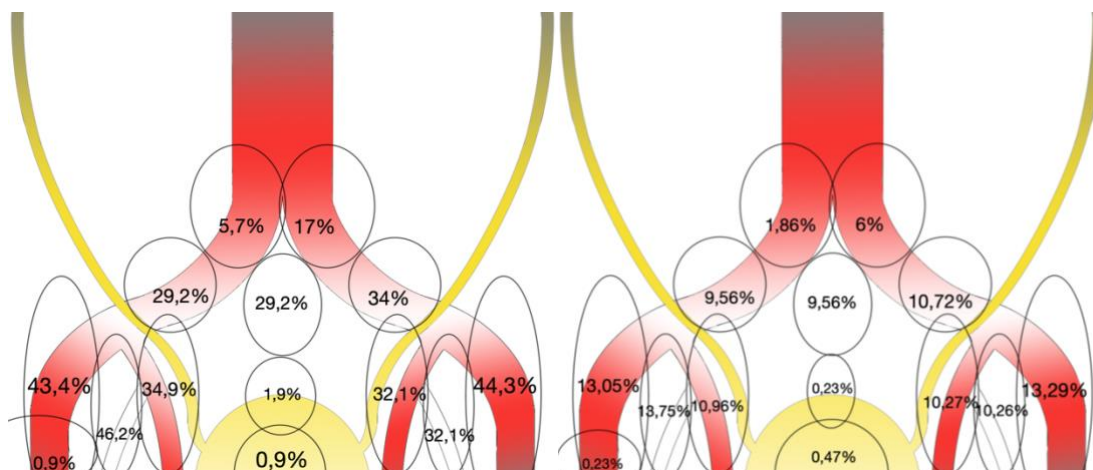


Figura 10. Distribución del radiotrazador según la SPECT-TC

Nota. La imagen de la izquierda muestra la distribución del radiotrazador según la SPECT-TC tras la inyección del radiotrazador de  $Tc^{99m}$  a nivel del paciente. La imagen de la derecha muestra la distribución del radiotrazador según la SPECT-TC, teniendo en cuenta que el total de ganglios encontrados fue de 429.

En segundo lugar, la gamma-sonda quirúrgica marcó un total de 345 GC y un 51,9 % de los pacientes presentaron GC en la región de la íliaca externa derecha. Cabe señalar que en esta misma región se encontraron más GC, con un total de 55 ganglios (ver Figura 23).

## 6. Resultados

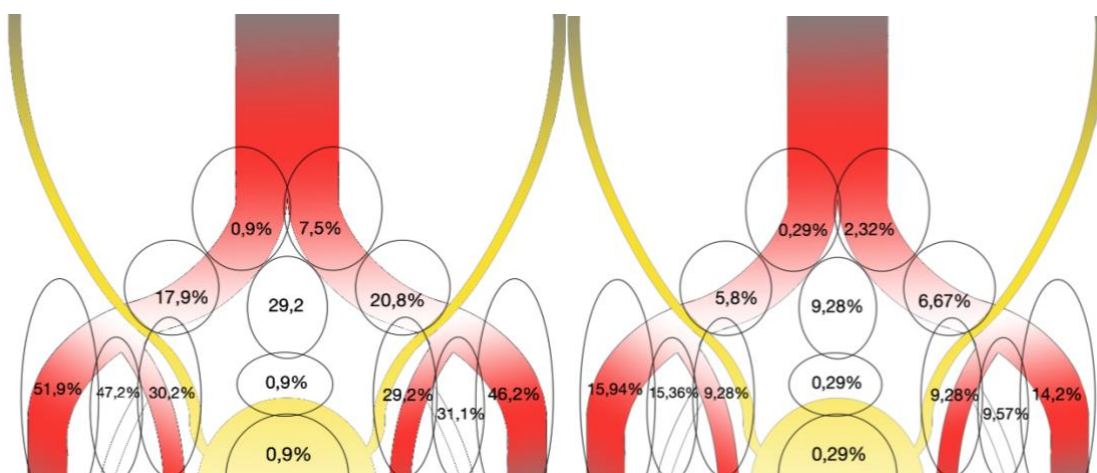


Figura 11. Distribución del radiotrazador

Nota. La imagen de la izquierda muestra la distribución del radiotrazador según los hallazgos de la gamma-sonda en el quirófano tras la inyección del radiotrazador de  $Tc^{99m}$  (a nivel del paciente). La imagen de la derecha muestra la distribución del radiotrazador según los hallazgos de la gamma-sonda en el quirófano, teniendo en cuenta que el total de ganglios encontrados fue de 345.

En tercer lugar, en cuanto a las técnicas conjuntas de gamma-sonda y SPECT-TC, la localización más frecuente fue la región del obturador derecho con un 55,7 %. En esta región fue donde más GC se identificaron, con un 13,17 % del total de ganglios encontrados (ver Figura 24).

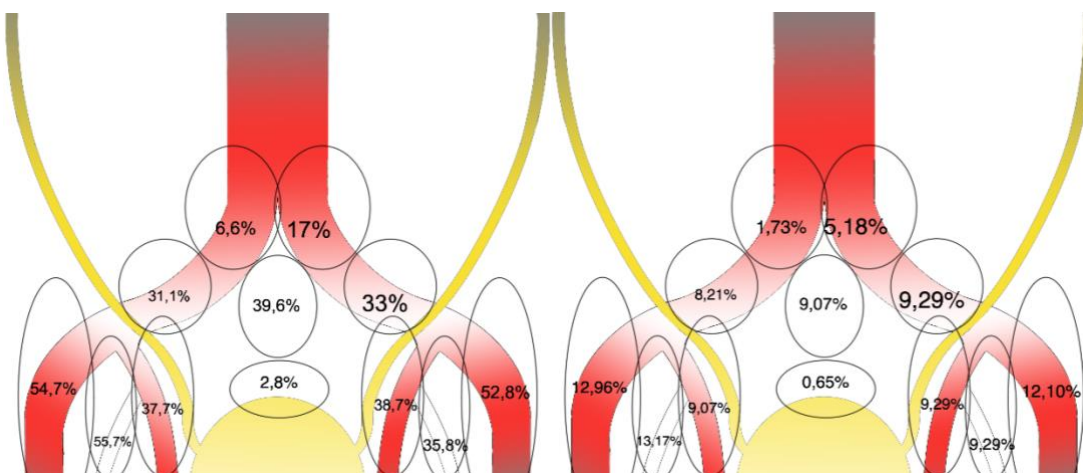


Figura 12. Distribución del radiotrazador

Nota. La imagen de la izquierda muestra la distribución del radiotrazador según los hallazgos de la

## 6. Resultados

gamma-sonda y la SPECT-TC (paciente). La imagen de la derecha muestra la distribución del radiotrazador según los hallazgos de la gamma-sonda y la SPECT-TC tras la inyección del radiotrazador de  $Tc^{99m}$ , teniendo en cuenta que el total de ganglios encontrados fue de 463.

En último lugar está la técnica de ICG, con la que se encontraron GC en un 26,3 % de los pacientes en la región de la íliaca externa derecha (ver Figura 25).

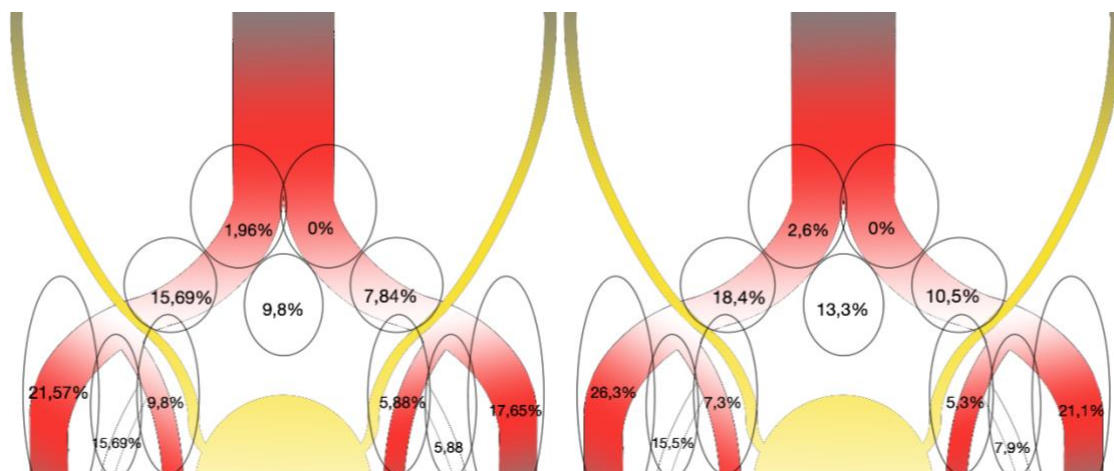


Figura 13. Distribución del ICG

Nota. La imagen de la izquierda muestra la distribución del ICG según los hallazgos en el quirófano tras la inyección del radiotrazador mixto de  $Tc^{99m}$  a nivel del paciente. La imagen de la derecha muestra la distribución del ICG según los hallazgos en el quirófano tras la inyección del radiotrazador, teniendo en cuenta que el total de ganglios encontrados fue de 51.

Finalmente, como hemos indicado existen otras localizaciones menos frecuentes, en las que hemos detectado 4 GLs en las regiones: prerectal, inguinal y periprostática (Tabla 15). Estos ganglios se resecaron con el fin de conocer el drenaje linfático de la próstata.

## 6. Resultados

*Tabla 15: otras localizaciones de los GC según las diferentes técnicas. Estos ganglios se resecaron con el fin de conocer el drenaje linfático de la próstata.*

	<b>SPECT</b> <b>(PACIENTE)</b>	<b>SPECT</b> <b>(GC)</b>	<b>SONDA</b> <b>(PACIENTE)</b>	<b>SONDA</b> <b>(GC)</b>	<b>TC99M</b> <b>(PACIENTE)</b>	<b>TC99M</b> <b>(GC)</b>
<b>INGUINAL</b>	1 (0,9%)	1 (0,23%)	0	0	1 (0,9%)	1 (0,002%)
<b>PRERECTAL</b>	2 (1,9%)	2 (0,47%)	1 (0,9%)	1 (0,29%)	2 (1,9%)	2 (0,004%)
<b>PERIPROSTÁTICO</b>	1 (0,9%)	1 (0,23%)	1 (0,9%)	1 (0,29%)	1 (0,9%)	1 (0,002%)

### ***6.2.2.- Localización de los GCs fuera del territorio de la LFDe***

A la hora de realizar el análisis de la utilidad de la técnica es importante conocer el porcentaje de pacientes y GL que está fuera de la región establecida por las guías. La LFD de estos GCs se realizó guiada mediante el SPECT-TC preoperatorio y la sonda quirúrgica. En este caso, en el 78 % de los pacientes se detectaron GC fuera del territorio y un 34 % de los GL analizados se encontraban fuera del territorio. Las diferentes localizaciones se pueden ver en el punto anterior 6.2.1. Al dividir los pacientes y los GL haciendo uso de la técnica, se evidenció lo siguiente (ver Tabla 16):

## 6. Resultados

Tabla 3. Número de GL encontrados fuera del territorio de la LFDe según los diferentes trazadores utilizados

	<b>FUERA DEL TERRITORIO (N)</b>	<b>FUERA DEL TERRITORIO (%)</b>
<b>SPECT (PACIENTES)</b>	75	75,7
<b>SONDA (PACIENTES)</b>	54	55,1
<b>TC99M (PACIENTES)</b>	79	78,22
<b>ICG (PACIENTES)</b>	7	33,33
<b>SPECT (GC)</b>	148	34,5
<b>SONDA (GC)</b>	86	16,23
<b>TC99M (GC)</b>	159	34,34
<b>ICG (GC)</b>	19	37,25

### **6.3.- DESCRIPCIÓN DE LA ANATOMÍA PATOLÓGICA**

En el presente apartado se exponen los hallazgos encontrados en la pieza de AP, analizada en el servicio de AP del Hospital Universitari y Politècnic La Fe.

#### **6.3.1.- Localización de los GLs según la anatomía patológica**

La LFDe se pudo realizar en todos los pacientes, extrayéndose un total de 2285 GLs. La mediana de ganglios extraídos fue de 21 (RIC: 15 - 27), y el total de GCs fue de 525 GCs con una mediana de 5 (RIC: 3 - 7), un 77 % menor con diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,001$ ) en relación al total de ganglios extraídos. Por otro lado, en 4 pacientes no se pudo realizar correctamente la técnica porque el trazador no migró correctamente y no se observaron ni el SPECT-TC, en la gammasonda intraoperatorio ni con la ICG (ver Tabla 17).

En 26 pacientes, un 25 % de la serie, se objetivó diseminación linfática. El total de ganglios positivos encontrados fueron 44 GLs (2%). La mediana de ganglios positivos fue de 1,6 (RIC: 0,81-2,49), que representa un 8 % de la media de los GLs totales extraídos.

## 6. Resultados

Tabla 4. Presentación de los valores del total de GL extraídos, total de GL y total de GL positivos encontrados en la AP. Se puede observar que en 80 pacientes no se observaron GLs positivos.

		TOTAL GL	TOTAL GC	TOTAL GL POSITIVOS
N	Válido	106	102	26
	No válidos	0	4	80
Media		21,56	5,1782	1,65
Mediana		21,00	5,00	1
Desviación		8,158	3,34483	0,84
Rango		42	15	3
Total		2285	523	52
Porcentaje del total		100%	96,2%	24,5%

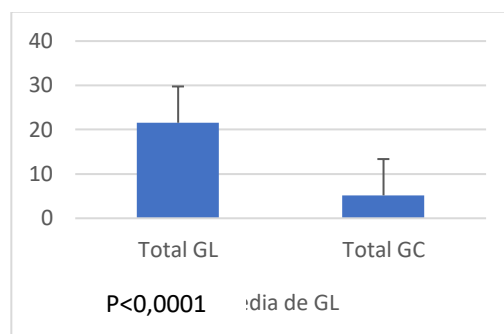


Figura 14. Distribución de la frecuencia de los GLs encontrados en las piezas de AP y GC, con una reducción de un 77 % del número de GL extraídos

Con respecto a la presencia de metástasis ganglionares, las cadenas ganglionares que con mayor frecuencia se afectaron fueron la iliaca externa derecha y obturatriz derecha, ambas con 7 pacientes (6,6 %). A su vez, si realizamos esta clasificación según

## 6. Resultados

el número de GLs totales, encontramos que la región donde existieron más metástasis se corresponde de nuevo con la región de la iliaca externa derecha y la región del obturador derecho con 9 GL positivos cada una (17,3 %). Es importante reseñar que en 4 pacientes (un 3,77 % del total, pero un 15,4 % de los pacientes con GL positivos) se detectaron 6 GLs positivos (un 11,53 % del total) que se encontraban fuera del territorio de la LFDe 4 en región presacra y 2 en iliaca común derecha proximal (tabla 18). Como bien se explicó en el anterior apartado, en caso de que la SPECT-TC o la sonda quirúrgica detectasen otros focos, se disecaron los ganglios que marcaban las pruebas, y se mantuvo la LFDe como patrón oro.

*Tabla 5. Posibilidad por paciente y por GL de encontrar ganglios metastásicos en esa región*

	<b>AP (PACIENTE)</b>	<b>AP (GL)</b>
<b>ILIACO EXT DER</b>	7 (6,6%)	9 (17,3%)
<b>ILIACO INT DER</b>	5 (4,7%)	7 (13,46%)
<b>OBTURADOR DER</b>	7 (6,6 %)	9 (17,3%)
<b>ILIACO COMÚN</b>	3 (2,83%)	4 (7,69%)
<b>DERECHO</b>		
<b>PARCAVO DER</b>	0	0
<b>SACRO</b>	3 (2,83%)	6 (11,53%)
<b>ILIACO EXT IZQ</b>	4 (3,77%)	6 (11,53%)
<b>ILIACO INT IZQ</b>	2 (1,89%)	5 (9,61%)
<b>OBTURADOR IZQ</b>	5 (4,7%)	6 (11,53%)
<b>ILIACO COMÚN IZQ</b>	0	0
<b>PARAÓRTICO IZQ</b>	0	0
<b>OTROS</b>	0	0

## 6. Resultados

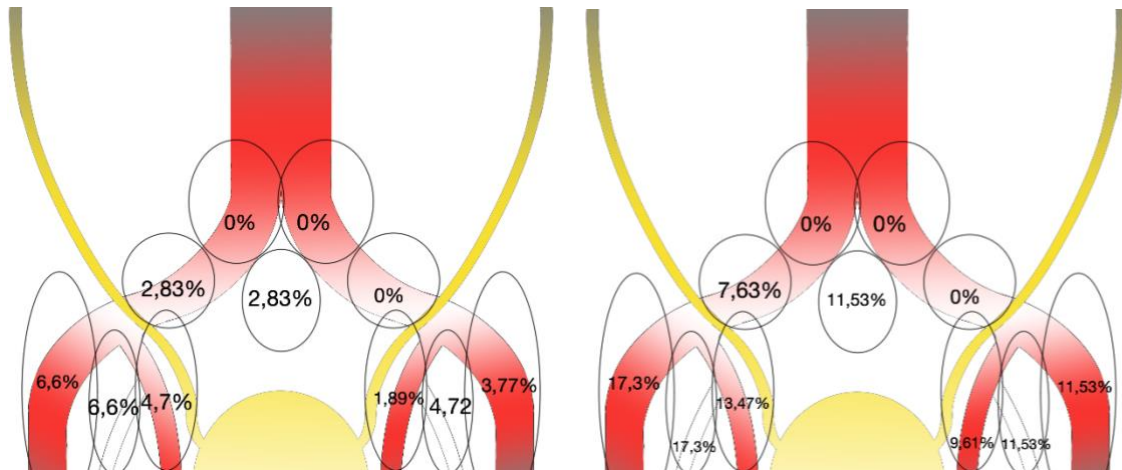


Figura 15. Distribución de los GL positivos

Nota. La imagen de la izquierda muestra la distribución de los GL positivos según los hallazgos en la AP.

La imagen de la derecha muestra la distribución de los GL positivos según los hallazgos en la AP.

En cuanto a los GLs no detectados, sólo hubo 3 pacientes en los que no se detectaron todos los GLs positivos. En un paciente se detectó 1 GL de 2 GLs positivos, en otro paciente se detectó 1 GL de 3 GLs positivos y en un último paciente se detectaron 2 GLs y tenía 3 GLs positivos. Por tanto, un total de 4 GLs no fueron detectados por ninguna de las técnicas de GC, pero en cualquier caso no hubo ningún paciente con ganglios afectados en la anatomía patológica en los que no se hubiera detectado al menos un GC afecto.

Sumado a lo anterior, 15 pacientes (57,69 %) presentaron una única metástasis, siendo todas ellas detectadas por las técnicas de GC. De estos pacientes, uno tenía la lesión fuera de la planilla establecida, que no hubiera sido diagnosticado sin la técnica del GC. Otro paciente con 3 GLs positivos, 2 de ellos en la región sacra, tampoco hubiera sido diagnosticado correctamente si no se hubiera realizado la técnica del GC (ver Tabla 19).

## 6. Resultados

*Tabla 6. Pacientes con GL positivos detectados por las técnicas de GC y el total de ganglios positivos en los mismos pacientes*

Número de GL detectados (positivos totales)	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
1(1)	15	57,69
1(2)	1	4
1(3)	1	4
2(2)	6	23,07
2(3)	1	4
3(3)	1	4
4(4)	1	4
Total	26	100

### ***6.3.2.- Resultados de la pieza de prostatectomía radical***

En dos casos no se pudo realizar la prostatectomía radical (1,9 %), por dificultades quirúrgicas del paciente, principalmente por obesidad extrema, a pesar de ello se llevo a cabo la LFD y el GC. Entre los otros factores que impidieron la realización de la técnica se encuentran: el tamaño de la próstata y las alteraciones óseas pélvicas que no permitieron la correcta disección de la próstata.

En lo que respecta al estadiaje de la pieza quirúrgica, 40 pacientes (37,7 %) presentaron tumores estadio pT2c, seguido por estadio pT3a en 30 pacientes (28,3 %). En relación al Gleason, mayoritariamente fueron tumores 3+4 con un total de 38 pacientes

## 6. Resultados

(35,8 %), y en segundo lugar tumores 4+3 en 32 pacientes (30,2 %). Si hablamos de la categorización ISUP, el grupo 2 con 38 pacientes (35,8 %) fue el más prevalente.

Si comparamos los resultados de la biopsia con los de la pieza de prostatectomía, observamos la existencia de un aumento de los pacientes con ISUP 3-5, de 52 pacientes en la biopsia a 60 pacientes en la pieza definitiva, sin llegar a ser estadísticamente significativo ( $p=0,08$ ). Con todo ello aumenta el diagnóstico de pacientes de alto riesgo según la clasificación de D'Amico, de 55 pacientes diagnosticados de alto riesgo en la biopsia (45 %), a 87 pacientes (83 %), siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0,015$ ).

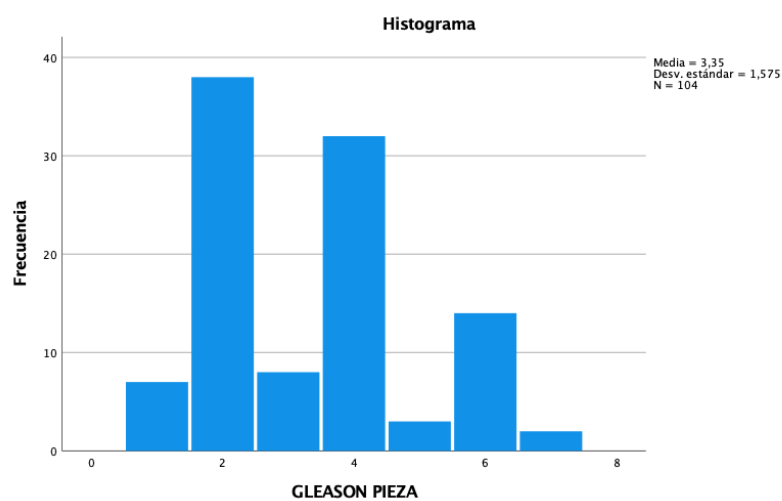


Figura 16. Histograma con la representación gráfica según el grado de Gleason de la pieza

## 6. Resultados

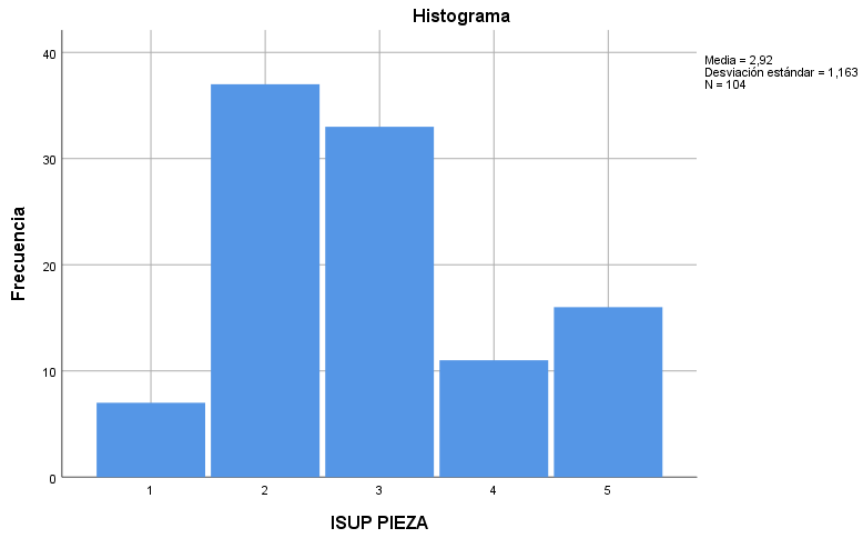


Figura 17. Histograma con la representación gráfica según el ISUP de la pieza

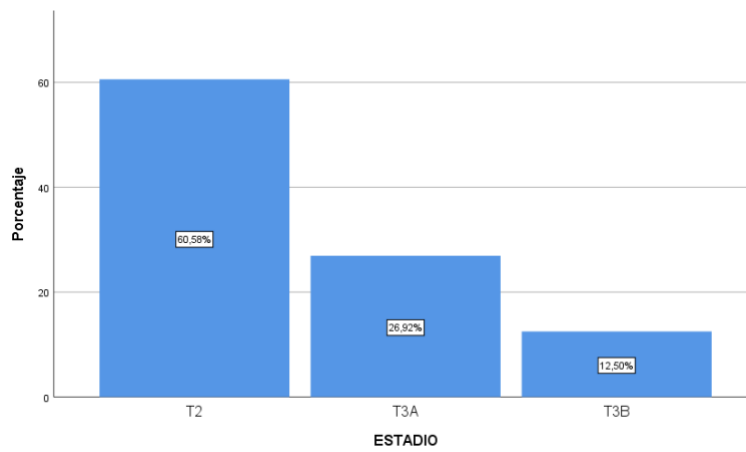


Figura 18. Histograma con la representación gráfica según el estadio de la pieza

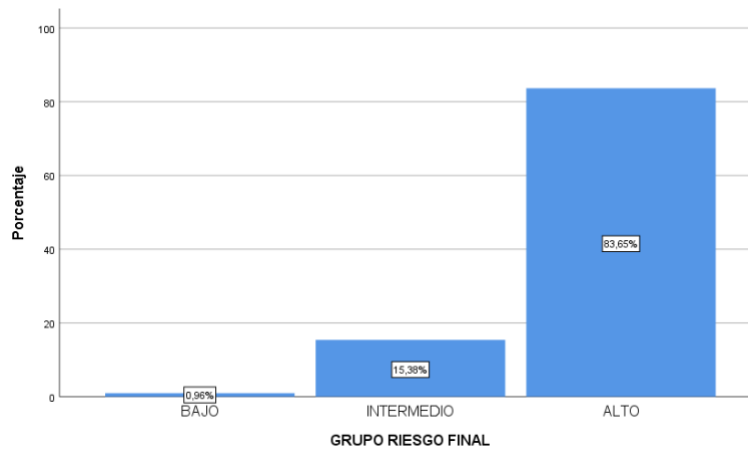


Figura 19. Histograma con la representación gráfica según el grupo de riesgo de la pieza

## 6. Resultados

Otro tipo de variables anatomopatológicas a valorar son la invasión perineural y la afectación de márgenes quirúrgicos. En la pieza de prostatectomía, un 87 % de los pacientes presentaba invasión perineural, a diferencia del 52 % en las muestras de la biopsia siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0,006$ ).

