

VALIDACIÓN EXTERNA DEL NOMOGRAMA DE BRIGANTI EN PACIENTES CON CÁNCER DE PRÓSTATA LOCALIZADO SOMETIDOS A PROSTATECTOMÍA RADICAL Y LINFADENECTOMÍA PÉLVICA AMPLIADA EN UN CENTRO DE ONCOLOGIA EN COLOMBIA.

Autores: Soto Petro, José Rafael (1); Ochoa Rodríguez, Claudia Lucia (2); Cabrales Hessen, Manuel Enrique (3), Saldarriaga Botero, Juan Pablo (3); González Montoya, José Vicente (4); García García, Héctor Iván (5); Lopera Carvajal, Jhenifer Catalina (6).

- (1) Médico, Residente de Urología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín-Colombia.
- (2) Médica, Especialista en Urología Oncológica, Instituto de Cancerología las Américas, Medellín-Colombia.
- (3) Médico, Especialista en Urología, Docente de la Facultad de Medicina -Universidad de Antioquia, Medellín-Colombia.
- (4) Médico, Especialista en Urología, Instituto de Cancerología las Américas, Medellín-Colombia.
- (5) Médico, director, Centro de Investigaciones Instituto de Cancerología las Américas; Coordinador Grupo Académico de Epidemiología Clínica, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín-Colombia.
- (6) Analista en sistemas de información en salud, Centro de Investigaciones Instituto de Cancerología las Américas, Medellín-Colombia.

RESUMEN

OBJETIVO: Medir la precisión del nomograma de Briganti en su versión 2012 (v.2012) para evaluar la probabilidad de invasión de ganglios linfáticos (LNI) por cáncer, cuando se aplica a una cohorte de pacientes colombianos sometidos a prostatectomía radical (PR) y linfadenectomía pélvica ampliada (LPa).

MÉTODOS: Se evaluaron los datos clínico-patológicos de 430 pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado manejados con PR y LPa entre el 2006-2020. Solo pacientes con un mínimo de 10 ganglios resecaados en la LPDNa fueron incluidos en el proceso de validación del nomograma v.2012, $n=271$ pacientes. Las variables descriptivas incluyeron el antígeno específico de la próstata (PSA), el estadio clínico (cT), el patrón de Gleason de la biopsia y el porcentaje de cores positivos. Usamos el área bajo la curva (AUC) del análisis de las características del receptor para cuantificar la precisión del modelo y predecir el riesgo de LNI.

RESULTADOS: La mediana de edad fue 62 años (IQR 56-67), la mediana de PSA 8.37 (IQR 6.04-11.80), los estadios clínicos se distribuyeron como cT1c 128 (47,2%), cT2 127 (46.8%) y cT3 16 (5.90%), con una mediana de porcentaje de cores positivos 3,21 en la biopsia de próstata (IQR 1-13) y la mediana de ganglios linfáticos fue de 20.2 (IQR 10-54);

el compromiso ganglionar se presentó en 20 pacientes (7.38%). La Capacidad de predicción del nomograma de Briganti v.2012 fue del 58 %

CONCLUSION: Realizamos el primer estudio de validación del nomograma de Briganti en paciente llevados a PR y LPa con población colombiana, encontrando menor capacidad de discriminación para la identificación de compromiso ganglionar por cáncer, cuando se compara con población europea donde fue creado y validado.

Palabras clave: *prostatectomía radical, Linfadenectomía pélvica ampliada, nomogramas, Invasión linfovascular, cáncer de próstata, validación externa.*

ABSTRACT

OBJECTIVE: To measure the precision of the Briganti nomogram in its 2012 version (v.2012) to assess the probability of lymph node invasion (LNI) due to cancer, when applied to a cohort of Colombian patients undergoing radical prostatectomy (RP) and extended pelvic lymphadenectomy (LPa).

METHODS: Clinicopathological data of 430 patients with clinically localized prostate cancer managed with PR and LPDNa between 2006-2020 were evaluated. Only patients with a minimum of 10 lymph nodes resected in the LPDNa were included in the validation process of the 2012 nomogram *n = 271 patients*. Descriptive variables included prostate specific antigen (PSA), clinical stage (cT), Gleason pattern of the biopsy, and percentage of positive cores. We used the area under the curve (AUC) from the analysis of the receiver operator characteristics to quantify the precision of the model and predict the risk of lymphovascular invasion.

