

# METASTIZAÇÃO GANGLIONAR NA PROSTATECTOMIA RADICAL

MÁRIO REIS, FRANCISCO PINA, MACEDO DIAS, MANUEL PEREZ, HENRIQUE BARROS

Serviços de Urologia e Anatomia Patológica, Hospital de S. João. Serviço de Epidemiologia. Faculdade de Medicina do Porto. Porto.  
Department of Mathematical Sciences. New Jersey Institute of Technology, Newark, NJ. USA.

## RESUMO

*Objetivos:* analisar retrospectivamente dados de 19 doentes com doença ganglionar positiva diagnosticada no decurso da prostatectomia radical. Discutir o papel actual da linfadenectomia pélvica ileo-obturadora e avaliar os resultados conseguidos com um protocolo de tratamento.

*Material e Métodos:* entre Janeiro 1993 e Dezembro de 2001 foram operados 450 doentes com carcinoma da próstata clinicamente localizado. Registamos dezanove doentes com doença ganglionar positiva (4,2%). O valor do PSA médio dos 450 doentes foi de 11,8 ng/ml (a variar entre 1,9 – 40 ng/ml). Analisamos as curvas de sobrevida livre de recidiva bioquímica e a sobrevida específica dos doentes pelo método de Kaplan-Meier. O tempo de vigilância média foi de 37,7 meses. Os doentes foram seguidos com PSA total, a recorrência bioquímica foi declarada após duas determinações sucessivas de PSA com valor superior a 0,2 ng/ml e o tempo para a recidiva bioquímica contado entre a data da cirurgia e a distância média entre o último controlo normal e o primeiro controlo elevado.

*Resultados:* a média da idade dos dezanove doentes foi de 66 anos, oscilando entre os 56 e os 74. A curva de sobrevida específica mostrou uma probabilidade de vida de 60,9%, aos cinco anos. A curva de sobrevida livre de recorrência bioquímica mostrou uma probabilidade de 37,5 % de cura bioquímica, aos cinco anos.

*Discussão:* verifica-se na literatura uma diminuição progressiva da incidência de doentes com doença ganglionar após prostatectomia radical. Como consequência discute-se o papel actual da linfadenectomia de rotina, das suas principais vantagens e desvantagens, e respectivas indicações. A ausência de estratégias cientificamente abalizadas tem permitido grande controvérsia no tratamento deste tipo de doentes. Os nossos resultados obtidos com um protocolo que inclui radioterapia adjuvante precoce e hormonoterapia, inicialmente diferida e posteriormente sistemática, mostram uma sobrevida específica similar a outros estudos.

*Conclusões:* a indicação actual da linfadenectomia mantem-se nos doentes tratados por prostatectomia retropúbica. Nos doentes de alta probabilidade de risco de doença extracapsular, tratados por prostatectomia radical perineal ou laparoscópica, a linfadenectomia mantém a sua indicação formal. A monoterapia adjuvante, local ou sistémica, oferece potencial limitado de cura, pois a gravidade da doença exige terapêutica agressiva. A combinação de radioterapia e hormonoterapia adjuvantes precoces parece oferecer os melhores resultados. No entanto são necessários ensaios randomizados, com número de doentes adequado e tempo de vigilância suficientemente longo, para se aprovar a melhor estratégia.

*Palavras-chave:* carcinoma da próstata, linfadenectomia pélvica, metastases ganglionares, sobrevida.

## SUMMARY

## GANGLIONAR METASTIZATION ON RADICAL PROSTATECTOMY

*Objectives:* to analyze retrospectively 19 patients with positive pelvic lymph node disease obtained with a radical prostatectomy. To discuss the actual role of pelvic lymphadenectomy and evaluate the results obtained using one treatment protocol.

*Patients and Methodology:* between January 1993 and December 2001 450 patients underwent radical prostatectomy for localized prostate cancer. Nineteen patients were identified as having positive ganglionic disease (4.2%). The mean PSA value of the 450 patients was 11.8 ng/ml (ranging 1.9 - 40 ng/ml). We analyzed the survival curves using the method of Kaplan-Meier, based on non recurrence of elevated biochemical total PSA values. The mean follow up time was 37.7 months. The recurrence of disease was defined by two consecutive determinations of PSA values greater than 0.2 ng/ml.

