

SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO
POSGRADO DE UROLOGÍA
UNIVERSIDAD DE COSTARICA

**VALIDACIÓN DE NOMOGRAMAS PREQUIRÚRGICOS DE
LINFADENECTOMÍA PÉLVICA EN LA PROSTATECTOMÍA
RADICAL POR CÁNCER DE PRÓSTATA EN LA POBLACIÓN
COSTARRICENSE**

Tesis sometida a la consideración de la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Especialidades Médicas para optar al grado y título de Especialidad en Urología

JOSEPH MARCONNI SEWELL ARAYA

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica


DEDICATORIA

Este trabajo se lo dedico ha todas aquellas personas que me inspiraron a ser urólogo y que han sido fundamentales no solo en mi formación académica, sino que también han dado forma a mi visión global en el campo de la urología.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco de manera especial a mi esposa Atusa Fathali y mis padres Joseph Sewell Tyndell y Elian Araya Araya por haberme acompañado en los buenos y malos momentos de este recorrido. Le agradezco profundamente a Dios de poder haber contado con mentores, profesores y co-residentes que hoy puedo llamar amigos.

“Esta Tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Especialidades Médicas de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialidad en Urología”



Dr. Jairo Villarreal Jaramillo

Profesor Tutor



Dr. Andrés Rodríguez Valverde

Coordinador De Programa De Posgrado En Urología



Joseph Marconni Sewell Araya

Sustentante

TABLA DE CONTENIDOS

DEDICATORIA.....	ii
AGRADECIMIENTOS.....	iii
HOJA DE APROBACIÓN.....	iv
RESUMEN EN ESPAÑOL.....	1
RESUMEN EN INGLÉS.....	2
LISTA DE TABLAS.....	3
LISTA DE ILUSTRACIONES.....	4
LISTA DE ABREVIATURAS.....	5
MARCO TEÓRICO.....	6
Cáncer de Próstata.....	6
Biopsia Transrectal de Próstata.....	6
Estratificación de Riesgo y Tratamiento del Cáncer de Próstata.....	7
Linfadenectomía Pélvica en Cáncer de Próstata.....	7
Validación de un Predictor o Discriminador.....	12
OBJETIVOS.....	14
METODOLOGÍA.....	15
RESULTADOS.....	17
DISCUSIÓN.....	22

CONCLUSIONES	24
REFERENCIAS	25

RESUMEN EN ESPAÑOL

Introducción

El rol de la linfadenectomía pélvica (LDP) durante la prostatectomía radical (PRR) para el cáncer de próstata (CaP) continúa siendo tema de discusión entre los urólogos. Desde la década de los 90s han existido nomogramas prequirúrgicos para predecir la probabilidad de invasión del CaP a ganglios linfáticos pélvicos y así detectar los pacientes candidatos a LDP. El objetivo primario del presente trabajo es validar nomogramas prequirúrgicos de LDP en CaP una población costarricense.

Metodología

Retrospectivamente se revisaron pacientes diagnosticados con CaP a los cuales se les realizó PRR con y sin LDP en el Hospital San Juan de Dios del 2015-2017 con seguimiento hasta junio del 2020.

Se calculó el riesgo de invasión ganglionar pélvica para cada paciente según cada nomograma.

La validación de cada nomograma se realizó mediante el computo de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y área bajo la curva (AUC) para cada nomograma. Se realizó un análisis de validación alternativo en donde se incluye el seguimiento de los pacientes hasta junio del 2020.

Resultados

112 pacientes comprenden la base de muestra del estudio y 80 pacientes fueron sometidos al análisis de validación alternativo. La media de edad para los pacientes del estudio fue de 63.5 años (58.7-67.5) y consistió en hombres costarricenses con ascendencia caucásica. El nomograma de Briganti fue el que mejor certeza demostró en cuanto a la predicción de invasión ganglionar pélvica en el CaP en ambos análisis (AUC=0.85 y AUC=0.72). Los lineamientos de la NCCN fueron los que mejor detección demostraron con una sensibilidad del 85.7% en el análisis alternativo.

Conclusiones

El nomograma de Briganti es el mejor predictor de invasión ganglionar pélvica en CaP para los pacientes costarricenses. Sin embargo, la detección más alta corresponde al nomograma recomendado por la NCCN.

RESUMEN EN INGLÉS

Introduction

The role of pelvic lymphadenectomy (PLND) during radical prostatectomy (PRR) for prostate cancer (PCa) continues to be a topic of discussion among urologists. Since the 1990s, presurgical nomograms have existed to predict the probability of invasion of PCa to pelvic lymph nodes and thus detect PLND candidates. The primary objective of this study is to validate PLND preoperative nomograms in PCa a Costa Rican population.

Methods

We retrospectively reviewed patients diagnosed with PCa who underwent PRR with and without PLND at the San Juan de Dios Hospital from 2015-2017 with follow-up until June 2020.

The risk of pelvic lymph node invasion was calculated for each patient according to each nomogram. The validation of each nomogram was performed by calculating sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value and area under the curve (AUC) for each nomogram. An alternative validation analysis was carried out including the follow-up of the patients until June 2020.

Results

112 patients comprised the study sample and 80 patients comprised the alternative validation analysis sample. The median age for the study patients was 63.5 years (58.7-67.5) and consisted of Costa Rican men of Caucasian descent. The Briganti nomogram showed the best accuracy regarding the prediction of pelvic lymph node invasion in the PCa in both analyzes (AUC = 0.85 and AUC = 0.72). The NCCN guidelines showed the best detection rate with a sensitivity of 85.7% in the alternative analysis.

Conclusion

The Briganti nomogram is the best predictor of pelvic lymph node invasion in PCa for Costa Rican patients. However, the highest detection rate belongs to the NCCN guidelines.

LISTA DE TABLAS

Tabla 1: Estratificación de Riesgo del Cáncer de Próstata - página 7

Tabla 2: Resumen de Características de la Muestra - página 18

Tabla 3: Análisis de Validación de Nomogramas - página 21

LISTA DE ILUSTRACIONES

Ilustración 1: Límites Anatómicos de la Extensión de la Disección de la Linfadenectomía

Pélvica - página 8

Ilustración 2: Nomograma de Partin - página 10

Ilustración 3: Nomograma de Briganti - página 11

Ilustración 4: Nomograma de MSKCC - página 12

Ilustración 5: Fórmula de Roach - página 12

Ilustración 6: Fórmula de Yale - página 12

LISTA DE ABREVIATURAS

APE: Antígeno prostático específico
AUA: American Urology Association
AUC: Área bajo la curva
CaP: Cáncer de próstata
CaPRC: Cáncer de próstata resistente a castración
cT: Estadío clínico
EAU: European Association of Urology
GG1: Grupo Gleason 1
GG2: Grupo Gleason 2
GG3: Grupo Gleason 3
GG4: Grupo Gleason 4
GG5: Grupo Gleason 5
ISUP: International Society of Urological Pathology
LDP: Linfadenectomía pélvica
NCCN: National Comprehensive Cancer Center
MSKCC: Memorial Sloan Kettering Cancer Center
PRR: prostatectomía radical
Sn: Sensibilidad
Sp: Especificidad
VPN: Valor predictivo Negativo
VPP: Valor predictivo positivo



Autorización para digitalización y comunicación pública de Trabajos Finales de Graduación del Sistema de Estudios de Posgrado en el Repositorio Institucional de la Universidad de Costa Rica.

Yo, Joseph Marconni Sewell Araya, con cédula de identidad 1-1326-0206, en mi condición de autor del TFG titulado _____

VALIDACIÓN DE NOMOGRAMAS PREQUIRÚRGICOS DE LINFADENECTOMÍA PÉLVICA EN LA

PROSTATECTOMÍA RADICAL POR CÁNCER DE PRÓSTATA EN LA POBLACIÓN COSTARRICENSE

Autorizo a la Universidad de Costa Rica para digitalizar y hacer divulgación pública de forma gratuita de dicho TFG a través del Repositorio Institucional u otro medio electrónico, para ser puesto a disposición del público según lo que establezca el Sistema de Estudios de Posgrado. SI NO *

*En caso de la negativa favor indicar el tiempo de restricción: 2 año (s).

