



TRABAJO FIN DE MÁSTER



VALIDACIÓN DEL NOMOGRAMA DE ÓRGANO-CONFINACIÓN EN CÁNCER DE PRÓSTATA HUMS- 2001 Y CREACIÓN DE UN NUEVO MODELO PREDICTIVO ACTUALIZADO EN UNA SERIE CONTEMPORÁNEA

Máster de Iniciación a la investigación en Medicina

Facultad de Medicina de Zaragoza

Curso 2016-2017

AUTOR: Teresa Cabañuz Plo

TUTOR: Ángel Borque Fernando

ÍNDICE:

1.	ABREVIATURAS	1
2.	RESUMEN.....	2
3.	SUMMARY	3
4.	INTRODUCCIÓN:.....	4
5.	HIPOTESIS	5
6.	OBJETIVOS	6
7.	MATERIAL Y MÉTODOS.....	6
A.	DISEÑO Y DESARROLLO DEL ESTUDIO:.....	6
B.	POBLACIÓN A ESTUDIO:.....	7
C.	VARIABLES ESTUDIADAS:.....	7
D.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO:.....	8
8.	RESULTADOS.....	11
9.	DISCUSIÓN.....	30
10.	CONCLUSIONES.....	32
11.	ANEXOS.....	34
12.	BIBLIOGRAFÍA	37

1. ABREVIATURAS

- HUMS: Hospital Universitario Miguel Servet
- PSA: antígeno prostático específico
- VA: vigilancia activa
- ISUP: Sociedad Internacional de Uropatólogos
- EOC: enfermedad órgano-confinada
- PSAp: PSA plasmático
- IVO: Instituto Valenciano de Oncología
- OC: órgano-confinación
- PSAd: PSA densidad
- AUC: area under the curve (área bajo la curva)
- OR: Odds Ratio
- IC: Intervalo de confianza

2. RESUMEN

INTRODUCCIÓN

Cada vez es más frecuente el uso de calculadoras y nomogramas en la práctica clínica diaria para optimizar el trato a nuestros pacientes y ayudarnos en la toma de decisiones. El propósito de este trabajo es validar el nomograma de órgano-confinación HUMS-2001 y además crear un nuevo modelo predictivo actualizado a una serie contemporánea, ya que cabe esperar que el modelo anterior quede obsoleto debido a las modificaciones que se han producido en la clasificación Gleason desde el año 2005 y en la clasificación TNM de cáncer de próstata desde 2009.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realiza un estudio retrospectivo en el que seleccionamos una cohorte contemporánea de pacientes tratados con prostatectomía radical en el Hospital Universitario Miguel Servet durante los años 2014, 2015 y 2016; con una n=338. Se comprara nuestra serie con la serie de creación del nomograma en 2001, así como con la serie de validación de dicho nomograma del IVO en 2013. Además, se calcula la probabilidad de OC que el nomograma HUMS-2001 daría al aplicarlo a nuestra serie con la fórmula de regresión logística obtenida en la creación de dicho nomograma en 2001 y el área bajo la curva ROC del modelo aplicado a la serie del 2017, para ver si el nomograma sería o no aplicable a nuestro medio. Posteriormente se llevan a cabo análisis exploratorios de diferentes modelos predictivos creados con las distintas variables analizadas para conseguir encontrar un modelo nuevo óptimo y actualizado mejore la AUC ROC.

RESULTADOS:

Comparamos la serie actual, la del 2001 y la del IVO, impresiona de que nuestra serie tiene mejor pronóstico que las otras, al encontrar PSAs más bajos y estadios clínicos menos agresivos. Al validar el nomograma HUMS-2001 en nuestra serie hemos obtenido un AUC-ROC de 0.695 (IC 95% 0.629-0.760). Tras explorar diferentes modelos predictivos (un total de 12) y analizar las probabilidades arrojadas por cada uno de ellos mediante el AUC-ROC, obtenemos que el modelo nº 2 con las variables Gleason, estadio clínico, edad, PSA pre-biopsia y tamaño de la próstata medida en ecografía transrectal, nos da un AUC ROC de 0.753 (IC 95% 0,693-0,813).

CONCLUSIONES

El nomograma HUMS 2001 exige una actualización ya que actualmente no tendría validez en una serie contemporánea. Se explora un nuevo modelo para crear un nomograma actualizado que nos da un AUC ROC mayor que el obtenido al validar el nomograma HUMS 2001.

3. SUMMARY

INTRODUCTION

The use of calculators and nomograms in daily clinical practice is increasingly used to optimize the treatment of our patients and help us in taking decisions. The purpose of this paper is to validate the nomogram for organ-confined disease HUMS-2001 and also to create a new updated predictive model to a contemporary series, since it is expected that the previous model will be obsolete due to the modifications that have occurred in the Gleason classification since 2005 and in the TNM classification of prostate cancer since 2009.

MATERIAL AN METHODS

We performed a retrospective study selecting a contemporary cohort of patients treated with radical prostatectomy at the Miguel Servet University Hospital during the years 2014, 2015 and 2016; with a n = 338. We compare our series with the creation series of the nomogram in 2001, as well as with the validation series from the IVO in 2013. We calculate the organ-confined disease probability that the nomogram HUMS-2001 would give when applying it to our series with the logistic regression formula obtained in the creation of this nomogram in 2001. We also calculate the ROC curves of the model applied to the 2017 series, to see if the nomogram would or would not be applicable to a contemporary cohort. Subsequently, exploratory analysis of different predictive models created with the different variables analyzed, are carried out in order to find an optimal new model which will improve the ROC curves.

RESULTS

Comparing the current series, the 2001 and the IVO, it is impressive that our series has a better prognosis than the others, by finding lower PSAs and less aggressive clinical stages. When validating the nomogram HUMS-2001 in our series, we obtained an AUC-ROC of 0.695 (95% CI 0.629-0.760). After exploring different predictive models (12 in total) and analyzing the probabilities presented by each of them through the AUC-ROC, we obtain that the model 2 with the variables Gleason, clinical stage, age, PSA pre-biopsy and the prostate volume measured by transrectal ultrasound, gives us an AUC ROC of 0.753 (95% CI 0.693-0.813).

CONCLUSIONS

The 2001 HUMS nomogram requires an update as it would not currently be valid in a contemporary series. A new model is explored to create an updated nomogram that gives us a greater ROC curve than the one obtained by validating the 2001 HUMS nomogram.

4. INTRODUCCIÓN:

El cáncer de próstata es la segunda neoplasia más frecuente en hombres a nivel mundial, por detrás del cáncer de pulmón. En torno a 899.000 varones son diagnosticados cada año de cáncer de próstata y algunos estudios sugieren que en el año 2030 esta cifra se verá elevada a 1.7 millones de casos nuevos, debido al aumento progresivo en la esperanza de vida. (1)

En concreto en España, datos del primer Registro de Cáncer de Próstata Español cifran la tasa de incidencia del cáncer de próstata estandarizada para la población europea, en 70.75 casos de nuevo diagnosticados por 100.000 varones, lo que supone que anualmente se diagnostican 16040 nuevos casos de cáncer de próstata en la Sanidad Pública. (2) (3) Por tanto, esta es una patología que supone un importante problema sanitario y es fundamental una adecuada toma de decisiones a la hora de indicar un tipo de tratamiento u otro.

Actualmente en medicina y, en particular en el cáncer de próstata, cada vez es más frecuente el uso de calculadoras y nomogramas en la práctica clínica diaria para optimizar el trato a nuestros pacientes y a mejorar nuestra práctica habitual ayudándonos en la toma de decisiones. Un nomograma se define como una representación gráfica que permite realizar con rapidez cálculos numéricos aproximados. Los nomogramas son modelos gráficos que esconden tras de sí un complejo análisis multivariante de difícil aplicabilidad y comprensión de su desarrollo matemático. Las limitaciones prácticas para su aplicabilidad quedan resueltas con el diseño de estos nomogramas. (4)

Su utilidad radica en que nos ayudan a diagnosticar (nomogramas diagnósticos), siendo el más conocido el nomograma de Viena (5) que pretende precisar el número de cilindros a tomar para obtener una mayor rentabilidad diagnóstica de la biopsia; a estadificar (nomogramas de estadificación como las “tablas de Partin” (6) (7) o el nomograma HUMS para valorar el riesgo de enfermedad órgano-confinada (EOC), (8) así como los múltiples nomogramas predictivos de estadio patológico (9) (10) (11) (12);, o a estimar el resultado de la aplicación de diferentes tratamientos tras un diagnóstico (nomogramas pronósticos) como los que evalúan el resultado tras prostatectomía radical (13) (14) (15) (16) o tras radioterapia externa (17) (18)

(19) entre otros. Para ello es necesario conocer los puntos de corte óptimos a partir de los parámetros de validez externa (sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivos y negativos) obtenidos en nuestro medio para así aplicarlo a nuestro trabajo asistencial en la toma de decisiones.

