



**Universidad
Zaragoza**

TRABAJO FIN DE GRADO, CURSO 2017-2018

LINFADENECTOMÍA EXTENDIDA EN CÁNCER DE PRÓSTATA:

Indicaciones, modelos predictivos existentes de afectación linfática y análisis de nuestra experiencia en el Hospital Universitario “Miguel Servet”

EXTENDED LYMPH NODE DISSECTION IN PROSTATE CANCER:

Indications, prediction models of lymph node invasion and analysis of our experience at the “Miguel Servet” University Hospital

AUTOR:

ELENA SÁNCHEZ IZQUIERDO

DIRECTOR:

ÁNGEL BORQUE FERNANDO

ÍNDICE

Tablas y Figuras.....	1
RESUMEN	2
ABSTRACT.....	3
INTRODUCCIÓN.....	4
OBJETIVOS.....	8
Objetivo principal:.....	8
Objetivos secundarios:.....	8
MATERIAL Y MÉTODOS	9
RECOGIDA DE DATOS.....	9
MÉTODO ESTADÍSTICO.....	13
RESULTADOS.....	14
ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA Y ANALÍTICA.....	14
ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA.....	19
ESTUDIO DE LOS MODELOS PREDICTIVOS	20
SUB-ANÁLISIS DE LAS VARIABLES MÁS DISCRIMINATIVAS	25
DISCUSIÓN.....	29
CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA Y SUPERVIVENCIA LIBRE DE RECIDIVA BIOQUÍMICA	29
VALIDACIÓN DE LOS MODELOS PREDICTIVOS DE AFECTACIÓN LINFÁTICA.....	33
SUB-ANÁLISIS POR GRUPOS DE RIESGO	37
CONCLUSIONES.....	42
BIBLIOGRAFÍA	43
ANEXOS.....	46
ANEXO I: Dictamen favorable para la realización del proyecto (CEICA).....	46
ANEXO II: Diagrama de barras apiladas bidireccional que relaciona el número de ganglios extraídos, afectados, el tiempo de seguimiento y la supervivencia o no libre de recidiva bioquímica.....	47
ANEXO III: Diagramas de caja para las variables más discriminativas aplicadas sobre subgrupos de riesgo EAU-2018 y NCCN-2018	48
Pacientes de “Alto riesgo-EAU” (izquierda) y “Alto-Muy alto riesgo-NCCN” (derecha)	48
Pacientes de “Riesgo Bajo-Intermedio-EAU” (izquierda) y “Riesgo Muy bajo-Bajo-Intermedio Favorable-Intermedio Desfavorable-NCCN” (derecha)	49

TABLAS Y FIGURAS

Tabla 1 Cuadro comparativo de los diferentes modelos predictivos de afectación linfática	12
Tabla 2 Estadística descriptiva y analítica para las variables continuas	14
Tabla 3 Estadística descriptiva y analítica para las variables categóricas.....	17
Tabla 4 Estadística descriptiva y analítica para los modelos predictivos de afectación linfática	20
Tabla 5 Comparativa de las AUC de cada modelo	24
Tabla 6 Correlación entre nomogramas. Coeficiente de Rho de Spearman y significación estadística (p).....	24
Tabla 7 Clasificación en grupos de riesgo según EAU-2018 [4]	26
Tabla 8 Clasificación en grupos de riesgo según NCCN-2018 [8]	26
Tabla 9 Estadística descriptiva y analítica en el grupo de alto riesgo según EAU.....	26
Tabla 10 Estadística descriptiva y analítica en el grupo de alto-muy alto riesgo según NCCN ...	27
Tabla 11 Estadística descriptiva y analítica en el grupo de riesgo bajo-intermedio según EAU .	27
Tabla 12 Estadística descriptiva y analítica en el grupo de intermedio favorable-intermedio desfavorable-bajo riesgo-muy bajo riesgo según NCCN.....	28
Tabla 13 Validación de puntos de corte en los tres modelos predictivos discriminativos	35
Tabla 14 Validación de puntos de corte en el subgrupo "Alto-Muy alto Riesgo".....	39
Tabla 15 Validación de puntos de corte en el subgrupo "Bajo-Intermedio Riesgo".....	40
Figura 1 Regiones anatómicas implicadas en la linfadenectomía [14].....	6
Figura 2 Diagrama Consort para la selección de pacientes inducidos en el estudio	10
Figura 3 Listado de variables incluidas en nuestra base de datos para cada paciente	11
Figura 4 Diagrama de caja para la variable "Nº de cilindros negativos en la biopsia"	16
Figura 5 Diagrama de caja para la variable "Porcentaje de cilindros positivos (%)".....	16
Figura 6 Diagrama de caja para la variable "Longitud de afectación de cilindro (mm)"	16
Figura 7 Diagrama de caja para la variable "Volumen tumoral pieza (cc)".....	17
Figura 8 Funciones de supervivencia Kaplan-Meier para los subgrupos pN.....	19
Figura 9 Diagrama de caja de las probabilidades estimadas por MSKCC nomogram.....	21
Figura 10 Diagrama de caja de las probabilidades estimadas por el nomograma de Briganti ...	21
Figura 11 Diagrama de caja de las probabilidades estimadas por el nomograma de Cagiannos-Godoy.....	22
Figura 12 Diagrama de caja de las probabilidades estimadas por Yale Formula.....	22
Figura 13 Diagrama de caja de las probabilidades estimadas por Partin Tables (2016)	23
Figura 14 Curvas ROC de cada uno de los modelos predictivos.....	23
Figura 15 Gráfico de dispersión entre los nomogramas MSKCC-Briganti.....	25
Figura 16 Gráfico de dispersión entre los nomogramas MSKCC-Cagiannos-Godoy.....	25
Figura 17 Gráfico de dispersión entre el nomograma MSKCC-Yale Formula.....	25
Figura 18 Gráfico de dispersión entre el nomograma MSKCC-Partin Tables 2016.....	25
Figura 19 Gráfico de dispersión entre los nomogramas Briganti-Cagiannos-Godoy.....	25
Figura 20 Gráfico de dispersión entre el nomograma de Briganti-Yale Formula	25
Figura 21 Gráfico de dispersión entre el nomograma Briganti-Partin Tables 2016.....	25
Figura 22 Gráfico de dispersión entre el nomograma Cagiannos-Godoy-Yale Formula	25
Figura 23 Gráfico de dispersión entre el nomograma Cagiannos-Godoy-Partin Tables	25
Figura 24 Gráfico de dispersión entre Yale Formula-Partin Tables 2016	25

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La realización de linfadenectomía extendida más prostatectomía radical en los pacientes con cáncer de próstata localizado de alto riesgo y localmente avanzados constituye el tratamiento recomendado actualmente por las guías de práctica clínica. En los pacientes de riesgo intermedio, la práctica recomendada para indicar linfadenectomías es el uso de modelos predictivos de afectación linfática.

OBJETIVOS: Validar los diferentes modelos predictivos de afectación linfática existentes en la literatura sobre una misma muestra de pacientes de nuestro medio asistencial, analizar las variables relacionadas con la afectación linfática, evaluar la calidad de las linfadenectomías practicadas en nuestro centro, explorar los puntos de corte de mayor utilidad para indicar linfadenectomías e identificar el modelo predictivo de mayor aplicabilidad en nuestro medio.

MATERIAL Y MÉTODOS: Serie de 76 pacientes sometidos a prostatectomía radical más linfadenectomía en el Hospital Universitario “Miguel Servet” durante los años 2016-2017. Estudio comparativo de su distribución de variables entre subgrupos pN mediante test U de Mann-Whitney y Chi-cuadrado. Análisis de supervivencia libre de recidiva bioquímica mediante el estimador log-rank test de la función de supervivencia Kaplan-Meier. Evaluación de la capacidad discriminativa de los diferentes modelos predictivos mediante curvas ROC y la comparación de sus áreas bajo la curva.

RESULTADOS: Del total de pacientes, se encontró afectación linfática en 12 (15,8% pN1). Se hallaron diferencias estadísticamente significativas en la distribución por subgrupos pN para las variables número de cilindros negativos de la biopsia, porcentaje de cilindros afectados, longitud de afectación en cilindro, volumen tumoral, invasión linfovascular y patrón primario Gleason en la pieza quirúrgica. El porcentaje de recidivas bioquímicas fue del 16% (12% de los pN0 y 33% de los pN1). Hemos confirmado en nuestro medio la validez externa de los modelos: nomogramas del Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC), Briganti y las Partin Tables 2016. Los puntos de corte del 5% con el nomograma de Briganti, 2% con Partin Tables y 40% del porcentaje de cilindros afectados son los elementos de decisión clínica de mayor capacidad discriminativa para indicar linfadenectomía en nuestro medio.

CONCLUSIONES: Los modelos predictivos MSKCC nomogram, Briganti nomogram, Partin Tables 2016 y el porcentaje de cilindros positivos de la biopsia resultan instrumentos válidos para la indicación de linfadenectomía en los pacientes con cáncer de próstata candidatos a cirugía, identificando aquellos pacientes con afectación linfática y evitando practicar linfadenectomías innecesarias.

PALABRAS CLAVE: invasión linfática, linfadenectomía, modelos predictivos, puntos de corte, validación.

ABSTRACT

BACKGROUND: Performing an extended lymph node dissection added to radical prostatectomy in high-risk and locally advanced prostate cancer is the current recommendation by guidelines. Patients with intermediate-risk prostate cancer should be performed an extended lymph node dissection according to the estimated risk for positive lymph node with prediction models.

OBJECTIVE: To validate the different prediction models of lymph node invasion present in the literature over the same sample of patients from our healthcare environment. To analyse variables related to lymph node invasion. To evaluate the quality of the lymphadenectomy practiced in our centre. To explore the most useful cut-off points to indicate lymph node dissection. To identify the prediction model with greater applicability in our environment.

PATIENTS AND METHODS: Our study included 76 patients underwent radical prostatectomy and lymph node dissection at “Miguel Servet” University Hospital between 2016 and 2017. Comparative study of the distribution of variables between pN subgroups using the Mann-Whitney U test and Chi-squared test. Analysis of free biochemical recurrence survival by log-rank test of Kaplan-Meier survival function estimator. Evaluation of the discriminative ability of the different prediction models through ROC curves and the comparison of their areas under the curve.

RESULTS: Twelve patients (15,8%) showed lymph node invasion (pN1). Statistically significant differences were found between pN subgroups for the following variables: number of negative biopsy cores, percentage of positive biopsy cores, biopsy core affected length, tumour volume, lymphovascular invasion and primary Gleason grade in surgical specimen. Percentage of biochemical recurrence was 16% (12% in pN0 group and 33% in pN1). Prediction models with validated discriminatory ability in our sample were Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) nomogram, Briganti nomogram and Partin Tables (update 2016). A 5% cut-off point with Briganti nomogram, 2% with Partin Tables and 40% percentage of positive biopsy cores are the best prediction threshold to indicate lymph node dissection in our healthcare environment.

CONCLUSIONS: Prediction models MSKCC nomogram, Briganti nomogram, Partin Tables and percentage of positive biopsy cores have been validated to indicate lymph node dissection in patients with surgical treatment, identifying those patients with lymph node invasion (pN1) and avoiding unnecessary lymphadenectomies.

KEYWORDS: lymph node invasion, lymph node dissection, prediction models, cut-off points, validation.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata constituye un problema socio-sanitario de primer nivel, siendo el cáncer más prevalente en hombres a nivel mundial (25% del total de diagnósticos de cáncer) y también en España (31% del total de cánceres). En cuanto a mortalidad, el cáncer de próstata es la tercera causa de muerte por cáncer en España y el resto de países occidentales según las últimas estadísticas disponibles de la International Agency for Research on Cancer (IARC) [1].

En España, aproximadamente el 4% de los diagnósticos de cáncer de próstata se encuentran ya en fase diseminada, un 6,4% localmente avanzados y un 89% localizados [2], en gran parte gracias a la introducción de la medición del nivel de antígeno prostático específico (PSA) como test de detección precoz. El manejo terapéutico en cada una de estas fases, así como la clasificación de los pacientes en diferentes grupos de riesgo, viene definido en las guías clínicas. Si bien existen algunas diferencias en las recomendaciones de las diferentes guías [3], la mayoría de ellas coinciden en que el tratamiento de los cánceres de próstata en fase diseminada debe ser sistémico con castración química, combinada o no con quimioterapia. Cuando el cáncer de próstata se halla localizado o localmente avanzado éste es subsidiario de un tratamiento activo que consistirá en la realización de una prostatectomía radical y, como alternativa, la radioterapia. Cuando se encuentra localizado y es de bajo o muy bajo riesgo una opción terapéutica hoy en día para pacientes seleccionados es la vigilancia activa, que consiste en hacer un seguimiento exhaustivo intentando demorar el momento del tratamiento activo, y con éste la curación, para así evitar o retrasar la comorbilidad de los tratamientos activos (como son la incontinencia o la impotencia) ya que en muchas ocasiones estos cánceres localizados de bajo riesgo se diagnostican en pacientes jóvenes, primando siempre la calidad de vida de los mismos.

Si tomamos como referencia la guía publicada en 2018 por la European Association of Urology (EAU) [4], ésta divide a los pacientes con cáncer de próstata localizado o localmente avanzado en tres grupos de riesgo en función de una combinación de sus niveles de PSA, el estadio clínico TNM y la puntuación de Gleason a partir de la biopsia, de forma muy similar a como se hace en otras guías internacionales: los pacientes con niveles de PSA < 10 ng/mL, cT1-2a y Gleason < 7 son considerados de bajo riesgo; aquellos con PSA entre 10-20 ng/mL o cT2b o Gleason 7 se clasifican como de riesgo intermedio; y aquellos con PSA > 20 ng/mL o cT2c o Gleason > 7 constituyen el grupo de alto riesgo. Cuando el estadio clínico supere el cT2c (es decir, estemos ante un cT3-4) o exista afectación linfática medida por técnicas de imagen diremos que el cáncer se encuentra en un estadio localmente avanzado, independientemente del nivel de PSA y de la puntuación Gleason.

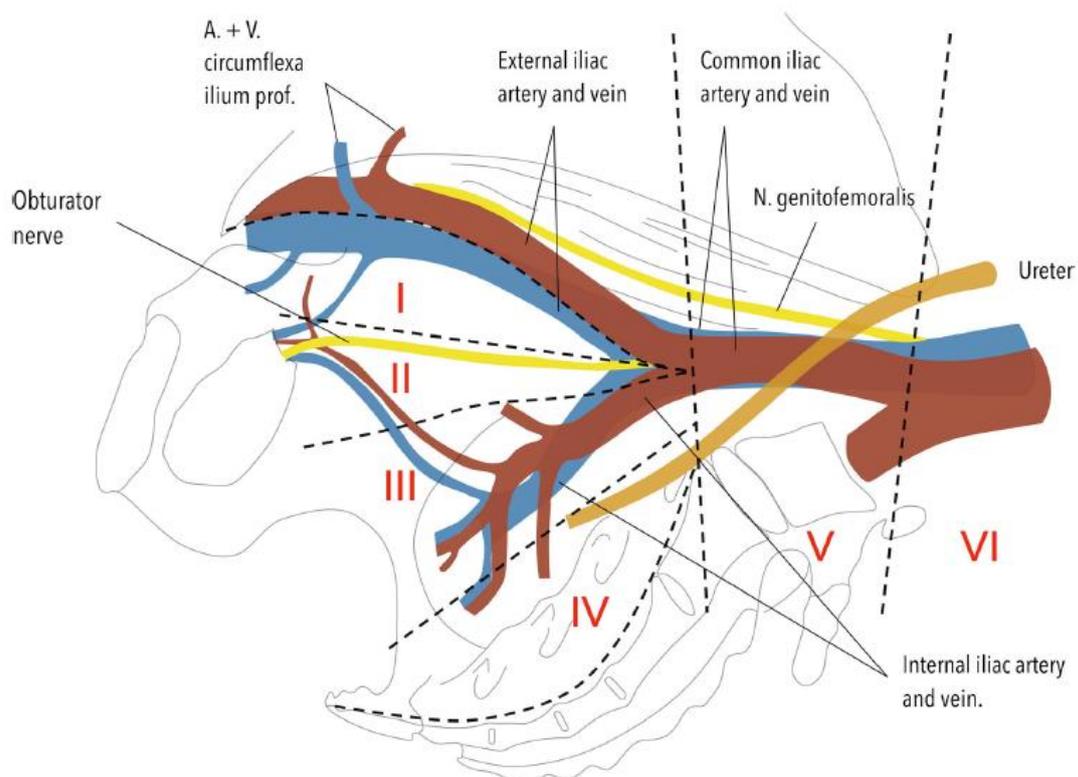
La prostatectomía radical sin linfadenectomía se plantea como tratamiento activo frente al cáncer de próstata localizado de bajo riesgo, mientras que en el cáncer de próstata de alto riesgo y localmente avanzado se añade la linfadenectomía extendida con intención curativa, ambas medidas con un grado de recomendación “Fuerte” (según el sistema de clasificación modificado del Centro de Oxford de Medicina Basada en la Evidencia, OCEBM [5]). En el cáncer de próstata localizado de riesgo intermedio, se plantea la duda de si practicar o no linfadenectomía junto a la prostatectomía radical. Para ayudar a esta decisión, las guías recomiendan aplicar una serie de modelos predictivos de afectación linfática que estiman el riesgo en cada paciente de encontrar invasión tumoral en los ganglios linfáticos. En aquellos pacientes cuyo riesgo estimado de encontrar afectación linfática supere el 5% según la EAU se indicará la linfadenectomía extendida con un grado de recomendación “Fuerte”. Actualmente existen diferencias entre guías en la elección del punto de corte y del modelo predictivo más adecuados para decantarse por la realización de una linfadenectomía extendida u omitirla. Mientras que la EAU recomienda establecer este punto de corte en un riesgo estimado de afectación del 5% con el nomograma de Briganti [6] o la fórmula de Roach [7], otras como la del National Comprehensive Cancer Network® (NCCN) [8] establecen el punto de corte para indicar la linfadenectomía en un 2% según el nomograma del Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) [9].

Hasta hace algunos años, la linfadenectomía en el cáncer de próstata tenía el único papel de conseguir una correcta estadificación [10] dado que las pruebas de imagen (resonancia magnética, PET-TC colina) tienen una baja sensibilidad para detectar metástasis ganglionares en estadios de intermedio o bajo riesgo [11]. Actualmente se ha observado en estudios comparativos que la linfadenectomía extendida tiene también un papel potencialmente curativo en pacientes seleccionados [12], entendiendo que posiblemente el tumor se encuentre en una primera fase de diseminación a nivel de los ganglios pelvianos y por consiguiente la extirpación quirúrgica de los mismos puede tener efecto terapéutico. Algunos estudios [13] han demostrado una relación clara entre el número de ganglios extraídos y la mejora de la supervivencia específica por cáncer, con menores tasas de recurrencia bioquímica en aquellos pacientes de riesgo intermedio y alto sometidos a prostatectomía radical más linfadenectomía extendida.