Este Trabajo Final de Graduación será publicado en formato PDF, o en el formato que en el momento se establezca, de tal forma que el acceso al mismo sea libre, con el fin de permitir la consulta e impresión, pero no su modificación.

Manifiesto que mi Trabajo Final de Graduación fue debidamente subido al sistema digital Kerwá y su contenido corresponde al documento original que sirvió para la obtención de mi título, y que su información no infringe ni violenta ningún derecho a terceros. El TFG además cuenta con el visto bueno de mi Director (a) de Tesis o Tutor (a) y cumplió con lo establecido en la revisión del Formato por parte del Sistema de Estudios de Posgrado.

INFORMACIÓN DEL ESTUDIANTE:

Nombre Completo: Joseph Marconni Sewell Araya

Número de Carné: A65469 Número de cédula: 1-1326-0206

Correo Electrónico: sewelljo@yahoo.com

Fecha: 13/7/2020 Número de teléfono: 8335-1987

Nombre del Director (a) de Tesis o Tutor (a): Dr. Jairo Villarreal Jaramillo

FIRMA ESTUDIANTE

Nota: El presente documento constituye una declaración jurada, cuyos alcances aseguran a la Universidad, que su contenido sea tomado como cierto. Su importancia radica en que permite abreviar procedimientos administrativos, y al mismo tiempo genera una responsabilidad legal para que quien declare contrario a la verdad de lo que manifiesta, puede como consecuencia, enfrentar un proceso penal por delito de perjurio, tipificado en el artículo 318 de nuestro Código Penal. Lo anterior implica que el estudiante se vea forzado a realizar su mayor esfuerzo para que no sólo incluya información veraz en la Licencia de Publicación, sino que también realice diligentemente la gestión de subir el documento correcto en la plataforma digital Kerwá.

MARCO TEÓRICO

Cáncer de Próstata

El cáncer de próstata (CaP) es el segundo en incidencia y primero en mortalidad tanto en la población costarricense como a nivel mundial^{1,2}. Clásicamente su detección se ha realizado mediante el tamizaje por medio de antígeno prostático específico (APE) y tacto rectal para los varones mayores de 50 años. No obstante, la creciente tendencia para incluir marcadores genéticos en el algoritmo del CaP ha logrado comprobar el beneficio de iniciar el tamizaje en pacientes mayores de 40 años que carguen una mutación para el gen *BRCA2*²⁻⁴.

Biopsia Transrectal de Próstata

El diagnóstico de CaP históricamente se ha basado en la biopsia transrectal de próstata obteniendo 10-12 cilindros o “*tru-cuts*” cuando se realiza por sextantes, o 22-24 cilindros cuando se realiza por saturación. El grado o actividad de mitosis es determinado mediante el reporte del patrón predominante y secundario del tumor según la escala de Gleason. Durante los años han existido diferentes esfuerzos para consensuar el reporte de la biopsia en cuanto a la uniformidad de la interpretación del grado de Gleason, la cantidad de cilindros positivos y el porcentaje de cada cilindro comprometido por tumor⁵⁻⁷. Incluso, la Sociedad Internacional de Patología Urológica (ISUP) acordó agrupar los diferentes patrones de la escala de Gleason en lo que hoy se conoce como los Grupos de Gleason (GG) de la ISUP⁸.

Grupos de Gleason de la ISUP

GG1: Patrones Gleason ≤ 3 + Gleason ≤ 3

GG2: Patrones Gleason 3 + Gleason 4

GG3: Patrones Gleason 4 + Gleason 3

GG4: Patrones Gleason 4 + Gleason 4

GG5: Patrones Gleason 5 + Gleason ≤ 5 o Patrones Gleason ≤ 5 + Gleason 5

Estratificación de Riesgo y Tratamiento del Cáncer de Próstata

El tratamiento del CaP se decide por parte del urólogo según el riesgo de progresión y mortalidad. Este riesgo se determina mediante el estadio clínico (cT), el APE, el Grupo de Gleason, la cantidad de cilindros positivos por cáncer y el porcentaje de cilindro envuelto por cáncer (tabla 1)⁴. El tratamiento de la enfermedad localizada varía según la expectativa de vida del paciente (> o < de 10 años) y consiste en vigilancia activa, prostatectomía radical o radioterapia según la estratificación de riesgo²⁻⁴.

Tabla 1. Estratificación de Riesgo del Cáncer de Próstata⁴

Estratificación de Riesgo	Grupo Gleason	Estadio Clínico	APE	No. Cilindros Positivos	% del Cilindro Comprometido
Muy Bajo	GG1	T1c	<10&<0.15 [†]	≤2	≤50%
Bajo	GG1	T1c-T2a	<10	>2	>50%
Intermedio	GG2 ^f	T2b-T2c	10-20	<50% ^f	-
	GG3 ^Δ			≥50% ^Δ	-
Alto	GG4	T3a	≥20	≤4	-
	GG5				
Muy Alto	Gleason Primario 5	T3b-T4	≥20	>4	-

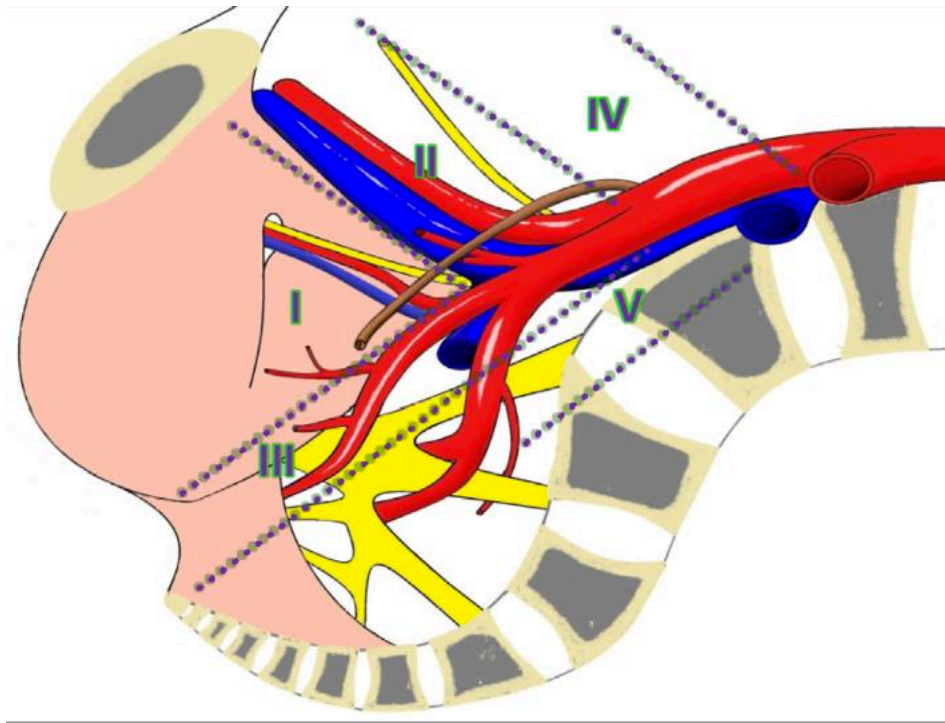
†: Densidad de antígeno prostático específico
f: Riesgo Intermedio Favorable
Δ: Riesgo Intermedio Desfavorable

Linfadenectomía Pélvica en Cáncer de Próstata

El rol de la linfadenectomía pélvica (LDP) durante la PRR para el cáncer de próstata (CaP) continúa siendo tema de discusión entre los urólogos con incógnitas que incluyen desde el impacto de la LDP en la sobrevida global del CaP, la detección de candidatos a LDP, la extensión de la LDP, hasta la cantidad mínima de ganglios resecados⁹⁻¹². La LDP limitada incluye los ganglios de la fosa obturatriz, la LDP estándar se extiende hasta incluir los

ganglios del eje iliaco externo, mientras que la LDP extendida incluye también a los ganglios del eje iliaco interno y la LDP súper extendida incluye hasta los ganglios pre-sacrales y del eje iliaco común (Ilustración 1).

