

Prostat kanserinde lenfadenektomi

Lymphadenectomy in prostate cancer

Dr. Murat Koşan

Başkent Üniversitesi, Üroloji Anabilim Dalı, Konya Araştırma ve Uygulama Merkezi, Konya

ÖZET

Derlemenin amacı; Lokalize prostat kanserinin cerrahi tedavisinde standart tedavi radikal prostatektomidir. Bu prosedüre pelvik bölgeye çeşitli genişliklerde lenf nodu diseksiyonu eklenmektedir. Bu derlemede, özellikle son zamanlarda gündemde olan ve sınırları netleşmeye başlayan genişletilmiş yöntem başta olmak pelvik lenf nodu diseksiyonu (PLND) ile ilgili güncel bilgilerin gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

Yeni bulgular; Düşük risk grubunda bulunan hastalara genişletilmiş PLND önerilmemektedir. Ancak, orta ve yüksek risk grubuna giren hastalar için genişletilmiş PLND, hem evrelemenin doğru yapılabilmesini sağlaması hem de mikro metastazların da tedavi edilebilmesinin mümkün olması nedeniyle önerilmektedir. PLND'nun genişletilmesinin bu faydalarının yanı sıra bulgular komplikasyon oranlarındaki değişikliklerin kabul edilebilir olduğunu göstermektedir. Klinik evreleme sürecinde kullanılabilecek olan çoğu pahalı yöntemler ise eklenecek lenf nodu diseksiyonunun faydalarını hala sağlayamamaktadır.

Sonuç; Lokalize prostat kanserinin tedavisinde PLND'nun sınırlarının netleşmesi için prospektif ve randomize çalışmalara ihtiyaç olmakla beraber, sağladığı faydalar nedeniyle genişletilmiş bir lenf nodu diseksiyonu orta ve yüksek riskli hastalarda önemli onkolojik katkılar sağlamaktadır.

Anahtar kelimeler; prostat kanseri, radikal prostatektomi, pelvik lenf nodu diseksiyonu

İletişim (✉): muratkosan@yahoo.com

Lokalize prostat kanserinin (PCA) tedavisinde altın standart tedavi radikal prostatektomidir. Bu hastalarda çeşitli genişliklerde pelvik lenf nodu diseksiyonu (PLND) da önerilmekte olup, yıllar içinde bu konuda görüşler ve bulgular değişiklik göstermektedir. Hangi hastaya ve ne genişlikte bir PLND yapılması gerektiği üzerine tartışmalar bulunmakta ve çalışmalar yayınlanmaktadır. Özellikle genişletilmiş PLND son yıllarda üzerinde durulan en önemli konu olmuş, hem genişliği hem de hangi olgulara uygulanması gerektiği araştırılmıştır. Uzun yıllardır bilindiği gibi PLND, hastalığın daha doğru evrelendirilmesini sağlamakta ve prognozuna olumlu etkiler yapmaktadır (1). Bu düşük riskli grupta daha net olarak ortaya konmuştur. Orta ve yüksek risk grubunda ise genişletilmiş PLND (GPLND) gündeme gelmiştir. Bu grupta daha sık lenf nodu pozitifliği ve mikrometastazlar görülmektedir. Bu grup cerrahi sonrasında çeşitli adjuvan tedaviler de olacaktır. 2013 yılında yayınlanan Avrupa Üroloji Derneği klavuzunda GPLND için öneriler daha net olarak ortaya konmuş ve nomogramlar ışığında değerlendirilmiştir (2,3). Çeşitli

ABSTRACT

Aim: Radical prostatectomy is the standard treatment in localized prostate cancer. The limited or extended lymph node dissection in pelvic region is additionally applied to this procedure. We aimed to review the publications about the recently popularized extended pelvic lymph node dissection (PLND).

New Findings: The extended PLND is not suggested in patients with low risk prostate cancer. On the other hand, extended PLND is suggested to make a good staging and treat the micrometastasis in patients with intermediate and high risk prostate cancer. The complication rates of PLND are acceptable in comparison with the benefits. The benefits of other expansive methods for clinical staging are still lower than PLND.

Conclusion: However, prospective and randomized clinical trials are needed to investigate the efficiency of PLND in localized prostate cancer, PLND has important role with good oncological results in patients with intermediate and high risk prostate cancer.

