



Universitat
de les Illes Balears

TESIS DOCTORAL
2020

ESTUDIO DE ALTA RESOLUCIÓN DE LOS
FACTORES ASOCIADOS A LA SUPERVIVENCIA
EN EL CÁNCER DE PRÓSTATA

Antoni Barceló Obrador



Universitat
de les Illes Balears

TESIS DOCTORAL
2020

**Programa de Doctorado en Investigación
Traslacional en Salud Pública y
Enfermedades de Alta Prevalencia (TISP)**

ESTUDIO DE ALTA RESOLUCIÓN DE LOS
FACTORES ASOCIADOS A LA SUPERVIVENCIA
EN EL CÁNCER DE PRÓSTATA

Antoni Barceló Obrador

Directora:

Dra. María José Ramos Monserrat

Director y tutor:

Dr. Juan José Montaña Moreno

Doctor per la Universitat de les Illes Balears

AGRADECIMIENTOS

A mis directores Maria Ramos y Juan José Montaña porque sin ellos no habría sido posible acabar esta tesis.

A Paula Franch y al resto del equipo del Registro de Cáncer de Mallorca por su predisposición y ayuda.

A Visi, Núria y Emma por su paciencia y comprensión.

ABREVIATURAS

ARNm: Ácido ribonucleico mensajero

AVC: Accidente vascular cerebral

cc: Centímetros cúbicos

CI5: Cancer Incidence in Five Continents

E: Expectation

EAU: European Association of Urology

ECG: Electrocardiograma

ECIS: European Cancer Information System

ECO: Observatorio Europeo del Cáncer

EM: Expectation-maximization

EPIC: European prospective investigation into cancer and nutrition

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

ERSPC: European randomized study of screening for prostate cancer

eSiap: Historia clínica electrónica de atención primaria

EUROCARE: European Cancer Registry

HTA: Hipertensión arterial

IARC: Internacional Agency for Research on Cancer

IGF-1: Factor de crecimiento similar a insulina

IM: Imputación múltiple

ISUP: Sociedad Internacional de Patología Urológica

M: Maximization

MAR: Missing at random

MCAR: Missing completely at random

MICE: Imputación múltiple mediante ecuaciones encadenadas

MNAR: Missing not at random

MV: Imputación por máxima verosimilitud

NCI: National Cancer Institute

PCA3: Gen 3 de cáncer de próstata

PR: Prostatectomía radical

PSA: Antígeno específico prostático

REDECAN: Red Española de registros de cáncer

RM: Resonancia magnética

SCE: Supervivencia causa-específica

SEER: Surveillance, epidemiology and end results program

SPSS: Statistical package for the social sciences

SR: Supervivencia relativa

STATA: Statistics and data

TAC: Tomografía axial computarizada

TNM: Tumor-nodes-metastasis

UICC: Union for international cancer control

FIGURAS

Figura 1. Anatomía de la próstata: modelo Mc Neal.....	29
Figura 2: Incidencia del cáncer de próstata en el mundo por tasa ajustada a población mundial.....	31
Figura 3. Mortalidad del cáncer de próstata en el mundo por tasa ajustada a población mundial.....	32
Figura 4. Comparativa incidencia-mortalidad de cáncer de próstata por países por tasa ajustada a población mundial.....	33
Figura 5. Incidencia del cáncer de próstata en Europa por tasa ajustada a población mundial.....	34
Figura 6. Mortalidad del cáncer de próstata en Europa por tasa ajustada a población mundial.....	34
Figura 7. Registros de cáncer en España.....	35
Figura 8. Incidencia del cáncer de próstata en España por tasa ajustada a población mundial.....	36
Figura 9. Mortalidad del cáncer de próstata en España por tasa ajustada a población mundial.....	37
Figura 10. Tendencias de incidencia y mortalidad en Mallorca.....	37
Figura 11. Supervivencia por cáncer de próstata a los 5 años en Europa.....	54
Figura 12. Supervivencia de cáncer de próstata por edad en el momento del diagnóstico.....	54
Figura 13. Supervivencia por cáncer de próstata en EEUU por estadio.....	55
Figura 14. Fases fundamentales en la aplicación del procedimiento de imputación múltiple.....	81
Figura 15. Gráficos de las funciones de supervivencia y de riesgo (o impacto) mediante el método Kaplan-Meier.....	102
Figura 16. Gráficos de las funciones de supervivencia y de riesgo (o impacto) mediante el método actuarial.....	104

Figura 17. Supervivencia según la edad.....	106
Figura 18. Supervivencia según la esperanza de vida.....	106
Figura 19. Supervivencia según la histología.....	107
Figura 20. Supervivencia según el PSA.....	108
Figura 21. Supervivencia según índice de Gleason.....	109
Figura 22. Supervivencia según el estadio.....	109
Figura 23. Supervivencia según el riesgo.....	110
Figura 24. Supervivencia según el índice de Charlson.....	111
Figura 25. Supervivencia según el tratamiento.....	111
Figura 26. Bondad de ajuste del modelo de regresión de Cox seleccionado mediante los residuales de Cox-Snell.....	114

TABLAS

Tabla 1: Gradación del índice de Gleason según ISUP.....	48
Tabla 2: Grupos de riesgo según EAU.....	49
Tabla 3: Definiciones de vigilancia activa y actitud expectante.....	51
Tabla 4. Características de los pacientes diagnosticados de cáncer de próstata en Mallorca entre 2006 y 2011 (N=2.921).....	92
Tabla 5. Características del tumor y diagnóstico de los pacientes diagnosticados de cáncer de próstata en Mallorca entre 2006 y 2011 (N=2.921).....	95
Tabla 6. Características del tratamiento de los pacientes diagnosticados de cáncer de próstata en Mallorca entre 2006 y 2011 (N=2.921).....	96
Tabla 7. Modalidades del tratamiento de los pacientes diagnosticados de cáncer de próstata en Mallorca entre 2006 y 2011 (N=2.921).....	97
Tabla 8. Asociación entre edad y tratamiento.....	98
Tabla 9. Asociación entre histología y tratamiento.....	99
Tabla 10. Asociación entre esperanza de vida y tratamiento.....	99
Tabla 11. Asociación entre índice de Charlson y tratamiento.....	100
Tabla 12. Asociación entre riesgo y tratamiento.....	101
Tabla 13. Tabla comparativa de relación de la variable tratamiento con otras variables.....	101
Tabla 14. Supervivencia por años de seguimiento mediante el método actuarial, antes y después de la Imputación Múltiple (m=10).....	103
Tabla 15. Supervivencia relativa a los 5 años antes y después de la imputación múltiple.....	103
Tabla 16. Supervivencia a los 5 años de cada variable.....	105
Tabla 17. Modelo de regresión de Cox del cáncer de próstata diagnosticado en Mallorca entre 2006 y 2011 antes y después de la imputación múltiple (m=10).....	113

RESUMEN

Introducción

La supervivencia de cáncer de próstata es globalmente alta, superior al 80%, pero existen pocos estudios de supervivencia por estadio, así como de los factores que influyen sobre la supervivencia.

Objetivos

Calcular la supervivencia del cáncer de próstata por estadio y riesgo en pacientes diagnosticados de cáncer de próstata e identificar los factores que influyen y predicen la supervivencia y el riesgo de fallecer de cada paciente. Como objetivos secundarios, describir el tipo de tratamiento de los pacientes con cáncer de próstata en función del riesgo, la comorbilidad y la esperanza de vida, y explorar el seguimiento de las guías de práctica clínica.

Material y métodos

Estudio observacional de pacientes diagnosticados de cáncer de próstata con un componente descriptivo de las características de este tipo de cáncer, de las comorbilidades y de los tratamientos aplicados, y otro analítico para los factores asociados que van a predecir la supervivencia. Los sujetos del estudio han sido pacientes identificados en el Registro de Cáncer de Mallorca entre el 1 de enero de 2006 y el 31 de diciembre de 2011 y cuyo seguimiento se ha realizado hasta el 31 de diciembre de 2014. El criterio de inclusión ha sido pacientes diagnosticados de Cáncer de Próstata invasivo (Código C61.9 de la CIE-10 3ª edición). Los casos diagnosticados únicamente a partir del certificado de defunción han sido excluidos. Se recogió edad, fecha de diagnóstico, fecha de fallecimiento, histología, TNM, estadio, PSA, índice de Gleason, tratamiento (recodificado en: local, sistémico, mixto y observación/desconocido) y comorbilidad mediante el índice de Charlson. El riesgo se ha clasificado en 4 categorías: bajo, medio, alto y muy alto. Se ha realizado un análisis descriptivo univariado y un estudio de la relación entre las variables mediante tablas de contingencia bivariadas. Para superar la pérdida de información ocasionada por los datos faltantes se ha utilizado la imputación múltiple. En nuestro caso se ha optado por el riesgo en lugar del estadio debido a la inferior cantidad de datos faltantes presentados. El análisis de supervivencia se ha realizado en tres etapas: 1) métodos actuarial y Kaplan-Meyer para estimar la función supervivencia, 2) pruebas Log-

Rank i Wilcoxon para el contraste de hipótesis, 3) modelo de regresión de Cox para determinar los factores asociados a la supervivencia.

Resultados

Se han identificado 2.921 pacientes. El análisis de supervivencia se ha realizado con 2.917 casos porque el estado vital ha sido desconocido en 4 de ellos. El estadio ha sido desconocido en el 53,4% de los casos mientras que el riesgo únicamente en el 24,5%. Después de la imputación múltiple sobre la variable riesgo, la distribución de casos ha sido: 9,5% riesgo bajo, 24,9% riesgo medio, 42,7% riesgo alto y 22,9% riesgo muy alto. La supervivencia a los 5 años ha alcanzado el 89%, siendo a la finalización del estudio del 100% para pacientes con riesgo bajo, del 91% para riesgo medio, del 88% para riesgo alto y del 64% para riesgo muy alto. Riesgos alto y muy alto han mostrado un aumento en la tasa riesgo de fallecer respecto a riesgo medio, y en el caso de riesgo muy alto este incremento ha pasado de 9,85 antes de la imputación múltiple hasta 14,08 después de la imputación múltiple. En histologías diferentes de adenocarcinoma se ha observado una tasa de riesgo de fallecer superior a la histología de referencia adenocarcinoma. Las categorías tratamiento sistémico, observación/desconocido y mixto han mostrado, respecto a la categoría tratamiento local, un incremento en la tasa riesgo de fallecer tanto antes como después de la imputación múltiple. El aumento más elevado se ha observado en la categoría tratamiento sistémico. En el análisis de la relación entre variables, el tratamiento se ha asociado con edad y esperanza de vida, pero no con riesgo.

Conclusiones

La supervivencia de cáncer de próstata disminuye a medida que aumenta el riesgo, principalmente en pacientes con riesgo muy alto. Además de riesgo, histología y tratamiento también influyen en la supervivencia. La edad ha presentado una relación muy relevante con el tratamiento y probablemente ha sido la variable que más se ha tenido en cuenta en el momento de seleccionar el tratamiento. Por este motivo no se habrían seguido las guías de práctica clínica.

RESUM

Introducció

La supervivència de càncer de pròstata és globalment alta, superior al 80%, però existeixen pocs estudis de supervivència per estadi, així com dels factors que influeixen sobre la supervivència.

Objectius

Calcular la supervivència del càncer de pròstata per estadi i risc en pacients diagnosticats de càncer de pròstata i identificar els factors que influeixen i prediuen la supervivència i el risc de morir de cada pacient. Com objectius secundaris, descriure el tipus de tractament dels pacients amb càncer de pròstata en funció del risc, la comorbiditat i l'esperança de vida, i explorar el seguiment de les guies de pràctica clínica.

Material i mètodes

Estudi observacional de pacients diagnosticats de càncer de pròstata amb un component descriptiu de les característiques d'aquest tipus de càncer, de les comorbiditats i dels tractaments aplicats, i un altre analític per als factors associats que prediuen la supervivència. Els subjectes de l'estudi han estat pacients identificats en el Registre de Càncer de Mallorca entre l'1 de gener de 2006 i el 31 de desembre de 2011 i amb un seguiment que s'ha realitzat fins el 31 de desembre de 2014. El criteri d'inclusió ha estat pacients diagnosticats de Càncer de Pròstata invasiu (Codi C61.9 de la CIE-10 3^a edició). Els casos diagnosticats únicament a partir del certificat de defunció han estat exclosos. Es va recollir edat, data de naixement, data de defunció, histologia, TNM, estadi, PSA, índex de Gleason, tractament (recodificat en: local, sistèmic, mixt i observació/desconegut) i comorbiditat mitjançant l'índex de Charlson. El risc s'ha classificat en 4 categories: baix, mig, alt i molt alt. S'ha realitzat un anàlisi descriptiu univariat i un estudi de la relació entre les variables per medi de taules de contingència bivariades. Per a superar la pèrdua de dades que falten s'ha utilitzat la imputació múltiple. En el nostre cas s'ha optat pel risc en lloc de l'estadi degut a que ha presentat una inferior quantitat de dades que falten. L'anàlisi de supervivència s'ha realitzat en tres etapes: 1) mètodes actuarial i Kaplan-Meyer per estimar la funció supervivència, 2) proves Log-Rank i Wilcoxon per al contrast d'hipòtesi, 3) model de regressió de Cox per determinar els factors associats a la supervivència.

Resultats

S'han identificat 2.921 pacients. L'anàlisi de supervivència s'ha realitzat amb 2.917 casos perquè l'estat vital ha estat desconegut en 4 d'ells. L'estadi ha estat desconegut en el 53,4% dels casos mentre que el risc únicament en el 24,5%. Després de la imputació múltiple sobre la variable risc, la distribució dels casos ha estat: 9,5% risc baix, 24,9% risc mig, 42,7% risc alt i 22,9% risc molt alt. La supervivència als 5 anys ha arribat al 89%, sent a la finalització de l'estudi del 100% per a pacients amb risc baix, del 91% per a risc mig, del 88% per a risc alt i del 64% per a risc molt alt. Risc alt i molt alt han mostrat un augment de la taxa risc de defunció en relació a risc mig, i en el cas de risc molt alt aquest increment ha passat del 9,85 abans de la imputació múltiple fins a 14,08 després de la imputació múltiple. En histologies diferents d'adenocarcinoma s'ha observat una taxa de risc de defunció superior a la histologia de referència adenocarcinoma. Les categories tractament sistèmic, observació/desconegut i mixt han mostrat, en relació a la categoria tractament local, un increment en la taxa de risc de defunció tant abans com després de la imputació múltiple. L'augment més elevat s'ha observat en la categoria tractament sistèmic. En l'anàlisi de la relació entre variables, el tractament s'ha associat amb edat i esperança de vida, però no amb risc.

Conclusions

La supervivència de càncer de pròstata disminueix a mesura que augmenta el risc, principalment en pacients amb risc molt alt. A més de risc, histologia i tractament també influeixen en la supervivència. L'edat ha presentat una relació molt rellevant amb el tractament i probablement ha estat la variable que més s'ha tingut en compte en el moment de seleccionar el tractament. Per aquest motiu no s'haurien seguit les guies de pràctica clínica.

SUMMARY

Introduction

Prostate cancer survival is globally high, greater than 80%, but there are few studies of survival by stage, as well as factors influencing survival.

Objectives

To calculate prostate cancer survival by stage and risk in patients diagnosed with prostate cancer and to identify the factors that influence and predict the survival and risk of death of each patient. As secondary objectives, to describe the type of treatment of patients with prostate cancer according to risk, comorbidity and life expectancy, and to explore the follow-up of clinical practice guidelines.

Material and methods

Observational study of patients diagnosed with prostate cancer with a descriptive component of the characteristics of this type of cancer, of the comorbidities and of the treatments applied, and another analytical one for the associated factors that are going to predict survival. Patients were identified in the Mallorca Cancer Registry between January 1st 2006 and December 31th 2011 and whose follow-up has been carried out until December 31th 2014. Inclusion criteria was patients diagnosed with invasive Prostate Cancer (Code C61.9 of the ICD-10 3rd edition). Cases diagnosed only from the death certificate have been excluded. Age, date of diagnosis, date of death, histology, TNM, stage, PSA, Gleason score, treatment (recoded as: local, systemic, mixed, and observation/unknown) and comorbidity were collected using the Charlson score. The risk has been classified into 4 categories: low, medium, high and very high. A univariate descriptive analysis and a study of the relationship between the variables were performed using bivariate contingency tables. Multiple imputation has been used to overcome the loss of information caused by the missing data. In our case, risk was chosen instead of stage due to the lower amount of missing data. Survival analysis was carried out in three stages: 1) actuarial and Kaplan-Meyer methods to estimate survival function, 2) Log-Rank and Wilcoxon tests for hypothesis testing, 3) Cox regression model to determine factors associated with survival.

Results

We identified 2921 patients. Survival analysis was carried out with 2917 cases because the vital state was unknown in 4 of them. The stage has been unknown in 53.4% of cases, while the risk only in 24.5%. After multiple imputation on the risk variable, the distribution of cases was: 9.5% low risk, 24.9% medium risk, 42.7% high risk and 22.9% very high risk. Survival at 5 years has reached 89%, being at the end of the study 100% for patients with low risk, 91% for medium risk, 88% for high risk and 64% for very high risk. High and very high risks have shown an increase in the risk of dying rate compared to medium risk, and in the case of very high risk this increase has gone from 9.85 before multiple imputation to 14.08 after multiple imputation. For different adenocarcinoma histologies we observed a higher risk of dying than the reference adenocarcinoma histology. Systemic treatment, observation/unknown and mixed categories have shown, with respect to the local treatment category, an increase in the risk of dying rate both before and after multiple imputation. The highest increase has been observed in the systemic treatment category. In the analysis of the relationship between variables, treatment has been associated with age and life expectancy, but not with risk.

Conclusions

Prostate cancer survival decreases as risk increases, especially in very high-risk patients. In addition to risk, histology and treatment also influence survival. Age has shown a very relevant relationship with treatment and has probably been the variable that has been most taken into account when selecting treatment. For this reason, the clinical practice guidelines would not have been followed.