Ilustración 1. Límites Anatómicos de la Extensión de la Disección de la Linfadenectomía Pélvica⁹



I- Ganglios de la fosa obturatriz, II- Ganglios del eje iliaco externo, III- Ganglios del eje iliaco interno, IV- Ganglios del eje iliaco común, V- Ganglios pre-sacros

De los pocos consensos que existen en la comunidad urológica destaca el no realizar LDP en los pacientes con CaP de bajo riesgo¹¹⁻¹⁴. Sin embargo, permanece en debate cuales si deberían ser sometidos a LDP. Es por esto que desde la década de los 90s han existido iniciativas como las de Roach et al. y Partin et al. para diseñar fórmulas, modelos o nomogramas prequirúrgicos para predecir la probabilidad de invasión del CaP a ganglios linfáticos pélvicos y así detectar los pacientes candidatos a LDP en el momento de la

PRR^{15,16}. Haciendo eco estos nomogramas otros autores se han unido a la iniciativa de mejorar o crear nuevos métodos prequirúrgicos para la detección de candidatos a LDP^{2-4,13,17-24}.

Actualmente existe una cantidad abrumadora de nomogramas^{9,25}. Con el tiempo, los nomogramas provenientes de instituciones con trayectoria como John Hopkins (Partin) con un corte en 2% (Ilustración 2), Clínica San Raffaele en Milán (Briganti) con un corte en 7% (Ilustración 3), Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) con un corte en 5% (Ilustración 4) y la Universidad de Yale (Roach) con un corte de ≥ 15 (Ilustración 5 y 6) son los nomogramas que más popularidad han alcanzado y por tanto los que han sido sometidos a validación en muestras poblacionales de diferentes latitudes con el fin de demostrar la universalidad y la precisión de estos métodos predictivos. Los lineamientos de la NCCN utiliza el nomograma de MSKCC con un corte de 2%, los lineamientos de la EAU utiliza el nomograma de Briganti con un corte de 5% y los lineamientos de la AUA utiliza la estratificación de riesgo intermedio desfavorable o mayor²⁶⁻⁴².

Ilustración 2. Nomograma de Partin¹³

Clinical stage and PSA	Pathological stage (n)	Biopsy Gleason score				
		6 (GG1)	3 + 4 = 7 (GG2)	4 + 3 = 7 or 8 (GG3-4)	9-10 (GG5)	
T1c (n = 3514)	0-4.0	OC (928)	92 (90-93)	77 (74-80)	67 (62-72)	50 (41-57)
		ECE (132)	8 (6-9)	20 (17-23)	24 (21-28)	31 (24-39)
		SV+ (23)	1 (0-1)	2 (1-3)	7 (4-10)	13 (7-20)
		LN+ (5)	0 (0-0)	1 (0-1)	2 (1-4)	6 (3-11)
	4.1-6.0	OC (1055)	90 (89-92)	74 (71-77)	64 (60-68)	47 (39-55)
		ECE (215)	9 (7-10)	23 (20-26)	28 (24-31)	35 (27-42)
		SV+ (32)	1 (0-1)	2 (1-3)	6 (4-9)	12 (8-19)
		LN+ (12)	0 (0-0)	1 (0-1)	2 (1-4)	5 (2-9)
	6.1-10.0	OC (591)	87 (85-89)			35 (28-44)
		ECE (182)	12 (10-14)			36 (28-44)
		SV+ (37)	1 (1-2)	4 (2-6)	11 (8-15)	19 (12-27)
		LN+ (12)	0 (0-1)	1 (0-2)	4 (2-6)	9 (5-15)
>10.0	OC (165)	80 (75-84)	52 (46-58)	35 (30-41)	19 (13-26)	
	ECE (83)	17 (13-20)	34 (29-40)	33 (27-39)	30 (22-40)	
	SV+ (24)	3 (1-4)	8 (5-12)	20 (14-27)	28 (18-38)	
	LN+ (18)	1 (0-2)	5 (3-8)	11 (7-17)	22 (13-34)	
T2a (n = 651)	0-4.0	OC (188)	88 (86-91)	70 (65-74)	58 (53-64)	41 (32-50)
		ECE (59)	11 (9-13)	27 (22-31)	31 (26-36)	38 (29-48)
		SV+ (5)	1 (0-1)	2 (1-4)	7 (4-11)	13 (7-21)
		LN+ (6)	0 (0-0)	1 (0-2)	3 (1-6)	7 (3-15)
	4.1-6.0	OC (124)	87 (83-89)	66 (62-71)	55 (50-61)	38 (30-48)
		ECE (60)	12 (10-15)	30 (25-35)	35 (30-40)	42 (33-51)
		SV+ (6)	1 (0-1)	2 (1-4)	7 (4-10)	12 (7-20)
		LN+ (3)	0 (0-0)	1 (0-2)	3 (1-5)	6 (3-12)
	6.1-10.0	OC (94)	82 (78-86)	58 (52-64)	45 (39-51)	28 (21-37)
		ECE (38)	16 (13-20)	36 (30-42)	39 (33-45)	42 (33-53)
		SV+ (11)	1 (1-2)	4 (2-6)	11 (7-16)	18 (11-29)
		LN+ (2)	0 (0-1)	2 (1-3)	4 (2-8)	10 (5-18)
>10.0	OC (23)	73 (67-79)	43 (36-50)	28 (22-35)	14 (9-21)	
	ECE (18)	22 (17-28)	42 (35-49)	39 (31-47)	34 (24-46)	
	SV+ (10)	3 (1-6)	9 (5-13)	20 (12-28)	26 (15-39)	
	LN+ (4)	1 (0-3)	6 (2-11)	13 (6-21)	24 (12-38)	
T2b/c (n = 294)	0-4.0	OC (46)	79 (73-83)	52 (44-58)	37 (30-44)	21 (15-28)
		ECE (35)	19 (15-25)	40 (32-47)	40 (33-48)	40 (30-51)
		SV+ (7)	1 (1-2)	5 (3-7)	12 (7-18)	18 (10-27)
		LN+ (6)	1 (0-2)	4 (2-7)	10 (5-16)	21 (11-33)
	4.1-6.0	OC (36)	76 (69-81)	48 (41-55)	35 (28-42)	20 (14-27)
		ECE (30)	22 (17-28)	44 (37-51)	44 (37-52)	44 (34-54)
		SV+ (7)	1 (1-2)	4 (2-7)	11 (7-17)	17 (10-26)
		LN+ (4)	0 (0-2)	4 (2-7)	9 (5-15)	19 (10-29)
	6.1-10.0	OC (20)	69 (61-75)	38 (31-45)	25 (19-31)	13 (8-18)
		ECE (32)	27 (21-34)	48 (40-56)	44 (36-51)	38 (28-49)
		SV+ (7)	3 (1-5)	7 (4-12)	17 (11-24)	22 (13-33)
		LN+ (12)	1 (0-4)	6 (3-12)	14 (8-22)	26 (15-40)
>10.0	OC (8)	54 (45-63)	23 (17-29)	12 (8-16)	5 (3-8)	
	ECE (14)	34 (26-42)	46 (37-55)	33 (25-43)	23 (16-34)	
	SV+ (13)	6 (3-10)	12 (7-20)	22 (14-32)	23 (14-36)	
	LN+ (17)	5 (1-14)	18 (9-30)	32 (21-44)	48 (32-62)	