*Results:* the mean age of the nineteen patients was 66 years, varying between 56 and 74. The specific survival curve for these patients shows a survival probability of 60.9%, after 5 years. The survival curve of biochemical free recurrence shows a probability of 37.5%, after 5 years.

*Discussion:* a progressive decrease in the incidence of patients with ganglionic disease was observed after radical prostatectomy. It is therefore disputable the role of routine lymphadenectomy, its advantages, disadvantages and indications. The scientific analysis have permitted great controversy regarding treatment. Our results with a treatment protocol which utilizes preventive adjuvant radiotherapy together with hormone treatment, initially differed and actually systematic, shows a survival rate similar to other studies.

*Conclusions:* the actual indication of lymphadenectomy is maintained in radical retropubic prostatectomy and in patients with a risk of extracapsular disease in perineal prostatectomy or laparoscopy prostatectomy. The monotherapy offers a limited potential of cure. An extensive disease needs an aggressive therapy. A combination of adjuvant radiation therapy and simultaneous hormone treatment is indicated until there exists a randomized study, with an adequate follow up time, to determine which treatment strategy is the best.

*Key Words:* prostate carcinoma, pelvic lymph node dissection, ganglionic metastases, survival.

## INTRODUÇÃO

Segundo Grimm et al<sup>1</sup> a metastização ganglionar nos doentes portadores de cancro prostático marca a transição de doença localizada para doença disseminada, podendo ser difícil definir até onde será localizada ou disseminada. Para alguns autores estes doentes são incuráveis pois sempre que haja uma vigilância suficientemente longa irão desenvolver doença sistémica<sup>2</sup>. De qualquer modo a positividade histológica dos gânglios regionais é um sinal de mau prognóstico.

Com o advento da *era PSA* foi possível fazer o rastreio de cancro da próstata. PSA sérico, score de Gleason, exame físico e melhores métodos de estadiamento permitiram diagnóstico de carcinoma prostático em fase mais precoce. Em consequência a incidência de doentes com gânglios

pélvicos positivos (pN+) após prostatectomia radical tem diminuído ao longo dos anos. Enquanto nos anos 70 e primeiros anos da década de 80, se registavam incidências compreendidas entre os 20% e os 40%, na década de 90 passou a registar-se uma incidência inferior a 10%<sup>3-5</sup>. Este facto levou muitos investigadores a questionar a linfadenectomia de rotina antes da prostatectomia. Tradicionalmente a prostatectomia radical retropúbica incluía uma linfadenectomia pélvica prévia sendo o exame histopatológico do tecido retirado o método *gold standard* para o estadiamento ganglionar regional, na medida em que a imagiologia com TAC ou RMN, tem uma fiabilidade limitada<sup>6</sup>.

O interesse fundamental do estadiamento ganglionar reside em evitar cirurgias paliativas e fornecer indicações

prognósticas mais precisas sobre a provável evolução da doença. Porém, actualmente o uso da linfadenectomia de rotina passou a ser assunto controverso por haver factores de prognóstico de invasão ganglionar fiáveis, pela dúvida quanto a eventual capacidade curativa, pela possibilidade de falsos negativos em exame extemporâneo. Questiona-se a extensão da linfadenectomia, o acréscimo de tempo operatório necessário para a sua execução e consequente morbidade.

Na literatura existe pouca informação acerca da doença ganglionar e os tratamentos não são sobreponíveis por falta de estudos comparativos e randomizados. Discute-se a importância do controlo local da doença com a prostatectomia e/ou linfadenectomia, e o eventual efeito da associação da radioterapia adjuvante. Embora a hormonoterapia adjuvante pareça fundamental pela sua acção sistémica, continua controverso o papel da sua administração precoce ou tardia. Isoladamente, a ablação androgénica precoce parece ter pequeno potencial curativo; porém quando se associa a radioterapia obtemos uma melhoria significativa em termos de controlo local da doença e da sobrevida<sup>7</sup>.

