

**VALIDACIÓN DEL NOMOGRAMA DE BRIGANTI PARA PREDECIR INVASIÓN
GANGLIONAR EN PACIENTES CON CÁNCER DE PRÓSTATA LOCALIZADO DE
RIESGO INTERMEDIO-ALTO, COLOMBIA 2014-2017**

Investigador principal

Dra. Liz Katherine Solano Perdomo

MD. Residente urología II año
Fundación Universitaria Sanitas

Co-investigadores

Dr. Juan José Triana Guzmán

MD. Residente urología II año
Fundación Universitaria Sanitas

Tutores

Dr. Daniel Rojas Castillo

MD. Urólogo oncólogo
Jefe Departamento de Urología
Clínica Universitaria Colombia

Dr. Jorge Eduardo Gómez

MD. Urólogo
Clínica Universitaria Colombia

Asesor metodológico

Sofía Elizabeth Muñoz Medina

Médica, MSc Epidemiología Clínica
Fundación Universitaria Sanitas

Grupo Urología Avanzada
Línea de investigación: Urología Oncológica
2020

Agradecimientos

A mis papás y hermanos por darme las herramientas para completar satisfactoriamente mi formación como uróloga.

A Diego por siempre acompañarme en cada paso.

A mis profesores por brindarme el conocimiento necesario para lograr mi sueño de ser uróloga.

Contenido

Lista de figuras	6
Lista de tablas.....	7
Abreviaciones	9
1. Resumen	10
2. Abstract	11
3. Introducción.....	12
4. Marco teórico.....	12
5. Planteamiento del problema	134
5.1. Pregunta de investigación.....	155
6. Justificación	155
7. Estado del arte	156
8. Objetivo general.....	166
8.1. Objetivos específicos.....	166
9. Hipótesis.....	177
10. Metodología	177
10.1. Tipo y diseño de estudio	177
10.2. Ubicación espacio-temporal	177
10.3. Población blanco.....	178
10.4. Población de estudio.....	188
10.5. Criterios de inclusión	188
10.6. Criterios de exclusión.....	188

10.7.	Tamaño de la muestra	189
10.8.	Selección de la muestra	199
10.9.	Matriz de variables	199
10.10.	Fuentes de información	199
10.11.	Estandarización de mediciones	20
10.12.	Sistematización de la información	20
10.13.	Control de calidad de la información	20
10.14.	Conducción del estudio	20
10.15.	Análisis de la información	2121
10.16.	Control de sesgos	21
11.	Consideraciones éticas	22
12.	Resultados	2323
13.	Discusión	30
14.	Conclusiones.....	3231
15.	Productos obtenidos.....	32
16.	Referencias.....	32
17.	Anexos	34





Unisanitas

Lista de figuras



- Gráfico 1. Curva ROC.

Página 30

Lista de tablas

- Tabla 1. Caracterización de los pacientes Página 25-26
- Tabla 2. Análisis bivariado de las características operativas Página 27-28
- Tabla 3. Calibración del nomograma de Briganti Página 29



Abreviaciones

CaP: Cáncer de próstata.

PSA: Antígeno específico de próstata.

TVP: Trombosis venosa profunda.

TEP: Tromboembolismo pulmonar.

1. Resumen

Introducción y objetivos: Los pacientes con cáncer de próstata de riesgo intermedio y alto sometidos a prostatectomía radical con intención curativa, tienen un riesgo de metástasis ganglionar entre 3.7 y 20.1%. La decisión de realizar linfadenectomía pélvica se basa en el uso de nomogramas. Uno de los más utilizados es el nomograma de Briganti, sin embargo, se desconoce la utilidad de este en la predicción de compromiso ganglionar en nuestra población. Surge entonces el objetivo de realizar la validación externa del nomograma de Briganti en un centro de tercer nivel de complejidad.

Materiales y métodos: Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo, incluyendo pacientes llevados a prostatectomía radical más linfadenectomía pélvica entre el 2014 y 2018. Seguido del análisis descriptivo de la población, se llevó a cabo el análisis multivariado y se evaluó el rendimiento y calibración del nomograma mediante características operativas y análisis de curvas ROC.

Resultados: Se obtuvo una muestra de 137 pacientes con promedio de edad de 63.8 años y PSA de 10.9ng/ml. El valor promedio del porcentaje de compromiso ganglionar según el nomograma de Briganti fue de 11.7% vs 14.6% de la patología definitiva. En el análisis bivariado, el estadio clínico de la enfermedad, los márgenes positivos y la enfermedad extracapsular tienen una asociación estadísticamente significativa. En el análisis multivariado las variables predictoras fueron el valor del PSA inicial (OR=1,12 IC (1,04 – 1,21) y el porcentaje de cilindros positivos en la biopsia prequirúrgica (OR= 1,04 (1,01 – 1,07). Al realizar el análisis del área bajo la curva (AUC) mostró una precisión de 0.82 en la predicción de compromiso ganglionar con el nomograma de Briganti.

Conclusiones: En este estudio se encontró que el uso del nomograma de Briganti es útil para predecir compromiso ganglionar en nuestra población.

Palabras claves: Cáncer de próstata; nomogramas; linfadenectomía; invasión linfática; predictores; resultados.

Introduction and objectives: The risk of lymph node metastasis in patients with intermediate and high risk prostate cancer undergoing radical prostatectomy with curative intention, varies between 3.7 and 20.1%. The decision to perform a pelvic lymphadenectomy is based on the use of nomograms. One of the most used is the Briganti nomogram, however, the utility of this in the prediction of nodal involvement in our population is unknown. The objective then arises to perform the external validation of the Briganti nomogram in a third level complexity center.