Ilustración 3. Nomograma de Briganti¹⁹

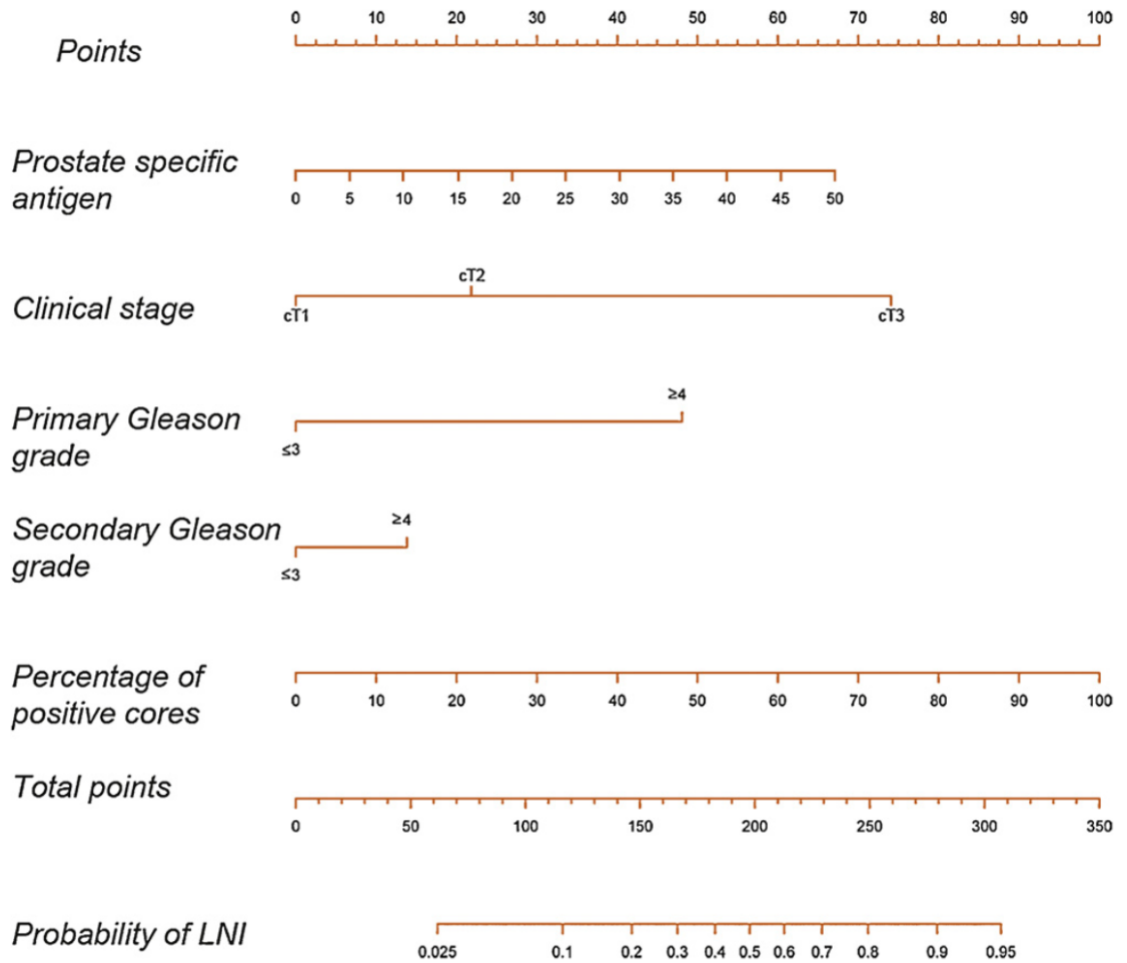


Ilustración 4. Nomograma de MSKCC²³

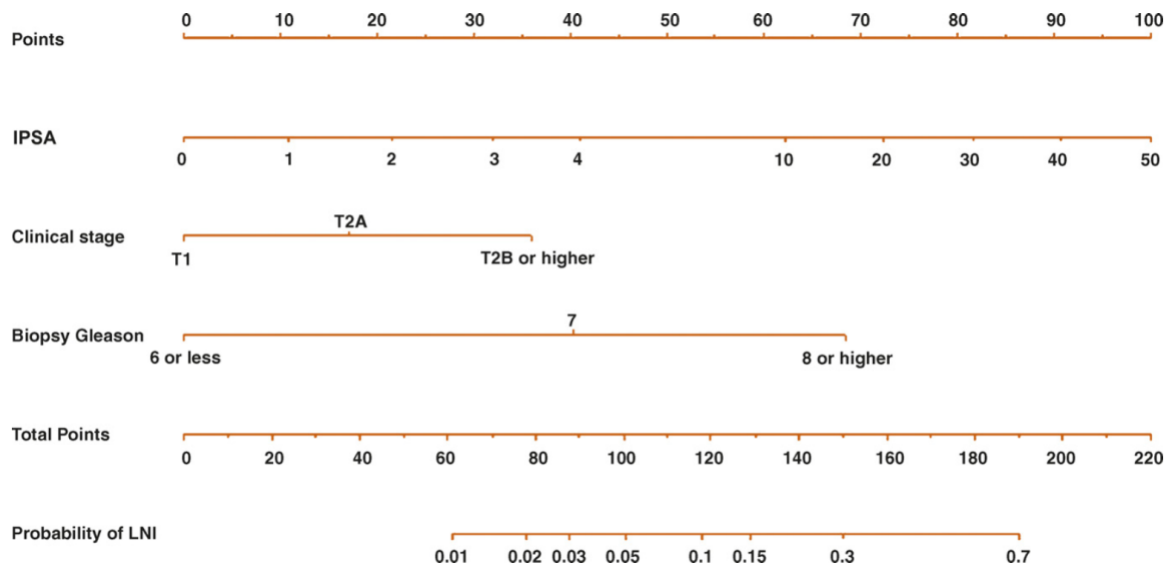


Ilustración 5. Fórmula de Roach¹⁵

$$+N = APE + (\text{Gleason} - 6) \times 10$$

Ilustración 6. Fórmula de Yale¹⁷

$$LN+ = (\text{Gleason} - 5) \times (\text{APE}/3 + 1.5 \times \text{cT})$$

Validación de un Predictor o Discriminador

La sensibilidad, la especificidad y el área bajo la curva (AUC) representan una de las formas más sencillas dentro de las opciones disponibles para conocer la certeza de “tests”, predictores o similares. La sensibilidad se define como la probabilidad de un predictor para discriminar como positivo a un ente, dado que este ente examinado posea esta enfermedad o condición. La especificidad se define como la probabilidad de un predictor

para discriminar como negativo a un ente, dado que este ente examinado no posea esta enfermedad o condición. El área bajo la curva ROC (Característica Operativa del Receptor) es la forma de determinar la certeza del predictor evaluando simultáneamente la sensibilidad y la especificidad. Se han establecido intervalos del valor del AUC como guía para determinar la capacidad de predicción o certeza de un "test" o predictor. Un valor de 0.5 equivale a la probabilidad de lanzar una moneda aire por lo que se considera como un predictor sin capacidad de discriminación, de 0.5-0.6 se considera un predictor malo, de 0.6-0.75 se considera un predictor regular, de 0.75-0.9 se considera un predictor bueno, de 0.9-0.97 se considera un predictor muy bueno y de 0.97-1 se considera un predictor excelente o con la máxima certeza de discriminación⁴³.

OBJETIVOS

El objetivo primario del presente trabajo es validar los nomogramas prequirúrgicos antes mencionados en la detección de la enfermedad ganglionar pélvica en CaP en la población costarricense y determinar el método más acertado. El objetivo secundario se centra en determinar si existe asociación entre la enfermedad ganglionar pélvica en el CaP y la sobrevida global, la recurrencia bioquímica, la persistencia de la enfermedad posterior a la PRR, el desarrollo de enfermedad ósea metastásica o el desarrollo de resistencia a la castración.

METODOLOGÍA

Inicialmente se realizó una base de datos de manera retrospectiva con información del expediente clínico de pacientes diagnosticados con CaP a los cuales se les realizó PRR abierta con y sin linfadenectomía pélvica en el Hospital San Juan de Dios del 2015-2017 con seguimiento hasta junio del 2020. Se constató que pacientes de alto riesgo contarán con tomografía y gammagrafía ósea negativa previo a la cirugía según la estratificación de riesgo de CaP de la NCCN⁴. Se excluyeron pacientes que presentaran algún indicio de enfermedad metastásica por tomografía o gammagrafía ósea previo a la cirugía y pacientes con faltante de información clínica sensible para los análisis de validación.