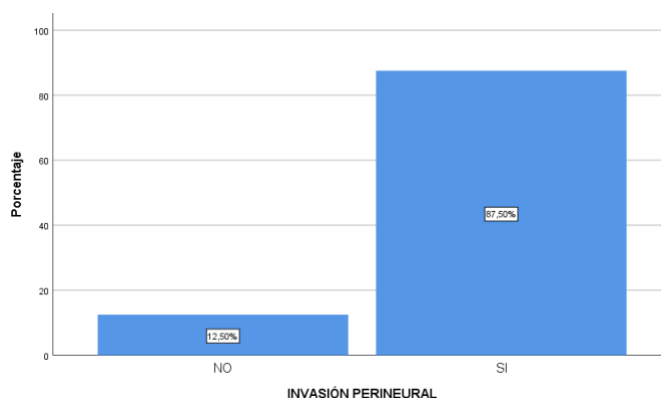


Figura 20. Histograma con la representación gráfica según la afectación perineural de la pieza

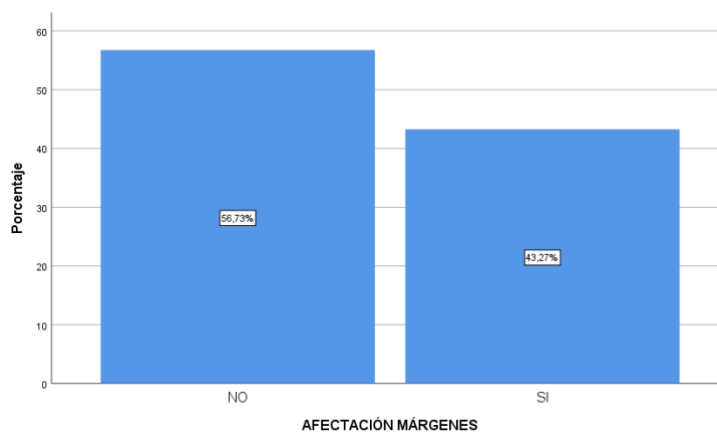


Figura 21. Histograma con la representación gráfica según la afectación de los márgenes de la pieza quirúrgica

Además, se implementó el test kappa para valorar la correlación entre los valores de la pieza quirúrgica y de la biopsia, como se expone a continuación (ver Tabla 20 y

## 6. Resultados

Figura 34).

Tabla 7. Índice kappa entre el grado de Gleason de la biopsia y el grado de Gleason final de la pieza.

### Medidas simétricas

		Valor	Error estándar asintótico <sup>a</sup>	T aproximada <sup>b</sup>	Significación aproximada
Medida de acuerdo	Kappa	,407	,063	8,125	,000
N de casos válidos		104			

Nota. El índice muestra baja correlación, siendo estadísticamente significativo. <sup>a</sup>No se presupone la hipótesis nula. <sup>b</sup>Utilización del error estándar asintótico que presupone la hipótesis nula.

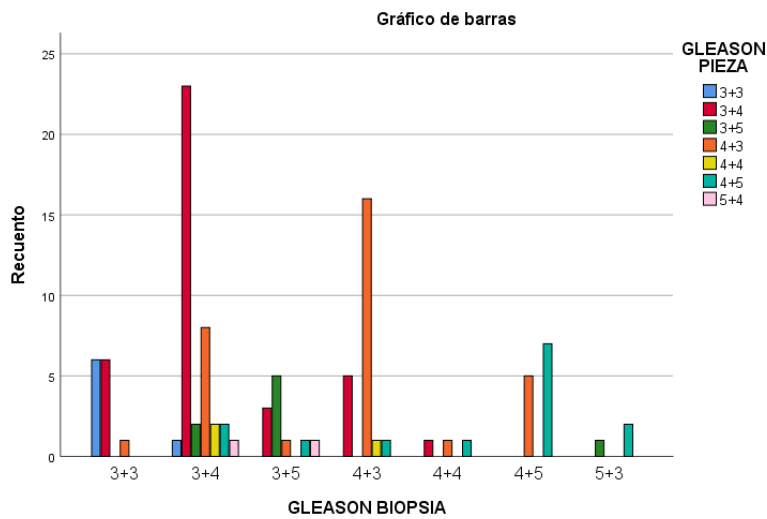


Figura 22. Histograma con la representación gráfica según el grado de Gleason final de la pieza

## 6. Resultados

### 6.4.- TASA DE DETECCIÓN DE LAS TÉCNICAS DEL GC

Las tablas 21 a 24 muestran las tasas de detección de las diferentes técnicas de detección de GC en comparación con la LFDe.

Tabla 8. Tasa de detección de la SPECT-TC con  $Tc^{99m}$ , comparándola con el gold standart actual de la LFDe

	LFDe +	LFDe -	
SPECT +	24	2	26
SPECT -	2	78	80
Total	26	80	106
	LFDe +	LFDe -	
SPECT +	30	399	429
SPECT -	14	1842	1856
Total	44	2241	2285

Nota. La tabla de arriba representa la tasa de detección a nivel del paciente, mientras que la tabla inferior representa el nivel del GL.

Tabla 9. Tasa de detección de la gamma-sonda quirúrgica (Europrobe®), comparándola con el gold standart actual de la LFDe

	LFDe +	LFDe -	Total
Sonda +	22	1	23
Sonda -	4	79	83
Total	26	80	106
	LFDe +	LFDe -	
Sonda +	34	311	345
Sonda -	10	1930	1940
Total	44	2241	2285

## 6. Resultados

Nota. La tabla de arriba representa la tasa de detección a nivel del paciente, mientras que la tabla inferior representa el nivel del GL.

*Tabla 10. Tasa de detección del ICG, comparándola con el gold standart actual de la LFDe*

	LFDe +	LFDe -	Total
ICG +	8	14	21
ICG -	7	10	17
Total	15	23	38
	LFDe +	LFDe -	Total
ICG +	11	40	51
ICG -	10	402	412
Total	21	442	463

*Nota. La tabla de arriba representa la tasa de detección a nivel del paciente, mientras que la tabla inferior representa el nivel del GL.*

*Tabla 11. Tasa de detección de la gamma-sonda quirúrgica (Europrobe®) junto con la SPECT-TC, comparándola con el gold standart actual de la LFDe*

	LFDe +	LFDe -	Total
Tc99m +	26	2	28
Tc99m -	0	78	78
Total	26	80	106
	LFDe +	LFDe -	Total
Tc99m +	40	6	46
Tc99m -	4	2227	2231
Total	44	2241	2285

*Nota. La tabla de arriba representa la tasa de detección a nivel del paciente, mientras que la tabla inferior representa el nivel del GL.*

## 6. Resultados

Al realizar el cálculo de la sensibilidad, se observó que la utilización conjunta del Tc<sup>99m</sup> y la gamma-sonda quirúrgica aumentó hasta llegar a la detección del 100 % de los pacientes y al 91 % a nivel del GL. Por otro lado, cabe destacar la presencia de un 100 % del valor predictivo negativo (VPN) a nivel del paciente y de un 99,8 % a nivel del GL con el empleo de ambas técnicas (ver Tabla 25).

Tabla 12. Cálculos realizados sobre la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo (VPP) y el VPN de las diferentes técnicas utilizadas

	SPECT-TC	Gamma sonda	ICG	Tc99m + Gamma sonda
Sensibilidad GL (%)	68,181	77,272	52,38	90,9
Especificidad GL (%)	82,195	86,122	90,95	99,731
VPP GL (%)	6,993	9,855	21,568	88,888
VPN GL (%)	99,245	99,484	97,572	99,820
TFP GL (%)	17,805	13,878	9,05	0,3
TFN GL (%)	31,819	22,728	45,62	9
Sensibilidad paciente (%)	92,307	84,615	53,333	100
Especificidad paciente (%)	97,5	98,75	43,478	97,5
VPP paciente (%)	92,307	95,652	38,095	92,857
VPN paciente (%)	97,5	95,180	58,823	100
TFP paciente (%)	2,5	1,25	56,522	2,5
TFN paciente (%)	7,693	15,385	46,667	0

Nota. Valor predictivo positivo: VPP; valor predictivo negativo: VPN; tasa de falsos positivos: TFP; tasa de falsos negativos: TFN.

### **6.5.- INYECCIÓN DEL TRAZADOR**

La inyección del trazador se realizó en 106 pacientes, de los cuales tres (2,83 %) presentaron una complicación por un pico de febrícula ( $37,1^{\circ} - 38^{\circ}$ ) después de 12 horas de la inyección. No hubo otro tipo de reacción a los contrastes, ni hematuria posterior.

En cuanto a los errores de la técnica, en cuatro pacientes (3,77 %) no se pudo llevar a cabo el procedimiento por fallo en la inyección del radiofármaco. Dicho error se detectó previamente a través de la gammacámara portátil Sentinella<sup>®</sup>, con fuga hacia la vejiga. No obstante, en ninguno de ellos se evidenció metástasis con la LFD de que se aplicó. Cabe destacar que en otros pacientes también se visualizó la fuga y el contraste migró adecuadamente, por lo que no fue estadísticamente significativo ( $p > 0,05$ ).

Otros de los factores relacionados con el fallo de la difusión del radiotrazador son (106): el nivel de PSA, la presencia de invasión perineural a nivel de la biopsia, ISUP de la biopsia, edad, carga total de la biopsia, cilindros afectados en la biopsia, Briganti, y el grupo de riesgo final. Tras realizar el estudio univariable, solo el grupo de riesgo en la pieza quirúrgica y el porcentaje de carga tumoral demostraron tener diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,001$ ), con una media mayor en el grupo del fallo (ver Tabla 26).

## 6. Resultados

Tabla 13. Medias de muestras independientes para la técnica de GC

Variable	Media (IC95)	p
<b>TÉCNICA GC</b>		
Edad (años)		0,98
CORRECTA	64,59 (58,45 – 71,13)	
FALLIDA	64,75 (52,43 – 77,06)	
PSA inicial (ng/dL)		0,2
CORRECTA	7,91 (4,59 – 11,24)	
FALLIDA	10,65 (3,30 – 18)	
ISUP de la biopsia		0,41
CORRECTA	2,5 (1,9 – 3,07)	
FALLIDA	2,78 (1,54 - 4,02)	
Carga tumoral total en la biopsia (%)		0,51
CORRECTA	20,25 (12,71 -27,78)	
FALLIDA	23,19 (5,48 – 41,34)	
Cilindros afectados en la biopsia (%)		0,1
CORRECTA	45 (39,22 – 50,77)	
FALLIDA	50,95 (26,34 – 75,61)	
Briganti (%)		0,11
CORRECTA	8,075 (4,37 – 11,77)	
FALLIDA	12,13 (2,11 – 22,15)	
Carga tumoral de la pieza (%)		< 0,01
CORRECTA	17,67 (4,14 – 31,19)	
FALLIDA	25,65 (24,08 – 27,22)	
Grupo de riesgo final		<0,001
CORRECTA	2,82 (2,409 - 3,231)	
FALLIDA	3,00 (3- 3)	

### 6.6.- ANÁLISIS DE LAS VARIABLES QUIRÚRGICAS

La cirugía se realizó en 106 pacientes, encontrando complicaciones intraoperatorias en cinco de ellos y en dos no se pudo completar la PR por la obesidad de los pacientes. La cirugía se realizó vía laparoscópica en el 100 % de los casos y el tiempo medio de la cirugía fue de 221,57 minutos (IC 95 % 172,82-270,32). En los primeros 30 procedimientos se observó que el tiempo quirúrgico era mayor (300 minutos) y poco a poco se fue estabilizando (curva descendente) (ver Figura 35).

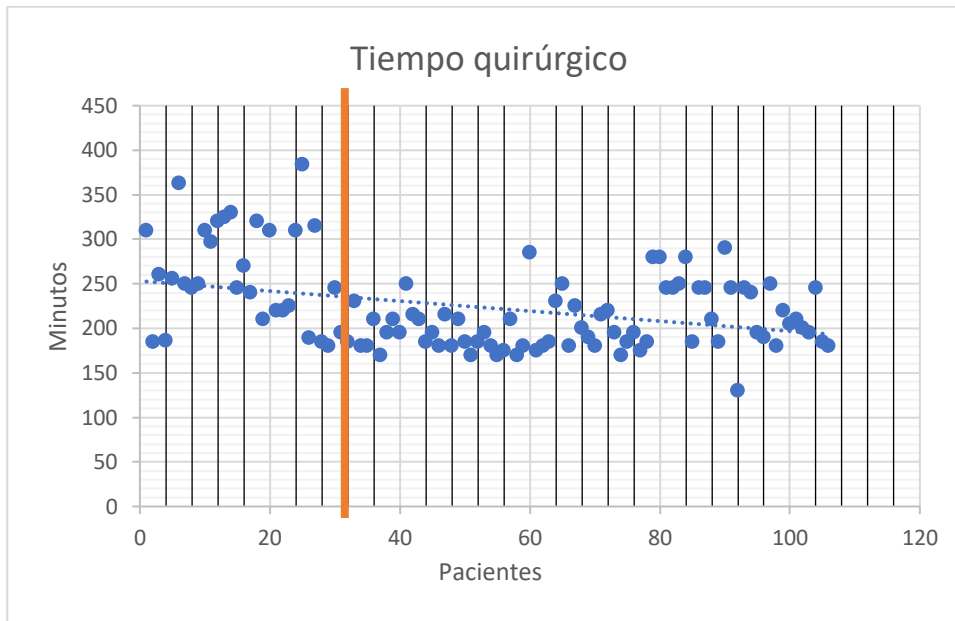


Figura 23. Evolución del tiempo quirúrgico en los diferentes pacientes

El sangrado quirúrgico se valoró mediante la necesidad de transfusión sanguínea en el postoperatorio. Tan solo 6 pacientes requirieron transfusión sanguínea (5,7 %) (tabla 27).

## 6. Resultados

*Tabla 14. Pacientes que han necesitado transfusión sanguínea en el transcurso del posoperatorio*

Trasfusión	Frecuencia (paciente)	Porcentaje (%)
No	100	94,3
Si	6	5,7
Total	106	100,0

### ***6.6.1.- Valoración del margen quirúrgico***

Uno de los factores más importantes para valorar el éxito de la cirugía es la presencia de márgenes afectos. La afectación de márgenes quirúrgicos se dio en un 43,27 %.

### 6.7.- ANÁLISIS DE LAS COMPLICACIONES Y ESTANCIA

A la hora de valorar las complicaciones, se tuvo en cuenta la estancia quirúrgica, cuya media fue de 3,67 días (IC 95 %: 0,55-6,79). La estancia hospitalaria más prolongada fue de 28 días, debido a una perforación rectal no detectada durante la cirugía. Un total de 45 pacientes (42 %) sufrió alguna complicación, el 46 % relacionadas con la LFDe (20 pacientes). De lo anterior se infiere que el 20 % de las complicaciones se debió a la LFDe. La dificultad más frecuente fue el linfocele (14 pacientes), la cual se manejó de manera conservadora, mayoritariamente, y tan solo un paciente requirió drenaje posterior por obstrucción ureteral.

Las complicaciones se dividieron entre intraoperatoria de acuerdo con la clasificación EAUiaiC (103) y las complicaciones postoperatorias según la clasificación Clavien-Dindo (104). Además, teniendo en cuenta la propuesta de Cacciamani *et al.* (105), se separaron aquellas relacionadas con la LFD (ver Tabla 29).

Tabla 15. complicaciones generales de los pacientes

Complicaciones	Frecuencia (paciente)	Porcentaje (%)
No	61	57,5
Si	45	42,5
Total	106	100

## 6. Resultados

Tabla 16. Tipo de complicaciones intraoperatorias o posoperatorias, el grado según las clasificaciones

EAUiaiC y Clavien-Dindo, su manejo y las secuelas

Tipo de complicación (intraoperatoria):	Grado	Manejo	Secuelas
Neuropatía obturador*	2	Sutura del nervio	Anestesia cara interna muslo
Parada cardio-respiratoria	3	Aminas vasoactivas	Mayor estancia
Perforación de recto	2	Reparación directa	Mayor estancia
Imposibilidad de completar cirugía	4B	Realización de LFD no prostatectomía	Radioterapia posterior
Tipo de complicación (postoperatorias)	Grado	Manejo	Secuelas
Atrapamiento ureteral*	IIIb	Cateter doble J	No
Caída de sonda	IIIa	Colocación de nuevo de sonda	Incontinencia
Colección abdominal*	IIIa	Drenaje de colección	No
Derrame pulmonar	II	Tratamiento conservador	No
Eventración por íleo	IIIb	Cirugía	Mayor estancia
Fiebre	I	Tratamiento conservador	No
Fístula urinaria	I	Mantenimiento del drenaje y recolocación de sonda	Mayor estancia
Hematoma**	I	Tratamiento conservador	No
Hemorragia	II	Trasfusión de hemoderivados	No
Hemorragia subaracnoidea	V	Éxito	
Hernia	IIIb	Cirugía	No
IRA	I	Tratamiento conservador	Mayor estancia

## 6. Resultados

Linfocele*	I/IIIa	Tratamiento conservador/Drenaje percutáneo	Mayor estancia/ Atrapamiento ureteral
Linfedema*	I	Medias de compresión	No
Perforación de recto	IIIb	Reparación de recto	Mayor estancia
Shock hipovolémico	II	Trasfusión de hemoderivados	No
Trombosis*	II	Aumento de heparina	No
Vómitos	I	Tratamiento conservador	No

Nota. \*Secundarias a LFD; \*\*Probablemente secundarias a LFD.

Tabla 17. Tipo de complicaciones posoperatorias según la clasificación Clavien-Dindo

Complicación según Clavien-Dindo	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
0	63	59,4
I	22	20,8
II	9	8,5
IIIa	2	1,9
IIIb	7	6,6
IVa	1	0,9
V	1	0,9

Tabla 18. Tipos de complicaciones y frecuencia de estas

Tipo de complicación	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
ATRAPAMIENTO URETERAL	1	1,8
CAÍDA DE SONDA	1	1,8
COLECCIÓN ABDOMINAL	1	1,8
DERRAME PULMONAR	1	1,8
EVENTRACIÓN POR ILEO	1	1,8
FIEBRE	9	16,7
NEUROPATIA	2	3,6

## 6. Resultados

FISTULA URINARIA	3	5
HEMATOMA (SIN TRASFUSIÓN)	1	1,8
HEMORRAGIA (CON TRASFUSIÓN)	4	7,2
LINFEDEMA	1	1,8
HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA (EXITUS)	1	1,8
HERNIA	5	9,2
INSUFICIENCIA RENAL AGUDA	2	3,6
LINFOCELE	14	26
PARADA CARDIO RESPIRATORIA	1	1,8
PERFORACIÓN	2	3,6
SHOCK HIPOVOLEMICO	1	1,8
TROMBOSIS	2	3,6
VOMITOS	1	1,8
<b><u>TOTAL</u></b>	54	100

En cuanto a las complicaciones secundarias a la LFD, constatamos que su porcentaje respecto al total de las complicaciones fue del 46 % (tabla 32), de tal manera que casi la mitad podrían haberse evitado si hubiéramos realizado una menor disección.

*Tabla 19. Complicaciones debido a la LFD*

Complicación debido a LFD	Frecuencia (paciente)	Porcentaje (%)
No	45	53,4
Si	21	46,6
Total	106	100

## 6. Resultados

Tabla 20. Pacientes que se reintervinieron

Reintervención	Frecuencia (paciente)	Porcentaje (%)
No	96	89,6
Si	10	9,4
Total	106	100,0

Tabla 21. Pacientes que requirieron reingreso en los 30 días posteriores a la cirugía

Reingreso en los 30 días	Frecuencia (paciente)	Porcentaje (%)
No	96	90,6
Si	10	9,4
Total	106	100,0

Según la clasificación Clavien-Dindo, las complicaciones más graves se dieron en tres pacientes, dos clasificados como Clavien-Dindo IVa y un paciente como V. El primero presentó una parada cardiorrespiratoria en el quirófano, de la cual se recuperó en el mismo acto quirúrgico. Posteriormente, requirió ingreso en la unidad de reanimación durante 24 horas para monitorización exhaustiva y, de esa manera, excluir anomalías cardíacas. Este paciente mostró normalidad en el electrocardiograma y no se evidenciaron anomalías estructurales en el ecocardiograma. Ante esta situación, cursó con buen postoperatorio y se le dio de alta en cinco días, categorizando la parada cardiorrespiratoria secundaria al proceso anestésico.

El segundo de los pacientes que presentó complicaciones graves mostró una perforación de sigma que no se previó durante la cirugía, ni al alta del paciente. A los cinco días, el paciente acudió a urgencias debido a un dolor abdominal agudo, indicando contar con una perforación de sigma que se reparó quirúrgicamente, recuperándose a los

## 6. Resultados

tres días después del alta médica. El tercero de los pacientes sufrió un *exitus* a causa de una hemorragia subaracnoidea en el posoperatorio precoz. El paciente tenía una hipertensión mal controlada, siendo la etiología del *exitus* certificada.

## 6.8.- VALORACIÓN DE LA RECIDIVA BIOQUÍMICA Y RADIOLÓGICA

La RB ocurrió en 26 pacientes (24 %) y la recidiva radiológica en 11 pacientes (10 %) con una media de seguimiento de 66 meses (IC 95 %: 59,87-73,29). Tan solo hubo cinco *exitus* en este periodo de tiempo, de los cuales dos no fueron por causa del CaP (tumor de páncreas y tumor de vía urinaria). Al ser tan limitada la muestra de recidiva radiológica y *exitus*, se tomó como referencia la RB para el estudio de variables que afecten a los resultados oncológicos y de pronóstico de la enfermedad. Finalmente, para valorar qué parámetros se encontraban asociados a la presencia o no de RB, se observaron los parámetros asociados y, posteriormente, se realizó una regresión logística.

### 6.8.1.- Predictores de la RB

Para el análisis univariante utilizamos como variables de asociación: ISUP, carga tumoral, grupo de riesgo, ganglios positivos, estadio de la enfermedad, afectación de márgenes, y PINHG.