Materials and methods: A retrospective cohort study was conducted, including patients undergoing radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy between 2014 and 2018. Following the descriptive analysis of the population, a multivariate analysis was carried out and the evaluation of the performance and the calibration of the nomogram through operational characteristics and ROC curve analysis.

Results: A sample of 137 patients with an average age of 63.8 years and PSA of 10.9ng / ml was obtained. The average of lymph node invasion according to the Briganti nomogram was 11.7% vs 14.6% in the definitive pathology. In the bivariate analysis, the clinical stage, positive margins and extracapsular disease have a statistically significant association. In the multivariate analysis, the predictor variables were the initial PSA value (OR = 1.12 (1.04 - 1.21) and the percentage of positive cylinders in the presurgical biopsy (OR = 1.04 (1.01 - 1.07)). When performing the analysis of the area under the curve (AUC), it showed an accuracy of 0.82 in the prediction of lymph node invasion with the Briganti nomogram.

Conclusions: In this study found that the use of Briganti nomogram is useful to predict lymph node invasion in our population.

Keywords: Prostate cancer; nomograms; lymph node excision; lymph node invasion; predictors; outcomes.

3. Introducción

El cáncer de próstata es la neoplasia que más afecta la población masculina siendo la segunda causa de muerte en el país, con una proyección mundial de 1,7 millones de casos nuevos para el 2030 y una mortalidad esperada de 499.000 casos (1). Según la sociedad americana de cáncer, en Estados Unidos se estimaron 161.360 casos nuevos de cáncer de próstata en el 2017, con una mortalidad de 26.730 casos para este mismo año; siendo la tercera causa de muerte por cáncer en la población masculina (2). En Colombia en el 2016 se registraron entre 6.500 a 10.000 casos nuevos de este tipo de cáncer en hombres entre los 55 y 65 años de edad (1).

La sospecha de cáncer de próstata se realiza según los niveles de antígeno prostático específico o PSA y mediante el tacto rectal (TR), pero el diagnóstico definitivo es histopatológico, mediante la biopsia transrectal, especímenes obtenidos por resección transuretral o adenomectomías; valores que en conjunto con el estadio clínico y el puntaje de Gleason, son útiles para la estratificación de los pacientes con enfermedad clínicamente localizada en 3 grupos de riesgo (bajo, moderado y alto riesgo) (3).

En pacientes con cáncer de próstata localizado de riesgo intermedio y alto sometidos a prostatectomía radical con intención curativa, deben ser llevados a linfadenectomía ya que el riesgo de metástasis ganglionar varía entre el 3.7 y 20.1%, siendo la linfadenectomía ampliada la indicada, ya que estudios demuestran que con su realización se remueven hasta el 75% de los ganglios comprometidos vs un 38% en la linfadenectomía pélvica limitada (4).

El uso de nomogramas para predecir resultados clínicos, ha aumentado su popularidad, dado que sus resultados influyen en la toma de decisiones en cuanto a los tratamientos con intención curativa dependiendo del estadio clínico de la enfermedad.

4. Marco teórico

Existen dos tipos de linfadenectomía, la limitada y la ampliada, la linfadenectomía limitada reseca los ganglios adyacentes a la iliaca externa y los obturadores mientras que la linfadenectomía ampliada incluye además las cadenas ganglionares de la iliaca interna (4).

El estudio realizado por Briganti consistió en realizar un nomograma que predijera la presencia de metástasis ganglionar en 588 pacientes llevados a prostatectomía radical retropúbica más linfadenectomía pélvica extendida en pacientes con CaP clínicamente órgano confinado (6). La linfadenectomía pélvica extendida recomienda la resección de los ganglios sobre la arteria y vena iliaca externa, ganglios de la fosa obturatriz hacia craneal y caudal del nervio obturador y los ganglios mediales y laterales a la arteria iliaca interna (3), los cuales se envían a análisis histopatológico en paquetes separados para analizar el número de ganglios y el porcentaje de pacientes con ganglios positivos (6).

Pre quirúrgicamente, se analizó el nivel de PSA, Gleason score y porcentaje de cilindros positivos para realizar el modelo de regresión logístico para predecir la presencia de invasión ganglionar. Ésta actualización aumentó la precisión predictiva de un 5.1 hasta un 87.6%, concluyendo que el principal predictor es el porcentaje de cilindros positivos ($p < 0.001$) y que la linfadenectomía pélvica ampliada es el procedimiento con mayor precisión para la detección de micrometástasis ganglionar, por encima de la tomografía con emisión de positrones carbón 11 colina o la resonancia nuclear magnética con nanopartículas superparamagnéticas linfotróficas; para definir así la necesidad de terapias adyuvantes.

¿Porque es mandatorio aplicar los nomogramas?

1. Identificación de pacientes con alta probabilidad de ganglios positivos.
2. Disminución de la frecuencia de complicaciones intra y posoperatorias: Linfocele sintomático, TVP y TEP las cuales dependen del tipo de linfadenectomía, número de ganglios resecados y experiencia del cirujano.
3. Disminuye los costos de la sala de cirugía y el análisis histopatológico: La realización de linfadenectomía por uso de nomogramas ahorra 13.475 minutos en salas de cirugía y se ahorrarías 211.750 euros omitiendo la linfadenectomía en pacientes con baja probabilidad de enfermedad metastásica (6).