Según la información recolectada, se calculó el riesgo de invasión ganglionar pélvica para cada paciente según cada nomograma y se utilizó el punto de corte publicado por cada autor como umbral para realizar LDP. Los nomogramas o métodos que se sometieron a validación en este trabajo son: “Briganti” (2012) en el que se utilizó como punto de corte la probabilidad de invasión del $\geq 7\%$, “Partin” en el que se utilizó como punto de corte la probabilidad de invasión del $\geq 2\%$, “MSKCC” en el que se utilizó como punto de corte la probabilidad de invasión del $\geq 5\%$, “Roach” utilizando como corte ≥ 15 puntos, “Yale” utilizando como corte ≥ 15 puntos, “AUA” en el que se utilizó como punto de corte la recomendación del AUA de realizar LDP a pacientes con riesgo intermedio desfavorable y alto riesgo, “NCCN” en el que se utilizó como punto de corte la recomendación de la NCCN de utilizar el nomograma de MSKCC con un corte de probabilidad de invasión del $\geq 2\%$, y “EAU” en el que se utilizó como punto de corte la recomendación de la EAU de utilizar el nomograma de Briganti con un corte de probabilidad de invasión del $\geq 5\%$ ^{2-4,13,15,17,19,23}. Cada nomograma se utilizó siguiendo los modelos de cálculo de Evidencia⁴⁴.

Las predicciones obtenidas por cada nomograma, para cada paciente, se comparó contra un estándar de oro. Se definió como estándar de oro positivo a la evidencia de ganglios pélvicos positivos en el reporte final de patología de la pieza quirúrgica. Se realizó además un análisis alternativo en el cual se definió el estándar de oro como la evidencia de ganglios pélvicos positivos en el reporte final de patología de la pieza quirúrgica, más aquellos

pacientes que evidenciaron recurrencia bioquímica, persistencia de la enfermedad o enfermedad ganglionar pélvica documentada por tomografía axial computarizada durante el seguimiento. La recurrencia bioquímica se definió como dos niveles de antígeno prostático específico ≥ 0.2 después de haber presentado un antígeno prostático específico negativo posterior a la PRR⁴. La persistencia de la enfermedad posterior a la PRR se definió como aquel paciente que presentó un antígeno prostático específico posterior a la PRR mayor a 0.1⁴, o evidencia de ganglios pélvicos positivos por tomografía posterior a la PRR. En vista de que hallazgos desfavorables en el reporte final de patología como la invasión de vesículas seminales o márgenes positivos pretendían un sesgo en el momento del análisis alternativo, se excluyeron estos pacientes del análisis de validación alternativo, exceptuando a aquellos pacientes que aunque presentaron hallazgos desfavorables en el reporte final de patología también presentaron ganglios positivos en el reporte final de patología o se documentó evidencia de ganglios pélvicos positivos por tomografía durante el seguimiento.

La validación de cada nomograma para ambos análisis se realizó mediante el cómputo de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y área bajo la curva (AUC) para cada nomograma. El T-test o Wilcoxon-test fueron utilizados para la comparación de variables continuas según su distribución. El cómputo de "odds ratio" o chi-cuadrado fueron utilizados para la comparación de variables categóricas.

Todos los cómputos estadísticos se realizaron mediante la plataforma "*The R Project for Statistical Computing*"⁴⁵. Se utilizó un valor alfa menor a 0.05 como determinante de diferencia estadísticamente significativa.

RESULTADOS

Se incluyeron de manera inicial 116 pacientes en el estudio, sin embargo 4 pacientes fueron excluidos de la muestra por carecer de información sensible para la validación. Para el análisis alternativo 32 pacientes no cumplieron los criterios inclusión por lo que fueron excluidos del análisis alternativo. 112 pacientes comprenden la base de muestra del estudio y 80 pacientes fueron sometidos al análisis de validación alternativo. La media de edad para los pacientes del estudio fue de 63.5 años (58.7-67.5) y consistió en hombres costarricenses con ascendencia caucásica. Se encontraron diferencias entre los grupos de pacientes que presentó ganglios pélvicos positivos vs negativos en cuanto al antígeno prostático específico (M = 9.8 vs 7, $p=0.008$), grupo de Gleason en la biopsia ($p=0.002$), grupo de Gleason en el reporte final de patología ($p=0.001$), estadiaje patológico ($p = 0.04$), márgenes positivos ($p = 0.05$) y la invasión de vesículas seminales ($p=0.02$) (Tabla 2). La muestra que cumplió con los criterios para ganglios positivos ($n=21$) según el análisis alternativo, mostró una mayor proporción de pacientes que persistieron con la enfermedad posterior a la PRR y que desarrollaron recurrencia bioquímica de manera significativa durante el seguimiento ($p=0.04$, $p<0.001$), en comparación con la muestra de pacientes del estudio ($n=112$) (Tabla 2).

El nomograma de Briganti fue el que mejor certeza demostró en cuanto a la predicción de invasión ganglionar pélvica en el CaP en ambos análisis (AUC=0.85 y AUC=0.72). En cuanto a la detección, los lineamientos de la NCCN son los que menor tasa de falsos negativos computó para una sensibilidad del 85.7% en el análisis alternativo (Tabla 3).

Tabla 2. Resumen de Características de la Muestra

Variables Mediana (IQR) N (%)	Muestra N=112	Muestra[‡] N=80	Ganglios Linfáticos Negativos N=59(74%)	Ganglios Linfáticos Positivos[†] N=21(26%)	P-value
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS					
Edad	63.5(58.7-67.5)	62.5(58.2-67.9)	61.74(55.7-69.7)	60.9(58.4-67.2)	0.89 ^f
Raza					-
Afroamericano	1(0.9%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	-
Caucásico	111(99.1%)	80(100%)	59(100%)	21(100%)	-
APE	7.9(6.3-10.9%)	7.7(6.5-9.7)	7(5.4-8.9)	9.8(6.5-11.6)	0.008 ^f
Estadio Clínico					0.24 ^f
T1c	51(45.5%)	35(43.8%)	28(47.5%)	7(33.3%)	0.56 ^f
T2a	35(31.3%)	26(32.5%)	20(33.9%)	6(28.6%)	0.79 ^f
T2b	23(20.6%)	16(20%)	10(16.9%)	6(28.6%)	0.34 ^f
T2c	1(0.9%)	1(1.3%)	0(0%)	1(4.8%)	0.26 ^f
T3a	2(1.8%)	2(2.5%)	1(1.7%)	1(4.8%)	0.45 ^f
BIOPSIA TRANSRECTAL DE PRÓSTATA					
Grupo de Gleason					0.002 ^f
GG1	42(37.5%)	34(42.5%)	31(52.5%)	3(14.3%)	0.002 ^f
GG2	34(30.4%)	22(27.5%)	15(25.4%)	7(33.3%)	0.57 ^f
GG3	19(17%)	15(18.8%)	8(13.6%)	7(33.3%)	0.06 ^f
GG4	15(13.4%)	7(8.8%)	5(8.5%)	2(9.5%)	1 ^f
GG5	2(1.8%)	2(2.5%)	0(0%)	2(9.5%)	0.07 ^f
No. Cilindros Positivos	5(3.5-7)	4(2.8-5.3)	2.5(1-4.8)	4.5(4-7.3)	0.05 ^f
Total de Cilindros	12(10-26)	12(12-12.3)	12(12-13.5)	12(12-12)	0.49 ^f
REPORTE FINAL DE PATOLOGÍA					