ÍNDICE

Prólogo.....	25
1. Introducción.....	29
1.1 Anatomía de la próstata.....	29
1.2 Características del cáncer de próstata.....	30
1.3 Epidemiología: incidencia y mortalidad.....	31
1.3.1 A nivel mundial.....	31
1.3.2 A nivel europeo.....	33
1.3.3 A nivel de España.....	35
1.4 Factores de riesgo.....	38
1.4.1 Edad.....	38
1.4.2 Obesidad.....	38
1.4.3 Factores genéticos.....	38
1.4.4 Factores dietéticos.....	39
1.4.5 Factores hormonales.....	40
1.4.6 Otros.....	40
1.5 Diagnóstico.....	40
1.5.1 Tacto rectal.....	40
1.5.2 Marcadores tumorales.....	41
1.5.2.1 Antígeno prostático específico.....	41
1.5.2.2 Pca-3.....	42
1.5.3 Biopsia.....	43
1.5.4 Técnicas de imagen.....	43
1.6 Clasificación.....	44
1.6.1 Clasificación TNM.....	44
1.6.2 Fase clínica o patológica.....	46
1.6.3 Estadio.....	47
1.6.4 Grado histopatológico.....	47
1.6.5 Riesgo.....	48
1.7 Tratamiento.....	49
1.7.1 Tratamiento diferido.....	50
1.7.2 Prostatectomía.....	51
1.7.3 Radioterapia.....	51
1.7.4 Terapia hormonal.....	52
1.7.5 Quimioterapia.....	52
1.7.6 Otras.....	52

1.8 Supervivencia.....	52
1.9 Factores pronóstico.....	55
2. Hipótesis.....	61
3. Objetivos.....	65
4. Material y métodos.....	69
4.1 Diseño.....	69
4.2 Sujetos de estudio.....	69
4.3 Recogida de información.....	69
4.4 Variables.....	70
4.5 Análisis estadístico.....	75
4.5.1 Estadística descriptiva univariada y estudio de la relación entre las variables.....	75
4.5.2 Procedimiento de imputación: imputación múltiple.....	75
4.5.2.1 Fase 1: generación de las bases de datos imputadas	78
4.5.2.2 Fase 2: análisis de las bases de datos imputadas.....	80
4.5.2.3 Fase 3: combinación de las estimaciones de las bases de datos imputadas.....	80
4.5.3 Análisis de supervivencia.....	81
4.5.3.1 Descripción: métodos de Kaplan-Meier y actuarial.....	83
4.5.3.2 Comparación: prueba log-rank y estadístico de Wilcoxon.....	84
4.5.3.3 Explicación: modelo de regresión de Cox.....	84
4.5.4 Cálculo de la supervivencia relativa.....	87
4.5.5 Paquetes estadísticos.....	88
5. Resultados.....	91
5.1 Estadística descriptiva univariada y estudio de la relación entre las variables.....	91
5.1.1 Características de los pacientes.....	91
5.1.2 Características del tumor y diagnóstico.....	93

5.1.3 Tratamiento.....	96
5.1.4 Relación entre variables.....	97
5.2 Procedimiento de imputación: imputación múltiple.....	102
5.3 Supervivencia	102
5.3.1 Supervivencia global.....	102
5.3.2 Supervivencia por variable.....	104
5.3.2.1 Supervivencia por edad.....	105
5.3.2.2 Supervivencia por esperanza de vida.....	106
5.3.2.3 Supervivencia por histología.....	107
5.3.2.4 Supervivencia por PSA.....	107
5.3.2.5 Supervivencia por índice de Gleason.....	108
5.3.2.6 Supervivencia por estadio.....	109
5.3.2.7 Supervivencia por riesgo.....	110
5.3.2.8 Supervivencia por índice de Charlson.....	110
5.3.2.9 Supervivencia por tratamiento.....	111
5.3.3 Factores pronósticos	112
6. Discusión.....	117
7. Conclusiones.....	127
8. Bibliografía.....	131

PRÓLOGO

PRÓLOGO

El cáncer de próstata es, en los hombres, el segundo cáncer más frecuente en el mundo y el primero en la Unión Europea. Sin embargo, las cifras de mortalidad han experimentado a lo largo de los años una disminución, en general, en muchos de los países más avanzados.

Cuando se habla de supervivencia en cáncer, los principales estudios son el EURO CARE en Europa y el CONCORD a escala mundial. Para estos estudios las fuentes han sido los registros poblacionales de cáncer y una de las conclusiones de ambos ha sido que la información disponible acerca del estadio es todavía insuficiente para poder explicar diferencias de supervivencia. El estadio que hasta hace poco era el principal factor pronóstico en la mayoría de los cánceres, se ha ido sustituyendo por el uso de grupos pronósticos o de riesgo que además del estadio, tienen en cuenta la gradación histológica o índice de Gleason y el valor del antígeno prostático específico.

En este sentido son pocos los estudios de supervivencia de alta resolución que permitan identificar cuáles son los factores que intervienen de manera decisiva en la supervivencia. Edad, comorbilidad e índice de Gleason son factores que, analizados por separado, o bien conjuntamente, se han relacionado también con la mortalidad.

Por otra parte, la presencia de datos perdidos constituye una problemática común en el ámbito de las Ciencias de la Salud, pudiendo provocar importantes sesgos en los resultados y conclusiones de sus investigaciones. Por este motivo, se han desarrollado diversas técnicas, de las cuales, la Imputación Múltiple es el procedimiento que, en la actualidad, reúne a priori las mejores cualidades estadísticas para el manejo de datos perdidos y cuyo propósito es proporcionar estimaciones insesgadas y errores estándar eficientes derivados del análisis de datos. Este procedimiento ha sido validado por diferentes estudios de simulación mediante la pérdida inducida de forma artificial sobre datos observados.

La presente tesis forma parte del trabajo que se viene realizando en el Registro de Cáncer de Mallorca y que ha dado lugar a diversas publicaciones sobre la supervivencia por estadio desde la perspectiva de la Salud Pública. Para ello se ha hecho uso de la información disponible en el mencionado registro y se ha cruzado con la información disponible en las historias clínicas de Atención Primaria y Especializada. El resultado ha servido para completar los datos del registro y disponer

de una visión conjunta de los factores que tienen más influencia en la supervivencia de cáncer de próstata teniendo en cuenta características del paciente, características del tumor y tratamiento.

La pretensión de esta tesis es contribuir a la monitorización de la situación del cáncer de próstata desde el punto de vista de la Salud Pública identificando determinantes que pueden influir en el riesgo de fallecer, aportando información para futuras estrategias de prevención y control del cáncer, y poniendo a disposición de los pacientes y profesionales más información sobre este tipo de patología.

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

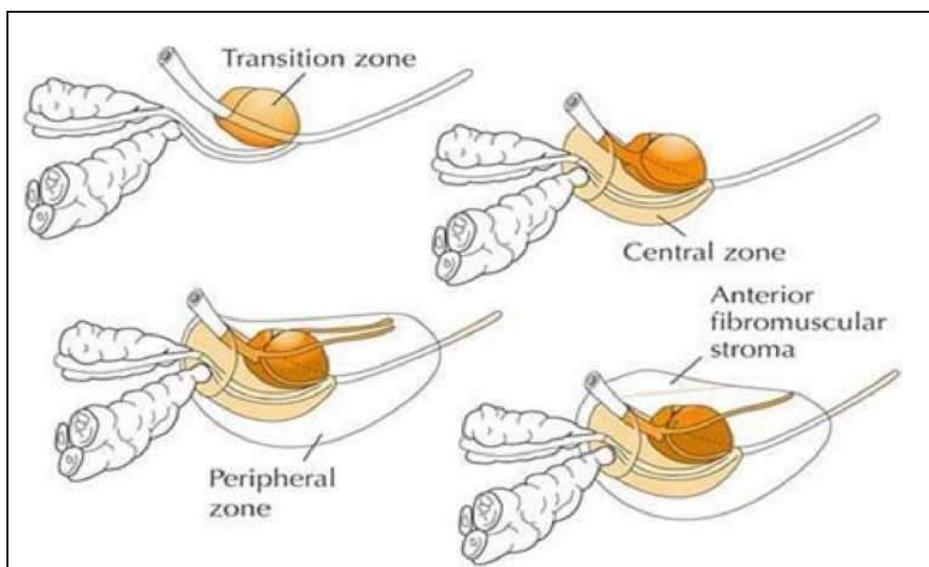
1.1 Anatomía de la próstata

La próstata es un órgano glandular del aparato reproductor masculino, el cual está formado por pene, próstata y testículos. Tiene un tamaño aproximadamente igual a una nuez y se halla situada por debajo de la vejiga urinaria, detrás de la sínfisis del pubis, delante del recto, y envolviendo la uretra masculina. Sus medidas aproximadas son 3 cm x 4 cm x 2,5 cm y alcanza un peso de 20-25 gramos (Netter, 2019).

Aproximadamente está formada por un 70% de elementos glandulares y un 30% de estroma fibromuscular constituido por tejido conjuntivo y fibras musculares lisas.

Tal y como se puede observar en la Figura 1, la próstata consta de diversas zonas. Una zona de transición que contiene el 5% del tejido glandular. Una zona central que se localiza en la base de la próstata y que contiene el 25% del tejido glandular. Una zona periférica que representa el 70% del tejido glandular y que ocupa las partes posterior, laterales y apical. Y finalmente el tejido fibromuscular anterior ubicado por delante de la uretra y sin tejido glandular apenas.

Figura 1. Anatomía de la próstata: modelo Mc Neal



Fuente: Gray's Anatomy: The Anatomical Basis of Clinical Practice

Por lo que se refiere a la irrigación, la arteria principal es la arteria vesical inferior, recibiendo también ramificaciones de la arteria rectal media y de la arteria pudenda interna. El drenaje venoso se realiza a través del plexo de Santorini y de las venas vesicales.

El drenaje linfático de la próstata se realiza a través de vasos linfáticos que drenan en la superficie exterior de la próstata formando la red periprostática, que drena tanto en los ganglios de la cadena ilíaca externa, como en ganglios sacros y ganglios hipogástricos.

1.2 Características del cáncer de próstata

El cáncer de próstata se desarrolla en la zona periférica en un 70% de los casos, en la zona transicional en un 20% y en la zona central en el 10%. En la zona transicional es además la zona donde se desarrolla la hipertrofia benigna de próstata (Swallow, Chowdhury y Kirby, 2011).

La gran mayoría de los cánceres de próstata, concretamente el 95%, son adenocarcinomas. Entre los adenocarcinomas, el patrón más reconocible es el acinar, si bien existen otros descritos como ductal, atrófico, pseudohiperplásico, coloide, oncocítico y sarcomatoide con características diferentes (Martínez, Durán, Sánchez y Molina, 2013).

El grado de diferenciación varía desde lesiones bien definidas, similares a glándulas benignas, hasta pobremente definidas de difícil caracterización. Desde el punto de vista histológico, el adenocarcinoma de próstata está compuesto por glándulas de tamaño intermedio o pequeño con tendencia a la agrupación irregular, creciendo entre glándulas grandes benignas. A medida que se pierde la diferenciación, el tamaño de las glándulas se reduce, pudiendo fusionarse entre sí y adoptando forma de cordón (Martínez et al., 2013).

El crecimiento de un tumor hacia áreas extraprostáticas se produce mediante la invasión de estructuras perineurales locales o atravesando el tejido fibroso periprostático que algunos autores han definido como cápsula prostática. Sin embargo, no hay un consenso acerca de la existencia de una verdadera cápsula. La invasión de áreas linfáticas origina la extensión del tumor en los ganglios linfáticos regionales, región obturatriz e hipogástrica como primeras localizaciones, y al alcanzar la vasculatura locoregional se produce una migración de células tumorales a distancia, implantándose sobre todo en la zona ósea, fundamentalmente esqueleto axial y pelvis (Crawford, 2009). Otras localizaciones secundarias son pulmón, ganglios e hígado.

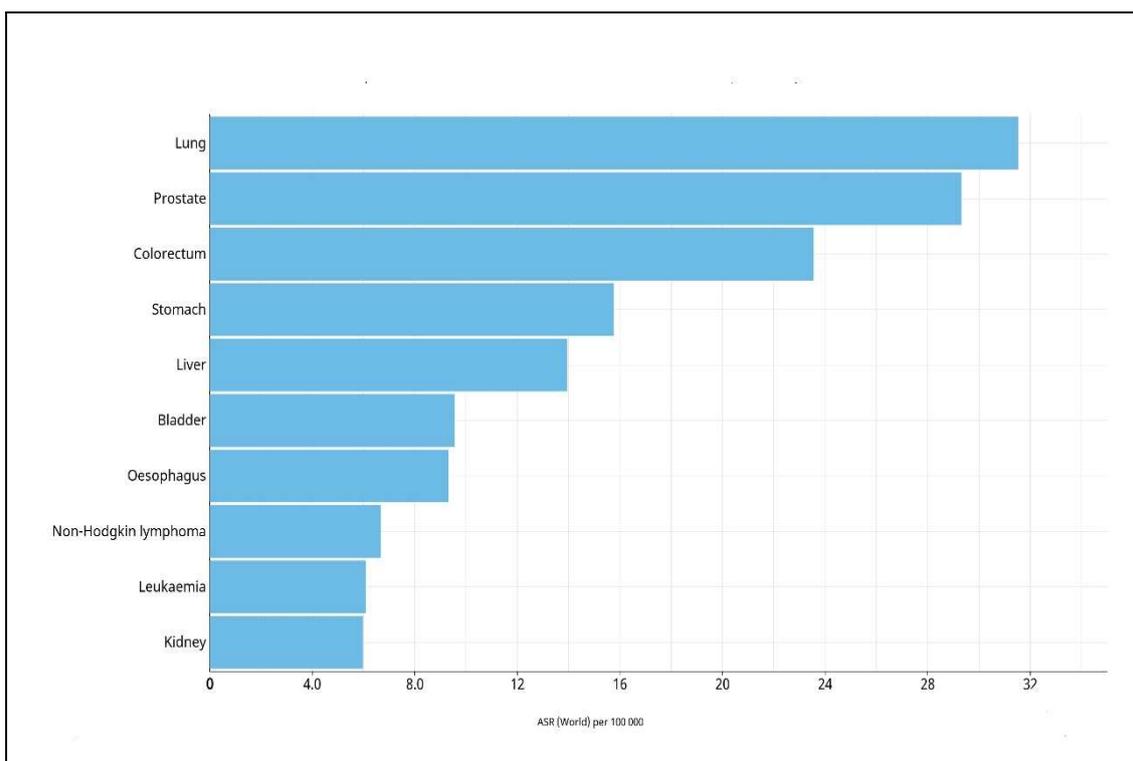
1.3 Epidemiología: incidencia y mortalidad

1.3.1 A nivel mundial

Los datos de todos los países del mundo se obtienen de diferentes fuentes como la International Agency for Research on Cancer (IARC) a través del programa GLOBOCAN y del Cancer Incidence in Five Continents (CI5) cuya información es suministrada por los diferentes registros de cáncer nacionales o regionales de los diferentes países.

A nivel mundial se estimó para el año 2018 que la incidencia de nuevos casos de cáncer de próstata ha alcanzado la cifra de 1.276.106 con una tasa del 29,3 por 100.000 habitantes, lo que supone en el caso de los hombres, que el cáncer de próstata únicamente fue superado por el cáncer de pulmón (Figura 2).

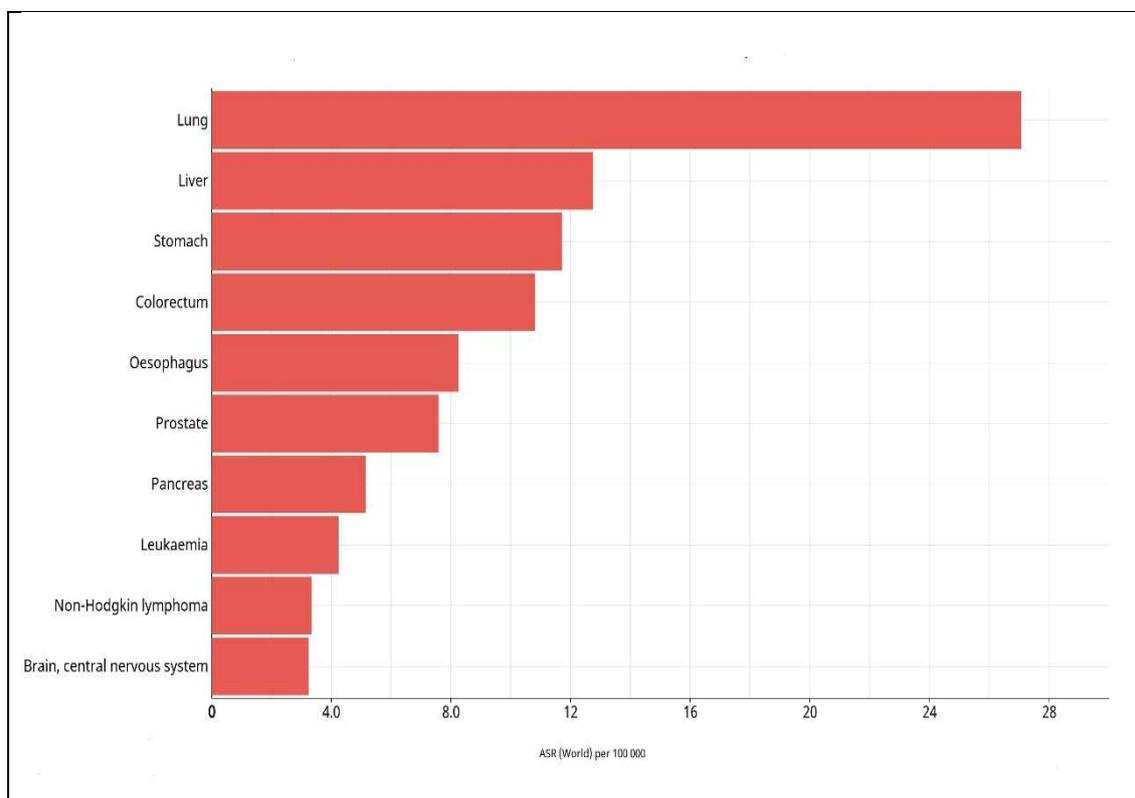
Figura 2: Incidencia del cáncer de próstata en el mundo por tasa ajustada a población mundial



Fuente: Globocan 2018 (<http://gco.iarc.fr>)

En cuanto a la mortalidad se estimó para el año 2018 que el cáncer de próstata ha alcanzado la cifra de 358.989 fallecimientos ocupando la quinta posición. La tasa de fallecimientos por 100.000 habitantes para el año 2018 fue estimado en 7,6, pasando a ocupar el sexto lugar de los totales. (Figura 3).