La probabilidad de invasión ganglionar se puede predecir mediante el uso de distintos nomogramas, dentro de los cuales encontramos, el nomograma de Briganti, las tablas de Partin y el nomograma del Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC). Estos tres nomogramas evalúan las siguientes variables preoperatorias: Nivel sérico de PSA, estadio clínico y Gleason score (7).

Las tablas de Partin se crearon en 1993 y su última actualización se realizó en el 2011, siendo un modelo predictivo del resultado del estadio patológico (enfermedad órgano confinada, extensión extraprostática, compromiso de las vesículas seminales o invasión ganglionar), tras la prostatectomía radical que toma en cuenta 3 variables preoperatorias: el nivel de antígeno prostático total, el estadio clínico y el resultado en la escala de Gleason de la biopsia prostática (5).

5. Planteamiento del problema

El cáncer de próstata es la neoplasia que más afecta la población masculina siendo la segunda causa de muerte en el país, con una proyección mundial de 1,7 millones de casos nuevos para el 2030 y una mortalidad esperada de 499.000 casos (1). Según la sociedad americana de cáncer, en Estados Unidos se estimaron 161.360 casos nuevos de cáncer de próstata en el 2017, con una mortalidad de 26.730 casos para este mismo año; siendo la tercera causa de muerte por cáncer en la población masculina (2).

En Colombia en el 2016 se registraron entre 6.500 a 10.000 casos nuevos de este tipo de cáncer en hombres entre los 55 y 65 años de edad (1). La probabilidad de invasión ganglionar se puede predecir mediante el uso de distintos nomogramas, identificando con mayor precisión a los pacientes con alta probabilidad de invasión ganglionar, disminuyendo la tasa de complicaciones que trae consigo una linfadenectomía y disminuyendo así los costos que tiene dicho procedimiento. Es por esto y porque en Colombia no se cuentan con estudios sobre predicción de compromiso ganglionar, que se decidió realizar la validación externa del nomograma de Briganti, en nuestra población, usado para predecir la invasión linfática en pacientes con cáncer de próstata con riesgo intermedio - alto sometidos a prostatectomía radical más linfadenectomía pélvica bilateral.

5.1. Pregunta de investigación

¿Cuál es el desempeño o rendimiento del nomograma de Briganti para la predicción de invasión linfática en pacientes con cáncer de próstata con riesgo intermedio – alto, sometidos a prostatectomía radical más linfadenectomía pélvica bilateral en una institución de salud de Colombia entre el 2014 y 2017?

P: Pacientes con cáncer de próstata localizado de riesgo intermedio- alto.

I: Aplicación del Nomograma de Briganti

C: Resultado del compromiso ganglionar en la patología del espécimen.

O: Evaluar el rendimiento del Nomograma de Briganti.

6. Justificación

La realización de procedimientos invasivos para el manejo del cáncer de próstata trae consigo una serie de complicaciones, que deben ser tenidas en cuenta en el momento de su realización; la linfadenectomía pélvica es el método utilizado para estadificación que además posee beneficios terapéuticos y es un procedimiento bien tolerado, pero ¿Existe alguna razón para no realizarla cuando está indicada? Las complicaciones han aumentado en relación con el aumento de la realización de dicho procedimiento, la principal complicación es el linfocele que ocurre por acumulación de líquido linfático en el compartimiento pélvico extraperitoneal. Otras complicaciones son, la trombosis venosa profunda por compresión vascular o lesión durante la linfadenectomía, linfedema, lesión del nervio obturador y lesión ureteral pero en menor frecuencia (4). En promedio, las complicaciones ocurren en un rango de 2- 20% de los pacientes llevados a linfadenectomía pélvica limitada y tasas aún mayores en linfadenectomía extendida (5); por lo que el uso adecuado de los nomogramas ha disminuido notoriamente estas cifras adquiriendo mayor importancia a lo largo del tiempo.

7. Estado del arte

Autor/Año	Tipo de estudio	Objetivo	Resultado
Briganti/2006 (Italia-Canada)	Retrospectivo	Desarrollar y realizar la validación interna del nomograma para la predicción de invasión ganglionar en pacientes con cáncer de próstata localizado llevados a linfadenectomía pélvica ampliada.	*Precisión global: 76,2%
Walz/2012 (Francia)	Cohorte retrospectiva	Validación del nomograma de Briganti comparado con los nomogramas de Cagiannos y las tablas de Partin.	AUC : 0,88 N.Briganti 0,84 Tablas de Partin 0,83 N. Cagiannos
Briganti/2012 (Canada-Italia)	Prospectivo	Actualización del nomograma de Briganti para la predicción del compromiso ganglionar en pacientes con cáncer de próstata localizado, tratados con prostatectomía radical y linfadenectomía pélvica ampliada.	→S: 70.3% y E: 98.4% →Eficacia del nomograma: 87.6%
Roumiguié/2014 (Francia)	Retrospectivo	Validación externa de la actualización del nomograma de Briganti en ptes con cáncer de próstata con riesgo alto sometidos a prostatectomía radical más linfadenectomía pélvica bilateral.	AUC 0,64
Cimino/2017 (Italia)	Metaanálisis	Analizar la capacidad discriminativa de los nomogramas de Briganti, tablas de Partin y nomograma MSKCC, para la predicción de compromiso ganglionar.	AUC: 0,79 Briganti 0,77 Partin 0,78 MSKCC * Sin diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la capacidad predictiva.

8. Objetivo general

Realizar la validación externa del nomograma de Briganti para la predicción de invasión linfática en pacientes con cáncer de próstata con riesgo intermedio/alto, sometidos a prostatectomía radical más linfadenectomía pélvica bilateral en una institución de salud entre el 2014 y 2017.

