

**Pregunta 3. En varones adultos con cáncer de próstata localizado de riesgo bajo o intermedio, en quienes se decida realizar prostatectomía radical (PR) como primera opción terapéutica, ¿qué nomograma se debería utilizar para predecir infiltración de linfonodos: Briganti, Partin o del Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC)?**

**Introducción**

Luego de realizar el diagnóstico definitivo de cáncer de próstata, se realiza el estadiaje clínico inicial según la clasificación clínica de Tumor, Nodo, y Metástasis (cTNM), 8va edición (44). En base a ello, el cáncer de próstata puede ser localizado, localmente avanzado o metastásico (1, 2). Seguidamente, se define el grado de riesgo de recurrencia bioquímica o mortalidad en base a los niveles de PSA, puntaje Gleason, y cTNM. En consecuencia, el riesgo puede ser: bajo, intermedio favorable, intermedio desfavorable, o avanzado (3, 4). Las definiciones de estas clasificaciones se presentan a continuación:

<b>Clasificación del estadiaje clínico y grado de riesgo del cáncer de próstata *</b>						
<b>Grado de riesgo</b>	<b>Riesgo bajo</b>	<b>Riesgo intermedio favorable</b>	<b>Riesgo intermedio desfavorable</b>	<b>Riesgo alto</b>		
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PSA &lt; 10 ng/ml y</li> <li>• Gleason &lt; 7 y</li> <li>• cT1 - cT2a</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Un FRI y</li> <li>• Gleason 3 + 4 = 7 o menos y</li> <li>• &lt; 50% de cilindros positivos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Más de un FRI ó</li> <li>• Gleason 4 + 3 = 7 ó</li> <li>• ≥ 50% de cilindros positivos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PSA &gt; 20 ng/ml ó</li> <li>• Gleason &gt; 7 ó</li> <li>• cT2c</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cualquier nivel de PSA ó</li> <li>• Cualquier puntaje Gleason y</li> <li>• cT3-T4 o cN+</li> </ul>	
<b>Clasificación del estadiaje</b>	<b>Localizado</b>				<b>Localmente avanzado</b>	
<p><b>FRI:</b> Factores de Riesgo Intermedio: PSA 10-20 ng/ml, cT2b-cT2c; <b>PSA:</b> Antígeno prostático específico.                      *Basado en las GPC de la Asociación Europea de Urología (<i>European Association of Urology, EAU</i>) y Red Nacional Integral de Cáncer de Estados Unidos (<i>National Comprehensive, Cancer Network, NCCN</i>)</p>						

A continuación se decide el tipo de tratamiento que se brindará al paciente en base al estadiaje, gradación del riesgo del cáncer de próstata, y expectativa de vida. Los tipos de tratamiento pueden ser: vigilancia activa, prostatectomía radical (PR), radioterapia (RT) con terapia de privación androgénica (TDA), o tratamiento paliativo (1).

En pacientes con cáncer de próstata localizado de riesgo alto o localmente avanzado en quienes se decida realizar PR con intención curativa, diversas GPC recomiendan realizar linfadenectomía pélvica (2-4, 42). En contraste, en pacientes con cáncer de próstata localizado de riesgo bajo o intermedio en quienes se decida brindar PR con intención curativa, la linfadenectomía pélvica estará indicada en aquellos con alto riesgo de infiltración de linfonodos pélvicos (3, 45).

Para poder identificar a pacientes con alto riesgo de infiltración se utilizan nomogramas. Los más frecuentemente utilizados son el de Partin, Briganti, y del *Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC)* (45). Sin embargo, aún no es claro cuál de estos nomogramas tendría la mejor capacidad diagnóstica. Por ello, el GEG consideró necesario definir cuál de los nomogramas utilizar en pacientes con cáncer de próstata localizado de riesgo bajo o intermedio.

**Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:**

La presente pregunta clínica abordó las siguientes preguntas PICO:

Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Prueba de oro (Gold standard)	Desenlaces
3	Varones adultos con cáncer de próstata localizado de riesgo bajo o intermedio en quienes se decida realizar prostatectomía radical	Nomograma Briganti / Nomograma Partin / Nomograma MSKCC /	Histopatología	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sensibilidad</li> <li>• Especificidad</li> <li>• Área bajo la curva (AUC)</li> <li>• Detección de infiltración de linfonodos pélvicos</li> </ul>

**Búsqueda de RS:**

Para esta pregunta, se realizó una búsqueda de GPC que tengan RS (**Anexo N° 1**) y de RS publicadas como artículos científicos (**Anexo N° 2**).

Se encontró una RS publicada como artículo científico: Cimino 2017 (46). A continuación, se resumen las características de la RS encontrada:

RS	Puntaje en AMSTAR-2	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Número de estudios que responden la pregunta de interés	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por los estudios
Cimino 2017	08/16	Octubre de 2016	20 EO	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Área bajo la curva (AUC)</li> <li>• Detección de infiltración de linfonodos</li> </ul>

**Evidencia por cada desenlace:**

PICO 3: Nomograma Briganti vs Partin vs MSKCC:

Se evaluaron los siguientes desenlaces:

- Sensibilidad:
  - Para este desenlace no se encontró ninguna RS.
- Especificidad:
  - Para este desenlace no se encontró ninguna RS.
- Área bajo la curva (*Area Under the Curve, AUC*):
  - Para este desenlace se contó con una RS: Cimino 2017 (46).
  - La población que participó en los estudios incluidos en la RS de Cimino 2017 (46) fueron varones con cáncer de próstata localizado con las siguientes características: edad aproximada de 60 años, principalmente con estadio clínico T1-T2 y puntaje Gleason < 7, que recibieron prostatectomía radical más linfoadenectomía.
  - Los nomogramas evaluados fueron: Briganti, Partin, y MSKCC. Para evaluar la exactitud diagnóstica de dichos nomogramas se utilizó la histopatología clínica de adenocarcinoma de próstata como estándar de oro (*gold standard*).
  - Este desenlace fue evaluado para los tres nomogramas de la siguiente manera:

- Nomograma Briganti: La RS incluyó 10 estudios observacionales (n=6 629), los cuales fueron meta-analizados.
- Nomograma Partin: La RS incluyó 08 estudios observacionales (n=69 681), los cuales fueron meta-analizados.
- Nomograma MSKCC: La RS incluyó 04 estudios observacionales (n=10 028), los cuales fueron meta-analizados.
- El desenlace AUC fue definido como la exactitud diagnóstica del nomograma, de tal manera que a mayor AUC, mejor será la exactitud diagnóstica.
- El GEG consideró que no era necesario actualizar la RS de Cimino 2017 debido a que la fecha de búsqueda fue reciente.
- Detección de infiltración de linfonodo – Razón de odds diagnóstico (ORD):
  - Para este desenlace se contó con una RS: Cimino 2017 (46).
  - La población, nomogramas y *gold standard* fueron los descritos previamente.
  - Este desenlace fue evaluado para los tres nomogramas de la siguiente manera:
    - Nomograma Briganti: La RS incluyó 10 estudios observacionales (n=6 629), los cuales fueron meta-analizados.
    - Nomograma Partin: La RS incluyó 08 estudios observacionales (n=69 681), los cuales fueron meta-analizados.
    - Nomograma MSKCC: La RS incluyó 04 estudios observacionales (n=10 028), los cuales fueron meta-analizados.
  - El desenlace de detección de linfonodos fue definido como la presencia de linfonodos positivos en la histopatología.
  - El GEG consideró que no era necesario actualizar la RS de Cimino 2017 debido a que la fecha de búsqueda fue reciente.