Grupo de Gleason					0.001 ^f
GG1	27(24.1%)	22(27.5%)	20(33.9%)	2(9.5%)	0.05 ^f
GG2	39(34.8%)	30(37.5%)	25(42.4%)	5(23.8%)	0.19 ^f
GG3	30(26.8%)	19(23.8%)	12(20.3%)	7(33.3%)	0.25 ^f
GG4	9(8%)	6(7.5%)	1(1.7%)	5(23.8%)	0.004 ^f
GG5	7(8.8%)	3(3.8%)	1(1.7%)	2(9.5%)	0.18 ^f
Patrón Terciario					-
Gleason 3	1(0.9%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	-
Gleason 4	1(0.9%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	-
Gleason 5	3(2.7%)	1(1.3%)	0(0%)	1(4.8%)	-
Estadío Patológico					0.04 ^f
pT0	2(1.8%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	-
pT1a	1(0.9%)	1(1.3%)	1(1.7%)	0(0%)	1 ^f
pT1c	1(0.9%)	1(1.3%)	1(1.7%)	0(0%)	1 ^f
pT2a	19(17%)	20(25%)	17(28.8%)	3(14.3%)	0.24 ^f
pT2b	5(5.5%)	4(5%)	3(5.1%)	1(4.8%)	1 ^f
pT2c	44(39.3%)	42(52.5%)	31(52.5%)	11(52.4%)	1 ^f
pT3a	21(18.8%)	8(10%)	6(10.2%)	2(9.5%)	1 ^f
pT3b	19(17%)	4(5%)	0(0%)	4(19%)	0.004 ^f
Extensión Extra prostática	40(35.7%)	12(15%)	6(10.2%)	6(28.6%)	0.07 ^f
Márgenes Positivos	40(35.7%)	9(11.3%)	4(6.8%)	5(23.8)	0.05 ^f
Vesículas Seminales Positivas	18(16.1%)	3(3.8%)	0(0%)	3(14.3%)	0.02 ^f
Histología					0.7 ^f
Sin Cáncer	2	2(2.5%)	2(3.4%)	0(0%)	1 ^f
Adenocarcinoma Acinar Puro	107(95.5%)	76(95%)	56(94.9%)	20(95.2)	1 ^f

Adenocarcinoma Acinar + Mucinoso	2(3.6%)	2(2.5%)	1(1.7%)	1(4.8%)	0.46 ^f
Adenocarcinoma Acinar + Ductal	1(0.9%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	-
No. Pacientes con LDP	35(31.2%)	22(27.5%)	10(16.9%)	12(57.1%)	<0.001 ^f
No. Ganglios linfáticos Resecados	11.1 (3.5- 15.5)	13.5(7.25- 19.5)	13.5(8- 17.5)	14(7-20.5)	0.99 ^f
No. Pacientes con Ganglios Positivos	4 (3.6%)	4(5%)	0(0%)	4(19%)	0.004 ^f
SEGUIMIENTO POST PROSTATECTOMÍA RADICAL					
Años	4.9(4.1- 5.6)	5.1(4.3- 5.7)	5.2(4.5- 5.6)	4.9(3.6- 5.7)	0.28 ^f
Persistencia de la enfermedad	19 (16.9%)	8(10%)	0(0%)	8(38.1%)	0.04 ^Δ 0.2 ^μ
Recurrencia Bioquímica	18 (16.1%)	13(16%)	0(0%)	13(61.9%)	<0.001 ^Δ 0.12 ^μ
No. Pacientes G+	4 (3.6%)	4(0.05%)	0(0%)	4(19%)	0.02 ^Δ 0.7 ^μ
RTa ± HT	18(16.1%)	7(8.8%)	0(0%)	7(33.3%)	<0.001 ^Δ 0.2 ^μ
RTs ± HT	14(12.5%)	9(11.3%)	0(0%)	9(42.9%)	<0.001 ^Δ 0.97 ^μ
CaP M1	4 (3.6%)	1(0.01%)	0(0%)	1(4.8%)	0.58 ^Δ 0.4 ^μ
CaPRC	2 (1.8%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	1 ^μ
Sobrevida	100(100%)	100(100%)	100(100%)	100(100%)	-
<p>¥: Muestra de pacientes para el análisis de validación alternativo.</p> <p>†: Muestra de pacientes con ganglios positivos según el criterio de análisis de validación alternativo.</p> <p>f: Test de significancia que compara la muestra de pacientes con ganglios negativos según el criterio de análisis de validación alternativo (n=59) vs la muestra de pacientes con ganglios positivos según el criterio de análisis de validación alternativo (n=21).</p>					

Δ: Test de significancia que compara la muestra de pacientes del estudio (n=112) vs la muestra de pacientes con ganglios positivos según el criterio de análisis de validación alternativo (n=21).

μ: Test de significancia que compara la muestra de pacientes del estudio (n=112) vs la muestra de pacientes para el análisis de validación alternativo (n=80).

RTa: Radioterapia adyuvante. | RTs: Radioterapia de salvataje. | HT: Hormonoterapia (Agonistas de la hormona LHRH).

M1: Enfermedad metastásica desarrollada durante el seguimiento post PRR. | G+: Enfermedad ganglionar pélvica documentada por tomografía. | CaPRC: Cáncer de próstata resistente a la castración.

Tabla 3. Análisis de Validación de Nomogramas

	Roach ^β	Yale ^β	AUA ^δ	Partin ^f	NCCN ^Δ	MSKCC ^Ω	Briganti ^μ	EAU [¥]
AUC	0.72	0.66	0.75	0.74	0.70	0.80	0.85	0.80
AUC [†]	0.67	0.61	0.70	0.68	0.67	0.67	0.72	0.69
Sn	85.7%	42.8%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Sn [†]	61.9%	23.8%	76.2%	76.2%	85.7%	61.9%	61.9%	61.9%
Sp	60%	89.5%	51.4%	47.6%	39%	61%	70%	61.9%
Sp [†]	71.2%	98.3%	64.4%	59.3%	49.2%	72.9%	81.1%	76.3%
VPP	12.5%	21.4%	12%	11.2%	9.9%	14.6%	18%	14.9%
VPP [†]	43.3%	83.3%	43.2%	40%	37.5%	44.8%	56.5%	48.2%
VPN	98.4%	95.9%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
VPN [†]	84%	78.3%	88.4%	87.5%	67.4%	84.3%	86%	84.9%

†: Muestra de pacientes con ganglios positivos según el criterio de análisis de validación alternativo (n=80).

β: Utiliza un puntaje de >15 como corte.

δ: Recomienda realizar LDP a pacientes con riesgo intermedio desfavorable y alto riesgo.

f: Utiliza un corte de probabilidad de invasión del ≥2%.

Δ: Utiliza el nomograma de MSKCC con un corte de probabilidad de invasión del ≥2%.

Ω: Utiliza un corte de probabilidad de invasión del ≥5%.

μ: Utiliza un corte de probabilidad de invasión del ≥7%.

¥: Utiliza el nomograma de Briganti con un corte de probabilidad de invasión del ≥5%.

AUC: Área bajo la curva | Sn: Sensibilidad | Sp: Especificidad | VPP: Valor predictivo positivo | VPN: Valor predictivo negativo

DISCUSIÓN

La linfadenectomía pélvica (LDP) en el cáncer de próstata (CaP) es la forma más efectiva de estadiaje para ganglios pélvicos^{9,11}. Un acumulo de estudios retrospectivos tienden a indicar que la LDP en el CaP podría tener también un rol terapéutico, no obstante aún están pendientes los estudios prospectivos que aborden estos temas de manera clara, manteniendo a la LDP bajo discusión de los expertos^{9,11,25,46,47}. A pesar de las diferencias en opinión, se ha logrado llegar al consenso de que dado la baja mortalidad que implica el CaP de bajo riesgo según la estratificación de la NCCN, no es necesario someter a LDP a este grupo de pacientes^{11,13,14,48}. Ante la falta de imagenología adecuada para detectar enfermedad ganglionar en el CaP es necesario echar mano de herramientas de predicción como los nomogramas sometidos a validación en este estudio^{9,10,25,47}.

Este trabajo valida el uso de los nomogramas incluidos en la población costarricense (Tabla 2), comprobando que el uso de estos en la práctica clínica diaria y de manera sistemática es científicamente adecuado. Incluso arroja resultados comparables con validaciones de estos mismos nomogramas en otras latitudes con poblaciones, a priori, distintas^{31,35,35,40-42}.