Tabla 22. Análisis univariante de variables cuantitativas

VARIABLE	RB NO IC95 %	RB SI IC95 %	p
ISUP pieza (grado)	2,79 (1,63-3,85)	3,31 (2,23-4,39)	0,002
Carga tumoral (%)	16,841(3,8997-29,7823)	21,385(7,135-35,634)	0,345
Briganti (2012)	19,730 (13,539- 25,921)	9,5341 (8,282- 10,785)	0,001

## 6. Resultados

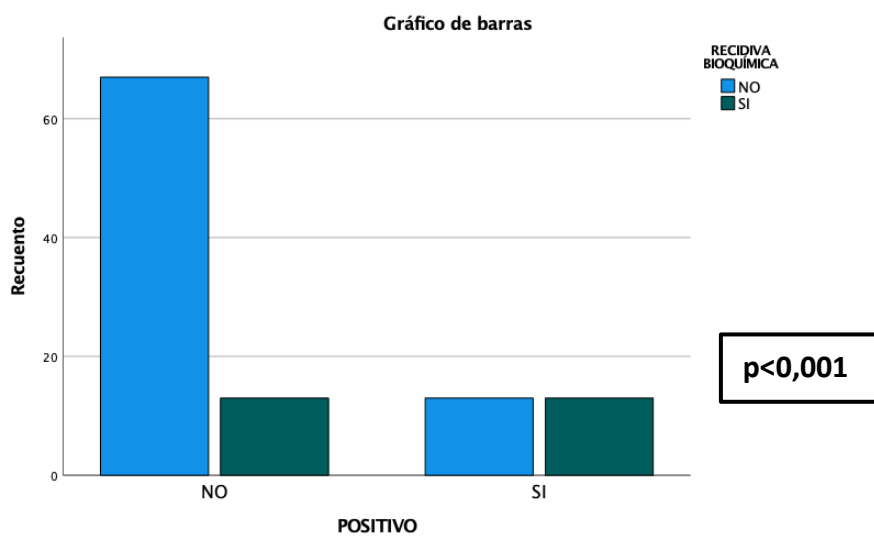


Figura 24. Dos variables cualitativas: presencia de GL positivos y la RB

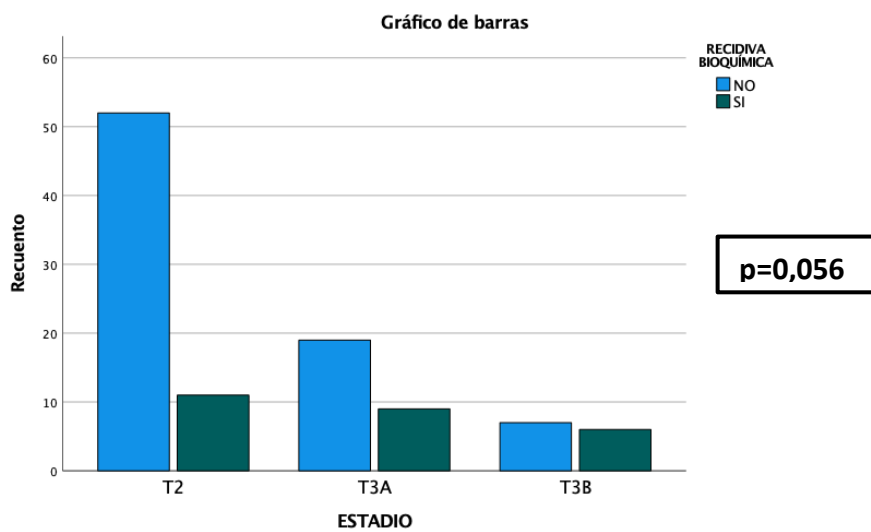


Figura 25. Dos variables cualitativas: el estadio del tumor en la pieza quirúrgica y la RB

## 6. Resultados

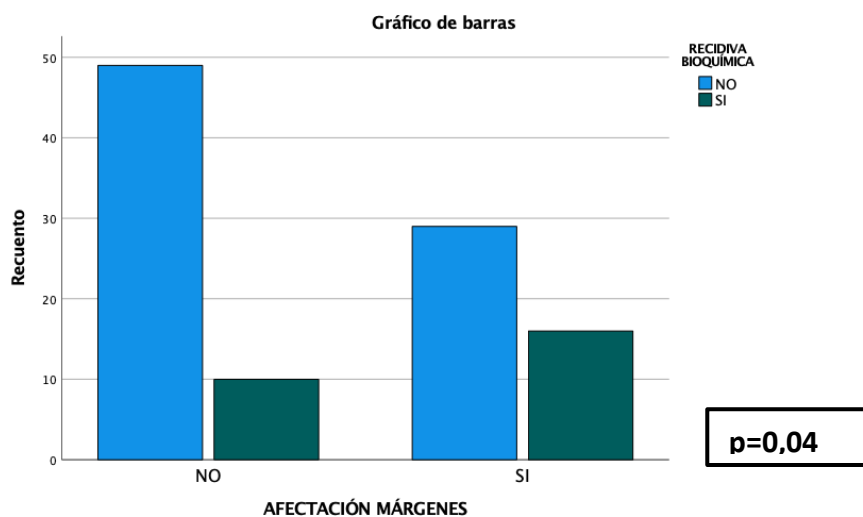


Figura 26. Dos variables cualitativas: la afectación de márgenes quirúrgicos y la RB

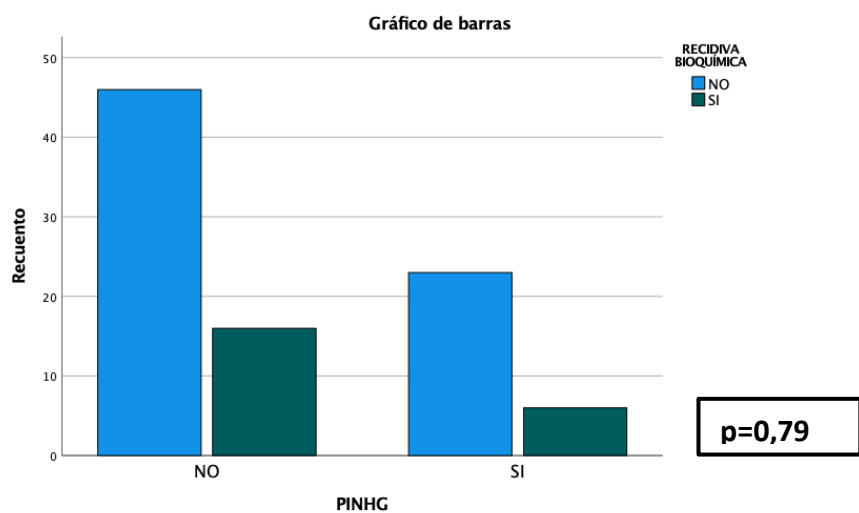


Figura 27. Dos variables cualitativas: la presencia de PINHG y la RB

## 6. Resultados

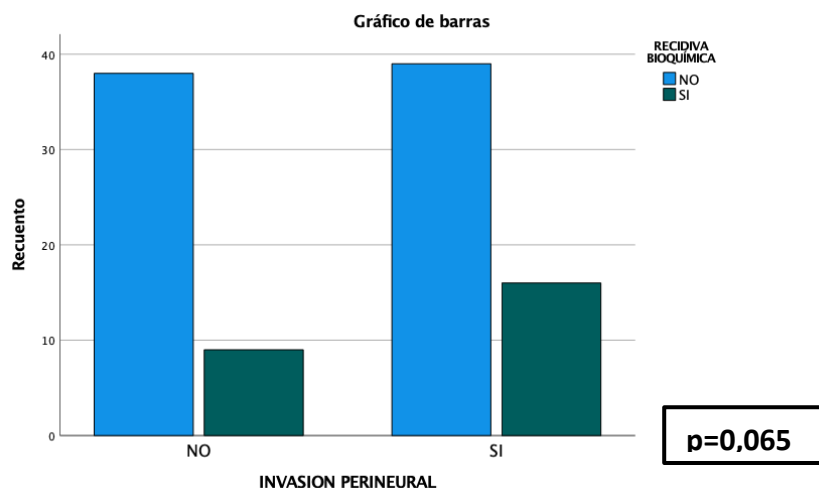


Figura 28. Dos variables cualitativas: la presencia de invasión perineural en la pieza quirúrgica y la RB

Posteriormente, se realizó un estudio de regresión logística para observar cuáles de las variables tenían más peso entre aquellas que obtuvieron resultados estadísticamente significativos: ISUP, grupo de riesgo, presencia de GL positivos y la afectación de márgenes. En la que se evidenció más asociación fue en la presencia de GL positivos (OR 3,893, IC 95 % 1,133-13,38), seguida de la afectación de márgenes (OR 2,925, IC 95 % 0,46 -18,329) y el grado ISUP de la pieza (OR 1,405; IC 95 % 0,832-2,372). La única variable estadísticamente significativa fue la presencia de GL positivos ( $p=0,031$ ).

Tabla 23. Regresión logística bivariante factores de riesgo de recidiva

Variable	B	E.T.	Wald	Sig,	Exp(B)	I.C. 95 % para Exp(B) Inferior - Superior
GL +	1,359	,630	4,657	,031	3,893	1,133 - 13,380
Márgenes +	1,073	,936	1,314	,252	2,925	0,467- 18,329
ISUP pieza	,340	,267	1,621	,203	,203	0,832-2,372

## 6. Resultados

### 6.8.2.- Tiempo de la recidiva bioquímica

En línea con lo anterior, se estudió el tiempo hasta la recidiva radiológica. Como bien se explicó al principio en 8 pacientes se observó una persistencia del PSA, que se incluyeron dentro de la recidiva a los 3 meses. El problema se centró en la baja proporción de pacientes observados con esta variable. El tiempo medio de seguimiento de los pacientes fue de 80,791 meses (IC 95 %; 76,25-85,11) (ver Figura 41). Para evidenciar la importancia de los GL en la recidiva, se analizó la supervivencia de estos pacientes de acuerdo con la presencia de GL afectos.

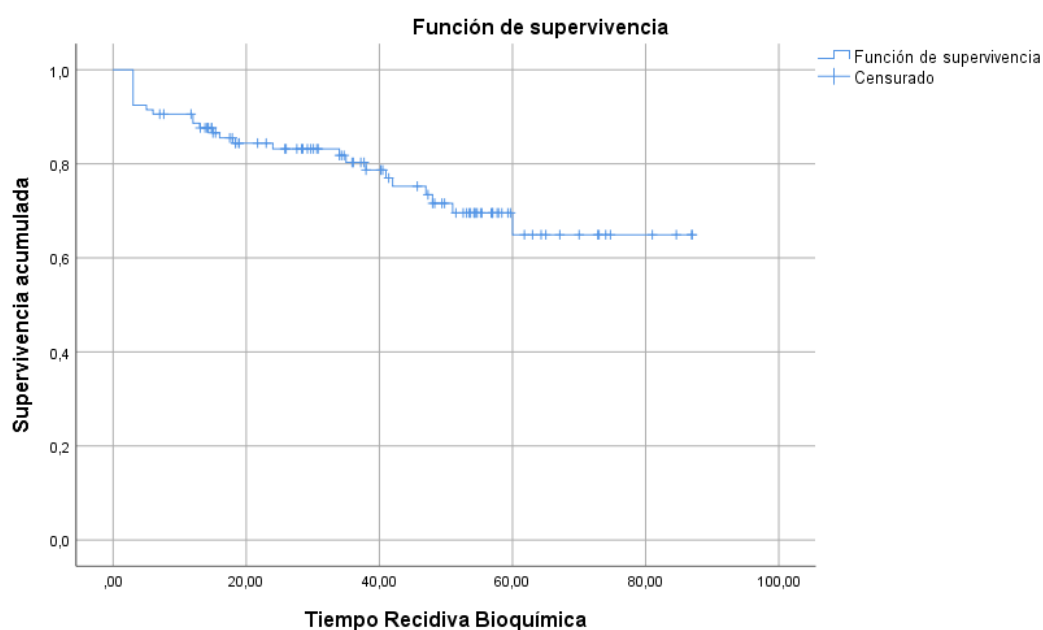


Figura 41. Tiempo de recidiva radiológica en la muestra.

## 6. Resultados

Para observar la importancia de los GL en la RB, se estudió la supervivencia de estos pacientes de acuerdo con la presencia de GL afectos. En aquellos pacientes con afectación linfática, la media de RB fue de 32 meses (IC 95 %: 23,4-41,36) frente a aquellos que no presentaron afectación linfática con una media de 73 meses (IC 95 %: 66,25-79,83), siendo esta diferencia estadísticamente significativa en la prueba *logrank* ( $p < 0,001$ ) (ver Figura 42).

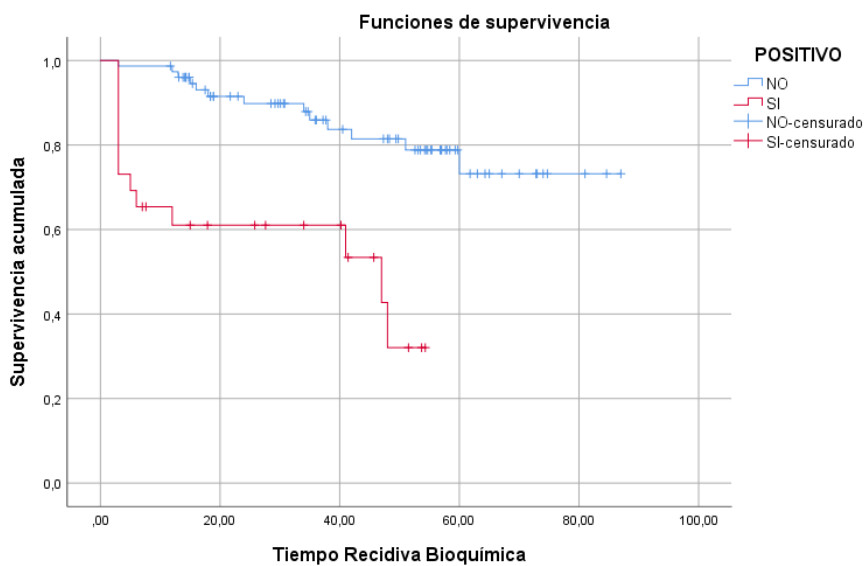


Figura 29. Tiempo de RB en la muestra según la presencia o ausencia de GL positivo o negativo

Ahora bien, al dividir en distintos grupos de acuerdo con la carga nodal, se observaron diferencias. Los pacientes con un GL positivo registraron un tiempo medio hasta la RB de 36 meses (IC 95 %: 24,18-48,08) frente a pacientes con dos GL o más con una media de 28,28 meses (IC 95 %: 15,86-40,72), encontrando estas diferencias estadísticamente significativas en la prueba *log rank* ( $p < 0,001$ ) (ver Figura 43).

## 6. Resultados

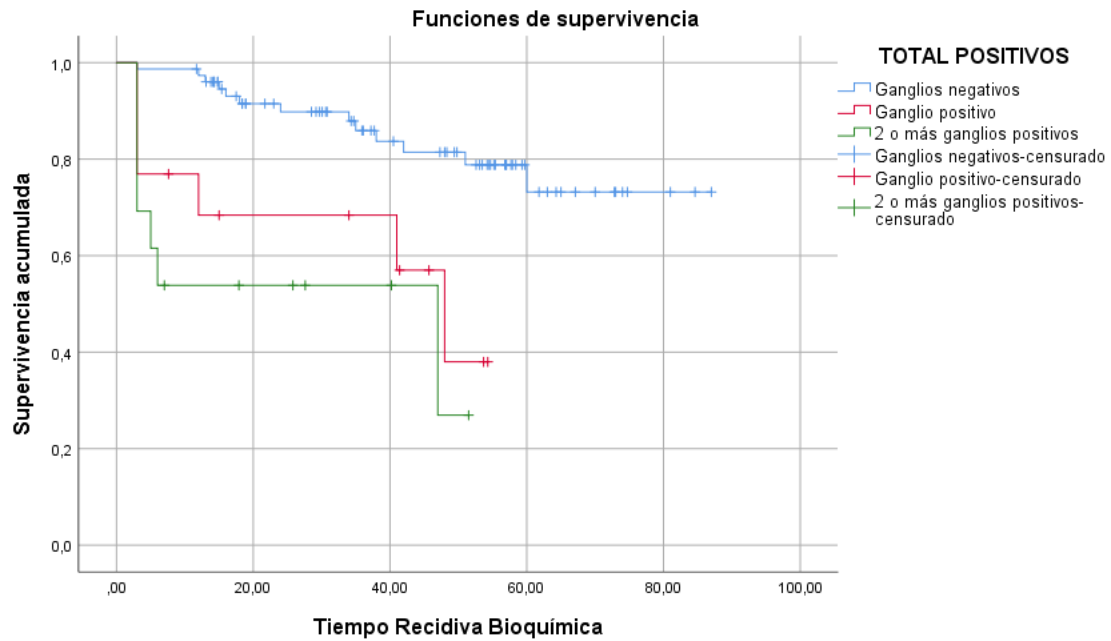


Figura 30. Tiempo de RB en la muestra según la presencia o ausencia de GL negativo, solo un GL positivo o dos o más ganglios positivos

Al dividir la muestra en un GL afecto, dos GL afectados o tres o más, se evidenció una tendencia que se confirmó nuevamente con el análisis *logrank* ( $p < 0,001$ ). Los pacientes con un GL afecto tuvieron un tiempo medio hasta la RB de 36 meses (IC 95 %: 24,18-48,08), los pacientes con 2 GL afectados una media de 29,03 meses (IC 95 %: 14,14-43) y, por último, los pacientes con 3 o más GL presentaron una media de 15,8 meses (IC 95 %: 4,2-27,38) (ver Figura 44).

## 6. Resultados

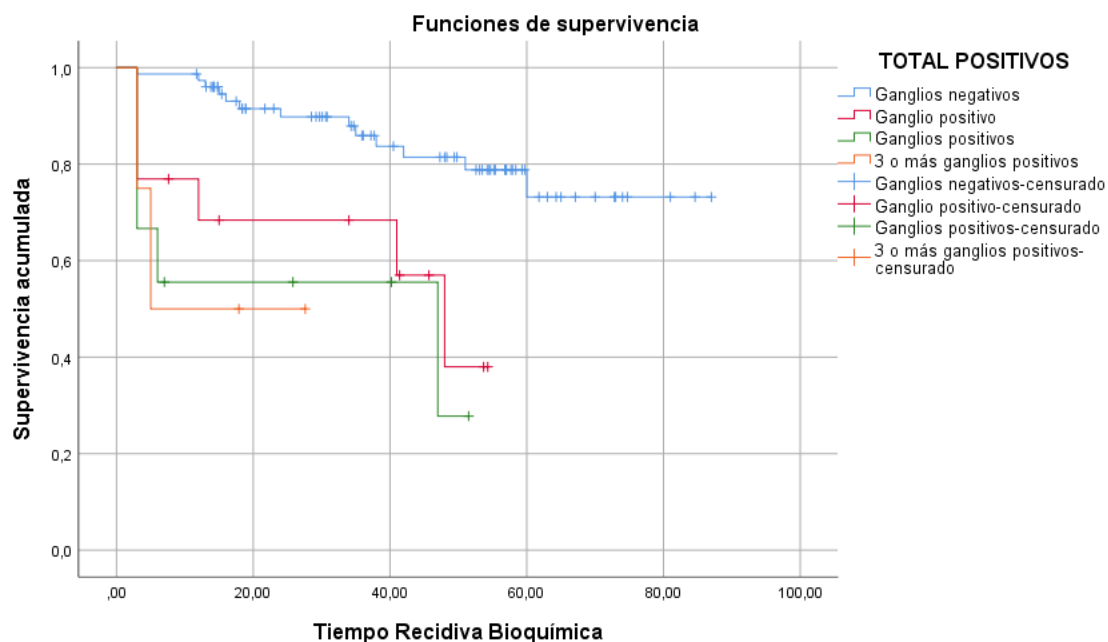


Figura 31. tiempo de RB en la muestra según la presencia o ausencia de GL negativo, solo un GL positivo, dos GL positivos y 3 o más ganglios positivos

Además del estudio de la RB en relación con la afectación nodal, se examinó la repercusión de la RB y su asociación con el estadio, la afectación de márgenes, el ISUP y la carga tumoral. Sin embargo, solo el estadio tumoral y la afectación de márgenes mostraron diferencias estadísticas y una repercusión (ver Figuras 45 y 46).

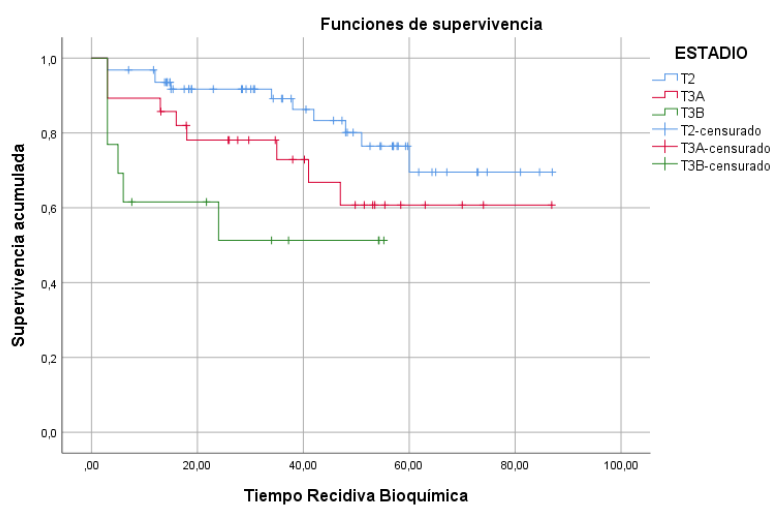


Figura 32. Tiempo de RB en la muestra según la presencia de los estadios pT2, pT3a o pT3b

## 6. Resultados

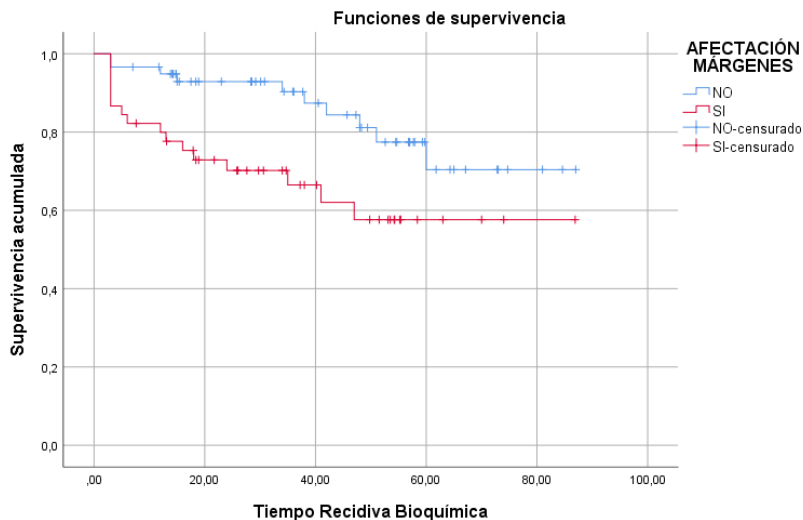


Figura 33. Tiempo de RB en la muestra según la presencia o ausencia de afectación de márgenes

### 6.8.3.- Tiempo de la recidiva radiológica

En línea con lo anterior, se estudió el tiempo hasta la recidiva radiológica mediante TC y GO. El problema se centró en la baja proporción de pacientes observados con esta variable. El tiempo medio de los pacientes fue de 80,79 meses (IC 95 %; 76,25-85,11), sin alcanzar la mediana del evento. Para evidenciar la importancia de los GL en la recidiva, se analizó la supervivencia de estos pacientes de acuerdo con la presencia de GL afectados. En aquellos pacientes con afectación linfática, la media de la RB fue de 55,93 meses (IC 95 %: 50,83-61,03) frente a aquellos que no presentaron afectación linfática con una media de 82,36 meses (IC 95 %: 77,97-86,75), siendo esta diferencia estadísticamente significativa en la prueba *logrank* ( $p=0,046$ ). En el estimador de Kaplan-Meier se observa cómo ambas líneas se separan (ver Figura 47).

## 6. Resultados

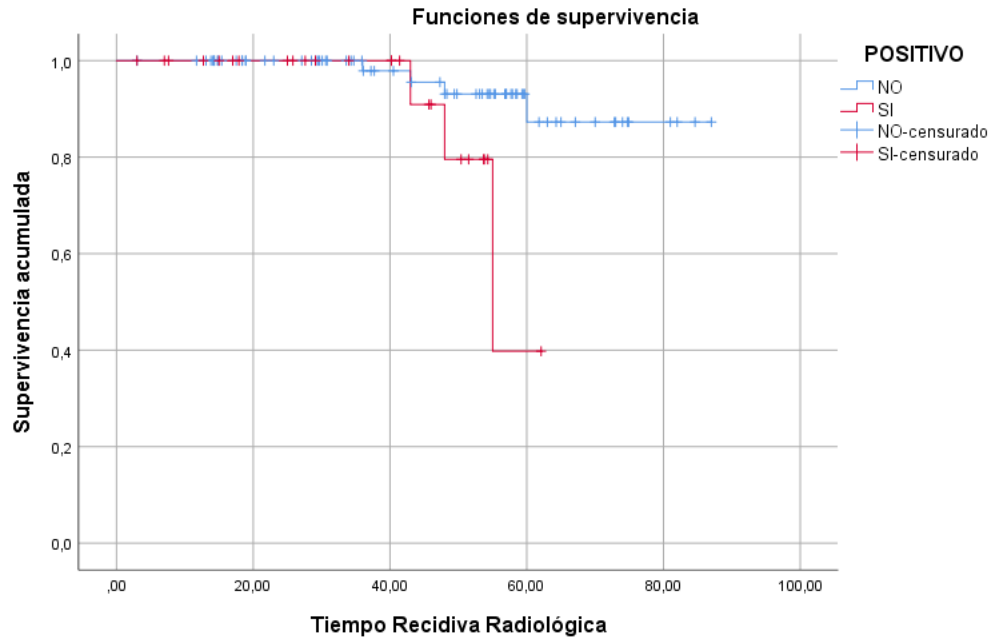


Figura 34. Tiempo de recidiva radiológica en la muestra según la presencia o ausencia de GL negativo o positivo

## 6. Resultados

## ***7.- DISCUSIÓN***

## 7. Discusión

La diseminación de los tumores malignos puede realizarse mediante vía hemática, por contigüidad o por vía linfática. En este último contexto, la LFD tiene un objetivo principal: la estadificación de la enfermedad. Como se ha comentado a lo largo de esta tesis, la LFD sigue siendo un tema controvertido en el tratamiento de muchos tumores, en especial en el CaP. El principal punto de debate es la realización de la LFD en ausencia de metástasis ganglionares visibles por técnicas de imagen, ya que puede conllevar un sobret ratamiento y un aumento en la morbimortalidad, sin un beneficio claro en la supervivencia. Así, en nuestra serie, el 75 % de los pacientes sometidos a la LFDe no presentó metástasis ganglionar y se podría haber ahorrado la realización de la misma. Por el contrario, del 25 % restante, el 40 % presentó metástasis únicas (un 10 % del total). Estos resultados son equiparables a otras series actuales (108).

La cirugía guiada por imágenes es un estándar de calidad en determinadas especialidades, como ginecología, dermatología, cirugía general o incluso esta especialidad objeto de análisis. La detección de metástasis ganglionares con métodos como la RMmp o el PET/TC, no gozan de una alta sensibilidad. Todo esto ha hecho que el *gold standard* para la estadificación linfática en los pacientes de riesgo intermedio y alto o con un riesgo de diseminación linfática  $\geq 5\%$  sea la LFDe.

Conceptualmente, la técnica del GC permite afirmar que, si es posible detectar el primer ganglio de drenaje de un tumor, también es factible realizar la estadificación oncológica de una región ganglionar sin necesidad de extirpar el resto de GL. De acuerdo con los resultados del presente estudio, se trata de una técnica reproducible por varios urólogos, por lo que se podría implantar la técnica del GC en la rutina terapéutica del CaP.

### **7.1.- VARIABLES DEMOGRÁFICAS DEL ESTUDIO**

En la muestra seleccionada, el análisis descriptivo evidenció una afectación ganglionar del 24,5 % entre los pacientes y del 11,98 % entre todos los GL analizados, con un PSA medio de 10,55 ng/dL. Estos resultados fueron ligeramente superiores a los encontrados en el estudio *de Wit et al.* (109), donde la media del PSA fue de 7,45 ng/dL. En los estudios consultados no se encontraron datos de porcentajes de posible afectación ganglionar, carga tumoral total, siendo esta la razón por la que no se compararon los resultados con el resto de las muestras.

En cuanto a los datos analizados, hubo una diferencia entre los hallazgos de la pieza de la biopsia inicial y la prostatectomía radical, con una reclasificación al alza del riesgo de los pacientes, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0,015$ ). Esta posibilidad de infradiagnosticar pacientes de alto grado en la biopsia, es un constante en la literatura (65,66,67). No obstante, gracias al uso de la RM esta reclasificación ha disminuido, sin llegar a haber una concordancia exacta (110)

### **7.2.- TASA DE DETECCIÓN DEL GANGLIO CENTINELA**

Para incorporar la técnica del GC como parte de la estadificación y el tratamiento de los tumores, se hizo especial énfasis en la necesidad de establecer una tasa de detección de al menos un 85 % y una tasa de FN menor al 5 %. En este caso, la tasa de detección combinada con el SPECT-TAC y la gamma-sonda para la detección del GC fue del 100 % a nivel del paciente y de un 91 % a nivel del GL, con una tasa de FN del 0 % a nivel del paciente y del 9 % a nivel del GL. Solo hubo cuatro pacientes a los que no se les pudo realizar la técnica, es decir, fue viable en un total de 102 pacientes (98,11 %).