Quanto à doença ganglionar, alguns estudos retrospectivos parecem dar vantagem ao tratamento cirúrgico sobre a monoterapia hormonal, no que respeita a necessidade de intervenções secundárias, e em termos de sobrevida livre de recorrência e de sobrevida específica, pelo menos nos casos de doença ganglionar limitada a um nódulo solitário<sup>1</sup>. Na realidade desconhece-se actualmente a melhor estratégia a usar, se a monoterapia com radioterapia, se a terapêutica combinada com hormonoterapia, em administração precoce ou tardia, e durante quanto tempo.

A qualidade de vida é um factor cada vez mais importante que tem de ser confrontado com a morbidade da doença e com a eventual morbidade do próprio tratamento.

O nosso objectivo consistiu na análise retrospectiva de 19 doentes pN+ encontrados no âmbito da prostatectomia radical retropúbica, realizada com intuito curativo de carcinomas da próstata clinicamente localizados.

## MATERIAL E MÉTODOS

Entre Janeiro de 1993 e Dezembro de 2001 realizamos 450 prostatectomias radicais retropúbicas para tratamento de carcinoma prostático clinicamente localizado, e histologicamente comprovado por biopsia com agulha tru-cut.

O estadiamento pré-operatório baseou-se no toque rectal, no valor sérico do PSA total, na ecografia prostática transrectal e no TAC pélvico ou na RMN pélvica, e no

cintilograma ósseo. O valor médio do PSA dos doentes foi de 11,8 ng/ml, variando entre 1,9 ng/ml e 40,0 ng/ml.

As intervenções foram realizadas segundo os princípios enunciados por Walsh<sup>8</sup> e precedidas de linfadenectomia pélvica obturadora, limitada superiormente pela bifurcação dos vasos ilíacos comuns, lateralmente pelo bordo da veia ilíaca externa, medialmente pelo nervo obturador, e inferiormente pelo ligamento de Cooper e vasos circunflexos<sup>9</sup>. Foi feito exame extemporâneo nos casos de doentes de risco elevado de doença ganglionar ou face a material célula-ganglionar suspeito. Caso surgissem gânglios palpáveis e positivos suspenderíamos a intervenção. Se os gânglios são de aparência normal e o doente não apresentasse risco acrescido não exigiríamos exame extemporâneo, pois sabe-se que os gânglios atingidos microscopicamente são geralmente detectados no exame patológico de secções permanentes, e por isso, não interferem na decisão de suspensão do processo cirúrgico.

As peças operatórias foram processadas e analisadas no sentido de avaliar extensão extracapsular da doença, a invasão das vesículas seminais e o estado dos gânglios pélvicos obturadores excisados. O estadiamento patológico foi efectuado de acordo com a classificação TMN da UICC, versão de 1997<sup>10</sup>. Os carcinomas foram histologicamente classificados de acordo com o grau combinado de Gleason. A linfadenectomia revelou doença ganglionar positiva em 19 casos (4,2%).

A recorrência bioquímica da doença foi definida por duas determinações séricas sucessivas de PSA superiores a 0,2 ng/ml.

Inicialmente tratámos os doentes com radioterapia adjuvante precoce e hormonoterapia em caso de recorrência bioquímica. Posteriormente começamos a utilizar tratamento combinado precoce com radioterapia e hormonoterapia. O tempo médio de vigilância destes doentes foi de 37,7 meses. O estudo das curvas de sobrevida foi efectuado pelo método de Kaplan-Meier.

## RESULTADOS

A idade média dos dezanove doentes foi de 66 anos, oscilando entre os 56 e os 74. A distribuição de doentes por graduação histológica mostrou dois doentes com graduação histológica G2-6, e dezassete doentes com G7-10. Em relação ao PSA pré-operatório registamos um doente no grupo de PSA 0-4 ng/ml, quatro doentes no grupo de PSA 4,1-10 ng/ml, doze doentes no grupo de PSA 10,1-20 ng/ml e dois doentes no grupo de PSA superior a 20 ng/ml. O Quadro I mostra a distribuição dos doentes por grupos de PSA e grau histológico. O estudo da distribui-

ção dos doentes por graduação histológica e níveis de PSA, superiores ou inferiores a 10 ng/ml, mostra que não há nenhum doente com graduação G2-6 e PSA inferior a 10 ng/ml.