Hoy en día encontramos multitud de enfoques terapéuticos diferentes a la hora de tratar un cáncer de próstata. Con el uso cada vez más extendido de la vigilancia activa (VA), las terapias focales, las cirugías con conservación nerviosa o la radioterapia sin terapia hormonal asociada es imperativo conocer el riesgo de EOC en pacientes diagnosticados de cáncer de próstata.

El propósito de este trabajo es validar el nomograma de órgano-confinación (OC) del HUMS creado en 2001, ya que posteriormente a esta fecha se han producido cambios tanto en la clasificación TNM de cáncer de próstata con la subdivisión del estadio T2 en T2a y T2b (1997) frente a subdivisión en T2a, T2b y T2c en 2009 (Anexos 1 y 2); como las modificaciones en la interpretación del Gleason secundarias a los cambios propuestos por la Sociedad Internacional de Uro-patólogos (ISUP) en 2005 (20) y el nuevo modelo validado por Epstein JI, et al. en 2015. (21)

Además se pretende crear un nuevo modelo predictivo actualizado a una serie contemporánea ya que cabe esperar que el modelo anterior quedaría obsoleto en consecuencia a las modificaciones explicadas anteriormente.

Para ello comparemos nuestra serie con la serie con la se creó el nomograma HUMS en 2001 y con la serie con la que se validó dicho nomograma en 2013 en el Instituto Valenciano de Oncología (IVO). (22)

5. HIPOTESIS

Nuestra hipótesis de trabajo radica en el hecho de considerar obsoleto el nomograma de OC del HUMS ya que las modificaciones acaecidas en la actualización de la clasificación anatomopatológica del Gleason para el cáncer de próstata en el año 2005 y las modificaciones en el TNM de cáncer de próstata del año 2009 invalidan dicho nomograma para su aplicación en el

momento actual. En base a eso se propone crear un nomograma actualizado con una serie contemporánea.

6. OBJETIVOS:

a. Objetivo principal:

Validar el nomograma HUMS 2001 en una serie representativa de cáncer de próstata diagnosticado en la actualidad.

b. Objetivo secundario:

Explorar el ajuste de un modelo predictivo nuevo actualizado en una serie contemporánea.

7. MATERIAL Y MÉTODOS

A. DISEÑO Y DESARROLLO DEL ESTUDIO:

Para validar el nomograma de órgano-confinación HUMS 2001 con una serie actual así como para comparar nuestra serie actual con la validación realizada en el IVO en 2013 (22), lo primero que se ha realizado es seleccionar una cohorte contemporánea de pacientes tratados con prostatectomía radical (PR) en un hospital terciario (Hospital Universitario Miguel Servet). Seleccionamos los pacientes sometidos a prostatectomía radical durante los años 2014, 2015 y 2016

Se obtuvieron los datos tanto de la intranet hospitalaria disponible para el personal clínico de nuestro sector como a través de la historia clínica en papel de archivos. Los datos se introdujeron en la base de datos creada en Microsoft Access 2013.

B. POBLACIÓN A ESTUDIO:

Se incluyen pacientes a los que se ha realizado prostatectomía radical, tanto con vía de abordaje abierta como vía laparoscópica, en nuestro servicio, diagnosticados de un cáncer de próstata por biopsia previa transrectal o transperineal realizada en nuestro centro u en otros.

Se consideran como criterios de exclusión prostatectomías realizadas de rescate tras haber recibido otro tipo de tratamiento previo o prostatectomías por infiltración secundaria a otro tipo de neoplasia.

En total se analizan 338 pacientes.

C. VARIABLES ESTUDIADAS:

Las variables revisadas para cada caso han sido:

- Variables pre-prostatectomía:
 - Edad del paciente.
 - PSA pre-biopsia.
 - Estadio clínico.
 - Fecha realización biopsia.
 - Volumen próstata medido por ecografía transrectal.
 - Gleason suma biopsia:
 - Gleason 2005
 - Nuevo sistema de gradación de 2015 (sistema WHO).
 - (Ver anexo 3)
- Variables post-prostatectomía:
 - Fecha intervención
 - Tipo cirugía (vía abierta o vía laparoscópica)
 - Estadio patológico
 - Estadio ganglionar
 - Márgenes glandulares

- Márgenes oncológicos
- Volumen tumoral en pieza quirúrgica
- OC (entendiendo por no órgano-confinación aquellos tumores pT3o pT4 o N+ (ver anexo 4)

D. ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

En primer lugar, lo que hemos realizado es observar la distribución de las variables incluidas en el nomograma HUMS, es decir el nivel de PSA preoperatorio (subdividido en categorías; de 0 a 2.5, de 2,51 a 4, de 4.01 a 6, de 6.01 a 10, de 10.01 a 20, de 20.01 a 30 y mayor de 30) , el Gleason de la biopsia (subdividido a su vez en 5 categorías según los 5 grupos de clasificación WHO (21)), el estadio clínico (ver anexo 1) y la presencia de EOC tras prostatectomía radical en nuestros 338 pacientes, para posteriormente analizar las diferencias entre la cohorte original con la que se generó el nomograma del HUMS, la serie del IVO con la que se validó y la serie HUMS actualizada y ver si son distribuciones similares o diferentes.

Para profundizar un poco más en la exploración de las características de nuestra serie y no relegar el PSA a las categorías que hemos establecido, se realiza también un análisis numérico de las categorías edad, PSA y PSAd (que se calcula dividiendo el PSA entre el volumen prostático medido por ecografía transrectal).

Tras esto se ha comparado la distribución del PSA, el Gleason, el estadio clínico y la OC tumoral por categorías entre la serie con la que se generó el nomograma y nuestra serie de validación actual y la serie del IVO con nuestra serie de validación actual mediante el Test Chi²; con un nivel de significación estadística bilateral del 5%.

Lo que se pretende es ver si hay similitudes o diferencias entre la distribución de las variables que hemos considerado entre ambas series, lo cual nos permitirá intentar inferir a priori si el resultado que hemos obtenido de AUC ROC de validación interna del nomograma en el año 2001 se va a

mantener o no el en 2017 o si los resultados de validación del IVO sobre el nomograma 2001 se van a corresponder con los resultados de nuestra serie. Cabría suponer que si las variables mantienen una distribución equivalente en alguna de las 2 comparaciones, bien con 2001 o IVO, se esperaría que se reprodujeran los resultados obtenidos con la serie de generación del 2001 o con la serie publicada del IVO.

Una vez exploradas las características de las variables en nuestra serie y haber comparado las características de distribución con respecto a las series del IVO y la que generó el nomograma vamos a ver la capacidad discriminativa del nomograma en nuestro modelo.

Para ello, se calcula la probabilidad de OC que el nomograma HUMS-2001 daría al aplicarlo a nuestra serie. Lo calculamos con la fórmula convencional de regresión logística, en la que e es el número e y z se calcula aplicando los diferentes coeficientes que en su momento se obtuvieron para construir dicha fórmula de regresión logística en la probabilidad de OC del artículo del nomograma HUMS 2001 (23)

$$p = \frac{1}{1 + e^{-z}}$$

p= probabilidad de no EOC

e= número e

$z = -3,5616 + 0,7430(\text{estadio T1c}) + 1,6838 (\text{estadio T2a}) + 2,4246 (\text{estadio T2b}) + 4,59(\text{estadio T3a-b}) + 1,4981(\text{Gleason 7}) + 1,7243(\text{Gleason 8-10}) + 1,02(\text{PSA 4,01-10}) + 1,5347(\text{PSA 10,01-20}) + 2,0595(\text{PSA 20,01-30}) + 2,9769(\text{PSA}>30)$

Con las probabilidades obtenidas de OC para cada uno de los pacientes (338 pacientes con 3 pérdidas por falta de datos) de nuestra serie, hemos calculado el área bajo la curva (AUC) ROC del modelo aplicado a la serie del 2017 para ver en función de los resultados si el nomograma sería o no aplicable a nuestro medio.