RESULTS: The median age was 62 years (IQR 56-67), the median PSA 8.37 (IQR 6.04-11.80), the clinical stages were distributed as cT1c 128 (47.2%), cT2 127 (46.8%) and cT3 16 (5.90%), with a median percentage of 3.21 positive cores in the prostate biopsy (IQR 1-13) and a median of 20.2 lymph nodes (IQR 10-54); lymph node involvement occurred in 20 patients (7.38%). The prediction capacity of the Briganti v.2012 nomogram was 58%.

CONCLUSION: We report the first validation study of the Briganti nomogram in patients taken to RP and LPDNa with a Colombian population, finding less discrimination capacity for the identification of lymph node involvement due to cancer, when compared to the European population where it was created and validated.

Key words: *radical prostatectomy, extended lymph node dissection, nomogram, lymph node invasion, prostate cancer, external validation.*

INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata en Colombia se ubica como la primera neoplasia maligna en el sexo masculino y la segunda causa de mortalidad después del cáncer gástrico (1). En el 2018 Globocan Colombia reportó 12.712 casos correspondientes al 26.6 % del total de casos

de cáncer en la población masculina (2). Dicha patología muestra una mayor incidencia en hombres mayores de 60 años, llegando a tener un riesgo de 4,3% antes de los 75 años (1).

La prostatectomía radical (PR) al igual que la radioterapia (RT) son los tratamientos de elección en paciente con cáncer de próstata siendo la cura su objetivo en la enfermedad órgano confinada (3)(4)(5).

Los ganglios linfáticos suelen ser el primer sitio de diseminación metastásica del cáncer de próstata, por lo cual se debe determinar el riesgo de compromiso ganglionar para definir la realización de LPa cuando se realiza PR (6)(7). La LPa sigue siendo la manera más precisa para determinar la invasión a ganglios Linfáticos (LNI) debido a que las imágenes convencionales tienen baja precisión; la Tomografía de abdomen con 42 % y 89 % y la Resonancia Magnética Nuclear de abdomen con 39 % y 82 % de sensibilidad y especificidad respectivamente (8). Además el uso de las imágenes de nueva generación como la Tomografía por Emisión de Positrones (PET-CT) aún no ha sido aprobado por las diferentes guías de práctica clínica en la evaluación del compromiso ganglionar preoperatoriamente (9) (10).

La realización de LPa es considerada un procedimiento quirúrgico seguro y bien tolerado; sin embargo, de ser necesaria su realización, el tiempo quirúrgico es mayor y pueden ocurrir complicaciones que pueden variar considerablemente. En la literatura el porcentaje de complicaciones oscila entre un 4.1% y 19.8 % siendo el linfocèle la principal de todas con un 5 a 10 %, el Linfedema 4 %, procesos tromboembólicos del 0,2 % a 7.8 %, lesiones del nervio obturador 0 - 5,1%, las lesiones del uréter y trauma vascular se presentan en menos del 1% de los casos (11)(13)(14). Sin embargo, es de anotar que el rendimiento de la Linfadenectomía pélvica y sus complicaciones dependerán de la extensión de la disección. En consecuencia, la morbilidad que adiciona la LPa motivó a la creación de herramientas de predicción (formulas, nomogramas, calculadoras web) que permitan predecir la probabilidad de compromiso ganglionar previo a la PR.

Entre ellos se destacan los nomogramas de Briganti v.2006, v.2012, v.2017 y v.2019, las tablas de Partin con su última actualización en el 2016 y el modelo propuesto por el Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) entre otros (14)(15)(16)(17)(18)(19).

Resaltamos que el nomograma de Briganti es el único que se basa en linfadenectomía pélvica con técnica ampliada diferente al resto que se fundamenta en la técnica de linfadenectomía limitada.

Nuestro objetivo es evaluar la exactitud y capacidad de discriminación del nomograma de Briganti v.2012 para predecir el compromiso ganglionar en pacientes colombianos a quienes se le realiza PR y LPa en un centro de referencia para tratamiento del cáncer en Medellín-Colombia debido a que sus características predictivas pueden variar entre poblaciones (20)(21). A su vez, caracterizar los factores de mayor peso estadístico para invasión ganglionar (LNI) y compararlo con los reportes existentes en la literatura.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de cohorte retrospectiva que incluyó pacientes tratados con PR más LPa vía abierta en el Instituto de Cancerología Las Américas de Medellín-Colombia, durante el periodo de Enero/2006 a Diciembre/2020. Se recolectaron 430 pacientes de la base de

datos institucional. El protocolo de investigación fue aprobado por el Comité de Ética institucional.