Key words: Pelvic lymph node dissection; Prostate cancer; Radical prostatectomy.

meta-analizlerde de lenf nodu diseksiyonunun açık, laparoskopik veya robot yardımcı yöntemlerle benzer derecede güvenli ve etkin olarak yapılabileceğini ortaya koymaktadır (4,5).

Bu derlemede, prostat kanseri tedavisinde uygulanan PLND'na ait bilgilerin gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

“PLND, hastalığın daha doğru evrelendirilmesini sağlamakta ve prognozuna olumlu etkiler yapmaktadır (1). Bu düşük riskli grupta daha net olarak ortaya konmuştur. Orta ve yüksek risk grubunda ise genişletilmiş PLND (GPLND) gündeme gelmiştir.”

“PLND, özellikle yüksek riskli grupta genişletilmiş olarak uygulandığında, doğru bir evrelemenin yapılabilmesi ve tedaviye olan katkısı nedeniyle en geçerli değerlendirme yöntemi olarak görünmektedir.”

Klinik evreleme sırasında lenf nodu tutulumunun değerlendirilmesi

Klinik evrelemede, birçok hastanın primer tedavisinin seçilmesi, hastanın bilgilendirilmesi için prognozun öngörülebilmesi açısından önemli bilgiler vermektedir. PCA'nın lokalize evresinde standart tedavi olan radikal prostatektomi uygulanırken PLND'nun sınırlarının belirlenmesi için de bu değerlendirme yol göstermektedir. Cerrahi sırasında uygulanan donuk-kesi çalışmalarının eklenmesi yakın bir geçmişe kadar bir çok cerrah için yol gösterici olmuştur. Bazı cerrahlar da lenf nodu pozitif olan hastalarda prostatektomiye devam etmeme eğiliminde olmuştur. Son dönemde edinilen bilgiler ve PLND sınırlarının genişletilmesi, adjuvan tedavilerde, özellikle radyoterapi ve hormonal tedavilerde alınan yol sayesinde, bu uygulamadan vazgeçilmeye başlanmıştır. Lenf nodu pozitif hastalarda adjuvan androjen baskılama tedavilerinin faydası ortaya konmuştur (6).

Klinik evrelemede lenf nodu tutulumunun değerlendirilmesi için bir çok radyolojik ve moleküler yöntem denenmiştir. Bilgisayarlı tomografi ve magnetik rezonans görüntüleme yöntemleri, düşük duyarlılığı (%0-30) nedeniyle bu amaçla önerilmemektedir (7). Yüksek çözünürlükte magnetik rezonans görüntüleme, nano-partiküller kullanılarak lenf nodu tutulumunu ortaya koyabilmekte, ancak PLND yapılarak tespit edilebilecek olan mikro-metastazların da atlanmasına sebep olabileceği görüşü savunulmaktadır (8). Bu mikro-metastazların çıkartılmış olmasının hastanın prognozuna çok önemli düzeyde olumlu katkı sağlayacağı da açıktır. Ayrıca, Pozitron Emisyon Tomografi-CT (PET-CT) yönteminin de düşük bir sensitivitede olduğu bildirilmektedir (9). Monoklonal antibody radio immunoscintigrafi ve Prosta Scint Scan (İndium In 111 capromab peptide) diğer çalışılan yöntemlerden ikisidir. Her iki yöntemin

de limitli bir doğruluk ve düşük bir öngörü değerine sahip olduğu gösterilmiştir. Prosta Scint Scan için sensitivite %17 olarak bildirilmektedir (10). Reverse - Transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) yöntemiyle dolaşımdaki kanser hücrelerinin tespiti mümkün olmuştur. Ancak, yeterli bilgi elde edilememiş ve lenf nodu pozitifliğini ortaya koyamaması nedeniyle tartışmalı olmaya devam etmektedir. Sentinal lenf nodu kavramı bir çok farklı kanser için kullanılmakta ve lenf nodu diseksiyonu sınırlarının belirlenmesinde çeşitli faydaları üzerinde durulmaktadır. Ancak bu konu da netleşmemiş ve tartışmalı olmaya devam etmektedir. Bu yolla yapılmış bir yetersiz PLND ile bazı pozitif lenf nodlarının kaçırılabilceği gösterilmiştir (11). SPECT (Single photon emisyon bilgisayarlı tomografi) ve CT-scan (intraprostatik Teknisyum 99-m nanokolloid enjeksiyonu) yardımıyla, PLND alanının dışında kalan bölgenin %30-40 arasında değerlendirilmesinin sağlanabileceği bildirilmiştir (12). Bu yöntemler yaygın olarak kullanılabilir görülmemektedir. Pahalı ve kullanıcı bağımlı yöntemler olup, önemli bir grup hastanın lenf nodu tutulumunun atlanabileceği de göz önünde bulundurulursa kullanımları sınırlı kalmıştır. Bu yöntemlerin birçoğu yüksek doğrulukla ve güvenilirlikle lenf nodu tutulumunun değerlendirilmesini sağlayamamaktadır. PLND, özellikle yüksek riskli grupta genişletilmiş olarak uygulandığında, doğru bir evrelemenin yapılabilmesi ve tedaviye olan katkısı nedeniyle en geçerli değerlendirme yöntemi olarak görünmektedir.