Posteriormente se llevan a cabo análisis exploratorios de diferentes modelos predictivos creados con las variables analizadas para conseguir encontrar un modelo óptimo y actualizado que tenga una buena AUC ROC.

Se crean un total de 12 modelos predictivos mediante regresión logística, cada uno con diferentes variables. Cada modelo arroja una probabilidad (riesgo de OC) para cada paciente que luego se utilizará para construir las AUC ROC de cada uno de ellos.

Hemos creado 6 modelos mediante el método de introducción (modelos 1 a 6), lo que significa que se incluyen todas las variables seleccionadas para cada modelo creado y 6 modelos por el método hacia atrás (modelos 7 a 12).

En los modelos creados por el método “hacia atrás”, lo que se realiza es que partiendo de los modelos anteriores va analizando quitando una a una cada variable y viendo cómo cambia el modelo significativamente. Si al quitar una variable esta afecta significativamente al modelo, indica que no es una variable prescindible porque es significativa. Si no afecta, es prescindible. Es decir, es un método multivariante en el que se exploran todas las variables y se deja un modelo final que nos deja solo aquellas que son significativas.

Mostramos a continuación que variables se han incluido en cada modelo. (Tabla 1)

Tabla 1

MODELOS POR INCLUSIÓN		MODELOS CONDICIONALES	
MODELO	VARIABLES INCLUIDAS	MODELO	VARIABLES ICLUIDAS
Modelo 1	Gleason Estadio Clínico Edad PSA pre biopsia	Modelo 7	Gleason Estadio Clínico PSA pre-biopsia
Modelo 2	Gleason Estadio Clínico Edad PSA pre biopsia	Modelo 8	Gleason Edad PSA pre biopsia Tamaño próstata ECO-

	Tamaño próstata ECO-TR		TR
Modelo 3	Gleason Estadio Clínico Edad PSAd	Modelo 9	Gleason Estadio Clínico PSAd
Modelo 4	Gleason Estadio Clínico Edad Log PSAd	Modelo 10	Gleason Edad Log PSAd
Modelo 5	Gleason Estadio Clínico Edad Exponencial PSAd	Modelo 11	Gleason Estadio Clínico Exponencial PSAd
Modelo 6	Gleason Estadio Clínico Log Edad Log PSAd Log Tamaño próstata ECO-TR	Modelo 12	Gleason Log Edad Log PSAd Log Tamaño próstata ECO-TR

Por último con las probabilidades individuales obtenidas para cada paciente con cada uno de los modelos creados se analizan las áreas bajo la curva ROC correspondientes para conocer cuál de nuestros modelos sería el más óptimo.

El conjunto de análisis estadísticos se han hecho mediante el software IBM SPSS Statistics v.20

8. RESULTADOS

Tras analizar la distribución de nuestras variables con respecto a la serie HUMS-2001 y la serie del IVO se obtuvo la siguiente tabla comparativa de nuestras tres cohortes. (Tabla 2)

Tabla 2

	<u>HUMS-2001</u> n (%)	<u>Serie IVO</u> n (%)	<u>HUMS-2017</u> n (%)
<u>PSA ng/ml</u>			
• 0-2.5	35 (7.5)	30 (1.6)	2 (0,6)
• 2.51-4		69 (5.4)	11 (3,3)
• 4.01-6	184 (39.3)	259 (20.1)	136 (40,6)
• 6.01-10		468 (36.4)	124 (37,0)
• 10.01-20	129 (27.5)	302 (23.5)	49 (14,6)
• 20.01-30	41 (8.8)	87 (6.8)	7 (2,1)
• >30	79 (16.9)	80 (6.2)	6 (1,8)
<u>Gleason suma de la biopsia</u>			
• 6 (Grupo 1)	360 (76.9)	943(73.4)	185 (55.2)
• 3+4 (Grupo 2)	78 (16.7)	165 (12.8)	81(24.2)
• 4+3 (Grupo 3)		92 (7.2)	27 (8)
• 8 (Grupo 4)	30 (6.4)	68 (5.3)	30 (9)
• 9-10 (Grupo 5)		17 (1.3)	12 (3.6)
<u>Estadio clínico</u>			
• cT1a-b	11 (2.3)	-	-
• cT1c	116 (24.8)	691 (53.8)	261(77.2)
• cT2a	175 (37.4)	435 (33.8)	63 (18.6)
• cT2b	125 (26.7)	96 (7.5)	9 (2.7)
• cT2c		63 (4.9)	4 (1.2)
• cT3a-b	41 (8.8)	-	1 (0.3)
<u>Órgano-confinación</u>			
• pT2 (Si)	238 (50.9)	752 (58.5)	229 (70.9)
• >pT2 (No)	230 (49.1)	533 (41.5)	94 (29.1)
TOTAL	468	1285	338

Los datos obtenidos al analizar un análisis numérico de las variables Edad, PSA y PSAd en la serie contemporánea del HUMS son los mostrados en la tabla 3.

Tabla 3

	EDAD	PSA	PSAd
MEDIA	64.02	8.28	0.19
(IC 95%)	(63.38-64.7)	(7.56-8.99)	(0.17-0.21)
MEDIANA	65	6.3	0.15
p25-p75	60-69	5-9	0.10-0.23
RANGO	41-76	2.3-54.81	0.03-1.56

En cuanto a la distribución de nuestra serie en comparación con la del IVO se obtienen los resultados mostrados en las tablas 4, 5, 6 y 7.

Al respecto de la comparación en cuanto al PSA encontramos que en nuestra serie los PSA son más bajos. Respecto al Gleason, objetivamos que en la serie del IVO son más bajos que en nuestra serie actual. Del estadio clínico, los resultados obtenidos nos muestran que en nuestra serie hay más porcentaje de T1c que en el IVO y por tanto en el IVO encontramos mayor porcentaje de T2c. Por último en cuanto a la órgano-confinación la serie del IVO es más homogénea mientras que en nuestra serie hay un mayor porcentaje de EOC. Además observamos que todas estas comparaciones tienen significación estadística.

Por tanto, se demuestra que hay diferencias entre la serie del IVO y la serie actual, con lo que cabe esperar que los resultados de validación de la serie del IVO no se van a corresponder con los que nosotros podríamos obtener de nuestra validación.

Tabla 4

Categoría		Test Chi2: p < 0,001		SERIE HUMS 2017	IVO	Total
		Recuento	% dentro de Serie			
	PSA 0-2,5	Recuento	2	20	22	
	PSA 0-2,5	% dentro de Serie	0,6%	1,6%	1,4%	
	PSA 2,51-4	Recuento	11	69	80	
	PSA 2,51-4	% dentro de Serie	3,3%	5,4%	4,9%	
	PSA 4,01-6	Recuento	136	259	395	
	PSA 4,01-6	% dentro de Serie	40,6%	20,2%	24,4%	

	PSA 6.01-10	Recuento	124	468	592	
		% dentro de Serie	37,0%	36,4%	36,5%	
	PSA 10,01-20	Recuento	49	302	351	
		% dentro de Serie	14,6%	23,5%	21,7%	
	PSA 20.01-30	Recuento	7	87	94	
		% dentro de Serie	2,1%	6,8%	5,8%	
	PSA >30	Recuento	6	80	86	
		% dentro de Serie	1,8%	6,2%	5,3%	
Total		Recuento	335	1285	1620	
		% dentro de Serie	100,0%	100,0%	100,0%	

Tabla 5

	Test Chi2: p < 0,001		SERIE		Total	
			HUMS 2017	IVO		
Categoría	WHO-1	Recuento	185	943	1128	
		% dentro de Serie	55,2%	73,4%	69,6%	
	WHO-2	Recuento	81	165	246	
		% dentro de Serie	24,2%	12,8%	15,2%	
	WHO-3	Recuento	27	92	119	
		% dentro de Serie	8,1%	7,2%	7,3%	
	WHO-4	Recuento	30	68	98	
		% dentro de Serie	9,0%	5,3%	6,0%	
	WHO-5	Recuento	12	17	29	
		% dentro de Serie	3,6%	1,3%	1,8%	
Total		Recuento	335	1285	1620	
		% dentro de Serie	100,0%	100,0%	100,0%	