Los pacientes contaban con evaluación preoperatoria e información acerca de niveles de PSA; biopsia de próstata y tacto rectal. Los datos fueron obtenidos de historias clínicas y de las bases de datos de registro electrónico del servicio de epidemiología del Instituto de Cancerología las Américas.

El estadio clínico (cT) se asignó utilizando el sistema de clasificación TNM del *American Joint Commission on Cancer* (AJCC) en su octava edición (22). El PSA se midió en suero. Las biopsias fueron realizadas en instituciones externas y no fueron revisadas por patólogos de la institución previo a la realización de la PR y LPa.

La extensión de la LPa, incluyó la disección bilateral de todo el tejido ganglionar desde el margen inferior medial de la vena ílica externa hasta la arteria hipogástrica, incluido el tejido de la fosa del nervio obturador, desde la bifurcación de los vasos ilíacos comunes proximalmente, el ligamento de Cooper distalmente (incluido el ganglio de Cloquet), como límite lateral el nervio genitofemoral y límite medial la pared vesical. Solo se incluyeron pacientes con un mínimo de 10 ganglios resecados por considerarse una linfadenectomía óptima (23).

Se excluyeron 159 pacientes: 9 clasificados con estadio cTx, 3 por valores de PSA mayor o igual a 50 ng/ml y 147 por datos incompletos en reporte de biopsia que no permitieron el cálculo del porcentaje de cilindros positivos y pacientes con menos de 10 ganglios reportados en la LPa. Adicionalmente, ningún paciente recibió terapia hormonal neoadyuvante y no se incluyeron pacientes con cánceres de próstata cT1a y cT1b. Obteniendo 271 pacientes para el análisis final.

Utilizamos estadística descriptiva centrada en frecuencias para variables categóricas. Se informaron medianas y rangos para las variables codificadas continuamente. Se ajustaron modelos de regresión logística univariable (UVA) y multivariable (MVA) que predicen la presencia de LNI en LPa. Las covariables consistieron en PSA preoperatorio (codificado como variable continua), estadio clínico y grado de Gleason de biopsia primaria y secundaria (categorizado como ≤ 3 vs ≥ 4) porcentaje de cilindros positivos (definido como el número de cilindros positivos sobre el número total de cilindros tomados). En cada modelo se estimó el OR y se calcularon las áreas bajo la curva ROC para cuantificar la precisión predictiva del modelo usado para el Nomograma.

Se calcularon la sensibilidad, especificidad, y las razones de verosimilitud positiva y negativa, para luego calcular el área bajo la curva ROC con su respectivo Intervalo de confianza. El área bajo la curva (AUC) se utilizó para cuantificar la precisión predictiva de la herramienta.

Todos los análisis estadísticos se realizaron utilizando el paquete estadístico R (R Foundation for Statistical Computing, Viena, Austria). Todas las pruebas fueron de dos caras, con un nivel de significancia establecido en $p \leq 0.05$.

Resultados:

Un total de 430 pacientes fueron llevados a PR y LPa en el Instituto de Cancerología Las Américas entre los años 2006 y 2020; solos aquellos que tenían mínimo 10 ganglios en el reporte patológico de la LPa fueron incluidos y analizados. La **Tabla 1** resume las características demográficas de 271 pacientes, los datos se tabulan según el compromiso ganglionar negativo ó positivo por cáncer de próstata.

La mediana de edad fue 62 años (IQR 56- 67), la mediana de PSA 8.37 (IQR 6.04-11.80), la distribución por estadios clínicos cT1c 128 pacientes (47.2%), cT2 127 pacientes (46.8%) y cT3 16 (5.90%); El nomograma de Briganti v.2012 separó los pacientes por Gleason primario como menor o igual a 3 que en nuestro estudio representó la mayoría de los pacientes con 238 registros (87.8%) y Gleason primario mayor o igual a 4 con 33 registros y un porcentaje de (12.1%), igualmente ocurrió con el Gleason secundario con 231 pacientes (85.2%) de Gleason menor o igual a 3 y 40 pacientes Gleason mayor o igual a 4 (14.7%), el porcentaje de cilindros positivos tuvo una mediana de 3.21 cilindros (IQR 1-13) y la mediana de cilindros totales fue de 12 (IQR 3-24). El número medio de ganglios obtenidos y examinados fue 20.2 (IQR 10-54) y se encontró LNI en 20 pacientes (7.38%). Hubo diferencias significativas entre los niveles de PSA ($p=0.220$), Gleason primario ($p=0.963$), Gleason secundario ($p=0.719$) y porcentaje de cilindros positivos ($p=0.502$), mas no en el estadio clínico (cT) ($p=0.018$) y la edad ($p=0.075$) entre los subgrupos de compromiso ganglionar negativos vs compromiso ganglionar positivo.