8.1. Objetivos específicos

- Describir la características sociodemográficas de la población de estudio.
- Describir las características clínicas usadas como factores de predicción (PSA, estadio clínico, grado primario de Gleason, grado secundario de Gleason y porcentaje de cilindros positivos) en la población de estudio.
 - Determinar el Gleason score más frecuente en los pacientes incluidos en el estudio.
 - Determinar el número promedio de ganglios resecados en el espécimen quirúrgico.
 - Medir el número de pacientes con compromiso extracapsular.
- Evaluar la capacidad discriminativa y calibración del modelo predictivo.

9. Hipótesis

Hipótesis nula (h_0): El nomograma de Briganti no predice la invasión ganglionar en pacientes con cáncer de próstata con riesgo intermedio - alto sometidos a prostatectomía radical más linfadenectomía pélvica bilateral.

Hipótesis alterna (h_1): El nomograma de Briganti predice la invasión ganglionar en pacientes con cáncer de próstata con riesgo intermedio - alto sometidos a prostatectomía radical más linfadenectomía pélvica bilateral.

10. Metodología

10.1. Tipo y diseño de estudio

El estudio propuesto es de tipo observacional, analítico de cohorte retrospectiva. Donde se tomarán los datos demográficos y clínicos de los pacientes llevados a prostatectomía radical más linfadenectomía pélvica en la Clínica Universitaria Colombia desde el año 2014 hasta el 2017. Esta información se obtendrá a partir de la base de datos de patología de la Clínica Universitaria Colombia, y a partir del software de historias clínicas de la institución (Avicena y Sophia).

Los casos serán los pacientes con patología con compromiso ganglionar, y los controles son los pacientes sin compromiso ganglionar en la patología. De esta forma, podremos evaluar la utilización del nomograma de briganti para poder determinar la probabilidad de compromiso ganglionar en nuestra población.

10.2. Ubicación espacio-temporal

El estudio tendrá lugar en la Clínica Universitaria Colombia, con pacientes llevados a prostatectomía radical más linfadenectomía pélvica desde el año 2014 hasta el año 2017 en la institución.

10.3. Población blanco

Pacientes con diagnóstico por patología de adenocarcinoma de próstata, manejados quirúrgicamente con prostatectomía radical y linfadenectomía pélvica, afiliados a la EPS Sanitas.

10.4. Población de estudio

Pacientes con diagnóstico por patología de adenocarcinoma de próstata manejados quirúrgicamente con prostatectomía radical y linfadenectomía pélvica, afiliados a la EPS Sanitas, que hayan sido operados y valorados en la Clínica Universitaria Colombia durante los años 2014 a 2017.

10.5. Criterios de inclusión

- Hombres con diagnóstico patológico de adenocarcinoma de próstata.
- Manejo quirúrgico con prostatectomía radical y linfadenectomía pélvica bilateral en la Clínica Universitaria Colombia.

10.6. Criterios de exclusión

- Pacientes llevados a linfadenectomía pélvica limitada.
- Pacientes donde no se describa el grado de compromiso ganglionar o el número de ganglios en el reporte de patología.
- Pacientes que hayan sido llevados previamente a radioterapia.
- Pacientes con adenocarcinoma de próstata con estadio clínico N1 o mayor, ó M1a o mayor.

10.7. Tamaño de la muestra

El tamaño de la muestra será calculado con el software Epidata basado en la población de muestra disponible de todos los pacientes que cumplan con los criterios de selección dentro del lapso de tiempo indicado.

10.8. Selección de la muestra

Se realizará un muestreo por conveniencia debido a la característica del estudio, y se seleccionarán los pacientes de la Clínica Universitaria Colombia. En este caso no es de utilidad la aleatorización en el muestreo.

10.9. Matriz de variables

Las variables de estudio se clasifican en características demográficas y clínicas, haciendo énfasis en aquellos factores que se describen en la literatura como posibles características que pueden modificar el riesgo de presentar invasión de los ganglios linfáticos regionales. La clasificación y descripción completa de las variables se detalla a en el anexo 1.

10.10. Fuentes de información

La obtención de los datos demográficos y clínicos de los pacientes se realizará a través del software Sophia y Avicena utilizados en la Organización Sanitas Internacional para el almacenamiento de la información de los pacientes.

Los datos de patología se obtendrán mediante la base de datos del servicio de patología de la Clínica Universitaria Colombia.

Los datos de identificación personal no serán tenidos en cuenta con el fin de guardar el secreto de la historia clínica de los pacientes. Solo se tendrán en cuenta los datos incluidos en las variables.

10.11. Estandarización de mediciones

La medición de las variables será de manera estandarizada, se tendrán en cuenta las unidades de medida expresadas en el la tabla de variables.

En el caso del PSA, se tendrán en cuenta los valores expresados en ng/dL. Los datos del score de Gleason y el número de cores positivos se tomarán del reporte de patología reportado en la historia clínica. Se adoptará el porcentaje de cores positivos para identificar el número de cores positivos, ya que es la variable presentada para la mayoría de los nomogramas de interés.

10.12. Sistematización de la información

Los datos demográficos y clínicos de los pacientes serán organizados en Microsoft Excel en una base de datos siguiendo las variables mencionadas en el Anexo 1 y siguiendo la unidad de medida estipulada. El manejo de la base de datos estará a cargo de los investigadores, quienes realizarán la selección de los pacientes y extracción de los datos de interés del estudio.