Tabla 6

Categoría	Test Chi2: p < 0,001		SERIE		Total
			HUMS 2017	IVO	
T1c	Recuento	261	691	952	

	% dentro de Serie	77,2%	53,8%	58,7%
T2a	Recuento	63	435	498
	% dentro de Serie	18,6%	33,9%	30,7%
T2b	Recuento	9	96	105
	% dentro de Serie	2,7%	7,5%	6,5%
T2c	Recuento	4	63	67
	% dentro de Serie	1,2%	4,9%	4,1%
T3a-b	Recuento	1	0	1
	% dentro de Serie	0,3%	0,0%	0,1%
Total	Recuento	338	1285	1623
	% dentro de Serie	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 7

Test Chi2: p < 0,001		SERIE HUMS 2017		Total
Categoría	No OC	Recuento	94	533
	OC	% dentro de Serie	29,1%	41,5%
		Recuento	229	752
Total	OC	% dentro de Serie	70,9%	58,5%
		Recuento	323	1285
		% dentro de Serie	100,0%	100,0%
				1608

Respecto a la distribución de nuestra serie comparada con la de creación del nomograma OC HUMS 2001 los resultados se muestran en las tablas 8, 9, 10 y 11.

En lo que a la distribución del PSA se refiere, ahora encontramos mayor porcentaje de pacientes con PSA menor a 10 (un 81%), mientras que en el 2001 solo eran un 47%. Al respecto del Gleason, en este caso lo hemos dividido en Gleason 6, Gleason 7 (sin diferenciar 3+4 o 4+3) y Gleason mayor a 8, ya que en el 2001 no se diferenciaron estas categorías como si lo hemos

hecho en 2017. En cuanto al Estadios clínicos en el 2017 el mayor porcentaje se encuentra en el grupo de T1c (77%) mientras que en el 2001 hay un mayor porcentaje de estadios T2a, b y T3. En la distribución de OC en el 2001 podemos observar que al igual que en el IVO hay una serie más simétrica mientras que ahora solo un 30% de los pacientes no son OC.

Entre estas dos series también hay diferencias estadísticamente significativas en lo que a la distribución de las variables a estudio se refiere y por consiguiente cabe esperar que los resultados obtenidos del modelo predictivo en el 2001 no se mantengan en la validación del año 2017. A su vez todos estos resultados tienen también significación estadística.

Tabla 8

Test Chi2: p < 0,001			SERIE HUMS 2001/HUMS 2017		Total
Categoría	PSA 0-4	Recuento	35	13	48
		% dentro de Serie	7,5%	3,9%	6,0%
	PSA 4.01-10	Recuento	184	260	444
		% dentro de Serie	39,3%	77,6%	55,3%
	PSA 10,01-20	Recuento	129	49	178
		% dentro de Serie	27,6%	14,6%	22,2%
	PSA 20,01-30	Recuento	41	7	48
		% dentro de Serie	8,8%	2,1%	6,0%
	PSA >30	Recuento	79	6	85
		% dentro de Serie	16,9%	1,8%	10,6%
Total		Recuento	468	335	803
		% dentro de Serie	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 9

Test Chi2: p < 0,001			SERIE HUMS 2001/HUMS 2017		Total
Gleason	WHO-1	Recuento	360	185	545
		% dentro de Serie	76,9%	55,2%	67,9%

	WHO 2-3	Recuento	78	108	186
		% dentro de Serie	16,7%	32,2%	23,2%
	WHO 4-5	Recuento	30	42	72
		% dentro de Serie	6,4%	12,5%	9,0%
Total		Recuento	468	335	803
		% dentro de Serie	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 10

Test Chi2: p < 0,001			SERIE		Total
			HUMS 2001/HUMS 2017		
Categoría	T1ab	Recuento	11	0	11
	T1c	% dentro de Serie	2,4%	0,0%	1,4%
		Recuento	116	261	377
	T2ab	% dentro de Serie	24,8%	77,2%	46,8%
		Recuento	175	72	247
	T2c	% dentro de Serie	37,4%	21,3%	30,6%
		Recuento	125	4	129
	T3a-b	% dentro de Serie	26,7%	1,2%	16,0%
		Recuento	41	1	42
	Total		468	338	806
			% dentro de Serie	100,0%	100,0%
					100,0%

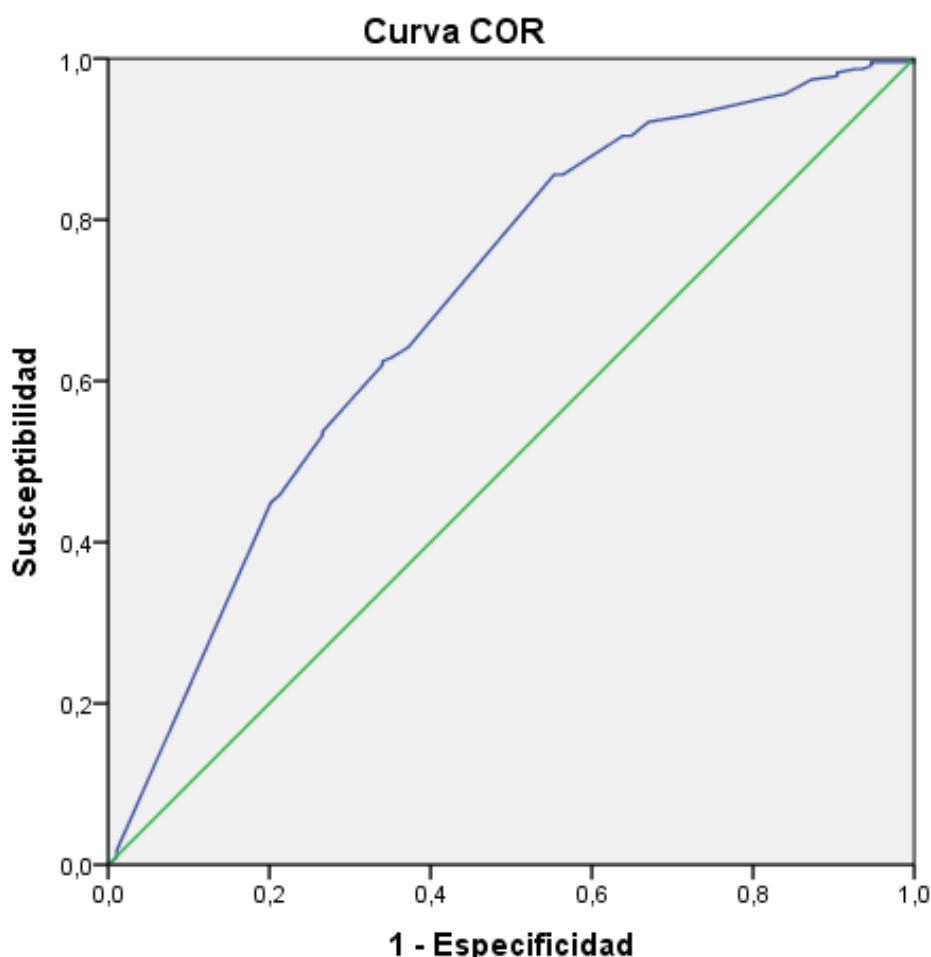
Tabla 11

Test Chi2: p < 0,001			SERIE		Total
			HUMS 2001/HUMS 2017		
Categoría	No OC	Recuento	230	94	324
		% dentro de Serie	49,1%	29,1%	41,0%
	OC	Recuento	238	229	467
		% dentro de Serie	50,9%	70,9%	59,0%
Total		Recuento	468	323	791
		% dentro de Serie	100,0%	100,0%	100,0%

Tras calcular la probabilidad de OC para cada paciente de acuerdo al nomograma generado en 2001 y obtener su AUC ROC de OC para nuestra serie contemporánea (HUMS 2014-2016) para ver si el modelo mantiene la validez, obtenemos un AUC de 0.695 con IC 0.629-0.760. La gráfica obtenida de AUC-ROC y sus valores se muestran en la tabla 12.