Quadro I - Distribuição de doentes por grau histológico

Gleason	Doentes	(%)
G2-6	2	(10,5)
G7-10	17	(89,5)

A análise da curva de sobrevida específica (Figura 1) mostra uma probabilidade de vida para 60.9% dos doentes, aos cinco anos. A curva de sobrevida livre de recorrência bioquímica (Figura 2) revela uma probabilidade de cura bioquímica, aos cinco anos, de 37,5% dos doentes.

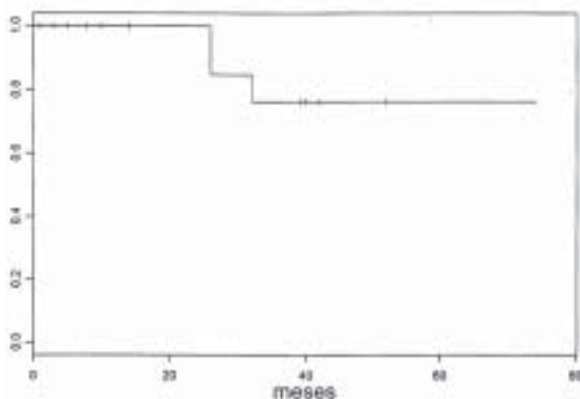


Fig. 1 - Sobrevida Específica de 19 Doentes pN+

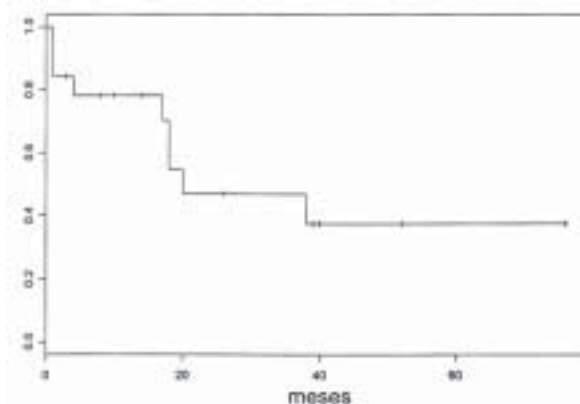


Fig. 2 - Sobrevida Livre de Doenças de 19 Doentes pN+

## DISCUSSÃO

A incidência de 4.2% de doentes com doença ganglionar insuspeita, encontrada em prostatectomias radicais retropúbicas, é um valor próximo dos 5 % actualmente observados em centros referência<sup>5,11</sup>. A causa da progressiva diminuição de frequência de pN+ ao longo dos anos deve-se ao uso generalizado do PSA, que conduziu ao diagnóstico de carcinomas mais precoces, de menor volume e em estádios menos avançados. Actualmente, a maioria dos casos de doença ganglionar positiva descobre-se no exame histológico das secções permanentes dos gânglios retirados na linfadenectomia<sup>12</sup>. Isto significa que actualmente o cirurgião toma conhecimento do comprometimento ganglionar após a prostatectomia e que os doentes são tratados em fase mais precoce. Significa também que os estudos prospectivos antigos não são comparáveis aos actuais. Outro factor que decididamente contribuiu para a diminuição da incidência de doença ganglionar positiva foi, sem dúvida, um critério mais preciso de selecção dos candidatos baseado em tabelas de previsão da extensão da doença, nomeadamente as tabelas de Partin<sup>13</sup> e outros modelos<sup>14-16</sup>. De acordo com as tabelas de Partin, um doente com estádio clínico T2a, um PSA sérico de 6 ng/ml, e um grau de Gleason de 7, tem uma probabilidade de envolvimento ganglionar de cerca de 4%<sup>16</sup>. Similarmente, um doente com estádio clínico T2b, um PSA de 12 ng/ml e um grau de Gleason de 8, apresenta uma probabilidade de positividade gânglionar de 29%<sup>16</sup>. Nos nossos casos, encontramos dois doentes com graduação histológica G 2-6, mas o PSA era, respectivamente, de 12 ng/ml e 17 ng/ml.; os doentes com PSA inferior a 10 ng/ml tinham todos graduação histológica superior a G 6