10.13. Control de calidad de la información

La información obtenida será tomada de la fuente de datos de la Clínica Universitaria Colombia y de su mismo sistema de información en historias clínicas, lo que hace que la calidad de la información sea buena. La recolección de la misma será realizada por personal capacitado y con amplia experiencia en el manejo de pacientes con cáncer de próstata.

10.14. Conducción del estudio

Una vez se haya obtenido el aval por el comité de investigación y ética de la Fundación Universitaria Sanitas y de la Clínica Universitaria Colombia, se procederá a organizar la base de datos de patología de los años 2014 al 2017. A partir de esa información se complementarán los datos de patología con los datos clínicos y demográficos almacenados en Avicena y en Sophia.

La compilación de la información será hecha en Microsoft Excel por los investigadores. Posteriormente, con los datos clínicos y demográficos se procederá a determinar el tamaño de muestra con el software Epidata.

La selección de los casos y los controles se realizará de tal manera que las características entre los dos grupos sean balanceadas.

Posteriormente se aplicará el nomograma de interés a cada paciente, obteniendo el porcentaje de riesgo de compromiso linfático.

A partir de esta información, se obtendrá el rendimiento diagnóstico del nomograma, específicamente su sensibilidad y su especificidad, así como las curvas ROC. Se hará un análisis del área bajo la curva (AUC) para cada una de las pruebas, para evaluar el rendimiento del nomograma en la población de interés. Este análisis se realizará en el programa STATA.

10.15. Análisis de la información

El análisis de información se hará a partir de los datos organizados en la base de datos de Microsoft Excel. Cada variable se analizará, teniendo en cuenta si es cuantitativa con medidas de tendencia central y de dispersión, en el caso de ser cualitativa se analizará con los datos de frecuencia absoluta y relativa. Es necesario realizar este análisis univariado para obtener las características demográficas de nuestra población y la característica de la enfermedad.

10.16. Control de sesgos

Sesgos de selección:

La muestra será seleccionada por conveniencia, a partir de los sistemas de información del servicio de patología y de las historias clínicas de la Clínica Universitaria Colombia. En estos casos la calidad de la información es alta, y no hay riesgo de que el investigador seleccione convenientemente o selectivamente los datos de información a incluir.

Sesgos de información:

Con el fin de evitar los sesgos de información, la recolección de la misma se realizará mediante instrumentos claramente definidos, en los que se solicita la información de interés para nuestro protocolo de una manera clara y concisa. A su vez, el personal que va a recolectar la información y a realizar la base de datos en Microsoft Excel, es capacitado en urología y conocen ampliamente el manejo de los pacientes con este tipo

de patologías. También, se solicitó ayuda por parte de asesores epidemiológicos ajenos al grupo de investigación para realizar el análisis de dicha base de datos y poder realizar el posterior análisis de la información.

Sesgo de realización:

Debido a la naturaleza del diseño del estudio, no hay riesgo de realización del procedimiento quirúrgico o la biopsia de próstata para llegar al diagnóstico de maneras heterogéneas, debido a que todos los procedimientos quirúrgicos se harían de forma intrainstitucional.

Sesgo de desgaste y de detección:

Debido al diseño del estudio, no es posible obtener sesgos de desgaste, debido a que la pérdida en el seguimiento de los pacientes es muy poco probable. El sesgo de detección es de muy bajo riesgo, debido al entrenamiento recibido por parte de los investigadores para la recolección de la muestra. Los resultados son presentados con unos criterios definidos claros.

11. Consideraciones éticas

Los investigadores se comprometen a cumplir con los principios éticos en investigación como son la autonomía, beneficencia, justicia y no maleficencia mediante el cumplimiento de normas nacionales e internacionales y parámetros éticos descritos a continuación:

1. Declaración de Helsinki de 1975. De acuerdo al diseño retrospectivo de este estudio, no se tendrá contacto con los pacientes, por lo tanto, algunos criterios éticos no aplican para esta investigación como: valoración riesgo beneficio y firma de consentimiento informado. Sin embargo, los investigadores, profesionales médicos con educación, formación y experiencia en investigación, velarán por promover la salud y derechos de los pacientes, relacionados con la intimidad y confidencialidad de la información personal.

El protocolo de investigación se presentó ante el Comité de Ética en Investigación de la Fundación Universitaria Sanitas con el fin de solicitar la aprobación para el desarrollo del mismo.

2. Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud Nacional: según las normas técnicas, esta investigación se clasificaría como “Investigación sin riesgo”, por corresponder a un estudio retrospectivo en donde no se realiza una intervención en individuos, no se modifican las conductas del mismo.

3. Privacidad, seguridad y confidencialidad de la información: se conservará la custodia de la base de datos para evitar su pérdida o alteración, manejando un backup en con claves para su acceso disponibles únicamente para el personal que conforma el presente estudio. No se hará uso de ningún tipo de dato que revele la identidad o ponga en riesgo la confidencialidad de los datos de los pacientes, quienes se registrarán en la base de datos mediante un código alfanumérico no relacionado con la identidad del paciente.

4. Divulgación de los resultados: los resultados de esta investigación se darán a conocer mediante la presentación en un evento científico ante la comunidad de especialistas en el tema (Sociedad Colombiana de Urología). Posteriormente, se realizará la gestión pertinente para publicarlo en una revista especializada. Se aclara que en la divulgación de conocimiento científico, tanto en eventos científicos como en publicaciones, no se describirán datos de identificación de los pacientes involucrados.