Recordemos que un AUC perfecta, es decir con una máxima exactitud tendría un área bajo la curva de 1, y el AUC mínimo sería de 0,5. En este caso aplicando el nomograma HUMS 2001 a muestra serie hemos obtenido un AUC de 0.695 (IC 95% 0.629-0.760), por tanto esto significa que no es un área con una buena capacidad predictiva, por lo que el nomograma HUMS 2001 aplicado a una serie contemporánea no tiene una buena capacidad discriminativa.

Tabla 12



Los segmentos diagonales son producidos por los empates.

Área bajo la curva

Área	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
	Límite inferior	Límite superior
,695	,629	,760

Tras comprobar que el nomograma no sería estrictamente aplicable a nuestro medio en estos momentos, se han llevado a cabo análisis exploratorios de distintos modelos predictivos mediante regresión logística que incluyen las diferentes variables que se han estudiado de cada paciente.

A continuación mostramos los diferentes modelos explorados, cada uno con sus variables, donde se expresa la significación estadística que cada variable tiene para cada modelo.

Los 6 primeros modelos están creados mediante el método de inclusión y los 6 siguientes se crean partiendo de estos modelos iniciales mediante el método hacia atrás (p in: 0,05 / p out: 0,10).

Es decir el modelo 7 sería el correspondiente al 1, el 8 al 2, el 9 al 3, el 10 al 4, el 11 al 5 y el 12 al 6. En los modelos hacia atrás lo que observamos que ocurre es que reajusta el modelo y optimiza las variables, de esa manera optimiza los coeficientes sin el factor distorsionador de aquella variable que no es significativa.

Modelo 1

	Sig.	Odds Ratio	IC 95% para OR	
			Inferior	Superior
Gleason (referencia WHO 1)		,001		
• WHO 2		,002	,382	,700
• WHO 3		,887	,923	,306
• WHO 4		,003	,268	,113
• WHO 5		,015	,204	,057
Estadio Clínico (referencia T1c)		,049		
• T2a		,004	,397	,740
• T2b		,276	,430	,094
				1,963

• T2c	,685	1,804	,105	31,096
• T3a-b	1,000	,000	,000	.
Edad (Años)	,573	,988	,945	1,032
PSA prebiopsia (ng/ml)	,013	,948	,909	,989
Constante	,049	17,512		

El modelo 1 incluye las mismas variables con las que se creó el inicial HUMS-2001. Podemos ver que el Gleason es significativo ($p=0,002$), el estadio clínico también lo es ($p=0,0049$), la edad no es significativa ($p=0,573$) y el PSA si ($p=0,013$).

Modelo 2

	Sig.	Odds Ratio	IC 95% para OR	
			Inferior	Superior
Gleason (ref.WHO 1)	,002			
• WHO 2	,002	,354	,186	,674
• WHO 3	,753	,837	,276	2,535
• WHO 4	,005	,261	,102	,667
• WHO 5	,019	,194	,049	,765
Estadio Clínico (ref. T1c)	,350			
• T2a	,036	,487	,248	,955
• T2b	,851	,849	,153	4,707
• T2c	,722	,564	,024	13,191
• T3a-b	1,000	,000	,000	.
Edad (Años)	,071	,956	,909	1,004
PSAprebiosa	,001	,907	,857	,959
TamañopróstataECOTRcc	,001	1,024	1,010	1,038
Constante	,010	64,616		

En el modelo 2 hemos añadido la variable tamaño de la próstata medida en ecografía transrectal, siendo esta significativa ($p=0,001$). Al hacer esto observamos que la edad alcanza algo de significación estadística ($p=0,071$). El resto de variables siguen siendo significativas.

Modelo 3

	Sig.	Odds Ratio	IC 95% para OR	
			Inferior	Superior
Gleason (ref. WHO 1)	,001			
• WHO 2	,001	,354	,188	,668
• WHO 3	,680	,796	,269	2,351
• WHO 4	,003	,255	,103	,634
• WHO 5	,012	,174	,044	,686
Estadio Clínico (ref. T1c)	,217			
• T2a	,018	,451	,233	,872
• T2b	,599	,640	,121	3,381
• T2c	,666	,497	,021	11,862
• T3a-b	1,000	,000	,000	.
Edad (Años)	,138	,965	,920	1,012
PSAd	,001	,034	,004	,257
Constante	,005	98,256		

En el modelo 3 se sustituyen la variables PSA pre biopsia y tamaño próstata por la variable PSAd. El PSAd mantiene significación estadística, pero sin embargo le hace perder significación a la edad ($p=0,138$).

Modelo 4

	Sig.	Odds Ratio	IC 95% para OR	
			Inferior	Superior
Gleason (ref. WHO 1)	,001			
• WHO 2	,001	,345	,182	,654
• WHO 3	,571	,737	,257	2,117
• WHO 4	,003	,249	,100	,622
• WHO 5	,016	,178	,044	,729
Estadio Clínico (ref. T1c)	,264			
• T2a	,023	,462	,236	,901
• T2b	,643	,685	,138	3,395
• T2c	,731	,571	,023	14,020
• T3a-b	1,000	,000	,000	.

Edad (Años)	,088	,959	,915	1,006
Log PSAd	,000	,103	,034	,313
Constante	,105	12,393		

En el modelo 4 exploramos cómo se comporta el PSAd en forma logarítmica y no en una forma lineal. Con esto es previsible que hasta un determinado valor los valores de PSAd tengan un impacto pronóstico y a partir de dicho valor suponga un punto de inflexión y adquieran una cierta linealidad.

Al añadir el PSAd en forma logarítmica hacemos que la edad recupere algo de significación pero sin llegar a ser estadísticamente significativa ($p=0.088$).

Modelo 5

	Sig.	Odds Ratio	IC 95% para OR	
			Inferior	Superior
Gleason (ref. WHO 1)	,001			
• WHO 2	,001	,354	,188	,665
• WHO 3	,704	,810	,272	2,408
• WHO 4	,003	,253	,102	,626
• WHO 5	,011	,171	,044	,668
Estadio Clínico (ref. T1c)	,185			
• T2a	,015	,442	,230	,851
• T2b	,536	,592	,112	3,120
• T2c	,653	,485	,021	11,343
• T3a-b	1,000	,000	,000	.
Edad (Años)	,172	,968	,923	1,014
Exp PSAd	,006	,140	,034	,574
Constante	,001	467,754		

En el modelo 5 se ha explorado el PSAd en forma exponencial. Este tiene significación estadística pero disminuye el protagonismo de la de la edad ($p=0,172$)

Modelo 6

	Sig.	Odds Ratio	IC 95% para OR	
			Inferior	Superior
Gleason (referencia WHO 1)	,001			
• WHO 2	,001	,345	,182	,654
• WHO 3	,559	,730	,254	2,098
• WHO 4	,003	,247	,099	,620
• WHO 5	,016	,179	,044	,730
Estadio Clínico	,272			
• T2a	,025	,463	,236	,907
• T2b	,638	,678	,135	3,415
• T2c	,739	,582	,024	14,154
• T3a-b	1,000	,000	,000	.
LOG EDAD	,087	,002	,000	2,390
LOG PSA prebiopsia	,001	,107	,028	,408
LOG Tamaño	,002	10,440	2,453	44,431
	,086	39182,075		

Por último en este modelo se ha incluido el logaritmo de la edad, el logaritmo del PSA pre-biopsia y el logaritmo del tamaño de la próstata.

Modelo 7

Variables en la ecuación

	Sig.	Odds Ratio	IC 95% para OR	
			Inferior	Superior
Gleason (ref WHO 1)	,001			
• WHO 2	,002	,382	,209	,699
• WHO 3	,870	,912	,303	2,747
• WHO 4	,003	,267	,112	,634
• WHO 5	,014	,202	,056	,726
Estadio Clínico (ref T1a)	,049			
• T2a	,004	,396	,212	,739
• T2b	,299	,449	,099	2,032

• T2c	,660	1,893	,110	32,662
• T3a-b	1,000	,000	,000	.
PSA prebiopsia (ng/ml)	,013	,948	,909	,989
Constante	,000	7,833		

Variables que no están en la ecuación

Sig.	
Edad	,573

Este es el primer modelo “hacia atrás” donde vemos que la variable que no está en la ecuación es la edad, la edad es prescindible.