Quadro II - Distribuição de doentes por grau histológico de Gleason e grupos de PSA sérico

PSA ng/ml	Gleason 2-6 n (%)	Gleason n (%)	G7-10 n (%)
0 - 4		1	(5,3)
4,1 - 10		4	(21,19)
10,1 - 20	2 (10,5)	10	(52,6)
>20		2	(10,5)

Outra questão que se coloca, após a diminuição de frequência e a demonstrada fiabilidade da previsão do estado ganglionar pelas tabelas de probabilidade correntemente utilizadas, diz respeito ao eventual benefício da linfadenectomia obturadora de rotina. Fergany et al<sup>17</sup> verificaram que a omissão da linfadenectomia em doentes de

bom prognóstico não piora a taxa de recorrência bioquímica. A linfadenectomia de rotina pode então ser dispensada em muitos casos, não apenas porque desnecessária, mas também porque aumenta um pouco o tempo de intervenção, o custo<sup>14-17</sup>, e a probabilidade de complicações, que é habitualmente calculada em cerca de 4,1%<sup>17,18</sup>. Contudo, a omissão da linfadenectomia tem algumas implicações que convém recordar, nomeadamente quando surge uma recorrência bioquímica por disseminação metastática. Neste caso, por falta de informação, a situação pode ser erradamente interpretada como falência do tratamento local impedindo clara avaliação da evolução da doença. O exacto conhecimento do estado patológico dos gânglios pélvicos tem também importância em estudos clínicos e na investigação, presente ou futura.

Muito recentemente foi defendido que a incidência da positividade ganglionar depende da extensão da linfadenectomia. Burkhard et al<sup>19</sup>, utilizando de rotina uma linfadenectomia mais alargada, compreendendo o tecido limitado pela veia íliaca externa, fossa obturadora, e ao longo da artéria íliaca interna, encontrou uma percentagem de doentes positivos de 24%. Este facto justifica uma escolha criteriosa dos candidatos a prostatectomia radical com recurso a tabelas de probabilidade de extensão extracapsular da doença tumoral. O grupo de Burkhard<sup>19</sup> concluiu que a linfadenectomia só deverá ser dispensada em doentes com PSA inferior a 10 ng/ml e com uma graduação histológica equivalente a G 2-4. Apesar de tudo, achamos que vale a pena executar a linfadenectomia de rotina nos casos de prostatectomia retropúbica, porque, quer a taxa de morbilidade, quer o aumento do tempo de cirurgia foram, na nossa série, desprezíveis. Por outro lado permite ter um estadiamento global mais correcto para definição de prioridades de adjuvância.

A positividade dum exame extemporâneo obriga a que a maior parte dos urologistas sejam relutantes em prosseguir a prostatectomia radical por existir a convicção, mais ou menos generalizada, de que a doença ganglionar positiva progredir inexoravelmente para a disseminação sistémica<sup>2</sup>. Segundo alguns<sup>12</sup>, estes doentes quando não tratados, apresentam uma taxa de progressão clínica superior a 70%, algures entre os 12 e 24 meses. A disseminação sistémica seria responsável pelo habitual insucesso da monoterapia, com cirurgia ou radioterapia, em comparação com as modalidades de tratamento local em associação com hormonoterapia<sup>20</sup>. Contudo a progressão local pode preceder a progressão sistémica<sup>7</sup> permitindo excepções ao fracasso sistemático da terapêutica local. Por outro lado a recorrência local pode servir como fonte de eventual desenvolvimento de clones androgénio-independen-

tes<sup>12</sup> e deve, só por isso, ser evitada.