Las primeras linfadenectomías que se practicaron fueron las llamadas “limitadas” en las que solo se extraían los ganglios de la fosa obturatriz (Figura 1, región II), más tarde se incluyeron también los ganglios del plano ilíaco externo (región I) en las llamadas “linfadenectomías estándar” y hoy en día la práctica habitual es la realización “linfadenectomías extendidas”, que incluyen los ganglios de la fosa obturatriz, los planos ilíaco externo e interno (región III) y la arteria ilíaca común hasta su cruce con los uréteres (región V) e incluso a nivel pre-sacro (región IV). Algunos autores incluyen también los ganglios linfáticos para-aórticos hasta la raíz de la arteria mesentérica

inferior (región VI) en la llamada “linfadenectomía súper-extendida” [14]. En la Figura 1 se pueden observar las diferentes regiones que abarcan los distintos tipos de linfadenectomía, siendo la linfadenectomía extendida que incluye todos los planos I a V la recomendada actualmente por las guías en el momento en que se decide indicar una linfadenectomía a un paciente con cáncer de próstata localizado de riesgo intermedio/alto o localmente avanzado. La linfadenectomía extendida ha demostrado ofrecer unos mejores resultados tanto en la estadificación tumoral como en la disminución de las tasas de recurrencia bioquímica [15] [16] frente a los otros tipos de linfadenectomía.

Figura 1 Regiones anatómicas implicadas en la linfadenectomía [14]



En cuanto a las complicaciones asociadas, es cierto que la linfadenectomía extendida supone algunos efectos colaterales como son la prolongación del tiempo quirúrgico hasta una hora (independientemente de la vía de abordaje: abierta o laparoscópica) y la aparición de linfocelos [15], que en la mayoría de los casos no son relevantes pero pueden provocar un compromiso local de las estructuras vecinas por ser un fenómeno expansivo a ese nivel. En este último caso deberá practicarse una marsupialización del linfocelo al peritoneo si se comporta de un modo compresivo sobre estructuras próximas. El riesgo de trombosis venosa, de incontinencia y de impotencia post-cirugía no se ve incrementado por la realización de una linfadenectomía añadida a la prostatectomía [14].

En resumen, la linfadenectomía extendida estará indicada en aquellos pacientes con cáncer de próstata localizado clasificados como de “alto riesgo” y en aquellos que se encuentren en estadio localmente avanzado, acompañando a la prostatectomía radical como tratamientos activos con intención curativa. En los casos dudosos, como los clasificados como “riesgo intermedio”, la decisión clínica de indicar o no una linfadenectomía extendida será tomada en base a la predicción del riesgo individual de cada paciente de encontrar afectación metastásica en sus ganglios linfáticos. Existen hoy en día diferentes modelos predictivos de afectación linfática en la literatura diseñados con este fin [6] [9] [19-22]. Estos modelos se basan en una serie de variables preoperatorias como son el nivel de PSA, la puntuación Gleason en la muestra obtenida mediante biopsia, el estadio clínico del tumor o el porcentaje de cilindros afectados del total de cilindros extraídos en la biopsia. Con estos parámetros se calcula el riesgo individualizado de cada paciente de encontrar afectación linfática en él y con ello, en base a los puntos de corte recomendados por las diferentes guías, establecer o no la indicación de linfadenectomía extendida.

Ante esta realidad y la ausencia de pruebas de imagen que identifiquen la afectación linfática en sus estadios incipientes, el uso de estos modelos predictivos es el procedimiento estándar para indicar linfadenectomías. Sin embargo, estos modelos predictivos son varios y aunque sus predicciones son próximas, el uso de uno u otro puede condicionar la indicación de la linfadenectomía en un paciente o lo contrario. Esta ambigüedad contrapuesta resulta una limitación a la hora de escoger el modelo a aplicar, y empuja a la comparación de los diferentes modelos sobre una misma serie de pacientes con el objeto de identificar aquel con mejor balance entre sensibilidad y especificidad en la identificación de afectación linfática. De aquí es donde parte el propósito de nuestro estudio, en comparar los diferentes modelos predictivos de afectación ganglionar en cáncer de próstata.

OBJETIVOS

Objetivo principal:

Validar los diferentes modelos predictivos de afectación linfática existentes en la literatura sobre una misma muestra de pacientes procedentes de nuestro medio asistencial (pacientes sometidos a prostatectomía radical más linfadenectomía en el Hospital Universitario “Miguel Servet” de Zaragoza en los años 2016 y 2017).

Objetivos secundarios:

- Analizar las variables pre y post-operatorias relacionadas con la afectación linfática en linfadenectomía practicada durante la prostatectomía radical.
- Evaluar la calidad de nuestra linfadenectomía en cuanto a número de ganglios extraídos, e impacto en recidiva de PSA.
- Explorar los puntos de corte en las probabilidades de afectación linfática pronosticadas por los diferentes modelos de mayor utilidad clínica en nuestro medio asistencial, para así indicar de la manera más adecuada posible la realización o no de linfadenectomía extendida acompañante a la prostatectomía radical.
- Identificar el modelo predictivo de mayor aplicabilidad. Es el propósito realizar su traslación a la clínica diaria utilizándolo para establecer la mejor indicación de linfadenectomía en los pacientes sometidos a prostatectomía radical en nuestro centro.

MATERIAL Y MÉTODOS

RECOGIDA DE DATOS

Para el diseño y redacción de este trabajo se ha realizado una búsqueda y revisión bibliográfica sobre el estado del arte en la literatura, utilizando los términos de búsqueda “extended lymphadenectomy prostate cancer”, “extended lymph node dissection prostate cancer”, “prostate cancer nomograms”, “predictive models lymph node invasion” a través de la base de datos bibliográfica de la US National Library of Medicine, National Institutes of Health, PubMed®.

Para la realización del estudio retrospectivo, hemos tomado como muestra inicial el conjunto de informes de Anatomía Patológica de muestras de tejido prostático analizados en el Hospital Universitario “Miguel Servet” de Zaragoza (HUMS) durante los años 2016 y 2017, descartando aquellos informes pertenecientes a biopsias de próstata y quedándonos solamente con aquellos referidos a piezas de prostatectomía radical para con ello identificar a los pacientes con posible linfadenectomía acompañante.

Se escogieron los años 2016 y 2017 dado que en 2015 la International Society of Urological Pathology (ISUP) [17] modificó los criterios de gradación de Gleason y por ello las series post-2015 tienen una gradación diferente a las anteriores a esa fecha, motivo de especial interés para validar los modelos predictivos existentes que datan de una fecha anterior y por ello construidos sobre la gradación previa de Gleason, lo que podría afectar a su aplicabilidad en series actuales.

Posteriormente, tras haber aislado las prostatectomías radicales realizadas en este centro durante los años 2016-2017 del total de informes, se han excluido aquellas en las que no se realizó linfadenectomía, quedando solamente aquellas prostatectomías acompañadas de linfadenectomía (informes de anatomía patológica con resultados pN1 o pN0).

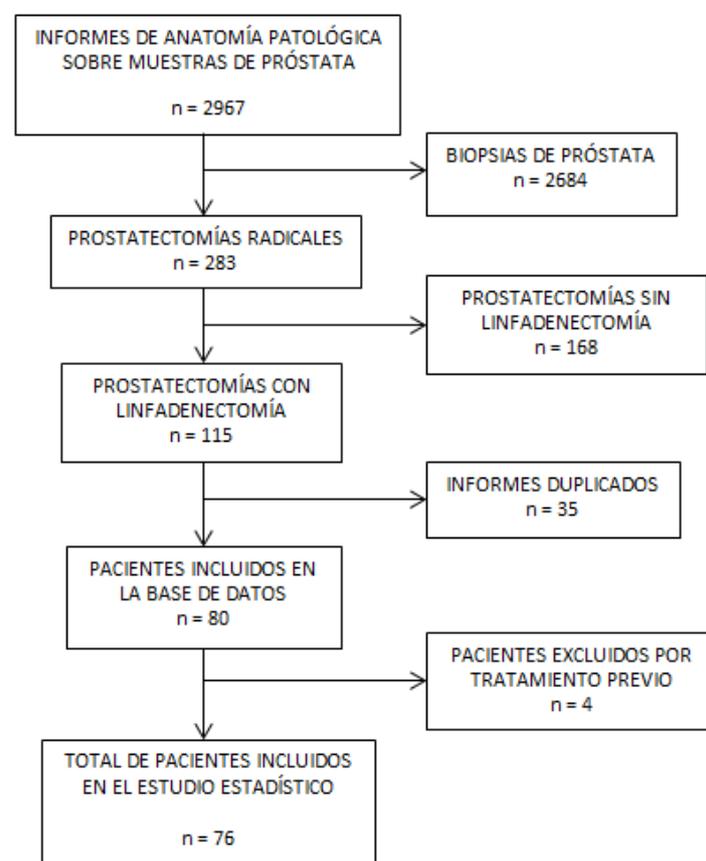
Tras este cribado inicial obtuvimos una muestra de 115 pacientes sometidos a prostatectomía radical más linfadenectomía en el HUMS en el intervalo 2016-2017. De éstos, encontramos una serie de informes de anatomía patológica duplicados que sumaban un total de 35, los cuales descartamos.

Los 80 pacientes restantes fueron incluidos en una base de datos elaborada con el programa Microsoft Access® en la cual fueron recogidas las variables clínicas necesarias para esta investigación. Los datos correspondientes a cada una de estas variables han sido obtenidos a partir de la historia clínica electrónica de cada paciente, para cuyo acceso fue solicitada una evaluación por parte del CEICA (Comité de Ética de

Investigación Clínica en Aragón) el cual emitió un dictamen favorable a fecha de 14 de marzo de 2018 (Anexo I). En un total de 8 pacientes procedentes de otros centros hospitalarios los datos necesarios no estaban reflejados en la historia clínica electrónica por lo que solicitamos las historias clínicas en papel para completar la base.

Una vez recogidas todas las variables y completada la base de datos, excluimos del estudio a 4 pacientes por haber sido sometidos a tratamiento radioterápico previo a la cirugía y tratarse ésta de una cirugía de rescate sin aplicabilidad demostrada de los modelos predictivos a estudio. El flujo de pacientes y la selección de la muestra final pueden verse resumidos en el siguiente diagrama Consort [18] (Figura 2).

Figura 2 Diagrama Consort para la selección de pacientes incluidos en el estudio



Las variables clínicas recogidas en la base de datos sobre cada paciente se enumeran en la Figura 3:

Figura 3 Listado de variables incluidas en nuestra base de datos para cada paciente

<p>DATOS DE FILIACIÓN:</p> <ul style="list-style-type: none">- Fecha de nacimiento- Edad- Fecha de intervención quirúrgica <p>DATOS CLÍNICOS PREVIOS A LA BIOPSIA:</p> <ul style="list-style-type: none">- PSA preoperatorio, PSA libre y Ratio PSA libre/PSA total- Fecha de obtención de la muestra para PSA- Tacto rectal- Fecha de realización de la biopsia <p>DATOS OBTENIDOS DE LA BIOPSIA:</p> <ul style="list-style-type: none">- Volumen prostático calculado durante la biopsia ecodirigida- Número de cilindros totales obtenidos en la biopsia- Número de cilindros positivos- Porcentaje de cilindros positivos respecto del total- Patrón Gleason primario y secundario sobre la muestra obtenida de la biopsia- Patrón Gleason suma sobre la muestra obtenida de la biopsia- Grupo de Grado de Gleason (ISUP) sobre la muestra obtenida de la biopsia- Longitud de afectación de cilindro- Porcentaje de afectación de cilindro- Presencia de invasión perineural en la biopsia (Sí/No)- Presencia de invasión linfovascular en la biopsia (Sí/No)- Presencia de PIN de alto grado en la biopsia (Sí/No) <p>DATOS OBTENIDOS DE LA PROSTATECTOMÍA MÁS LINFADENECTOMÍA:</p> <ul style="list-style-type: none">- Tipo de intervención (Abierta/Laparoscópica)- Estadio tumoral pT- Volumen tumoral- Márgenes oncológicos invadidos (Sí/No)- Márgenes glandulares invadidos (Sí/No)- Presencia de invasión perineural en la pieza de prostatectomía (Sí/No)- Presencia de invasión linfovascular en la pieza de prostatectomía (Sí/No)- Presencia de PIN de alto grado en la pieza de prostatectomía (Sí/No)- Patrón Gleason primario, secundario y terciario sobre la pieza- Estadio tumoral pN- Número de ganglios linfáticos extraídos en la linfadenectomía- Número de ganglios linfáticos invadidos <p>DATOS CLÍNICOS POSTERIORES A LA CIRUGÍA:</p> <ul style="list-style-type: none">- Última cifra de PSA en el seguimiento- Fecha de la última cifra de PSA- Recidiva bioquímica (Sí/No)- PSA de la recidiva- Fecha del PSA de la recidiva
--

Una vez completado el proceso de obtención de datos, el primer paso a trabajar con ellos en la investigación ha sido la obtención individualizada para cada paciente de su riesgo de afectación linfática pronosticado por cada uno de los modelos predictivos que pretendemos validar, que son los siguientes:

- Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) Nomogram [9]
- Briganti Nomogram [6]
- Yale Formula [19]
- Nomograma de Godoy et al [20] (actualización del nomograma de Cagiannos et al de 2003 [23])
- Partin Tables (actualización de 2016) [21]

Las variables empleadas por cada uno de los modelos para calcular la probabilidad de encontrar ganglios linfáticos afectados en el paciente se resumen en la Tabla 1:

Tabla 1 Cuadro comparativo de los diferentes modelos predictivos de afectación linfática

	MSKCC Nomogram 2016 [9]	Briganti Nomogram 2012 [6]	Yale Formula 2011 [19]	Cagiannos-Godoy Nomogram 2011 [20]	Partin Tables 2016 [21]
PSA preoperatorio (ng/mL)	X	X	X	X	X
Patrón primario Gleason en biopsia	X	X	X	X	X
Patrón secundario Gleason en biopsia	X	X	X	X	X
Estadio clínico del tumor (cT)	X	X	X	X	X
Nº cilindros negativos de la biopsia	X				
Nº cilindros positivos de la biopsia	X				
Porcentaje de cilindros afectados		X			
Edad	X				

El cálculo del riesgo estimado (en porcentaje) de encontrar afectación linfática en cada paciente por cada uno de los cinco modelos a comparar se ha realizado a través del recurso web “Evidencio: medical prediction models” [24] que actúa de repositorio on-line de los algoritmos predictivos de cada modelo. Los resultados fueron incorporados a la base de datos junto con el resto de variables clínicas previamente enumeradas.

Los datos recogidos en la base de datos fueron exportados al programa SPSS Statistics® versión 20 para realizar su estudio estadístico.

MÉTODO ESTADÍSTICO

Hemos realizado la estadística descriptiva de los valores recogidos sobre las variables clínicas, tanto categóricas como continuas, con respecto al total de la serie y también por subgrupos, según los hallazgos anatómo-patológicos de la pieza quirúrgica (presencia o ausencia de ganglios linfáticos invadidos por tumor, es decir, pN0 o pN1).

También hemos realizado un estudio analítico de la distribución de estas variables en los dos subgrupos pN0/pN1, incluyendo la comparación de las probabilidades de afectación linfática calculadas por cada uno de los modelos predictivos entre los pacientes con afectación linfática y sin ella. Dicho estudio comparativo univariante se ha realizado mediante el test no paramétrico U de Mann-Whitney dado que el estudio de normalidad de las distribuciones de las variables resultó negativo para la distribución normal. Este análisis de normalidad se realizó mediante los test de Kolmogorov-Smirnov y Shapiro-Wilk dado el reducido tamaño de la muestra. En realidad, el estudio de normalidad con estos dos test resultó positivo en dos de las variables: la ratio PSA Libre-PSA total y el porcentaje de cilindros positivos del total de cilindros obtenidos en la biopsia. Para la comparación entre las distribuciones de los valores en los subgrupos de afectación linfática (pN) en estas dos variables que siguen la ley Normal se utilizó el test paramétrico t de Student, sin encontrar cambios en la significación estadística del resultado obtenido con respecto al evidenciado al usar el test no paramétrico, lo cual por otro lado ofrece más confiabilidad dado el escaso tamaño muestral del subgrupo pN1 (n=12 casos). Para demostrar si existe asociación entre las diferentes categorías de las variables categóricas y los subgrupos pN se ha utilizado la prueba Chi-cuadrado.

Posteriormente se ha realizado un análisis de la supervivencia libre de recidiva bioquímica (PSA > 0.4 ng/mL) en los subgrupos mediante el estimador no paramétrico log-rank test de la función de supervivencia Kaplan-Meier.

Finalmente, se ha evidenciado la capacidad discriminativa de los diferentes modelos de predicción de afectación mediante curvas ROC (Receiver Operating Characteristics) y sus áreas bajo la curva (area under the curve, AUC), comparando sus AUC. Igualmente se han comparado las predicciones individualizadas de todos los modelos entre sí a través del coeficiente de correlación Rho de Spearman para variables continuas que no siguen una distribución normal, como era el caso de la distribución de las predicciones obtenidas.

Con todo ello hemos tratado de identificar los mejores puntos de corte que ayuden a la decisión de la realización o no de linfadenectomía acompañante a la prostatectomía radical indicada por cáncer de próstata.

Se adoptó un nivel de significación estadística bilateral, $p < 0,05$.

RESULTADOS

ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA Y ANALÍTICA

De la muestra final de 76 pacientes, 64 son pN0 y 12 pN1 (84,2% versus 15,8%). Las variables clínicas recogidas han sido divididas según su carácter continuo o categórico para su mejor análisis estadístico.

En la Tabla 2 se encuentran reflejados los resultados de la estadística descriptiva y analítica de las variables continuas. Se muestran sus medidas de tendencia central, valores extremos y valores perdidos, así como la comparación de sus distribuciones según se confirmase afectación linfática o no en la linfadenectomía. Los valores de p que reflejan diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$) entre las distribuciones de las variables en ambos subgrupos han sido señalados en rojo.