Modelo 8

Variables en la ecuación

	Sig.	Odds Ratio	IC 95% para OR Inferior	IC 95% para OR Superior
Gleason (ref. WHO 1)	,000			
• WHO 2	,001	,351	,186	,664
• WHO 3	,772	,851	,287	2,529
• WHO 4	,002	,243	,098	,600
• WHO 5	,006	,160	,043	,594
Edad (Años)	,045	,952	,907	,999
PSA prebiopsia (ng/ml)	,000	,906	,858	,956
Tamaño próstata ECOTR (cc)	,000	1,026	1,012	1,040
Constante	,009	65,753		

Variables que no están en la ecuación

Sig.	
Estadio Clínico	,244
• T2a	,041
• T2b	,984
• T2c	,832
• T3a-b	,335

En este modelo, homólogo al nº 2, vemos que prescinde del estadio clínico. De esta manera se consigue que la edad tenga significación estadística cuando en el modelo homologo no la tenía pues su p era de 0,071 y ahora es de 0,045.

Modelo 9

Variables en la ecuación

	Sig.	Odds Ratio	IC 95% para OR	
			Inferior	Superior
Gleason (ref. WHO 1)	,001			
• WHO 2	,001	,356	,190	,667
• WHO 3	,671	,790	,266	2,343
• WHO 4	,003	,250	,100	,621
• WHO 5	,011	,170	,043	,671
Estadio Clínico (ref T1a)	,186			
• T2a	,014	,438	,227	,844
• T2b	,636	,672	,129	3,498
• T2c	,703	,536	,022	13,212
• T3a-b	1,000	,000	,000	.
PSAd	,001	,042	,006	,293
Constante	,000	9,441		

Variables que no están en la ecuación

	Sig.
Edad	,136

En el modelo 9 vemos que nuevamente vuelve a prescindir de la edad ya que no alcanza significación estadística.

Modelo 10

Variables en la ecuación

	Sig.	Odds Ratio	IC 95% para OR	
			Inferior	Superior
Gleason (ref. WHO 1)	,000			
• WHO 2	,001	,341	,182	,640
• WHO 3	,623	,770	,271	2,185
• WHO 4	,001	,230	,095	,557
• WHO 5	,005	,144	,038	,550
Edad (Años)	,062	,956	,913	1,002
Log PSAd	,000	,092	,031	,273
Constante	,105	11,815		

Variables que no están en la ecuación

	Sig.
Estadio Clínico (ref T1a)	,158
• T2a	,028
• T2b	,813
• T2c	,842
• T3a-b	,261

En este modelo se prescinde del estadio clínico, la edad sigue sin tener significación.

Modelo 11

Variables en la ecuación

	Sig.	Odds Ratio	IC 95% para OR	
			Inferior	Superior
Gleason (ref. WHO 1)	,001			
• WHO 2	,001	,355	,190	,665
• WHO 3	,698	,805	,270	2,404
• WHO 4	,003	,248	,100	,614
• WHO 5	,010	,168	,043	,656
Estadio Clínico	,161			
• T2a	,011	,431	,224	,827
• T2b	,570	,621	,120	3,222

• T2c	,687	,520	,022	12,526
• T3a-b	1,000	,000	,000	.
Exp PSAad	,006	,159	,043	,593
Constante	,000	49,069		

Variables que no están en la ecuación

Sig.	
Edad	,170

En el modelo 11 la variable que considera prescindible es la edad.

Modelo 12

Variables en la ecuación

	Sig.	Odds Ratio	IC 95% para OR	
			Inferior	Superior
Gleason (ref.WHO 1)	,000			
• WHO 2	,001	,340	,181	,639
• WHO 3	,599	,756	,267	2,142
• WHO 4	,001	,226	,093	,549
• WHO 5	,005	,147	,039	,559
LOG EDAD	,054	,001	,000	1,136
LOG PSA prebiopsia	,001	,106	,029	,385
LOG Tamaño	,000	13,434	3,211	56,205
	,067	65205,411		

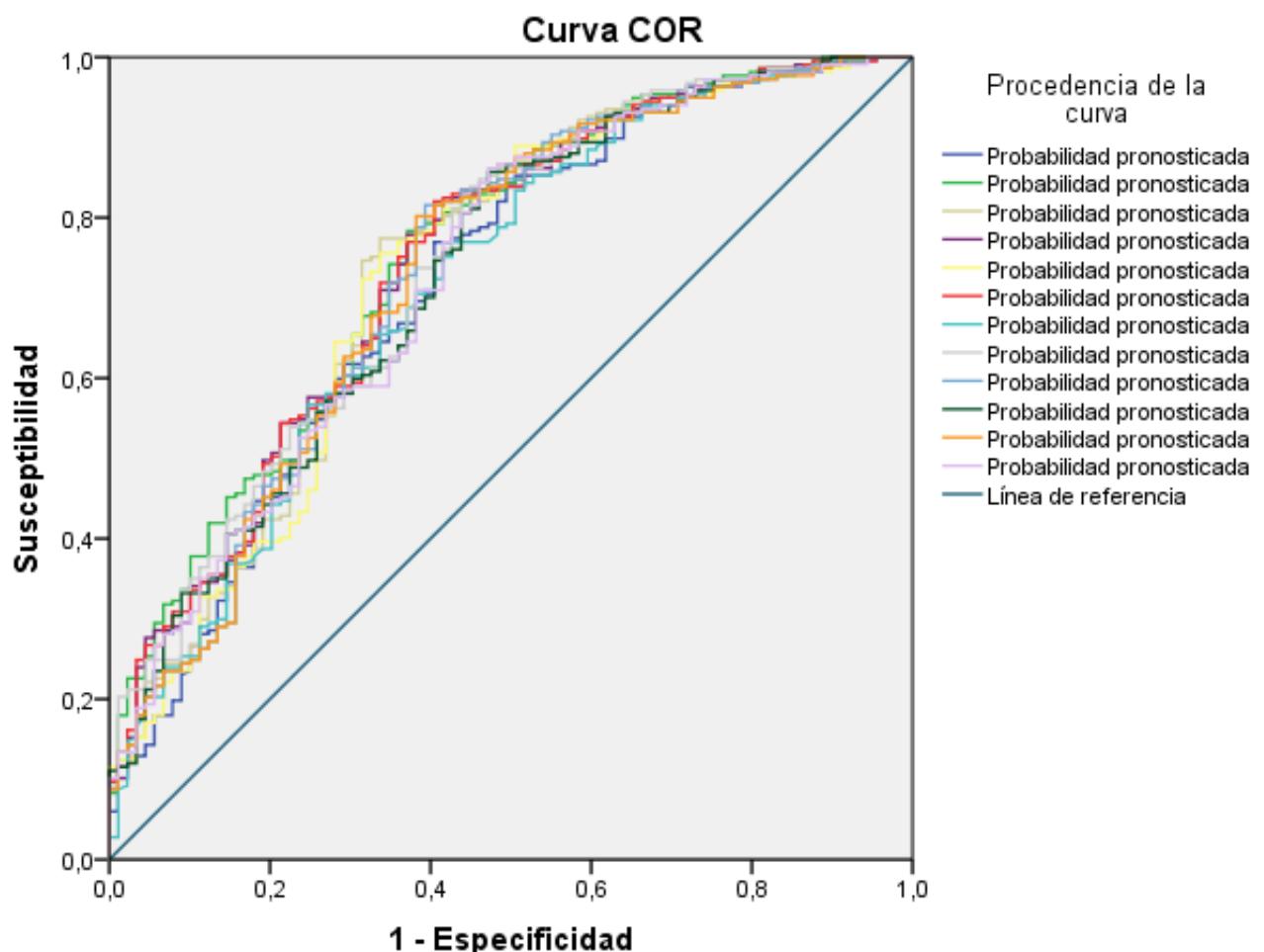
Variables que no están en la ecuación

Sig.	
Estadio Clínico (ref T1a)	,169
• T2a	,030
• T2b	,769
• T2c	,852
• T3a-b	,279

En el modelo 12 que es el último considera prescindible por no tener significación el estadio clínico.