**Tabla de Resumen de Evidencia (Summary of Findings, SoF):**

<p><b>Población:</b> Varones adultos con cáncer de próstata localizado de riesgo bajo o intermedio en quienes se decida realizar prostatectomía radical como primera opción terapéutica.  <b>Prueba diagnóstica 1:</b> Nomograma Briganti  <b>Prueba diagnóstica 2:</b> Partin  <b>Prueba diagnóstica 3:</b> Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC)  <b>Autores:</b> Sergio Goicochea-Lugo  <b>Bibliografía por desenlace:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Área bajo la curva (AUC):</b> Cimino 2017 (46)</li> <li>• <b>Detección de infiltración de linfonodos – Razón de odds diagnóstico:</b> Cimino 2017 (46)</li> </ul>				
<b>Hallazgos*:</b>				
Pruebas	Número y Tipo de estudios (participantes)	Área bajo la curva (AUC) <sup>†</sup>	Detección de infiltración de linfonodos (IC 95%)	Certeza
Nomograma Briganti	10 EO (6 629)	<b>0,79</b>	<b>ORD: 7,30</b> (4,45 a 11,99)	⊕○○○ MUY BAJA <sup>a, b</sup>
Nomograma Partin	8 EO (69 681)	<b>0,78</b>	<b>ORD: 6,34</b> (4,88 a 8,24)	⊕○○○ MUY BAJA <sup>a, b</sup>
Nomograma MSKCC	4 EO (10 028)	<b>0,78</b>	<b>ORD: 6,50</b> (4,96 a 8,51)	⊕○○○ MUY BAJA <sup>a, b</sup>
<p><b>EO:</b> Estudio Observacional; <b>IC 95%:</b> Intervalo de confianza al 95%; <b>MSKCC:</b> Memorial Sloan Kettering Cancer Center; <b>ORD:</b> Razón de odds diagnóstico.  *La población son personas con cáncer de próstata localizado a quienes se les realizará prostatectomía radical; el estándar de oro (<i>Gold Standard</i>) fue la histopatología clínica; la condición a diagnosticar fue la infiltración de linfonodos.  <sup>†</sup>La RS no encuentra diferencias estadísticas entre las AUC de estos nomogramas: Briganti vs Partin (p=0,23); Briganti vs MSKCC (p=0,83); y Partin vs MSKCC (p=0,26).</p> <p><b>Explicaciones de la certeza de evidencia:</b></p> <p>a. Se disminuyó un nivel de evidencia por alto riesgo de sesgo de selección de participantes, flujo y tiempos.  b. Se disminuyó un nivel de evidencia por evidencia indirecta debido a que no todos los pacientes fueron sometidos a linfadenectomía extendida.</p>				

**Tabla de la Evidencia a la Decisión (Evidence to Decision, EtD):**

Presentación:

<b>Pregunta 3: En varones adultos con cáncer de próstata localizado de riesgo bajo o intermedio, en quienes se decida realizar prostatectomía radical (PR) como primera opción terapéutica, ¿qué nomograma se debería utilizar para predecir infiltración de linfonodos: Briganti, Partin o del Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC)?</b>	
<b>Población:</b>	Varones adultos con cáncer de próstata localizado de riesgo bajo o intermedio en quienes se decida realizar prostatectomía radical.
<b>Intervención y comparador:</b>	Nomogramas para predecir infiltración de linfonodos: Briganti, Partin, MSKCC Prueba estándar de oro ( <i>gold standard</i> ): Histopatología
<b>Desenlaces principales:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Área bajo la curva (AUC)</li> <li>• Detección de infiltración de linfonodos – Razón de odds diagnóstico</li> </ul>
<b>Escenario:</b>	EsSalud
<b>Perspectiva:</b>	Recomendación clínica – poblacional
<b>Conflictos de intereses:</b>	Los miembros del GEG manifestaron no tener conflictos de interés con esta pregunta

Evaluación:

Hallazgos de la exactitud diagnóstica: ¿Cuán sustancial es la exactitud diagnóstica de las pruebas diagnósticas?				
Juicio	Evidencia			Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Similar entre las pruebas</li> <li>○ La prueba 1 (Briganti) tiene la mejor exactitud</li> <li>○ La prueba 2 (Partin) tiene la mejor exactitud</li> <li>○ La prueba 3 (MSKCC) tiene la mejor exactitud</li> <li>○ Varía</li> <li>○ Se desconoce</li> </ul>	<b>Nomogramas</b>	<b>Número y Tipo de estudios</b>	<b>AUC / ORD (IC 95%)</b>	El GEG consideró que la exactitud diagnóstica de los tres nomogramas evaluados a través del área bajo la curva y la razón de odds diagnóstico de infiltración de linfonodos pélvicos fue similar. Por ello, se decidió que no habría beneficios sustanciales de alguno de los nomogramas sobre los otros.
	Briganti	10 EO	<b>0.79 / 7,30 (IC 95%: 4,45 – 11,99)</b>	
	Partin	08 EO	<b>0.78 / 6,34 (IC 95%: 4,88 – 8,24)</b>	
	MSKCC	04 EO	<b>0.78 / 6,50 (IC 95%: 4,96 – 8,51)</b>	
Certeza de la evidencia: ¿Cuál es la certeza general de la evidencia?				
Juicio	Evidencia			Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Muy baja</li> <li>○ Baja</li> <li>○ Moderada</li> <li>○ Alta</li> </ul>	<b>Desenlaces (outcomes)</b>	<b>Certeza</b>	<b>Importancia</b>	La certeza general de la evidencia fue la menor certeza de los desenlaces críticos. Por ello, la certeza general fue muy baja.
	AUC	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO	
	Detección de infiltración de linfonodos - ORD	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO	
Desenlaces importantes para los pacientes: ¿La tabla SoF considera todos los desenlaces importantes para los pacientes?				
Juicio	Evidencia			Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ No</li> <li>● Probablemente no</li> <li>○ Probablemente sí</li> <li>○ Sí</li> </ul>				El GEG consideró que si bien se puede inferir beneficios o daños a los pacientes dados los falsos positivos y negativos de estos nomogramas, los estudios de la RS no han evaluado desenlaces importantes para los pacientes.
Balance de los efectos: ¿El balance entre beneficios y daños favorece a alguna de las pruebas diagnósticas? (tomar en cuenta los beneficios, daños, certeza de la evidencia y la presencia de desenlaces importantes)				
Juicio	Evidencia			Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> <li>● No favorece a ninguna de las pruebas sobre las otras</li> <li>○ Favorece a la prueba 1 (Briganti)</li> <li>○ Favorece a la prueba 2 (Partin)</li> <li>○ Favorece a la prueba 3 (MSKCC)</li> <li>○ Varía</li> <li>○ Se desconoce</li> </ul>				El GEG consideró que tanto los beneficios como los daños posiblemente serían similares entre el uso de los tres nomogramas evaluados.
Uso de recursos: ¿Cuál es la prueba diagnóstica menos costosa?				
Juicio	Evidencia			Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Costos similares entre las pruebas</li> <li>○ La prueba 1 (Briganti) es la menos costosa</li> <li>○ La prueba 2 (Partin) es la menos costosa</li> <li>○ La prueba 1 (MSKCC) es la menos costosa</li> </ul>	<b>Gastos de la intervención frente al comparador:</b> Cada nomograma utiliza las siguientes variables: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Briganti: nivel de PSA, estadio clínico (T), puntaje de Gleason, porcentaje de cilindros positivos en la biopsia.</li> <li>- Partin: nivel de PSA, estadio clínico (T), puntaje de Gleason.</li> <li>- MSKCC: nivel de PSA, estadio clínico (T), puntaje de Gleason</li> </ul>			El GEG consideró que el uso de alguno de estos nomogramas no incurriría en mayores gastos ya que las variables necesarias para el uso de los nomogramas son similares y son parte de la evaluación estándar de los pacientes con cáncer de próstata.