A decisão de prosseguir ou terminar a prostatectomia, em caso de positividade ganglionar, deve basear-se na idade dos doentes, comorbidade, desejo do próprio doente e características tumorais (estádio, PSA, extensão da invasão ganglionar). Habitualmente decidimos prosseguir em caso de doentes jovens, com bom prognóstico (PSA e graduação de Gleason), invasão mínima (invasão microscópica de nódulo solitário) e sem comorbidade aparente.

No que respeita a tratamento nem todos aceitam que o controlo local tenha impacto favorável na evolução e tipo de recorrência dos doentes tratados com hormonoterapia, embora alguns autores tenham sublinhado o efeito benéfico da prostatectomia radical<sup>1,5,15,19,22</sup>. Em favor do benefício do controlo local da doença pela cirurgia salientamos os trabalhos que demonstram que a prostatectomia e a linfadenectomia podem prolongar o tempo para a recorrência e a sobrevida específica<sup>1,21</sup>. Por outro lado vários ensaios randomizados de fase II sugerem uma evolução mais favorável dos doentes tratados com terapêutica combinada utilizando hormonoterapia com cirurgia ou radioterapia<sup>20</sup>. Porém, ensaios randomizados de fase III não foram suficientemente claros para suportar a utilização de rotina do tratamento combinado<sup>20</sup>. Mesmo os mais entusiastas defensores da hormonoterapia precoce, como Seay et al<sup>12</sup>, apenas observaram benefício na taxa de sobrevida, aos 15 anos, nos doentes portadores de tumores diplóides. Também interessa salientar a diminuição da qualidade de vida proporcionada pela hormonoterapia precoce nomeadamente disfunção sexual, fadiga física e intelectual, perda de energia, rubor facial e osteoporose<sup>1</sup>. Se estes efeitos colaterais tiverem como contrapartida apenas uma melhoria da progressão mas sem alteração da taxa de sobrevida específica, o benefício da hormonoterapia deve ser equilibrado contra a eventual afectação da qualidade de vida. Por isso, as vantagens e inconvenientes, tanto da doença em si, como do tratamento cirúrgico e do tratamento adjuvante, devem ser devidamente avaliadas. No entanto, com prostatectomia radical e hormonoterapia, conseguiram-se sobrevidas específicas de 79% aos dez anos, e de 60% aos 15 anos<sup>12</sup>. Com radioterapia e hormonoterapia combinadas observou-se uma sobrevida livre de recorrência bioquímica de 47% aos oito anos<sup>20</sup>.

Recentemente foi sugerido que a hormonoterapia precoce parece ser mais eficaz do que a hormonoterapia diferida em doentes com controlo local por radioterapia, embora esteja pouco documentado o efeito benéfico, precoce ou tardio, da hormonoterapia isolada<sup>1,20</sup>. Grimm et al<sup>1</sup> sugerem que a evolução de doentes pN+ tratados com prostatectomia radical e hormonoterapia adjuvante pre-



coce é melhor do que a de doentes submetidos somente a tratamento hormonal, com sobrevidas específicas, de 90% e 53% respectivamente, aos cinco anos. Estes factos justificam plenamente a nossa actuação desde sempre optando por uma terapêutica agressiva combinada.

Os nossos resultados sobre a probabilidade de sobrevida específica, de 60,9% aos cinco anos foram inferiores aos apresentados por Grimm et al, mas similares aos da maioria dos autores<sup>7,12,22</sup>. No que respeita à sobrevida livre de recorrência bioquímica, os nossos resultados, aos cinco anos, de 37,5%, são inferiores aos registados por alguns autores<sup>1,23,24</sup>, ao que não deve ser estranho a não utilização sistemática precoce da hormonoterapia. Várias razões podem ser responsáveis por resultados diferentes, nomeadamente a existência de tumores de volume e estádios desiguais, de diversa graduação histológica ou diferente ploidia. Outro factor impeditivo de comparação de resultados consiste na própria evolução da radioterapia, que, de inicialmente convencional, evoluiu para 3-D conformacional, e depois para a de intensidade modulada, técnicas que permitiram, para as séries estudadas, aumentar as doses, e consequentemente a eficácia, sem correspondente aumento de morbilidade<sup>25</sup>. Na nossa série, os doentes foram inicialmente tratados com radioterapia convencional em doses totais de 48 GY, e mais recentemente com doses totais de 68 GY, tendo alguns casos sido já tratados com radioterapia 3-D conformacional.