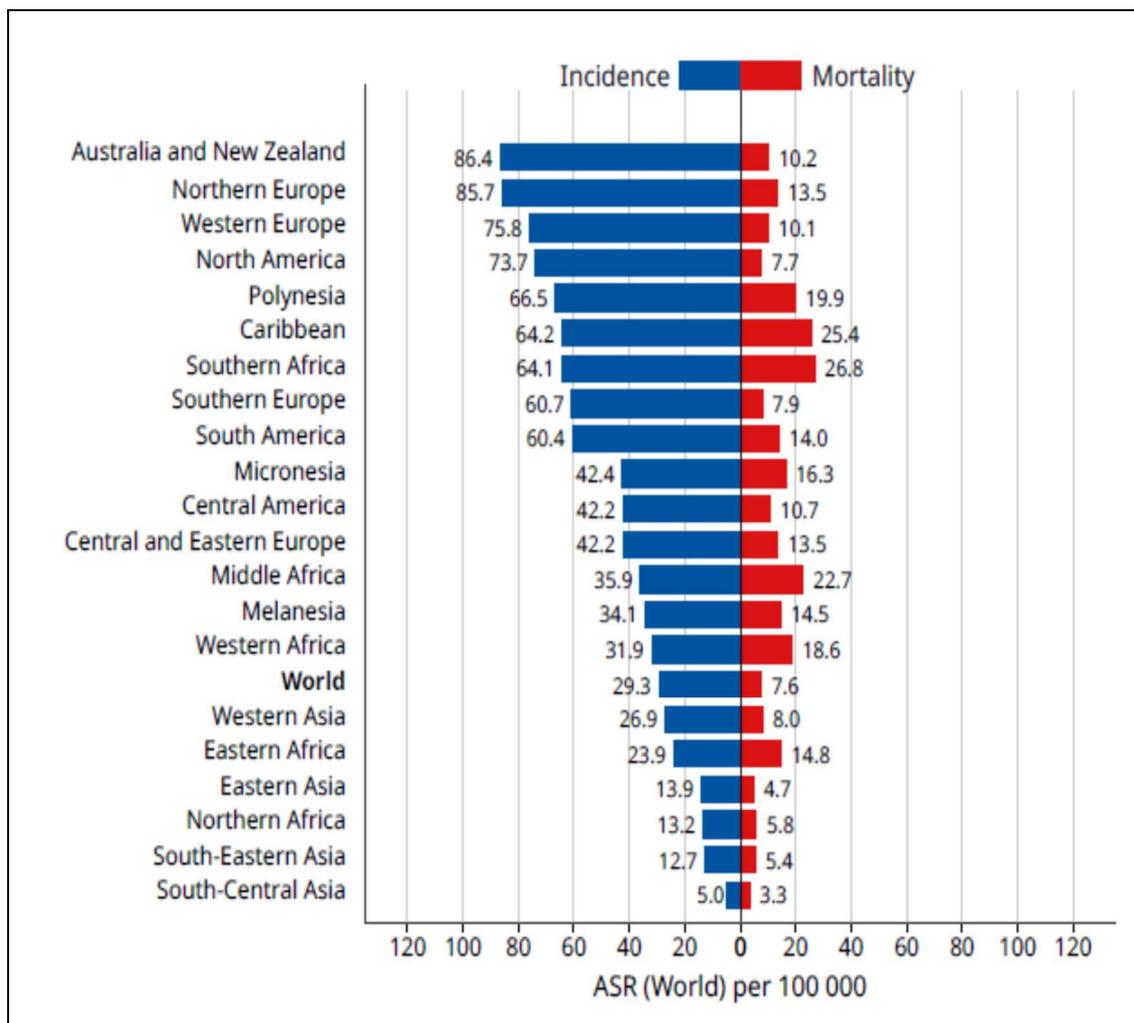
Figura 3: Mortalidad del cáncer de próstata en el mundo por tasa ajustada a población mundial



Fuente: Globocan 2018 (<http://gco.iarc.fr>)

Por regiones, los datos de incidencia y mortalidad muestran también las diferencias existentes entre las distintas partes del mundo (Figura 4). En los países más desarrollados la tasa de incidencia es más elevada debido al extendido uso de la determinación de los valores del antígeno prostático específico (PSA) y la subsiguiente realización de biopsia (Ferlay et al., 2014).

Figura 4: Comparativa incidencia-mortalidad de cáncer de próstata por países por tasa ajustada a población mundial

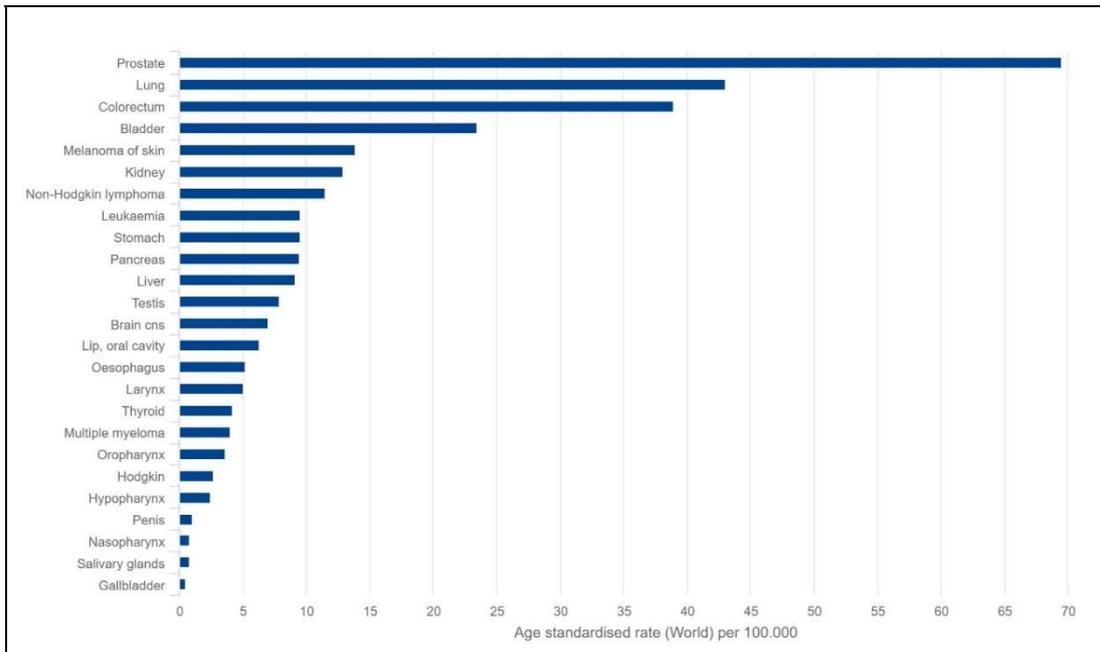


Fuente: Globocan 2018 (<http://gco.iarc.fr>)

1.3.2 A nivel europeo

En la Unión Europea, además de la IARC a través del programa GLOBOCAN y CI5, aportan información sobre el cáncer el Observatorio Europeo del Cáncer (ECO) y el European Cancer Information System (ECIS). En el año 2020 el número de casos alcanzó la cifra de 335.514 pasando a ocupar el primer lugar en casos nuevos de cáncer en la población masculina. La tasa de casos nuevos de cáncer de próstata por 100.000 habitantes alcanzó la cifra de 69,5 seguida por el cáncer de pulmón con una tasa de 43,0 (Figura 5).

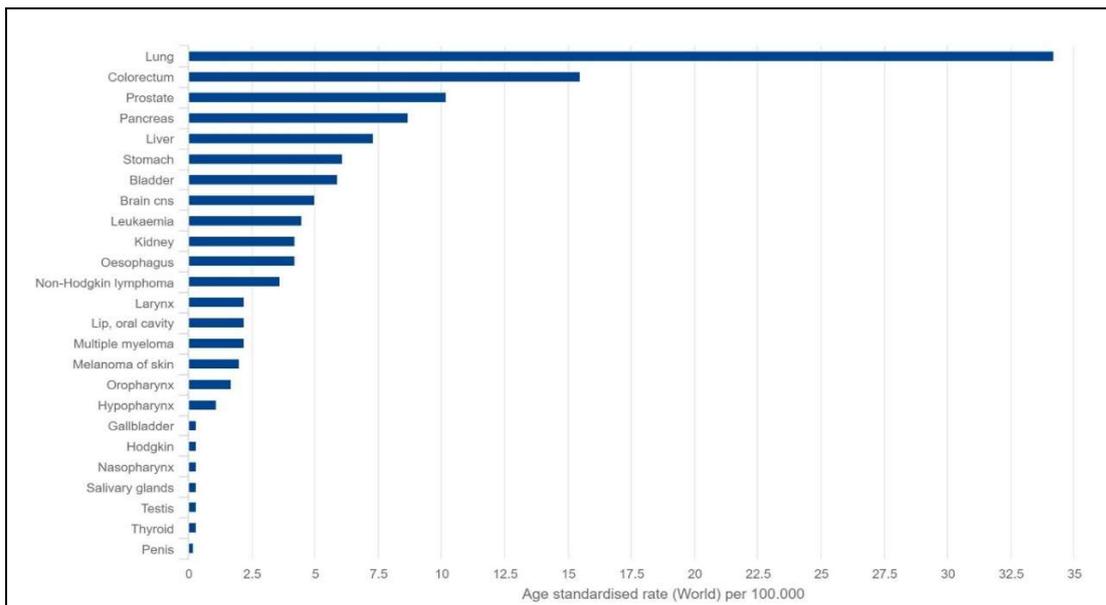
Figura 5: Incidencia del cáncer de próstata en Europa por tasa ajustada a población mundial



Fuente: ECIS (<https://ecis.jrc.ec.europa.eu/>)

Por lo que se refiere a la mortalidad, para el año 2020, se estimaron 69.945 fallecimientos, lo que sitúa a este cáncer en tercera posición en cuanto a número de fallecimientos. La tasa de mortalidad ajustada a población se estimó en 10,2 casos por 100.000 habitantes (Figura 6).

Figura 6: Mortalidad del cáncer de próstata en Europa por tasa ajustada a población mundial



Fuente: ECIS (<https://ecis.jrc.ec.europa.eu/>)

1.3.3 A nivel de España

En España es la Red Española de registros de cáncer (REDECAN) la institución encargada de proporcionar estimaciones de incidencia de cáncer a nivel nacional. Este organismo está constituido por los registros que se muestran en la Figura 7. En su conjunto, abarcan una población aproximada de 10 millones, lo que representa el 27% de la población española. Esta situación es similar a la de países del Sur de Europa, próximos en geografía y cultura, tales como Francia e Italia, cuyos registros, en ambos países, cubren aproximadamente un 20% de la población total, estando generalmente ubicados en áreas de población cercanas al millón de habitantes (Galceran et al., 2017).

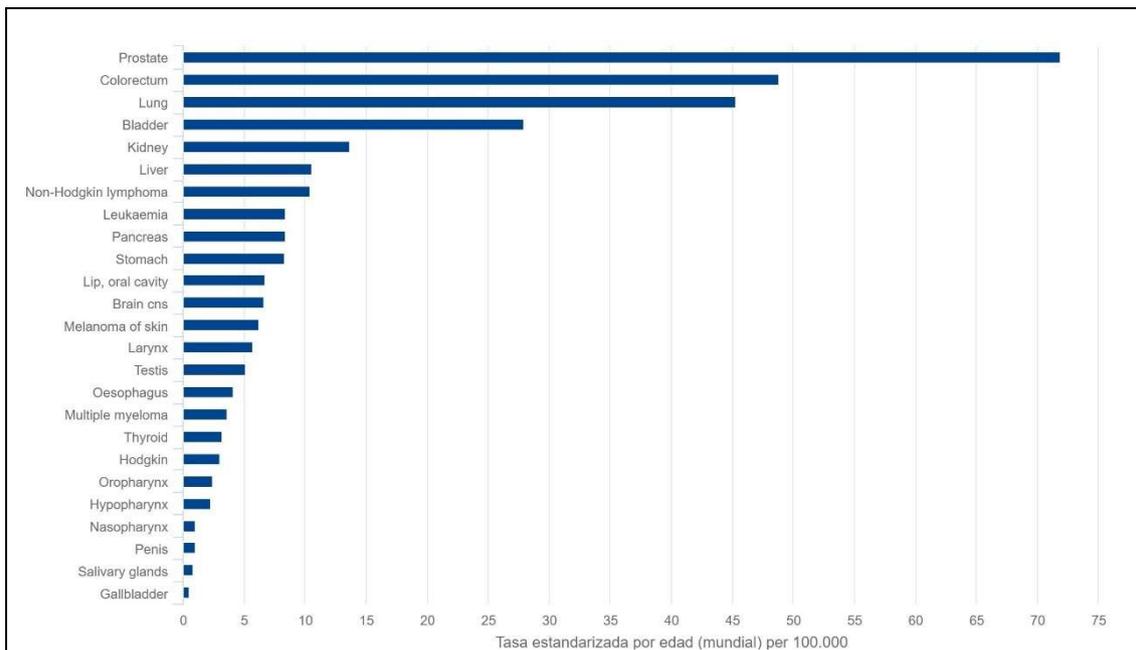
Figura 7: registros de cáncer en España



Fuente: Red Española de registros de cáncer

En cuanto a la incidencia de cáncer de próstata en España, en el año 2020 se alcanzó la cifra de 34.613 nuevos casos que como en el caso de Europa la sitúan en el primer lugar de casos nuevos en hombres. A continuación, se situó el cáncer colorectal y el de pulmón. La tasa ajustada por 100.000 habitantes ha alcanzado la cifra de 71,9 (Figura 8).

Figura 8: Incidencia del cáncer de próstata en España por tasa ajustada a población mundial

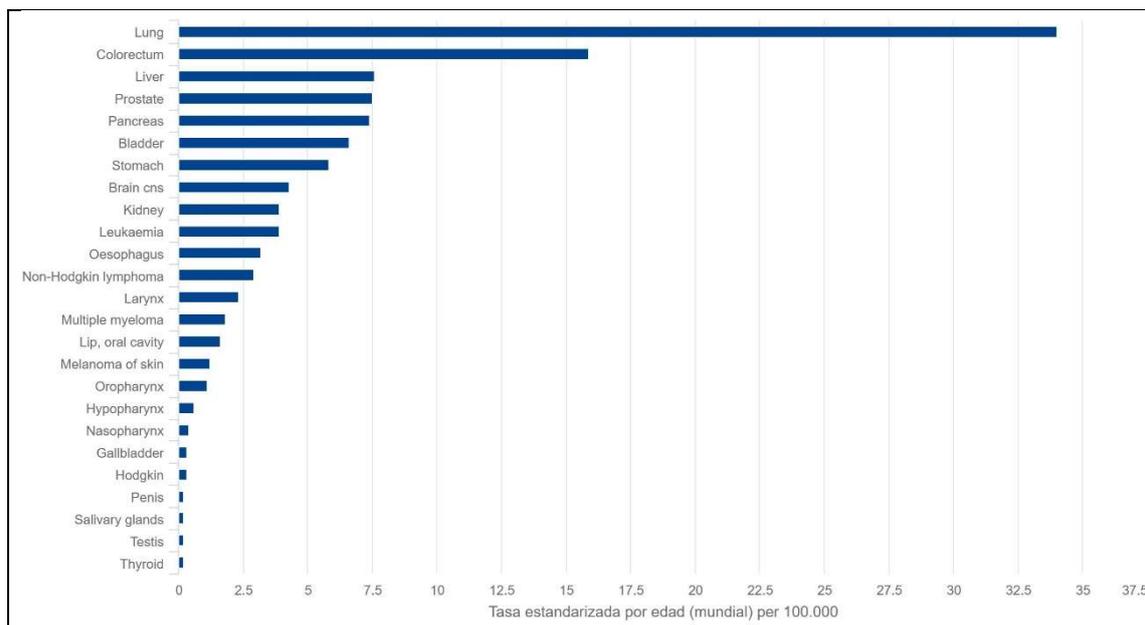


Fuente: ECIS (<https://ecis.jrc.ec.europa.eu/>)

El principal motivo de este importante incremento de la incidencia, al igual que en el resto de países desarrollados, se encuentra a la introducción y a la amplia implantación de uso de la determinación del PSA lo que ha llegado incluso a ocasionar un efecto no deseado como ha sido el sobrediagnóstico (Larrañaga et al., 2010). La facilidad de la determinación del PSA a partir de una muestra sanguínea ha contribuido a la amplia utilización de este test en las consultas de atención primaria y atención especializada (Marzo-Castillejo y Vela-Vallespín, 2018).

Por lo que se refiere a mortalidad por cáncer de próstata, en 2020, se alcanzó la cifra de 5.798 muertes, ocupando el tercer lugar de mortalidad por cáncer en hombres después de pulmón y colorectal. Representando el 7,5 por 100.000 de la mortalidad por cáncer en los hombres (Figura 9).

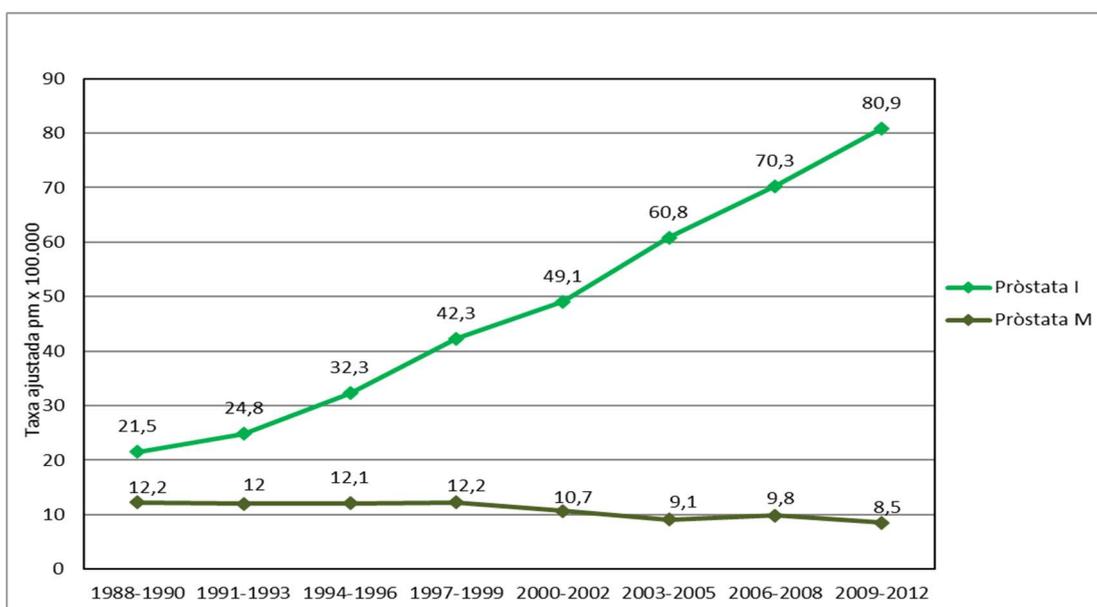
Figura 9: Mortalidad del cáncer de próstata en España por tasa ajustada a población mundial



Fuente: ECIS (<https://ecis.jrc.ec.europa.eu/>)

En cuanto a la evolución en los últimos años, se observó un incremento en cuanto a la incidencia y una disminución en cuanto a la mortalidad. En el siguiente gráfico con tasas ajustadas por 100.000 habitantes a la población mundial (Figura 10) y según datos del Registro de Mallorca, se observan mismas las tendencias que las observadas en el resto de los registros del Estado Español.