<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Varía</li> <li>○ Se desconoce</li> </ul>		
<b>Equidad:</b>		
¿Cuál sería el impacto en la equidad en salud con el uso de las pruebas diagnósticas? (Equidad: favorecer a poblaciones vulnerables como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc)		
<b>Juicio</b>	<b>Evidencia</b>	<b>Consideraciones adicionales</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>● El impacto en la equidad es similar entre las pruebas                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ La prueba 1 (Briganti) incrementa más la equidad en comparación a las otras pruebas</li> <li>○ La prueba 2 (Parti) incrementa más la equidad en comparación a las otras pruebas</li> <li>○ La prueba 3 (MSKCC) incrementa más la equidad en comparación a las otras pruebas</li> </ul> </li> <li>○ Varía</li> <li>○ Se desconoce</li> </ul>		El GEG consideró que el uso de alguno el impacto en la equidad sería similar entre los nomogramas.
<b>Aceptabilidad:</b>		
Luego de conocer la evidencia sobre la exactitud diagnóstica, y el balance de beneficios y daños, ¿Cuál es la prueba diagnóstica más aceptable para el personal de salud y los pacientes?		
<b>Juicio</b>	<b>Evidencia</b>	<b>Consideraciones adicionales</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ La aceptabilidad es similar entre las pruebas</li> <li>○ La prueba 1 (Briganti) es la más aceptable</li> <li>○ La prueba 2 (Partin) es la más aceptable</li> <li>○ La prueba 3 (MSKCC) es la más aceptable</li> <li>● Varía</li> <li>○ Se desconoce</li> </ul>		<p><b>Personal de salud:</b> El GEG consideró que la aceptabilidad del uso de alguno de estos nomogramas sería variable entre los profesionales de salud y utilizarían el nomograma con el que tengan mayor experiencia. Sin embargo, es posible que se prefiera utilizar le nomograma Briganti debido a que fue validado en pacientes a quienes se les realizó linfadenectomía pélvica extendida, la cual es utilizada con más frecuencia en la actualidad.</p> <p><b>Pacientes:</b> El GEG consideró que la aceptabilidad del uso de alguno de estos nomogramas sería variable entre los pacientes.</p>
<b>Factibilidad:</b>		
¿Cuál es la prueba diagnóstica más factible de implementar?		
<b>Juicio</b>	<b>Evidencia</b>	<b>Consideraciones adicionales</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Todas las pruebas diagnósticas son factibles de implementar                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ La prueba 1 (Briganti) es la más factible de implementar</li> <li>○ La prueba 2 (Partin) es la más factible de implementar</li> <li>○ La prueba 3 (MSKCC) es la más factible de implementar</li> </ul> </li> <li>○ Varía</li> <li>○ Se desconoce</li> </ul>		El GEG consideró que el uso de los tres nomogramas es factible ya que utilizan variables que son parte de la evaluación estándar de pacientes con cáncer de próstata.