Para poder comparar los datos obtenidos con otras series es importante definir los conceptos de falso positivo (FP) y FN. En ese sentido, *van der Poel et al.* (111) publicaron un artículo de consenso sobre la técnica del GC. El acuerdo consistió en una encuesta Delphi de dos rondas de expertos, seguida por otra reunión de 16 urólogos con experiencia en el campo del CaP. En estas sesiones se establecieron acuerdos sobre la aplicación del GC en el CaP. Uno de los datos clave de este consenso fue que todos los estudios sobre el GC en CaP deben informar sobre los siguientes elementos: sensibilidad (la más importante a valorar), especificidad, VPN, VPP, TFN y TFP. Además, los FP se definieron como “pacientes con GC positivo fuera de la plantilla LFDe con una LFDe negativa”, y los FN como como “pacientes con metástasis ganglionares en la LFDe, pero con GC negativo” (111). No se trata de una definición estandarizada, aún así este consenso recomienda el uso de estas definiciones para poder realizar comparaciones entre estudios.

## 7. Discusión

En lo que concierne a la técnica del GC, *Wit et al.* (110) hicieron una revisión sistemática, abordando 21 estudios de un total de 373 artículos identificados. De esa manera, identificaron 2509 pacientes con una sensibilidad del 95,2 %, una especificidad del 100 %, un VPP del 100 %, un VPN del 98 %, un 0-5 % de FP y, por último, un 4,8 % de FN. Esto permitió inferir que aún existen aspectos no resueltos que impiden su generalización, fundamentalmente motivados por el drenaje linfático de la próstata que resulta complejo y con una alta variabilidad.

Con respecto a la sensibilidad, el dato más importante a la hora de valorar la técnica (111), en esta serie se obtuvo un porcentaje más que prometedor al detectar todos los pacientes con metástasis; sin embargo, la detección de los GL fue inferior a lo esperado, es decir, se perdieron cuatro ganglios (en dos pacientes). Estos nódulos perdidos se encontraban en la misma región que el GC, lo que podría deberse a un fallo del drenaje del radiotrazador a segundas estaciones, corroborando así la tesis de *Weckermann et al.* (106). En su artículo, los autores explicaron el efecto biológico del “*skip metástasis*” o “*metástasis de omisión*”, estudiado clásicamente en pacientes con alta carga metastásica. En esta situación se produce un efecto de bloqueo que impide el paso de los diferentes trazadores en el sistema linfático. Esta alta carga se ha observado en pacientes con una determinación de PSA mayor de 20 ng/mL, lo que implicaría un aumento no deseado de los FN de hasta el 31 %.

En lo que concierne a la alta sensibilidad, el uso de la SPECT-TC preoperatoria tuvo una gran importancia (40,112). En esta serie, su uso aumentó el diagnóstico de lesiones en un 25 % respecto a la utilización de la gamma-sonda quirúrgica. La SPECT-TC también se estableció como la técnica que más focos detectó, evidenciando una media

## 7. Discusión

de 4,33 focos (IC 95 %: 2,42-6,23); seguida de la sonda quirúrgica, la cual obtuvo una media de 3,55 focos (IC 95 %: 1,78-5,32), siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ).

La localización de los GC preoperatorios es, por tanto, de suma relevancia. Los resultados de esta investigación corroboran la necesidad de realizar una SPECT-TC a la hora de planificar la cirugía. Además, como bien se expuso en el capítulo de Materiales y Métodos, los hallazgos descritos en la SPECT-TC apoyaron la colocación de los puertos de laparoscopia: más altos si se observan puntos en región aórtica o más bajos si se perciben lesiones en región de íliaca común o presacos.

En relación con la especificidad, esta fue del 97,5 % a nivel del paciente y del 99,73 % a nivel del GL. Si bien la definición de FP es confusa, es necesario adherirse a criterios recomendados, basados en la LFDe (111). En consecuencia, un valor de FP altos (o baja especificidad, porque  $FP = 1 - \text{especificidad}$ ) refleja una mejor estadificación por la técnica del GC en comparación con la LFDe. En este caso, se obtuvo una especificidad que fue del 97 %, permitiendo inferir que la técnica del GC aportaría un 3% más de diagnósticos de CaP localmente avanzado, lo cual es similar a lo propuesto en el metaanálisis de *Wit et al.* (110) con un 5 %. Ahora bien, el aumento de los diagnósticos viene dado por la presencia de metástasis, pero no hay que olvidar que el 78 % de los pacientes presentaron GC fuera del territorio de la LFDe. Esto último quiere decir que se pudo haber infradiagnosticado hasta un 78 % de los pacientes si solo se hubiera realizado la LFDe.

## 7. Discusión

En relación a la TFN de nuestra serie, se puede señalar que no es desdeñable, ya que aunque a nivel del paciente fue del 0 %, pero de un 9 % a nivel del GL. En cualquier caso, la aparición de FN en el GC se encuentra presente en otros tipos de tumores, donde el uso de esta técnica está protocolizado. En el cáncer de pene, la TFN fue de un 3,5 % en una revisión sistemática (113). En cuanto al melanoma, donde el aumento de supervivencia de la LFD está cuestionado, la realización del GC obtuvo una TFN de hasta el 11 % (114). Por último, en cáncer de mama en tratamiento adyuvante, la TFN es incluso mayor del 13 % (115) y, aun así, se sigue realizando como parte de la rutina clínica.

Otro dato para destacar es la baja tasa de GL detectados por el ICG mediante el radiotrazador mixto. Desde ese punto de vista, se registró una sensibilidad de 53 % para el ICG. Este hallazgo parece estar en consonancia con el estudio de *Meershoek et al.* (116), donde el ICG subestimó el número de GC en el 60-80 % de los pacientes. Además, la SPECT-TC preoperatoria mejoró la detección de los GC en ubicaciones ectópicas en el 68 % de los pacientes, datos similares a los resultados de esta investigación.

Por otra parte, *Urabe et al.* (117) analizaron la técnica del GC con ICG, híbrido y sin radiotrazador. El grupo del ICG no alcanzó el estado de predictor independiente en comparación con el grupo sin marcador (OR 1,35; IC del 95 % 0,89-2,03;  $p = 0,1$ ). Pese a eso, el trazador mixto sí que se asoció con tasas más bajas de recurrencia bioquímica (HR 0,79; IC del 95 %: 0,63- 0,98) y de recidiva clínica (HR 0,76;  $p = 0,035$ ). Para finalizar, este metaanálisis del 2021 demostró una sensibilidad y especificidad agrupadas del 0,75 (IC del 95 %: 0,49 a 0,90) y del 0,66 (IC del 95 %: 0,61 a 0,70), respectivamente para la ICG (118). Es por todo esto que el ICG ayuda al cirujano, permitiendo una mejor visualización de los GL; pero no parece mejorar las tasas de detección.

### **7.3.- FALLO DEL RADIOTRAZADOR**

La evaluación del fallo del radiotrazador es determinante para valorar a qué pacientes no se les debe aplicar esta técnica. En esta serie, en cuatro pacientes no se obtuvieron GC, lo que representa un 2,9 % de la muestra. Esto se suma al 5 % de pacientes de posible pérdida del estudio, lo que condujo a analizar el origen de este fallo.

En primer lugar, el factor determinante a la hora del fallo de la migración del contraste fue la carga tumoral en la pieza quirúrgica y el grupo de riesgo final. La afectación media de la pieza fue del 17,67 % (IC 95 %; 4,14-31,19) para aquellos pacientes en los que la técnica fue correcta; mientras que para aquellos pacientes en los que el radiotrazador no migró, la carga media fue de 25,65 % (IC 95%; 24,08-27,22) ( $p < 0,01$ ). *Weckermann et al.* (92) examinaron este efecto biológico en pacientes con alta carga metastásica y afectación de los vasos, señalando que una gran afectación metastásica produce GL visibles macroscópicamente, produciendo un efecto de bloqueo e impidiendo el paso de los diferentes trazadores por el sistema linfático. Esta alta carga se ha visto ejemplificada por una alta determinación de PSA. Pacientes con un PSA por encima de 20 ng/mL pueden llegar a tener un 31 % de fallo del drenaje linfático (92). Este mismo bloqueo del flujo linfático por el tumor conduce a la no visualización de GC y el redireccionamiento retrógrado de los trazadores (119).

En segundo lugar, otro de los factores que influye en la detección de los GC es la localización en la que se inyecta el trazador en la próstata. Los primeros en constatar este hecho fueron *Wawroschek et al.* (91), lo cual ha interesado a otros autores, permitiéndoles concluir lo siguiente:

## 7. Discusión

1. El depósito del marcador en la glándula media se correlaciona con un mayor número de ganglios visualizados que la deposición de trazadores cerca de la base o el ápex de la próstata (120).
2. Se han observado diferentes patrones para el depósito del marcador en la base o el ápex de la próstata, debido a que la próstata consta de tres regiones glandulares claramente diferentes, lo que podría constituir diferentes vías de drenaje linfático (121). La base de la próstata parece conducir a la visualización de GL en la región ilíaca común, mientras que los depósitos cerca del vértice garantizan la visualización de ganglios linfáticos en territorio presacro (45).
3. Existe una correlación entre el drenaje linfático hacia el lado derecho o izquierdo del cuerpo y la deposición del marcador en el lado ipsilateral. Al respecto, *Weckermann et al.* (106) investigaron la fiabilidad de los procedimientos de biopsia en pacientes con presunto CaP unilateral. En su cohorte encontraron que los GC tenían una alta sensibilidad de detectar GL positivos en la pelvis ipsilateral. A pesar de ello, se recomienda la LFD bilateral, por la posibilidad de encontrar diferentes focos dentro de la próstata.
4. La visualización de un mayor número de GL después del depósito del marcador en regiones posteriores en comparación con el depósito en regiones anteriores. Esta teoría de la mayor presencia de GC positivos con la inyección en la región periférica se ha abordado en artículos. En un estudio con animales, *Wawroschek et al.* (91) encontraron más GC después de la inyección de la zona periférica, que tras la inyección en la zona central. En esta misma línea, continuando con la misma hipótesis planteada, *Brössner et al.* (121)

## 7. Discusión

propugnaron que la región periférica es una estructura más compacta y la inyección del radiotrazador en esta región puede dar lugar a un aumento local de la presión del fluido intersticial, lo que llevaría a un incremento del drenaje linfático. En ese orden de ideas, la combinación de las inyecciones en la zona periférica y central debería recomendarse para obtener un drenaje linfático adecuado de la próstata.

5. Parece que puede existir un aumento de la sensibilidad cuando el depósito del marcador se realiza intratumoral (45). La utilización de la ecografía guiada por RM y la tecnología de navegación con aguja de fusión PET garantizan la orientación precisa de múltiples sitios del CaP dentro de una próstata simple, lo cual permite realizarla de nuevo, obteniendo mejores resultados y una mayor sensibilidad (122). En el estudio de *Wit et al.* (123) no se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a supervivencia, aunque sí se obtuvieron más GC cuando se inyectaba intratumoralmente. Por ende, se recomienda realizar la inyección intratumoral y, además, del resto del parénquima.

Bajo dicho contexto, la punción del radiotrazador es parte fundamental de la técnica. Muchos autores han pasado por alto este punto a la hora de evaluar sus resultados, dando más importancia a la carga tumoral. Es por ello por lo que se realizó la inyección bajo visión ecográfica, percibiendo en todo momento la aguja para conocer la localización exacta del radiotrazador y, a su vez, corroborando esta maniobra con la gammacámara (Sentinella®). Además, con este método es posible visualizar si el contraste está fugando a la vejiga, haciendo uso de la ecografía Doppler. En el caso de realizar la inyección y observar un flujo Doppler en el interior de la vejiga, se podría pensar que se está

## 7. Discusión

introduciendo mal el radiotrazador y, por lo tanto, obtener peores imágenes en la SPECT-TC. Es más, esto podría generar más FN, puesto que durante la cirugía habrá artefactos de detección mediante la gamma-sonda quirúrgica al aproximarla a la región vesical (39).

Finalmente, otro de los factores importantes a la hora de identificar fallos en la técnica es la edad. Con el aumento de la edad, el tejido linfático se ve sustituido por grasa, lo que conlleva a un peor drenaje del órgano objeto de estudio (124). En este caso, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes grupos.

### **7.4.- NÚMERO DE GANGLIOS EXAMINADOS**

El número de GL necesarios para conocer el estadio de un tumor es importante, dado que brinda orientación sobre la extensión correcta del tumor. Como se explicó anteriormente, con la LFDe se extraen más GL con una media de 21-28 ganglios; mientras que con la LFDI solo se extirpa una media de 10-11 GL (125,126). Con estos datos y con los estudios desarrollados en autopsias (127), se concluyó que en una LFD se deben de extirpar unos 16-20 GL (112). Cabe destacar que los pacientes con 20 GL extraídos tuvieron siete veces más posibilidades de tener ganglios positivos, comparándolos con aquellos con cinco ganglios (6,1 % de positividad para 1-5 GL extraídos frente al 32,4 % para 20 GL extraídos; OR: 7,32; IC 95 %: 6,16-8,71) (128).

En esta misma línea, algunos autores han centrado su atención en el número de GL necesarios para poder clasificar con certeza el CaP, dependiendo del grupo de riesgo. Así, por ejemplo, *Kluth et al.* (64) declararon que, para los pacientes con riesgo bajo e intermedio, en pacientes con un CaP estadio cT1 eran suficientes entre 1-6 GL negativos, en estadio cT2a entre 6-8 GL y en cT2b entre 8-10. Estos resultados permitieron una estadificación ganglionar clínica acertada en más del 90 %. En contraste, señalaron que, para los pacientes del grupo de alto riesgo, se requiere más de 10 GL para lograr el 80 %.

En nuestra serie, la media de ganglios extraídos fue de 21,56 GL (13,46-29,71), por encima de lo establecido. Adicionalmente, al identificar lesiones en territorios más craneales, el muestreo fue mayor, llegando a tener pacientes con un muestreo de hasta 49 GL. Por otro lado, otros grupos han trabajado para concretar cuántos GL positivos se

## 7. Discusión

podrían encontrar, dependiendo de la posibilidad de GL afectados. Así, *Gandaglia et al.* (129) identificaron pacientes con un riesgo inicial del 5-10 %, con una mediana de número de ganglios positivos de 1. Esto aumentó a 2, 3 y 4 GL afectos en aquellos pacientes con un riesgo de afectación de aproximadamente el 30 %, 40 % y 50 %, respectivamente. Además, los autores sugirieron la adopción de un límite del 30 % para la realización de la LFD de las regiones ilíaca y presacra común, lo que conllevaría a efectuar una LFDse en estos pacientes, aumentando la posibilidad de complicaciones.

Con respecto a la técnica quirúrgica empleada, parece que la cirugía mínimamente invasiva, ya sea la vía laparoscópica o robótica, alcanzó un mayor número de GL con 15 GL de media (11.75–21) en comparación con la cirugía abierta con una media de 11,5 GL (9-16) ( $p < .001$ ) (130).

Por último, en cuanto al número de GC extirpados, en primer lugar, *Wit et al.* (110) observaron que el número de GC medio resecados fue de 6 GC por paciente (rango 2-26), con una tasa de detección de GC entre 76-100 %. En segundo lugar, *van del Poel et al.* (111) apuntaron que el número medio de GC debía de ser de 2-5 por hemipelvis, mencionando que los “GL que aparecen en cada cuenca de drenaje por primera vez, en imágenes tempranas (15 min) linfogammagrafías y/o imágenes de SPECT-TC en cuencas nuevas que aún no se veían en las primeras imágenes”. Lo anterior, desestimando el concepto de “Todos los GL fluorescentes”, lo que implica que acortaron la especificidad para la detección de los GC, tal como se vio en el protocolo realizado por medicina nuclear.

## **7.5.- ESQUEMA DE LA LINFADENECTOMÍA**

La próstata es un órgano medial, por lo que la diseminación metastásica es diferente a otros órganos muy estudiados como, por ejemplo, la mama. No obstante, como se expuso al comienzo de la tesis, la LFD sí que resulta útil en otro tipo de tumores mediales como el cáncer de pene o el melanoma. Este tipo de tumores pueden dar lugar a metástasis unilaterales o bilaterales. Respecto a la lateralidad, en esta serie se hallaron GC en el 7 % de los pacientes, únicamente en una hemipelvis; mientras que en el resto de los pacientes se encontraron GC bilateralmente. Lo cual, parece lógico si pensamos que es un órgano medial y la diseminación puede realizarse bilateralmente.

En cuanto a los GC positivos, sucedió justamente lo contrario: un 88,5 % de los pacientes presentó ganglios afectados en una sola hemipelvis. Esto parece relacionarse con los estudios en caninos realizados por *Wawroschek et al.* (91), que ratificaron *Buckle et al.* (120) en humanos, como se expuso en el apartado 5.3. (Fallo del radiotrazador). Además, actualmente algunos de los trabajos que se están llevando a cabo hablan sobre la posibilidad de realizar una lymphadenectomía en una hemipelvis (131). En el caso de la presente investigación, no se pudo demostrar esta teoría por falta de datos a la hora de analizar la pieza quirúrgica, sobre todo la lateralidad del tumor.

### **7.5.1.- Localización de los ganglios centinelas**

La dirección que toman las células tumorales en el sistema linfático varía dependiendo de la localización de los tumores. De esta manera, las recomendaciones de

## 7. Discusión

la mayoría de las asociaciones se basan en la extracción de los GL, según el esquema de la LFDe. Sin embargo, *Winter et al.* (132), observaron que la presencia de GL positivos es mayor que la considerada en las guías. Esto es así, debido a que estas guías no tienen en cuenta la presencia de metástasis presacras o ilíacas comunes, dejando la técnica del GC como una técnica experimental. Como consecuencia, algunas áreas de metástasis ganglionares conocidas pasan inadvertidas.

Cabe destacar que ya en 1990 existían estudios quirúrgicos como el de *McDowell et al.* (133), que confirmaron la presencia de metástasis ganglionares fuera de los límites de una disección limitada, en un 15-30 % de los pacientes. Entre tanto, los trabajos más modernos han utilizado la PET-TC para la determinación de estas localizaciones fuera del territorio clásico. Los primeros en reportar estos datos fueron *Mattei et al.* (39), quienes hallaron que los GL mayoritarios eran los ganglios ilíacos internos (25 %), aunque se llegó a visualizar un 8 % de GL en región presacro/pararrectal. De manera similar, para *Ganswindt et al.* (40), la región más frecuentemente afectada en PET-TC, fue la ilíaca externa (34.3 %). No obstante, se identificaron otras regiones poco frecuentes como, por ejemplo: sacro: (8,6 %), perirrectal (6,2 %), paraaórtica izquierda (5,3 %), paraaórtica derecha (5.3 %), perivesical (0,9 %), rectal inferior (0,9 %), retroaórtico (0,3 %), superficial inguinal (0,3 %), y periprostático (0,3%).

Otra investigación que ejemplifica la posibilidad de pérdida de GL fuera del territorio es la de *Wit et al.* (110), quienes comentaron que se habría perdido hasta el 13 % de los GL positivos, aconsejando añadir los GL presacros para un mejor estadiaje de los pacientes. En este caso, se encontró que en un 78 % de los pacientes se detectaron GC fuera del territorio, lo que corresponde a un 34 % del total de GL analizados. La mayoría

## 7. Discusión

de GL fueron presacros en consonancia con la revisión sistemática publicada por *Wit et al.* (110).

En lo que concierne al establecimiento de las regiones exactas, todavía es un tema controvertido. Uno de los casos más claros es la región de la íliaca interna, dado que existen autores que la describen como ganglios “paravesicales”; sin embargo, y de acuerdo con autores como *Jeschke et al.* (42), no está justificado esta denominación, ya que el trayecto que siguen los ganglios son los de esta estructura. Otro de los ejemplos son los GL aórticos, puesto que existen autores que defienden que estos ganglios son secundarios o incluso terciarios. *Jeschke et al.* (42) encontraron vasos linfáticos que alcanzaban primariamente dichas localizaciones, dando lugar al asentamiento de micrometástasis.

### **7.5.2.- Localización de la recidiva bioquímica**

En línea con lo anterior, las técnicas de la PET/TC-PSMA o la PET-Colina, tras una prostatectomía radical y LFD, permiten conocer más sobre la localización de los GC. De hecho, tras una PR con una recidiva posterior, *Bossi et al.* (134) hallaron un 96 % de GL a través de la PET/TC-Colina en la RB. De estos GL afectados, el 70 % pertenecía a regiones fuera de la LFDe, y un 67 % correspondía a RB en regiones presacra o pararrectal. Asimismo, en su estudio, *Farolfi et al.* (135) indicaron que los GL más frecuentemente afectados fueron: la región del obturador (42 %) y la región presacro/mesorrectal (40 %). Por consiguiente, no se puede menospreciar la existencia de ganglios presacros para un buen estadiaje del CaP (136). Por este motivo, se podría evitar hasta el 35 % de las recurrencias, ya que corresponde con los lugares de aparición de GC.

## 7. Discusión

En este mismo sentido, desde otras asociaciones como la Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) y la Genitourinary Group (GETUG), se defiende la idea de ampliar su campo de acción, incluyendo: ilíaco distal común, ilíaco externo, ilíaco interno y regiones obturadoras (137). Además de incluir lo anterior, deberíamos de considerar que las áreas paraaórtica, común ilíaco proximal, presacra y pararrectal pueden llegar a estar involucradas inicialmente o en el momento de la recaída en más del 10 % de los casos, por lo que parece lógico pensar que los urólogos deben tratar dichas regiones. Aún así, la evidencia científica no apoya estas teorías y hemos de esperar resultados de ensayos clínicos de la Martini Klinik (PREDICT, NCT04269512) y del Memorial Sloan Keitering Cáncer Center (NCT01407263).

Otro de los territorios de GL que tiene alta importancia, y que no reportan las grandes series, son los GL en el tejido adiposo que rodea la próstata y las vesículas seminales. *Kothari et al.* (138) encontraron GL en esta ubicación en el 4,4 % y con enfermedad metastásica en el 0,6 %, siendo el volumen tumoral y el grado de GS mayor en estos casos. De forma paralela, *Weng et al.* (139) abogaron por la inclusión de este tipo de tejido periprostático en el estudio de anatomía patológica. La escisión de la grasa periprostática antes de la PR parece no estar asociada con complicaciones quirúrgicas y, a su vez, ofrece una visión más clara sobre las estructuras anatómicas de la próstata y los puntos de referencia quirúrgicos. Por lo tanto, desde las guías de la EAU se recomienda la resección en todos los pacientes de la grasa periprostática durante la PR. Ahora bien, el análisis patológico de rutina solo debe realizarse en aquellos pacientes con un alto riesgo de CaP. En este caso, solo un paciente presentó GC en esta región, lo que representa el 0,9% de la muestra, sin afectar el GL extraído de esa región.

## 7. Discusión

Todo esto pone de manifiesto la gran importancia que tiene el conocimiento de la vía de diseminación del CaP. Como se expuso, se podría obviar la presencia de numerosos puntos relevantes con la realización de la LFDe y no se estaría estadificando al paciente correctamente. Así pues, los estudios en los que se realiza la LFDe podrían estar sesgados por una incorrecta práctica de la LFD, dado que los pacientes tratados como pN0, podrían haber sido pN1 o incluso pM1a según la localización del ganglio. En esta serie, la inclusión del GC supuso un aumento del 3 % en el diagnóstico de pacientes con CaP avanzado.

De acuerdo con los resultados de esta investigación, similares a los de otros autores, la localización principal de los ganglios es la distribución clásica: ilíaca interna, ilíaca externa, obturador. Ahora bien, no se puede despreciar la cantidad de ganglios que aparecen en regiones de la ilíaca común proximal o presacros, siendo lugares marcados con el GC y con metástasis únicas en estos pacientes. Todo esto afectaría al sistema TNM actual para el CaP, dado que hoy en día se establece de la siguiente manera: pN0 sin ningún GL, pN1 GL dentro de la pelvis y pM1a GL fuera de la pelvis. La falta de más estratificación en una ubicación exacta o el número de GL ilustra un sistema rudimentario que no permite la distinción entre pacientes con afectación de GL.

Actualmente, la diferenciación entre estos grupos es vital, toda vez que los pacientes están en un punto de inflexión: que los consideren adecuados para opciones curativas (multimodales) o que los consideren metastásicos y, por lo tanto, candidatos para tratamiento sistémico u observación. Esta reflexión se plasmó en un artículo tras el cambio de la American Joint Committee en 2019 (140). En la 8.<sup>a</sup> edición, el estadio IV

## 7. Discusión

se dividió en IVA para pacientes con N1M0 y IVB para pacientes con M1a. Dadas las posibles consecuencias oncológicas respecto al tratamiento, parece lógico pensar que los pacientes N1 deben incluirse en un estadio menor al IV, seguramente en el estadio III.

## **7.6.- COMPLICACIONES**

### **7.6.1.- Complicaciones de la inyección**

La complicación más frecuente en nuestra serie fue la fiebre al día siguiente de la inyección del radiotrazador en cuatro pacientes. Este efecto secundario está reportado y, para prevenirla se debe administrar una dosis de antibiótico como profilaxis (111). Otras reacciones posibles, declaradas en la ficha técnica del Tc<sup>99m</sup>son:

- Reacciones anafilactoides: que incluyen síntomas cutáneos o respiratorios como irritación cutánea, edema o disnea.
- Reacciones vegetativas: normalmente asociados a reacciones vasovagales, cefalea o mareos. Estos efectos se deben mayoritariamente a la exploración (la introducción del ecógrafo rectal, en este caso) y la punción del tecnecio, en especial cuando se trata de pacientes con ansiedad. Se han descrito casos aislados de reacciones vegetativas graves, teniendo en cuenta que la mayoría de los efectos notificados consisten en reacciones digestivas como náuseas o vómitos.
- Reacciones en el lugar de punción: normalmente relacionadas con la extravasación del material radioactivo, produciendo tumefacción local, lo que puede justificar la aparición de fiebre posterior. La extravasación extensa puede requerir tratamiento quirúrgico, dependiendo de la radiactividad administrada y del compuesto marcado.