Tabla 2 Estadística descriptiva y analítica para las variables continuas

		SERIE COMPLETA (n=76)	ANÁLISIS POR SUBGRUPOS		p
			pN0 (n=64)	pN1 (n=12)	
EDAD (años)	Media (IC 95%)	64,1 (62,5-65,7)	63,7 (61,9-65,5)	66,2 (63-69)	0,380
	Mediana (P25-P75)	65,5 (60-69)	65 (60-69)	67 (62-70,5)	
	Mínimo-Máximo	41-76	41-76	58-74	
	Valores perdidos (%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
PSA PREOPERATORIO (ng/mL)	Media (IC 95%)	14,29 (8,81-19,77)	14,92 (8,5-21,4)	10,92 (5,9-15,9)	0,463
	Mediana (P25-P75)	7,77 (5,2-13,5)	7,41 (5-13)	9,17 (6-14)	
	Mínimo-Máximo	1,29-191	2,14-191	1,29-32,6	
	Valores perdidos (%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
PSA LIBRE (ng/mL)	Media (IC 95%)	0,88 (0,74-1)	0,86 (0,72-1)	0,97 (0,53-1,43)	0,366
	Mediana (P25-P75)	0,75 (0,54-1,14)	0,73 (0,5-1,1)	0,84 (0,7-1,4)	
	Mínimo-Máximo	0,23-2,84	0,23-2,84	0,5-1,7	
	Valores perdidos (%)	22 (28,9%)	16 (25%)	6 (50%)	
RATIO PSA LIBRE- PSA TOTAL (%)	Media (IC 95%)	10,17 (8,39-11,95)	10,1 (8,15-12)	10,86 (5-16,7)	0,527
	Mediana (P25-P75)	10,73 (5,73-13,97)	10,3 (5,3-13,9)	12 (8,1-14,6)	
	Mínimo-Máximo	0,05-28,86	0,05-28,86	0,1-16	
	Valores perdidos (%)	22 (28,9%)	16 (25%)	6 (50%)	
VOLUMEN PRÓSTATA (cc)	Media (IC 95%)	43,08 (37,8-48,4)	43,13 (37,1-49,1)	42,81 (31,5-54,1)	0,764
	Mediana (P25-P75)	39,65 (28,9-51,9)	39,3 (28,4-52,4)	41 (32,2-49,3)	
	Mínimo-Máximo	11,40-143	11,4-143	23,21-74,3	
	Valores perdidos (%)	14 (18,4%)	11 (17,2%)	3 (25%)	
Nº CILINDROS TOTALES BIOPSIA	Media (IC 95%)	15,5 (14-17)	16,17 (14,5-17,8)	12 (9,3-14,6)	0,035
	Mediana (P25-P75)	13,5 (11-20)	15 (12-20,75)	11,5 (10-13,75)	
	Mínimo-Máximo	6-39	6-39	6-22	
	Valores perdidos (%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Nº CILINDROS POSITIVOS BIOPSIA	Media (IC 95%)	5,7 (4,94-6,37)	5,52 (4,7-6,3)	6,42 (5-7,8)	0,172
	Mediana (P25-P75)	6 (3-8)	5 (3-8)	6 (4,5-8,5)	
	Mínimo-Máximo	1-16	1-16	3-10	
	Valores perdidos (%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	

		SERIE COMPLETA (n=76)	ANÁLISIS POR SUBGRUPOS		p
			pN0 (n=64)	pN1 (n=12)	
Nº CILINDROS NEGATIVOS BIOPSIA	Media (IC 95%)	9,86 (8,32-11,39)	10,66 (8,9-12,3)	5,58 (2,7-8,4)	0,003
	Mediana (P25-P75)	8 (5,25-13)	8 (6-13,75)	5,5 (3,25-6,75)	
	Mínimo-Máximo	0-33	2-33	0-18	
	Valores perdidos (%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
PORCENTAJE DE CILINDROS POSITIVOS BIOPSIA	Media (IC 95%)	40,75 (35,8-45,6)	37,6 (32,6-42,6)	57,5 (43,7-72)	0,007
	Mediana (P25-P75)	42 (23,5-54,75)	40 (20-52)	54,5 (47-68)	
	Mínimo-Máximo	4-100	4-80	18-100	
	Valores perdidos (%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
LONGITUD DE AFECTACIÓN DE CILINDRO (mm)	Media (IC 95%)	18,24 (14,45-22)	16,6 (12,7-20,5)	27,2 (14,7-39,7)	0,036
	Mediana (P25-P75)	13 (6-24)	12 (6-23)	23 (10-33)	
	Mínimo-Máximo	1-75	1-75	5-65	
	Valores perdidos (%)	4 (5,3%)	3 (4,7%)	1 (8,3%)	
PORCENTAJE DE AFECTACIÓN DE CILINDRO	Media (IC 95%)	39,5 (32,83-46,17)	38 (30,4-45,4)	47,75 (32-63,6)	0,115
	Mediana (P25-P75)	32 (15,75-61,25)	29,5 (13-60,25)	40 (26-70,25)	
	Mínimo-Máximo	2-100	2-100	20-100	
	Valores perdidos (%)	2 (2,6%)	2 (3,1%)	0 (0%)	
GANGLIOS EXTRAÍDOS CIRUGÍA	Media (IC 95%)	13 (11,46-14,72)	12 (10,4-13,7)	18,6 (13,7-23,5)	0,006
	Mediana (P25-P75)	11,5 (8-17,75)	11 (7-16)	19 (11-25)	
	Mínimo-Máximo	1-36	1-36	7-32	
	Valores perdidos (%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
GANGLIOS AFECTADOS	Media (IC 95%)	0,33 (0,12-0,54)	0 (0-0)	2,08 (1,21-2,96)	<0,001
	Mediana (P25-P75)	0 (0-0)	0 (0-0)	1,5 (1-3)	
	Mínimo-Máximo	0-5	0-0	1-5	
	Valores perdidos (%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
VOLUMEN TUMORAL PIEZA (cc)	Media (IC 95%)	5,7 (2,7-8,7)	5,4 (1,8-8,9)	7,8 (4,8-10,8)	0,002
	Mediana (P25-P75)	3 (1,5-5,6)	2,8 (1,4-4,5)	7,2 (3,7-12,4)	
	Mínimo-Máximo	0,06-110	0,06-110	1,23-15	
	Valores perdidos (%)	2 (2,6%)	2 (3,1%)	0 (0%)	

A continuación se exponen los diagramas de caja (Figuras 4 a 7) de aquellas variables que han mostrado diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$) entre los dos subgrupos pN0/pN1:

Figura 4 Diagrama de caja para la variable "Nº de cilindros negativos en la biopsia"

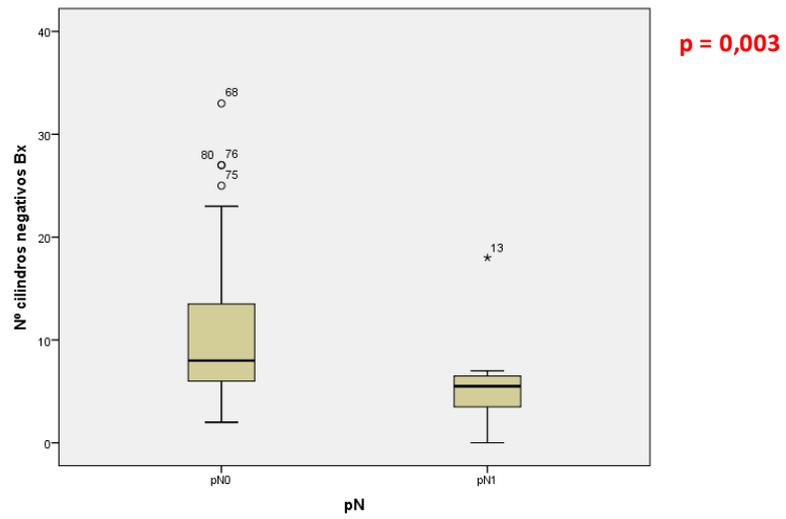


Figura 5 Diagrama de caja para la variable "Porcentaje de cilindros positivos (%)"

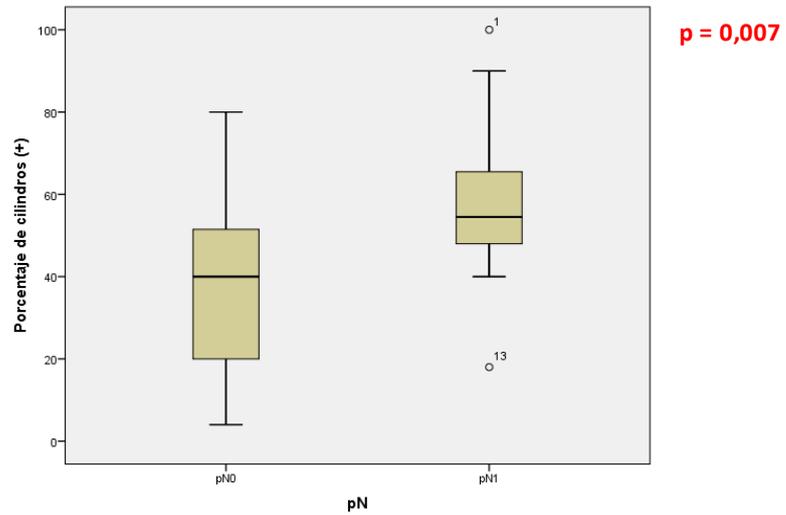


Figura 6 Diagrama de caja para la variable "Longitud de afectación de cilindro (mm)"

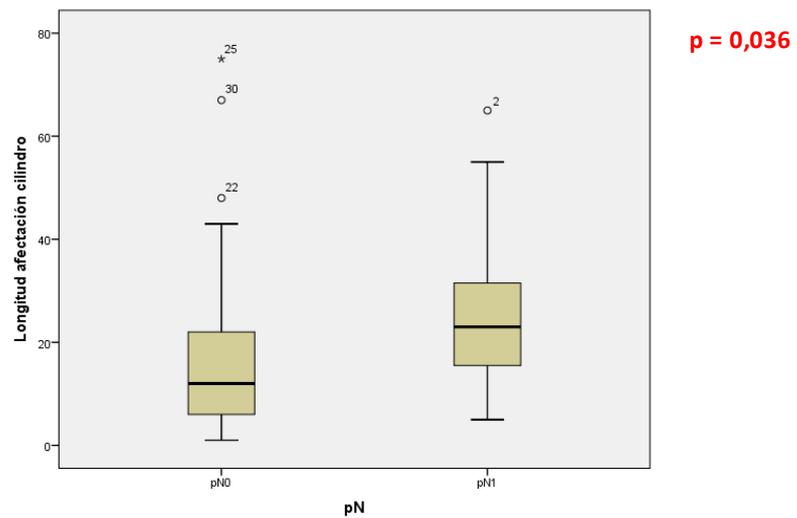
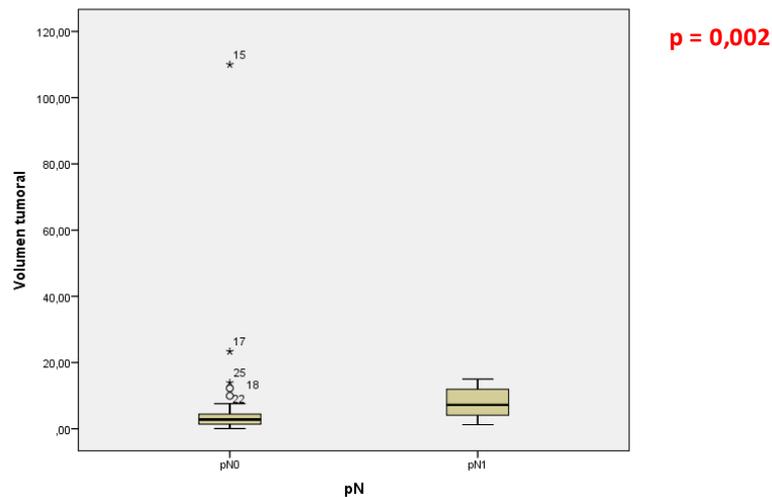


Figura 7 Diagrama de caja para la variable "Volumen tumoral pieza (cc)"



Los resultados de la estadística descriptiva y analítica sobre las variables categóricas se encuentran en la Tabla 3. También se han señalado en rojo aquellos valores p que indican asociaciones estadísticamente significativas entre las categorías de cada variable y los subgrupos pN.

Tabla 3 Estadística descriptiva y analítica para las variables categóricas

		SERIE COMPLETA (n=76)	ANÁLISIS POR SUBGRUPOS		p (IC 99%)
			pN0 (n=64)	pN1 (n=12)	
PATRÓN GLEASON PRIMARIO BIOPSIA	2	1 (1,3%)	1 (1,6%)	0 (0%)	0,188 (0,178-0,198)
	3	37 (48,7%)	34 (53,1%)	3 (25%)	
	4	34 (44,7%)	27 (42,2%)	7 (58,3%)	
	5	4 (5,3%)	2 (3,1%)	2 (16,7%)	
	Valores perdidos	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
PATRÓN GLEASON SECUNDARIO BIOPSIA	2	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0,702 (0,690-0,713)
	3	20 (26,3%)	16 (25%)	4 (33,3%)	
	4	41 (53,9%)	36 (56,2%)	5 (41,7%)	
	5	15 (19,7%)	12 (18,8%)	3 (25%)	
	Valores perdidos	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
GRUPO GRADO GLEASON BIOPSIA ISUP [17]	Grupo Grado 1	8 (10,5%)	8 (12,5%)	0 (0%)	0,199 (0,189-0,209)
	Grupo Grado 2	23 (30,3%)	21 (32,8%)	2 (16,7%)	
	Grupo Grado 3	11 (14,5%)	7 (10,9%)	4 (33,3%)	
	Grupo Grado 4	18 (23,7%)	15 (23,4%)	3 (25%)	
	Grupo Grado 5	16 (21,1%)	13 (20,3%)	3 (25%)	
	Valores perdidos	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
INVASIÓN PERINEURAL BIOPSIA	No	50 (65,8%)	41 (64,1%)	9 (75%)	0,529
	Sí	26 (34,2%)	23 (35,9%)	3 (25%)	
	Valores perdidos	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
INVASIÓN LINFOVASCULAR BIOPSIA	No	76 (100%)	64 (100%)	12 (100%)	-
	Sí	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
	Valores perdidos	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
PIN DE ALTO GRADO BIOPSIA	No	72 (94,7%)	61 (95,3%)	11 (91,7%)	1,000
	Sí	4 (5,3%)	3 (4,7%)	1 (8,3%)	
	Valores perdidos	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	

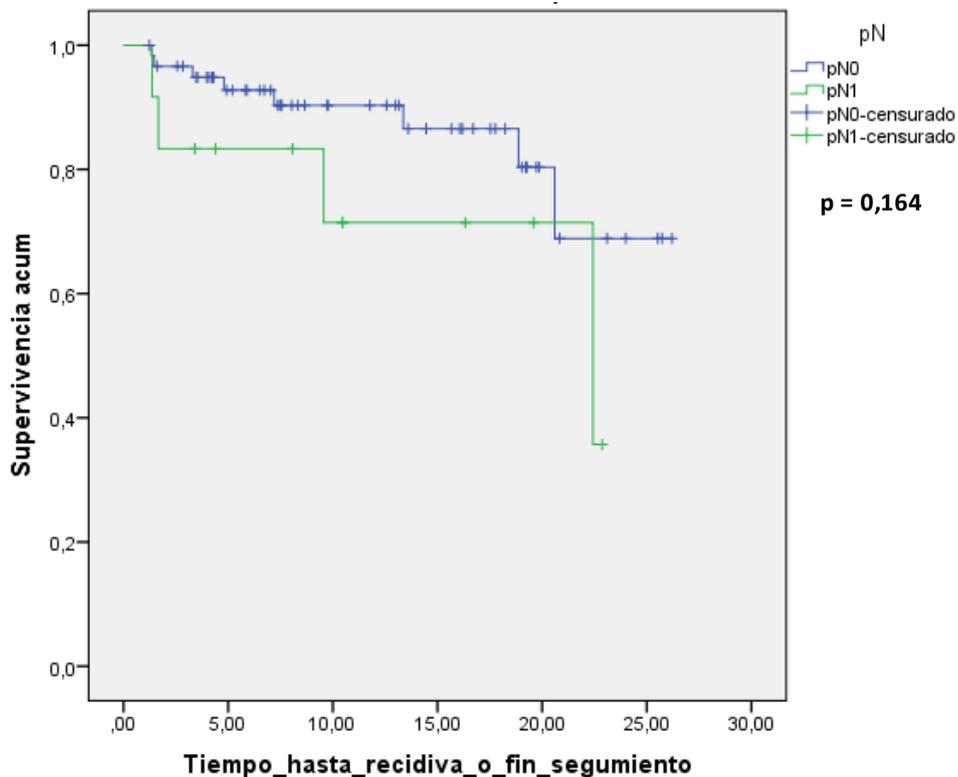
		SERIE COMPLETA (n=76)	ANÁLISIS POR SUBGRUPOS		p (IC 99%)
			pN0 (n=64)	pN1 (n=12)	
ESTADIO CLÍNICO (cT)	T1c	39 (51,3%)	34 (53,1%)	5 (41,7%)	0,307 (0,295-0,319)
	T2a	2 (2,6%)	2 (3,1%)	0 (0%)	
	T2b	13 (17,1%)	10 (15,6%)	3 (25%)	
	T2c	20 (26,3%)	17 (26,6%)	3 (25%)	
	T3	1 (1,3%)	0 (0%)	1 (8,3%)	
	T3b	1 (1,3%)	1 (1,6%)	0 (0%)	
	Valores perdidos	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
ESTADIO ANATOMO- PATOLOGICO (pT)	pT0	1 (1,3%)	1 (1,6%)	0 (0%)	0,559 (0,546-0,572)
	pT2	3 (3,9%)	3 (4,7%)	0 (0%)	
	pT2a	6 (7,9%)	5 (7,8%)	1 (8,3%)	
	pT2b	2 (2,6%)	2 (3,1%)	0 (0%)	
	pT2c	26 (34,2%)	24 (37,5%)	2 (16,7%)	
	pT3a	28 (36,2%)	22 (34,4%)	6 (50%)	
	pT3b	10 (13,2%)	7 (10,9%)	3 (25%)	
MÁRGENES ONCOLÓGICOS PIEZA	No	39 (51,3%)	31 (48,4%)	8 (66,7%)	0,348
	Sí	37 (48,7%)	33 (51,6%)	4 (33,3%)	
	Valores perdidos	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
MÁRGENES GLANDULARES PIEZA	No	57 (75%)	46 (71,9%)	11 (91,7%)	0,274
	Sí	19 (25%)	18 (28,1%)	1 (8,3%)	
	Valores perdidos	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
INVASIÓN PERINEURAL PIEZA	No	5 (6,6%)	5 (7,8%)	0 (0%)	0,587
	Sí	71 (93,4%)	59 (92,2%)	12 (100%)	
	Valores perdidos	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
INVASIÓN LINFOVASCULAR PIEZA	No	70 (92,1%)	63 (98,4%)	7 (58,3%)	<0,001
	Sí	6 (7,9%)	1 (1,6%)	5 (41,7%)	
	Valores perdidos	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
PIN ALTO GRADO PIEZA	No	28 (36,8%)	24 (37,5%)	4 (33,3%)	1,000
	Sí	48 (63,2%)	40 (62,5%)	8 (66,7%)	
	Valores perdidos	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
PATRÓN GLEASON PRIMARIO PIEZA	1	1 (1,3%)	1 (1,6%)	0 (0%)	0,003 (0,002-0,005)
	3	40 (52,6%)	39 (60,9%)	1 (8,3%)	
	4	32 (42,1%)	23 (35,9%)	9 (75%)	
	5	3 (3,9%)	1 (1,6%)	2 (16,7%)	
	Valores perdidos	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
PATRÓN GLEASON SECUNDARIO PIEZA	1	1 (1,3%)	1 (1,6%)	0 (0%)	0,891 (0,883-0,899)
	3	25 (32,9%)	21 (32,8%)	4 (33,3%)	
	4	36 (47,4%)	31 (48,4%)	5 (41,7%)	
	5	13 (17,1%)	10 (15,6%)	3 (25%)	
	Valores perdidos	1 (1,3%)	1 (1,6%)	0 (0%)	
PATRÓN GLEASON TERCIARIO PIEZA	4	2 (2,6%)	2 (3,1%)	0 (0%)	1,000 (1,000-1,000)
	5	14 (18,4%)	12 (18,8%)	2 (16,7%)	
	Valores perdidos	60 (78,9%)	50 (78,1%)	10 (83,3%)	
RECIDIVA BIOQUÍMICA	No	60 (78,9%)	52 (81,2%)	8 (66,7%)	0,242 (0,231-0,253)
	Sí	12 (15,8%)	8 (12,5%)	4 (33,3%)	
	Valores perdidos	4 (5,3%)	4 (6,2%)	0 (0%)	

ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA

Hemos explorado la supervivencia libre de recidiva bioquímica (es decir, el mantenimiento de unos niveles de PSA inferiores a 0,4 ng/mL tras la cirugía con intención curativa) comparando la aparición de recidiva bioquímica y el tiempo hasta la misma (en meses) en ambos subgrupos pN mediante el estimador no paramétrico log-rank test del trazado de las curvas de Kaplan-Meier (Figura 8). El resultado del valor p calculado es 0,164 ($p > 0,05$).