**Resumen de los juicios:**

		JUICIOS						
<b>EXACTITUD DIAGNÓSTICA</b>	Similar entre las pruebas	La prueba 1 tiene la mejor exactitud diagnóstica	La prueba 2 tiene la mejor exactitud diagnóstica	La prueba 3 tiene la mejor exactitud diagnóstica	Varía	Se desconoce		
<b>CERTEZA DE LA EVIDENCIA</b>	Muy baja	Baja	Moderada	Alta	Ningún estudio incluido			
<b>CONSIDERA TODOS LOS DESENLACES IMPORTANTES</b>	No	Posiblemente no	Posiblemente sí	Sí				
<b>BALANCE DE BENEFICIOS / DAÑOS</b>	No favorece a ninguna de las pruebas sobre las otras	Favorece a la prueba 1	Favorece a la prueba 2	Favorece a la prueba 3	Varía	Se desconoce		
<b>USO DE RECURSOS</b>	Costos similares entre las pruebas	La prueba 1 es la menos costosa	La prueba 2 es la menos costosa	La prueba 3 es la menos costosa	Varía	Se desconoce		
<b>EQUIDAD</b>	El impacto en la equidad es similar entre las pruebas	La prueba 1 incrementa más la equidad en comparación a las otras pruebas	La prueba 2 incrementa más la equidad en comparación a las otras pruebas	La prueba 3 incrementa más la equidad en comparación a las otras pruebas	Varía	Se desconoce		
<b>ACEPTABILIDAD</b>	La aceptabilidad es similar entre las pruebas	La prueba 1 es la más aceptable	La prueba 2 es la más aceptable	La prueba 3 es la más aceptable	Varía	Se desconoce		
<b>FACTIBILIDAD</b>	Todas las pruebas son factibles de implementar	La prueba 1 es la más factible de implementar	La prueba 2 es la más factible de implementar	La prueba 3 es la más factible de implementar	Varía	Se desconoce		
<b>RECOMENDACIÓN FINAL:</b>	Recomendación condicional a favor de cualquiera de las pruebas	Recomendación condicional a favor de la prueba 1	Recomendación fuerte a favor de la prueba 1	Recomendación condicional a favor de la prueba 2	Recomendación fuerte a favor de la prueba 2	Recomendación condicional a favor de la prueba 3	Recomendación fuerte a favor de la prueba 3	No emitir recomendación

**Recomendaciones y justificación:**

Justificación de la dirección y fuerza de la recomendación	Recomendación
<p><b>Dirección:</b> La exactitud diagnóstica de infiltración de linfonodos sería similar con el uso de los tres nomogramas evaluados. Por ello, el GEG decidió que la dirección sea a favor del uso de alguno de los tres nomogramas. Sin embargo, considerando que el nomograma Briganti podría ser más aceptable debido a que fue el único validado en pacientes que recibieron linfadenectomía pélvica extendida, la cual es frecuentemente utilizada en la actualidad, se propuso un orden en la elección del uso de estos nomogramas.</p> <p><b>Fuerza:</b> La certeza de evidencia fue muy baja, no se evaluaron desenlaces importantes para los pacientes, y la aceptabilidad del uso de estos nomogramas sería variable entre los profesionales de salud y los pacientes. Por ello, se decidió que la fuerza de la recomendación sea condicional.</p>	<p>En varones adultos con cáncer de próstata localizado de riesgo bajo o intermedio, en quienes se decida realizar PR como primera opción terapéutica, sugerimos utilizar cualquiera de los tres nomogramas evaluados para predecir infiltración de linfonodos pélvicos, en el siguiente orden de preferencia:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Briganti</li> <li>2. MSKCC</li> <li>3. Partin</li> </ol> <p><b>Recomendación condicional a favor de la cualquiera de las tres pruebas diagnósticas</b>  <b>Certeza de la evidencia: Muy Baja</b>  <b>(⊕⊖⊖⊖)</b></p>

**Puntos de BPC:**

El GEG consideró relevante emitir los siguientes puntos de BPC al respecto de la pregunta clínica desarrollada:

Justificación	Punto de BPC
<p>Los puntos de corte para clasificar a un paciente con alto riesgo de infiltración de linfonodos suelen variar de 2,0% a 5,0% (3, 4). Sin embargo, el GEG consensuó que se utilice el punto de corte mayor de 5,0% cuando se utilice el nomograma Briganti, y mayor 2,0% cuando se utilicen los nomogramas MSKCC o Partin. Esto también fue propuesto por otras GPC (3, 4).</p>	<p>Considere realizar la PR más linfadenectomía pélvica cuando el riesgo de infiltración de linfonodos calculado por los nomogramas sean mayores a los siguientes puntos de corte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 5,0% cuando se utilice el nomograma Briganti</li> <li>• 2,0% cuando se utilicen los nomogramas MSKCC o Partin.</li> </ul>