Figura 10: Tendencias de incidencia y mortalidad en Mallorca



Fuente: Registro de Cáncer de Mallorca

1.4 Factores de riesgo

Existen diversos factores que aumentan el riesgo del cáncer de próstata entre los que no figura la hipertrofia benigna de próstata puesto que no constituye un factor de riesgo ni predispone al cáncer de próstata. En general los factores de riesgo se hallan descritos en el *World Cancer Report: Cancer Research for Cancer Prevention* (Rebbeck, Key y Martin, 2020) siendo los más importantes: la edad, la obesidad, los factores genéticos y posiblemente los factores dietéticos y el tabaquismo.

1.4.1 Edad

El cáncer de próstata es conocido como una enfermedad de gente mayor, en este sentido el diagnóstico de cáncer de próstata por debajo de 50 años es poco frecuente. Sin embargo, por encima de esta edad, la incidencia aumenta exponencialmente y mucho más rápido que otros tumores (DeLongchamps, Singh y Haas, 2006).

Ello sugiere que este cáncer suele ser una enfermedad de desarrollo lento con una fase preclínica prolongada. El desarrollo de los síntomas y el diagnóstico clínico se producen principalmente en los hombres mayores, si es que lo hacen, y muchos hombres con cáncer de próstata mueren por otras causas, mucho antes de que cualquier síntoma se manifieste clínicamente. En una reciente revisión sistemática acerca de estudios de autopsias realizadas en adultos sin antecedentes de cáncer de próstata dio como resultado que el 5% de los individuos menores de 30 años padecían cáncer de próstata, mientras que en mayores de 79 años esta cifra alcanzaba el 59% (Bell et al., 2015).

1.4.2 Obesidad

La obesidad se ha asociado al desarrollo y a la progresión del cáncer de próstata, principalmente en individuos obesos con cáncer de próstata más agresivo (Bandini, Gandaglia y Briganti, 2017). Dicha asociación se vio principalmente en individuos con Índice de Masa Corporal ≥ 30 kg/m² y que presentaron un Índice de Gleason ≥ 7 (Vidal et al., 2014).

1.4.3 Factores genéticos

Se ha estimado que alrededor de un 9% de los cánceres de próstata son cánceres de próstata hereditarios. Esto se define como tres o más parientes afectados o al menos dos parientes que han desarrollado la

enfermedad de manera temprana, es decir, antes de los 55 años (Cabanés et al., 2010).

Los pacientes con cánceres de próstata hereditarios presentan un inicio de enfermedad entre 6 y 7 años antes que los casos espontáneos (Cabanés et al., 2010).

La presencia de algunas mutaciones genéticas como BRCA1 / BRCA2 y H0XB13 aumentan el riesgo de cáncer de próstata lo que podría permitir la identificación de familias en riesgo alto (Lynch et al., 2016; Ewing et al., 2012).

1.4.4 Factores dietéticos

La alta ingesta de alcohol se ha asociado al cáncer de próstata como se ha visto en un metaanálisis donde se observó una significativa relación dosis-respuesta entre la ingesta de alcohol y el riesgo de padecer cáncer de próstata (Zhao, Stockwell, Roemer y Chikritzhs, 2016). Sin embargo, la abstinencia total del alcohol se relacionó también con un mayor riesgo de mortalidad por cáncer de próstata comparado con un consumo bajo de alcohol (Dickerman et al., 2016).

Por lo que se refiere al consumo de alimentos de origen animal, el consumo elevado de grasas animales se relacionó con el desarrollo de cáncer de próstata (Kolonel, Nomura y Cooney, 1999; Gann et al., 1994), mientras que para el consumo de carne roja o el consumo de carne procesada y cáncer de próstata no se pudo demostrar su asociación (Bylsma y Alexander, 2015).

En el caso de la vitamina D, se ha observado una asociación entre concentraciones bajas y altas de vitamina D y un aumento del riesgo de cáncer de próstata. Dicha asociación ha resultado más fuerte en la enfermedad de alto grado (Kristal et al., 2014; Nyame et al., 2016).

En cuanto a la ingesta de productos de origen vegetal, el consumo de fitoestrógenos se ha asociado significativamente con un riesgo reducido de cáncer de próstata en el metaanálisis llevado a cabo por Zhang, Wang, Chen, Yin y Song (2016). En el caso del licopeno se identificó una tendencia hacia un efecto favorable del licopeno sobre la incidencia de cáncer de próstata en otro metaanálisis (Bylsma y Alexander, 2015), sin embargo, ensayos controlados aleatorios que comparaban licopeno con placebo han arrojado resultados

contradictorios puesto que no identificaron una disminución significativa en la incidencia de cáncer de próstata (Ilic y Misso, 2012).

En otros como la suplementación de selenio y vitamina E, se vio que no afectan la incidencia de cáncer de próstata (Lippman et al., 2009).

1.4.5 Factores hormonales

Diversos estudios se llevaron a cabo para conocer la relación entre la testosterona y otras hormonas sexuales y el cáncer de próstata, sin que se haya podido establecer relación entre sus niveles séricos y el cáncer de próstata (Roddam et al., 2008).

En cuanto al factor de crecimiento similar a insulina (IGF-1) y según datos de la European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC), se observó una débil correlación entre dicho factor y el incremento del riesgo de padecer cáncer de próstata (Platz, 2000).

1.4.6 Otros

El consumo de cigarrillos de tabaco se ha asociado con un riesgo significativamente mayor de muerte por cáncer de próstata cuando se comparan individuos fumadores frente a no fumadores (Darcey y Boyle, 2018). Sin embargo no han quedado demostradas las asociaciones entre tabaco y diagnóstico de cáncer de próstata, ni entre tabaco y agresividad de cáncer de próstata (De Nunzio et al., 2018). En ambos artículos se concluyó sobre la necesidad de nuevos estudios que evalúen consumo de tabaco y cáncer de próstata.

1.5 Diagnóstico

Las principales herramientas diagnósticas para la sospecha de cáncer de próstata son el tacto rectal y la concentración sérica de PSA, si bien, el diagnóstico definitivo se obtiene a partir de muestras de biopsia de próstata o piezas quirúrgicas.

A continuación, se describen las diferentes técnicas de diagnóstico:

1.5.1 Tacto rectal

El hecho de que todavía a día de hoy sea tan útil la prueba del tacto rectal se debe a que la mayor parte de los tumores prostáticos se localizan en la zona periférica de la próstata. Tumores con diámetro

mayor a 0,2 cm de diámetro son detectables mediante tacto rectal. Esta evaluación es esencial porque permite evaluar el tamaño de la glándula y sus posibles nódulos. En el 18% de los casos se detecta un cáncer de próstata a partir de únicamente un tacto rectal sospechoso con presencia de nódulo palpable o asimetría con induración (Richie et al., 1993). Un tacto rectal anormal se ha asociado a un incremento en el riesgo por lo que es una indicación para una posterior biopsia (Okotie et al., 2007; Gosselaar, Roobol, Roemeling y Schröder, 2008).

1.5.2 Marcadores tumorales

1.5.2.1 Antígeno prostático específico

El antígeno prostático específico es una glucoproteína sintetizada en las células del epitelio glandular prostático, cuya función es la licuefacción del coágulo del semen. Se secreta al torrente sanguíneo en pequeñas concentraciones. La barrera que limita este paso tiene que ver con la propia integridad histológica de la glándula (células basales, la membrana basal, el estroma tumoral, la polaridad de la célula glandular, etc.) de forma que, cuando esta barrera se altera, como ocurre en los tumores, sus concentraciones plasmáticas aumentan considerablemente y son diagnósticas de cáncer de próstata. Sin embargo, cualquier manipulación diagnóstica o terapéutica, el tacto rectal vigoroso, la prostatitis, la eyaculación, el infarto prostático y la hiperplasia benigna de próstata elevan el PSA (Martínez et al., 2013). Por lo tanto, es una prueba sensible pero no específica de cáncer (Swallow y Kirby, 2006).

El valor del PSA plasmático aceptado para indicar una biopsia es mayor de 4 ng/ml, sin embargo, no existe un claro consenso sobre el punto de corte idóneo. El valor del PSA como variable independiente es mejor factor predictivo que los hallazgos sospechosos en el tacto rectal o ecografía transrectal (Catalona et al., 1994).

Otras determinaciones del PSA como la velocidad de PSA o la densidad de PSA pueden tener un papel pronóstico en el tratamiento del cáncer de próstata, pero limitado uso diagnóstico (Arlen et al., 2008). Dichas mediciones no proporcionan información adicional al del valor del PSA (Heidenreich, 2008; Vickers, Savage, O'Brien y Lilja, 2009).

Otros tests que posibilitan la detección de isoformas de PSA y de calicreínas tipo 2 se han venido utilizando con el objetivo de reducir el número de biopsias en hombres con prueba de PSA realizada. Ambas

pruebas han obtenido una predicción mejorada de cáncer de próstata en hombre con valores de PSA entre 2 - 10 ng/ml (Bryant et al., 2015; Loeb y Catalana, 2013; de la Calle et al., 2015).

La utilización de la determinación de PSA como herramienta de cribado es actualmente uno de los puntos más controvertidos en urología (Loeb, 2014).

Diversos estudios y revisiones sistemáticas concluyeron que la relación beneficio-riesgo de este cribado sigue sin estar claramente establecida. Los datos del European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) (Schröder et al., 2014) después de trece años de seguimiento indicaron una substancial reducción de la mortalidad debido a la utilización del test de PSA. Por el contrario, el estudio norteamericano Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) (Andriole et al., 2011) no apreció ningún beneficio en la mortalidad cuando se realizó el cribado. Posteriores estudios han continuado siendo contradictorios en cuanto a sus conclusiones. Tsodikov et al. (2017) concluyeron que tanto el estudio ERSPC como el estudio PLCO presentan evidencias de que el cribado reduce la mortalidad por cáncer de próstata, mientras que Pinsky et al. (2017) mantuvieron que el cribado oportunista no reduce la mortalidad por cáncer de próstata. En España, Luján, Páez, Llanes, Romero y Berenguer (2020), en la rama española del estudio ERSPC, no apreciaron un beneficio en cribado de cáncer de próstata en términos de supervivencia. Finalmente Ilic et al. (2018) en una revisión sistemática y meta-análisis alcanzaron las siguientes conclusiones sobre el cribado de cáncer de próstata:

- hubo una pequeña reducción de la mortalidad a los 10 años pero que no afectó a la mortalidad global
- tanto profesionales como pacientes deberían sopesar los beneficios del cribado a corto y largo plazo teniendo en cuenta las complicaciones de biopsias y tratamientos posteriores, así como, el riesgo de sobrediagnóstico y sobretratamiento.

1.5.2.2 PCA-3

El gen 3 del cáncer de próstata conocido como PCA3 es un biomarcador de ARNm no codificante específico de la próstata que es detectable en los sedimentos de la orina. Actualmente la indicación principal es determinar si se necesita repetir la biopsia después de una biopsia inicialmente negativa, pero su efectividad clínica para este propósito sigue siendo incierta (Nicholson et al., 2015).

1.5.3 Biopsia

La biopsia con aguja es el método más común para diagnosticar el cáncer de próstata. En la mayoría de los casos se realiza una biopsia transrectal guiada por ecografía. Los puntos de toma de muestra deben ser bilaterales desde el ápex hasta la base, lo más atrás posible y de forma lateral en la glándula periférica. Se deben obtener núcleos adicionales de las áreas sospechosas. Se recomiendan al menos ocho muestras de biopsia en próstatas con un tamaño de aproximadamente 30 cc (Donovan et al., 2003) mientras que para próstatas más grandes el número de muestras recomendado asciende a diez o doce (Eichler et al., 2006; Shariat y Roehrborn, 2008).

La indicación de biopsia de próstata se basa en el nivel de PSA elevado y/o tacto rectal y/o imágenes sospechosas. La edad, la posible comorbilidad y las consecuencias terapéuticas también deben considerarse y debatirse previamente antes de realizar la biopsia (Roobol et al., 2010).

La resección transuretral es una técnica quirúrgica urológica cuya finalidad es eliminar los tejidos que ocasionan obstrucción urinaria en la porción prostática de la uretra. El estudio anatomopatológico de los tejidos reseccionados se ha utilizado para el diagnóstico del cáncer de próstata, sin embargo, esta técnica fue rechazada por algunos autores como herramienta de detección (Zigeuner et al., 2003).

1.5.4 Técnicas de imagen

Hay varias técnicas para determinar la extensión de este tipo de tumores, las más utilizadas son la resonancia magnética (RM) y la ecografía transrectal con toma de biopsia, así como la tomografía axial computarizada (TAC) y la gammagrafía ósea.

La ecografía transrectal es la técnica más utilizada y es muy útil para determinar el tamaño de la próstata. Se utiliza para guiar biopsias y tiene una utilidad limitada cuando el carcinoma se halla en zonas periféricas (Mitterberger et al., 2007).

Las imágenes obtenidas por RM se utilizan para detectar una extensión extracapsular del cáncer de próstata. La resonancia magnética multiparamétrica es una forma avanzada de toma de imágenes que permite una estadificación local muy precisa, así como valorar si hay infiltración en la cápsula prostática, afectación de las vesículas

seminales y de otras estructuras adyacentes. El uso de esta técnica se está considerando en la práctica clínica habitual como una herramienta de cribado para el cáncer de próstata (García-Cruz, Ramón-Barceló, Carrión-Puig y Alcaraz, 2019).

La información obtenida mediante TAC abdominal permite detectar ganglios linfáticos excesivamente agrandados, pero tiene el inconveniente de definir de forma limitada las características intraprostáticas (Gerber, Goldberg y Chodak, 1992).

La gammagrafía ósea es la prueba de uso más amplio para identificar una metástasis ósea, que es el sitio más común de diseminación tumoral a distancia en el cáncer de próstata. Cambios degenerativos en los huesos o depósitos de origen traumático pueden dar lugar a falsos positivos. La exploración ósea debe realizarse en pacientes sintomáticos (Abuzallouf, Dayes y Lukka, 2004).

1.6 Clasificación del cáncer de próstata

Si se confirma el diagnóstico de cáncer de próstata mediante biopsia resulta necesario realizar un estudio de extensión y proceder a su clasificación.

Existen diferentes maneras de clasificar al paciente con cáncer de próstata, aunque fundamentalmente se agrupan en dos: estadio y riesgo. Para ello resulta imprescindible el conocimiento de otros componentes o subclasificaciones como son la extensión del tumor (TNM), si la fase en que se encuentra el paciente es clínica o patológica, el grado histopatológico o Gleason y el valor de PSA.

1.6.1 TNM (tumor-nodes-metastasis)

Con él se describe la extensión del tumor.

La letra T seguida de un número de 0 a 4 indica el tamaño y la ubicación del tumor, incluyendo si ha habido crecimiento en los tejidos adyacentes.

La letra N más un número de 0 a 3 indica si hay afectación de los ganglios linfáticos cercanos donde se inició el cáncer o ganglios linfáticos regionales.

La letra M indica si el cáncer se ha diseminado a otras partes del cuerpo, lo que se conoce como metástasis a distancia. Si el cáncer no se ha diseminado, se lo denomina M0. Si el cáncer se ha diseminado, se considera M1.

Para el cáncer de próstata la clasificación TNM es la siguiente:

T: Tumor primario

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 $\leq 5\%$ del total de la muestra resecada

T1b Hallazgo histológico incidental de tejido tumoral en $>5\%$ del total de la muestra resecada

T1c Tumor identificado mediante punción biopsia con aguja (por ejemplo, debido a un PSA elevado)

T2 Tumor confinado a la glándula prostática

T2a Tumor confinado a $\leq 50\%$ 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 (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)

N: Ganglios linfáticos regionales

NX Ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados

N0 Sin ganglios linfáticos regionales comprometidos

N1 Presencia de metástasis en ganglios linfáticos regionales

M: Metástasis a distancia*

M0 Ausencia de metástasis a distancia

M1 Presencia de metástasis a distancia

M1a Presencia de metástasis en ganglio(s) linfático(s) no regionales

M1b Presencia de metástasis en tejido óseo

M1c Existencia de metástasis a distancia en otro(s) sitio(s) (con o sin compromiso óseo)

* Cuando hay presencia de metástasis en más de un sitio, se usa la categoría más avanzada: la pM1c.

Un sistema más simple que la clasificación TNM es el que utiliza el National Cancer Institute (NCI) de Estados Unidos, a través del Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) Program, que clasifica el cáncer de próstata en:

- Localizado: no hay signos de que el cáncer se haya propagado fuera de la próstata.
- Regional: el cáncer se ha propagado fuera de la próstata hacia estructuras o ganglios linfáticos cercanos.
- Distante: el cáncer se ha propagado a partes del cuerpo que están distantes de la próstata, como a los pulmones, el hígado o a los huesos.

1.6.2 Fase clínica o patológica

En el cáncer de próstata, la fase en la que se encuentra el paciente se define como clínica o como patológica. La clínica se obtiene en función del estadio que se sospecha antes de extraer la próstata y teniendo en cuenta la información clínica y analítica de la que se dispone en el momento. Los valores pueden variar de cT1 a cT4. La patológica a partir de la información que proporciona el análisis de la pieza quirúrgica extraída con la prostatectomía radical, pudiendo adquirir

valores únicamente de pT2 a pT4. Tanto la fase clínica como la fase patológica se completan con la información acerca de ganglios N y de metástasis M.