Los resultados del análisis univariado (UVA) y multivariado (MVA) muestran la asociación entre los diferentes predictores de LNI y están representados en la **tabla 2**. En el UVA, el estadio clínico cT3 con un OR 5.762 y $p=0.0119$ fue el predictor más preciso y el único para determinar la invasión a nódulos linfáticos. No se encontró asociación de los niveles de PSA (OR 1,033 y $p=0.58$), Gleason primario ($p=0.515$), Gleason secundario ($p=0.528$) e LNI; para el análisis multivariado ninguna de las covariables representaron significancia estadística por valores de $p \geq 0.005$.

La **figura 1**, muestra gráficamente el área bajo la curva (AUC) del análisis de las características operativas del receptor, con una AUC del 0.58 IC 95 % (0.473-0.700). Lo que se interpreta como una precisión predictiva del 58 %. La **Tabla 3**, esquematiza la precisión predictiva, así como la sensibilidad, especificidad, los cocientes de razón de probabilidades (LR positivos y LR negativos). Con esta premisa utilizando un punto de cohorte de nomograma del 5 %, 181 paciente de 271 (66.78 %) se salvarían de realizar LPa al momento de ser llevados a una PR y el compromiso ganglionar se pasaría por alto en 11 pacientes (4%) del total de la muestra. La sensibilidad, especificidad y los LR (+) y LR (-) fueron 45 %, 72.1%, 1.6 y 0.76, respectivamente.

Discusión

La prevalencia del compromiso ganglionar en paciente con cáncer de próstata varía desde 1.1% al 26 % en la mayoría de las series históricas (16); las series contemporáneas reportan un compromiso que va desde un 5 % a 10 %, esto favorecido por la tamización y la detección más temprana del cáncer (16,24).

Hoy en día, se reconoce a la LPa como el procedimiento de estadificación esencial para pacientes que son llevados a una PR, permite un mayor número de ganglios resecados y una mejor posibilidad de determinar compromiso ganglionar; esto sumado al hecho de que las metástasis ganglionares en el cáncer de próstata no siguen una ruta de diseminación predefinida (7).

Adicionalmente, la Asociación Europea de urología (EAU), la Sociedad Europea de Radioterapia y Oncología (ESTRO), la Sección de Investigación Urológica de la EAU (ESUR) y la guía de la Sociedad Internacional de Oncología Geriátrica (SIOG), recomiendan una LPa en pacientes con riesgo de compromiso ganglionar superior del 5 % (9), en contraparte las guías de la Asociación Americana de Urología (AUA), la Sociedad Americana de Oncología Radioterápica (ASTRO) y la Sociedad de Oncología Urológica (SUO) recomiendan la realización de LPa en todos los pacientes de riesgo intermedio ó alto (25). A pesar de estas recomendaciones en la literatura se reportan patrones de practica diferentes. *Nocera y col.* describen que el 43 % de los pacientes de riesgo bajo se les practica una LPa (26). Para los pacientes de bajo riesgo, la realización de la LPa podría ser innecesaria y adicionar una morbilidad evitable. Esta diferencia entre lo recomendado por las sociedades científicas y la práctica diaria demuestra la brecha que existe entre pacientes que reciben LPa y quienes tienen una indicación clara de la misma.

Por tal razón se han diseñado varios nomogramas y tablas para calcular el riesgo de LNI y seleccionar mejor a los pacientes de alto riesgo, dichas herramientas, utilizan variables clínico-patológicas como: PSA, el estadio clínico, el puntaje de Gleason, el porcentaje de cilindros positivos y actualmente algunos han introducido la toma de biopsia por RMN multiparamétrica de próstata.