Lenf nodu diseksiyonunun sınırları

Sınırlı PLND, yaygın olarak kullanıldığı şekliyle eksternal iliak venden, obturator sinire kadar, obturator fossada uygulanmaktadır. Ancak, internal iliak damarlara kadar uzanan alanda da anlamlı oranlarda lenf nodu tutulumu olduğu bildirilmektedir. Bu alanda, hastaların %19'unda pozitif lenf nodu bulunmuştur (11). Başka bir çalışmada, Heidenreich ve ark. da sınırlı PLND alanının dışında %42'ye varan oranlarda lenf nodu tutulumu olduğunu göstermişlerdir (13). Bu bilgiler ışığında risk grupları belirlendikten sonra hastalara, özellikle yüksek risk grubu söz konusu olduğunda, GPLND uygulanması önerilir. Bu hastalarda sınırlı PLND'na, internal iliak arterin medial ve lateralindeki lenf nodlarının da çıkarılmasıyla gerçekleştirilecek olan GPLND uygulanması sözkonusu olacaktır. Burada, hipogastrik alan, yani pelvik yan duvar laterali, mesane duvarının mediali, pelvik döşemenin posterioru, Cooper's ligamanının distali

“Lenf nodu pozitifliğinin, sistemik hastalığa ilerlenmesi ve tedavinin yetersizliği ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Düşük risk grubunda, PLND'nun gerekli olmayacağı düşünülmektedir. Bu grupta lenf nodu tutulumu %5-9 olarak bildirilmektedir”

ve internal iliak arterin proksimaline kadar uzanan alanda yapılacak olan lenf nodu diseksiyonu eklenmektedir (1).

Bazı haritalama yöntemleri, common iliak lenf nodlarının da çıkarılmasının gerektiğini desteklemektedir (14). Çıkarılan lenf nodu sayısının progresyon zamanıyla ilişkili olduğu gösterilmiş olup, diseksiyon materyalinin 20 adet lenf nodu içermesi gerektiği belirtilmektedir (15). Bu işlemlerin önemli yönlerinden biri de patolojik değerlendirme sürecidir. Her spesmenin ayrı kaplarda gönderilmesi, benzer her durumda olduğu gibi, önemli bir husustur.

PLND ve risk grupları

Avrupa Üroloji Derneği klavuzlarında lokalize PCA'nın risk gruplarına göre tedavi şeması ve lenf nodu diseksiyonuna ait öneriler değerlendirildiğinde;

- Düşük risk grubu; cT1-T2a, Gleason skoru 2-6 ve PSA değeri <10 ng/mL,
- Orta risk grubu; cT2b-T2c, Gleason skoru= 7 ve PSA değeri 10-20 ng/mL,
- Yüksek risk grubu; cT3a, Gleason skoru 8-10 ve PSA değeri >20 ng/mL
- Çok yüksek risk grubu; cT3b-T4 No ve herhangi bir T evresinde N1 olarak tanımlanmıştır (2).

Lenf nodu pozitifliğinin, sistemik hastalığa ilerlenmesi ve tedavinin yetersizliği ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Düşük risk grubunda, PLND'nun gerekli olmayacağı düşünülmektedir. Bu grupta lenf nodu tutulumu %5-9 olarak bildirilmektedir (16,1). GPLND yapılmış hastalarda lenf nodu tutulumuna ait bilgiler çeşitlidir. Schumacher ve ark. GPLND yapılmış hastalarda PSA<10 ng/mL iken, Gleason skoru≥7 olduğunda lenf nodu pozitifliğini %25, Gleason skoru≤6 olduğunda ise %3 olarak bildirmişlerdir (17).