## CONCLUSÕES

A incidência de doentes com doença ganglionar positiva diagnosticados após prostatectomia radical diminuiu com o decorrer dos anos para valores próximos dos 5%.

A decisão de executar a linfadenectomia de rotina deve ser balanceada entre as vantagens e as desvantagens. Em nossa opinião a linfadenectomia pélvica deve ser feita de rotina na prostatectomia retropúbica, pois o aumento de tempo cirúrgico e o risco de eventuais complicações são reduzidos. Nos casos de prostatectomia radical perineal ou laparoscópica a linfadenectomia tem indicação nos doentes de risco de doença ganglionar. Este risco deve ser calculado por intermédio da conjugação de diversos factores de prognóstico pré-operatórios, nomeadamente o estágio clínico, o PSA total basal e o grau de Gleason combinado da biópsia prostática.

Na ausência de estudos randomizados, com número suficiente de doentes e tempo de vigilância suficiente, não há suporte científico para uma estratégia adequada de tratamento dos doentes pN+. No entanto a monoterapia radical parece ter pequeno potencial curativo. Trabalhos recentes sugerem que com cirurgia e radio-

terapia no controlo local do tumor, e tratamento hormonal precoce se obtêm os melhores resultados. Assim, e face à gravidade da doença, sugerimos uma terapêutica adjuvante precoce e agressiva com radioterapia e hormonoterapia para estes casos.

## BIBLIOGRAFIA

1. GRIMM M-O, KAMPHAUSEN S, HUGENSCHMIDT H, STEPHAN-ODENTHAL: Clinical outcome of patients with lymph node positive prostate cancer after radical prostatectomy versus antigen deprivation. *Eur Urol* 2002, 41: 628-634
2. AUS G, ABOUT CC, PACIK D: Treatment: Radical Prostatectomy. *Guidelines on Prostate Cancer, EAU 2001*
3. FROHMULLER HGW, THEISS M, MANSEK A, WIRTH MP: Survival and quality of life of patients with stage D1 (T1-3 pN1-2M0) prostate cancer. *Eur Urol* 1995; 27:202-206;
4. CARTER HB, PARTIN AW: Diagnosis and staging of prostate cancer. *Campbell's Urology*. 7<sup>th</sup> ed.. Ed. Patrick Walsh, Alan B. Retik, E. Darracot Vaughan, WB Saunders Company, 1998: 2519-2537
5. GHAVAMIAN R, BERGSTRALLH EJ, BLUTE ML, SLEZAK J, ZINCKE H: Radical retropubic prostatectomy plus orchiectomy versus orchiectomy alone for pTxN+ prostate cancer: a matched comparison. *J Urol*: 1999; 161:1223-1228
6. WILKINSON BA, HAMDY FC. State of Art staging in prostate cancer. *BJU International* 2001, 87:423-430
7. ZAGARS GK, POLLACK A, ESCHENBACH AC: Addition of radiation therapy to androgen ablation improves outcome for subclinically node-positive cancer. *Urology* 2001; 58:233-239
8. WALSH PC: Anatomic radical retropubic prostatectomy; in Patrick C. Walsh *Campbell's Urology*. 7<sup>th</sup> ed.. Ed. Patrick Walsh, Alan B. Retik, E. Darracot Vaughan, WB Saunders Company, 1998: 2565-2588
9. MELCHIOR S, LANGE PH: Pelvic lymph node dissection: Open procedure, in *Surgery of the prostate*. Ed. Resnick MI, Thompson IM, Churchill Livingstone Inc. 1998:41-50
10. AUS G, ABBOU CC, PACIK D, SCHMID H-P, POPPEL H, ZATTONI F: *Guidelines on Prostate Cancer, EAU 2001*:1-62
11. SEAY TM, BLUTE MC, ZINCKE H: Radical prostatectomy and early adjuvant hormonal therapy for pTx N+ adenocarcinoma of the prostate. *Urology* 1997; 50 (6):833-7
12. SEAY TM, BLUTE ML, ZINCKE H: Long-term outcome in patients with pTxN+ adenocarcinoma of prostate treated with radical prostatectomy and early androgen ablation. *J Urol*: 1998; 159:357-364
13. PARTIN AW, MANGOLD LA, LAMM DM, WALSH PC, EPSTEIN JI, PEARSON JD: Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin tables) for the new millennium. *Urology* 2001; 58:834-848
14. BLUESTEIN DL, BOSTWICK DG, BERGSTRALH EJ, OESTERLING JE. Eliminating the need for bilateral pelvic lymphadenectomy in select patients with prostate cancer. *J. Urol*. 1994, 151:1315-1320;
15. NARAYAN P, FOURNIER G, GAJENDRAN V, LEIDICH R, LO R, WOLF J, JACOB G, NICOLAISEN G, PALMER K, FREIHA F: Utility of preoperative serum prostate specific antigen concentration and biopsy Gleason score in predicting risk of pelvic lymph node metastases in prostate cancer. *Urology* 1994; 44:519-524