La primera versión del nomograma de Briganti data del 2006, incluyó 602 pacientes con una mediana de edad de 65.8 años, todos tenían mínimo 10 ganglios resecados en la LPa y tuvo en cuenta variables como: PSA, estadio clínico y el puntaje Gleason, con un área bajo la curva de Características Operativas del Receptor (AUC) de 0,76 para predecir el riesgo de invasión linfovascular (14).

Posteriormente, Briganti en el año 2012 , realizó una actualización con 588 pacientes de manera prospectiva en un único centro de referencia en Milán-Italia, con lo cual el AUC ascendió de 0.76 a 0,87 (16). Utilizando un punto de corte del 5%, a 385 pacientes (65,5%) se les podría evitar la realización de la LPa y la LNI se pasaría por alto en sólo 6 hombres (1,5%), con una sensibilidad, especificidad y VPN de 87,8%, 70,3% y 98,4%, respectivamente.

Esta versión es de gran importancia porque se introduce una nueva covariable respecto al anterior nomograma: el porcentaje de cilindros positivos en la biopsia que representa el principal predictor de metástasis ganglionar en pacientes con cáncer de próstata (15); Aún así, dicha actualización ocurre en el contexto de validación interna del nomograma. No obstante, idealmente las características de rendimiento de cualquier modelo de predicción deben validarse externamente antes de su uso en la práctica clínica (27).

La validación externa del nomograma se ha realizado en varios países, Sin embargo, no tenemos claridad del rendimiento en población colombiana, dado que sus características predictivas pueden variar entre poblaciones. Hasta la fecha, nuestro estudio fue el primero

que ha validado el nomograma de Briganti v.2012 en Colombia, mostrando un AUC de 0.58 IC 95 % (0.473-0.700) lo que se traduce en una precisión predictiva del 58 %.

Utilizando el mismo punto de corte de 5 %, que utiliza el nomograma de Briganti v.2012 (16) en aproximadamente en dos tercios de los pacientes la realización de la LPa no sería necesaria y evitaríamos la morbilidad asociada al procedimiento. No obstante, en los pacientes con un porcentaje menor del 5 % (189 pacientes de nuestra cohorte) evitar la LPa resultaría en una pérdida de 11 pacientes; el 60 % del total de los pacientes con invasión ganglionar confirmado histológicamente (**tabla 2**). Nuestros resultados demuestran que el estadio clínico cT3 es el principal factor predictor de invasión ganglionar por cáncer, contrario a lo reportado por *Gacci y col* (28) y *Briganti y col.* (16) donde el porcentaje de cilindros positivos tuvo el mayor peso estadístico.

Dos validaciones externas adicionales se encuentran publicada en la literatura; *Gacci y col.* (28) validaron la v.2012 del nomograma de Briganti en una cohorte de 896 pacientes de tres centros de referencia en Italia, su modelo alcanzó una precisión de predicción del 79 % ; por su parte *Hinev y col.* (29) en Bulgaria, validaron el nomograma de Briganti en sus versiones 2006, 2007 y 2012 en una cohorte con similar volumen de pacientes a la nuestra, 256 paciente. Asimismo, comparó la precisión del nomograma de Briganti con la del nomograma actualizado del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) v. 2011 obteniendo una mayor precisión predictiva con el nomograma de Briganti con una AUC del 0.875 vs 0.770, respectivamente.

Por otra parte, existen comparaciones cabeza a cabeza de los diferentes nomogramas; *Cimino y col* (30) publicaron en el 2017 una revisión sistemática y metanálisis, cuyo objetivo era determinar la capacidad de discriminación entre los nomogramas Briganti, tablas de Partin y MSKCC para predecir el riesgo de invasión linfovascular, agruparon 86338 pacientes, y el área bajo la curva de Características Operativas del Receptor (AUC) fue 0,793 para Briganti, 0,778 para Partin, 0,780 para el MSKCC, concluyendo que cualquiera de los anteriores puede ser usado en la práctica clínica, sin observarse ventajas significativas entre ellos (30).

Entre las fortalezas, destacamos ser el primer estudio en población colombiana hasta el momento que valida el nomograma de Briganti en su v.2012 en un centro de oncología de referencia para el manejo del cáncer.