12. Resultados

Se realizó un estudio observacional, analítico de cohorte retrospectivo, incluyendo pacientes con cáncer de próstata de riesgo intermedio- alto llevados a prostatectomía radical más linfadenectomía pélvica entre el 2014 y 2018, con el fin de realizar la validación externa del nomograma de Briganti en la población atendida en la Clínica Universitaria Colombia. Se tomó el universo de pacientes que cumplían los criterios de

inclusión; se incluyeron hombres con diagnóstico histopatológico de adenocarcinoma de próstata, quienes recibieron manejo quirúrgico con prostatectomía radical y linfadenectomía pélvica bilateral en una institución de tercer nivel de complejidad. Se excluyeron pacientes a quienes no se les describía el grado de compromiso ganglionar o el número de ganglios en el reporte de patología, pacientes que hayan sido llevados previamente a radioterapia y pacientes con adenocarcinoma de próstata con estadio clínico N1 o mayor, o M1a o mayor.

Se realizó el análisis descriptivo de la población, incluyendo las siguientes variables: Edad, tacto rectal, nivel del PSA inicial, estadio clínico, puntaje de Gleason, número de cilindros positivos, márgenes quirúrgicos, enfermedad extracapsular y compromiso ganglionar.

Se llevó a cabo el análisis enfocado en la evaluación del rendimiento y calibración del modelo mediante el análisis del área bajo la curva, característica operativa del receptor (ROC) y las representaciones gráficas de la relación entre las frecuencias de resultado observadas y las probabilidades pronosticadas (curvas de calibración). Valores de $p < 0,05$ se consideraron estadísticamente significativos.

Posterior a revisar 808 historias clínicas y aplicar los criterios de inclusión y exclusión se obtuvo una muestra de 137 pacientes con promedio de edad de 63.8 (D.E. ± 5.90) años y PSA de 10.9 ng/ml (D.E. ± 8.21). A los 137 pacientes se les calculó el nomograma de Briganti de manera retrospectiva, teniendo en cuenta el valor del PSA inicial, el estadio clínico de la enfermedad, el Gleason score y el número de cilindros positivos.

El 60.6% (n=75) de los pacientes tenían un tacto rectal anormal y la mayoría de los pacientes del estudio eran estadio T1c (n= 50; 39.4%); el puntaje Gleason más prevalente fue el 3+4 (Grado grupo 2) con valor del 34.3%.

En cuanto a las características reportadas en la patología quirúrgica definitiva, el 63.5% (n=85) de los pacientes presentaban márgenes quirúrgicos negativos. En la mayoría de la muestra, no se identificó enfermedad extracapsular (101/137 pacientes). El valor promedio del porcentaje de compromiso ganglionar según el nomograma de Briganti fue de 11.7% vs 14.6% de la patología definitiva (Tabla 1).

Tabla 1. Caracterización de los pacientes	
Edad	63.82 (5.92)
PSA	10.91 (11.23)
Cilindros positivos %	38.13% (24.30)
Briganti %	11.71 (15.67)
Tacto rectal	
Normal	54 (39.42%)
Anormal	83 (60.58%)
TNM	
T1c	54 (39.42%)
T2a	33(24.09)
T2b	30(21.90)
T2c	14(10.22)
T3a	5(3.65)

T3b	1(0.73)
T4	0
Puntaje Gleason	
3+3=1	24(17.52)
3+4=2	47 (34.31%)
4+3=3	38(27.74)
4+4=4	17(12.41)
4+5=5	10(7.30)
5+4=5	1(0.73)
Márgenes positivos	
Si	50 (36.50%)
No	87(63.50)
Enfermedad extracapsular	
Si	36 (26.28)
No	101(73.72%)
Compromiso ganglionar	
Si	20 (14.60%)
No	117(85.40)

**Fuente: Elaboración propia.*

El 85% (n=17) de la muestra tuvo un valor en la escala del nomograma de Briganti mayor al 5%, asociado a compromiso ganglionar positivo. Dentro de los que tuvieron resultado menor al 5% en la escala del nomograma de Briganti, hubo un 15% (n=3) con compromiso ganglionar en la patología quirúrgica definitiva.

En el análisis bivariado, se encontraron las siguientes variables con una asociación estadísticamente significativa con el hallazgo de compromiso ganglionar: el iPSA ($p=0.0001$), el estadio clínico de la enfermedad ($p= 0,002$), los márgenes positivos ($p= 0.004$), los cilindros positivos ($p<0.001$), la enfermedad extracapsular ($p<0,001$) y el valor del nomograma de Briganti ($p< 0.001$) (Tabla 2).

Tabla 2. Análisis bivariado de las características operativas

Variable	Compromiso ganglionar		p
	Si (n=20)	No (n=117)	
Edad			0.07
Media (D.E)	61.65 (8.07)	64.19 (5,43)	
iPSA			0.0001*
Media (D.E)	22.85 (22,70)	8.86 (5.89)	
Estadio			0.002*
T1c	3 (15.00)	51 (43.59)	
T2a	2 (10.00)	31 (26.50)	
T2b	9 (10.00)	21 (17.95)	
T2c	4 (20.00)	10 (8.55)	
T3a	1 (5.00)	4 (3.42)	
T3b	1 (5.00)	0 (0.00)	
Puntaje Gleason			0.29
6 (3+3)	1 (19.66)	23 (19.66)	
7 (3+4)	6 (30.00)	41 (35.04)	
7 (4+3)	6 (30.00)	32 (27.35)	
8 (4+4)	4 (20.00)	13 (11.11)	

4+5	3 (15.00)	7 (5.98)	
5+4	0 (0.00)	1 (0.85)	
Márgenes positivos			0.004*
Si	13 (65.00)	37 (31.62)	
No	7 (35.00)	80 (68.38)	
Cilindros Positivos			<0.001*
Media (D.E)	37.89 (24.22)	30.71 (22.42)	
Enfermedad extracapsular			<0.001*
Si	14 (70.00)	22 (18.80)	
No	6 (30.00)	95 (81.20)	
Tacto rectal			0.016*
Normal	3 (15.00)	51 (43.59)	
Anormal	17 (85.00)	66 (56.41)	
Briganti (%)			<0.001*
Media (D.E)	11.9 (15.53)	6.38 (4.71)	
Briganti			0.016*
≤ 5	3 (15.00)	51 (43.59)	
≥ 5.1	17 (85.00)	66 (56.41)	

* p ≤ 0.005

*Fuente: Elaboración propia.