16. MENG MV, CARROL PR: When is pelvic lymph node dissection necessary before radical prostatectomy? A decision analysis. *J Urol*, 2000; 164:1235-1240
17. FERGANI AMR, KUPELIAN PA, LEVIN HS, ZIPPE CD, REDDY C, KLEIN EA: No differences in biochemical failure rates with or without pelvic lymph node dissection during radical prostatectomy in low-risk patients. *Urology* 2000; 56:92-95
18. CAMPBELL SC, KLEIN EA, LEVIN HS, et al: OPen pelvic lymph node dissection for prostate cancer: a reassessment. *Urology* 1995; 46:352-355
19. BURKHARD F, SCHNEIDER E, BADER P, STUDER UE, OCHSNER C, MARKWALDER R: Criteria determining the need for lymph node dissection in patients with extended lymphadenectomy. *J Urol*, 2002; 167:225, Supp 2002; 167 (suppl): 225
20. M. GOSPODAROWICZ, BOLLA M, SILVERI FD, GIBBONS R, MENDOZA A, PREZIOSO D, SCHULZE H, SOLOWAY M, SOLSONA E, POPPEL HV, PORTER A, MCANINCH: Management strategies for patients with locally advanced prostate cancer. *Prostate Cancer*. Ed. G. Murphy, S Koury, A. Partin, L. Denis. 2<sup>nd</sup> International Consultation on Prostate Cancer, 1999
21. CADEDDU JA, PARTIN AW, EPSTEIN JI, WALSH PC: Stage D1 (T1-3, N1-3, M0) prostate cancer: a case-controlled comparison of conservative treatment versus radical prostatectomy. *Urology* 1997; 50:251-255
22. GRANDFORS T, MODIG H, DAMBER J-E, TOMIC R: Combined orchiectomy and external radiotherapy versus radiotherapy alone for nonmetastatic prostate cancer with or without pelvic lymph node involvement: a prospective randomized study. *J Urol* 1998; 159:2030-2034
23. LAWTON CA, WINTER K, BYHARD R et al: Androgen suppression plus radiation versus radiation alone for patients with D1 (pN+) adenocarcinoma of the prostate (results based on a national prospective randomized trial, RTOG 85-31). Radiation Therapy Oncology Group. *Int. J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 38:931-939
24. WHITTINGTON R, MALKOWICZ SB, MACHTAY M et al: The use of combined radiation therapy and hormonal therapy in the management of lymph node-positive prostate cancer. *Int. J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 39:673-680
25. ZELESFSKY MJ, FUKS ZVI, HUNT M, LEE HJ et al: High dose radiation delivered by intensity modulated conformal radiotherapy improves the outcome of localized prostate cancer. *J Urol* 2001; 166:876-881