“Orta ve yüksek risk grubunda ise GPLND önerilmektedir. Pozitif lenf nodu oranı bu grupta %15-40 arasında değişmektedir.”

Bhatta- Dhar ve ark ise PSA<10 ng/mL ve biyopsideki Gleason skoru≤6 olduğunda lenf nodu tutulumunu sınırlı PLND yapılan hastalarda %1’in altında bulmuşlardır (18). Bu bilgiler ışığında bir çok araştırmacı tarafından PLND’nun, düşük riskli hastalarda yapılabileceği bildirilmesine rağmen, bazı çalışmalarda cerrahi öncesinde %30-40 gibi yüksek bir oranda düşük evreleme yapılabileceği bilgisi de tartışmaları ve farklı uygulamaları beraberinde getirmektedir (18,19). Birçok ürolog tarafından radikal prostatektomi prosedürüne PLND eklenmektedir.

GPLND, düşük risk grubundaki hastalar için önerilmemiştir (2). Bu grupta lenf nodu tutulumunun düşük yüzdelerde olduğu vurgulanmıştır. Orta ve yüksek risk grubunda ise GPLND önerilmektedir. Pozitif lenf nodu oranı bu grupta %15-40 arasında değişmektedir. Sınırlı PLND ise yüksek risk grubunda, yarıya yakın bir pozitif lenf nodunun kaçırılabilmesi ihtimali olduğundan önerilmemektedir (2).

“GPLND uygulanan hastalarda cerrahi prosedürün bir miktar uzaması ve lenfatik sistemi ilgilendiren komplikasyonların ortaya çıkması beklenebilir. Aynı şekilde cerrahi süresine de olası olumsuz etkileri gözlenebilmektedir. GPLND yapılan hastalarda sınırlı PLND uygulanan hastalarla karşılaştırıldığında yaklaşık üç kat fazla komplikasyon oranı bildirilmiştir”

Genişletilmiş PLND’nun tedavideki rolü

GPLND’nun küratif bir rolünün olabileceği, en azından prognoza belirgin bir katkı sağlayabileceği düşünülmektedir (20, 21). Bader ve ark. 92 hastalık bir çalışmalarında, çıkarılan pozitif lenf nodu sayısının progresyon zamanıyla ilişkisini ortaya koymuşlardır (22). Başka bir çalışmada, 1 veya 2 lenf nodu tutulumu olan hastalarda rekürrens olmadan yaşam oranı, 10 yıl için, %70-73, 5 veya daha fazla nodal tutulum olanlarda ise bu oran %49 olarak bildirilmiştir (23). GPLND’nun, mikrometastazların tedavisinde etkili olabileceği düşünülmektedir. Toplum temelli bir çalışmada 10 yıllık bir takip süresinde, en az 4 lenf nodu veya 10’dan fazla negatif lenf nodunun çıkarılmasıyla, hastaların kanser spesifik ölüm oranları düşük bulunmuştur (24). Çok yeni yayınlanan bir meta-analizde 8914 hastanın bilgilerinin değerlendirildiği 18 çalışma gözden geçirilmiştir. GPLND’na ait önemli bilgilere ulaşılan bu çalışmada biyokimyasal rekürrens oranlarında ve hastaların hastanede kalış sürelerinde fark bulunmamıştır. Çıkarılan pozitif lenf nodlarının sayısının arttığı vurgulandığı bu çalışma, komplikasyon oranlarında kayda değer bir değişim olmadığı belirtilmektedir. kan kaybının ve operasyon süresinin bir miktar arttığı da yine tespit edilen verilerdir. Bu prosedürde cerrahın tecrübe ve eğitim süresinin de bulgularda belirleyici faktörler olabileceği de haklı olarak vurgulanmaktadır (25).

Birçok eski ve yeni çalışma bu bulguları destekler niteliktedir. GPLND’nun bazı komplikasyonlarına rağmen özellikle, yüksek risk grubunda önerilmesi gerektiğinin, prospektif, geniş, randomize çalışmalarla da desteklenmesi beklenebilir.