Reconocemos que la naturaleza retrospectiva es una de las limitaciones de nuestro estudio, el bajo volumen de muestra no nos permite considerar nuestra población como representativas de las otras cohortes, lo cual afecta la precisión de la validación externa. Por otro lado, los reportes de biopsias de próstata fueron procesados por diferentes patólogos externos y no fueron revisadas por los patólogos de la institución quienes informan el espécimen quirúrgico, sin embargo, esto es una representación de la realidad de nuestra práctica diaria. Asimismo, ya existen versiones actualizadas del nomograma de Briganti en las v.2017 (31) y v.2019 (24) que no se pudieron validar en nuestra cohorte por la naturaleza de los datos; en la última versión, se emplea la biopsia sistemática y la biopsia dirigida usando la RMN multiparamétrica de próstata lo cual es una práctica que apenas estamos implementando y en pacientes bien seleccionados, siendo la minoría de los pacientes que van a ser llevado a PR y LPa en nuestra institución. No obstante, el poder

de precisión del nomograma en su v.2019 es del 74% y no aumenta el rendimiento respecto a las versiones anteriores.

Con todo lo anteriormente expuesto, se hace necesario abrir campo a estudios prospectivos, que incorporen las nuevas tecnologías en el enfoque terapéutico y la planeación quirúrgica de los pacientes que van a ser llevado a PR y determinar el riesgo de LNI utilizando las últimas versiones del Nomograma de Briganti. De igual forma comparar el rendimiento de los diferentes nomogramas, tablas y formulas electrónicas existentes para medir el rendimiento de cada una en la población colombiana.

Conclusión.

Validamos externamente el nomograma de Briganti v.2012 que predice la probabilidad de LNI en pacientes sometidos a PR y LPa en una población colombiana, con un valor de 5 % como punto de corte, dos tercios de nuestros pacientes no requerían la realización de una LPa, sin embargo la precisión predictiva del modelo en población colombiana solo fue del 58 %, mucho menor respecto a la cohorte de diseño original y otras cohortes con pacientes europeos donde sus resultados han sido reproducidos de manera similar a la cohorte original, por tal razón no recomendamos la utilización del nomograma de Briganti para tomar la decisión de realizar LPa en pacientes llevados a PR.

Bibliografía.

1. Instituto Nacional de Cancerología ESE. Guía de práctica clínica para la detección temprana, seguimiento y rehabilitación del cáncer de próstata. Guía de práctica clínica para la detección temprana, seguimiento y rehabilitación del cáncer de próstata. 2013. 1–717 p.
2. Globocan. Cifras y estimaciones de cáncer en el mundo. Instituto Nacional de Cancerología, Colombia. 2018 [Internet]. 2018;380:2204. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/170-colombia-fact-sheets.pdf>
3. Mottet N, Bergh RCN Van Den, Vice-chair PC, Santis M De, Gillessen S, Govorov A, et al. EAU-ESUR-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer/ Guías Europeas. Eur Assoc Urol 2018. 2018;1–145.
4. Armstrong AJ, Bahnson RR, Victor AD, Davis BJ, Higano CS, Fred Ω, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Prostate Cancer. In 2016. Available from: <https://www.tri-kobe.org/nccn/guideline/urological/english/prostate.pdf>
5. Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason M, Matveev V, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: Screening, diagnosis, and treatment of clinically localised disease. Eur Urol [Internet]. 2011;59(1):61–71. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2010.10.039>
6. F.C. B. The role of lymphadenectomy in high risk prostate cancer. World J Urol [Internet]. 2008;26(3):231–6. Available from:

<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed8&NEWS=N&AN=18369636>

7. Briganti A, Blute ML, Eastham JH, Graefen M, Heidenreich A, Karnes JR, et al. Pelvic Lymph Node Dissection in Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2009;55(6):1251–65.
8. Hövels AM, Heesakkers RAM, Adang EM, Jager GJ, Strum S, Hoogeveen YL, 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):387–95.
9. N. Mottet van den B, E. Briers PC, J. Grummet, Henry De Santis FG, H van der Kwast, H van der Poel T Lam M, Tilki TWOR, Guidelines Associates: T. Van den Broeck MC, et al. EAU - EANM - ESTRO - ESUR - SIOG Guidelines on Prostate Cancer 2019. *Eur Assoc Urol Guidel 2019* [Internet]. 2019;53:1–161. Available from: <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer>
10. Sanda MG, Cadeddu JA, Kirkby E, Chen RC, Crispino T, Fontanarosa J, et al. Clinically Localized Prostate Cancer: AUA/ASTRO/SUO Guideline, PART I. *J Urol.* 2017;199(3):683–90.
11. Bianchi L, Gandaglia G, Fossati N, Suardi N, Moschini M, Cucchiara V, et al. Pelvic lymph node dissection in prostate cancer: indications, extent and tailored approaches. *Riv Urol* [Internet]. 2017;84(1):9–19. Available from: <http://www.urologiajournal.com/article/f336ab89-94ce-47b0-93b4-8ccd0e8cd040>
12. Harbin AC, Eun DD. The role of extended pelvic lymphadenectomy with radical prostatectomy for high-risk prostate cancer. *Urol Oncol Semin Orig Investig* [Internet]. 2015;33(5):208–16. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.urolonc.2014.11.011>
13. Musch M, Klevecka V, Roggenbuck U, Kroepfl D. Complications of Pelvic Lymphadenectomy in 1,380 Patients Undergoing Radical Retropubic Prostatectomy Between 1993 and 2006. *J Urol.* 2008;179(3):923–9.
14. Briganti A, Chun FKH, Salonia A, Zanni G, Scattoni V, Valiquette L, et al. Validation of a Nomogram Predicting the Probability of Lymph Node Invasion among Patients Undergoing Radical Prostatectomy and an Extended Pelvic Lymphadenectomy. *Eur Urol.* 2006;49(6):1019–27.
15. Briganti A, Karakiewicz PI, Chun FKH, 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;51(6):1573–81.
16. 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):480–7.
17. Touijer K, Rabbani F, Otero JR, Secin FP, Eastham JA, Scardino PT, et al. Standard Versus Limited Pelvic Lymph Node Dissection for Prostate Cancer in Patients With a Predicted Probability of Nodal Metastasis Greater Than 1%. *J Urol.* 2007;178(1):120–4.

18. Tosoian JJ, Chappidi M, Feng Z, Humphreys EB, Han M, Pavlovich CP, et al. Prediction of pathological stage based on clinical stage, serum prostate-specific antigen, and biopsy Gleason score: Partin Tables in the contemporary era. *BJU Int*. 2017;119(5):676–83.
19. Mottet N, Bellmunt J, Briers E, Bolla M, Bourke L, Cornford P, et al. EAU-ESTRO - ESUR - SIOG Guidelines on Prostate Cancer. *Eur Assoc Urol* [Internet]. 2017; Available from: https://uroweb.org/wp-content/uploads/09-Prostate-Cancer_2017_web.pdf0Awww.uroweb.org
20. Jaramillo JL. Conceptos Básicos de Validación de Escalas en Salud Mental. *Rev CES Med*. 2002;16(3):31–9.
21. Carvajal A, Centeno C, Watson R, Martínez M, Sanz Rubiales Á. ¿Cómo validar un instrumento de medida de la salud? *An Sist Sanit Navar*. 2011;34(1):63–72.
22. Paner GP, Stadler WM, Hansel DE, Montironi R, Lin DW, Amin MB. Updates in the Eighth Edition of the Tumor-Node-Metastasis Staging Classification for Urologic Cancers. *Eur Urol* [Internet]. 2018;73(4):560–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2017.12.018>
23. DiMarco DS, Zincke H, Sebo TJ, Slezak J, Bergstralh EJ, Blute ML. The extent of lymphadenectomy for pTXNO prostate cancer does not affect prostate cancer outcome in the prostate specific antigen era. *J Urol*. 2005;173(4):1121–5.
24. 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* [Internet]. 2020;78(2):138–42. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.03.023>
25. Sanda MG, Cadeddu JA, Kirkby E, Chen RC, Crispino T, Fontanarosa J, et al. Clinically Localized Prostate Cancer: AUA/ASTRO/SUO Guideline. Part I: Risk Stratification, Shared Decision Making, and Care Options. *J Urol* [Internet]. 2018;199(3):683–90. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.juro.2017.11.095>
26. Nocera L, Sood A, Dalela D, Gild P, Rogers CG, Peabody JO, et al. Rate and Extent of Pelvic Lymph Node Dissection in the US Prostate Cancer Patients Treated With Radical Prostatectomy. *Clin Genitourin Cancer* [Internet]. 2018;16(2):e451–67. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2017.10.003>
27. Shariat SF, Karakiewicz PI, Suardi N, Kattan MW. Comparison of nomograms with other methods for predicting outcomes in prostate cancer: A critical analysis of the literature. *Clin Cancer Res*. 2008;14(14):4400–7.
28. Gacci M, Schiavina R, Lanciotti M, Masieri L, Serni S, Vagnoni V, et al. External validation of the updated nomogram predicting lymph node invasion in patients with prostate cancer undergoing extended pelvic lymph node dissection. *Urol Int*. 2013;90(3):277–82.
29. Hinev AI, Anakievski D, Kolev NH, Hadjiev VI. Validation of nomograms predicting lymph node involvement in patients with prostate cancer undergoing extended pelvic lymph node dissection. *Urol Int*. 2014;92(3):300–5.