Algunos autores han intentado mejorar estos nomogramas investigando la validez de nomogramas que utilizan ganglio centinela con resultados comparables a nomogramas como MSKCC y Briganti^{49,50}. Otros autores investigan estos mismos nomogramas añadiendo el perfil genético del paciente con buen resultado (AUC 90.2%)⁵¹, y algunos otros agregando información derivada de la resonancia magnética (\pm biopsia focalizada) con resultados conflictivos entre sí⁵²⁻⁵⁴.

La mayoría de evidencia acumulada también sugiere que en el momento de realizar una LDP determinada por un nomograma prequirúrgico, esta se debe hacer de manera extendida para intentar reseca la mayor cantidad de ganglios posible y por ende reseca ganglios pélvicos infiltrados por tumor^{10,47,55,56}. Este trabajo apoya la tendencia de esta evidencia por el hecho de haber encontrado diferencia en cuanto a la persistencia de la enfermedad ($p=0.04$) y la recurrencia bioquímica ($p<0.001$) entre la muestra de pacientes

del estudio (n=112) y aquellos pacientes con ganglios positivos en el reporte final de patología, que además presentaron recidiva bioquímica o persistencia de la enfermedad en un seguimiento cercano a 5 años (n=21) (Tabla 2). Por lo que realizar la LDP con el objetivo de obtener la mayor cantidad de ganglios posible (LDP extendida) es un procedimiento terapéutico y de estadiaje que tiene la posibilidad de evitar terapias adyuvantes y sus efectos secundarios.

Durante el seguimiento de la muestra de pacientes de este estudio no se produjo ningún evento de muerte. Ante este hecho es aceptado utilizar la sobrevida libre metástasis como homólogo de sobrevida global para los análisis de sobrevida⁵⁷. En este caso el análisis de sobrevida utilizando como homólogo la sobrevida libre de metástasis no encontró relación entre la sobrevida global y la enfermedad ganglionar pélvica en el CaP (p=0.4) (Tabla 1). Sin embargo, profundizando en las características de la muestra se intuye que esa no relación puede estar sesgada por las terapias adyuvantes y de salvataje que recibieron los pacientes, lo que evita concluir de manera segura con respecto al impacto de LDP en la sobrevida global de los pacientes con CaP.

Este trabajo presenta la limitante de ser retrospectivo y de basarse en un solo centro hospitalario de Costa Rica. Además, tanto las biopsias de próstata como el reporte de final de patología de la pieza quirúrgica de la prostatectomía radical fueron evaluadas por diferentes patólogos pudiendo presentar heterogeneidad en la interpretación. También existió la limitante de conocer específicamente la extensión y los límites de la LDP que utilizaron los urólogos del Hospital San Juan de Dios durante la PRR.

CONCLUSIONES

Los nomogramas prequirúrgicos de predicción de enfermedad ganglionar pélvica son las herramientas de primera línea para la toma de decisiones en cuanto a la LDP durante la PRR. El nomograma de Briganti es el mejor predictor de invasión ganglionar pélvica en CaP para los pacientes costarricenses. Sin embargo, la detección más alta de invasión ganglionar pélvica en CaP para los pacientes costarricenses la produjo el nomograma de MSKCC con el punto de corte en 2%, como indican los lineamientos de la NCCN⁴⁸.

La enfermedad ganglionar pélvica en el CaP se asocia con persistencia de la enfermedad y a la recurrencia bioquímica, por lo que la LDP extendida es un procedimiento terapéutico y de estadiaje que tiene la posibilidad de evitar terapias adyuvantes y sus efectos secundarios. Es necesario diseñar un estudio prospectivo que controle rigurosamente los sesgos durante el seguimiento de los pacientes para realmente conocer si la LDP en el CaP tiene impacto en la supervivencia global.

REFERENCIAS

1. Anon: Situación Epidemiológica del Cáncer. Available at: <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/vigilancia-de-la-salud/estadisticas-y-bases-de-datos/estadisticas/estadistica-de-cancer-registro-nacional-tumores/2722-situacion-epidemiologica-del-cancer/file>.
2. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, et al: EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur. Urol.* 2017; **71**: 618–629.
3. Sanda MG, Cadeddu JA, Kirkby E, et al: Clinically Localized Prostate Cancer: AUA/ASTRO/SUO Guideline. Part I: Risk Stratification, Shared Decision Making, and Care Options. *J. Urol.* 2018; **199**: 683–690.
4. Shaeffer E: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Prostate Cancer. 2020. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf.
5. Fine SW, Amin MB, Berney DM, et al: A contemporary update on pathology reporting for prostate cancer: biopsy and radical prostatectomy specimens. *Eur. Urol.* 2012; **62**: 20–39.
6. Montironi R, Mazzucchelli R, Scarpelli M, et al: Prostate carcinoma II: prognostic factors in prostate needle biopsies. *BJU Int* 2006; **97**: 492–497.
7. Karram S, Trock BJ and Epstein JI: Should Intervening Benign Tissue Be Included in the Measurement of Discontinuous Foci of Cancer on Prostate Needle Biopsy? Correlation With Radical Prostatectomy Findings. *Am J Surg Pathol* 2011; **35**: 5.

8. Epstein JI, Allsbrook WC, Amin MB, et al: The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am. J. Surg. Pathol.* 2005; **29**: 1228–1242.
9. Fossati N, Willemse P-PM, Van den Broeck T, et al: The Benefits and Harms of Different Extents of Lymph Node Dissection During Radical Prostatectomy for Prostate Cancer: A Systematic Review. *European Urology* 2017; **72**: 84–109.
10. Bhatta Dhar N, Burkhard FC and Studer UE: Role of lymphadenectomy in clinically organ-confined prostate cancer. *World J Urol* 2007; **25**: 39–44.
11. Allaf ME, Partin AW and Carter HB: The importance of pelvic lymph node dissection in men with clinically localized prostate cancer. *Rev Urol* 2006; **8**: 112–119.
12. Allaf ME, Palapattu GS, Trock BJ, et al: ANATOMICAL EXTENT OF LYMPH NODE DISSECTION: IMPACT ON MEN WITH CLINICALLY LOCALIZED PROSTATE CANCER. *Journal of Urology* 2004; **172**: 1840–1844.
13. Tosoian JJ, Chappidi M, Feng Z, 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**: 676–683.
14. DiIombi ML and Epstein JI: Metastatic potential to regional lymph nodes with Gleason score ≤ 7 , including tertiary pattern 5, at radical prostatectomy. *BJU Int* 2017; **119**: 872–878.
15. Roach M, Marquez C, Yuo HS, et al: Predicting the risk of lymph node involvement using the pre-treatment prostate specific antigen and Gleason score in men with clinically localized prostate cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1994; **28**: 33–37.

16. Partin AW: Combination of Prostate-Specific Antigen, Clinical Stage, and Gleason Score to Predict Pathological Stage of Localized Prostate Cancer: A Multi-institutional Update. *JAMA* 1997; **277**: 1445.
17. Yu JB, Makarov DV and Gross C: A New Formula for Prostate Cancer Lymph Node Risk. *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics* 2011; **80**: 69–75.
18. Briganti A, Karakiewicz PI, Chun FK-H, 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. *European Urology* 2007; **51**: 1573–1581.
19. Briganti A, Larcher A, Abdollah F, 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. *European Urology* 2012; **61**: 480–487.
20. Cagiannos I, Karakiewicz P, Eastham JA, et al: A Preoperative Nomogram Identifying Decreased Risk of Positive Pelvic Lymph Nodes in Patients With Prostate Cancer. *Journal of Urology* 2003; **170**: 1798–1803.
21. Gandaglia G, Fossati N, Zaffuto E, et al: Development and Internal Validation of a Novel Model to Identify the Candidates for Extended Pelvic Lymph Node Dissection in Prostate Cancer. *European Urology* 2017; **72**: 632–640.
22. Gandaglia G, Ploussard G, Valerio M, et al: A Novel Nomogram to Identify Candidates for Extended Pelvic Lymph Node Dissection Among Patients with Clinically Localized Prostate Cancer Diagnosed with Magnetic Resonance Imaging-targeted and Systematic Biopsies. *Eur. Urol.* 2019; **75**: 506–514.