Laparoskopik ve robot yardımcı GPLND

Bu konuda ilk geniş seri Yuh ve ark. tarafından yayınlanmıştır. Bu grup da orta ve yüksek risk grubunda robot yardımcı GPLND uygulamıştır. Aratırmacılar prosedürün etkili ve güvenli bir şekilde uygulanabileceğini belirtmişlerdir. Bu çalışma da diğerleri gibi GPLND ile daha çok sayıda lenf nodu çıkarılabildiğini ve evrelemede doğruluk avantajı sunduğunu desteklemiştir (26). PLND, daha önce de belirtildiği gibi, her üç yöntemle de yani, açık, laparoskopik ve robotik prosedürlerde güvenli ve etkili olarak

kullanılabilmektedir (4,5). Robotik lenf nodu diseksiyonu başta olmak üzere, daha yeni ve giderek yaygınlaşan bu yöntemlerin güvenilirliği için kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

GPLND’nun komplikasyonları

GPLND uygulanan hastalarda cerrahi prosedürün bir miktar uzaması ve lenfatik sistemi ilgilendiren komplikasyonların ortaya çıkması beklenebilir. Aynı şekilde cerrahi süresine de olası olumsuz etkileri gözlenebilmektedir. GPLND yapılan hastalarda sınırlı PLND uygulanan hastalarla karşılaştırıldığında yaklaşık üç kat fazla komplikasyon oranı bildirilmiştir (27). Lenfosel, lenfödem, derin ven trombozu ve pulmoner emboli bu komplikasyonların başlıcalarıdır. Elbette bunların neden olduğu maliyet artışları, uzun hastane kalış süreleri de beklenen sonuçlar arasında sayılabilir.

Komplikasyon oranları değişimle birlikte, sınırlı PLND için %2-10, GPLND için geniş bir aralıkta, %19,8-75 arasında bildirilmektedir (11, 28). Lenfosel bu komplikasyonlar arasında en sık görülenlerdendir ve bazı önlemler alınarak azaltılmasına çalışılmaktadır. Bu önlemler arasında, eksternal ve lateral tüm lenfatiklerin kontrol edilmeye çalışılması, lenfatik dalların bağlanması, klip kullanımına tercih edilmesi, iki adet drenin operasyon lojuna bırakılması sayılabilmektedir (29).

Sonuç

Lokalize prostat kanserinin cerrahi tedavisinde PLND, standart tedavi olan radikal prostatektomiye eklenmektedir. Düşük risk grubundaki hastalar için GPLND önerilmemektedir. Ancak, orta ve yüksek risk grubunda hem evrelemenin daha doğru yapılabilmesi, prognozun kestirilebilmesi hem de tedavide üstlendiği önemli rol nedeniyle GPLND önerilmektedir. Toplam sağ kalıma faydası ortaya net olarak konulamamış olsa da, hastalık spesifik sağ kalıma, progresyonsuz sağ kalıma ve biyokimyasal rekürrens zamanına olabilecek olumlu etkileri üzerine bilgiler çoğalmaktadır. GPLND ile artan komplikasyon oranları kabul edilebilir düzeydedir.

Lokalize prostat kanserinin cerrahi tedavisinde hala tartışmalı yönleri bulunan PLND için önerilerin netleşmesi için geniş, prospektif ve karşılaştırmalı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Kaynaklar