Además, para cumplimiento del objetivo secundario de evaluar la calidad de las linfadenectomías practicadas en este centro en cuanto a impacto en supervivencia libre de recidiva bioquímica según ganglios extraídos, hemos diseñado un gráfico de barras apiladas que pone en relación el número de ganglios extraídos en la linfadenectomía, así como el tipo de intervención (abierta/laparoscópica), de cada paciente con su posterior evolución bioquímica, señalando en rojo aquellos pacientes en cuyo seguimiento se ha objetivado una recidiva bioquímica, así como el tiempo de seguimiento en meses hasta la actualidad o hasta la aparición de recidiva (Anexo II).

Figura 8 Funciones de supervivencia Kaplan-Meier para los subgrupos pN



ESTUDIO DE LOS MODELOS PREDICTIVOS

Pasamos al estudio de los modelos predictivos de afectación linfática que pretendemos validar sobre nuestra serie de pacientes. Para ello, realizamos en primer lugar la estadística descriptiva y analítica sobre ellos de forma análoga al resto de variables continuas. Los resultados de este estudio estadístico pueden verse en la Tabla 4. En ella también se han señalado en rojo los valores de $p < 0,05$.

Tabla 4 Estadística descriptiva y analítica para los modelos predictivos de afectación linfática

		SERIE COMPLETA (n=76)	ANÁLISIS POR SUBGRUPOS		p
			pN0 (n=64)	pN1 (n=12)	
PROBABILIDAD DE AFECTACIÓN GANGLIONAR MSKCC (%)	Media (IC 95%)	15,54 (11,2-19,8)	13,86 (9,1-18,6)	24,5 (14,3-34,7)	0,007
	Mediana (P25-P75)	7,5 (5-21)	7 (4-16)	24,5 (9,5-35,75)	
	Mínimo-Máximo	0-94	0-94	3-59	
	Valores perdidos (%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
PROBABILIDAD DE AFECTACIÓN GANGLIONAR BRIGANTI (%)	Media (IC 95%)	11,01 (8,04-14)	9,53 (6,44-12,62)	18,9 (10-27,8)	0,003
	Mediana (P25-P75)	6 (4-13,75)	5 (4-8,75)	14,5 (8,25-28,75)	
	Mínimo-Máximo	1-61	1-61	3-47	
	Valores perdidos (%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
PROBABILIDAD DE AFECTACIÓN GANGLIONAR CAGIANNOS-GODOY (%)	Media (IC 95%)	18,38 (14-22,7)	17,78 (13-22,5)	21,58 (9,7-33,5)	0,234
	Mediana (P25-P75)	12 (7-21,75)	12 (6,25-21,75)	19 (9,25-21,75)	
	Mínimo-Máximo	0-91	0-91	3-69	
	Valores perdidos (%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
PROBABILIDAD DE AFECTACIÓN GANGLIONAR YALE FORMULA (%)	Media (IC 95%)	12,87 (10,5-15,2)	12,47 (9,9-15)	15 (8,6-21,3)	0,137
	Mediana (P25-P75)	10 (6-14)	9 (6-13,75)	13 (9-17,75)	
	Mínimo-Máximo	0-54	0-54	4-42	
	Valores perdidos (%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
PROBABILIDAD DE AFECTACIÓN GANGLIONAR PARTIN TABLES 2016 (%)	Media (IC 95%)	8,9 (6,7-11,1)	7,94 (5,66-10,22)	14,42 (7,7-21)	0,019
	Mediana (P25-P75)	5 (2-11)	4,5 (2-10,75)	14 (4,25-21,75)	
	Mínimo-Máximo	0-48	0-48	2-32	
	Valores perdidos (%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	

Las Figuras 9 a 13 reflejan (en forma de diagramas de caja) las probabilidades de afectación linfática estimadas por cada uno de los modelos para cada paciente de nuestra muestra, agrupando éstos en subgrupos pN tras el análisis de los ganglios extraídos durante la cirugía. De esta manera podemos intuir la mayor o menor capacidad discriminativa de cada uno de ellos e incluso los potenciales puntos de corte que permiten distinguir al grupo de pN1 de los pN0 en función de sus probabilidades asignadas preoperatoriamente.

Figura 9 Diagrama de caja de las probabilidades estimadas por MSKCC nomogram

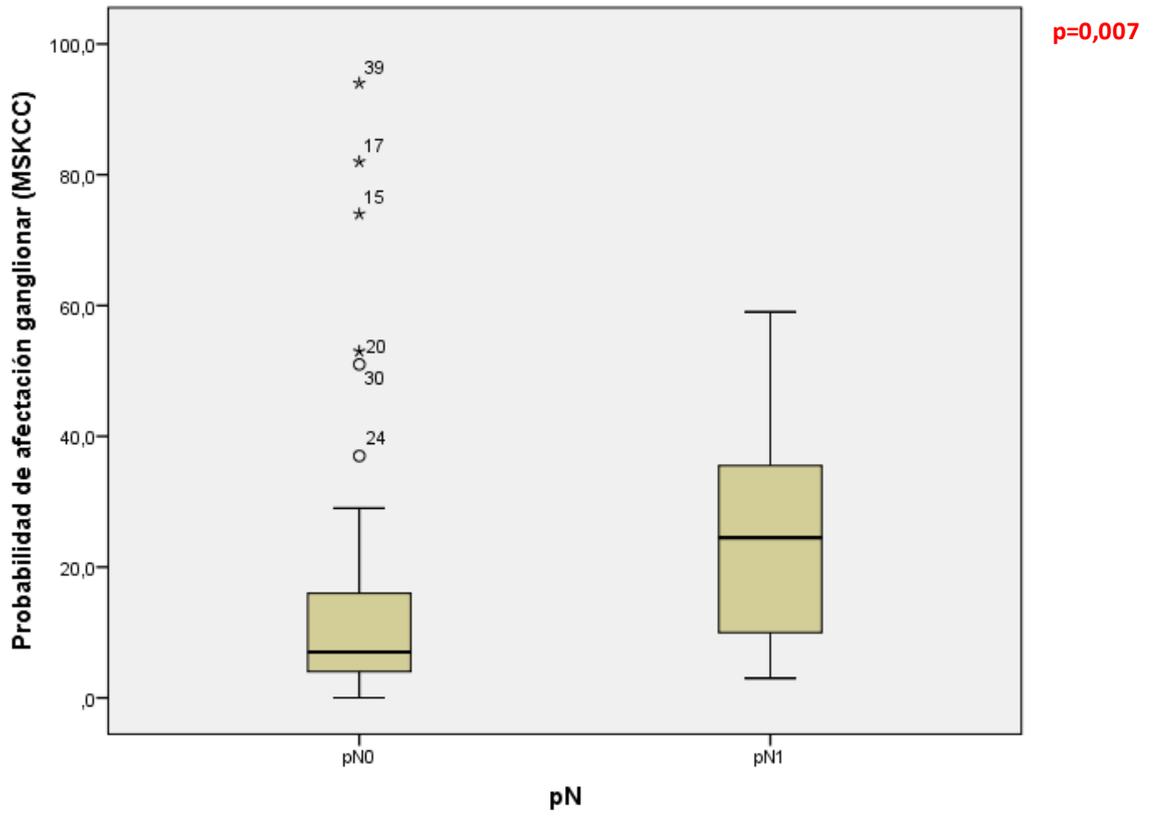


Figura 10 Diagrama de caja de las probabilidades estimadas por el nomograma de Briganti

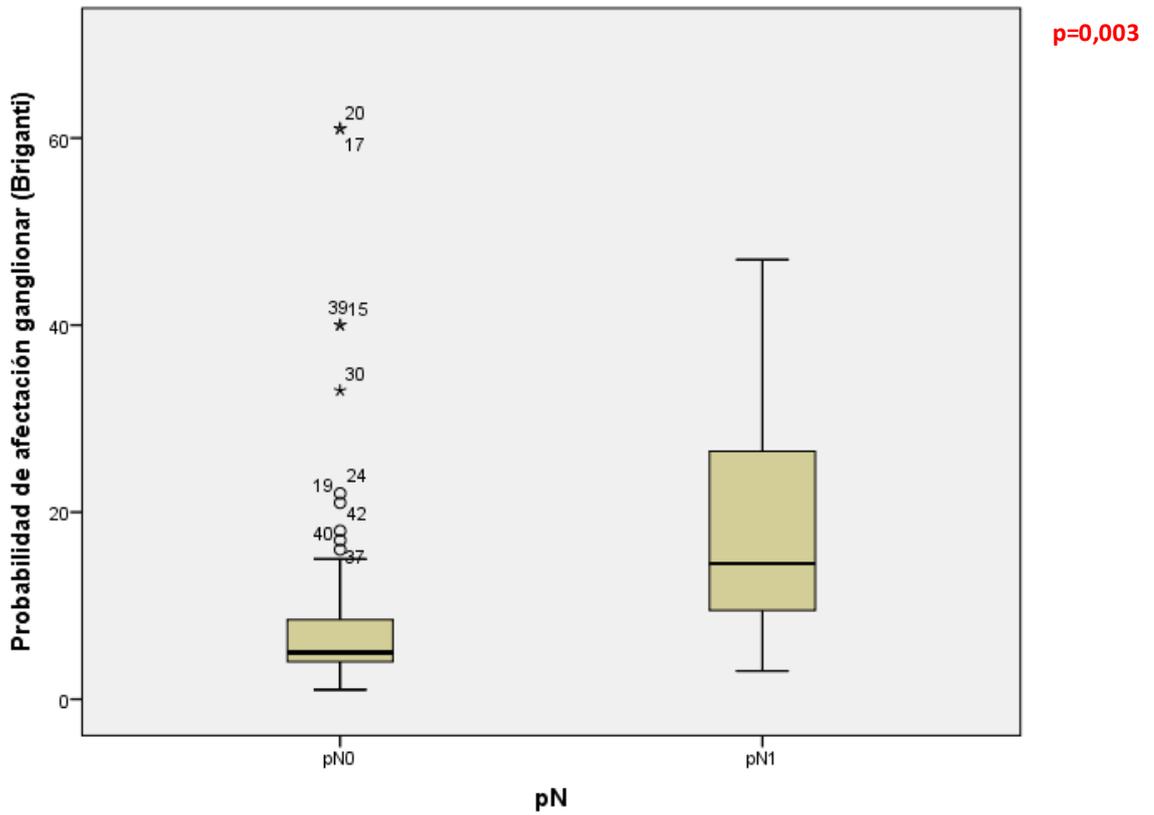


Figura 11 Diagrama de caja de las probabilidades estimadas por el nomograma de Cagiannos-Godoy

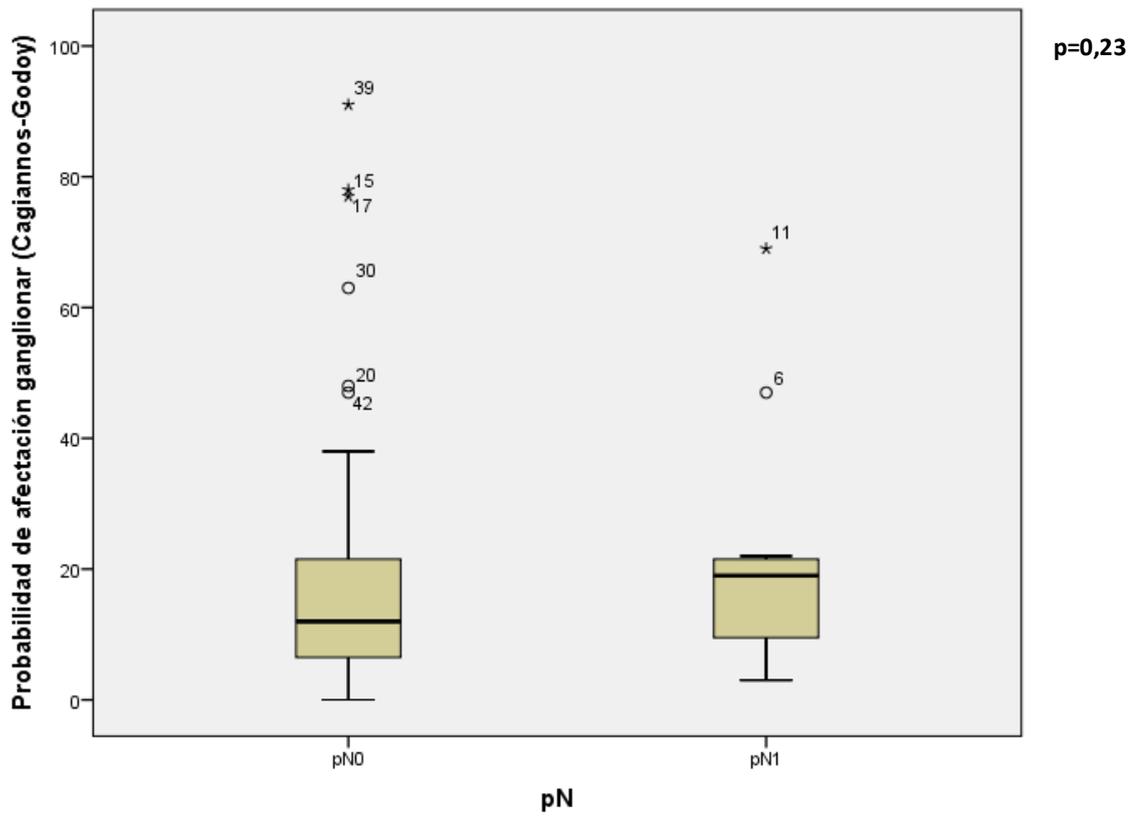


Figura 12 Diagrama de caja de las probabilidades estimadas por Yale Formula

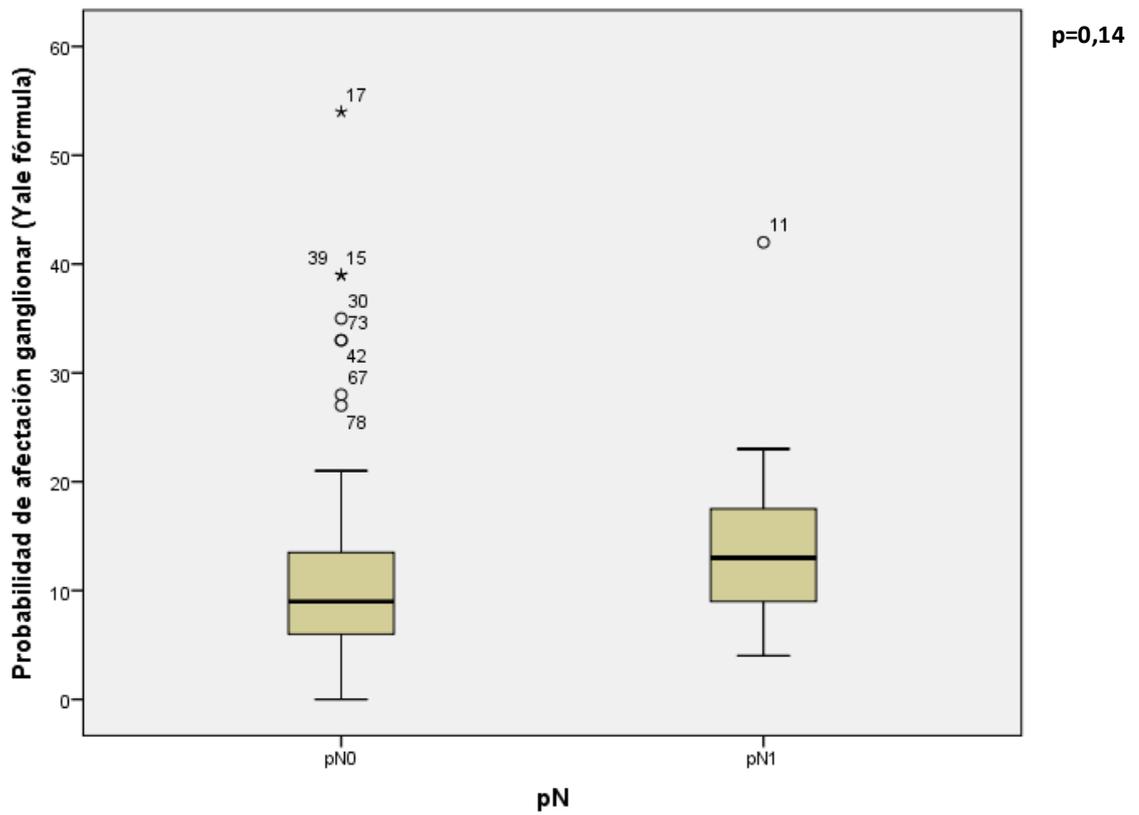
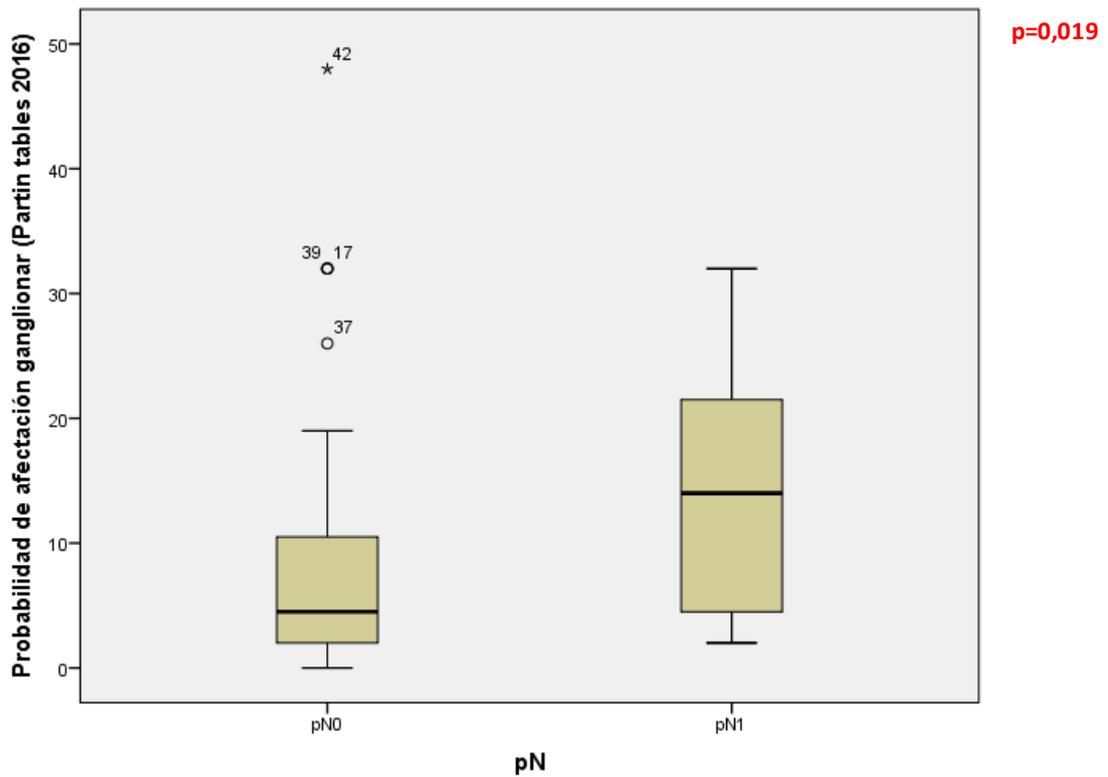
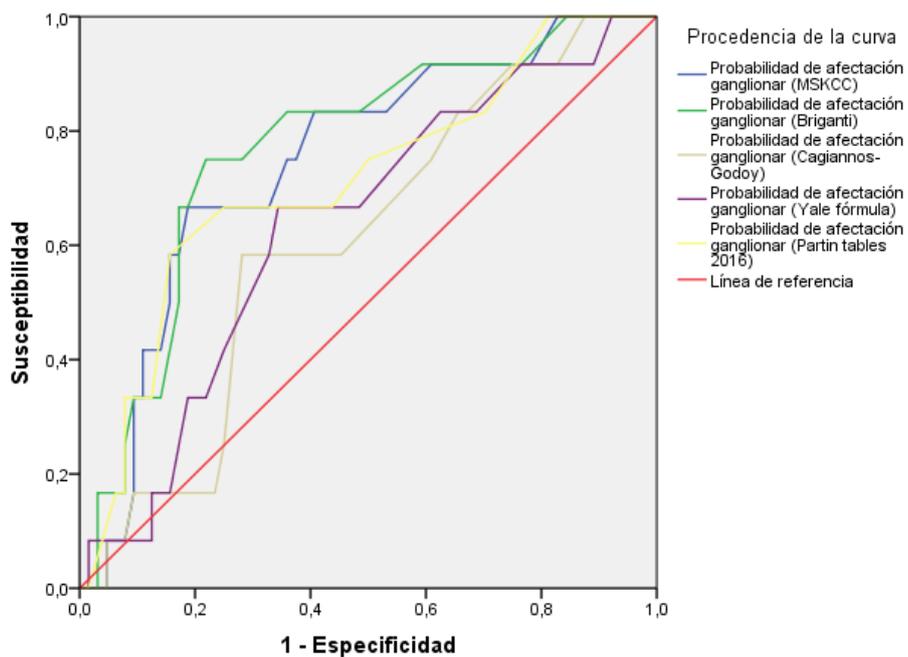


Figura 13 Diagrama de caja de las probabilidades estimadas por Partin Tables (2016)



También hemos comparado la capacidad discriminativa de cada modelo predictivo de afectación linfática mediante la comparación de sus áreas bajo la curva ROC (Figura 14 y Tabla 5), señalando en rojo aquellas AUC superiores a 0,7 por considerar éste el AUC aceptado por convenio para considerar un test como de interés discriminativo.