### **7.6.2.- Complicaciones de la técnica quirúrgica**

En cuanto a la técnica quirúrgica, *Lattouf et al.* (141) demostraron que es una técnica factible de realizar; sin embargo, de acuerdo con los resultados de esta investigación, no está exenta de complicaciones. Hasta un 40 % de pacientes mostraron alguna complicación, siendo las mayoritarias del tipo Clavien-Dindo tipo I (20,8 %). La complicación más frecuente fue el linfocele con un 14 %, seguida de la fiebre con un 7,5 % de los casos. Se ha evidenciado que la realización de la LFDe aumenta el tiempo operatorio, la mortalidad, la comorbilidad intraoperatoria y postoperatoria de los pacientes (142), en comparación con la LFDI (143).

Las complicaciones descritas en la literatura varían entre el 2 % y 51 % según las series (144), siendo comparables los resultados entre cirugía laparoscópica y robótica. En este caso, la tasa de complicaciones se encontró ligeramente superior a lo esperado, debido a que el número de ganglios extirpados fue mayor y, por lo tanto, esta condición superó los resultados obtenidos (con un RR: 1,77; IC del 95 %: 1,45, 2,16;  $p < 0,001$ ) (145).

Complementando lo anterior, las complicaciones durante la LFD pueden llegar a aparecer hasta en el 50 %. Algunas de las complicaciones más frecuentes son las siguientes:

#### **1. Linfocele**

En primer lugar, una de las complicaciones más frecuentes en relación con la técnica es el linfocele, con una incidencia hasta en el 51 % de los casos d. El linfocele se

## 7. Discusión

define como una “colección de líquido linfático sin revestimiento resultante de la sección de los canales linfáticos” (146). Si bien el examen físico puede revelar una masa fluctuante justo por encima del ligamento inguinal, es necesaria la ecografía pélvica o la TC para la confirmación de la existencia del linfocele, dado que la mayoría de ellos son asintomáticos. Tan solo el 10 % de ellos son sintomáticos, y solo requieren intervención un 1.9 % a 8 % de los pacientes (147). En nuestra serie, en un 14 % de pacientes se detectó linfocele, y sólo uno requirió tratamiento con la colocación de un drenaje percutáneo.

Como factores independientes para la asociación de linfocele encontramos la edad, el uso excesivo de coagulación, la radiación previa, la infección y el número de ganglios extraídos (148). El número de GL que mostró un aumento de las complicaciones fue de más de 15 ganglios (149). En esta serie, la media de GL extraídos supera esta cifra, 21,56 GL (13,46-29,71) y puede justificar la mayor aparición de linfoceles.

En relación con el abordaje quirúrgico, no existen diferencias en la aparición de linfoceles, ya sea abierto, laparoscópico o robótico (147). Estos resultados son un poco contradictorios, dado que este mismo estudio reflejó una mediana de mantenimiento del drenaje mayor en el grupo de cirugía abierta. Ahora bien, este tipo de técnica posee una tasa de pérdida de sangre mayor respecto a otros abordajes quirúrgicos. Así pues, el mantenimiento del drenaje pudo darse como consecuencia de una mayor colección de sangre.

Por otra parte, el tratamiento de los linfoceles varía según la sintomatología. Pequeños linfoceles, menores a 100 ml, pueden manejarse de manera conservadora. Por el contrario, colecciones más grandes implicarían la colocación de un drenaje percutáneo

## 7. Discusión

con la evaluación del líquido mediante un cultivo, análisis de creatinina y urea para excluir fuga urinaria. Si el drenaje percutáneo no resuelve la colección, se pueden utilizar agentes esclerosantes como etanol al 96 %, povidona yodada al 10 % o tetraciclinas (144). Así y todo, el único tratamiento con una tasa de éxito del 100% es la marsupialización, siendo la técnica laparoscópica la más utilizada (150).

Finalmente, para la prevención de la tasa del linfocele se han realizado varios ensayos aleatorizados, uno de ellos por *Grande et al.* (151). En este estudio no se obtuvo diferencia en la tasa de linfoceles, ya sea aplicando clips de titanio o coagulando con bipolar para sellar vasos linfáticos a nivel de canal femoral durante la LFDe. Otro tipo de técnica para poder prevenir la formación de linfoceles es la colocación de colgajos peritoneales, descrita por primera vez por *Lebeis et al.* (152). A pesar de ello, el papel de los colgajos peritoneales en la reducción de los linfoceles no se puede evaluar de manera concluyente, puesto que los resultados de los últimos estudios prospectivos aleatorizados evidenciaron un efecto contradictorio ante la utilización de dichos colgajos (153,154).

### **2. Afectación nerviosa**

En segundo lugar, entre las complicaciones, se encuentra la afectación nerviosa. Existen controversias sobre el impacto negativo de los resultados funcionales de la PR a la hora de realizar la LFD, debido a que las fibras nerviosas del parasimpático que corren hacia los cuerpos cavernosos no son generalmente dañadas durante la intervención. No obstante, no se puede dar una respuesta exacta a esta pregunta porque la mayoría de los grupos a favor de la LFDe no informan de los datos en el posoperatorio sobre la función eréctil. Ahora bien, el uso de la arteria ilíaca interna para trasplante renal no implica un impacto significativo en la función eréctil posoperatoria (155), por lo que se podría

## 7. Discusión

concluir que la LFD de la región ilíaca no afecta a la función eréctil. Por otro lado, las fibras nerviosas simpáticas que soportan la continencia, al influir en el tono de reposo de la uretra, se encuentran medialmente en la arteria ilíaca interna y podrían dañarse durante LFDe; pero no existen estudios suficientes que informen de su lesión. De acuerdo con *Winter et al. (149)*, otras de las posibles lesiones de nervios que pueden darse son:

- La cauterización o rotura del nervio obturador. La neurapraxia del nervio afecta la inervación sensitiva de la región medial del muslo, así como los aductores. Generalmente, una neurapraxia se resuelve después de varias semanas con fisioterapia. La sección franca se debe reparar con una sutura de 6/0 no reabsorbible. La fisioterapia es crítica para evitar el déficit aductor en la sección de este.
- La lesión del nervio genitofemoral ocurre con poca frecuencia durante la LFD, ya que el nervio discurre lateralmente a la arteria ilíaca externa. Por ello, antes de comenzar la disección es importante la identificación de este. La lesión puede presentarse con neurapraxia, típicamente con parestesias en región medial de la ingle ipsilateral y en el muslo, además, es auto limitada.
- Por último, la neuropatía femoral puede ocurrir raramente durante la LFD abierta debido a la retracción excesiva mediante separadores retractores de retención automática, ejerciendo presión entre el psoas mayor y el ilíaco. La lesión del nervio femoral se presenta como ardor y parestesia a lo largo del muslo anterior y debilidad del músculo cuádriceps. Nuevamente, la fisioterapia es crítica para prevenir un déficit potencialmente paralizante.

### 3. Tromboembolismo

En tercer lugar, las complicaciones trombóticas son seis veces más frecuentes en aquellos pacientes a los que se les realiza una LFD (156). Como en el resto de las cirugías oncológicas, este riesgo se ve aumentado durante la segunda mitad del primer mes del postoperatorio. Otro de los factores que influyen en las tasas de tromboembolia son los linfocitos, con tasas informadas de tromboembolismo de hasta el 8,2 % (157). Para evitar estas complicaciones, a la hora de pautar profilaxis antitrombótica, se deben tener en cuenta los factores de riesgo personales del paciente para la aparición de tromboembolismo. Los factores de riesgo que consideran las guías de la EAU son:

- Edad igual o mayor de 75 años.
- IMC igual o mayor de 35.
- Tromboembolismo en familiares de primer grado.
- Alto riesgo: antecedente de tromboembolismo o dos de los factores anteriores.

### 4. Lesión del uréter

En cuarto lugar, la lesión del uréter es otra de las complicaciones poco frecuentes, en torno al 1 % (31). Típicamente, una lesión ureteral se reconoce en el momento de operación. Dependiendo de la ubicación y la gravedad de la lesión, el uréter se puede reparar con una ureteroureterostomía o reimplante ureteral, con vejiga psicoica o colgajo de Boari. Por lo general, esta reparación se realiza sobre un *stent* ureteral cuando ninguna de las técnicas es factible o las lesiones reconocidas en el posoperatorio pueden manejarse con un tubo de nefrostomía percutánea, seguido de una reparación definitiva, posteriormente.

### **5. Sangrado quirúrgico**

En quinto lugar, el sangrado operatorio inesperado representa una complicación que se puede evitar con una técnica quirúrgica apropiada, prestando especial atención a la anatomía, dado que en el 2 % de los casos existe una variación anatómica arterial o venosa de obturador (146).

### **6. Linfedema**

En último lugar, el linfedema es otra complicación que se observa con poca frecuencia en relación con la cirugía, en torno al 0,5-20 %, dependiendo de las series (158,159). Típicamente, el linfedema sucede en el contexto de una LFD con radioterapia, siendo a menudo, progresivo e incurable. El tratamiento con medias compresivas, cuidado meticuloso de la piel y ejercicios para facilitar el retorno linfático, parece mejorar la calidad de vida de los pacientes (146).

Después de ver algunas de las posibles complicaciones relacionadas con la LFD, la realización del GC podría evitar la mayoría de ellas, dado que, como se expuso, su aparición está asociada a una mayor disección de GL. Por ejemplo, el 75 % de las complicaciones derivadas de la LFDe puede deberse a la disección extensa del tejido linfático lateral a la arteria ilíaca externa, un área en la que no se ha demostrado la presencia de GL positivos en estudios de mapeo anatómico y que drena principalmente la extremidad inferior (157). En este caso, para más exactitud, se hubiera podido evitar hasta el 46 % de las complicaciones con una menor disección.

## 7. Discusión

Para sintetizar estas complicaciones, *Heidenreich et al.* (8) establecen cuatro puntos para poder disminuir la morbilidad asociada a la LFD:

1. Respetar todos los linfáticos laterales a la arteria ilíaca externa.
2. Los extremos distales de los GL deben estar sellados o ligados con pequeños *clips* que ejercen una mayor presión sobre los vasos linfáticos.
3. Dejar los drenajes hasta que se drenen <50 ml/día.
4. Aplicar heparina de bajo peso molecular en la parte superior del brazo.

## **7.7.- OTRAS CONSIDERACIONES QUIRÚRGICAS**

### **7.7.1.- Duración de la técnica quirúrgica**

En cuanto a la duración de la técnica, la realización de la LFDe aumenta el tiempo operatorio a una media de unos 30 minutos (160). En la serie de *Ramírez-Backhaus et al.* (161) utilizando como radiotrazador ICG, el tiempo operatorio total (mediano) fue de 280 minutos; tiempo medio desde la inyección intraoperatoria hasta el inicio de la cirugía de 45 minutos (rango 12-55 minutos); tiempo medio para GC más LFDe de 142 minutos (rango 97-189 minutos). En nuestra serie, el tiempo medio de la cirugía fue de 221,57 minutos (IC 95 % 172,82581- 270,32519), por debajo de otros grupos españoles reportados.

### **7.7.2.- Estancia hospitalaria**

La duración de la estancia en el hospital varía de unos centros a otros. En centros americanos donde la estancia es costeada por el paciente, la estancia suele ser de 1 día; mientras que, en otros centros, la PRA suele tener un promedio de nueve días y la PRL y la prostatectomía radical robótica (PRR) un promedio de seis días (162,163). Es difícil comparar estancias hospitalarias entre diferentes centros, en tanto que depende del funcionamiento hospitalario, concretamente de la cultura de cada país y su sistema sanitario. Bajo dicha lógica, *Lestingi et al.* (164) compararon la utilización de la LFDe en pacientes de alto riesgo y analizaron la estancia hospitalaria entre los grupos con LFDe o la no realización de esta. En este trabajo se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0,01$ ), con una diferencia de un día de estancia hospitalaria en pacientes en los que no se realizaba la LFDe. Por ende, las cirugías con mayor disección ganglionar

## 7. Discusión

producen más complicaciones, lo que se podría traducir en una estancia hospitalaria más larga (122,144).

Asimismo, otros estudios han comparado diferentes abordajes para evaluar la estancia, encontrando menor estancia en los pacientes operados por laparoscopia frente a cirugía abierta, dos días frente a cinco días ( $p < 0,001$ ) (130). En cuanto el abordaje robótico o laparoscópico, en este mismo estudio fue similar. La estancia hospitalaria media de los pacientes fue de 3,67 días (0,55-6,79), contando con un tiempo óptimo de 2-3 días desde el ingreso. El paciente que más días permaneció ingresado presentó una estancia hospitalaria de 28 días, debido a una perforación rectal no vista durante la cirugía.

Dentro del servicio del hospital se encuentra el Área de la Acogida Prequirúrgica y Técnicas (APYT), con el objetivo de reducir la estancia media. Esta disminución en la estancia hospitalaria es uno de los beneficios clásicos del que todo paciente puede verse beneficiado con un alta hospitalaria precoz y una incorporación temprana a la vida activa. Este sistema APYT repercute positivamente en la gestión económica con un menor gasto económico hospitalario y social como lo demuestran la mayoría de los estudios (165).

Otro de los factores importantes a la hora de evaluar la calidad de la atención es el reingreso. Un grupo español analizó los reingresos de la PRL en 97 pacientes, teniendo un 2 % de reingresos (166). En nuestra serie fue del 10 %, principalmente por infecciones de orina tras la retirada de sonda en el centro de salud, con un pico febril y otros tres casos necesitaron cirugía: colocación de catéter por atrapamiento ureteral, eventración por íleo paralítico y perforación rectal no percibida durante la cirugía. Otras de las patologías que requirieron ingreso fueron: un paciente por trombosis de miembro inferior, otro paciente

## 7. Discusión

con linfocele y atrapamiento ureteral, otro con una fuga de la anastomosis y, por último, uno con un hematoma escrotal.

### **7.7.3.- Resultados funcionales: continencia y erección**

De acuerdo con los resultados *Hatiboglu et al. (167)*, la continencia urinaria parece no verse afectada a la hora de la disección de los GL, cuyo número de ganglios extraídos no fue un factor predictivo para la recuperación temprana de la continencia. En este caso, solo se obtuvo la prevalencia de incontinencia urinaria post-PRL que fue del 53,6 %. La incontinencia se registró como cualquier tipo de pérdida que al paciente le requiriese algún tipo de compresa o pañal. Al comparar los datos con los resultados de *Martínez-Holguín et al. (168)*, se observó que sus tasas de incontinencia urinaria fueron de 78,1 % también definidas de la misma forma. En esta serie no aumentó este porcentaje, aunque no se deben emitir conclusiones arriesgadas, puesto que solo es un dato de prevalencia y no se dispone de datos previos ni cuestionarios en los pacientes.

Por otro lado, como se comentó anteriormente, parece que la disección de los GL no influye en la erección, dado que las fibras nerviosas del parasimpático que corren hacia los cuerpos cavernosos no se ven afectadas durante la intervención. Un claro ejemplo de ello es el uso de la arteria ilíaca interna para trasplante renal (155). Esta manipulación no reportó impacto significativo en la función eréctil posoperatoria, según lo evaluado por el IIEF-5. En cuanto a las series, la disfunción eréctil varía desde el 30 % al 87 % (169).

### ***7.7.4.- Curva de aprendizaje***

Como se indicó en el punto “Fallo del radiotrazador”, la aplicación del radiotrazador es fundamental. Sin embargo, no existen estudios que sugieran una curva mínima de aprendizaje de punción del radiotrazador. Ahora bien, el urólogo debe conocer las técnicas de punción prostática, así como la anatomía de esta para una correcta inyección.

Otro de los puntos básicos para aplicar la técnica GC es la experiencia de los integrantes del equipo a la hora de realizar la técnica: médico nuclear, enfermeras y patólogo. Todos ellos deben estar implicados y ser conocedores de la técnica para unos resultados óptimos. En efecto, cualquier procedimiento quirúrgico necesita una curva de aprendizaje para el equipo, con el fin de adquirir la suficiente experiencia, conseguir un tiempo operatorio mínimo, un mayor número de GL y, de esa manera, minimizar las complicaciones. En mama, se consideró que cada cirujano precisaba de 30 casos en su curva de adiestramiento (170).

En la realización de la PRL con LFD, se sugiere una curva de aprendizaje de 130 casos para conseguir un tiempo quirúrgico óptimo, 136 casos para disminuir el número de complicaciones, 40 casos para complicaciones específicas de la LFD, y 150 casos para un buen rendimiento de la LFD (171). En el hospital se realizan alrededor de 100 PRL al año, y los cirujanos que llevaron a cabo el procedimiento se dedican en exclusiva a la realización de técnicas laparoscópicas. Por esta razón, se considera un centro con alto volumen para conseguir los resultados deseados. Los resultados exhibieron que, tras los primeros 30 pacientes de realización del GC, el tiempo quirúrgico se redujo y se mantuvo prácticamente estable, con tendencia a disminución.

## **7.8.- RESULTADOS ONCOLÓGICOS DE LA TÉCNICA**

Los resultados oncológicos constituyen una limitación de la tesis. Debido al poco tiempo de seguimiento de los pacientes con un tiempo medio de seguimiento de 80,791 meses (IC 95 %; 76,25-85,11), no se pueden reportar diferencias en cuanto a progresión libre de enfermedad o mortalidad. No obstante, mediante un objetivo subrogado como es la RB, se pueden interpretar estos hallazgos. Esta RB afecta aproximadamente al 20-60 % de los pacientes que se someten a cirugía de PR con LFD (172). Por ello, lo utilizamos para analizar los resultados.

### **7.8.1.- Resultados oncológicos relacionados con la LFD**

Los resultados relacionados con la LFD en pacientes con CaP son muy contradictorios y, a pesar de los últimos ensayos clínicos, todavía no queda claro su potencial beneficio en valor oncológico. Existe evidencia de que la LFD extiende el tiempo hasta la RB en el CaP, especialmente en el caso de metástasis linfáticas mínimas. En pacientes con un ganglio positivo, la supervivencia cáncer específica (SCE) es del 75 % a los cinco años, con un 20 % de posibilidades de permanecer libre de RB sin recibir terapia adyuvante (71). Por ello, una de las posibilidades tras la aparición de uno o dos ganglios positivos tras la linfadenectomía, es la observación (9).

Un análisis retrospectivo de datos del programa Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) constató que los pacientes que han tenido un solo GL positivo o 10 eliminados negativos, al transcurrir 10 años, tuvieron una menor tasa de mortalidad específica del tumor que aquellos sin LFD (173). De esta manera, los autores concluyeron

## 7. Discusión

que una mayor cantidad de GL extirpados pareció incrementar la probabilidad de encontrar metástasis ganglionares y, de esa manera, aumentó la SCE, incluso en pacientes que tienen histológicamente GL no afectados.

Por su parte, *Ramírez-Backhaus et al.* (173) disertaron sobre la posibilidad del efecto curativo de la LFDe. En este trabajo retrospectivo, el 69,6 % de los pacientes sometidos a la LFDe presentó un PSA indetectable tras la operación. Huelga añadir que, a los tres meses, el porcentaje de pacientes sometidos a la LFDe con PSA indetectable fue mayor que en los pacientes a los que se sometieron a una LFDI (HR = 5,18; IC del 95 %: 1,16-23,11;  $p = 0,03$ ). En el análisis multivariable de este mismo estudio, la probabilidad de encontrar un PSA indetectable era independientemente de las características de la enfermedad de los pacientes.

Otro de los estudios con gran impacto en esta temática es el realizado por *Joslyn y Konety* (174), quienes recurrieron a los pacientes de la base de datos de SEER, escogiendo una muestra de 199 (60,3 %) de 330 pacientes con CaP metastásico tratado con PR y LFDe. En estos pacientes se observó una mortalidad cáncer específica (MCE) y mortalidad global más bajas en aquellos pacientes que se realizaron la LFDe (HR: 0,52; IC: 0,31-0,87;  $p = 0,01$ ) (HR: 0,38; IC: 0,24-0,60;  $p < 0,001$ ). A pesar de los buenos resultados, es importante tener en cuenta que todos son estudios retrospectivos, con las limitaciones que ello conlleva.

Ahora bien, otros estudios no han observado tal efecto (175). Un ejemplo de ello es el estudio de *Sayedin et al.* (176), en el que el número medio de GL extirpados fue de 5,2 (rango 1-17), muy por debajo de los aconsejados por el grupo de expertos. Con un

## 7. Discusión

seguimiento medio de 84.3 meses, la supervivencia mediana libre de RB fue de 46,2 meses (rango 8-90). No se encontró tampoco una correlación significativa entre el número de GL positivos y la supervivencia libre de RB ( $p = 0,68$ ). Asimismo, los pacientes con GL positivos obtuvieron un peor pronóstico con peores tasas de supervivencia libres de RB (HR: 0,48; IC del 95 %: 0,28-0,78;  $p = 0,0039$ ).

Por otra parte, *Preisser et al. (177)* tampoco observaron un aumento de supervivencia en pacientes de riesgo intermedio-alto, a los cuales se les sometió a una LFDe. Este estudio retrospectivo multicéntrico comparó los pacientes a los que se les realizó una LFDe con aquellos a los que no se les realizó LFD. Los autores evidenciaron una mediana de GL extirpados de 14 (rango 8 - 21). Las tasas de supervivencia libre de RB, supervivencia libre de metástasis (SLM) y MCE fueron de 60,4 % vs. 65,6 % ( $p = 0,07$ ); 87,0 % vs. 90,0 % ( $p = 0,06$ ); y 95,2 % vs. 96,4 % ( $p = 0,2$ ) a 120 meses después de la PR. De esta manera, no hubo diferencias significativas en los resultados oncológicos en pacientes con CaP de riesgo intermedio o alto de D'Amico en quienes se realizó LFDe o no. Cabe señalar que este artículo no informa de datos secundarios como, por ejemplo, el estado de los márgenes u otras variables que influyen en la RB o MCE (178,179).

En relación con lo anterior, existen dos ensayos clínicos que compararon la LFDI y la LFDe, valorando la RB posterior. En el primer trabajo realizado por *Lestingi et al. (164)*, un ensayo clínico en fase III (NCT01812902), los autores observaron diferencias entre la LFDe y la LFDI con una mediana de 17 y 3 GL resecaos respectivamente ( $p < 0,001$ ), confirmando una mejor estadificación. Además, la LFDe mostró 6,3 veces más metástasis en los GL ( $p < 0,001$ ). Cabe destacar que la mediana de supervivencia libre de RB fue de 61,4 meses en el grupo de la LFDI y no se alcanzó en el grupo de la LFDe

## 7. Discusión

(HR: 0,91; IC 95 %: 0,63-1.32; p=0,6). No obstante, en el análisis de subgrupos, los pacientes con ISUP 3-5 en la biopsia previa que se asignaron a LFDe obtuvieron mejores datos en la RB (HR: 0,33; IC 95 %: 0,14-0,74, p = 0,007). Ahora bien, el tratamiento adyuvante podría haber afectado el criterio de RB y podría haber ocurrido un sesgo al artefactar los pacientes con GL positivos, de manera similar a estudios anteriores. Los autores de este estudio afirmaron que es necesaria la LFDe para mejorar la estadificación y otro beneficio añadido es la mejor selección de candidatos para tratamientos adyuvantes.

El segundo ensayo es el desarrollado por *Touijer et al.* (75), quienes encontraron una mediana del número de GL resecados de 12 (8-17) para la LFDI y 14 (10-20) para la LFDe. La tasa correspondiente de ganglios positivos fue del 12 % y el 14 % (1,9 %; IC 95%: 5,4 %-1,5%; p = 0,3). Con una mediana de seguimiento de 3,1 años, no hubo diferencias significativas en la tasa de RB entre los grupos (índice de riesgo 1,04; IC 95 %: 0,93-1,15; p = 0,5), así como tampoco para las complicaciones. Las grandes críticas a este segundo artículo son: la ausencia de diferencia entre los GL resecados, no obtener una mediana de GL suficiente y no encontrar diferencias entre la positividad de GL (180,181).

Finalmente, en un metaanálisis realizado por *Choo et al.* (182), los autores observaron una diferencia significativa en la RB entre la LFDe y la LFDI (HR: 0,71; IC 95 %: 0,56-0,90; p = 0,005), sin heterogeneidad significativa entre estudios ( $I^2 = 37 \%$ ), confirmando así la necesidad de realizar una buena LFD.

## 7. Discusión

Ahora bien, estos datos se deben interpretar con precaución. Las poblaciones estudiadas varían en su riesgo de enfermedad ganglionar, resultados adversos, el grado de disección quirúrgica, el número de ganglios resecaados, la variabilidad de plantillas anatómicas como predictores, la presencia de micrometástasis (183), e incluso el uso de terapias adyuvantes hacen que pueda haber un sesgo importante en la interpretación de los resultados. Además, como bien se mencionó, estos estudios son retrospectivos y, por lo tanto, están sujetos a sesgos. Adicionalmente, el hecho de la existencia de micrometástasis en GL patológicamente negativos puede afectar a la hora de validar los resultados oncológicos.

En cualquier caso, si se tiene en cuenta la premisa que indica que la LFD puede ser curativa, se puede caer en el “fenómeno de Will Rogers” (184). Este fenómeno se basa en una paradoja que sucede cuando se mueve un elemento de un conjunto a otro, comprobando posteriormente que la media de ambos crece tras la operación. Dicha paradoja está fundamentada en la siguiente cita jocosa del comediógrafo: “When the Okies left Oklahoma and moved to California, they raised the average intelligence level in both states”, que traduce: “Cuando los Okies abandonaron Oklahoma y se mudaron a California, elevaron el nivel promedio de inteligencia en ambos estados” (184).

En este caso, lo que originó fue un aumento en el número de ganglios eliminados, observando un incremento de ganglios positivos, considerándose una medida de calidad del procedimiento. No obstante, se debe aclarar si estos ganglios han sido positivos o negativos a la hora de valorar sus resultados oncológicos.