23. Godoy G, Chong KT, Cronin A, et al: Extent of Pelvic Lymph Node Dissection and the Impact of Standard Template Dissection on Nomogram Prediction of Lymph Node Involvement. *European Urology* 2011; **60**: 195–201.
24. Eifler JB, Feng Z, Lin BM, et al: An updated prostate cancer staging nomogram (Partin tables) based on cases from 2006 to 2011: Updated Partin tables. *BJU Int* 2013; **111**: 22–29.
25. Shariat SF, Kattan MW, Vickers AJ, et al: Critical review of prostate cancer predictive tools. *Future Oncology* 2009; **5**: 1555–1584.
26. Graefen M, Augustin H, Karakiewicz PI, et al: Can predictive models for prostate cancer patients derived in the United States of America be utilized in European patients? A validation study of the Partin tables. *Eur. Urol.* 2003; **43**: 6–10; discussion 11.
27. Eskicorapci SY, Karabulut E, Türkeri L, et al: Validation of 2001 Partin Tables in Turkey: A Multicenter Study. *European Urology* 2005; **47**: 185–189.
28. Yadav R, Arora S, Sachdeva M, et al: Assessment of the performance of Partin's nomogram (2007) in contemporary Indian cohort. *Indian J Urol* 2016; **32**: 199–203.
29. Hueting TA, Cornel EB, Somford DM, et al: External Validation of Models Predicting the Probability of Lymph Node Involvement in Prostate Cancer Patients. *Eur Urol Oncol* 2018; **1**: 411–417.
30. Sahin A, Urkmez A, Yildirim C, et al: Sensitivity and specificity of Briganti nomogram in Turkish patients undergoing radical prostatectomy and pelvic lymph node dissection. *Aging Male* 2019: 1–5.
31. Dell'Oglio P, Abdollah F, Suardi N, et al: External Validation of the European Association of Urology Recommendations for Pelvic Lymph Node Dissection in

- Patients Treated with Robot-Assisted Radical Prostatectomy. *Journal of Endourology* 2014; **28**: 416–423.
32. Abdollah F, Sun M, Suardi N, et al: National Comprehensive Cancer Network Practice Guidelines 2011: Need for More Accurate Recommendations for Pelvic Lymph Node Dissection in Prostate Cancer. *Journal of Urology* 2012; **188**: 423–428.
 33. Shen X-C, Qiu Y-Q, Zheng Y-C, et al: Are Partin tables suitable for Chinese patients with prostate cancer? *Chin. Med. J.* 2012; **125**: 3795–3799.
 34. Turo R, Forster JA, West RM, et al: Do prostate cancer nomograms give accurate information when applied to European patients? *Scand J Urol* 2015; **49**: 16–24.
 35. Bandini M, Marchioni M, Pompe RS, et al: First North American validation and head-to-head comparison of four preoperative nomograms for prediction of lymph node invasion before radical prostatectomy. *BJU Int.* 2018; **121**: 592–599.
 36. Hinev AI, Anakievski D, Kolev NH, et al: Validation of nomograms predicting lymph node involvement in patients with prostate cancer undergoing extended pelvic lymph node dissection. *Urol. Int.* 2014; **92**: 300–305.
 37. Naito S, Kuroiwa K, Kinukawa N, et al: Validation of Partin tables and development of a preoperative nomogram for Japanese patients with clinically localized prostate cancer using 2005 International Society of Urological Pathology consensus on Gleason grading: data from the Clinicopathological Research Group for Localized Prostate Cancer. *J. Urol.* 2008; **180**: 904–909; discussion 909-910.
 38. Ayyathurai R, Ananthakrishnan K, Rajasundaram R, et al: Predictive Ability of Partin Tables 2001 in a Welsh Population. *Urol Int* 2006; **76**: 217–222.

39. Leyh-Bannurah S-R, Gazdovich S, Budäus L, et al: Population-Based External Validation of the Updated 2012 Partin Tables in Contemporary North American Prostate Cancer Patients: External Validation of the 2012 Partin Tables. *Prostate* 2017; **77**: 105–113.
40. Roumigué M, Beauval J-B, Filleron T, et al: External validation of the Briganti nomogram to estimate the probability of specimen-confined disease in patients with high-risk prostate cancer. *BJU Int.* 2014; **114**: E113–E119.
41. Gandaglia G, Martini A, Ploussard G, 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. *European Urology* 2020: S0302283820301986.
42. Mearini L, Gacci M, Saleh O, et al: External validation of nomogram predicting the probability of specimen-confined disease (pT2-3a, R0N0) in patients undergoing radical prostatectomy and pelvic lymph node dissection. *Urol. Int.* 2014; **93**: 262–268.
43. Cerda J and Cifuentes L: Uso de curvas ROC en investigación clínica: Aspectos teórico-prácticos. *Rev. chil. infectol.* 2012; **29**: 138–141.
44. Anon: EVIDENCIO MEDICAL DECISION AND SUPPORT. Available at: <https://www.evidencio.com/dashboard>.
45. R Foundation: The R Project for Statistical Computing. Available at: <https://www.r-project.org>.
46. Briganti A, Blute ML, Eastham JH, et al: Pelvic lymph node dissection in prostate cancer. *Eur. Urol.* 2009; **55**: 1251–1265.
47. Bianchi L, Gandaglia G, Fossati N, et al: Pelvic Lymph Node Dissection in Prostate Cancer: Indications, Extent and Tailored Approaches. *Urologia Journal* 2017; **84**: 9–19.

48. Mohler JL, Antonarakis ES, Armstrong AJ, et al: Prostate Cancer, Version 2.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* 2019; **17**: 479–505.
49. Grivas N, Wit E, Tillier C, et al: Validation and head-to-head comparison of three nomograms predicting probability of lymph node invasion of prostate cancer in patients undergoing extended and/or sentinel lymph node dissection. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017; **44**: 2213–2226.
50. Winter A, Kneib T, Henke R-P, et al: Sentinel lymph node dissection in more than 1200 prostate cancer cases: rate and prediction of lymph node involvement depending on preoperative tumor characteristics. *Int. J. Urol.* 2014; **21**: 58–63.
51. Cao H, Wan Z, Wu Y, et al: Development and internal validation of a novel model and markers to identify the candidates for lymph node metastasis in patients with prostate cancer: *Medicine* 2019; **98**: e16534.
52. Glaser ZA, Gordetsky JB, Bae S, et al: Evaluation of MSKCC Preprostatectomy nomogram in men who undergo MRI-targeted prostate biopsy prior to radical prostatectomy. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* 2019; **37**: 970–975.
53. Rayn KN, Bloom JB, Gold SA, et al: Added Value of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging to Clinical Nomograms for Predicting Adverse Pathology in Prostate Cancer. *Journal of Urology* 2018; **200**: 1041–1047.
54. Draulans C, Everaerts W, Isebaert S, et al: Development and External Validation of a Multiparametric Magnetic Resonance Imaging and International Society of Urological Pathology Based Add-On Prediction Tool to Identify Prostate Cancer Candidates for Pelvic Lymph Node Dissection. *Journal of Urology* 2020; **203**: 713–718.

55. Mattei A, Fuechsel FG, Bhatta Dhar N, et al: The Template of the Primary Lymphatic Landing Sites of the Prostate Should Be Revisited: Results of a Multimodality Mapping Study. *European Urology* 2008; **53**: 118–125.
56. Palapattu GS, Allaf ME, Trock BJ, et al: PROSTATE SPECIFIC ANTIGEN PROGRESSION IN MEN WITH LYMPH NODE METASTASES FOLLOWING RADICAL PROSTATECTOMY: RESULTS OF LONG-TERM FOLLOWUP. *Journal of Urology* 2004; **172**: 1860–1864.
57. Xie W, Regan MM, Buyse M, et al: Metastasis-Free Survival Is a Strong Surrogate of Overall Survival in Localized Prostate Cancer. *J. Clin. Oncol.* 2017; **35**: 3097–3104.