Figura 14 Curvas ROC de cada uno de los modelos predictivos



Los segmentos diagonales son producidos por los empates.

Tabla 5 Comparativa de las AUC de cada modelo

	Área Bajo la Curva (IC 95%)
Probabilidad de afectación ganglionar MSKCC	0,748 (0,604-0,892)
Probabilidad de afectación ganglionar Briganti	0,771 (0,630-0,912)
Probabilidad de afectación ganglionar Cagiannos-Godoy	0,609 (0,449-0,769)
Probabilidad de afectación ganglionar Yale formula	0,635 (0,472-0,799)
Probabilidad de afectación ganglionar Partin tables 2016	0,713 (0,548-0,878)

Además, hemos comparado las predicciones individualizadas de los modelos entre sí a través del coeficiente de correlación Rho de Spearman para medir el grado de correlación existente entre las predicciones dadas por cada uno de ellos (Tabla 6). La correlación entre los modelos también ha sido representada a través de gráficos de dispersión que relacionan todos los modelos entre sí por parejas en un total de 10 (Figuras 15 a 24).

Tabla 6 Correlación entre nomogramas. Coeficiente de Rho de Spearman y significación estadística (p)

	Probabilidad de afectación ganglionar MSKCC	Probabilidad de afectación ganglionar Briganti	Probabilidad de afectación ganglionar Cagiannos-Godoy	Probabilidad de afectación ganglionar Yale formula
Probabilidad de afectación ganglionar Briganti	0,944 (p<0,001)			
Probabilidad de afectación ganglionar Cagiannos-Godoy	0,760 (p<0,001)	0,771 (p<0,001)		
Probabilidad de afectación ganglionar Yale formula	0,697 (p<0,001)	0,741 (p<0,001)	0,853 (p<0,001)	
Probabilidad de afectación ganglionar Partin tables 2016	0,800 (p<0,001)	0,829 (p<0,001)	0,857 (p<0,001)	0,876 (p<0,001)

Figura 15 Gráfico de dispersión entre los nomogramas MSKCC-Briganti

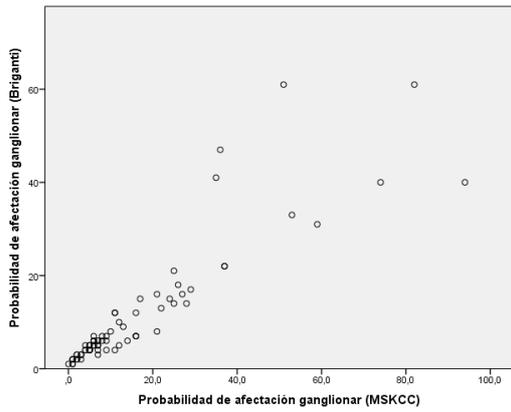


Figura 18 Gráfico de dispersión entre el nomograma MSKCC-Partin Tables 2016

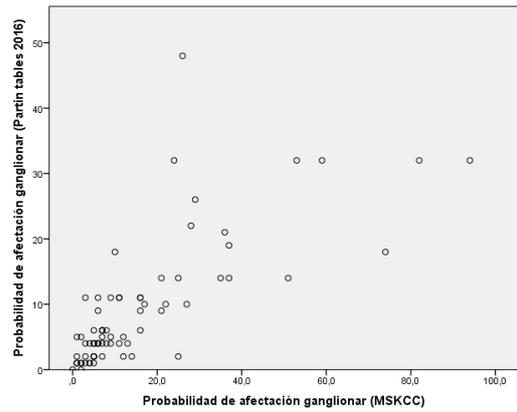


Figura 16 Gráfico de dispersión entre los nomogramas MSKCC-Cagiannos-Godoy

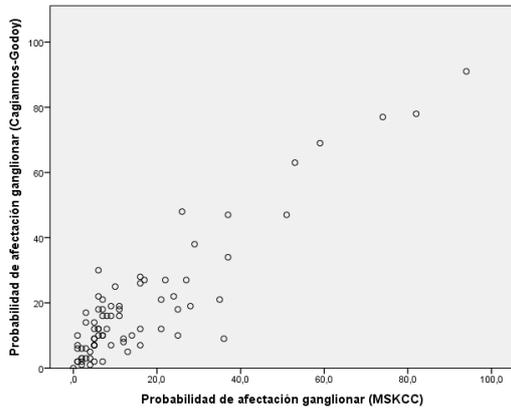


Figura 19 Gráfico de dispersión entre los nomogramas Briganti-Cagiannos-Godoy

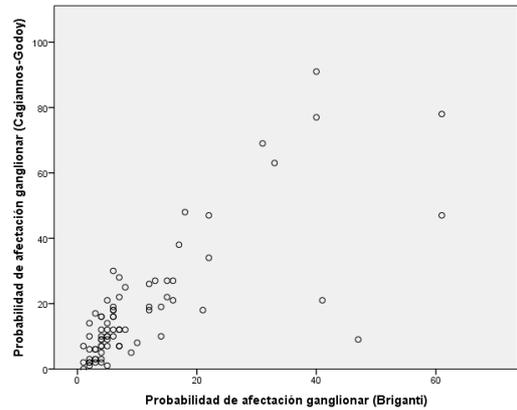


Figura 17 Gráfico de dispersión entre el nomograma MSKCC-Yale Formula

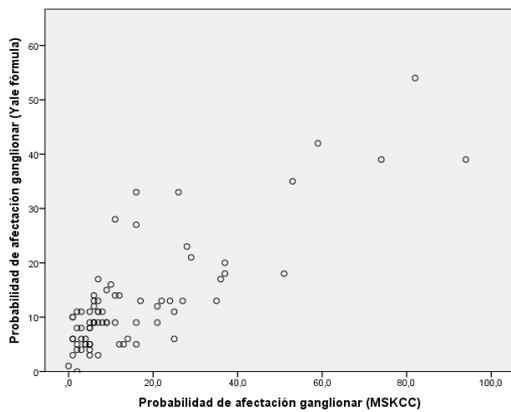


Figura 20 Gráfico de dispersión entre el nomograma de Briganti-Yale Formula

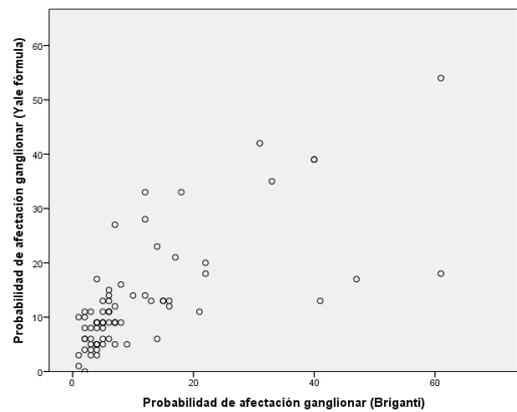


Figura 21 Gráfico de dispersión entre el nomograma Briganti-Partin Tables 2016

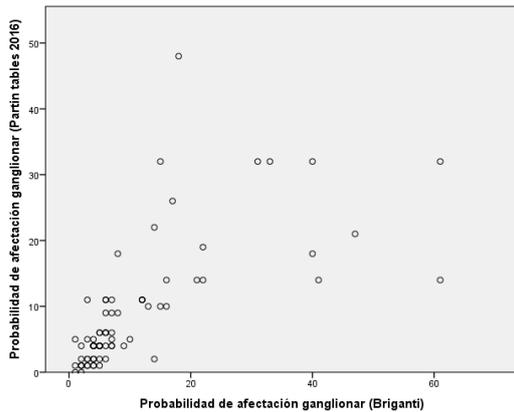


Figura 23 Gráfico de dispersión entre el nomograma Cagiannos-Godoy-Partin Tables

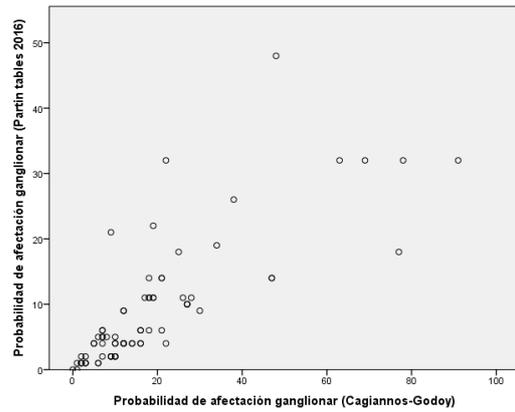


Figura 22 Gráfico de dispersión entre el nomograma Cagiannos-Godoy-Yale Formula

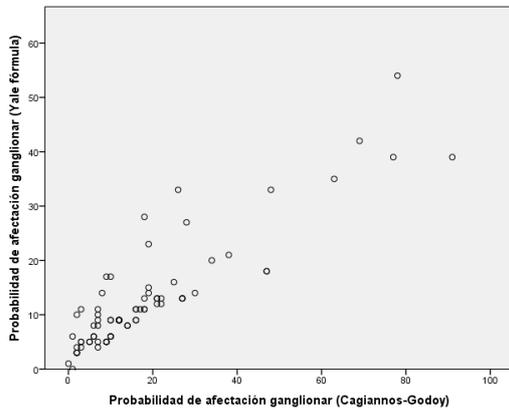
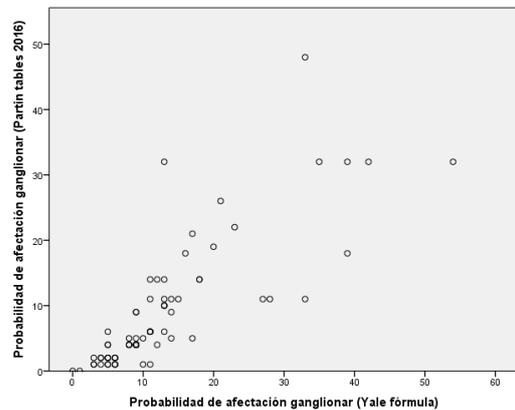


Figura 24 Gráfico de dispersión entre Yale Formula-Partin Tables 2016



SUB-ANÁLISIS DE LAS VARIABLES MÁS DISCRIMINATIVAS

Finalmente, hemos querido hacer un sub-análisis de las variables que resultaron más discriminativas sobre nuestra serie de pacientes, es decir, aquellas con mayor capacidad para diferenciar entre subgrupos pN0/1 preoperatoriamente y así ayudar a la toma de la decisión de practicar linfadenectomía o no. Estas variables son:

- El porcentaje de cilindros positivos de la biopsia (Tabla 2, Figura 5).
- El nomograma del MSKCC (Tabla 4, Figura 9, Figura 14, Tabla 5).
- El nomograma de Briganti (Tabla 4, Figura 10, Figura 14, Tabla 5).
- Las Partin Tables 2016 (Tabla 4, Figura 13, Figura 14, Tabla 5).

Para ello, hemos clasificado a nuestros pacientes según el grupo de riesgo al que pertenecen en función de los criterios dados por las guías de práctica clínica de 2018 de la EAU [4] y la NCCN [8] (Tablas 7 y 8).

Tabla 7 Clasificación en grupos de riesgo según EAU-2018 [4]

Localizado			Localmente avanzado
Bajo Riesgo	Riesgo Intermedio	Alto Riesgo	
PSA < 10 ng/mL Gleason < 7 (grupo grado ISUP 1) cT1-2 ^a	PSA 10-20 ng/mL o Gleason 7 (grupo grado ISUP 2-3) o cT2b	PSA > 20 ng/mL o Gleason > 7 (grupo grado ISUP 4-5) o cT2c	Cualquier PSA Cualquier Gleason / ISUP cT3-4 o cN(+)

Tabla 8 Clasificación en grupos de riesgo según NCCN-2018 [8]

Localizado						Regional
Muy bajo riesgo	Bajo riesgo	Intermedio favorable	Intermedio desfavorable	Alto riesgo	Muy alto riesgo	
T1c Gleason ≤6 PSA < 10 ng/mL Menos de 3 cilindros positivos	T1-T2a Gleason ≤6 PSA < 10 ng/mL	T2b-T2c o Gleason 3+4 o PSA 10-20 ng/mL y porcentaje de cilindros positivos < 50%	T2b-T2c o Gleason 7 o PSA 10-20 ng/mL	T3a o Gleason 8-9 o PSA > 20 ng/mL	T3b-T4 o Gleason primario 5 o > 4 cilindros Gleason 8-10	Cualquier T N1 M0

Posteriormente hemos obtenido la estadística descriptiva y analítica para las variables discriminativas sobre los pacientes, agrupados según cumplieren criterios de alto riesgo o de intermedio-bajo riesgo aplicando la clasificación de ambas guías. Los resultados obtenidos, así como su significación estadística (rojo), se encuentran en las Tablas 9-12.

Tabla 9 Estadística descriptiva y analítica en el grupo de alto riesgo según EAU

		ALTO RIESGO (n=53)		p
		pN0 (n=45, 84,9%)	pN1 (n=8, 15,1%)	
PORCENTAJE DE CILINDROS POSITIVOS BIOPSIA (%)	Media (IC 95%)	37,2 (31-43,4)	63,1 (45,8-80,4)	0,003
	Mediana (P25-P75)	40 (17-51,5)	55,5 (51-82,5)	
	Mínimo-Máximo	4-80	40-100	
	Valores perdidos (%)	0 (0%)	0 (0%)	
PROBABILIDAD DE AFECTACIÓN GANGLIONAR MSKCC (%)	Media (IC 95%)	17,3 (10,8-23,7)	31,5 (19,7-43,3)	0,004
	Mediana (P25-P75)	9 (5-19)	31,5 (22-36,7)	
	Mínimo-Máximo	1-94	11-59	
	Valores perdidos (%)	0 (0%)	0 (0%)	
PROBABILIDAD DE AFECTACIÓN GANGLIONAR BRIGANTI (%)	Media (IC 95%)	11,5 (7,3-15,8)	24,6 (13,3-35,9)	0,001
	Mediana (P25-P75)	6 (4-12,5)	19 (14-38,5)	
	Mínimo-Máximo	2-61	12-47	
	Valores perdidos (%)	0 (0%)	0 (0%)	

		ALTO RIESGO (n=53)		p
		pN0 (n=45, 84,9%)	pN1 (n=8, 15,1%)	
PROBABILIDAD DE AFECTACIÓN GANGLIONAR PARTIN TABLES 2016 (%)	Media (IC 95%)	9,8 (6,7-12,8)	16,2 (8,8-23,7)	0,019
	Mediana (P25-P75)	6 (3-11)	14 (11,7-21,7)	
	Mínimo-Máximo	1-48	2-32	
	Valores perdidos (%)	0 (0%)	0 (0%)	

Tabla 10 Estadística descriptiva y analítica en el grupo de alto-muy alto riesgo según NCCN

		ALTO-MUY ALTO RIESGO (n=42)		p
		pN0 (n=36, 85,7%)	pN1 (n=6, 14,3%)	
PORCENTAJE DE CILINDROS POSITIVOS BIOPSIA (%)	Media (IC 95%)	35,2 (27,6-42,8)	58,5 (40,8-76,2)	0,027
	Mediana (P25-P75)	34,5 (15-53)	55,5 (47,5-67,5)	
	Mínimo-Máximo	4-80	40-90	
	Valores perdidos (%)	0 (0%)	0 (0%)	
PROBABILIDAD DE AFECTACIÓN GANGLIONAR MSKCC (%)	Media (IC 95%)	20,3 (12,5-28,1)	32,7 (15,9-49,4)	0,036
	Mediana (P25-P75)	12 (5,2-25)	32 (21,5-42,5)	
	Mínimo-Máximo	1-94	11-59	
	Valores perdidos (%)	0 (0%)	0 (0%)	
PROBABILIDAD DE AFECTACIÓN GANGLIONAR BRIGANTI (%)	Media (IC 95%)	13,2 (8-18,4)	23,3 (9-37,6)	0,020
	Mediana (P25-P75)	7 (4-15,7)	18 (13,5-35)	
	Mínimo-Máximo	2-61	12-47	
	Valores perdidos (%)	0 (0%)	0 (0%)	
PROBABILIDAD DE AFECTACIÓN GANGLIONAR PARTIN TABLES 2016 (%)	Media (IC 95%)	10,9 (7,3-14,6)	17 (6,1-27,9)	0,103
	Mediana (P25-P75)	9 (4-11)	17,5 (8,7-24,5)	
	Mínimo-Máximo	1-48	2-32	
	Valores perdidos (%)	0 (0%)	0 (0%)	

Tabla 11 Estadística descriptiva y analítica en el grupo de riesgo bajo-intermedio según EAU

		RIESGO BAJO-INTERMEDIO (n=23)		p
		pN0 (n=19, 82,6%)	pN1 (n=4, 17,4%)	
PORCENTAJE DE CILINDROS POSITIVOS BIOPSIA (%)	Media (IC 95%)	38,5 (29,2-47,7)	46,2 (11,6-80,9)	0,557
	Mediana (P25-P75)	40 (20-55)	48 (25-65,7)	
	Mínimo-Máximo	5-67	18-71	
	Valores perdidos (%)	0 (0%)	0 (0%)	
PROBABILIDAD DE AFECTACIÓN GANGLIONAR MSKCC (%)	Media (IC 95%)	5,8 (3-8,5)	10,5 (4,3-25,3)	0,250
	Mediana (P25-P75)	5 (2-7)	7,5 (3,7-20,2)	
	Mínimo-Máximo	0-25	3-24	
	Valores perdidos (%)	0 (0%)	0 (0%)	
PROBABILIDAD DE AFECTACIÓN GANGLIONAR BRIGANTI (%)	Media (IC 95%)	4,8 (2,7-7)	7,5 (1,8-15,9)	0,218
	Mediana (P25-P75)	4 (2-6)	6 (3,5-13)	
	Mínimo-Máximo	1-21	3-15	
	Valores perdidos (%)	0 (0%)	0 (0%)	