1.6.3 Estadio

La combinación de los valores T, N y M permiten determinar el estadio del cáncer en que se halla cada paciente. En función de estos valores la UICC en la 7ª edición de *TNM Classification of Malignant Tumours* (Sobin, Gospodarowicz y Wittekind, 2010) definió los estadios del cáncer de próstata de la forma siguiente:

Estadio I:	T1, T2a	N0	M0
Estadio II:	T2b, T2c	N0	M0
Estadio III:	T3, T4	N0	M0
Estadio IV:	cualquier T	N1	M0
	cualquier T	cualquier N	M1

El estadio I indica que es un cáncer o tumor pequeño confinado en la glándula prostática y que no ha alcanzado tejidos adyacentes.

Los estadios II y III, en general, indican cánceres o tumores más grandes que han crecido más profundamente alcanzando tejidos y estructuras adyacentes.

El estadio IV significa la afectación de ganglios linfáticos pudiendo incluir la diseminación del cáncer a otros órganos o partes del cuerpo.

1.6.4 Grado histopatológico

El sistema de gradación propuesto por Gleason (Gleason y Mellinger, 1974) se basa en la realización de un examen anatomopatológico de tejido prostático obtenido por biopsia.

En él se evalúa la apariencia microscópica del tejido prostático y se le atribuye un valor entre 2 y 10. Este valor es el resultado a su vez de la suma de otros dos valores que van de 1 a 5. El primero de estos dos valores indica el patrón dominante de la morfología de las células que componen el tejido y el segundo el patrón no dominante de más alto grado. La suma de ambos proporciona el valor definitivo de Gleason cuya clasificación es la siguiente:

GX: no se puede evaluar el grado de diferenciación

G1: bien diferenciado (anaplasia débil). Gleason 2 – 4

G2: moderadamente diferenciado (anaplasia moderada). Gleason 5 – 6

G3-4: pobremente diferenciado/indiferenciado (marcada anaplasia). Gleason 7 - 10

En el año 2014 la Sociedad Internacional de Patología Urológica (ISUP) consensuó lo que actualmente es la última gradación de Gleason (Epstein et al., 2015; Epstein et al., 2016) y que es la adoptada por la UICC en la 8ª edición de *TNM Classification of Malignant Tumours* (Brierley, Gospodarowicz y Wittekind, 2017). Esta última clasificación ha quedado de la siguiente manera (Tabla 1) entendiendo grado X como no evaluado:

Tabla 1: Gradación del índice de Gleason según ISUP

Grado	Valor Gleason	Patrón Gleason
1	≤6	≤ 3 + 3
2	7	3 + 4
3	7	4 + 3
4	8	4 + 4, 5 + 3, 3 + 5
5	9 - 10	5 + 4, 4 + 5, 5 + 5

1.6.5 Riesgo

El manejo de los pacientes diagnosticados de cáncer de próstata varía en función de su riesgo de progresión. Para ello la UICC propuso para el cáncer de próstata, además de la tradicional clasificación puramente anatómica por estadio, una nueva clasificación por grupos pronósticos en la que se añaden la gradación histológica o índice de Gleason y el valor del PSA.

El uso de grupos pronóstico de riesgo de cáncer juega un papel destacado en la toma de decisiones de tratamiento terapéutico, diseño de ensayos clínicos e informes de resultados. A los tradicionales sistemas de estratificación del riesgo en tres niveles (Rodrigues et al., 2012), bajo, medio y alto, que tenían en cuenta la extensión del tumor (T), el PSA y el índice de Gleason, se han sumado nuevos modelos que incluyen 4 (Mottet et al., 2017), 5 (Patel y Gnanapragasam, 2016) y

hasta 7 niveles (Klein, 2018). En el de cuatro niveles se añade el nivel localmente avanzado o muy alto en el que se tienen en cuenta extensiones T3 o superiores y presencia de nódulos afectados. En el de cinco niveles se añade un nivel de riesgo muy bajo teniendo en cuenta el número de cilindros de la biopsia y el nivel intermedio se divide en un intermedio bajo y un intermedio alto en función del PSA y el índice de Gleason, mientras que en el de siete niveles se añaden los niveles de riesgo muy bajo como en el caso anterior y otros tres niveles, a saber, uno muy alto cuando la extensión alcanza la vesícula seminal (T3b) u órganos adyacentes (T4), otro nivel de nódulos linfáticos implicados y finalmente un nivel de diseminado.

El modelo aceptado por la European Association of Urology (EAU) (Mottet et al., 2017) se describe en la tabla siguiente (Tabla 2):

Tabla 2: Grupos de riesgo según EAU

Definición			
Riesgo bajo	Riesgo intermedio	Riesgo alto	
PSA < 10 ng/mL	PSA 10-20 ng/mL	PSA > 20 ng/mL	cualquier PSA
y GS < 7	o GS 7	o GS > 7	cualquier GS
y cT1-2a	o cT2b	o cT2c	cT3-4 o cN+
Localizado			Localmente avanzado

1.7 Tratamiento

El tratamiento del cáncer de próstata, incluyendo la enfermedad clínicamente localizada, es complejo debido a las diversas opciones terapéuticas disponibles y a sus efectos secundarios relacionados que pueden ser significativamente diferentes.

Para las decisiones relativas al tratamiento se tiene en cuenta principalmente estadio clínico y riesgo, así como edad del paciente, esperanza de vida y comorbilidad asociada. Ésta última juega un papel importante puesto que una comorbilidad cada vez mayor aumenta considerablemente el riesgo de fallecer por causas no relacionadas con el cáncer de próstata. Todos estos aspectos son importantes a la hora de asesorar a los pacientes respecto a la decisión final del tratamiento.

El elevado número de factores que pueden intervenir a la hora de escoger un tratamiento sea posiblemente uno de los motivos del bajo

seguimiento de las guías de práctica clínica con el que se concluyó en algún estudio principalmente cuando el riesgo es alto (Barceló, Ramos, de la Iglesia y Zaforteza, 2014).

De manera general los tratamientos se adaptan de la siguiente manera:

- Pacientes de riesgo bajo: prostatectomía o radioterapia, y para determinados pacientes vigilancia activa.
- Pacientes de riesgo medio: radioterapia combinada con terapia hormonal o prostatectomía en ocasiones con terapia hormonal previa, aunque este último aspecto no ha demostrado un aumento en la supervivencia de los pacientes. Tras la cirugía y para pacientes concretos la radioterapia adyuvante estaría indicada.
- Pacientes de riesgo alto: igual que en el caso anterior con un periodo más largo de terapia hormonal en el caso de la radioterapia.
- Pacientes con enfermedad diseminada: terapia hormonal con posible adición de quimioterapia.

De manera resumida, las diversas modalidades de tratamiento del cáncer de próstata se exponen a continuación.

1.7.1 Tratamiento diferido (actitud expectante/vigilancia activa)

La finalidad de este tratamiento es la de evitar las complicaciones derivadas del tratamiento en pacientes con tumores con probabilidad baja de progresión.

Existen dos modalidades que en ocasiones han dado lugar a confusión, la actitud expectante o tratamiento guiado por síntomas y la vigilancia activa o seguimiento activo.

La vigilancia activa tiene por objetivo lograr el momento correcto para el tratamiento curativo. Incluye la decisión activa de no tratar inmediatamente al paciente y someterle a seguimiento con vigilancia estrecha, así como de tratarle al alcanzar unos umbrales predefinidos que determinan la progresión de la enfermedad.

La actitud expectante se refiere al manejo conservador de la enfermedad, hasta el desarrollo de una progresión local o sistémica. Los pacientes son tratados de acuerdo con sus síntomas para mantener la calidad de vida.

En la Tabla 3 se detallan las características de ambas (Albertsen, 2015):

Tabla 3: Definiciones de vigilancia activa y actitud expectante

	Vigilancia activa	Actitud expectante
Intención tratamiento	Curativo	Paliativo
Seguimiento	Predefinido	Específico por paciente
Evaluación	Tacto rectal, PSA, biopsia, RMN	No predefinido
Esperanza vida	>10 años	< 10 años
Objetivo	Minimizar la toxicidad sin comprometer supervivencia	Minimizar la toxicidad
Otros	Pacientes bajo riesgo	Pacientes todos los estadios

1.7.2 Prostatectomía

El tratamiento quirúrgico del cáncer de próstata consiste en una prostatectomía radical (PR), que supone la extirpación de toda la próstata entre la uretra y la vejiga, así como la resección de ambas vesículas seminales junto con tejido adyacente suficiente para obtener un borde negativo. Puede ser de tres tipos: abierta, laparoscópica o asistida por robot. Habitualmente la prostatectomía se acompaña de una linfadenectomía pélvica bilateral. De esta disección se obtiene una información en cuanto a estadiaje y pronóstico que hoy en día no puede obtenerse por ningún otro procedimiento (Fossati et al., 2017).

1.7.3 Radioterapia

Su objetivo es dar una dosis terapéutica de radiación al tumor minimizando dicha radiación en los tejidos adyacentes. Tanto la radioterapia externa como la braquiterapia son técnicas ampliamente utilizadas.

Utiliza una fuente externa de radiación para el tratamiento de la glándula prostática y un margen del tejido glandular adyacente. Generalmente puede utilizarse de manera aislada en los pacientes de bajo riesgo y con tumores localizados.

Se basa en implantar directamente una fuente radiactiva en el tejido prostático para tratar el tumor. Esto aporta una dosis alta de radiación

en un espacio muy limitado, minimizando así la radiación en las estructuras normales. La utilización de braquiterapia aislada es una opción válida en pacientes con riesgo bajo o intermedio.

1.7.4 Terapia hormonal

La terapia hormonal tiene por objetivo la deprivación androgénica pudiéndose lograr ya sea suprimiendo la secreción de andrógenos testiculares o inhibiendo la acción de andrógenos circulantes a nivel de su receptor. Ambos métodos se pueden combinar para lograr lo que se conoce como bloqueo androgénico completo.

1.7.5 Quimioterapia

La quimioterapia se usa algunas veces cuando el cáncer de próstata se ha propagado fuera de la glándula prostática y la terapia hormonal ya no es eficaz. La combinación de quimioterapia con terapia hormonal prolongada como tratamiento de primera línea del cáncer de próstata metastásico ha demostrado una mejora en los resultados más que la terapia hormonal sola.

1.7.6 Otras

- Crioterapia: La crioterapia utiliza técnicas de congelación para inducir la muerte celular por deshidratación que produce desnaturalización de las proteínas, ruptura directa de las membranas celulares por cristales de hielo y estasis vascular y microtrombos, lo que produce un estancamiento de la microcirculación con apoptosis isquémica consecutiva (Fahmy y Bissada, 2003).
- Ultrasonidos de alta intensidad: El ultrasonido de alta intensidad consiste en aplicar ondas de ultrasonidos emitidas desde un transductor, que causan daño tisular por efectos mecánicos y térmicos, así como por cavitación. El objetivo de esta técnica es calentar los tejidos malignos a más de 65°C para que se destruyan por necrosis coagulativa (Madersbacher y Marberger, 2003).

1.8 Supervivencia

Los principales estudios acerca de la supervivencia son el CONCORD a escala mundial y el EURO CARE en Europa. Para ambos estudios las

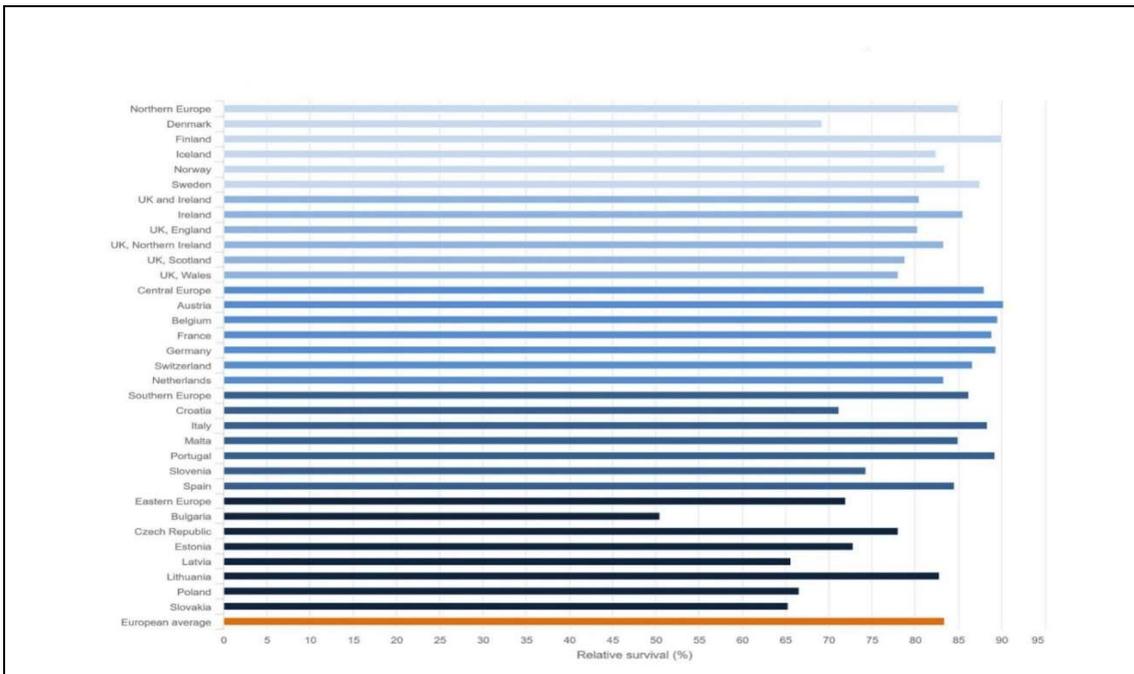
fuentes de información han sido los registros poblacionales de cáncer y los dos concluyen que la información disponible acerca del estadio es todavía insuficiente para poder explicar diferencias de supervivencia.

CONCORD (Coleman et al., 2008) es el programa global para la vigilancia mundial de la supervivencia de cáncer dirigido por la Escuela de Higiene y Medicina Tropical de Londres. En el año 2018 se publicó el CONCORD-3 (Allemani et al., 2018) y en él participaron 412 registros de cáncer de 85 países. Se examinaron 18 tipos diferentes de cáncer diagnosticados entre 2000 y 2014, entre ellos el cáncer de próstata. Para el cáncer de próstata los resultados se obtuvieron de 290 registros de 62 países y para pacientes diagnosticados en el periodo comprendido entre 2010 y 2014, la supervivencia a los 5 años varió desde el 44,4% de la India hasta cerca del 100% de Puerto Rico. Países como Estados Unidos, Canadá, Austria, Alemania, Francia, Bélgica entre otros, presentaron una supervivencia del 90% o superior. 18 países de Sudamérica, América Central, Asia y Europa alcanzaron una supervivencia entre el 80-89%. Rusia y Polonia se aproximaron al 80%, mientras que países como China y Bulgaria estuvieron por debajo del 70%. Por lo que se refiere a España la supervivencia se situó en el 89,7% en este periodo 2010-2014.

Por otra parte, el EURO CARE (EUROpean CANcer REgistry) (Berrino et al., 1995) se trata del más amplio proyecto colaborativo de investigación en supervivencia de cáncer en Europa cuyos inicios se remontan a 1989 y que cuenta con la participación de un elevado número de registros de cáncer de toda Europa. La quinta y actual edición, EURO CARE-5 (De Angelis et al., 2014), recoge datos de 46 tipos de cáncer provenientes de 107 registros de cáncer y de 29 países de Europa. Para el cáncer de próstata la supervivencia a los 5 años se situó en el 83,4% en cánceres diagnosticados entre los años 2000-2007. Para los países del Oeste de Europa la cifra alcanzó entre el 80-90% mientras que para países del Este este valor disminuyó. Así en el caso de Austria se alcanzaron cifras del 90,1% y en el polo opuesto Bulgaria alcanzó el 50,5%. En cuanto a España la supervivencia a los 5 años se situó en el 84,7% (Figura 11).

Actualmente el dato más reciente del que se dispone en cuanto a supervivencia de cáncer de próstata es el del Programa SEER de EEUU correspondiente al periodo 2009-2015 que cifró la supervivencia en el 98%.

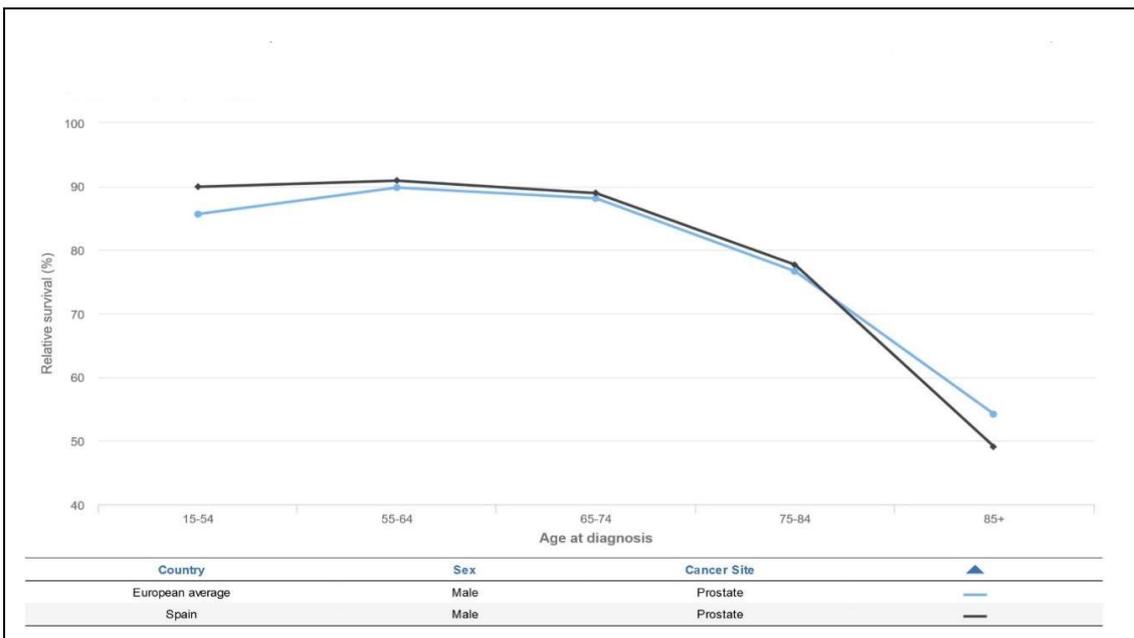
Figura 11: Supervivencia relativa por cáncer de próstata a los 5 años en Europa



Fuente: ECIS (<https://ecis.jrc.ec.europa.eu>)

Por franjas de edad, la franja de más elevada supervivencia fue la de 55-64 años y la más baja fue en mayores de 85 años. En el caso de España, se observó la misma tendencia (Figura 12).