## 7. Discusión

Sin duda alguna, en cuanto a la supervivencia o RB de los pacientes intervenidos de CaP con LFD, no existen estudios que permitan acotar el camino. Sin embargo, el planteamiento de este grupo alemán parece ser el más acertado: “Actualmente no hay garantía de que la LFD sin tratamiento adyuvante, asegure un beneficio de supervivencia para pacientes con LN positivo. Sin embargo, hay indicios de que no hay progresión y la supervivencia podría estar influenciada positivamente” (185).

### **7.8.2.- Resultados oncológicos relacionados con el GC**

La aplicación del GC con objetivo oncológico es un tema tratado en varios estudios. Como se expresó anteriormente, se deben tener en cuenta objetivos subrogados como es la RB. En su estudio, *Grivas et al.* (76) aplicaron el concepto de GC + LFDe, aumentando en un 17 % el número de pacientes que alcanzaron un estado libre de RB a los cinco años.. En el subgrupo de pacientes en los que se eliminaron más de 14 GL, se observó una mejoría del 29,4 % en la RB a los cinco años en comparación con los pacientes a los que se les aplicó la LFDe y menos de 14 GL. De lo anterior se infiere que, al agregar el GC a la LFDe, se obtuvo un resultado libre de RB en contraste con el uso de solo LFDe en hombres después de una PRR.

Así pues, la técnica del GC sigue siendo una atractiva y prometedora intervención de estadificación que puede ampliar las opciones quirúrgicas en el CaP localizado, mejorando incluso las tasas libres de RB. Existen datos que apoyan este beneficio oncológico potencial en la LFDe para ciertos subgrupos de pacientes de alto riesgo, gracias a la realización del GC como método complementario a una LFDe. La realización

## 7. Discusión

conjunta de ambos procedimientos garantizaría la eliminación completa de los GL metastásicos (71,72). El metaanálisis realizado por *Wit et al.* (109) refuerza esta teoría de la efectividad del GC combinado con la LFDe, proporcionando mejores resultados a la hora de detectar ganglios afectados, y aumentando el número de nódulos en un 5 %, lo cual beneficiaría el arsenal terapéutico.

Para finalizar este bloque de resultados oncológicos relacionados con el GC, resulta conveniente abordar el trabajo de *Michaud et al.* (186), quienes analizaron pacientes sometidos a GC. Este estudio parece abogar por la realización del GC previa a la realización de la RDT, puesto que incluso en los esquemas del RTOG mostraron que más del 60 % de los GC se encontraban fuera de la RTOG y no recibieron el 95 % de la dosis prescrita. Bajo dicho contexto, a estos pacientes se les estaría infratratándolos y podrían recibir una RDT focal sobre la región de los GC positivos.

### **7.8.3.- Resultados oncológicos en pacientes N1, relacionados con la TDA posterior**

Previamente, hemos visto como algunos pacientes se beneficiaban un un papel expectante tras una LFD, con un ganglio positivo (77). No obstante, en este apartado haremos alusión a la evidencia científica en estudios realizados *a posteriori* sobre la LFD o los GC, con intención de estadiaje, para un posterior tratamiento con TDA o TDA + RDT.

## 7. Discusión

Entre los primeros en estudiar la importancia de la TDA en pacientes con GL positivos fueron *Messing et al.* (102), quienes, con una mediana de seguimiento de 11 años, observaron que la TDA temprana beneficia a los pacientes con metástasis que se han sometido a prostatectomía y LFD, en comparación con aquellos que reciben tratamiento diferido, con una mayor SCE (HR: 4,09; IC 95 %: 1,76-9,49; p = 0,0004). Sin embargo, en la actualidad, la mayoría de los pacientes con CaP pN1 recibe TDA en diferentes momentos. Así lo reflejó el estudio de *Spiess et al.* (187), quienes sugirieron retrasar la TDA hasta la RB hasta que el PSA > 5 ng / mL, sin que afecte el resultado oncológico.

En consecuencia, parece que la TDA es una opción para tomar en cuenta, a pesar de que no es suficiente para tratar a estos pacientes. Por ejemplo, en la investigación de *Touijer et al.* (75), la combinación de RDT + TDA se relacionó con una mejor supervivencia global que la TDA sola (HR: 0,46; IC 95 %: 0,32-0,66; p <0,0001) u observación (HR: 0,41; IC 95 %: 0,27-0,64; p <0,0001). Ahora bien, los pacientes que mayor beneficio obtuvieron fueron aquellos de mayor riesgo, beneficiándose de una terapia combinada de TDA + RDT. Esto se constató en la diferencia de riesgo de mortalidad a 10 años entre los pacientes de bajo riesgo con un 5 % y un 40 % en pacientes de alto riesgo, con una mayor SCE en los pacientes tratados con TDA + RDT (HR: 3,05; IC 95 %: 1,45-6,40; p=0,003).

No obstante, la TDA se asoció con un mayor riesgo de mortalidad por otras causas (HR: 3,05; IC 95 %: 1,45-6,40; p = 0,003), lo que resultó en una SG similar entre los pacientes tratados con TDA solamente y observación (HR: 0,90; IC 95 %: 0,65-1,25; p = 0,5). Por esta razón, se debe añadir la RDT con TDA a los pacientes con alto riesgo (pN1)

## 7. Discusión

para mejorar la supervivencia; por el contrario, se estaría causando más comorbilidad a los pacientes con la TDA. Otros artículos interesantes en cuanto a la RDT del lecho quirúrgico son los de *James et al.* (188) y *Abdollah et al.* (74), quienes reafirmaron que los pacientes que más se van a beneficiar con este tratamiento son los pacientes de alto riesgo.

Respecto a la cirugía de rescate en estos pacientes, parece no tener cabida, dado que un tercio de los hombres tratados con LFD de rescate detectada por PET-TC (189) murió a causa del CaP. Solo una minoría de pacientes se benefició de la LFD. En concordancia con *Bravi et al.* (189), estos pacientes han de considerarse pacientes de alto riesgo de metástasis y, por lo tanto, tratarse como si fuera una enfermedad diseminada.

Para finalizar este apartado, se encontraron dos revisiones sistemáticas que apoyan el uso de RDT + TDA (190). A pesar de ello, los autores consideraron como una opción la observación inicial para las características de menor riesgo, incluido el PSA posoperatorio indetectable, menos de tres ganglios positivos, márgenes negativos e histología no agresiva. Es importante destacar que el nivel de evidencia para el manejo de los pacientes pN1 es todavía bajo, se deriva principalmente de series retrospectivas y no existen pautas establecidas entre las diferentes asociaciones para su tratamiento.

Para concluir, se observó una falta de consistencia científica sólida que permita aclarar perfectamente los resultados de la técnica quirúrgica de la LFD. Ensayos en curso como el PIVOTAL (Tratamiento de próstata y pelvis versus solo de próstata para el estudio del cáncer de próstata localmente avanzado) (RTOG 0924), así como el ensayo clínico INNOVATE (NCT04134260) podrá esclarecer el uso de apalutamida.

#### **7.8.4.- Presencia de ganglios linfáticos positivos como factor pronóstico**

Los resultados no mostraron diferencias en cuanto a supervivencia, puesto que no era el objetivo de la tesis; no obstante, el factor más importante a la hora de la RB fue la presencia de GL positivos (OR 3,893; IC 95 %: 1,133-13,38; p=0,031) (108). Estos datos escapan del fenómeno de Will Rogers y encuentran sustento en el trabajo realizado por *Guo et al.* (191), quienes identificaron como factor independiente la presencia de GL positivos en vez del número de GL. A pesar de ello, en su muestra lograron evidenciar que estos pacientes se asociaban también a otras características patológicas desfavorables: invasión de vesículas seminales (pT3b), alto valor de PSA o ISUP 3-5.

Por lo que se refiere a la presencia de un GL afectado, existen autores que defienden la observación en este tipo de pacientes (192). Hay numerosas series que demuestran que la supervivencia libre de metástasis a cinco años oscila entre el 75-80 % para pacientes con un solo GL involucrado, y entre el 20-30 % cuando múltiples GL están involucrados (193,194). En este grupo se destacó un subconjunto considerable de hombres con un solo GL positivo, los cuales permanecieron libres de enfermedad durante 10 años después de PR y LFD sin TDA adyuvante, por lo que pacientes con GS < 8, márgenes quirúrgicos negativos y baja carga metastásica ganglionar (menos de dos GL) representan un grupo favorable (164).

Para concluir, el hecho de que estos pacientes no necesiten de terapia adicional se ha extrapolado a que existe una eliminación completa del tumor con la LFD pélvica completa. Este argumento es tan difícil de aceptar como de refutar. Quizás, al igual que

## 7. Discusión

una puntuación de GS alta, refleja agresividad biológica o comportamiento dentro del tumor. La presencia de células cancerígenas en los GL es un indicador de un cáncer que ha adquirido alteraciones moleculares necesarias para la metastatización y, por lo tanto, la proliferación fuera del órgano primario (195). Si estos grupos de células se convierten en metástasis clínicas, es poco probable que solo con la cirugía sea suficiente.

En ese orden de ideas, se esperan resultados a largo plazo, así como estudios comparativos para poder aceptar o refutar estas afirmaciones. Pese a ello, el hecho de clasificar mejor a los pacientes podrá servir para ajustar el tratamiento con nuevas terapias emergentes, tal y como ocurre en el caso de la RDT y el tratamiento con abiraterona (196). Desde ese punto de vista, una buena estadificación del tumor mediante los GL permite conocer el pronóstico de los pacientes. Para poder realizar esta estadificación correcta es necesaria una técnica con una buena sensibilidad para detectar todos los posibles GL y mantener al paciente sin RB, como es el caso del GC.

### **7.9.- FUTURAS LÍNEAS DE TRABAJO**

El presente trabajo se encuentra en consonancia con los trabajos que se realizan actualmente, en el campo de la LFD en el CaP. No obstante, los siguientes pasos a realizar serían:

1. Comprobar la realización del GC exclusivamente sin LDNe, como método de estadificación mediante la amplificación cuantitativa del ácido ribonucleico mensajero, llamado en inglés one-step nucleic acid amplification (OSNA)
2. Comprobar la realización del GC exclusivamente sin LDNe, y comprobar su RB a largo plazo.
3. Analizar la posibilidad de generar un protocolo y generar un estudio multicéntrico para la validación externa de la técnica del GC.
4. La valoración de la LFD o el GC mediante la PRR.

Como se sabe, para una buena evaluación del GC se necesita una gran muestra de pacientes con ganglios positivos. El cáncer de mama, que es un tumor con mayor prevalencia e incidencia, hay problemas a la hora de la validación estadística de la técnica porque necesita estudios prospectivos y aleatorizados. Por ello, para poder detectar diferencias entre las técnicas de LFD o GC con IC aceptable, se requiere una muestra grande. En este tumor tampoco se obtuvieron claros indicios sobre cuáles eran las mejores variables para establecer la técnica: recurrencia ganglionar, tiempo libre de enfermedad o supervivencia global (197). Ahora bien, *Veronesi et al.* (198) realizaron una aleatorización a 516 pacientes, a los cuales se les aplicó la técnica del GC con biopsia

## 7. Discusión

intraoperatoria. Al primer grupo, si era negativa, no se realizaba la linfadenectomía axilar; y al segundo grupo, independientemente del resultado peroperatorio, se realizaba la LFD axilar. A los 60 meses de ese estudio, no hubo diferencias significativas en la supervivencia, recidiva u otra variable. En la reunión de Consenso Internacional de Philadelphia del 2001, se recomendó el GC como opción tras ser aceptada por el 90 % de los expertos en cáncer de mama (199).

Por otro lado, en otro tipo de tumores como en el melanoma, el GC se ha establecido como técnica de estadificación (200). A pesar de ello, dos grandes estudios multicéntricos no observaron aumento de supervivencia con la LFD (201,202). Como se expuso con el cáncer de mama, en este caso pasó exactamente lo mismo. La técnica evidenció un aumento de la prevalencia de casos diagnosticados, mostrando una sensibilidad mayor al 95 % y una tasa de FN menor del 5 %, y, finalmente, pareció no tener mayor comorbilidad para el paciente. No obstante, para poder recomendar la técnica del GC como se realizó en el caso del cáncer de mama, sería necesario llevar a cabo reunión de expertos para sugerir su aplicación como opción de consenso aceptada por más del 90 % y poderla incluir en los algoritmos diagnósticos.

## **8. - *LIMITACIONES***

## 8. Limitaciones

- La presencia de ganglios, clínica y radiológicamente invadidos de manera macroscópica, supone una contraindicación para la realización de la técnica, ya que si se observan en técnicas de imagen no tiene sentido realizar el GC.
- Como en todas las técnicas quirúrgicas de aplicación novedosa, existe una curva de aprendizaje por parte del cirujano respecto a la localización del GC. Se trata de lograr un adiestramiento en la detección del ganglio con la sonda polar intraoperatoriamente. En mama, se consideró que cada cirujano precisaba de 30 casos en su curva de adiestramiento. No obstante, la experiencia previa en la realización de mapas linfáticos en cáncer de pene, o la habilidad quirúrgica previa por parte del urólogo, disminuye considerablemente esta curva de aprendizaje. En este caso, solo la llevaron a cabo dos cirujanos experimentados en laparoscopia, quienes previamente realizaban LFDe en este tipo de tumores.
- La utilidad intrínseca del GC viene dada por una disminución de las LFD totales gracias al análisis intraoperatorio. Este análisis es el problema más controvertido a nivel anatomopatológico, el cual consiste en la identificación del ganglio positivo por congelación, especialmente cuando existen sólo micrometástasis. La sensibilidad de detección por congelación de ganglios afectados por neoplasia es alta; sin embargo, en este trabajo no se desarrolló, dado que se trató de conocer la tasa de detección. Posteriormente, se analizará dicha técnica.
- Existe controversia respecto a la existencia de más de un GC. En este caso, se siguió una definición propuesta. Así pues, si la SPECT-TC muestra varios puntos, estos se considerarán GC.
- El salto ganglionar de la región pélvica a la aórtica supone otra posibilidad de controversia (“*skip*” metástasis), lo que podría afectar la sensibilidad de la prueba y no ser efectiva esta técnica. A pesar de este bloqueo de los ganglios, es posible encontrar

## 8. Limitaciones

células tumorales en otras localizaciones, por lo que los nanocoloides marcarán otros ganglios que, a su vez, también estarán invadidos por el tumor.

- Para la estadificación de CaP mediante el GC, la dosis de radiación estimada es de 7,6 mSv, sin llegar a afectar a los médicos que trabajan con el paciente. Esta dosis de radiación es equivalente a una radiografía de la columna lumbar y corresponde a un tercio de una TC de tórax, por lo que se encuentra adecuado a la legislación vigente (203).
- Debido a la falta de datos sobre imágenes moleculares preoperatorias, no fue posible comparar la capacidad del nomograma Briganti con las nuevas modalidades de imágenes como, por ejemplo, la exploración de PET/TC con PSMA.

## 8. Limitaciones

**9.- CONCLUSIONES**

### **9.- CONCLUSIONES**

1. Tal y como se anunció en la introducción de este trabajo, el objetivo principal de esta tesis era conocer la tasa de detección del GC con gamma-sonda y SPECT-TC preoperatorio en CaP. A lo largo de este trabajo se mostró como una técnica con una tasa de detección del 100 % y del 91 % cuando se habla de la detección de ganglios en el conjunto del paciente o en un solo ganglio respectivamente, con una especificidad del 97,5 % con respecto al paciente y del 99,7 % en los ganglios. Además, se observó un VPN del 100 % y de un 99,8 % cuando se habla de la detección de ganglios en el conjunto del paciente o en un solo ganglio respectivamente, con el empleo de la SPECT-TC y la gamma-sonda quirúrgica. Gracias a la sensibilidad y la especificidad del GC se podría haber ahorrado un 77 % menos de ganglios extraídos comparados con la tasa total de GL extraídos.
2. La localización más habitual del GC fue en la región del obturador derecho. Ahora bien, el 78 % de los pacientes presentó GC fuera del territorio de la LFDe; es decir, se podría estar infradiagnosticando hasta un 78 % de los pacientes si sólo se hubiera realizado la LFDe.
3. La tasa de detección de la SPECT-TC preoperatoria fue indispensable. En esta serie, su uso aumentó el diagnóstico de lesiones en un 25 % respecto a la utilización de la gamma-sonda quirúrgica. La SPECT-TC también se estableció como la técnica que más GC detectó. Por lo que, una planificación prequirúrgica parece ayudar a la detección de los GCs.
4. Hubo asociación entre el fallo de detección del GC y la presencia de alta carga tumoral, siendo estadísticamente significativa. Así, próstatas con una alta carga

## 9. Conclusiones

- tumoral en la próstata, parece lógico pensar que la inyección de marcadores no migrarán y técnicas como la PET-PSMA podrían tener cabida en este contexto.
5. Gracias al GC se aumentó el número de pacientes diagnosticados con GL positivos. En esta serie se evidenció un incremento del 3 %, lo cual se confirmó con otras series comentadas a lo largo del libro.
  6. La LFD se realizó mediante laparoscopia en el 100 % de los casos. La curva de aprendizaje se estableció en los primeros 30 procedimientos para laparoscopistas con experiencia.
  7. Se observó un aumento en la reclasificación de la anatomía patológica de la pieza quirúrgica respecto a la biopsia inicial. Sin embargo, este estudio se comenzó a realizar en pacientes sin RM previa a la primera biopsia, lo que podría artefactar los resultados.
  8. Durante el seguimiento, con un tiempo mediano de 80,79 meses (IC 95 %; 76,25-85,11), se observaron diferencias estadísticamente significativas en la RB en aquellos pacientes con GLs positivos respecto a aquellos que no tuvieron GL positivos. Así, la presencia de GLs positivos fue el mayor factor de riesgo de RB con una OR de 3,893 (IC 95 %: 1,133-13,38).
  9. Finalmente, se trata de un procedimiento seguro, reproducible, con una incidencia de complicaciones relativas a la técnica muy rara, efectos secundarios casi ausentes y una exposición radioactiva mínima.
  10. No obstante, la LFD supuso un aumento en el número de complicaciones. En este caso, se constató que su porcentaje respecto al total de las complicaciones fue del 46 %, de tal manera que casi la mitad podría haberse evitado si se hubiera realizado una menor disección.

## 9. Conclusiones

***10.- REFERENCIAS***

## 10. Referencias

1. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M. Global cancer observatory: cancer today. [Online].; 2020. Available from: <https://gco.iarc.fr/today>.
2. Luengo-Fernández R, Leal J, Gray A, Sullivan R. Economic burden of cancer across the European Union: a population-based cost analysis. *Lancet Oncol.* 2013; 14(12): p. 1165-1174.
3. Arnold M, Karim-Kos H, Coebergh J, Byrnes G, Antilla A, Ferlay J, et al. Recent trends in incidence of five common cancers in 26 European countries since 1988: analysis of the European Cancer Observatory. *Eur J Cancer.* 2015; 51(9): p. 1164-1187.
4. Bell K, Del Mar C, Wright G, Dickinson J, Glasziou P. Prevalence of incidental prostate cancer: a systematic review of autopsy studies. *Int J Cancer.* 2015; 137(7): p. 1749-1757.
5. Global Cancer Observatory [GCO]. Prostate. [Online].; 2020. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/27-Prostate-fact-sheet.pdf>.
6. Sociedad Española de Oncología Médica [SEOM]. Las cifras del cáncer en España. Madrid: SEOM; 2022.
7. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, van der Kwast T, et al; European Association of Urology. EAU guidelines on prostate cancer. part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent-update 2013. *Eur Urol.* 2014 Jan;65(1):124-37.
8. Heidenreich A, Ohlmann C, Polyakov S. Anatomical extent of pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy. *Eur Urol.* 2007; 52(1): p. 29–37.

## 10. Referencias

9. Mottet N, van den Bergh R, Briers E, van den Broeck T, Cumberbatch M, de Santis M, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer 2022. *Eur Assoc Urol.* 2022; 53: p. 1-161.
10. Siegel R, Miller K, Jemal A. Cancer statistics. *A Cancer Journal for Clinicians.* 2017; 67(1): p. 7-30.
11. Hövels A, Heesakkers R, Adang E, Jager G, Strum S, Hoogeveen Y, et al. The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Clin Radiol.* 2008; 63(4): p. 387-395.
12. Schwartz LH, Litière S, de Vries E, Ford R, Gwyther S, Mandrekar S, et al. RECIST 1.1-Update and clarification: From the RECIST committee. *Eur J Cancer.* 2016 Jul;62:132-7.
13. Shen G, Deng H, Hu S, Jia Z. Comparison of choline-PET/CT, MRI, SPECT, and bone scintigraphy in the diagnosis of bone metastases in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Skeletal Radiol.* 2014; 43(11): p. 1503-1513.
14. Lin Y, Mao Q, Chen B, Wang L, Liu B, Zheng X, Xie L. When to perform bone scintigraphy in patients with newly diagnosed prostate cancer? a retrospective study. *BMC Urol.* 2017 Jun 12;17(1):41.
15. Park KJ, Choi SH, Lee JS, Kim JK, Kim MH. Interreader Agreement with Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2 for Prostate Cancer Detection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Urol.* 2020 Oct;204(4):661-670.

## 10. Referencias

16. Wang L, Mullerad M, Chen H, Eberhardt S, Kattan M, Scardino P. Prostate cancer: incremental value of endorectal MR imaging findings for prediction of extracapsular extension. *Radiology*. 2004; 232(1): p. 133-139.
17. Schieda N, Lim C, Idris M, Lim R, Morash C, Breau R, et al. MRI assessment of pathological stage and surgical margins in anterior prostate cancer (APC) using subjective and quantitative analysis. *J Magn Reson Imaging*. 2017; 45(5): p. 1296-1303.
18. van der Leest M, Cornel E, Israël B, Hendriks R, Padhani A, Hoogenboom M, et al. Head-to-head Comparison of Transrectal Ultrasound-guided Prostate Biopsy Versus Multiparametric Prostate Resonance Imaging with Subsequent Magnetic Resonance-guided Biopsy in Biopsy-naïve Men with Elevated Prostate-specific Antigen. *Eur Urol*. 2019; 75(4): p. 570-578.
19. Zugor V, Von Brandenstein M, Akbarov I, Porres D, Kühn R, Labanaris A. Preoperative Staging of Pelvic Lymph Nodes in Prostate Cancer Patients via Endorectal Magnetic Resonance Imaging. *Anticancer Res*. 2018; 38(3): p. 1763-1765.
20. KleinJan G, van den Berg N, de Jong J, Wit E, Thygesen H, Vegt E, et al. Multimodal hybrid imaging agents for sentinel node mapping as a means to (re)connect nuclear medicine to advances made in robot-assisted surgery. *Eur J Nucl Imaging*. 2016; 43(7): p. 1278-1287.
21. von Eyben F, Kairemo K. Meta-analysis of (11)C-choline and (18)F-choline PET/CT for management of patients with prostate cancer. *Nucl Med Commun*. 2014; 35(3): p. 221-230.

## 10. Referencias

22. Perera M, Papa N, Christidis D, Wetherell D, Hofman M, Murphy D. Sensitivity, specificity, and predictors of positive 68 Ga-Prostate-specific membrane antigen positron emission tomography in advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol.* 2016; 70(6): p. 926-937.
23. Yaxley J, Raveenthiran S, Nouhaud F, Samartunga H, Yaxley A, Coughlin G, et al. Outcomes of Primary Lymph Node Staging of Intermediate and High Risk Prostate Cancer with 68Ga-PSMA Positron Emission Tomography/Computerized Tomography Compared to Histological Correlation of Pelvic Lymph Node Pathology. *J Urol.* 2019; 201(4): p. 815-820.
24. Hofman M, Lawrentschuk N, Francis R, Tang C, Vela I, Thomas P, et al. Prostate-specific membrane antigen PET-CT in patients with high-risk prostate cancer before curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA): a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet.* 2020; 395(10231): p. 1208-1206.
25. de Feria Cardet R, Hofman M, Segard T, Yim J, Williams S, Francis R, et al. Is prostate-specific membrane antigen positron emission tomography/computed tomography imaging cost-effective in prostate cancer: an analysis informed by the proPSMA Trial. *Eur Urol.* 2020 Dec 16:S0302-2838(20)30946-5. *Eur Urol.* 2020; 79(3): p. 413-418.
26. Hinsenveld F, Wit E, van Leeuwen P, Brouwer O, Donswijk M, Tillier C, et al. Prostate-specific membrane antigen PET/CT combined with sentinel node biopsy for primary lymph node staging in prostate cancer. *J Nucl Med.* 2020; 61(4): p. 540-545.

## 10. Referencias

27. Perera M, Papa N, Roberts M, Williams M, Udovicich C, Vela I, et al. Gallium-68 Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography in Advanced Prostate Cancer-Updated Diagnostic Utility, Sensitivity, Specificity, and Distribution of Prostate-specific Membrane Antigen-avid Lesions: A Systematic Review and Meta-. *Eur Urol.* 2020; 77(4): p. 403-417.
28. Robu S, Schottelius M, Eiber M, Maurer T, Gschwend J, Schwaiger M, et al. Preclinical Evaluation and First Patient Application of <sup>99m</sup>Tc-PSMA-I&S for SPECT Imaging and Radioguided Surgery in Prostate Cancer. *J Nucl Med.* 2017; 58(2): p. 235-242.
29. Su H, Zhu Y, Hu S, Liu C, Lin G, Dai B, et al. The Value of <sup>99m</sup>Tc-PSMA SPECT/CT-Guided Surgery for Identifying and Locating Lymph Node Metastasis in Prostate Cancer Patients. *Ann Surg Oncol.* 2019; 26(2): p. 653-659.
30. Touijer K, Fuenzalida R, Rabbani F, Paparel P, Nogueira L, Cronin A, et al. Extending the indications and anatomical limits of pelvic lymph node dissection for prostate cancer: improved staging or increased morbidity. *BJU Int.* 2011; 108(3): p. 372–377.
31. Heidenreich A, Varga Z, von Knobloch R. Extended pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy: high incidence of lymph node metastasis. *J Urol.* 2002; 167(4): p. 1681-1686.
32. Joniau S, van den Bergh L, Lerut E, Deroose C, Haustermans K, Oyen R. Mapping of pelvic lymph node metastases in prostate cancer. *Eur Urol.* 2013; 63(3): p. 450-458.