		RIESGO BAJO-INTERMEDIO (n=23)		p
		pN0 (n=19, 82,6%)	pN1 (n=4, 17,4%)	
PROBABILIDAD DE AFECTACIÓN GANGLIONAR PARTIN TABLES 2016 (%)	Media (IC 95%)	3,6 (2,1-5,2)	10,7 (1,9-33,4)	0,324
	Mediana (P25-P75)	4 (1-5)	4,5 (2,5-25,2)	
	Mínimo-Máximo	0-14	2-32	
	Valores perdidos (%)	0 (0%)	0 (0%)	

Tabla 12 Estadística descriptiva y analítica en el grupo de intermedio favorable-intermedio desfavorable-bajo riesgo-muy bajo riesgo según NCCN

		BAJO-INTERMEDIO RIESGO (n=34)		p
		pN0 (n=28, 82,3%)	pN1 (n=6, 17,7%)	
PORCENTAJE DE CILINDROS POSITIVOS BIOPSIA (%)	Media (IC 95%)	40,7 (34,3-47,1)	56,5 (27,8-85,2)	0,159
	Mediana (P25-P75)	41,5 (30-50)	52 (39-78,2)	
	Mínimo-Máximo	5-67	18-100	
	Valores perdidos (%)	0 (0%)	0 (0%)	
PROBABILIDAD DE AFECTACIÓN GANGLIONAR MSKCC (%)	Media (IC 95%)	5,6 (3,7-7,5)	16,3 (3,3-29,3)	0,026
	Mediana (P25-P75)	5 (2-7)	15 (5,2-26,7)	
	Mínimo-Máximo	0-25	3-35	
	Valores perdidos (%)	0 (0%)	0 (0%)	
PROBABILIDAD DE AFECTACIÓN GANGLIONAR BRIGANTI (%)	Media (IC 95%)	4,8 (3,4-6,3)	14,5 (2,2-29,2)	0,029
	Mediana (P25-P75)	4 (3-6)	11 (4,5-22,2)	
	Mínimo-Máximo	1-21	3-41	
	Valores perdidos (%)	0 (0%)	0 (0%)	
PROBABILIDAD DE AFECTACIÓN GANGLIONAR PARTIN TABLES 2016 (%)	Media (IC 95%)	4,1 (2,5-5,6)	11,8 (1,1-23,5)	0,053
	Mediana (P25-P75)	4 (1-5,7)	9,5 (3,5-18,5)	
	Mínimo-Máximo	0-18	2-32	
	Valores perdidos (%)	0 (0%)	0 (0%)	

En el Anexo III se encuentran los diagramas de caja de estas variables aplicadas sobre los subgrupos de riesgo.

DISCUSIÓN

CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA Y SUPERVIVENCIA LIBRE DE RECIDIVA BIOQUÍMICA

En primer lugar, comentaremos la frecuencia de afectación ganglionar hallada en nuestra muestra de 76 pacientes, de los cuales 12 (un 15,8%) eran pN1. Este porcentaje es superior al encontrado en otras series de pacientes con cáncer de próstata consecuencia de que ésta es una serie seleccionada, pues solo han sido incluidos aquellos pacientes sometidos a linfadenectomía acompañando a la prostatectomía, es decir, aquellos con cánceres de próstata de alto riesgo o de riesgo intermedio con una alta probabilidad de invasión linfática. Si comparamos el porcentaje de pN1 encontrado en nuestra muestra con el de las series empleadas para el desarrollo de los modelos predictivos en la literatura encontramos porcentajes inferiores: un 8,3% en la cohorte estudiada por Briganti et al; 4,6% en Yale; 5,2% en Godoy et al; 11% en Partin y 12% en la serie de Gandaglia et al [22].

En cuanto a las características de los pacientes de nuestra muestra, encontramos una mediana de edad de 65,5 años, pacientes jóvenes (mediana de 65 en el subgrupo pN0 vs. 67 en el pN1), sin diferencias estadísticamente significativas entre subgrupos pN (p=0,38). La mediana de PSA preoperatorio en la muestra fue de 7,8 ng/mL, de PSA libre 0,75 ng/mL y de ratio PSA libre-PSA total 10,7%. Tampoco se han encontrado diferencias entre subgrupos para estas variables (PSA preoperatorio 7,4 ng/mL en pN0 vs. 9,2 ng/mL en pN1 con p=0,46, PSA libre 0,73 ng/mL vs. 0,84 ng/mL con p=0,366, ratio PSA libre-PSA total 10,3% vs. 12% con p=0,527). Respecto al estadio clínico (cT), un 51,3% de la serie eran cT1c, 2,6% cT2a, 17,1% cT2b, 26,3% cT2c, 2,6% cT3. No existen asociaciones con alguno de los subgrupos (p=0,307).

El volumen de próstata medido durante la biopsia ecodirigida tampoco difiere entre los pN0 y pN1 (39,3cc vs. 41cc, p=0,76). Sin embargo, sí se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre los valores hallados en los subgrupos para las siguientes variables: número de cilindros negativos en la biopsia (mediana 8 vs. 5,5 con p=0,003), porcentaje de cilindros positivos de la biopsia (40% vs. 54,5% con p=0,007) y longitud de afectación del cilindro (12 mm vs. 23 mm con p=0,036). Los resultados para estas variables son significativamente mayores en el subgrupo pN1 (salvo en el número de cilindros negativos, inferior en los pN1 como cabría esperar) como se puede observar en las Figuras 4, 5 y 6.

Creemos apropiado resaltar la Figura 5 referida al porcentaje de cilindros positivos. En ella la mediana de 54,5% de cilindros afectados en el subgrupo pN1 supera el percentil

75 en el subgrupo pN0 (52%) y el percentil 25 del subgrupo pN1 (47%) supera a la mediana o percentil 50 del subgrupo pN0 (40%). Pero lo más interesante es que valor mínimo entre los sujetos pN1 (excluyendo el más bajo con un 18% por tratarse de un caso muy aislado) es del 40%, coincidente con el valor de la mediana del subgrupo pN0.

Este hecho se traduce en que si decidiéramos utilizar el porcentaje de cilindros positivos de la biopsia como instrumento de decisión para indicar o no la linfadenectomía y estableciéramos el punto de corte en un 40%, practicando linfadenectomías a todos aquellos pacientes con un porcentaje de cilindros positivos igual o superior al 40%, identificaríamos al 91,6% de los pN1 (en nuestra muestra, 11 de los 12 pN1 tienen porcentajes iguales o superiores al 40%) y evitaríamos una linfadenectomía innecesaria a un 48,4% de los pacientes pN0 (en nuestra serie de pacientes, 31 de los 64 pN0 tienen porcentajes inferiores a ese punto de corte), lo cual supondría un ahorro del 42,1% de las linfadenectomías totales.

Con respecto al Gleason de la biopsia, según los grados 1 a 5 de la ISUP 2014, no se ha evidenciado la existencia de asociaciones entre grados Gleason y subgrupos pN (p=0,199) pero podemos señalar que en el subgrupo pN1 ningún paciente pertenecía al grupo grado 1 mientras que de los pN0 un 12,5% sí lo hacían.

Hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas entre el número de ganglios extraídos en la linfadenectomía de los pacientes pN0 con respecto de los pN1 (mediana 11 vs. 19 con p=0,006), tal vez precisamente debido al mayor riesgo estimado por los modelos predictivos de encontrar afectación linfática en el subgrupo de pacientes pN1, que presumiblemente ha llevado a una linfadenectomía extendida más ortodoxa en los pacientes de alto riesgo de encontrar pN1. El número máximo de ganglios extraídos ha sido de 36, la mediana 11,5 ganglios (P25-P75 8-18). En cuanto al número de ganglios invadidos, dentro del subgrupo pN1, la mediana ha sido 1,5 (P25-P75 1-3), el valor mínimo ha sido de 1 ganglio afectado y el máximo 5.

El volumen tumoral hallado en las piezas quirúrgicas (Figura 7) ha mostrado diferencias estadísticamente significativas entre subgrupos pN, con una mediana de 2,8cc en el subgrupo pN0 y de 7,2cc en el pN1 (p=0,002). También hemos encontrado diferencias para las variables que cabría esperar dado que lo que diferencia a los subgrupos es la invasión linfática: presencia de invasión linfovascular en la pieza quirúrgica (un 98,4% de los pacientes del subgrupo pN0 no tenían invasión linfovascular y un 41,7% de los pN1 sí, diferencia altamente significativa con una p<0,001) y patrón Gleason primario hallado en la pieza de prostatectomía, significativamente superior en el subgrupo pN1 con un 91,7% de Gleason primario 4 ó 5 frente a 37,5% entre los pN0 (p=0,003). Esta información sin duda es relevante pero desgraciadamente se obtiene en el gesto quirúrgico de la prostatectomía y por ello no puede ser interpretada como elemento pronóstico antes de la cirugía.

El estadio anatómico-patológico (pT) tras la cirugía no muestra diferencias estadísticamente significativas ($p=0,56$) pero podemos señalar que en el subgrupo pN1 el 75% de los pacientes fueron pT3 y en el pN0 solo el 45,3% fueron pT3.

Otros datos reseñables de la estadística descriptiva son que en ninguno de los pacientes, pN0 ni pN1, se encontró invasión linfovascular en la biopsia de próstata previa a la cirugía, hallazgo altamente infrecuente en la baja representatividad de la biopsia, pero más frecuente en la pieza de prostatectomía como hemos podido analizar anteriormente. Sin embargo sí se encontraron en la biopsia algunos casos de invasión perineural (35,9% de los pN0 vs. 25% de los pN1, $p=0,53$), ascendiendo el número de hallazgos en la pieza quirúrgica a 92,2% en pN0 vs. 100% entre los pN1 ($p=0,59$), aunque es bien conocido que la invasión perineural es factor de riesgo para la extensión extracapsular pero no tanto para la afectación linfática. El PIN de alto grado fue hallado en el 62,5% de las cirugías de pacientes pN0 vs. 66,7% de los pN1 ($p=1$).

El porcentaje de recidivas bioquímicas ($PSA > 0,4$ ng/mL) encontrado en nuestra serie de pacientes durante su seguimiento hasta la fecha actual (mediana del tiempo de seguimiento 12,4 meses, P25-P75: 5,9-18,4 meses) ha sido 15,8% (12,5% de los pN0 vs. 33,3% de los pN1, $p=0,242$). En un 5,3% de la serie (4 pacientes) no hemos podido acceder a las cifras de seguimiento post-cirugía. Si bien es cierto que el porcentaje de recidivas en el subgrupo pN1 es mayor al pN0, no se han hallado diferencias estadísticamente significativas ($p>0,05$) lo cual puede indicar que existe cierto impacto terapéutico de la linfadenectomía extendida en pacientes con invasión linfática.

Este hecho también se ha evidenciado a través de funciones de supervivencia Kaplan-Meier (Figura 8). En ellas podemos observar en el eje de abscisas el tiempo de seguimiento en meses y en el eje de ordenadas el porcentaje de pacientes con recidiva bioquímica. De esta manera, podemos decir que en nuestra serie de pacientes del HUMS a los 9 meses de seguimiento el 90% de los pN0 y más del 80% de los pN1 no habían recidivado y a los 20 meses de seguimiento el 80% aproximadamente del subgrupo pN0 seguía sin recidivas, mientras que en el subgrupo pN1 eran un 70% los que no habían recidivado. El log-rank test (Mantel-Cox) aplicado sobre estas dos funciones ofrece un resultado de significación de 0,164 por lo que no se descarta la hipótesis nula de que no existen diferencias estadísticamente significativas entre la supervivencia libre de recidiva de ambos subgrupos. Esto apoya la hipótesis de que la práctica de una linfadenectomía acompañante a la prostatectomía radical en los pacientes con afectación ganglionar tiene un impacto en la supervivencia, pues ésta se iguala o al menos no se demuestran diferencias significativas con respecto a la supervivencia hallada en grupos sin afectación linfática. Si bien esta aseveración es factible desde un punto de vista matemático, el trazado de las gráficas cuestiona estos hallazgos pues la curva de supervivencia libre de recidiva cae precozmente en los pN1. A pesar de que al final de nuestro tiempo de estudio alcanza a la de los pN0, cabe

esperar que tratándose de pacientes de alto riesgo, la recidiva bioquímica ocurra precozmente y quizás más allá de nuestro intervalo de seguimiento no ocurran realmente diferencias en la aparición de nuevas recidivas, y por ello sí sería plausible la hipótesis del impacto terapéutico de la linfadenectomía en los pN1, pero por otro lado también puede ocurrir que la tendencia a la recidiva en los pN1 siga haciendo decaer su gráfica, y en tal caso realmente sí que cabría esperar diferencias estadísticamente significativas con más tiempo de seguimiento. Sólo una revisión de la serie en 12-24 meses podría hacernos perfilar con mayor seguridad lo que realmente impacta o no la linfadenectomía en los pN1.

Las recidivas en el subgrupo pN1 podrían ser debidas a que hayan quedado ganglios linfáticos invadidos sin extirpar durante la linfadenectomía extendida estándar. Recientemente, Gandaglia et al [25] han analizado una serie de pacientes con cáncer de próstata de alto riesgo en los cuales una linfadenectomía súper-extendida ha identificado invasión en ganglios que con la linfadenectomía extendida no se retiran normalmente, pudiendo ser esta la causa de la recidiva en algunos casos. Aplicando el nomograma de Briganti, aquellos pacientes con un riesgo estimado >30% presentaron mayores porcentajes de afectación de los ganglios para-aórticos que solo se quitan en la linfadenectomía súper-extendida, recomendando por tanto una exéresis ganglionar más amplia en estos pacientes.

En el Anexo II están representados los 76 pacientes de nuestra muestra con el número de ganglios que se extrajeron a cada uno de ellos durante la linfadenectomía, el tipo de intervención que se realizó (abierta/laparoscópica), el número de ganglios que resultaron afectados tras el estudio anatómico-patológico (pN1) y el seguimiento posterior de sus cifras de PSA, señalando en rojo aquellos pacientes con recidiva bioquímica. Al 34% (26 pacientes) se les extrajeron menos de 10 ganglios linfáticos y de éstos solo 2 (7,7%) fueron pN1. Durante el seguimiento posterior de estos 26 pacientes, ninguno de ellos ha presentado por el momento recidiva bioquímica (teniendo en cuenta que hay 3 pacientes, un 11%, sin datos sobre su seguimiento en esta franja). Este hecho podría explicarse por la asociación existente entre el número de ganglios extraídos y el subgrupo pN evidenciado en el estudio analítico de la Tabla 2 por el cual se extrajeron una menor cantidad de ganglios al subgrupo pN0, lo cual explicaría que en este grupo no haya habido recidivas por el momento al tratarse en su mayoría de pacientes pN0. Del resto de pacientes a los que se les extrajeron 10 ganglios o más (50 pacientes, 66%), el 20% fueron pN1 (10 pacientes). Este hecho podría ser explicado bien por la mayor extensión de la linfadenectomía, que aumenta la probabilidad de encontrar ganglios afectados o bien porque el mayor riesgo estimado por los modelos predictivos previos a la cirugía llevó a los cirujanos a practicar linfadenectomías más extensas y por ello el porcentaje de pN1 en este grupo sería mayor. En este grupo sí se han encontrado recidivas bioquímicas como vimos en la Tabla 3 (un 12,5% de los pN0 y un 33,3% de los pN1). Esto podría ser debido a la

presencia de micrometástasis en ganglios de pacientes clasificados como pN0 por el método convencional de análisis que en realidad serían pN1 si pudiésemos detectar estas micrometástasis por métodos más sensibles como la detección génica a través de la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) [26] [27]. Otra posibilidad que explicaría la presencia de recidivas en pacientes pN0 sería la presencia de metástasis ganglionares en otros ganglios no extraídos en la linfadenectomía practicada que por lo tanto no han podido ser analizados y el paciente ha sido clasificado como pN0 a partir del análisis de los ganglios extraídos. En ellos sería necesario practicar linfadenectomías más extendidas como apuntaban Gandaglia et al [25] para ser correctamente estadificados.

En cuanto a las linfadenectomías practicadas en nuestro centro, el 50% de ellas extrajeron más de 11 ganglios linfáticos y el 25% extrajeron 18 o más ganglios.

Tan solo 8 de las 76 linfadenectomías practicadas fueron vía laparoscópica (10,5%). En el grupo de pacientes a los que se extrajeron menos de 10 ganglios linfáticos hubo 5 linfadenectomías laparoscópicas (un 19%) mientras que en el grupo que se extrajeron más de 10 ganglios solo 3 fueron por laparoscopia (un 6%). Dicho de otro modo, de las 8 laparoscopias realizadas en estos pacientes, en el 62,5% se extrajeron menos de 10 ganglios y en el 37,5% más de 10. Esto puede indicarnos cierta tendencia a practicar linfadenectomías menos extendidas a través de la laparoscopia por las dificultades técnicas que esto conlleva. No obstante hemos de tener en cuenta el reducido número de casos de laparoscopias en nuestra serie por lo que su estudio no muestra gran validez externa.

VALIDACIÓN DE LOS MODELOS PREDICTIVOS DE AFECTACIÓN LINFÁTICA

La Tabla 4 recoge las características los modelos predictivos de afectación linfática que pretendemos validar en cuanto a las probabilidades estimadas por cada uno de ellos sobre la misma muestra de pacientes. Hemos encontrado diferencias entre las predicciones de cada uno, lo cual será reflejado posteriormente a través de la comparación de sus AUC y las medidas de correlación entre los mismos. No obstante, en esta primera tabla podemos observar que en tres de ellos (el nomograma del MSKCC, de Briganti y las Partin Tables 2016) existen diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) entre las predicciones asignadas a los pacientes pertenecientes a los subgrupos pN0 y pN1 antes de practicarse la cirugía y conocer el resultado definitivo de su invasión linfática. Por lo tanto, estos serían los modelos a considerar de impacto clínico en nuestro medio dado que han sido los únicos que han

demostrado discriminación entre subgrupos. Las Figuras 9, 10 y 13 representan estos resultados a través de diagramas de caja:

-La Figura 9 ($p=0,007$) representa las probabilidades de afectación linfática estimadas por el nomograma del MSKCC para cada subgrupo. Si estableciésemos un punto de corte hipotético del 9% para la decisión de practicar linfadenectomía en una muestra de pacientes equivalente a la nuestra, se habrían evitado el 59,4% de las linfadenectomías en el subgrupo pN0. Sin embargo, el precio a pagar por ahorrar estas linfadenectomías habría sido la pérdida de identificación de un 16,7% de pacientes pN1. Si bien es posible afirmar estos datos basándonos únicamente en la estadística, la realidad clínica es que no podemos perder pacientes pN1 que no serían correctamente estadificados (y, consecuentemente, mal tratados) aunque sea importante evitar linfadenectomías innecesarias. Es por esto que el punto de corte real debe ser inferior. Si aplicamos el punto de corte del 2% recomendado por la guía de práctica clínica de la NCCN para este modelo en concreto, se indicaría la linfadenectomía al 100% de los pacientes pN1 de nuestra muestra y se evitarían el 7,9% de las linfadenectomías. Podemos concluir de esta forma que este punto de corte para este nomograma en concreto es adecuado por identificar al 100% de los pN1 preoperatoriamente, a los cuales se les practicaría una linfadenectomía correctamente indicada, y reduciría un 9,4% el número de linfadenectomías practicadas a pacientes pN0.