Como vemos en los modelos 6 al 12 que son los modelos creados “hacia atrás” las variables de las que se ha prescindido son siempre o la edad o el estadio clínico por ser estas las que menor significación estadística tienen.

Cada modelo arroja una probabilidad de OC para cada paciente, nos da el riesgo que los pacientes tienen de tener un tumor órgano confinado o no. Con esto lo que hacemos es calcular el AUC ROC de cada uno de nuestros modelos, obteniendo un total de 12 modelos.



Los segmentos diagonales son producidos por los empates.

Área bajo la curva

	Variables incluidas	AUC	IC asintótico al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
Modelo 1	Gleason Estadio Clínico Edad PSA pre biopsia	,718	,653	,784
Modelo 2	Gleason Estadio Clínico Edad PSA pre biopsia Tamaño próstata ECO-TR	,753	,693	,813
Modelo 3	Gleason Estadio Clínico Edad PSAd	,737	,673	,802
Modelo 4	Gleason Estadio Clínico Edad Log PSAd	,744	,682	,806
Modelo 5	Gleason Estadio Clínico Edad Exponencial PSAd	,733	,668	,798
Modelo 6	Gleason Estadio Clínico Log Edad Log PSAd Log Tamaño próstata ECO-TR	,745	,683	,807
Modelo 7	Gleason Estadio Clínico PSA pre-biopsia	,716	,651	,781
Modelo 8	Gleason Edad PSA pre biopsia Tamaño próstata ECO-TR	,741	,679	,803
Modelo 9	Gleason Estadio Clínico PSAd	,733	,669	,798
Modelo 10	Gleason Edad	,728	,665	,792

	Log PSAd			
Modelo 11	Gleason	,733	,668	,797
	Estadio Clínico			
	Exponenical PSAd			
Modelo 12	Gleason	,729	,666	,793
	Log Edad			
	Log PSAd			
	Log Tamaño próstata ECO-TR			

El modelo que mejor AUC tiene es el modelo 2 con un área de 0.753 y un IC al 95% de 0,693-0,813. Recordemos que este modelo incluye las variables Gleason, estadio clínico, edad, PSA pre-biopsia y tamaño de la próstata medido por ecografía transrectal. El estadio clínico es la variable que en este modelo tiene menor significación estadística con una $p=0,350$.

Si nos vamos al modelo 2 equivalente del modelo condicional (modelo 8) vemos que prescinde de la variable estadio clínico y mantiene el resto.

9. DISCUSIÓN

Las primeras conclusiones obtenidas de nuestro análisis las objetivamos al comparar la distribución de nuestra serie con la serie de validación del Ivo y con la serie HUMS 2001.

Al respecto de la comparación con la serie de validación de IVO en cuanto al Gleason, ya hemos expuesto que en la serie del IVO son más bajos que en nuestra serie actual. Probablemente esto se debe a que en la serie IVO encontramos una “contaminación” por aquella época en que muchos Gleason 6 ahora serían clasificados ahora como Gleason 7 tras la actualización del 2005 (20), lo que justifica estas diferencias.

Respecto al estadio clínico, lo que vemos es que en una seria más moderna el 77% de los casos son diagnósticos clínicos incidentales por PSA y

no diagnósticos por un tacto rectal sospechoso, mientras que la serie del IVO, más clásica, no mantiene un porcentaje tan alto de diagnósticos por PSA. Si analizamos la distribución en lo que al estadio patológico se refiere en la serie del IVO esta balanceada mientras que ahora fruto del screening, y una mejor estadificación preoperatoria, el 71% son OC y solo el 29% no lo son, nuevamente con significación estadística.

Respecto a la comparación con la serie del 2001, la distribución del PSA nos muestra como en esa época al haber menor tendencia a hacer screening poblacional los PSA de los pacientes son más elevados. Al respecto del Gleason, en 2001 hay mayor presencia de Gleason 6 pero al igual que en la serie del IVO muchos de ellos ahora serían clasificados como Gleason 7 tras la actualización de 2005. En cuanto al estadio clínico, nuevamente podemos objetivar el mayor porcentaje de T1c en 2017 en contraposición a mayor presencia de T2 y T3 en el 2001 ya que había un mayor diagnóstico por tacto rectal por menor realización de analíticas con PSA en la población. En la distribución de OC en el 2001 también es una serie más balanceada mientras que ahora solo un 30% no son órgano-confinados.

La conclusión de esto es que los pacientes de la serie actual tienen mejor pronóstico que la serie del IVO y la serie de creación del nomograma.

Al calcular el AUC ROC aplicando el nomograma HUMS 2001 (23) a nuestra serie, obtenemos un área baja. Esto se debe a que la diferente distribución de las variables predictoras (Gleason, estadio clínico y PSA) e incluso la diferente distribución de la órgano-confinación tumoral que hace pensar que estamos operando pacientes de menor agresividad en la actualidad, muestra que el nomograma no es válido para la serie actual del 2017. Por tanto exige una actualización de dicho nomograma, fundamentalmente debido al cambio de Gleason que se instauró desde el año 2005 ya que este nomograma fue creado con una catalogación previa.

Para buscar esa actualización, hemos explorado diferentes modelos predictivos (un total de 12) hasta encontrar un modelo que ha mejorado el área bajo la curva que habíamos obtenido al validar el nomograma HUMS-2001.

Se crean 6 modelos por el método de inclusión y 6 por el método hacia atrás partiendo de los anteriores, en los cuales lo que hace es reajustar el modelo y optimizar las variables. De esa manera, optimiza los coeficientes (la OR y el IC al 95%) sin el factor distorsionador de aquella variable que no es significativa. (cuya p es mayor a 0'05).

El mejor AUC ROC obtenido lo objetivamos en el modelo 2, pasando de un AUC de 0.695 (IC 95% 0.629-0.760) con el modelo HUMS 2001 a 0.753 (IC 95% 0,693-0,813). No es una gran mejora pero si encontramos un AUC por encima de 0,7 lo que nos indica que tenemos ya algo de mayor potencia predictora.

Con los resultados obtenidos nos planteamos como proyecto de futuro crear un nomograma actualizado que si tenga validez actual y que consigamos un AUC aun mayor que este modelo nº2, que incluye las variables Gleason, estadio clínico, edad, PSA pre biopsia y tamaño de la próstata medida en ecografía transrectal.

10. CONCLUSIONES

En primer lugar podemos decir que hemos cumplido los objetivos que nos planteamos a la hora de realizar este trabajo, tanto nuestro objetivo principal que era validar el nomograma HUMS 2001 en una serie representativa de cáncer de próstata diagnosticados en la actualidad como el objetivo secundario que era explorar el ajuste de un modelo predictivo actualizado a una serie contemporánea.

Al respecto de la validación del nomograma, podemos decir que exige una actualización, fundamentalmente debido al cambio de Gleason desde el año 2005, ya que este nomograma fue creado con una catalogación previa y actualmente no tendría validez

Finalmente hemos explorado un nuevo modelo para crear un nomograma actualizado que incluiría las variables Gleason, estadio clínico, edad, PSA

prebiopsia y tamaño de la próstata por ecografía transrectal en centímetros cúbicos y que nos da un AUC ROC mayor que el obtenido al validar el nomograma HUMS 2001.

11. ANEXOS

Anexo 1 : Actualización TNM 2009 respecto al estadio clínico

Tabla 1 Clasificación TNM del cáncer de próstata, 7.^a edición: Tumor Primario⁴ (T)

	TNm: Tumor primario – Clínico (T)
TX	El tumor primario no puede evaluarse
T0	Sin evidencia de tumor primario
T1	Tumor no evidenciado clínicamente mediante tacto rectal o diagnóstico por imágenes
T1a	Hallazgo histológico incidental de tejido tumoral en ≤ 5% del total de la muestra reseada
T1b	Hallazgo histológico incidental de tejido tumoral en > 5% del total de la muestra reseada
T1c	Tumor identificado mediante punción biopsia con aguja (por ejemplo, debido a un PSA elevado)
T2	Tumor confinado a la glándula prostática ^a
T2a	Tumor confinado a ≤ 50% de un lóbulo prostático
T2b	Tumor confinado a > 50% de un solo lóbulo prostático
T2c	Tumor que compromete ambos lóbulos prostáticos
T3	Tumor que se extiende a través de la cápsula prostática ^b (implica extensión extracapsular, no solo contacto capsular)
T3a	Extensión extracapsular (uni o bilateral)
T3b	Tumor que invade vesícula(s) seminal(es)
T4	Tumor fijo o que invade estructuras adyacentes: pared pelviana, recto, esfínteres externos, vejiga o músculos elevadores (excepto vesículas seminales)

PSA: antígeno prostático específico.