30. Cimino S, Reale G, Castelli T, Favilla V, Giardina R, Russo GI, 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):345–50.
31. Gandaglia G, Fossati N, Zaffuto E, Bandini M, Dell'Oglio P, Bravi CA, 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* [Internet]. 2017;72(4):632–40. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2017.03.049>

Tablas y anexos.

Tabla 1. Características demográficas Nomograma Briganti 2012.

Briganti 2012	Global n=271(100%)	pN0 n= 251 (92.6 %)	pN1 n=20 (7.38%)	p-value
Características preoperatorias				
Edad (años)	62 (IQR 56-67)	62 (IQR 57,0-67,5)	58,50 (IQR 53,5-61,5)	0,075
PSA (ng/ml)				
Mediana	8,370 (6,04-11,8)	8,34 (5,98-11,72)	9,235 (7,149-12,650)	0,2203
Estadio Clínico (T)				
cT1c	128 (47,2%)	121 (48,2%)	7 (35%)	0,018
cT2	127 (46,8%)	118 (47,0%)	9 (45%)	
cT3	16 (5,90%)	12 (4,78%)	4 (20%)	
Gleason primario				
≤3	238 (87,8%)	221 (88,0%)	17 (85%)	0,9634
≥4	33 (12,1%)	30 (11,9%)	3 (15%)	
Gleason secundario				
≤3	231 (85,2%)	215 (85,6%)	16 (80%)	0,719
≥4	40 (14,7%)	36 (14,3%)	4 (20%)	
Número de cores/biopsia				
Mediana	12 (3-24)	12 (3-24)	12 (6-17)	0,065
% de Cores positivos				
	3.21 (1-13)	3.68 (1-13)	3.3 (1-8)	0,502
Estadio Patológico				
pT2	154 (56.8%)	145 (57,7%)	9 (45%)	0,311
pT3a	97(35.7%)	88 (35,0%)	9 (45%)	
pT3b	18 (6,6%)	16 (6,37%)	2(10%)	
pT4	1 (0.3%)	1 (0,39%)	-	
Tx	1 (0.3%)	1 (0,39%)	-	
Gleason patológico				
6	70 (25,8%)	67 (26,6%)	3 (15%)	0,497
7	173 (63,8%)	158 (62,9%)	15 (75%)	
8-10	27 (9.9%)	25 (9,9%)	2 (10%)	
Ganglios linfáticos resecados	20.2 (10-54)	20.1 (10-54)	2,4 (1-13)	

Tabla 2. Analisis univariado y multivariado características nomograma de Briganti 2012.

Covariables	Analisis Univariado (UVA)			Analisis multivariado (MVA)		
	Odds ratio	p value	AUC (%)	Odds ratio	p value	AUC (%)
PSA	1,033	0,243	0,582	1,02	0,5147	0,6137
Estadio Clínico						
T1	1		0,602	1		
T2	1,3187	0,5952		1,26	0,666	
T3	5,762	0,0119		5,214	0,0276	
Gleason primario						
3	1		0,515	1		
4	1,3	0,689		0,9512	0,9479	
Gleason secundario						
3	1		0,528	1		
4	1,493	0,495		1,1036	0,8874	
Porcentaje de Cores positivos (%)	1,922	0,565	0,545	0,926	0,9504	

Tabla 3. Sensibilidad y especificidad del Nomograma de Briganti 2012.

Briganti 2012	LPa		
	Positivo	Negativo	
Positivo	9	70	79
Negativo	11	181	192
	20	251	271

Sensibilidad: 45 % IC 95 % (25.82 %-65.79%)

Especificidad: 71.11% (66.26 %-77.29%)

(LR +) 1.614 (1.202-2.165)

(LR -) 0.762 (0.635-0.915)

Figura 1. área bajo la curva (AUC) del análisis de las características del operador del receptor