-La Figura 10 ($p=0,003$) representa los resultados para el nomograma de Briganti. Con él la discriminación entre grupos pN es mayor en nuestra muestra: un punto de corte de decisión establecido en un 9% evitaría el 75% de las linfadenectomías a pacientes pN0 a costa de perder un 25% de pacientes pN1 a los que no se les practicaría linfadenectomía. Dicho de otro modo, el 75% de los pacientes pN1 serían correctamente linfadenectomizados y solo al 25% de los pN0 se les practicaría una linfadenectomía que no necesitan. De nuevo, hablamos en términos estadísticos, puesto que en la práctica clínica no podemos perder la oportunidad de una correcta identificación (que conlleva un mejor tratamiento adyuvante) y la posibilidad de impacto terapéutico de una linfadenectomía para pacientes pN1. Si aplicamos este nomograma sobre nuestros pacientes con el punto de corte recomendado por la EAU del 5% para indicar la linfadenectomía obtenemos los siguientes resultados: el 91,7% de los pN1 poseen un riesgo estimado por Briganti mayor del 5% por lo que serían indicados para linfadenectomía. 1 paciente (8,3%) obtuvo un riesgo estimado del 3% por lo que habría pasado desapercibido con este punto de corte. En cuanto al subgrupo pN0, el 40,6% obtuvieron probabilidades menores al 5% por lo que se habría evitado la linfadenectomía en ellos. La aplicación de este punto de corte habría supuesto un ahorro del 35,5% de las linfadenectomías practicadas en nuestro centro.

-La Figura 13 ($p=0,019$) se refiere a las Partin Tables 2016. En ellas, en términos matemáticos, un punto de corte del 5% asignaría una linfadenectomía correcta al 75%

de los pacientes pN1 y evitaría la linfadenectomía al 50% de los pN0. El precio a pagar en este caso sería la pérdida de un 25% de pacientes pN1 a los cuales no se les practicaría linfadenectomía y por tanto no serían correctamente estadificados ni tratados, lo cual no se puede permitir en la práctica clínica. El punto de corte del 2% indicaría la linfadenectomía al 100% de los pN1 y evitaría la misma en el 18,7% de los pN0, lo cual se traduce en un ahorro del 15,8% de las linfadenectomías con este punto de corte.

El modelo desarrollado por Cagiannos-Godoy y la Yale Formula (Figuras 11 y 12) no han demostrado diferencias estadísticamente significativas en sus predicciones para los pacientes de cada subgrupo, no obstante debemos tener en cuenta el pequeño tamaño muestral de nuestro grupo pN1 (n=12), el cual ha podido influir en los resultados.

En la Tabla 13 hemos validado los diferentes puntos de corte de decisión clínica aplicados sobre nuestra serie de pacientes con los tres modelos de predicción que han mostrado significación estadística en nuestra serie. Los puntos de corte 2% en el nomograma del MSKCC y 5% en el nomograma de Briganti son los recomendados por las guías de práctica clínica de la NCCN y la EAU respectivamente, mientras que el 9% ha sido añadido por los resultados de nuestros diagramas de caja, comprobando que no sería aplicable a la práctica clínica por la importante pérdida de pN1 en todos los modelos. En ella podemos ver el número de linfadenectomías indicadas a pacientes con afectación linfática (columna pN1) y el número de linfadenectomías evitadas en pacientes pN0 y en total, pudiendo comparar cuál de los tres modelos obtiene mejores resultados en nuestra muestra.

Tabla 13 Validación de puntos de corte en los tres modelos predictivos discriminativos

		Total n=76	pN0 (n=64)	pN1 (n=12)
MSKCC Nomogram	<2% (no linfadenectomía)	6 (7,9%)	6 (9,4%)	0 (0%)
	≥2% (linfadenectomía)	70 (92,3%)	58 (90,6%)	12 (100%)
	<5% (no linfadenectomía)	18 (23,7%)	17 (26,6%)	1 (8,3%)
	≥5% (linfadenectomía)	58 (76,3%)	47 (73,4%)	11 (91,7%)
	<9% (no linfadenectomía)	40 (52,6%)	38 (59,4%)	2 (16,7%)
	≥9% (linfadenectomía)	36 (47,4%)	26 (40,6%)	10 (83,3%)
Briganti Nomogram	<2% (no linfadenectomía)	3 (3,9%)	3 (4,7%)	0 (0%)
	≥2% (linfadenectomía)	73 (96,1%)	61 (95,3%)	12 (100%)
	<5% (no linfadenectomía)	27 (35,5%)	26 (40,6%)	1 (8,3%)
	≥5% (linfadenectomía)	49 (64,5%)	38 (59,4%)	11 (91,7%)
	<9% (no linfadenectomía)	51 (67,1%)	48 (75%)	3 (25%)
	≥9% (linfadenectomía)	25 (32,9%)	16 (25%)	9 (75%)
Partin Tables 2016	<2% (no linfadenectomía)	12 (15,8%)	12 (18,7%)	0 (0%)
	≥2% (linfadenectomía)	64 (84,2%)	52 (81,3%)	12 (100%)
	<5% (no linfadenectomía)	35 (46%)	32 (50%)	3 (25%)
	≥5% (linfadenectomía)	41 (54%)	32 (50%)	9 (75%)
	<9% (no linfadenectomía)	46 (60,5%)	42 (65,6%)	4 (33,3%)
	≥9% (linfadenectomía)	30 (39,5%)	22 (34,4%)	8 (66,7%)

Para continuar con la comparación de los modelos predictivos, hemos trazado las curvas ROC que relacionan sensibilidad y especificidad de cada modelo y comparado sus AUC para evidenciar la capacidad discriminativa de cada uno de ellos. En definitiva, buscamos averiguar si los modelos utilizados han sido capaces de asignar mayores probabilidades de encontrar afectación linfática a aquellos pacientes que realmente la poseían (subgrupo pN1) con respecto al subgrupo que no tenía invasión linfática (pN0). El resultado puede verse en la Figura 14, en la que podemos observar que la línea con mayor AUC (es decir, con mejor balance de sensibilidad frente a especificidad y mayor umbral de discriminación entre subgrupos) es la línea de color verde, correspondiente al nomograma de Briganti. Inmediatamente inferior se encuentra la línea que dibuja el balance entre sensibilidad y especificidad del nomograma del MSKCC y el tercer puesto en capacidad discriminativa (en nuestra serie de pacientes) lo ocuparían las Partin Tables de 2016. Estos resultados coinciden con los hallazgos de la estadística analítica sobre los nomogramas (Tabla 4), en la cual solamente hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas entre subgrupos para estos tres modelos. La manera exacta de interpretar estos resultados se encuentra en la Tabla 5, que recoge las AUC de cada modelo predictivo las cuales nos sirven para compararlos. Como habíamos observado en la Tabla 4, los diagramas de caja de las Figuras 9 a 13 y las curvas ROC de la Figura 14, el modelo predictivo de afectación linfática con mayor capacidad discriminativa entre subgrupos, es decir, que mejor diferencia a aquellos pacientes con afectación linfática y sin ella, en nuestra muestra de pacientes del HUMS durante los años 2016-2017, es el nomograma desarrollado por Briganti con un área bajo la curva de 0,771 (IC95% 0,630-0,912) y una $p=0,003$. Le sigue muy de cerca el nomograma del MSKCC con un AUC de 0,748 (IC95% 0,604-0,892), $p=0,007$, y el tercer puesto se lo quedan las Partin Tables 2016 con 0,713 (IC95% 0,548-0,878) de AUC y $p=0,019$. Los nomogramas de Cagiannos-Godoy y Yale Formula obtuvieron unas AUC de 0,609 (IC95% 0,449-0,769) y 0,635 (IC95% 0,472-0,799) respectivamente.

Además, hemos querido examinar el grado de correlación existente entre los resultados obtenidos con cada modelo sobre la misma muestra de pacientes a través del coeficiente de correlación no paramétrico Rho de Spearman. La relación de todos ellos por parejas puede verse en la Tabla 6 y las Figuras 15 a 24 que representan el grado de dispersión observado al comparar las predicciones de dos modelos sobre un mismo paciente. Los dos nomogramas que han demostrado una mayor correlación (cercana a la unidad) han sido los nomogramas de Briganti y MSKCC con un coeficiente de correlación de 0,944 ($p<0,001$), esto se traduce como que ambos nomogramas han asignado probabilidades similares de encontrar afectación sobre los mismos pacientes. En general todos los coeficientes de correlación rondan el 0,7-0,8, siendo la menor correlación encontrada entre los nomogramas de MSKCC y Yale Formula (grado de correlación de 0,697).

Los diagramas de dispersión en general muestran una mayor concentración en las probabilidades bajas, es decir, sus predicciones son más parecidas en los pacientes de bajo riesgo de encontrar afectación linfática. En los pacientes de alto riesgo (probabilidades de afectación ganglionar más altas), la dispersión es mayor en todas las figuras. Por ejemplo, la Figura 15 que relaciona los nomogramas del MSKCC y Briganti muestra la mayor concentración de todos ellos (lo cual ya había sido demostrado a través del coeficiente de correlación de Rho de Spearman), sin embargo en los valores altos Briganti tiende a asignar mayores probabilidades a los pacientes que MSKCC.

SUB-ANÁLISIS POR GRUPOS DE RIESGO

Finalmente, hemos realizado un sub-análisis de las variables más discriminativas por grupos de riesgo. Hemos clasificado a nuestros pacientes en función del grupo de riesgo al que pertenecen según criterios de las guías 2018 de la EAU y NCCN (Tablas 7 y 8) y hemos aplicado sobre ellos los modelos que han resultado más discriminativos en todo nuestro análisis: los tres modelos predictivos de afectación linfática que han demostrado diferencias significativas en sus predicciones (MSKCC, Briganti y Partin Tables) y la variable “Porcentaje de cilindros positivos en la biopsia” por haber resultado altamente discriminativa entre subgrupos pN ($p=0,007$) y ser conocida de forma preoperatoria y, por lo tanto, aplicable en el momento de indicar o no la linfadenectomía añadida a la prostatectomía radical.

Recordamos a continuación las indicaciones de linfadenectomía recomendadas por estas dos guías: según la EAU, los pacientes con enfermedad localizada pertenecientes al grupo de riesgo “intermedio” deberán ser sometidos a linfadenectomía si el riesgo de afectación linfática estimado por el nomograma de Briganti supera el 5% y en los pacientes de riesgo “alto” deberá practicarse la linfadenectomía directamente, sin necesidad de aplicar modelos predictivos. En los pacientes de riesgo “bajo” ($n=1$ en nuestra muestra) o aquellos de “riesgo intermedio” con probabilidad $<5\%$ estimada por nomogramas puede omitirse la linfadenectomía. Todas ellas con un grado de recomendación “Fuerte” [5]. En la guía de la NCCN la clasificación en grupos de riesgo es diferente, con más categorías, pero en suma las recomendaciones son muy similares: los pacientes de “muy bajo”, “bajo”, “intermedio favorable” o “intermedio desfavorable” grupos de riesgo serán sometidos a linfadenectomía cuando la probabilidad de afectación linfática estimada por el modelo MSKCC nomogram supere el 2% y a aquellos pertenecientes a los subgrupos “alto” o “muy alto” riesgo se les practicará la linfadenectomía directamente, sin necesidad de aplicar modelos predictivos. Ambas recomendaciones con un grado 2A (según grados de evidencia y consenso de la NCCN [8]).

En nuestra serie total de pacientes (n=76), el 69,7% (n=53) pertenecen al grupo de “alto riesgo” según EAU y un 55,3% (n=42) son de “alto riesgo o muy alto riesgo” según NCCN (Tablas 9 y 10). Siguiendo las recomendaciones de ambas guías, estos pacientes habrían sido sometidos a linfadenectomía directamente, sin aplicar los modelos. De esta forma, habríamos practicado linfadenectomía directamente al 66,7% de los pN1 (n=8, recordemos pN1 totales=12) con la clasificación de la EAU y al 50% (n=6) con los criterios clasificatorios de la NCCN. Pero también habríamos practicado linfadenectomías a pacientes pN0 que pertenecen a estos grupos: 70,3% (n=45 de los 64 pN0 totales) con la clasificación de la EAU y 56,2% (n=36) con la de la NCCN.

Como podemos ver en las Tablas 9 y 10, en los subgrupos de alto riesgo todas las variables validadas muestran capacidad discriminativa significativa entre subgrupos pN (con $p < 0,05$) con excepción de las Partin Tables 2016 con la clasificación de la NCCN, aunque sí han demostrado diferencias aplicando los criterios clasificatorios de la EAU.

Aunque nuestros diagramas de caja (Anexo III) sugieren que unos puntos de corte del 40% para el porcentaje de cilindros, 11% para el nomograma del MSKCC, 12% para el de Briganti y 2% con Partin Tables 2016 habrían identificado a la totalidad de pacientes pN1 en nuestra muestra evitando un gran número de linfadenectomías, parece arriesgado establecer un punto de corte para la decisión de practicar una linfadenectomía a pacientes de alto riesgo superior al recomendado por las guías para aquellos de riesgo intermedio (2% con MSKCC y 5% con Briganti) dado que precisamente este grupo reúne a los pacientes con más riesgo de encontrar extensión de la enfermedad. Por este motivo, en la Tabla 14 hemos analizado tanto los puntos de corte que en nuestra muestra habrían identificado a todos los pacientes pN1 de este grupo como los estándar 2% y 5% para los nomogramas del MSKCC y Briganti respectivamente, comprobando que aplicando estos puntos de corte al subgrupo de alto riesgo que de otro modo habría sido indicado de linfadenectomía directamente se podrían evitar algunas linfadenectomías innecesarias. Con el punto de corte del 2% con el nomograma del MSKCC se habría indicado la linfadenectomía al 100% de pN1 y habríamos evitado el 4,4% o 5,6% (clasificación EAU o NCCN) de linfadenectomías practicadas en pacientes pN0, lo cual supone una disminución del 3,8% y 4,8% respectivamente de las linfadenectomías totales practicadas sobre este grupo. Con el nomograma de Briganti, indicando la linfadenectomía a aquellos pacientes que igualen o superen el 5% de riesgo estimado, también se habrían identificado todos los pacientes pN1 y se habrían evitado un 28,3% o un 26,2% (EAU o NCCN) de linfadenectomías a costa únicamente de pacientes pN0 que, siguiendo las recomendaciones de las guías, habrían sido indicadas. En los modelos “Porcentaje de cilindros afectados” y Partin Tables 2016 hemos aplicado únicamente los puntos de corte identificados en nuestro estudio por los diagramas de caja al no haber referencias en la literatura.

Tabla 14 Validación de puntos de corte en el subgrupo "Alto-Muy alto Riesgo"

		EAU n=53	pN0=45 pN1=8	NCCN n=42	pN0=36 pN1=6
Porcentaje cilindros positivos	<40% (no linfadenectomía)	22 (41,5%)	pN0=22 (48,9%) pN1=0 (0%)	21 (50%)	pN0=21 (58,3%) pN1=0 (0%)
	≥40% (linfadenectomía)	31 (58,5%)	pN0=23 (51,1%) pN1=8 (100%)	21 (50%)	pN0=15 (41,7%) pN1=6 (100%)
MSKCC nomogram	<11% (no linfadenectomía)	24 (45,3%)	pN0=24 (53,3%) pN1=0 (0%)	15 (35,7%)	pN0=15 (41,7%) pN1=0 (0%)
	≥11% (linfadenectomía)	29 (54,7%)	pN0=21(46,7%) pN1=8 (100%)	27 (64,3%)	pN0=21 (58,3%) pN1=6 (100%)
	<2% (no linfadenectomía)	2 (3,8%)	pN0=2 (4,4%) pN1=0 (0%)	2 (4,8%)	pN0=2 (5,6%) pN1=0 (0%)
	≥2% (linfadenectomía)	51 (96,2%)	pN0=43 (95,6%) pN1=8 (100%)	40 (95,2%)	pN0=34 (94,4%) pN1=6 (100%)
Briganti nomogram	<12% (no linfadenectomía)	32 (60,4%)	pN0=32 (71,1%) pN1=0 (0%)	23 (54,8%)	pN0=23 (63,9%) pN1=0 (0%)
	≥12% (linfadenectomía)	21 (39,6%)	pN0=13 (28,9%) pN1=8 (100%)	19 (45,2%)	pN0=13 (36,1%) pN1=6 (100%)
	<5% (no linfadenectomía)	15 (28,3%)	pN0=15 (33,3%) pN1=0 (0%)	11 (26,2%)	pN0=11 (30,6%) pN1=0 (0%)
	≥5% (linfadenectomía)	38 (71,7%)	pN0=30 (66,7%) pN1=8 (100%)	31 (73,8%)	pN0=25 (69,4%) pN1=6 (100%)
Partin Tables	<2% (no linfadenectomía)	5 (9,4%)	pN0=5 (11,1%) pN1=0 (0%)	2 (4,8%)	pN0=2 (5,6%) pN1=0 (0%)
	≥2% (linfadenectomía)	48 (90,6%)	pN0=40 (88,9%) pN1=8 (100%)	40 (95,2%)	pN0=34 (94,4%) pN1=6 (100%)

En cuanto al conjunto de pacientes englobados bajo las categorías de riesgo “bajo” o “muy bajo” e “intermedio favorable” o “intermedio desfavorable” sobre los que deberíamos aplicar los modelos predictivos que hemos validado para indicar linfadenectomías, siguiendo las recomendaciones de las guías, el resultado obtenido en las Tablas 11 y 12 resulta no significativo ($p>0,05$) para todos los modelos con la clasificación de la EAU. Solamente han demostrado diferencias estadísticamente significativas los modelos del MSKCC y Briganti ($p=0,026$ y $p=0,029$ respectivamente) con la clasificación de la NCCN. Debemos en este punto tener en cuenta que esta clasificación ha mermado notablemente nuestro número de casos pN1 ($n=4$ con la clasificación de la EAU) y por lo tanto obtener resultados estadísticamente significativos habría resultado complicado. No obstante hemos procedido de la misma manera que en el subgrupo anterior desde un punto de vista descriptivo, aplicando los valores mínimos hallados en cada variable entre los pN1 como punto de corte para identificar al 100% de los pacientes con afectación ganglionar, así como los puntos de corte recomendados por las guías, y analizando el porcentaje de pN0 en los que seríamos capaces de evitar una linfadenectomía en principio no indicada para ellos.