## 10. Referencias

33. Brenot-Rossi I, Rossi D, Esterni B, Brunelle S, Chuto G, Bastide C. Radioguided sentinel lymph node dissection in patients with localised prostate carcinoma: influence of the dose of radiolabelled colloid to avoid failure of the procedure. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008; 35(1): p. 32-38.
34. Schaeffer E, Srinivas S, Antonarakis E, Amstrong A, Cheng H, D'Amico A. NCCN clinical practice guidelines in oncology: prostate cancer, version 3.2022. *J Nat Compr Cancer Net*. 2022; 20(1).
35. Lowrance W, Breau R, Chou R, Chapin B, Crispino T, Dreicer R, et al. Advanced Prostate Cancer: AUA/ASTRO/SUO Guideline PART I. *J Urol*. 2021; 205(1): p. 14-21.
36. D'Amico A, Whittington R, Malkowicz S, Schultz D, Blank K, Broderick G, 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. 969-974.
37. Cerny J, Farah R, Rian R, Weckstein M. An evaluation of lymphangiography in staging carcinoma of the prostate. *J Urol*. 1975; 113(3): p. 367–370.
38. Netter F. Atlas of human anatomy. (2a ed.): Elsevier Science; 1997.
39. Mattei A, Fuechsel F, Bhatta N, Warncke S, Thalmann G, Krause T, et al. The template of the primary lymphatic landing sites of the prostate should be revisited: results of a multimodality mapping study. *Eur Urol*. 2008; 53(1): p. 118-125.
40. Ganswindt U, Schilling D, Müller A, Bares R, Bartenstein P, Belka C. Distribution of prostate sentinel nodes: a SPECT-derived anatomic atlas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011; 79(5): p. 1364-1372.

## 10. Referencias

41. Paño B, Sebastià C, Buñesch L, Mestres J, Salvador R, Macías N, et al. Pathways of lymphatic spread in male urogenital pelvic malignancies. *Radiographics*. 2011; 31(1): p. 135-160.
42. Jeschke S, Lusuardi L, Myatt A, Hruby S, Pirich C, Janetschek G. Visualisation of the lymph node pathway in real time by laparoscopic radioisotope and fluorescence-guided sentinel lymph node dissection in prostate cancer staging. *Urology*. 2012; 80: p. 1080-1087.
43. Gil-Vernet J. Prostate cancer: anatomical and surgical considerations. *BJU Int*. 1996; 78(2): p. 161-168.
44. Miki J, Yanagisawa T, Tsuzuki S, Mori K, Urabe F, Kayano S, et al. Anatomical localization and clinical impact of sentinel lymph nodes based on patterns of pelvic lymphatic drainage in clinically localized prostate cancer. *Prostate*. 2018; 78(6): p. 419.
45. Park J, Charnsangavej C, Yoshimitsu K, Herron D, Robinson T, Wallace S. Pathways of nodal metastasis from pelvic tumors. *Radiographics*. 1994; 14(6): p. 1309-1321.
46. Schoots I, Padhani A. Personalizing prostate cancer diagnosis with multivariate risk prediction tools: how should prostate MRI be incorporated? *World J Urol*. 2020; 38(3): p. 531-545.
47. Briganti A, Karakiewicz P, Chun F, Gallina A, Salonia A, Zanni G, et al. Percentage of positive biopsy cores can improve the ability to predict lymph node invasion in patients undergoing radical prostatectomy and extended pelvic lymph node dissection. *Eur Urol*. 2007; 15(6): p. 1573-1581.

## 10. Referencias

48. Rincón A, Zudaire J, Rioja J, Zudaire B, Barba J, Brugarolas X, et al. Linfadenectomía (ampliada vs. estándar) y cáncer de próstata. *Actas Urol Esp.* 2008; 32(9): p. 879-888.
49. Ruiz-Cerdá J, Lorenzo L, Ramos-Soler D, Marzullo-Zucchet L, Loras A, Boronat F. 3+4 = 6? Implications of the stratification of localised Gleason 7 prostate cancer by number and percentage of positive biopsy cores in selecting patients for active surveillance. *Actas Urol Esp.* 2018; 42(2): p. 103-113.
50. Eifler J, Feng Z, Lin B, Partin M, Humphreys E, Han M. An updated prostate cancer staging nomogram (Partin tables) based on cases from 2006 to 2011. *BJU Int.* 2013; 111(1): p. 22-29.
51. Bivalacqua T, Gorin M, Walsh P. Reply: anatomic extent of pelvic lymph node dissection: impact on long-term cancer-specific outcomes in men with positive lymph nodes at time of radical prostatectomy. *Urology.* 2013; 82(3): p. 658-659.
52. Briganti A, Larcher A, Abdollah F, Capitanio U, Gallina A, Suardi N, et al. Updated nomogram predicting lymph node invasion in patients with prostate cancer undergoing extended pelvic lymph node dissection: the essential importance of percentage of positive cores. *Eur Urol.* 2012; 61(3): p. 480-487.
53. Gandaglia G, Fossati N, Zaffuto E, Bandini M, Dell'Oglio P, Bravi C, et al. Development and Internal Validation of a Novel Model to Identify the Candidates for Extended Pelvic Lymph Node Dissection in Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2017; 72(4): p. 632-640.
54. Gandaglia G, Ploussard G, Valerio M, Mattei A, Fiori C, Fossati N, et al. A Novel Nomogram to Identify Candidates for Extended Pelvic Lymph Node Dissection Among Patients with Clinically Localized Prostate Cancer

## 10. Referencias

- Diagnosed with Magnetic Resonance Imaging-targeted and Systematic Biopsies. *Eur Urol.* 2019; 75(3): p. 506-514.
55. Gandaglia G, Martini A, Ploussard G, Fossati N, Stabile A, De Visschere P, et al. External Validation of the 2019 Briganti Nomogram for the Identification of Prostate Cancer Patients Who Should Be Considered for an Extended Pelvic Lymph Node Dissection. *Eur Urol.* 2020; 78(2): p. 138-142.
56. Milonas D, Venclovas Z, Muilwijk T, Jievaltas M, Joniau S. External validation of Memorial Sloan Kettering Cancer Center nomogram and prediction of optimal candidate for lymph node dissection in clinically localized prostate cancer. *Cent Eur J Urol.* 2020; 73(1): p. 19-25.
57. Cimino S, Reale G, Castelli T, Favilla V, Giardina R, Russo G, et al. Comparison between Briganti, Partin and MSKCC tools in predicting positive lymph nodes in prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Scand J Urol.* 2017; 51(5): p. 345-350.
58. Oderda M, Diamand R, Albisinni S, Callaris G, Carbone A, Falcone M, et al. Indications for and complications of pelvic lymph node dissection in prostate cancer: accuracy of available nomograms for the prediction of lymph node invasion. *BJU Int.* 2020; 127(3): p. 318-325.
59. Bandini M, Marchioni M, Preisser F, Nazzani S, Tian Z, Fossati N, et al. A Head-to-head Comparison of Four Prognostic Models for Prediction of Lymph Node Invasion in African American and Caucasian Individuals. *Eur Urol Focus.* 2019; 5(3): p. 449-456.
60. Walz J, Bladou F, Rousseau B, Laroche J, Salem N, Gravis G, et al Head to head comparison of nomograms predicting probability of lymph node invasion

## 10. Referencias

- of prostate cancer in patients undergoing extended pelvic lymph node dissection. *Urology*. 2012 Mar;79(3):546-51.
61. Winter A, Kneib T, Wasylow C, Reinhardt L, Henke R, Engels S. Updated Nomogram Incorporating Percentage of Positive Cores to Predict Probability of Lymph Node Invasion in Prostate Cancer Patients Undergoing Sentinel Lymph Node Dissection. *J Cancer*. 2017; 8(14): p. 2692–2698.
  62. Kluth L, Abdollah F, Xylinas E, Rieken M, Fajkovic H, Seitz C, et al. Clinical nodal staging scores for prostate cancer: a proposal for preoperative risk assessment. *Br J Cancer*. 2014; 111(2): p. 213-219.
  63. Kane C, Farchshchi-Heydari S, James C, Davis C, Wallace A, Hoh C, et al. Preoperative sentinel lymph node mapping of the prostate using PET/CT fusion imaging and Ga-68-labeled tilmanocept in an animal model. *Clin Exp Metastasis*. 2012; 29(7): p. 673-680.
  64. Lerman H, Metser U, Lievshitz G, Sperber F, Shneebaum S, Even-Sapir E. Lymphoscintigraphic sentinel node identification in patients with breast cancer: the role of SPECT-CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2006; 33(3): p. 329–337.
  65. Yang D, Mahal B, Muralidhar V, Nezoslosky M, Vastola M, Labe S, et al. Risk of upgrading and upstaging among 10 000 patients with Gleason 3+4 favorable intermediate-risk prostate cancer. *Eur Urol Focus*. 2019; 5(1): p. 69-76.
  66. Yang D, Mahal B, Muralidhar V, Vastola M, Boldbaatar N, Labe S, et al. Pathologic Outcomes of Gleason 6 Favorable Intermediate-Risk Prostate Cancer Treated With Radical Prostatectomy: Implications for Active Surveillance. *Clin Genitourin Cancer*. 2018; 16(3): p. 226-234.

## 10. Referencias

67. Carlsson S, Jaderling F, Wallerstedt A, Nyberg T, Stranne J, Thorsteinsdottir T, et al. Oncological and functional outcomes 1 year after radical prostatectomy for very-low-risk prostate cancer: results from the prospective LAPPRO trial. *BJU Int.* 2016; 118(2): p. 205-212.
68. Weckermann D, Goppelt M, Dorn R, Wawroschek F, Harzmann R. Incidence of positive pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer, a prostate-specific antigen (PSA) level of  $>1 < \text{or} = 10$  ng/mL and biopsy Gleason score of  $< \text{or} = 6$ , and their influence on PSA progression-free survival after radical prostatectomy
69. Marra G, Valerio M, Heidegger I, Tsaur I, Mathieu R, Ceci F, et al; EAU-YAU Prostate Cancer Working Party. Management of Patients with Node-positive Prostate Cancer at Radical Prostatectomy and Pelvic Lymph Node Dissection: A Systematic Review. *Eur Urol Oncol.* 2020 Oct;3(5):565-581.
70. Catalona W, Miller D, Kavoussi L. Intermediate-term survival results in clinically understaged prostate cancer patients following radical prostatectomy. *J Urol.* 1988; 140(3): p. 540-543.
71. Bader P, Burkhard F, Markwalder R, Studer U. 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. 849-854.
72. Seiler R, Studer U, Tschan K, Bader P, Burkhard F. Removal of limited nodal disease in patients undergoing radical prostatectomy: long-term results confirm a chance for cure. *J Urol.* 2014; 191(5): p. 1280–1285.

## 10. Referencias

73. Preisser F, Marchioni M, Nazzani S, Bandini M, Tian Z, Pompe R, et al. The impact of lymph node metastases burden at radical prostatectomy. *Eur Urol Focus*. 2019; 5(3): p. 399-406.
74. Abdollah F, Gandaglia G, Suardi N, Capitanio U, Salonia A, Nini A, et al. More extensive pelvic lymph node dissection improves survival in patients with node-positive prostate cancer. *Eur Urol*. 2015; 67(2): p. 212–219.
75. Touijer K, Sjoberg D, Benfante N, Laudone V, Ehdaie B, Eastham J, et al. Limited versus Extended Pelvic Lymph Node Dissection for Prostate Cancer: A Randomized Clinical Trial. *Eur Urol Oncol*. 2021; 4(4): p. 532-539.
76. Grivas N, Wit E, Kuusk T, KleinJan G, Donswijk M, van Leeuwen F, et al. The Impact of Adding Sentinel Node Biopsy to Extended Pelvic Lymph Node Dissection on Biochemical Recurrence in Prostate Cancer Patients Treated with Robot-Assisted Radical Prostatectomy. *J Nucl Med*. 2018; 59(2): p. 204-209.
77. Touijer K, Karnes R, Passoni N, Sjoberg D, Assel M, Fossati N, et al. Survival Outcomes of Men with Lymph Node-positive Prostate Cancer After Radical Prostatectomy: A Comparative Analysis of Different Postoperative Management Strategies. *Eur Urol*. 2018; 73(6): p. 890-896.
78. Da Pozzo L, Cozzarini C, Briganti A, Suardi N, Salonia A, Bertini R, et al. Long-term follow-up of patients with prostate cancer and nodal metastases treated by pelvic lymphadenectomy and radical prostatectomy: the positive impact of adjuvant radiotherapy. *Eur Urol*. 2009; 55(5): p. 1003-1011.
79. Bartholin T. *Historarium anatomicarum rariorum centuria I et II: The Adrianus Vlacq*; 1654.

## 10. Referencias

80. Virchow R. Cellular pathology as based upon physiology and history: Dover Publications; 1971.
81. Gould E, Winship T, Philbin P, Kerr H. Observations on a "sentinel node" in cancer of the parotid. *Cancer*. 1960; 13: p. 77-78.
82. Cabanas R. An Approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer*. 1977; 39(2): p. 456-466.
83. Morton D, Wen D, Wong J, Economou J, Cagle L, Storm F, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg*. 1992; 127(4): p. 392-399.
84. Krag D, Weaver D, Alex J, Fairbank J. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surg Oncol*. 1993; 2(6): p. 335-339.
85. Redston M, Compton C, Midema B, Niedzwiecki D, Dowell J, Jewell S, et al. Analysis of micrometastatic disease in sentinel lymph nodes from resectable colon cancer: results of Cancer and Leukemia Group B Trial 80001. *J Clin Oncol*. 2006; 24(6): p. 878-883.
86. Beri A, Janetschek G. Technology insight: Radioguided sentinel lymph node dissection in the staging of prostate cancer. *Nat Clin Pract Urol*. 2006; 3(11): p. 602-610.
87. Warncke S, Mattei A, Fuechsel F, Z'Brun S, Krause T, Studer U. Detection rate and operating time required for gamma probe-guided sentinel lymph node resection after injection of technetium-99m nanocolloid into the prostate with and without preoperative imaging. *Eur Urol*. 2007; 52(1): p. 126-132.

## 10. Referencias

88. Winter A, Woenkhaus J, Wawroschek F. A novel method for intraoperative sentinel lymph node detection in prostate cancer patients using superparamagnetic iron oxide nanoparticles and a handheld magnetometer: the initial clinical experience. *Ann Surg Oncol*. 2014; 21(13): p. 4390-4396.
89. Wawroschek F, Vogt H, Wengenmair H, Weckermann D, Hamm M, Keil M, et al. Prostate lymphoscintigraphy and radio-guided surgery for sentinel lymph node identification in prostate cancer. Technique and results of the first 350 cases. *Urol Int*. 2003; 70(4): p. 303-310.
90. Vermeeren L, Muller S, Meinhardt W, Valdés R. Optimizing the colloid particle concentration for improved preoperative and intraoperative image-guided detection of sentinel nodes in prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010; 37(7): p. 1328-1334.
91. Wawroschek F, Wagner T, Hamm M, Weckermann D, Vogt H, Märkl B, et al. The influence of serial sections, immunohistochemistry, and extension of pelvic lymph node dissection on the lymph node status in clinically localized prostate cancer. *Eur Urol*. 2003; 43(2): p. 132-136.
92. Weckermann D, Dorn R, Holl G, Wagner T, Harzmann R. Limitations of radioguided surgery in high-risk prostate cancer. *Eur Urol*. 2007; 51(6): p. 1549–1558.
93. Vermeeren L, Valdés R, Meinhardt W, Bex A, van der Poel H, Vogel W, et al. Value of SPECT/CT for detection and anatomic localization of sentinel lymph nodes before laparoscopic sentinel node lymphadenectomy in prostate carcinoma. *J Nucl Med*. 2009; 50(6): p. 865-870.

## 10. Referencias

94. Holl G, Dorn R, Wengenmair H, Weckermann D, Sciuk J. Validation of sentinel lymph node dissection in prostate cancer: experience in more than 2,000 patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009; 36(9): p. 1377-1382.
95. van der Poel H, Buckle T, Brouwer O, Valdés R, Van Leeuwen F. Intraoperative laparoscopic fluorescence guidance to the sentinel lymph node in prostate cancer patients: clinical proof of concept of an integrated functional imaging approach using a multimodal tracer. *Eur Urol*. 2011; 60(4): p. 826-833.
96. van Leeuwen A, Buckle T, Bendle G, Vermeeren L, Valdés R, van de Poel H, et al. Tracer-cocktail injections for combined pre- and intraoperative multimodal imaging of lymph nodes in a spontaneous mouse prostate tumor model. *J Biomed Opt*. 2011; 16(1): p. 016004.
97. Faries M, Bedrosian I, Reynolds C, Nguyen H, Alavi A, Czerniecki B. Active macromolecule uptake by lymph node antigen-presenting cells: a novel mechanism in determining sentinel lymph node status. *Ann Surg Oncol*. 2000; 7(2): p. 98-105.
98. Nguyen D, Huber P, Metzger T, Genitsch V, Schudel H, Thalmann G. A Specific Mapping Study Using Fluorescence Sentinel Lymph Node Detection in Patients with Intermediate- and High-risk Prostate Cancer Undergoing Extended Pelvic Lymph Node Dissection. *Eur Urol*. 2016; 70(5): p. 734-737.
99. Harke N, Godes M, Wagner C, Addali M, Fangmeyer B, Urbanova K, et al. Fluorescence-supported lymphography and extended pelvic lymph node dissection in robot-assisted radical prostatectomy: a prospective, randomized trial. *World J Urol*. 2018; 36(11): p. 1817-1823.

## 10. Referencias

100. Ahmed M, de Rosales R, Douek M. Preclinical studies of the role of iron oxide magnetic nanoparticles for nonpalpable lesion localization in breast cancer. *J Surg Res.* 2013; 185(1): p. 27-35.
101. Winter A, Kowald T, Paulo T, Goos P, Engels S, Gerullis H, et al. Magnetic resonance sentinel lymph node imaging and magnetometer-guided intraoperative detection in prostate cancer using superparamagnetic iron oxide nanoparticles. *International Journal of Nanomedicine.* 2018; 13: p. 6689-6698.
102. Messing E, Manola J, Yao J, Kiernan M, Crawford D, Wilding G, et al. Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy. *Lancet Oncol.* 2006; 7(6): p. 472-479.
103. Biyani C, Pecanka J, Rouprêt M, Jensen J, Mitropoulos D. Intraoperative Adverse Incident Classification (EAUiaC) by the European Association of Urology ad hoc Complications Guidelines Panel. *Eur Urol.* 2020; 77(5): p. 601-610.
104. Clavien P, Strasberg S. Severity grading of surgical complications. *Ann Surg.* 2009; 250(2): p. 197-198.
105. Cacciamani G, Maas M, Nassiri N, Ortega D, Gill K, Dell'Oglio P, et al. Impact of Pelvic Lymph Node Dissection and Its Extent on Perioperative Morbidity in Patients Undergoing Radical Prostatectomy for Prostate Cancer: A Comprehensive Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Oncol.* 2021; 4(2): p. 134–149.

## 10. Referencias

106. Weckermann D, Dorn R, Trefz M, Wagner T, Wawroschek F, Harzmann R. Sentinel lymph node dissection for prostate cancer: experience with more than 1,000 patients. *J Urol*. 2007; 177(3): p. 916–920.
107. Barbosa F, Queiroz M, Nunes R, Viana P, Marin J, Cerri G, et al. Revisiting Prostate Cancer Recurrence with PSMA PET: Atlas of Typical and Atypical Patterns of Spread. *Radiographics*. 2019; 39(1): p. 186–212.
108. Fujimoto N, Shiota M, Tomisaki I, Minato A, Yahara K. Reconsideration on Clinical Benefit of Pelvic Lymph Node Dissection during Radical Prostatectomy for Clinically Localized Prostate Cancer. *Urol Int*. 2019; 103(2): p. 125–136.
109. Wit E, Acar C, Grivas N, Yuan C, Horenblas S, LF, Valdés R, et al. Sentinel Node Procedure in Prostate Cancer: A Systematic Review to Assess Diagnostic Accuracy. *Eur Urol*. 2017; 71(4): p. 596–605.
110. Ahdoot M, Wilbur AR, Reese SE, Lebastchi AH, Mehralivand S, Gomella PT, et al. MRI-Targeted, Systematic, and Combined Biopsy for Prostate Cancer Diagnosis. *N Engl J Med*. 2020 Mar 5;382(10):917-928.
111. van der Poel H, Wit E, Acar C, van den Berg N, van Leeuwen F, Valdés R, et al. Sentinel node biopsy for prostate cancer: report from a consensus panel meeting. *BJU Int*. 2017; 120(2): p. 204–211.
112. Vermeeren L, Valdés R, Meinhardt W, Horenblas S. Intraoperative imaging for sentinel node identification in prostate carcinoma: its use in combination with other techniques. *J Nucl Med*. 2011; 52(5): p. 741–744.

## 10. Referencias

113. Mehralivand S, van der Poel H, Winter A, Choyke P, Pinto P, Turkbey B. Sentinel lymph node imaging in urologic oncology. *Transl Androl Urol.* 2018; 7(5): p. 887–902.
114. Valsecchi M, Silbermins D, de Rosa N, Wong S, Lyman G. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in patients with melanoma: a meta-analysis. *J Clin Oncol.* 2011; 29(11): p. 1479–1487.
115. El Hage Chehade H, Headon H, El Tokhy O, Heeney J, Kasem A, Mokbel K. Is sentinel lymph node biopsy a viable alternative to complete axillary dissection following neoadjuvant chemotherapy in women with node-positive breast cancer at diagnosis? An updated meta-analysis involving 3,398 patients. *Am J Surg.* 2016; 212(5): p. 969–981.
116. Meershoek P, Buckle T, van Oosterom M, KleinJan G, van der Poel H, van Leeuwen F. Can Intraoperative Fluorescence Imaging Identify All Lesions While the Road Map Created by Preoperative Nuclear Imaging Is Masked? *J Nucl Med.* 2020; 61(6): p. 834–841.
117. Urabe F, Kimura S, Yasue K, Yanagisawa T, Tsuzuki S, Kimura T, et al. Performance of Indocyanine Green Fluorescence for Detecting Lymph Node Metastasis in Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Genitourin Cancer.* 2021; 19(5): p. 466.e1–466.e9.
118. Mazzone E, Dell'Oglio P, Grivas N, Wit E, Donswijk M, Briganti A, et al. Diagnostic Value, Oncologic Outcomes, and Safety Profile of Image-Guided Surgery Technologies During Robot-Assisted Lymph Node Dissection with Sentinel Node Biopsy for Prostate Cancer. *J Nucl Med.* 2021; 62(10): p. 1363–1371.

## 10. Referencias

119. Leijte J, van der Ploeg I, Valdés R, Nieweg O, Horenblas S. Visualization of tumor blockage and rerouting of lymphatic drainage in penile cancer patients by use of SPECT/CT. *J Nucl Med.* 2009; 50(3): p. 364–367.
120. Buckle T, Brouwer O, VR, van der Poel H, van Leeuwen F. Relationship between intraprostatic tracer deposits and sentinel lymph node mapping in prostate cancer patients. *J Nucl Med.* 2012; 53(7): p. 1026–1033.
121. Brössner C, Ringhofer H, Hernady T, Kuber W, Madersbacher S, Pycha A. Lymphatic drainage of prostatic transition and peripheral zones visualized on a three-dimensional workstation. *Urology.* 2001; 57(2): p. 389–393.
122. de Korne C, Wit E, de Jong J, Valdés R, Buckle T, van Leeuwen F, et al. Anatomical localization of radiocolloid tracer deposition affects outcome of sentinel node procedures in prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2019; 46(12): p. 2558–2568.
123. Wit E, van Beurden F, Kleinjan G, Grivas N, de Korne C, Buckle T, et al. The impact of drainage pathways on the detection of nodal metastases in prostate cancer: a phase II randomized comparison of intratumoral vs intraprostatic tracer injection for sentinel node detection. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2022; 49(5): p. 1743–1753.
124. Krag D, Weaver D, Ashikaga T, Moffat F, Klimberg V, Shriver C, et al. The sentinel node in breast cancer--a multicenter validation study. *N England J Med.* 1998; 339(14): p. 941–946.
125. Briganti A, Chun F, Salonia A, Zanni G, Scattoni V, Valiquette L, et al. Validation of a nomogram predicting the probability of lymph node invasion

## 10. Referencias

- among patients undergoing radical prostatectomy and an extended pelvic lymphadenectomy. *Eur Urol.* 2006; 49(6): p. 1019–1027.
126. Stone N, Stock R, Unger P. Laparoscopic pelvic lymph node dissection for prostate cancer: comparison of the extended and modified techniques. *J Urol.* 1997; 158(5): p. 1891–1894.
127. Weingärtner K, Ramaswamy A, Bittinger A, Gerharz E, 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): p. 1969–1971.
128. Taylor M, Alemozaffar M, Master V, Sanda M, Filson C. Rise in Node-Positive Prostate Cancer Incidence in Context of Evolving Use and Extent of Pelvic Lymphadenectomy. *Clin Genitourin Cancer.* 2019; 17(3): p. e494–e504.
129. Gandaglia G, Zaffuto E, Fossati N, Bandini M, Suardi N, Mazzone E, et al. Identifying candidates for super-extended staging pelvic lymph node dissection among patients with high-risk prostate cancer. *BJU Int.* 2018; 121(3): p. 421–427.
130. van Huele A, Poelaert F, Fonteyne V, Decaestecker K, Ost P, Lumen N. Pelvic lymph node dissection in prostate cancer staging: evaluation of morbidity and oncological outcomes. *Acta Chir Belg.* 2019; 119(2): p. 103-109.
131. Van Eecke H, Devos G, Vansevenant B, Vander Stichele A, Devlies W, Berghen C, et al Defining the optimal template of salvage lymph node dissection for unilateral pelvic nodal recurrence of prostate cancer following radical prostatectomy. *Int J Urol.* 2023 Jan;30(1):92-99.