En el análisis multivariado, las variables predictoras para compromiso ganglionar fueron el valor del PSA inicial con un OR=1,12 (IC 1,04 – 1,21) y el porcentaje de cilindros positivos en la biopsia prequirúrgica con un OR= 1,04 (IC 1,01 – 1,07).

De acuerdo a los resultados se puede establecer que en cuanto a la discriminación del nomograma Briganti en nuestro estudio, se encontró para un punto de corte de 5, una sensibilidad de 85% y especificidad de 44,4% con una exactitud global de 50.36% en la predicción del compromiso ganglionar (Tabla 3).

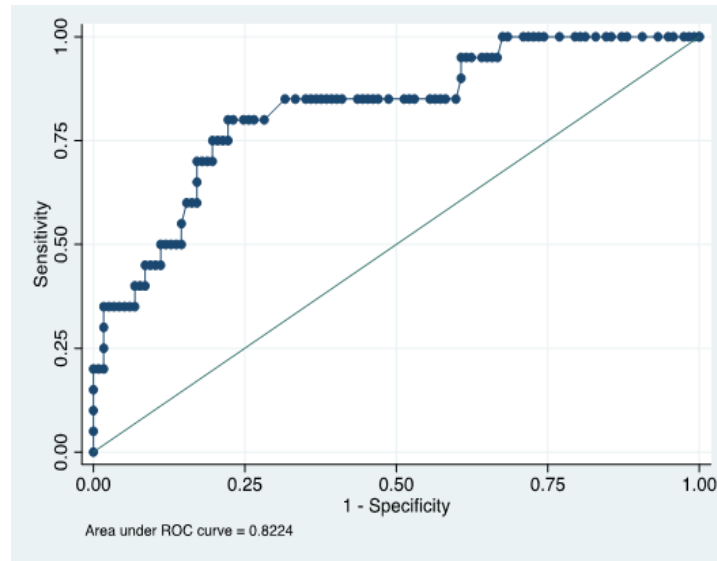
Tabla 3. Calibración del nomograma de Briganti

Punto de corte Nomograma Briganti	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	Clasificación correcta (%)	LR+	LR-
≥ 0	100.0	0.0	14.6	1.00	-
≥ 1	100.0	5.1	18.9	1.05	0.00
≥ 2	100.0	19.6	31.3	1.24	0.00
≥ 3	100.0	29.0	39.4	1.40	0.00
≥ 4	95.0	37.6	45.9	1.52	0.13
≥ 5	85.0	44.4	50.3	1.53	0.33
≥ 6	85.0	48.7	54.0	1.65	0,3
≥ 7	85.0	56.4	60.5	1.95	26
≥ 8	85.0	63.2	66.4	2.31	0,23
≥ 9	80.0	71.7	72.9	2.83	0,27
≥ 10	75.0	78.6	78.1	3.51	0,31

**Fuente: Elaboración propia.*

Al realizar el análisis del área bajo la curva (AUC) mostró una precisión de 0.82 para la predicción de compromiso ganglionar con el nomograma de Briganti (Gráfico 1).

Gráfico 1. Curva ROC



**Fuente: Elaboración propia.*

13. Discusión

En Colombia no se cuentan con estudios que validen la utilización del nomograma de Briganti para predecir el compromiso ganglionar en pacientes con cáncer de próstata que van a ser sometidos a terapias con intención curativa (Prostatectomía radical), con el fin de definir la necesidad de realizar o no la linfadenectomía pélvica; siendo esta la motivación para realizar este estudio.

En el 2011, Briganti y colaboradores realizaron la actualización del nomograma para predecir la invasión linfática en pacientes con cáncer de próstata localizado que fueron sometidos a linfadenectomía pélvica extendida. El nomograma fue actualizado con el fin de incluir el número de cilindros positivos de la biopsia como co-variable (definido como el número de cilindros positivos sobre el número total de cilindros). En su totalidad fueron cuatro las variables incluidas en el nomograma (PSA preoperatorio, estadio clínico, puntaje Gleason de la biopsia primaria y secundaria y número de cilindros positivos). En este estudio se encontró asociación estadísticamente significativa en el

análisis multivariado, entre el estado clínico, el grado primario del Gleason y el porcentaje de cores positivos (12). En el mismo estudio se encontró que el uso del nomograma para la predicción de compromiso ganglionar tenía una sensibilidad, especificidad y VPN del 87.8%, 70.3% y 98.4%, respectivamente (12). Lo anterior con un punto de corte del nomograma, igual o mayor al 5%. Datos que son comparables con los resultados obtenidos en nuestro estudio, con un valor de la sensibilidad y especificidad de 85% vs 87.8% y 44% vs 70.3%, respectivamente.