Tabla 15 Validación de puntos de corte en el subgrupo "Bajo-Intermedio Riesgo"

		EAU n=23	pN0=19 pN1=4	NCCN n=34	pN0=28 pN1=6
Porcentaje cilindros positivos	<18% (no linfadenectomía)	5 (21,7%)	pN0=5 (26,3%) pN1=0 (0%)	2 (5,9%)	pN0=2 (7,1%) pN1=0 (0%)
	≥18% (linfadenectomía)	18 (78,3%)	pN0=14 (73,7%) pN1=4 (100%)	32 (94,1%)	pN0=26 (92,9%) pN1=6 (100%)
MSKCC nomogram	<3% (no linfadenectomía)	6 (26,1%)	pN0=6 (31,6%) pN1=0 (0%)	8 (23,5%)	pN0=8 (28,6%) pN1=0 (0%)
	≥3% (linfadenectomía)	17 (73,9%)	pN0=13 (68,4%) pN1=4 (100%)	26 (76,5%)	pN0=20 (71,4%) pN1=6 (100%)
	<2% (no linfadenectomía)	4 (17,4%)	pN0=4 (21,1%) pN1=0 (0%)	4 (11,8%)	pN0=4 (14,3%) pN1=0 (0%)
	≥2% (linfadenectomía)	19 (82,6%)	pN0=15 (78,9%) pN1=4 (100%)	30 (88,2%)	pN0=24 (85,7%) pN1=6 (100%)
Briganti nomogram	<3% (no linfadenectomía)	5 (27,7%)	pN0=5 (26,3%) pN1=0 (0%)	6 (17,6%)	pN0=6 (21,4%) pN1=0 (0%)
	≥3% (linfadenectomía)	18 (78,3%)	pN0=14 (73,7%) pN1=4 (100%)	28 (82,4%)	pN0=22 (78,6%) pN1=6 (100%)
	<5% (no linfadenectomía)	12 (52,2%)	pN0=11 (57,9%) pN1=1 (25%)	16 (47,1%)	pN0=15 (53,6%) pN1=1 (16,7%)
	≥5% (linfadenectomía)	11 (47,8%)	pN0=8 (42,1%) pN1=3 (75%)	18 (52,9%)	pN0=13 (46,4%) pN1=5 (83,3%)
Partin Tables	<2% (no linfadenectomía)	7 (30,4%)	pN0=7 (36,8%) pN1=0 (0%)	10 (29,4%)	pN0=10 (35,7%) pN1=0 (0%)
	≥2% (linfadenectomía)	16 (69,6%)	pN0=12 (63,2%) pN1=4 (100%)	24 (70,6%)	pN0=18 (64,3%) pN1=6 (100%)

Un punto de corte del 18% en el porcentaje de cilindros afectados en la biopsia preoperatoria indicaría la linfadenectomía a la totalidad de los pacientes con afectación linfática de este subgrupo y evitaría un 21,7% (EAU) o un 5,9% (NCCN) de las linfadenectomías practicadas, a costa únicamente de pacientes pN0.

Para los modelos predictivos, un punto de corte del 3% con los nomogramas del MSKCC y Briganti habría indicado la linfadenectomía a todos los pN1 del subgrupo de riesgo intermedio-bajo en ambos guías (EAU y NCCN) y habría evitado los siguientes porcentajes de linfadenectomías: 26,1% (EAU) o 23,5% (NCCN) con MSKCC y 27,7% (EAU) o 17,6% (NCCN) con Briganti. Los puntos de corte recomendados por las guías (2% con el nomograma del MSKCC recomendado por la NCCN y 5% con el nomograma de Briganti recomendado por la EAU) habrían indicado la linfadenectomía al 88,2% del grupo intermedio-bajo riesgo con la clasificación de la NCCN (100% de los pN1 y 85,7% de los pN0), evitando un 11,8% de linfadenectomías totales. Siguiendo las recomendaciones de la EAU se habría practicado linfadenectomía al 47,8% del subgrupo y habríamos perdido un 25% de identificación de pN1 (n=1), si bien es cierto

que en este subgrupo el análisis no presenta potencia estadística por el reducido número de casos y únicamente es aplicable a nuestra muestra.

Con las Partin Tables 2016, un punto de corte de 2% habría identificado a todos los pN1 del grupo evitando un 30% de las linfadenectomías con ambas clasificaciones.

Como limitaciones a nuestro estudio hemos de considerar la falta de estandarización en la realización de las linfadenectomías como evidencia la amplia diferencia de ganglios extraídos, y con ello la potencial pérdida de identificación linfática. Por otro lado el bajo número de eventos totales con afectación linfática, apenas 12, que disminuye la potencia de nuestros hallazgos, sobre todo en el sub-análisis por grupos de riesgo, e impide el diseño de un modelo predictivo multivariante propio. Y finalmente la falta de seguimiento para evidenciar recidiva pues aun cuando ésta es esperable a corto plazo en los alto riesgo, el entrecruzamiento final de nuestras curvas de supervivencia libre de progresión y su no significación estadística por el bajo número de recidivas, exige al menos un año más de seguimiento para confirmar nuestros hallazgos.

CONCLUSIONES

- Los modelos predictivos de afectación linfática conocidos como Memorial Sloan Kettering Cancer Center nomogram, Briganti nomogram y Partin Tables 2016 muestran una buena capacidad discriminativa en nuestra validación externa.
- Hemos hallado diferencias significativas entre los pacientes con y sin afectación linfática en el porcentaje de cilindros positivos en la biopsia, el número de cilindros negativos, la longitud de afectación de cilindros, el volumen tumoral hallado en la pieza quirúrgica, así como la invasión linfovascular y el patrón Gleason primario de la pieza.
- El 50% de nuestras linfadenectomías superan la extracción de 11 ganglios y un 25% extrajeron 18 o más ganglios.
- Con una mediana de seguimiento superior al año hemos hallado un 16% de recidivas: un 12% de los pN0 y un 33% de los pN1, si bien estas diferencias no resultan significativas hasta el momento, bien por el escaso número de pacientes con afectación linfática y seguimiento, o bien por el pretendido efecto terapéutico de la linfadenectomía.
- Los puntos de corte de mayor rentabilidad clínica para la indicación de linfadenectomía en nuestro entorno serían:
 - Briganti nomogram, probabilidad de afectación linfática $\geq 5\%$: identifica el 92% de los pN1 y ahorra un 35% del total de linfadenectomías, lo que supone evitar el 41% de linfadenectomías en los pacientes sin afectación.
 - O Partin Tables 2016, probabilidad $\geq 2\%$: identifica a la totalidad de pN1 y ahorra el 16% de linfadenectomías, lo que supone evitar el 19% de las linfadenectomías practicadas en pacientes pN0.
 - O Porcentaje de cilindros afectados en biopsia $> 40\%$: encuentra al 92% de pN1 ahorrando el 42% de las linfadenectomías totales, lo que supone evitar un 48% de linfadenectomías en pN0.
- En los subgrupos de alto riesgo EAU-2018 y NCCN-2018 con indicación absoluta de linfadenectomía, su realización sólo ante probabilidad del Briganti nomogram $\geq 5\%$ identificaría todas las afectaciones linfáticas, ahorrando el 28% y 26% de linfadenectomías respectivamente, lo cual supondría evitar la linfadenectomía al 33% y 31% de los pacientes pN0 de este subgrupo.
- En los subgrupos de riesgo bajo-intermedio el bajo número de eventos identificado en nuestro estudio no permite obtener conclusiones operativas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ferlay J. Soerjomataram I. Dikshit R. Eser S. Mathers C. Rebelo M et al. Cancer incidente and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int. J Cancer*. 2015 Mar; 136(5): 359-86.
2. Cózar JM. Miñana B. Gómez-Veiga F. Rodríguez-Antolín A. Villavicencio H. Cantalapiedra A et al. Prostate cancer incidence and newly diagnosed patient profile in Spain in 2010. *BJU Int*. 2012 Dec; 110(11): 701-6.
3. Lancee M. Tikkinen KAO. de Reijke TM. Kataja VV. Aben KKH. Vernooij RWM. Guideline of guidelines: primary monotherapies for localised or locally advanced prostate cancer. *BJU Int*. [Internet]. 2018 Apr. [Consultado 18 abril 2018]. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/bju.14237>
4. Mottet N. Bellmunt J. Briers E. Bolla M. Bourke L. Comford P et al. EAU-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. [Internet]. 2018. Disponible en: <http://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>
5. Phillips B et al. Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence. Updated by Jeremy Howick. [Internet]. 2009 March. [Consultado 18 abril 2018]. Disponible en: <https://www.cebm.net/2009/06/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>
6. 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 Mar; 61(3): 480-487.
7. Abdollah F. Cozzarini C. Suardi N. Gallina A. Capitanio U. Bianchi M et al. Indications for pelvic nodal treatment in prostate cancer should change. Validation of the Roach Formula in a large extended nodal dissection series. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 Jun; 83(2): 624-629.
8. Mohler JL. Lee RJ. Antonarakis ES. Armstrong AJ. D'Amico AV. Davis BJ et al. Prostate cancer v2.2018 (NCCN Guidelines). [Internet]. 2018. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf
9. Memorial Sloan Kettering Cancer Center. Prostate Cancer Nomograms [Internet]. Pre-Radical Prostatectomy. [Actualizada 31 Mayo 2016]. Disponible en: https://www.mskcc.org/nomograms/prostate/pre_op
10. Kluth LA. Abdollah F. Xylinas E. Rieken M. Fajkovic H. Seitz C et al. Clinical nodal staging scores for prostate cancer: a proposal for preoperative risk assessment. *Br J Cancer*. 2014 Jul; 111: 213-219.

11. Van den Bergh L. Lerut E. Haustermans K. Deroose CM. Oyen R. Isebaert S et al. Final analysis of a prospective trial on functional imaging for nodal staging in patients with prostate cancer at high risk for lymph node involvement. *Urol Oncol*. 2015 Mar; 33(3): 109.e23-109.e31.
12. Gakis G. Boorjian SA. Briganti A. Joniau S. Karazanashvili G. Karnes RJ et al. The role of radical prostatectomy and lymph node dissection in lymph node-positive prostate cancer: A systematic review of the literature. *Eur Urol*. 2014 Aug; 66(2): 191-199.
13. Abdollah F. Gandaglia G. Suardi N. Capitanio U. Salonia A. Nini A et al. More extensive pelvic lymph node dissection improves survival in patients with node-positive prostate cancer. *Eur Urol*. 2015 Feb; 67(2): 212-219.
14. Colicchia M. Sharma V. Abdollah F. Briganti A. Karnes RJ. Therapeutic value of standard versus extended pelvic lymph node dissection during radical prostatectomy for high-risk prostate cancer. *Curr Urol Rep*. 2017 Jul; 18(7): 51.
15. Choo MS. Kim M. Ku JH. Kwak C. Kim HH. Jeong CW. Extended versus standard pelvic lymph node dissection in radical prostatectomy on oncological and functional outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol*. 2017 Jul; 24(7): 2047-2054.
16. Fossati N. Willemse PM. Van den Broeck T. van den Bergh RCN. Yuan CY. Briers E et al. The benefits and harms of different extents of lymph node dissection during radical prostatectomy for prostate cancer: a systematic review. *Eur Urol*. 2017 Jul; 72(1): 84-109.
17. Epstein JI. Zelefsky MJ. Sjoberg DD. Nelson JB. Egevad L. Magi-Galluzzi C et al. A Contemporary Prostate Cancer Grading System: A Validated Alternative to the Gleason Score. *Eur Urol*. 2016 Mar; 69(3): 428-435.
18. Schulz KF. Altman DG. Moher D. for the CONSORT Group. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomized trials. *Ann Int Med*. 2010 Jun; 152(11): 726-732.
19. Yu J. Makarov D. Gross C. A new formula for prostate cancer lymph node risk. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*. 2011 May; 80(1): 69-75.
20. Godoy G. Chong KT. Cronin A. Vickers A. Laudone V. Touijer K et al. Extent of Pelvic Lymph Node Dissection and the Impact of Standard Template Dissection on Nomogram Prediction of Lymph Node Involvement. *Eur Urol*. 2011; 60(2): 195-201.
21. 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 May; 119(5): 676-683.

22. 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*. 2017 Oct; 72(4): 632-640.
23. Cagiannos I. Karakiewicz P. Eastham JA. Ohori M. Rabbani F. Gerigk C et al. A preoperative nomogram identifying decreased risk of positive pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer. *J Urol*. 2003 Nov; 170(5): 1798-1803.
24. Evidencio Medical Prediction Models [Internet]. Disponible en: <https://www.evidencio.com/specialties/urology>
25. Gandaglia G. Zaffuto E. Fossati N. Bandini M. Suardi N. Mazzone E et al. Identifying candidates for super-extended staging pelvic lymph node dissection among patients with high-risk prostate cancer. *BJU Int*. 2018 Mar; 121(3): 421-427.
26. Vagnoni V. Schiavina R. Romagnoli D. Borghesi M. Passaretti G. Dababneh H et al. Molecular diagnostic tools for the detection of nodal micrometastases in prostate cancer patients undergoing radical prostatectomy with extended pelvic lymph node dissection: a prospective study. *Urologia*. 2012 Dec; 30(79): 141-146.
27. Kusuda Y. Miyake H. Kurahashi T. Fujisawa M. Assessment of optimal target genes for detecting micrometastases in pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer undergoing radical prostatectomy by real-time reverse transcriptase-polymerase chain reaction. *Urol Oncol*. 2013 Jul; 31(5): 615-621.

ANEXOS

ANEXO I: Dictamen favorable para la realización del proyecto (CEICA)



**Informe Dictamen Favorable
Trabajos académicos**

C.P. - C.I. PI18/046

14 de marzo de 2018

Dña. María González Hinjos, Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

CERTIFICA

1º. Que el CEIC Aragón (CEICA) en su reunión del día 14/03/2018, Acta Nº 05/2018 ha evaluado la propuesta del Trabajo:

Título: Linfadenectomía extendida en cáncer de próstata: Indicaciones, modelos predictivos existentes de afectación linfática y análisis de nuestra experiencia.

Alumna: Elena Sánchez Izquierdo

Director: Ángel Borque Fernando

Versión protocolo: v2. marzo 2018

2º. Considera que

- El proyecto se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y los principios éticos aplicables.
- El Tutor/Director garantiza la confidencialidad de la información, el cumplimiento de la LOPD y la correcta utilización de los recursos materiales necesarios para su realización.

3º. Por lo que este CEIC emite **DICTAMEN FAVORABLE a la realización del proyecto.**

Lo que firmo en Zaragoza

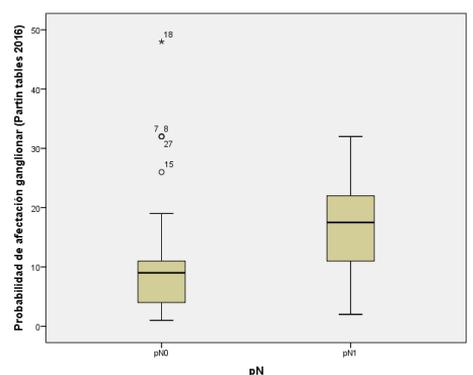
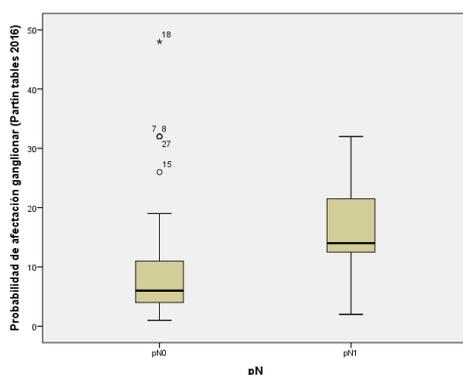
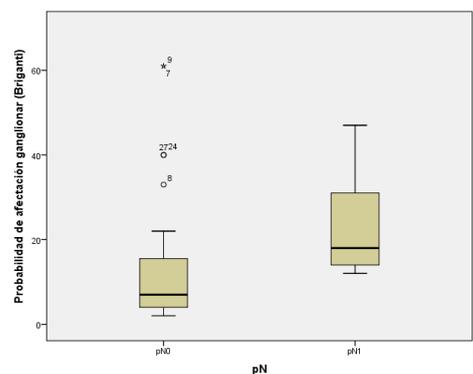
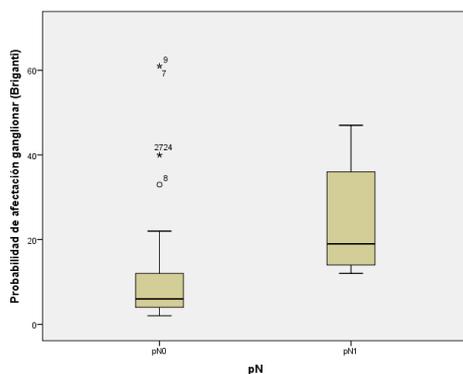
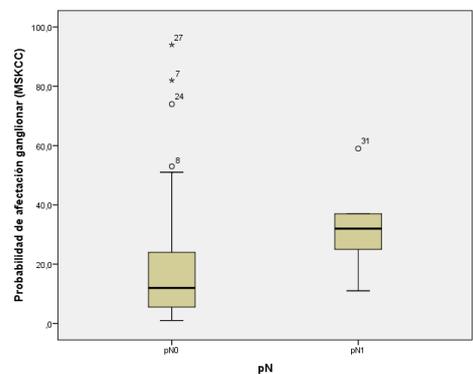
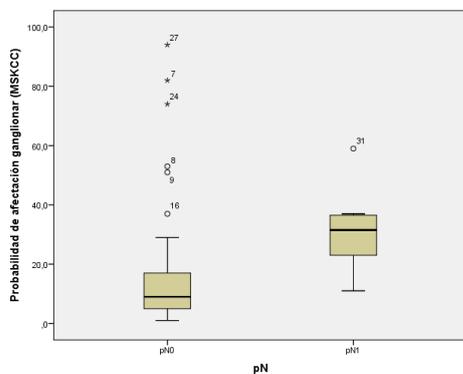
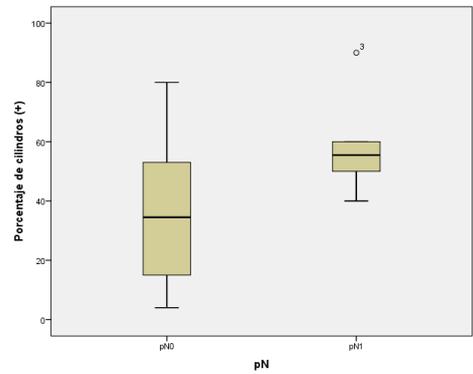
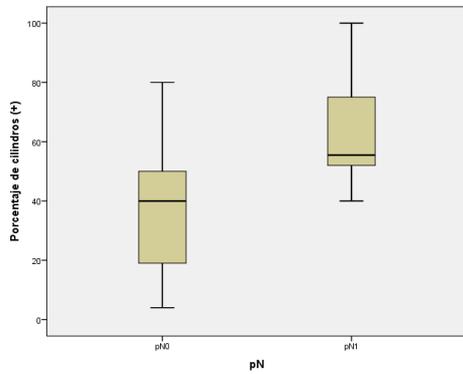
GONZALEZ
HINJOS MARIA -
DNI 03857456B

Firmado digitalmente por
GONZALEZ HINJOS MARIA -
DNI 03857456B
Fecha: 2018.03.23 11:40:11
+01'00'

María González Hinjos
Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

ANEXO III: Diagramas de caja para las variables más discriminativas aplicadas sobre subgrupos de riesgo EAU-2018 y NCCN-2018

Pacientes de “Alto riesgo-EAU” (izquierda) y “Alto-Muy alto riesgo-NCCN” (derecha)



Pacientes de “Riesgo Bajo-Intermedio-EAU” (izquierda) y “Riesgo Muy bajo-Bajo-Intermedio Favorable-Intermedio Desfavorable-NCCN” (derecha)