## 10. Referencias

132. Winter A, Kneib T, Henke R, Wawroschek F. Sentinel lymph node dissection in more than 1200 prostate cancer cases: rate and prediction of lymph node involvement depending on preoperative tumor characteristics. *Int J Urol*. 2014; 21(1): p. 58-63.
133. McDowell G, Johnson J, Tenney D, Johnson D. Pelvic lymphadenectomy for staging clinically localized prostate cancer. Indications, complications, and results in 217 cases. *Urology*. 1990; 35(6): p. 476-482.
134. Bossi A, Mottet N, Blanchard P. Choline Positron Emission Tomography/Computed Tomography for Selection of Patients for Salvage Strategies After Primary Local Treatment of Prostate Cancer and Rising Prostate-specific Antigen: Ready for Prime Time? *Eur Urol*. 2017 Mar;71(3):349-350.
135. Farolfi A, Gafita A, Calais J, Eiber M, Afshar-Oromieh A, Spohn F, et al. 68Ga-PSMA-11 Positron Emission Tomography Detects Residual Prostate Cancer after Prostatectomy in a Multicenter Retrospective Study. *J Urol*. 2019; 202(6): p. 1174–1181.
136. Boscolo-Berto R, Siracusano S, Porzionato A, Polgaj M, Porcaro A, Stecco C, et al. The underestimated posterior lymphatic drainage of the prostate: An historical overview and preliminary anatomical study on cadaver. *Prostate*. 2020; 80(2): p. 153–161.
137. Jilg C, Rischke H, Reske S, Henne K, Grosu A, Weber W, et al. Salvage lymph node dissection with adjuvant radiotherapy for nodal recurrence of prostate cancer. *J Urol*. 2012; 188(6): p. 2190–2197.

## 10. Referencias

138. Kothari P, Scardino P, Ohori M, Kattan M, Wheeler T. Incidence, location, and significance of periprostatic and periseminal vesicle lymph nodes in prostate cancer. *Am J Surg Pathol.* 2001; 25(11): p. 1429–1432.
139. Weng W, Huang L, Hsu C, Tung M, Yang C, Jin J, et al. Impact of prostatic anterior fat pads with lymph node staging in prostate cancer. *J Cancer.* 2018;(18): p. 3361–3365.
140. Shinde A, Li R, Glaser S, Amini A. Node-positive Nonmetastatic Prostate Cancer: Time to Reconsider Prognostic Staging? *Eur Urol.* 2019; 75(3): p. 355–357.
141. Lattouf J, BA, Jeschke S, Segal W, Leeb K, Janetschek G. laparoscopic extended pelvic lymph node dissection for prostate cancer: description of the surgical technique and initial results. *Eur Urol.* 2007; 52(5): p. 1347–1355.
142. Morizane S, Honda M, Fukasawa S, Komaru A, Inokuchi J, Eto M, et al. Comparison of the diagnostic efficacy and perioperative outcomes of limited versus extended pelvic lymphadenectomy during robot-assisted radical prostatectomy: a multi-institutional retrospective study in Japan. *Int J Clin Oncol.* 2018; 23(3): p. 568–575.
143. Kong J, Lichtbroun B, Sterling J, Wang Y, Wang Q, Singer E, et al. Comparison of perioperative complications for extended vs standard pelvic lymph node dissection in patients undergoing radical prostatectomy for prostate cancer: a meta-analysis. *Am J Clin Exp Urol.* 2022; 10(2): p. 73–81.
144. Morote J, Maldonado X, Morales-Bárrera R. Cáncer de próstata [Prostate cancer]. *Med Clin.* 2016; 146(3): p. 121–127.

## 10. Referencias

145. Briganti A, Blute M, Eastham J, Graefen M, Heidenreich A, Karnes J, et al. Pelvic lymph node dissection in prostate cancer. *Eur Urol.* 2009; 55(6): p. 1251–1265.
146. Patel A. Complications of lymphadenectomy. In Taneja S, Smith R, Ehrlich R. *Complications of urologic surgery- prevention and management.:* Saunders; 2001. p. 370–385.
147. Ploussard G, Briganti A, de la Taille A, Haese A, Heidenreich A, Menon M, et al. Pelvic lymph node dissection during robot-assisted radical prostatectomy: efficacy, limitations, and complications-a systematic review of the literature. *Eur Urol.* 2014; 65(1): p. 7–16.
148. Thomas C, van de Plas J, Tsaor I, Neisius A, Bartsch G, Frees S. Incidence, Risk Factors and Management of Symptomatic Lymphoceles after Radical Retropubic Prostatectomy. *Urol Practice.* 2017; 95(4): p. 400-405.
149. Winter A, Vogt C, Weckermann D, Wawroschek F. Complications of pelvic lymphadenectomy in clinically localised prostate cancer: different techniques in comparison and dependency on the number of removed lymph nodes. *Aktuelle Urol.* 2011; 42(3): p. 179–183.
150. Fallick M, Long J. Laparoscopic marsupialization of lymphocele after laparoscopic lymph node dissection. *J Endourol.* 1996; 10(6): p. 533–534.
151. Grande P, Di Pierro G, Mordasini L, Ferrari M, Würnschimmel C, Danuser H, et al. Prospective Randomized Trial Comparing Titanium Clips to Bipolar Coagulation in Sealing Lymphatic Vessels During Pelvic Lymph Node Dissection at the Time of Robot-assisted Radical Prostatectomy. *Eur Urol.* 2017; 71(2): p. 155–158.

## 10. Referencias

152. Lebeis C, Canes D, Sorcini A, Moinzadeh A. Novel Technique Prevents Lymphoceles After Transperitoneal Robotic-assisted Pelvic Lymph Node Dissection: Peritoneal Flap Interposition. *Urology*. 2015; 85(6): p. 1505-159.
153. Gloger S, Ubrig B, Boy A, Leyh-Bannurah S, Siemer S, Arndt M, et al. Bilateral Peritoneal Flaps Reduce Incidence and Complications of Lymphoceles after Robotic Radical Prostatectomy with Pelvic Lymph Node Dissection-Results of the Prospective Randomized Multicenter Trial ProLy. *J Urol*. 2015; 208(2): p. 333–340.
154. Deutsch S, Hadaschik B, Lebentrau S, Ubrig B, Burger M, May M. Clinical Importance of a Peritoneal Interposition Flap to Prevent Symptomatic Lymphoceles after Robot-Assisted Radical Prostatectomy and Pelvic Lymph Node Dissection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Urol Int*. 2022; 106(1): p. 28–34.
155. El-Bahnasawy M, El-Assmy A, Dawood A, Abobieh E, Dein B, EDA, et al. Effect of the use of internal iliac artery for renal transplantation on penile vascularity and erectile function: a prospective study. *J Urol*. 2004; 72((6 Pt 1)): p. 2335–2339.
156. van Hemelrijck M, Garmo H, Holmberg L, Bill-Axelsson A, Carlsson S, Akre O, et al. Thromboembolic events following surgery for prostate cancer. *Eur Urol*. 2013; 63(2): p. 354–363.
157. Tikkinen K, Agarwal A, Craigie S, Cartwright R, Gould M, Haukka J, et al. Systematic reviews of observational studies of risk of thrombosis and bleeding in urological surgery (ROTBUS): introduction and methodology. *Syst Rev*. 2014; 3: p. 150.

## 10. Referencias

158. Porcaro AB, Sebben M, Tafuri A, de Luyk N, Corsi P, Processali T, et al. Body mass index is an independent predictor of Clavien-Dindo grade 3 complications in patients undergoing robot assisted radical prostatectomy with extensive pelvic lymph node dissection. *J Robot Surg.* 2019 Feb;13(1):83-89.
159. Bianchi LMG, Irmici G, Cè M, D'Ascoli E, Della Pepa G, Di Vita F, et al. Diagnosis and Treatment of Post-Prostatectomy Lymphedema: What's New? *Curr Oncol.* 2023 Apr 25;30(5):4512-4526.
160. Fossati N, Willemse PM, van den Broeck T, van den Bergh R, Yuan C, Briers E, 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.
161. Ramírez-Backhaus M, Mira A, Gómez A, Calatrava A, Casanova J, Solsona E, et al. Indocyanine Green Guided Pelvic Lymph Node Dissection: An Efficient Technique to Classify the Lymph Node Status of Patients with Prostate Cancer Who Underwent Radical Prostatectomy. *J Urol.* 2016; 196(5): p. 1429–1435.
162. Qi F, Wang S, Xu H, Gao Y, Cheng G, Hua L. A comparison of perioperative outcome between robot-assisted and laparoscopic radical prostatectomy: experience of a single institution. *Int Braz J Urol.* 2019; 45(4): p. 695–702.
163. Sirisopana K, Jenjitrant P, Sangkum P, Kijvikai K, Pacharatakul S, Leenanupun C, et al. Perioperative outcomes of robotic-assisted laparoscopic radical prostatectomy, laparoscopic radical prostatectomy and open radical prostatectomy: 10 years of cases at Ramathibodi Hospital. *Transl Androl Urol.* 2019; 8(5): p. 467–475.

## 10. Referencias

164. Lestingi J, Guglielmetti G, Trinh Q, Coelho R, Pontes J, Bastos D, et al. Extended Versus Limited Pelvic Lymph Node Dissection During Radical Prostatectomy for Intermediate- and High-risk Prostate Cancer: Early Oncological Outcomes from a Randomized Phase 3 Trial. *Eur Urol.* 2021; 79(5): p. 595–604.
165. Boronat F, BA, Broseta E, Ruiz-Cerdá J, Vivas-Consuelo D. Application of Lean Healthcare methodology in a urology department of a tertiary hospital as a tool for improving efficiency. *Actas Urol Esp.* 2018; 42(1): p. 42–48.
166. Pozo C, Hernández V, Capitán C, de la Peña E, Fernández-Conejo G, Martínez M, et al. A comprehensive analysis of cost of an active surveillance cohort compared to radical prostatectomy as primary treatment for prostate cancer. *World J Urol.* 2019; 37(7): p. 1297–1303.
167. Hatiboglu G, Teber D, Tichy D, Pahernik S, Hadaschik B, Nyarangi-Dix J, et al. Predictive factors for immediate continence after radical prostatectomy. *World J Urol.* 2016; 34(1): p. 113–120.
168. Martínez-Holguín E, Herranz-Amo F, Lledó-García E, Ruiz-Bel J, Esteban-Labrador L, Subirá-Ríos D, et al. Comparison between laparoscopic and open prostatectomy: Postoperative urinary continence analysis. *Actas Urol Esp.* 2020; 44(8): p. 535-535.
169. Alemozaffar M, Regan M, Cooperberg M, Wei J, Michalski J, Sandler H, et al. Prediction of erectile function following treatment for prostate cancer. *JAMA.* 2011; 306(11): p. 1205–1214.
170. McMasters K, Wong S, Chao C, Woo C, Tuttle T, Noyes R, et al. Defining the optimal surgeon experience for breast cancer sentinel lymph node biopsy: a

## 10. Referencias

- model for implementation of new surgical techniques. *Ann Surg.* 2001; 234(3): p. 292–300.
171. Eden C, Zacharakis E, Bott S. The learning curve for laparoscopic extended pelvic lymphadenectomy for intermediate- and high-risk prostate cancer: implications for compliance with existing guidelines. *BJU Int.* 2013; 112(3): p. 346–354.
172. Pound C, Partin A, Eisenberger M, Chan D, Pearson J, Walsh P. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA.* 1999; 281(17): p. 1591–1597.
173. Ramírez-Backhaus M, Maresma C, Mascarós J, Bertolo R, Hernández J, Gómez A. Frecuencia de PSA indetectable en pacientes con cáncer de próstata N+ baja carga tras prostatectomía radical y linfadenectomía ampliada. *Actas Urol Esp.* 2019; 43(1): p. 480-487.
174. Joslyn S, Konety B. Impact of extent of lymphadenectomy on survival after radical prostatectomy for prostate cancer. *Urology.* 2006; 68(1): p. 121–125.
175. Mazzone E, Preisser F, Nazzani S, Tian Z, Bandini M, Gandaglia G, et al. The Effect of Lymph Node Dissection in Metastatic Prostate Cancer Patients Treated with Radical Prostatectomy: A Contemporary Analysis of Survival and Early Postoperative Outcomes. *Eur Urol Oncol.* 2019; 2(5): p. 541–548.
176. Seyedin S, Mitchell D, Mott S, Russo J, Tracy C, Snow A, et al. Is More Always Better? An Assessment of the Impact of Lymph Node Yield on Outcome for Clinically Localized Prostate Cancer with Low/Intermediate Risk Pathology (pT2-3a/pN0) Managed with Prostatectomy Alone. *Pathol Oncol Res.* 2019; 25(1): p. 209–215.

## 10. Referencias

177. Preisser F, van den Bergh R, Gandaglia G, Ost P, Surcel C, Sooriakumaran P, et al. Effect of Extended Pelvic Lymph Node Dissection on Oncologic Outcomes in Patients with D'Amico Intermediate and High Risk Prostate Cancer Treated with Radical Prostatectomy: A Multi-Institutional Study. *J Urol*. 2020; 203(2): p. 338–343.
178. Skolarikos A. Re: Effects of Extended Pelvic Lymph Node Dissection on Oncologic Outcomes in Patients with D'Amico Intermediate and High Risk Prostate Cancer Treated with Radical Prostatectomy: A Multi-institutional Study. *Eur Urol*. 2020; 77(5): p. 658–659.
179. Hajiran A, Pow-Sang J. Effect of Extended Pelvic Lymph Node Dissection on Oncologic Outcomes in Patients with D'Amico Intermediate and High Risk Prostate Cancer Treated with Radical Prostatectomy: A Multi-Institutional Study. *J Urol*. 2020; 204(1): p. 159.
180. Yang B, Yang G, Yao X, Karim A, Touijer, Daniel D, Sjoberg, Nicole Benfante, et al. Limited Versus Extended Pelvic Lymph Node Dissection for Prostate Cancer: A Randomized Clinical Trial. *Eur Urol Oncol*. In press. <https://doi.org/10.1016/j.euo.2021.03.006>. *Eur Urol Oncol*. 2021; 4(5): p. 852–853.
181. Briganti A, Gandaglia G, Graefen M, Joniau S, Karnes R, Montorsi F. Re: Jean F.P. Lestingi, Giuliano B. Guglielmetti, Quoc-Dien Trinh, et al. Extended Versus Limited Pelvic Lymph Node Dissection During Radical Prostatectomy for Intermediate- and High-risk Prostate Cancer: Early Oncological Outcomes from a Randomized Phase. *Eur Urol*. 2021; 79(5): p. e154–e156.

## 10. Referencias

182. Choo M, Kim M, Ku J, Kwak C, Kim H, Jeong C. Extended versus Standard Pelvic Lymph Node Dissection in Radical Prostatectomy on Oncological and Functional Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Anna Surg Oncol.* 2017; 24(7): p. 2047–2054.
183. Miyake H, Hara I, Kurahashi T, Inoue T, Eto H, Fujisawa M. Quantitative detection of micrometastases in pelvic lymph nodes in patients with clinically localized prostate cancer by real-time reverse transcriptase-PCR. *Clin Cancer Res.* 2007; 13(4): p. 1192–1197.
184. Feinstein A, Sosin D, Wells C. The Will Rogers phenomenon. Stage migration and new diagnostic techniques as a source of misleading statistics for survival in cancer. *N Engl J Med.* 1985; 312(25): p. 1604–1608.
185. Leitlinienprogramm Onkologie. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. [Online].; 2014. Available from: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Prostata\\_3.0/LL\\_Prostata\\_Langversion\\_3.0.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Prostata_3.0/LL_Prostata_Langversion_3.0.pdf).
186. Michaud A, Samain B, Ferrer L, Fleury V, Doré M, Colombié M, et al. Haute Couture or Ready-to-Wear? Tailored Pelvic Radiotherapy for Prostate Cancer Based on Individualized Sentinel Lymph Node Detection. *Cancers.* 2020; 12(4): p. 944.
187. Spiess P, Lee A, Busby J, Jordan J, Hernandez M, Burt K, et al. Surgically managed lymph node-positive prostate cancer: does delaying hormonal therapy worsen the outcome? *BJU Int.* 2007; 99(22): p. 321–325.

## 10. Referencias

188. James N, Spears M, Clarke N, Dearnaley D, Mason M, Parker C, et al. Failure-Free Survival and Radiotherapy in Patients With Newly Diagnosed Nonmetastatic Prostate Cancer: Data From Patients in the Control Arm of the STAMPEDE Trial. *JAMA*. 2016; 2(3): p. 348-357.
189. Bravi C, Fossati N, Gandaglia G, Suardi N, Mazzone E, Robesti D, et al. Long-term Outcomes of Salvage Lymph Node Dissection for Nodal Recurrence of Prostate Cancer After Radical Prostatectomy: Not as Good as Previously Thought. *Eur Urol*. 2020; 78(5): p. 661–669.
190. Ventimiglia E, Seisen T, Abdollah F, Briganti A, Fonteyne V, James N, et al. A Systematic Review of the Role of Definitive Local Treatment in Patients with Clinically Lymph Node-positive Prostate Cancer. *Eur Urol Oncol*. 2019; 2(3): p. 294–301.
191. Guo X, Guo R, Hou H, Wang X, Wang J, Liu M. Positive node burden rather than the number of removed nodes impacts survival in patients with node-positive prostate cancer. *Int J Clin Oncol*. 2020; 25(12): p. 2115–2121.
192. Kim D, Koo K, Abdel A, Kim K, Chung B, Choi Y, et al. Single Positive Lymph Node Prostate Cancer Can Be Treated Surgically without Recurrence. *PloS One*. 2016; 11(3): p. e0152391.
193. Hedgire S, Pargaonkar V, Elmi A, Harisinghani A, Harisinghani M. Pelvic nodal imaging. *Radiol Clin North Am*. 2012; 50(6): p. 1111–1125.
194. Touijer K, Mazzola C, Sjoberg D, Scardino P, Eastham J. Long-term outcomes of patients with lymph node metastasis treated with radical prostatectomy without adjuvant androgen-deprivation therapy. *Eur Urol*. 2014; 65(1): p. 20–25.

## 10. Referencias

195. Morgan T, Lange P, Porter M, Lin D, Ellis W, Gallaher I, et al. Disseminated tumor cells in prostate cancer patients after radical prostatectomy and without evidence of disease predicts biochemical recurrence. *Clin Cancer Res.* 2009; 15(2): p. 677–683.
196. Attard G, Murphy L, Clarke N, Cross W, Jones R, Parker C, et al. Abiraterone acetate and prednisolone with or without enzalutamide for high-risk non-metastatic prostate cancer: a meta-analysis of primary results from two randomised controlled phase 3 trials of the STAMPEDE platform protocol. *Lancet.* 2022; 399(10323): p. 447–460.
197. Krag D, Ashikaga T. The design of trials comparing sentinel-node surgery and axillary resection. *N England J Med.* 2003; 349(6): p. 603-605.
198. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Luini A, Zurrada S, Galimberti V, et al. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med.* 2003; 349(6): p. 546–553.
199. Schwartz G, Giuliano A, Veronesi U, Consensus Conference Committee. Proceedings of the consensus conference on the role of sentinel lymph node biopsy in carcinoma of the breast, April 19-22, 2001, Philadelphia, Pennsylvania. *Cancer.* 2002; 94(10): p. 2542–2551.
200. Balch C, Buzaid A, Soong S, Atkins M, Cascinelli N, Coit D, et al. Final version of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. *J Clin Oncol.* 2001; 19(16): p. 3635–3648.
201. Morton D, Thompson J, Cochran A, Mozzillo N, Nieweg O, Roses D, et al. Final trial report of sentinel-node biopsy versus nodal observation in melanoma. *N Eng J Med.* 2014; 370(7): p. 599–609.

## 10. Referencias

202. Faries M, Thompson J, Cochran A, Andtbacka R, Mozzillo N, Zager J, et al. Completion Dissection or Observation for Sentinel-Node Metastasis in Melanoma. *The New England Journal of Medicine*. 2017; 376(23): p. 2211–2222.
203. Ministerio de la Presidencia. Real Decreto 783/2001, de 6 de julio, por el que se aprueba el Reglamento sobre protección sanitaria contra radiaciones ionizantes. BOE núm. 178, de 26/07/2001. 2001.

## 10. Referencias

## ***11.- ANEXO***

## DICTAMEN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA

Don Serafín Rodríguez Capellán, Secretario del Comité Ético de Investigación Biomédica del Hospital Universitario y Politécnico La Fe,

### CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado en su sesión de fecha **9 de Junio de 2015**, el Proyecto de Tesis titulado **“ESTUDIO PROSPECTIVO PARA LA VALIDACION DEL GANGLIO CENTINELA EN CANCER DE PROSTATA DE RIESGO INTERMEDIO Y ALTO.”**, con nº de registro **2014/0286**.

Que dicho proyecto se ajusta a las normativas éticas sobre investigación biomédica con sujetos humanos y es viable en cuanto al planteamiento científico, objetivos, material y métodos, etc, descritos en la solicitud, así como la Hoja de Información al Paciente y el Consentimiento Informado.

En consecuencia este Comité acuerda emitir **INFORME FAVORABLE** de dicho Proyecto de Tesis que será realizado en el Hospital Universitario y Politécnico La Fe por el/la **Dr. / Dra. JUAN JOSÉ MONSERRAT MONFORT** del servicio de **UROLOGIA** como Investigador Principal.

Miembros del CEIB:

**Presidente:**

Dr. JUAN SALOM SANVALERO (Unidad de Circulación Cerebral Experimental)

**Vicepresidente:**

Dr. JOSE VICENTE CERVERA ZAMORA (Hematología)

**Secretario:**

D. SERAFIN RODRIGUEZ CAPELLAN (Asesor jurídico)

**Miembros:**

Dr. SALVADOR ALIÑO PELLICER (Catedrático Farmacólogo Clínico)

Dra. BELEN BELTRAN NICLOS (Medicina Digestiva)

Dra. INMACULADA CALVO PENADES (Reumatología Pediátrica)

Dr. JOSE VICENTE CASTELL RIPOLL (Director de Investigación)

Dra. REMEDIOS CLEMENTE GARCIA ((Medicina Intensiva) (Miembro CBA))

Dra. MARIA JOSE GOMEZ-LECHON MOLINER (Investigadora del Grupo Acreditado en Hepatología Experimental)

Dr. RAMIRO JOVER ATIENZA (Doctor en biología-Universidad de Valencia- Unidad de Bioquímica y Biología Molecular)

Dr. JAVIER PEMAN GARCIA (Investigador del Grupo Acreditado multidisciplinar para el estudio de la Infección Grave)

Dr. ALFREDO PERALES MARIN (Jefe de Servicio - Obstetricia)

Dr. JOSE LUIS PONCE MARCO (Unidad de Cirugía Endocrino Metabólica)

Dr. JOSE LUIS VICENTE SANCHEZ (Jefe de sección-Unidad de Reanimación)

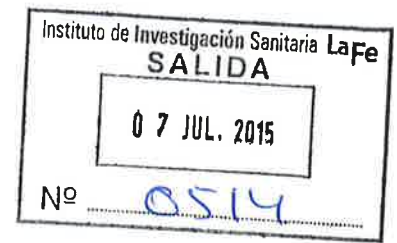
Dra. PILAR SAENZ GONZALEZ (Neonatología)

Dr. MELCHOR HOYOS GARCIA (Gerente del Departamento de salud nº 7-La Fe)  
Dra. BEGOÑA POLO MIQUEL (Gastroenterología Pediátrica)  
Dr. ISIDRO VITORIA MIÑANA (Pediatria)  
Dra. EUGENIA PAREJA IBARS (Unidad de Cirugía y Trasplante Hepático)  
Dr. JAIME SANZ CABALLER (Investigador del Grupo Acreditado en Hematología y Hemoterapia)  
Dra. MARIA LUISA MARTINEZ TRIGUERO (Análisis Clínicos)  
Dra. MARIA TORDERA BAVIERA (Farmacéutica del Hospital)  
Dr. JESUS DELGADO OCHANDO (Diplomado en Enfermería (Miembro Comisión de Investigación))  
Dr. JOSE MULLOR SANJOSE (Investigador del Grupo de Investigación Traslacional en Enfermedades Neurosensoriales)  
Dr. JOSE ANTONIO AZNAR LUCEA (Jefe de Unidad - Hemostasia y Trombosis)  
Dr. ENRIQUE VIOSCA HERRERO (Jefe de Servicio - Medicina Física y Rehabilitación)  
Dr. RAFAEL BOTELLA ESTRADA (Dermatología)

Lo que firmo en Valencia, a 9 de Junio de 2015



Fdo.: Don Serafín Rodríguez Capellán  
Secretario del Comité Ético de Investigación Biomédica



Dr. Juan José Monserrat Monfort  
Servicio de Urología

*Asunto: Autorización Inicio Estudio.*

Valencia, 3 de Julio de 2015

Adjunto le remito copia de los Informes Científico y Ético de Investigación, en el que se acuerda informar **favorablemente** sobre el Proyecto de Investigación titulado "ESTUDIO PROSPECTIVO PARA LA VALIDACION DEL GANGLIO CENTINELA EN CANCER DE PROSTATA DE RIESGO INTERMEDIO Y ALTO)", por usted presentado.

A la vista de los dictámenes emitidos, dicho Proyecto, puede iniciarse y llevarse a cabo.

Atentamente,



José Vicente Castell Ripoll  
Director General

Valencia a 3 de Julio de 2015

D. José Vte. Castell Ripoll, Presidente de la Comisión de Investigación del Hospital Universitario La Fe de Valencia,

**INFORMA:**

Que el Proyecto de Investigación titulado: "ESTUDIO PROSPECTIVO PARA LA VALIDACION DEL GANGLIO CENTINELA EN CANCER DE PROSTATA DE RIESGO INTERMEDIO Y ALTO" que presenta el **Dr. Juan José Monserrat Monfort** del Servicio de Urología del Hospital La Fe de Valencia, contiene elementos objetivos suficientes en cuanto a la Hipótesis, Planteamientos y Plan de Trabajo que, a juicio de esta Comisión, permiten pronunciarse **positivamente** en cuanto a su viabilidad.



José Vicente Castell Ripoll  
Presidente de la Comisión de Investigación

P.O.