^aEl tumor que se encuentra en uno o ambos lóbulos mediante biopsia con aguja, pero que no se palpa o detecta mediante

imagenología, se clasifica como T1c.

^bLa invasión hacia el ápice prostático o hacia la cápsula prostática (pero no más allá) no se clasifica como T3, sino como T2.

Anexo 2: Clasificación TNM 1997

TNM Classification of prostate cancer (1997)

Primary tumour	
Tx	Primary tumour cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumour
T1	Clinically inapparent tumour not palpable or visible by imaging
	T1a Tumour incidental; histological finding in less than 5% of resected tissue
	T1b Tumour incidental; histological finding in over 5% of resected tissue
	T1c Tumour identified by needle biopsy because of elevated PSA
T2	Tumour confined to the prostate
	T2a Tumour involved one lobe
	T2b Tumour involves both lobes
T3	Tumour extends through the prostatic capsule
	T3a Extracapsular extension
	T3b Tumour invades seminal vesicle
T4	Tumour is fixed or invades other adjacent structures
Regional Lymph Nodes	
Nx	Not assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Regional lymph node metastasis
Distant metastasis	
Mx	Not assessed
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis
	M1a Non regional lymph nodes
	M1b Bone
	M1c Other sites

Anexo 3: Grupos WHO Gleason

Table 4 – Histologic definition of new grading system

Grade group 1 (Gleason score 3 + 3 = 6): Only individual discrete well-formed glands

Grade group 2 (Gleason score 3 + 4 = 7): Predominantly well-formed glands with lesser component of poorly formed/fused/cribriform glands

Grade group 3 (Gleason score 4 + 3 = 7): Predominantly poorly formed/fused/cribriform glands with lesser component of well-formed glands [†]

Grade group 4 (Gleason score 8)

- Only poorly formed/fused/cribriform glands or

- Predominantly well-formed glands and lesser component lacking glands [¶]

- Predominantly lacking glands and lesser component of well-formed glands [¶]

Grade group 5 (Gleason scores 9–10): Lack of gland formation (or with necrosis) with or without poorly formed/fused/cribriform glands [†]

[†] For cases with >95% poorly formed/fused/cribriform glands or lack of glands on a core or at radical prostatectomy, the component of <5% well-formed glands is not factored into the grade.

[¶] Poorly formed/fused/cribriform glands can be a more minor component.

Anexo 4: Clasificación TNM estadio patológico 2009

Tabla 2 Clasificación TNM del cáncer de próstata, 7.^a edición: Patológico^a (pT)

TNM: Tumor primario – Anatomopatológico^a (pT)

pT2	Tumor confinado a la glándula prostática
pT2a	Tumor confinado a ≤ 50% de un lóbulo prostático
pT2b	Tumor confinado a > 50% de un solo lóbulo prostático
pT2c	Compromiso de ambos lóbulos prostáticos
pT3	Tumor con extensión extraprostática
pT3a	Tumor con extensión extraprostática o invasión microscópica del cuello vesical ^b
pT3b	Tumor con invasión de vesículas seminales
pT4	Tumor con invasión del recto, músculos elevadores del ano y/o pared pélviana

^a No hay clasificación anatomopatológica T1.^b Los márgenes quirúrgicos positivos se deben indicar mediante un descriptor R1 (enfermedad residual microscópica).

BIBLIOGRAFÍA

1. Center MM, Jemal J, et al. International Variation in Prostate Cancer Incidence and Mortality rates. *Eur J Urol.* 2012; 61: p. 1079-1092.
2. Cózar JM, Miñana B, Gómez-Veiga F, et al. Prostate cancer incidente and newly diagnosed patient profile in Spain 2010. *BJU.* 2012; 110(11): p. 701-706.
3. Cozar JM, Miñana B, et al. Registro nacional de cáncer de próstata 2010 en España. *Actas Urol Esp.* 2013; 37: p. 12-19.
4. Borque A, Sanz G, et al. Vigencia actual de los nomogramas en la estadificación del cáncer de próstata. *Arch Esp Urol.* 2009; 59: p. 989-1000.
5. Remzi M et al. The Vienna nomogram: validation of a novel biopsy strategy defining the optimal number of cores based on patient age and total prostate volume. *J Urol.* 2005; 173: p. 1536-1540.
6. Eifler JB, Feng Z, Lin BM, et al. An updated prostate cancer staging nomogram (Partin Tables) based on cases from 2006 to 2011. *BJU Int.* 2013; 111: p. 22-9.
7. Partin AW, Mangold LA, Lamm DM, Walsh PC, Epstein JI, Pearson JD. Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium. *Urology.* 2001; 58(6): p. 843-8.
8. Fernando AB et al. Predictive models for biochemical recurrence of prostate cancer after local treatment. Nomograms. *Arch Esp Urol.* 2012; 65: p. 39-50.
9. Steuber T, Graefen M, et al. Validation of a nomogram for prediction of side specific extracapsular extension at radical prostatectomy. *J Urol.* 2006; 175(3 Pt 1): p. 939-944.
10. Baccala A, et al. Complete resection of seminal vesicles at radical prostatectomy results in substantial long-term disease-free survival: multi-institutional study of 6740 patients. *Urology.* 2007; 69: p. 536-540.
11. Cagiannos I, et al. A preoperative nomogram identifying decreased risk of positive pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer. *J Urol.* 2003; 170: p. 1798-1803.
12. Pisansky TM, Blutte ML, et al. The relevance of prostatectomy findings for brachytherapy selection in patients with localized prostate carcinoma. *Cancer.* ; 95: p. 513-519.
13. Kattan MW, et al. Postoperative nomogram for disease recurrence after radical prostatectomy for prostate cancer. *J Clin Oncol.* 1999; 17: p. 1499-

1507.

14. Stephenson AJ, Scardino PT, et al. Postoperative nomogram predicting the 10-year probability of prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. *J Clin Oncol*. 2005; 23: p. 7005-12.
15. D'Amico AV, Whittington R, et al. Combination of the preoperative PSA level, biopsy Gleason score, percentage of positive biopsies, and MRI T-stage to predict early PSA failure in men with clinically localized prostate cancer. *Urology*. 2000; 55: p. 572.
16. Morote J, Del Amo J, Borque A, et al. Improved prediction of biochemical recurrence after radical prostatectomy by genetic polymorphisms. *J Urol*. 2010; 184: p. 506-11.
17. Kattan MW, Zelefsky MJ, et al. Pretreatment nomogram that predicts 5-year probability of metastasis following three-dimensional conformal radiation therapy for localized prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2003 Dec; 21(24): p. 4568-71.
18. Kattan MW, Zelefsky MJ, et al. Pretreatment nomogram for predicting the outcome of three-dimensional conformal radiotherapy in prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2000; 18: p. 3352.
19. Zelefsky MJ, Kattan MW, et al. Pretreatment nomogram predicting ten-year biochemical outcome of three-dimensional conformal radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer. *Urology*. 2007; 70: p. 283.
20. Jonathan I. Epstein MD, et al. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2005; 29(9): p. 1228-42.
21. Epstein JI, et al. A contemporary prostate cancer grading system: a validated alternative to the Gleason Score. *Eur Urol*. 2016; 69: p. 428-5.
22. Borque A, et al. Implementing the use of nomograms by choosing threshold points in predictive models: 2012 updated Partin Tables vs a European predictive nomogram for organ-confined disease in prostate cancer. *BJU Int*. 2014; 113: p. 878-886.
23. Borque A, et al. The use of neural networks and logistic regression analysis for predicting pathological stage in men undergoing radical prostatectomy: a population based study. *J Urol*. 2001; 166: p. 1672-8.