Figura 12: Supervivencia relativa de cáncer de próstata por edad en el momento del diagnóstico



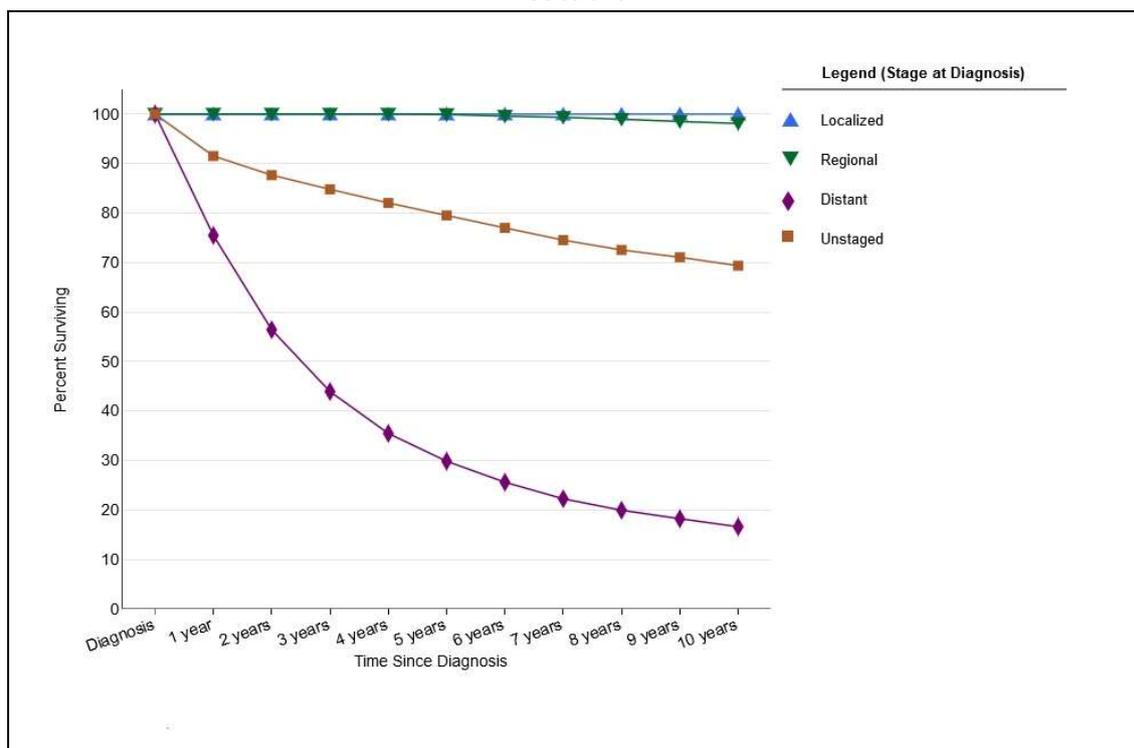
Fuente: ECIS (<https://ecis.jrc.ec.europa.eu>)

1.9 Factores pronóstico

A día de hoy, el estadio del cáncer sigue siendo el principal factor pronóstico a la hora de predecir la supervivencia como ya se ha puesto de manifiesto en estudios de cánceres diferentes al de próstata como son los casos del cáncer colorrectal (Allemani et al., 2013) y el cáncer de mama (Allemani et al., 2012), sin embargo, los datos recopilados acerca del estadio de los cánceres siguen siendo pobres incluso en países desarrollados (Walters et al., 2012).

En Estados Unidos el NCI, a través del Programa SEER, ofrece datos de supervivencia en cáncer de próstata diferenciando en localizado, regional y distante. En la Figura 13 se observan pequeñas diferencias de supervivencia entre el estadio localizado y regional y grandes diferencias cuando el estadio es el distante.

Figura 13: Supervivencia relativa por cáncer de próstata en EEUU por estadio



Fuente: SEER (<http://seer.cancer.gov/registries/terms.html>)

Por otra parte, la UICC 7ª edición de 2009 (Sobin, Gospodarowicz y Wittekind, 2010) propuso para el cáncer de próstata, además de la tradicional clasificación puramente anatómica por estadio, una nueva clasificación por grupos pronósticos de riesgo en la que se añaden la

gradación histológica o índice de Gleason y el valor del antígeno prostático específico (PSA). Posteriormente la 8ª edición (Brierley, Gospodarowicz y Wittekind, 2017) de 2017 ha introducido como factores pronósticos, además de los anteriormente mencionados estadio, índice de Gleason y el valor del PSA, otros factores no relacionados con la enfermedad sino relacionados con el paciente. Estos nuevos factores incorporados, cualificados también como esenciales, son la edad, la comorbilidad y el "performance status". Además de estos factores esenciales, en esta última edición se han añadido otros factores pronóstico-denominados adicionales y relacionados con el tumor como son la determinación de la fosfatasa alcalina cuando hay metástasis ósea, el porcentaje de cilindros afectados de la biopsia, así como el número de cilindros positivos.

Entre los estudios que resultan de interés se hallan un estudio realizado en Países Bajos entre 1995 y 2002 (Houterman et al., 2006), otro en Los Ángeles entre 1997 y 2004 (Daskivich et al., 2010) y un último en EEUU entre 1992 y 2005 (Albertsen et al., 2011). En todos ellos se concluyó que edad y comorbilidad tienen un papel decisivo en la supervivencia en pacientes con cáncer de próstata, confirmando lo formulado por la UICC.

En el primero (Houterman et al., 2006), con 6.340 pacientes, los resultados obtenidos fueron que la supervivencia cruda a los 5 años disminuyó del 92% en pacientes < 60 años al 33% en pacientes ≥ 80 años mientras que la supervivencia relativa a los 5 años apenas disminuyó con la edad. Pacientes de ≥ 60 años sin comorbilidades tuvieron una supervivencia más alta que pacientes con una o más enfermedades. Concretamente por enfermedades se vio que pacientes de edades comprendidas entre 60-69 años con algún cáncer previo o hipertensión y pacientes con edades entre 70-79 años con enfermedades cerebro vasculares tenían una tasa de supervivencia más baja si se compara con pacientes sin comorbilidades. En el análisis multivariable conforme al tratamiento ajustado por comorbilidad, edad, estadio y grado, resultó que el riesgo de fallecer en pacientes con dos o más comorbilidades en relación a pacientes sin comorbilidades es en prostatectomía 3,5 veces mayor, en radioterapia 2 veces mayor, en terapia hormonal 1,4 veces mayor y en pacientes no tratados 1,8 veces mayor.

En el segundo de los estudios (Daskivich et al., 2010), realizado en 509 pacientes de bajo riesgo según la clasificación de D'Amico, es decir,

estadio clínico $\leq 2a$, PSA ≤ 10 ng/mL, Gleason ≤ 6 , los resultados indicaron que pacientes en los que se utilizó un método de cuantificación de la gravedad de las enfermedades como el índice de Charlson (Charlson, Pompei, Ales y MacKenzie, 1987; Charlson et al., 2008) con valores 1, 2 y ≥ 3 tienen 4, 5 y 8 veces incrementado el riesgo de fallecer comparado con pacientes con índice de Charlson 0. Pacientes diagnosticados entre edades de 56-66 años, 66-75 años y > 75 años, tienen 1, 2 y 5 veces incrementado el riesgo en relación a individuos diagnosticados < 55 años.

En el último de los estudios (Albertsen et al., 2011) sobre 19.639 individuos y con 10 años de seguimiento se puso de manifiesto que, dependiendo de la edad, el índice de Gleason y las comorbilidades en el momento del diagnóstico, en pacientes con estadio T1c y a los 5 años la tasa de mortalidad variaba del 11,7% al 65,7% y la tasa de mortalidad específica para cáncer de próstata del 1,1% al 16,3%. A los 10 años estas mismas tasas oscilaban de 28,8% a 94,3% y de 2,0% a 27,5% respectivamente.

Esta tesis pretende ser la continuación de una línea de trabajo iniciada en el Registro de Cáncer de Mallorca sobre supervivencia por estadio de diversos tipos de cáncer y que ha dado lugar a la publicación de cuatro artículos sobre supervivencia de cáncer de pulmón, de cáncer de cérvix, de cáncer de vejiga y de cáncer colorectal.

Además de histología, edad y estadio, para este estudio se han tenido en cuenta otras variables características del cáncer de próstata como son el índice de Gleason y el PSA, que conjuntamente con la extensión determinan el concepto de riesgo para este tipo de cáncer. También se han recogido comorbilidad y tratamiento con el fin de identificar cuáles son las variables que tienen más influencia en la supervivencia del cáncer de próstata.

HIPÓTESIS

2. HIPÓTESIS

- 1) La supervivencia disminuye a medida que aumenta el riesgo y en los estadios III y IV del paciente.
- 2) La comorbilidad, la edad y la histología del tumor influyen en la supervivencia por cáncer de próstata.
- 3) El tratamiento local se aplica en riesgo bajo, y a medida que aumenta se proponen tratamientos mixtos y sistémicos.
- 4) El tratamiento diferido es más frecuente en esperanza de vida < 10 años y en comorbilidades elevadas.
- 5) El tipo de tratamiento se asocia al riesgo, a la comorbilidad y a la esperanza de vida.
- 6) La edad y la esperanza de vida son tenidas muy en cuenta en el momento de la selección del tratamiento.

OBJETIVOS

3. OBJETIVOS

Principales

- 1) Calcular la supervivencia del cáncer de próstata por estadio y riesgo en pacientes diagnosticados de cáncer de próstata.
- 2) Identificar los factores relacionados con el paciente (edad, esperanza de vida, comorbilidad), con el tumor (histología, extensión, estadio, PSA, Gleason, riesgo) y los factores clínicos (tratamiento) que influyen y predicen la supervivencia y el riesgo de fallecer de cada paciente.

Secundario

- 3) Describir el tratamiento del cáncer de próstata en función del riesgo, la comorbilidad y la esperanza de vida.
- 4) Explorar el seguimiento de las guías de práctica clínica.

MATERIAL Y MÉTODOS

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 Diseño

Estudio observacional de pacientes diagnosticados de cáncer de próstata con un componente descriptivo de las características de este tipo de cáncer, de las comorbilidades y de los tratamientos aplicados, y otro analítico para los factores asociados que van a predecir la supervivencia.

Ámbito: Mallorca.

Periodo de estudio: pacientes diagnosticados durante el período 2006–2011 cuyo seguimiento se va a realizar hasta 31 de diciembre de 2014.

4.2 Sujetos de estudio

La población de Mallorca en el año 2009 (punto medio del periodo 2006-2011), según datos del Instituto Balear de Estadística (Institut Balear d'Estadística, n.d.), era de 862.397 de los cuales 431.667 eran hombres.

Se han identificado 2.921 pacientes con cáncer de próstata diagnosticado entre el 1 de enero de 2006 y el 31 de diciembre de 2011.

Criterios de inclusión: pacientes incluidos en el Registro de Cáncer de Mallorca diagnosticados de Cáncer de Próstata invasivo (Código C61.9 de la CIE-10 3ª edición)

Criterios de exclusión: casos diagnosticados únicamente a partir del certificado de defunción (DCO) y casos en que el periodo de seguimiento ha sido 0.

4.3 Recogida de información

Se ha realizado en el Registro de Cáncer de Mallorca con las historias clínicas existentes de los diferentes hospitales de Mallorca y con la historia clínica electrónica de atención primaria (eSiap).

Entre los datos identificados para poder llevar a cabo el estudio han habido de dos tipos, los que figuraban ya recogidos y ordenados en el Registro y los que se han tenido que buscar en cada una de las historias clínicas. Posteriormente los datos recogidos por las dos vías se han agrupado o desglosado para poder llevar a cabo el análisis de dichos datos.

Del Registro de Cáncer se ha obtenido información sobre la edad, la fecha de diagnóstico, las fechas de seguimiento, el estado vital, el método de diagnóstico, la histología, el TNM y el estadio.

De las historias clínicas de los hospitales públicos se han revisado episodios clínicos, informes de Anatomía Patológica, exploraciones clínicas, diagnóstico, informes de alta hospitalaria del servicio de Urología/Oncología, evoluciones médicas con el objetivo de completar el estadio y el tratamiento.

De las historias clínicas de atención primaria que constan en eSiap, además de realizar el seguimiento de los pacientes y de recogerse las enfermedades previas y posteriores, se han revisado los tratamientos con el fin de recoger aquellas enfermedades que no constaban explícitamente en las historias clínicas.

Para la recogida de los datos y para mantener los datos confidenciales protegidos se ha trabajado con dos bases de datos, una que contenía los nombres de los pacientes y los números de identificación de los tumores y otra con los números de identificación de los tumores y las variables.

4.4 Variables

- Número de identificación del tumor y de identificación del paciente
- Edad en el momento del diagnóstico. Posteriormente se ha recodificado de la manera siguiente:
 - 15-54 años
 - 55-64 años
 - 65-74 años
 - 75-84 años
 - \geq 85 años

- Esperanza de vida: esperanza de vida > 10 años o < 10 años teniendo en cuenta la esperanza de vida al nacer ajustada a la edad en el momento del diagnóstico de los varones en las Islas Baleares, según datos del Instituto Balear de Estadística (Institut Balear d'Estadística, n.d.)
- Fecha de diagnóstico
- Fecha de seguimiento: última que se tiene constancia de que el paciente estaba vivo
- Fecha de defunción
- Causa de defunción:
 - o Por cáncer de próstata
 - o Otras causas
- Estado vital:
 - o Vivo
 - o Muerto por cáncer de próstata
 - o Muerto por otra causa
- Histología del tumor (Fritz et al., 2003):
 - o 8140/3: adenocarcinoma
 - o 8550/3: adenocarcinoma acinar
 - o 8000/3: tumor maligno no clasificado
 - o 8001/3: células tumorales malignas
 - o 8010/3: carcinoma
 - o 8020/3: carcinoma indiferenciado
 - o 8041/3: carcinoma de células pequeñas
 - o 8045/3: carcinoma mixto células pequeñas
 - o 8246/3: carcinoma neuroendocrino
 - o 8500/3: carcinoma ductal

Se ha recodificado en tres tipos adenocarcinoma (8140/3) incluyendo acinar (8550/3), sin histología (8000/3) y otros (8001/3, 8010/3, 8020/3, 8041/3, 8045/3, 8246/3, 8500/3)

- Extensión del tumor (T): 1, 2, 3, 4, X (Mottet et al., 2017)
- Progresión a ganglios linfáticos (N): 0, 1, X

- Metástasis (M): 0, 1, X

 - Estadio:
 - Estadio I: T1, T2a
 - Estadio II: T2b-T2c
 - Estadio III: T3
 - Estadio IV: T4; N+, M0; M+

 - Grado histopatológico o índice de Gleason: 2 ,3, 4, 5, 6, 7 (3+4), 7 (4+3), 8, 9, 10, X

 - Valor de PSA. Posteriormente se ha agrupado en:
 - ≤ 10
 - $> 10 - 20$
 - > 20
 - X: desconocido

 - Riesgo (a partir del modelo de la EAU (Mottet et al., 2017)):
 - bajo (T1-T2a y gleason 2-6 y PSA <10)
 - medio (T2b-T2c o gleason=7 o PSA 10-20)
 - alto (T3a o gleason 8-10 o PSA >20)
 - muy alto o localmente avanzado (T3b-T4 o cualquier T si N1)
 - X: desconocido

 - Tratamiento:
 - Cirugía
 - Radioterapia
 - Terapia hormonal
 - Quimioterapia
 - Vigilancia activa/Actitud expectante
 - Crioterapia
 - Desconocido
- Se ha recodificado en:
- Local: prostatectomía, radioterapia, criocirugía
 - Sistémico: hormonal, quimioterapia
 - Mixto: combinación de local y sistémico
 - Observación/desconocido: Vigilancia activa/Actitud expectante y desconocido

- Comorbilidad:

Se han recogido las siguientes enfermedades:

- Enfermedades que componen el índice de Charlson (Charlson et al., 1987; Charlson et al., 2008) (entre paréntesis valor numérico atribuido):
 - Infarto de miocardio: debe existir evidencia en la historia clínica de que el paciente fue hospitalizado por ello, o bien evidencias de que existieron cambios en enzimas y/o en ECG (1)
 - Insuficiencia cardiaca: debe existir historia de disnea de esfuerzos y/o signos de insuficiencia cardiaca en la exploración física que respondieron favorablemente al tratamiento con digital, diuréticos o vasodilatadores. Los pacientes que estén tomando estos tratamientos, pero no podamos constatar que hubo mejoría clínica de los síntomas y/o signos, no se incluirán como tales (1)
 - Enfermedad arterial periférica: incluye claudicación intermitente, intervenidos de *by-pass* arterial periférico, isquemia arterial aguda y aquellos con aneurisma de la aorta (torácica o abdominal) de > 6 cm de diámetro (1)
 - Enfermedad cerebrovascular: pacientes con AVC con mínimas secuelas o AVC transitorio (1)
 - Hemiplejia: evidencia de hemiplejia o paraplejia como consecuencia de un AVC u otra condición (2)
 - Demencia: pacientes con evidencia en la historia clínica de deterioro cognitivo crónico (1)
 - Enfermedad respiratoria crónica: debe existir evidencia en la historia clínica, en la exploración física y en exploración complementaria de cualquier enfermedad respiratoria crónica, incluyendo EPOC y asma (1)
 - Enfermedad del tejido conectivo: incluye lupus, polimiositis, enfermedad mixta, polimialgia

reumática, arteritis células gigantes y artritis reumatoide (1)

- Úlcera gastroduodenal: incluye a aquellos que han recibido tratamiento por un úlcus y aquellos que tuvieron sangrado por úlceras (1)
- Hepatopatía crónica leve: sin evidencia de hipertensión portal, incluye pacientes con hepatitis crónica (1)
- Hepatopatía crónica moderada/severa: con evidencia de hipertensión portal (ascitis, varices esofágicas o encefalopatía) (3)
- Diabetes: incluye los tratados con insulina o hipoglicemiantes, pero sin complicaciones tardías, no se incluirán los tratados únicamente con dieta (1)
- Diabetes con lesión en órganos diana: evidencia de retinopatía, neuropatía o nefropatía, se incluyen también antecedentes de cetoacidosis o descompensación hiperosmolar (2)
- Insuficiencia renal crónica moderada/severa: incluye pacientes en diálisis, o bien con creatininas > 3 mg/dl objetivadas de forma repetida y mantenida (2)
- Tumor o neoplasia sólida: incluye pacientes con cáncer, pero sin metástasis documentadas. Se excluye cáncer de piel no melanoma (de células basales o células escamosas) (2)
- Leucemia: incluye leucemia mieloide crónica, leucemia linfática crónica, policitemia vera, otras leucemias crónicas y todas las leucemias agudas (2)
- Linfoma: incluye todos los linfomas, Waldenström y mieloma (2)
- Tumor o neoplasia sólida con metástasis (6)
- Sida definido: no incluye portadores asintomáticos (6)

Se han contabilizado para cada paciente:

- Índice de Charlson, que se ha recodificado como sigue (Daskivich et al., 2010):
 - Valor 0
 - Valor 1
 - Valor 2
 - Valor ≥ 3

4.5 Análisis estadístico

4.5.1 Estadística descriptiva univariada y estudio de la relación entre las variables

Dado que todas las variables analizadas han sido codificadas como ordinales o categóricas, la descripción de cada una de ellas se ha realizado mediante tablas de frecuencias y de porcentajes. Este análisis ha sido de utilidad en la fase de diseño del modelo de regresión de Cox mediante la selección y la eliminación previa de las variables redundantes, esto es, variables que mantienen una alta relación con otras variables del estudio. Para ello, se han diseñado tablas de contingencia bivariadas sobre las que se ha calculado la prueba de independencia Ji-Cuadrado (Pearson, 1904) y el índice de asociación V de Cramer (Cramer, 1946).