1. Burkhard FC, Studer UE. Regional lymph node staging in prostate cancer: Prognostic and therapeutic implications. *Sur Oncol* 2009;18(3):213-8.
2. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J et al. Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology 2013;1-154.
3. Giovacchini G, Picchio M, Parra RG, et al. Prostate-specific antigen velocity versus prostatespecific antigen doubling time for prediction of 11C choline PET/CT in prostate cancer patients with biochemical failure after radical prostatectomy. *Clin Nucl Med* 2012;37(4):325-31.
4. Eden CG, 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):346-54.
5. Liedberg F, Kjölhede H, Sundqvist P. Laparoscopic extended pelvic lymphadenectomy for staging can be performed with limited morbidity and short hospital stay in patients with prostate cancer. *Scand J Urol Nephrol* 2012;46(5):332-6.
6. Messing E, Manola J, Sarosdy M et al. Immediate hormonal therapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy in men with node positive prostate cancer. *N Engl J Med* 1999;341(24):1781-8.
7. Borley N, Fabrin K, Sriprasad S et al. Laparoscopic pelvic lymph node dissection allows significantly more accurate staging in "high-risk" prostate cancer compared to MRI or CT. *Scand J Urol Nephrol* 2003;37(5):382-6.
8. Harisinghani MG, Barentsz J, Hahn PF et al. Noninvasive detection of clinically occult lymph-node metastases in prostate cancer. *N Engl J Med* 2003;348(25):2491-9.
9. Pagliara T, Nguyen A, Konety B. Contemporary lymphadenectomy templates: kidney, prostate and bladder cancer. *Curr Opin Urol* 2014;24(2):148-54.
10. Ponsky LE, Cherullo EE, Starkey R et al. Evaluation of preoperative ProstaScint scans in the prediction of nodal disease. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2002;5(2):132-5.
11. Bader P, Burkhard FC, Markwalder R, Studer UE. Is a limited lymph node dissection an adequate staging procedure for prostate cancer? *J Urol* 2002;168(2):514-8. discussion 518.
12. Mattei A, Fuechsel FG, Dhar NB, 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):118-25.
13. 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(3):1681-6.
14. Boorjian SA, Thompson RH, Siddiqui S, et al. Long-term outcome after radical prostatectomy for patients with lymph node positive prostate cancer in the prostate specific antigen era. *J Urol* 2007;178 (3 Part 1):864-70; discussion 870-1.
15. Spiess PE, Lee AK, Busby JE, et al. Surgically managed lymph node-positive prostate cancer: does delaying hormonal therapy worsen the outcome? *BJU Int* 2007;99(2):321-5.
16. Rinnab L, Mottaghy FM, Simon J, et al. [11C]Choline PET/CT for targeted salvage lymph node dissection in patients with biochemical recurrence after primary curative therapy for prostate cancer. Preliminary results of a prospective study. *Urol Int* 2008;81(2):191-7.
17. Schumacher MC, Burkhard FC, Thalmann GN, et al. Is pelvic lymph node dissection necessary in patients with a serum PSA <10 ng/ml undergoing radical prostatectomy for prostate cancer? *Eur Urol* 2006;50(2):272-9.
18. Bhatta-Dhar N, Reuther AM, Zippe C, Klein EA. No difference in six-year biochemical failure rates with or without pelvic lymph node dissection during radical prostatectomy in lowrisk patients with localized prostate cancer. *Urology* 2004;63(3):528-31.
19. Grossfeld GD, Chang JJ, Broering JM, et al. Under staging and under grading in a contemporary series of patients undergoing radical prostatectomy: results from the Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavor database. *J Urol* 2001;165(3):851-6.
20. Wong YN, Freedland S, Egleston B, et al. Role of androgen deprivation therapy for node-positive prostate cancer. *J Clin Oncol* 2009;27(1):100-5.
21. Siddiqui SA, Boorjian SA, Inman B, et al. Timing of androgen deprivation therapy and its impact on survival after radical prostatectomy: a matched cohort study. *J Urol* 2008;179(5):1830-7; discussion 1837.
22. Makarov DV, Humphreys EB, Mangold LA, et al. The natural history of men treated with deferred androgen deprivation therapy in whom metastatic prostate cancer developed following radical prostatectomy. *J Urol* 2008;179(1):156-61; discussion 161-2.
23. Bochner BH, Herr HW, Reuter VE. Impact of separate versus en bloc pelvic lymph node dissection on the number of lymph nodes retrieved in cystectomy specimens. *J Urol* 2001;166(6):2295-6.
24. Wirth M, Tyrrell C, Wallace M, et al. Bicalutamide (Casodex) 150 mg as immediate therapy in patients with localized or locally advanced prostate cancer significantly reduces the risk of disease progression. *Urology* 2001;58(2):146-51.
25. Gao L, Yang L, Lv X, Bu S et al. A systematic review and metaanalysis of comparative studies on the efficacy of extended pelvic lymph node dissection in patients with clinically localized prostatic carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2014;140(2):243-56.
26. Yuh BE, Ruel NH, Mejia R, et al. Standardized comparison of robot-assisted limited and extended pelvic lymphadenectomy for prostate cancer. *BJU Int* 2013;112(1):81-8.
27. Wirth M. Delaying/reducing the risk of clinical tumour progression after primary curative procedures. *Eur Urol* 2001;40(Suppl 2):17-23.
28. Wawroschek F, Vogt H, Weckermann D, et al. Radioisotope guided pelvic lymph node dissection for prostate cancer. *J Urol* 2001;166(5):1715-9.
29. Kropfl D, Krause R, Hartung R, et al. Subcutaneous heparin injection in the upper arm as a method of avoiding lymphoceles after lymphadenectomies in the lower part of the body. *Urol Int* 1987;42(6):416-23.