En el 2017, se realizó un revisión sistemática de la literatura y metaanálisis que comparaba el nomograma de Briganti, las tablas de Partin y MSKCC como herramientas predictoras de invasión linfática en pacientes con cáncer de próstata, encontrando que no hubo heterogeneidad significativa en ninguno de los tres nomogramas, con un AUC de 6.34 para las tablas de Partin, 7.30 para el nomograma de Briganti y 6.50 para el nomograma MSKCC (8).

Recientemente, Walz y colaboradores, validaron el nomograma de Briganti y lo compararon con el nomograma de Cagiannos y las tablas de Partin, para predecir la probabilidad de invasión ganglionar en pacientes con cáncer de próstata llevados a linfadenectomía pélvica extendida durante la prostatectomía radical. Dentro de los resultados, encontraron que el nomograma de Briganti sobre estima el riesgo de invasión ganglionar comparado con otros nomogramas, pero no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre estos 3, con un AUC de 0.88 para el nomograma de Briganti, 0.83 para el nomograma de Cagiannos y de 0.84 para las tablas de Partin.(7) En nuestro estudio se determinó que el rendimiento del nomograma de Briganti para determinar la predicción de invasión ganglionar representaba un AUC de 0,82, lo que lo hace una herramienta útil en nuestra población.

14. Conclusiones

El nomograma de Briganti es una herramienta útil en la predicción del riesgo de forma rutinaria en nuestra población de pacientes con cáncer de próstata con riesgo intermedio – alto, con el fin de definir pre-quirúrgicamente la necesidad o no de realizar la linfadenectomía pélvica bilateral adicional a la prostatectomía radical. En este estudio se encontró que el uso del nomograma de Briganti es útil para predecir compromiso ganglionar en nuestra población con un AUC de 0.82.

15. Productos obtenidos

Resultado / Producto esperado	Indicador	Beneficiario
Presentación y divulgación en Congreso Internacional Urología del 2018	Exposición y obtención reconocimiento	Grupo de investigación de urología y FUS
Publicación en revista indexada	Factor de impacto	Grupo de investigación de urología (investigadores) y FUS
Reconocimiento como pioneros por realizar la validación del nomograma de Briganti en nuestra población para predecir el compromiso ganglionar, siendo un trabajo reproducible en otras poblaciones.	Citación bibliográfica, invitación como ponentes en congresos o reuniones académicas	Grupo de investigación de urología (investigadores) y FUS; pacientes en territorio nacional

16. Referencias

1. Luis J, Matiz P, Julián N, Reyes A, Paula M, Becerra S. Evolución de la mortalidad por cáncer de próstata en Colombia: estudio ecológico. Urol Colomb [Internet]. 2014;23(1):3–10. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0120-789X\(14\)50001-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0120-789X(14)50001-9)

2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics , 2017. 2017;67(1):7–30.
3. Mottet N, Bellmunt J, Representative EBP, Bolla M, Bourke L, Vice-chair PC, et al. EAU - ESTRO - ESUR - SIOG Guidelines on Prostate Cancer. 2017;
4. Rochelle JC La, Amling CL. Role of Lymphadenectomy for Prostate Cancer: Indications and Controversies. Urol Clin NA [Internet]. 2017;38(4):387–95. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ucl.2011.07.009>
5. Eifler JB, Feng Z, Lin BM, Partin MT, Humphreys EB, Han M, et al. An Updated Prostate Cancer Staging Nomogram (Partin Tables) Based on Cases from 2006 to 2011. 2013;111(1):1–14.
6. Heidenreich A. Updated Nomogram Predicting Lymph Node Invasion in Patients with Prostate Cancer Undergoing Extended Pelvic Lymphadenectomy : Optimizing a Risk-Adapted Surgical Approach. 2017;61(2012):488–90.
7. Walz J, Bladou F, Rousseau B, Laroche J, Salem N, Gravis G, et al. Head to Head Comparison Probability of Lymph Node Invasion Extended Pelvic Lymph Node Dissection. URL [Internet]. 2012;79(3):546–51. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.urology.2011.11.036>
8. Cimino, D., Reale, G., Tommas, C., Favilla, V. Raimondo, G. Comparison between Briganti, Partin and MSKCC tools in predicting positive lymph nodes in prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. Scandinavian journal of urology. 2017.
9. Eifler, J., Feng, Z., Lin, B., Partin, M., Humphreys, H., Han, M., Epstein, J., Walsh, P., Trock, B., Partin, A. An updated prostate cancer staging nomogram (Partin tables) based on cases from 2006 to 2011. BJU Int. 2013 January.
10. Ferlay, J., et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int J Cancer, 2015. 136: E359. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25220842>

11. 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. 2011; 61:480-487.

17. Anexos

Anexo 1. Matriz de variables

Matriz de variables de interés			
Variable	Clasificación	Naturaleza	Medición
Edad	Cuantitativa	Discreta	Años cumplidos
Tacto Rectal	Cualitativa	Nominal	Normal/Anormal
PSA	Cuantitativa	Continúa	ng/dl
Estadio clínico	Cualitativa	Ordinal	cT1a, cT1b, cT1c / cT2a, cT2b, cT2c/ cT3a, cT3b/ T4
Score de Gleason	Cuantitativa	Discreta	3+3/3+4/4+3/4+4/5+ 4/5+5
Número de cores positivos	Cuantitativa	Discreta	Porcentaje de cores positivos
Márgenes quirúrgicos positivos	Cualitativa	Nominal	Si / No
Enfermedad extracapsular	Cualitativa	Nominal	Si / No
Compromiso ganglionar	Cualitativa	Nominal	Si / No