4.5.2 Procedimiento de imputación: Imputación Múltiple

La presencia de datos faltantes constituye una problemática común en el ámbito de las Ciencias de la Salud, pudiendo provocar importantes sesgos en los resultados y conclusiones de sus investigaciones. En este sentido, uno de los objetivos de esta investigación ha sido conocer y analizar la distribución de pacientes de cáncer de próstata en función del estadio y del riesgo, presentando, respectivamente, un 53,9% y un 24,5% de datos faltantes. El término 'dato faltante, perdido o *missing*' hace referencia a la no disponibilidad de determinada información en los pacientes que componen la muestra, tan frecuente, como se ha dicho, en el contexto de la Ciencias de la Salud y en los registros de cáncer. Para superar esta pérdida de información debido a ausencia de datos disponibles, ha sido preferible la utilización de la variable riesgo puesto que ha presentado una cantidad inferior de datos faltantes comparados con los presentados por la variable estadio. Por

otra parte, tal como se ha visto, la variable estadio ha presentado un 53,9% de valores faltantes, porcentaje excesivamente elevado para poder ser utilizada tanto como variable predictora en el modelo de regresión de Cox como variable susceptible de ser imputada (Marshall et al., 2010). El resto de variables relevantes registradas y que actuarán como variables predictivas del riesgo de fallecer por cáncer de próstata en el modelo de regresión de Cox, no presentan valores faltantes.

La mayor parte de las técnicas estadísticas para el análisis de datos faltantes asumen que este tipo de valores tienen un origen aleatorio (Navarro, 1998), atributo que se define a partir de la relación de los valores faltantes con los valores observados de la propia variable que los contiene y los de otras variables del estudio. La clasificación que divide los valores faltantes en función de su aleatoriedad fue presentada por Little y Rubin (1987), distinguiendo entre:

- Faltantes completamente al azar (*missing completely at random*, MCAR): la probabilidad que una respuesta a una variable sea dato faltante es independiente tanto del valor de esta variable como del valor de otras variables del conjunto de datos. Es decir, la ausencia de la información no está originada por alguna variable presente en la base de datos.
- Faltantes al azar (*missing at random*, MAR): la probabilidad que una respuesta sea dato faltante es independiente de los valores de la misma variable, pero es dependiente de los valores de otras variables del conjunto de datos. Es decir, la ausencia de datos está asociada a variables presentes en la base de datos.
- Faltantes no al azar (*missing not at random*, MNAR): la probabilidad que una respuesta a una variable sea dato faltante es dependiente de los valores de la variable.

Los dos primeros tipos de mecanismos de datos faltantes (MCAR y MAR) se denominan también ignorables, por cuanto producen efectos que se pueden ignorar si se controlan adecuadamente a través de las variables que determinan la no respuesta. Los métodos para el manejo de datos faltantes que se describen a continuación asumen un mecanismo de generación aleatorio y, por tanto, ignorable. Mientras que el mecanismo MNAR también se denomina no ignorable, en tanto que implica que la falta de respuesta no puede ser ignorada en el proceso de construcción del estimador ni al analizar las relaciones de causalidad entre variables (Medina y Galván, 2007).

Las aproximaciones estadísticas al análisis de datos faltantes son recientes si se comparan con su equivalente para datos completos. Las primeras revisiones corresponden a Afifi y Elasooff (1966), Hartley y Hocking (1971) y Orchard y Woodbury (1972). Tomando una perspectiva histórica, se ha evolucionado desde soluciones particulares para problemas concretos, a modelos y algoritmos de carácter general que permiten tratar la información faltante como información recuperable o imputable (Navarro, 1998). En cualquier caso, dichos métodos se basan en aplicar un tratamiento a los datos faltantes y sobre la base de datos resultante, aplicar los análisis estadísticos convencionales. Los métodos para el manejo de datos faltantes (Little, 1992; Little y Rubin, 1987; Medina y Galván, 2007; Navarro, 1998) se pueden clasificar en:

- Análisis de datos completos (*listwise*) y análisis de datos disponibles (*pairwise*)
- Imputación por medias no condicionadas y por medias condicionadas para datos agrupados
- Imputación por regresión
- Imputación Cold Deck y Hot Deck
- Imputación por máxima verosimilitud (MV)
- Imputación múltiple (IM)

La Imputación Múltiple (IM) (Rubin, 1978), a diferencia del resto de métodos citados, los cuales imputan un valor único (imputación simple), analiza la estructura interna de la base de datos y utiliza métodos de simulación con el propósito de estimar repetidamente ($m > 1$) un conjunto de valores plausibles para los datos faltantes. Así, se generan un conjunto m de bases de datos imputadas y completadas, las cuales son analizadas individualmente para obtener un conjunto de parámetros estimados. Finalmente, las estimaciones son combinadas para obtener unas estimaciones, unas variancias y unos intervalos de confianza globales.

La principal ventaja de la IM frente a la imputación simple es que la primera incorpora un grado de incertidumbre de sus estimaciones a través de la variabilidad mostrada por las m imputaciones de los valores faltantes. Asimismo, la IM incrementa la eficiencia de los estimadores debido a que minimiza los errores estándar. Por su parte, White, Royston y Wood (2011) concluyen que, si es aplicada correctamente, la IM proporciona estimaciones asintóticamente insesgadas y errores estándar asintóticamente eficientes.

La IM ha sido la técnica de elección para el manejo de datos faltantes en numerosos estudios en el contexto del análisis de supervivencia al cáncer como, por ejemplo, el cáncer colorrectal (Nur, Shack, Rachert, Carpenter y Coleman, 2010; Ramos, Montaña, Esteva, Barceló y Franch, 2016), de pulmón (Ramos, Montaña, Rubio y Franch, 2017), de ovario (Clark y Altman, 2003), de cérvix (Amengual, Montaña, Franch y Ramos, en prensa), de melanoma (Eisemann, Waldmann y Katalinic, 2011), de próstata (Luo et al., 2017; Matthes et al., 2017; Parry et al., 2019) y de mama (Hoskin, Boughey, Day y Habermann, 2019).

En base a lo comentado y con el propósito de asignar el riesgo en aquellos casos en que éste fue desconocido, la técnica seleccionada en nuestro estudio ha sido la IM. Para ello, se han seguido tres fases de acuerdo con lo establecido por White, Royston y Wood (2011) (ver Figura 14):

4.5.2.1 Fase 1: Generación de las bases de datos imputadas.

Los valores faltantes, representados en la Figura 14 por círculos negros, son reemplazados por un grupo de m valores simulados y plausibles en base a la estructura y patrones detectados en la base de datos. Schafer (1997) aconseja introducir en el modelo de imputación todas las variables posibles que serán utilizadas posteriormente en el modelo de análisis, en nuestro caso, el modelo de regresión de Cox. Esta forma de proceder tiene dos ventajas principales. En primer lugar, hace más plausible el supuesto MAR, que será el asumido en esta investigación, y, por tanto, reduce el sesgo debido a que la probabilidad de ser valor faltante no depende de los datos no observados, sino que depende de los valores de otras variables del conjunto de datos que son incluidos en el modelo de imputación. Así, el modelo de imputación debería incluir todas aquellas variables que predicen tanto la variable incompleta como el hecho que tal variable presente valores faltantes. En segundo lugar, mejora las imputaciones y, por tanto, reduce los errores estándar de las estimaciones del modelo de análisis. Siguiendo este marco, se han generado las bases de datos imputadas de forma múltiple usando la información de las siguientes variables: edad, histología, índice de Charlson, tratamiento, tiempo y estado vital.

Por su parte, cada una de las m estimaciones se pueden crear con una gran variedad de métodos, desde los más simples, como la imputación por la media, hasta los más complejos procesos de simulación. En esta investigación se ha utilizado el método de Imputación Múltiple

mediante Ecuaciones Encadenadas (*Multiple Imputation Chained Equations*, MICE). Esta técnica se denomina también especificación totalmente condicional (Van Buuren, Boshuizen y Knook, 1999) o imputación multivariada de regresión secuencial (Raghunathan, Lepkowski, Van Hoewyk y Solenberger, 2001) y se basa en aplicar, de una forma secuencial, iterativa y múltiple, ecuaciones de regresión sobre cada una de las variables que presentan valores faltantes en función del resto de variables registradas en la base de datos. Dado que la variable riesgo a imputar es de naturaleza categórica con 5 posibles valores, como modelo de regresión se aplicó el modelo de regresión logística multinomial (Stata, 2015a). En cuanto a la eficiencia de la técnica MICE, el estudio de simulación realizado por Marshall, Altman, Royston y Holder (2010), concluye que, de varias técnicas de IM aplicadas, la MICE proporciona, en general, las estimaciones menos sesgadas y el mejor rendimiento del modelo de Cox para todos los mecanismos de generación de datos faltantes. En esta línea, estudios anteriores en el ámbito de la supervivencia al cáncer establecen la MICE como el procedimiento de elección para la IM de datos faltantes (Clark y Altman, 2003).

El número óptimo de bases de datos o imputaciones m dependerá, entre otros factores, del porcentaje de datos faltantes. A este respecto, en los estudios en los que se ha aplicado la IM en el ámbito de la supervivencia en cáncer, la tasa de valores faltantes oscila entre el 5% (Matthes et al., 2017) y el 50% (Hoskin, Boughey, Day y Habermann (2019). Rubin (1978) considera que el m mínimo para proporcionar estimaciones válidas es, en general, entre 3 y 10. De una forma más concreta, Rubin (1987) establece que la eficiencia relativa de m imputaciones es aproximadamente $\sqrt{(1+\lambda/m)}$, donde λ es la tasa de casos sin información. Rubin (1987) indica que aún en situaciones en donde se tenga un 50% de datos faltantes, el estimador generado a partir de $m=5$ imputaciones tienen una desviación estándar que es tan sólo un 5% mayor que otra simulación basada en $m=\infty$ iteraciones, debido a que $\sqrt{(1+0,5/5)} = 1.05$. También señala que para tasas altas de datos faltantes solo se requiere generar entre 5 y 10 iteraciones. No obstante, Graham, Olchowski y Gilreath (2007) han mostrado que la potencia estadística y la precisión de las estimaciones se pueden mejorar obteniendo muchas más imputaciones. A este respecto, Medina y Galván (2007) establecen una tabla de eficiencias relativas en función de la tasa de valores faltantes y del número m de imputaciones. Para tasas de valores faltantes similares a los que presenta la variable riesgo

en nuestra investigación, entre 5 y 20 imputaciones supone una eficiencia comprendida entre 94% y 99%.

Siguiendo las pautas establecidas en los citados trabajos, el modelo de imputación aplicado se ha ejecutado reemplazando cada uno de los valores desconocidos por 5, 10, 15 y 20 imputaciones.

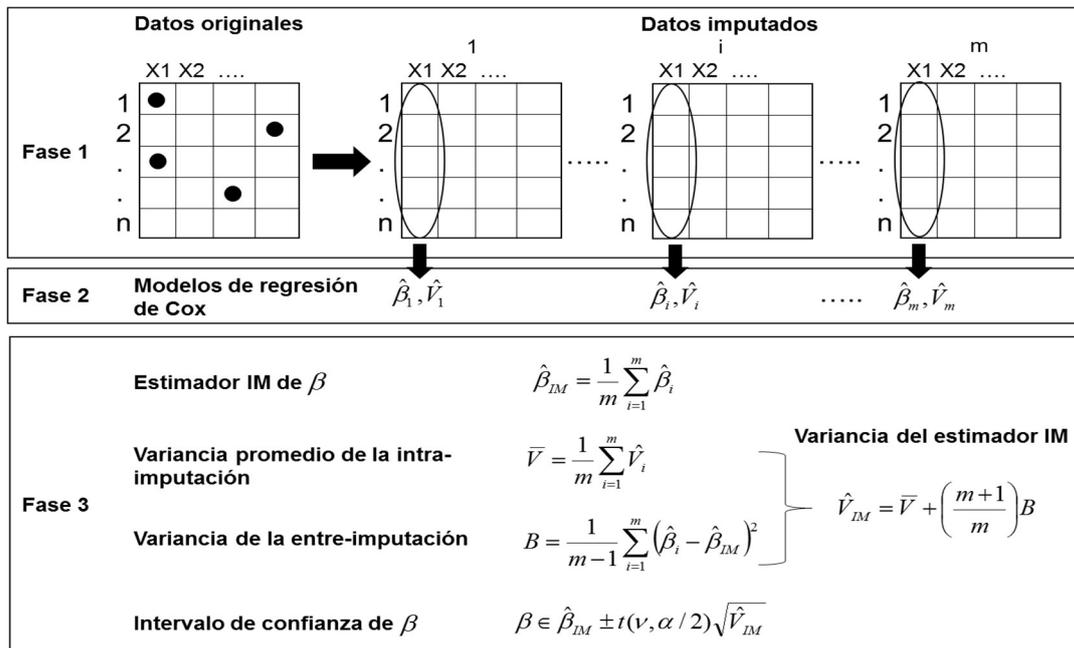
4.5.2.2 Fase 2: Análisis de las bases de datos imputadas.

Una vez que se han generado las imputaciones múltiples, cada base de datos imputada y completada es analizada de forma independiente mediante la aplicación del modelo de regresión de Cox. En la Figura 1 se puede observar que para una variable dada X_1 se estima un coeficiente, $\hat{\beta}_i$, y su variancia, \hat{V}_i , en cada base de datos i mediante la aplicación del modelo de regresión de Cox.

4.5.2.3 Fase 3: Combinación de las estimaciones de las bases de datos imputadas.

Cada m (en nuestra investigación: 5, 10, 15 y 20) estimaciones obtenidas mediante el modelo de regresión de Cox son combinadas en un solo modelo de Cox mediante la aplicación de las reglas de Rubin (1987), de acuerdo con las expresiones matemáticas que aparecen en la Figura 14. Así, el estimador del coeficiente β de la IM, $\hat{\beta}_{IM}$, se obtiene mediante el cálculo de la media aritmética de las m estimaciones obtenidas en las m bases de datos imputadas y completadas. Por su parte, la variancia total del estimador de la IM, \hat{V}_{IM} , se obtiene incorporando la variancia promedio de la intra-imputación, \hat{V} , la cual representa la incertidumbre sobre los resultados de una determinada base de datos imputada, y la variancia de la entre-imputación, B , la cual refleja la incertidumbre debida a la información faltante. Finalmente, el correspondiente intervalo de confianza del parámetro poblacional, β , se obtiene de la forma habitual de acuerdo con una distribución t de student.

Figura 14. Fases fundamentales en la aplicación del procedimiento de Imputación Múltiple (IM).



4.5.3 Análisis de supervivencia

Con el propósito de alcanzar los principales objetivos de la presente investigación, se ha aplicado sobre la muestra analizada un análisis de supervivencia del cáncer de próstata que padecen. Este tipo de análisis está formado por un conjunto de técnicas, cuya utilidad se encuentra en estudios longitudinales en los cuales se desea analizar el tiempo transcurrido hasta la ocurrencia de un determinado suceso, previamente definido (Palmer y Losilla, 1998).

El término "supervivencia" se debe al hecho de que inicialmente estas técnicas se utilizaron para estudiar eventos terminales como el fallo de un elemento o la muerte del sujeto, si bien se ha generalizado su uso y actualmente se aplican para el estudio del tiempo transcurrido desde un determinado momento hasta que se produce cualquier tipo de evento, como el tiempo hasta la curación de una enfermedad desde el momento de inicio de una terapia, o el tiempo que un sujeto tarda en presentar una recaída desde el momento en que desaparece el trastorno.

Para llevar a cabo un análisis de supervivencia se necesitan, como mínimo, los valores de dos variables para cada sujeto: una variable que defina el tiempo transcurrido y otra variable que defina el estado

final del sujeto, es decir, si el sujeto ha realizado o no el cambio de estado de interés antes del momento de cierre del estudio.

Para definir el tiempo transcurrido se requiere el punto temporal de origen, que representa el momento en el que el sujeto entra a formar parte del estudio (que puede ser distinto para cada sujeto), así como el punto temporal en el que el sujeto realiza el cambio de estado. En el supuesto de que al finalizar el estudio el sujeto todavía mantenga su estado inicial, el segundo momento temporal viene definido por la fecha de cierre del estudio, la cual debe ser la misma para todas las observaciones. Por su parte, se define el desenlace del estudio como la realización del cambio que constituye el paso del estado inicial en el que se encuentra el sujeto hasta el estado final. Para este estudio, el desenlace o cambio de estado estará definido por el fallecimiento del paciente.

La presencia de información incompleta o censurada constituye una característica fundamental en los datos de supervivencia que hace difícil su manejo mediante los métodos estadísticos convencionales (Allison, 1995). Así, por ejemplo, el modelo de regresión lineal múltiple, comúnmente utilizado para la estimación de variables de naturaleza continua, no sería adecuado para la estimación del tiempo de supervivencia debido a que no es capaz de manejar la información parcial proporcionada por los datos incompletos.

Un dato incompleto es aquella observación que, formando parte de la muestra de estudio, no ha realizado el cambio de estado. Ello se puede deber, fundamentalmente, a dos motivos: que en un momento determinado del seguimiento el sujeto se pierda (es retirado del estudio porque presenta algún tipo de incompatibilidad) o desaparezca del estudio (no acude al seguimiento), o bien que al finalizar el estudio el sujeto todavía no haya realizado el cambio. En cualquiera de los dos casos, la información que se tiene es el tiempo transcurrido hasta la última observación, aunque este tiempo no defina el tiempo transcurrido hasta el cambio porque éste no se haya producido. Por esta razón se dice que un dato incompleto contiene tan sólo información parcial. La información que proporciona un dato incompleto es que durante un determinado tiempo no se produjo el cambio y, por tanto, desconocemos cuándo se produciría (si se llegara a producir) en el futuro (Palmer y Losilla, 1998).

En el contexto del análisis de supervivencia, de acuerdo con Palmer y Losilla (1998), se establece la variable aleatoria no negativa T , como

el tiempo transcurrido hasta la ocurrencia del desenlace. Esta variable queda perfectamente definida por medio de su función de probabilidad, en el caso de tiempo discreto, y por su función de densidad de probabilidad en el caso de tiempo continuo. A partir de esta función se definen las funciones de supervivencia y de riesgo. De esta forma, la función de densidad del tiempo transcurrido hasta la realización de un cambio, proporciona, en cada instante o intervalo diferencial de tiempo, la probabilidad de que un sujeto realice el cambio de interés en el estudio. Por su parte, la función de supervivencia $S(t)$ es la probabilidad acumulada de que el tiempo transcurrido, hasta que un sujeto realice el cambio, sea superior a un determinado momento temporal t . Es decir, el valor de esta función en un tiempo t expresa la probabilidad de que un sujeto no haya realizado el cambio hasta ese instante. Por último, la función de riesgo $h(t)$ es, de forma aproximada, la probabilidad de realizar un cambio en un instante o intervalo diferencial de tiempo, condicionado a que no se haya producido el cambio previamente. De hecho, la función de riesgo es una tasa de cambio porque su denominador está expresado en unidades persona-tiempo, indicando la intensidad (número) de cambios por unidad de tiempo.

El análisis de supervivencia aplicado en la presente investigación contempla tres niveles de análisis: descripción numérica y gráfica del proceso de cambio, comparación de dicho proceso en función de las categorías de una variable de clasificación y explicación del proceso de cambio en función de una serie de variables.

4.5.3.1 Descripción: Métodos de Kaplan-Meier y Actuarial

Desde una perspectiva puramente descriptiva, se han utilizado los métodos estadísticos no paramétricos actuarial o tablas de vida (Böhmer, 1912) y Kaplan-Meier (Kaplan y Meier, 1958) con el propósito de estimar la función de supervivencia. Con este último método también se estimará el tiempo medio de supervivencia, así como el intervalo de confianza del correspondiente parámetro poblacional.

Ambos métodos difieren en la forma de calcular la supervivencia, debido a que el método de Kaplan-Meier realiza una estimación para cada instante t en el que se ha producido algún desenlace, mientras que el método actuarial realiza una estimación para cada intervalo temporal que tengamos definido. Asimismo, ambos métodos se diferencian en la definición que hacen de los sujetos expuestos al

riesgo: en el método de Kaplan-Meier se consideran expuestos al riesgo todos los sujetos que entran en el instante t , mientras que en el método actuarial los datos incompletos que ocurren en el intervalo sólo cuentan la mitad. El método de Kaplan-Meier es, sin duda, el que permite describir de forma más completa y precisa el proceso de cambio, si bien el método actuarial permite resumir el proceso de forma más compacta.

También se ha representado la función de supervivencia mediante el denominado 'gráfico de escalera', en el cual la altura de cada peldaño representa la disminución de la función al pasar de un instante o intervalo temporal al siguiente, y la anchura de los peldaños proporcionan la distancia desde un desenlace al siguiente (Kaplan-Meier) o la amplitud del intervalo (actuarial).

4.5.3.2 Comparación: Prueba log-rank y estadístico de Wilcoxon

Un aspecto importante a comprobar es si la supervivencia es la misma para los diferentes grupos de cada variable categórica analizada. Para ello, a la representación gráfica de la supervivencia a lo largo del tiempo a través del método Kaplan-Meier se han aplicado las pruebas estadísticas log-rank (como prueba de comparación global) y Wilcoxon (como prueba de comparación dos a dos) diseñadas específicamente para contrastar la hipótesis nula según la cual las funciones de supervivencia de g grupos son iguales entre sí. Estas pruebas de comparación analizan las discrepancias entre las frecuencias de cambio observadas y las frecuencias de cambio esperadas bajo el supuesto de igualdad de las funciones de supervivencia en las poblaciones de los diferentes grupos y , en función de ello, valoran la significación estadística de dicha discrepancia.

4.5.3.3 Explicación: Modelo de regresión de Cox

Otro aspecto fundamental consiste en poder describir y explicar el proceso de cambio en función de una serie de variables que a nivel teórico se supone pueden guardar relación con dicho proceso. Para ello, se puede optar por la vía paramétrica o por la vía semiparamétrica. El análisis paramétrico requiere conocer la función de densidad de probabilidad de la variable tiempo (por ejemplo, distribución exponencial, distribución log-normal o distribución Weibull), motivo por el cual es poco utilizado en las Ciencias de la Salud, en las cuales, como en este caso, se utiliza el análisis semiparamétrico, que no requiere dicha información.

El modelo de regresión de riesgos proporcionales (*proportional hazards model*), conocido habitualmente como modelo de regresión de Cox (Cox, 1972), es el modelo más utilizado en el contexto del análisis no paramétrico y relaciona la función de riesgo con las hipotéticas variables explicativas por medio de la expresión:

$$h(t, X) = h_0(t)\exp(B'X)$$

donde, $h(t, X)$ es la tasa de riesgo de realizar el cambio en el instante t de un sujeto con un determinado patrón de valores X en las variables explicativas en dicho instante; $h_0(t)$ es la función de riesgo de línea base que depende sólo del tiempo y que representa el riesgo de cambio en cada instante t de un sujeto ficticio con valor 0 en todas las variables explicativas, y B' es el vector de coeficientes asociados al vector X de variables explicativas.

La interpretación práctica del efecto de una variable explicativa se realiza a partir del exponente $\exp(B)$, que es el factor por el cual se multiplica el "riesgo relativo", en nuestro caso de fallecer por cáncer de próstata, cuando dicha variable se incrementa en una unidad (manteniendo constantes las demás variables).

El modelo de Cox contiene implícitamente dos supuestos. El primer supuesto asume una relación multiplicativa entre la función arbitraria de riesgo y la función log-lineal de las variables explicativas. Este es el supuesto de proporcionalidad que debe su nombre al hecho de que dos sujetos cualesquiera i y j presentarán, en todo momento, riesgos proporcionales (Allison, 1984). De esta forma, el ratio de los riesgos de ambos sujetos debe permanecer constante:

$$\frac{h_i(t)}{h_j(t)} = \frac{h_0(t)\exp(B'X_i)}{h_0(t)\exp(B'X_j)} = \frac{\exp(B'X_i)}{\exp(B'X_j)} = \text{constante}$$

donde la constante puede depender de las variables explicativas, pero no del tiempo. Dicho con otras palabras, el efecto de las diferentes variables explicativas debe mantenerse constante a lo largo del período de seguimiento y, por tanto, ese efecto es independiente del tiempo. El supuesto de proporcionalidad se puede verificar mediante diversos procedimientos (Blossfeld, Hamerle y Mayer, 1989; Kleinbaum, 1996). En el presente trabajo, el cumplimiento de este supuesto se ha analizado mediante la introducción de variables dependientes del tiempo. Así, para cada variable X se generará una variable ficticia X_T

como una función de la interacción entre la variable X y el tiempo. A continuación, se diseña un modelo de regresión de Cox mediante la introducción de las dos variables y se analiza la significación del parámetro correspondiente a la variable X_T. Si el parámetro es no significativo, la variable en cuestión cumple con el supuesto de proporcionalidad y, por tanto, puede ser introducida en el modo habitual en el modelo de regresión de Cox. Si el parámetro es significativo, la variable incumple con el supuesto y no puede ser introducida directamente en el modelo.

En este último caso, habitualmente la variable se excluye del modelo y es tratada como variable de estrato (Marubini y Valsecchi, 1995; Parmar y Machin, 1995). De esta forma, se obtienen las funciones de riesgo y supervivencia de forma separada para cada grupo formado a partir de la variable estratificada, mientras que los coeficientes de regresión son iguales para todos los grupos o estratos. No obstante, en la presente investigación aplicaremos la estrategia alternativa propuesta por Blossfeld y Rohwer (1995), denominada modelo extendido de Cox, consistente en incluir en el modelo una variable dependiente del tiempo que refleje el efecto de interacción entre la variable explicativa y el tiempo, con lo cual se corrige automáticamente el incumplimiento del supuesto.

El segundo supuesto asume un efecto log-lineal de las variables explicativas sobre la función de riesgo. Es decir, las variables explicativas actúan sobre la función de riesgo de forma multiplicativa.

Para el diseño del modelo de regresión de Cox se ha contado con las variables edad, histología, riesgo, índice de Charlson y tratamiento. Por su parte, las variables PSA e índice de Gleason se han excluido puesto que ya se hallan incluidas en la variable riesgo. Tampoco ha sido considerada la variable estadio como variable predictora por presentar un excesivo porcentaje de valores faltantes, tal como se ha visto en la fase de descripción univariada. Asimismo, se han excluido los casos que presentaban riesgo bajo puesto que la supervivencia para estos pacientes ha sido del 100%. Por otra parte, el valor estadístico V de Cramer ha mostrado un alto grado de asociación entre tratamiento y edad lo que ha motivado que se haya tenido que excluir del modelo a una de las dos variables. Finalmente se ha optado por seleccionar la variable tratamiento puesto que con ella se ha visto que ha mejorado el modelo de Cox. Dado que se ha comprobado que las variables índice de Charlson, riesgo, histología y tratamiento no cumplen con el

supuesto de riesgos proporcionales, éstas han sido incorporadas en el modelo de regresión de Cox, mediante la introducción adicional de las correspondientes variables dependientes del tiempo, de acuerdo con lo establecido por Blossfeld y Rohwer (1995). Así, con este modelo se puede determinar si hay un incremento o una disminución del efecto de la variable sobre el riesgo de fallecer por el paso del tiempo. Si el valor de la tasa de riesgo de la variable dependiente del tiempo es mayor que 1 significa que el efecto de la variable sobre el riesgo de fallecer aumenta con el tiempo; sin embargo, si el valor es inferior a 1 quiere decir que el ese efecto disminuye con el tiempo.

Finalmente, el criterio de selección del modelo se ha basado en la prueba de comparación de las razones de verosimilitud de los diversos modelos a través de la correspondiente prueba Ji-Cuadrado (Kleinbaum, 1996) y adicionalmente se ha evaluado la bondad de ajuste del modelo de regresión de Cox seleccionado con respecto a los datos observados mediante el análisis de los residuales de Cox-Snell (Stata, 2015b).

4.5.4 Cálculo de la supervivencia relativa

Los principales estudios de supervivencia tanto a nivel europeo (EUROCORE) como a nivel mundial (CONCORD) y el Programa SEER presentan sus resultados como supervivencia relativa (SR). Ello se debe fundamentalmente a que sus fuentes de información, que en este caso son los registros poblacionales de cáncer, no disponen de la causa de defunción de muchos de los pacientes. Como para este estudio se disponía de la causa de fallecimiento de los pacientes, los resultados obtenidos han sido por supervivencia por causa-específica (SCE). Ello ha motivado a realizar el cálculo también por SR con el fin de poder comparar ambas supervivencias, así como comparar también los resultados de este estudio con el resto de estudios de supervivencia de cáncer de próstata. Para el cálculo de la SR se tiene en cuenta la supervivencia observada y la supervivencia esperada. La supervivencia observada se obtiene asumiendo que los eventos son todas las defunciones con independencia de la causa de la muerte y la supervivencia esperada se estima a partir de la mortalidad de la población del área geográfica de la cual proceden los miembros del estudio. Para el cálculo de la SR se ha utilizado el método EDERER II (Ederer, Axtell y Cutler, 1961) que es el mismo método que se ha utilizado hasta ahora en el EUROCORE y en el Programa SEER.

4.5.5 Paquetes estadísticos

Se ha aplicado el paquete estadístico IBM SPSS Statistics 20 (2011) para realizar el análisis descriptivo univariante mediante tablas de frecuencias y de porcentajes, así como el análisis de la relación entre las variables mediante tablas de contingencia. El análisis de supervivencia descriptivo mediante los métodos de Kaplan-Meier y Actuarial, y la comparación de las curvas de supervivencia entre los grupos de las variables categóricas, también se ha realizado con el paquete estadístico IBM SPSS Statistics 20 (2011). Mientras que la imputación múltiple por ecuaciones encadenadas (MICE) y los modelos de regresión de Cox se han realizado con el paquete estadístico Stata 14 (2015).

RESULTADOS

5. RESULTADOS

5.1 Estadística descriptiva univariada y estudio de la relación entre las variables

Entre el 1 de enero de 2006 y el 31 de diciembre de 2011 se identificaron 2.921 casos de cáncer de próstata en Mallorca. El seguimiento a los pacientes se ha realizado desde el día del diagnóstico hasta el 31 de diciembre de 2014. Cabe destacar que el valor del estadio ha sido desconocido en el 53,4% de los casos, mientras que para el caso del riesgo este porcentaje ha sido del 24,5%. El estado vital de 4 casos ha sido desconocido, por tanto, el análisis de supervivencia se ha realizado sobre 2.917 casos. De este modo, un total de 2.244 pacientes (76,8%) han sobrevivido a la finalización del estudio, 324 pacientes (11,1%) fallecieron por cáncer de próstata y 349 pacientes (12%) fallecieron por otras causas. La descripción completa de los casos se presenta a continuación en las Tablas 4, 5 y 6 diferenciando características de los pacientes, características del tumor y diagnóstico, y tratamiento. En dichas tablas se proporciona el nombre de las variables, sus posibles categorías, la frecuencia, el porcentaje de cada frecuencia y el porcentaje válido, y en el caso del riesgo, el porcentaje después de haber aplicado la imputación múltiple. En cuanto a la calidad de los datos, el porcentaje de casos sin edad ha sido del 0%, el porcentaje de casos con verificación histológica ha alcanzado el 94,48%, el cociente mortalidad/incidencia el 11,1% y finalmente la proporción entre el número de casos que se registran exclusivamente a partir del certificado de defunción respecto del total de casos registrados o %DCO, según los datos del Registro de Cáncer de Mallorca, ha sido del 0,6%.

5.1.1 Características de los pacientes

La media de edad de los pacientes ha sido de 68,52 años con una desviación estándar de 8,934, la mediana se ha situado en 68 años y el rango en 60, con valores mínimo y máximo de 41 y 101 años respectivamente. Los pacientes cuya edad se ha situado entre 65 - 74 años han sido los más numerosos con un total de 1.221 (41,8%). A continuación, se ha situado la franja de pacientes de 55 - 64 años con 817 (28,0%). Y en última posición los pacientes de 85 años o mayores con un total de 122 (4,2%). Para 2.235 (79,9%) de estos pacientes la esperanza de vida ha sido superior a 10 años en el momento del diagnóstico y para 586 (20,1%) ha sido inferior a 10 años.

En cuanto a la comorbilidad, la mayor parte de los pacientes han presentado entre 0 y 2 enfermedades asociadas resultando que 829 (28,4%) no han tenido ninguna enfermedad, 816 (27,9%) han presentado 1 enfermedad, y 656 (22,5%) han alcanzado las 2 enfermedades. El valor del índice de Charlson más frecuente ha sido el 0 con 1.745 pacientes (59,7%). A continuación, se ha situado el valor 1 con 694 (23,8%), el valor 2 con 295 (10,1%) y finalmente el valor 3 o superior con 187 (6,4%).

Por lo que se refiere al estado vital, 2.244 (76,8%) de los pacientes seguían vivos, 324 (11,1%) habían fallecido a causa del cáncer de próstata, 349 (12,0%) habían muerto por otras causas y únicamente en 4 casos no se pudo determinar si el paciente se hallaba vivo o había fallecido.

Tabla 4. Características de los pacientes diagnosticados de cáncer de próstata en Mallorca entre 2006 y 2011 (N=2.921)

Variable	Categoría	Número	%	% Válido
Edad	15-54	163	5,6	5,6
	55-64	817	28,0	28,0
	65-74	1221	41,8	41,8
	75-84	598	20,5	20,5
	≥85	122	4,2	4,2
Esperanza vida	> 10 años	2335	79,9	79,9
	< 10 años	586	20,1	20,1
N.º enfermedades	0	829	28,4	28,4
	1	816	27,9	27,9
	2	656	22,5	22,5
	3	394	13,5	13,5
	≥ 4	226	7,7	7,7
Índice Charlson	0	1745	59,7	59,7
	1	694	23,8	23,8
	2	295	10,1	10,1
	≥ 3	187	6,4	6,4
Estado vital	Vivo	2244	76,8	76,9
	Muerto por cáncer próstata	324	11,1	11,1
	Muerto por otra causa	349	11,9	12,0
	Perdidos	4	0,1	

5.1.2. Características del tumor y diagnóstico

La histología más frecuente del tumor ha sido adenocarcinoma en 2.710 pacientes (92,8%). Del resto de histologías se han determinado en 50 pacientes (1,7%). En 161 pacientes (5,5%) el tumor no fue clasificado puesto que fueron casos diagnosticados sin biopsia.

La extensión del tumor (T) no se ha podido identificar en 1.184 (40,5%) de pacientes. La extensión más frecuente entre los pacientes en los que ha podido ser recogida ha sido la T2 con un total de 756 (25,9%), que en porcentaje válido una vez descartados los casos en que no se ha identificado, supone el 43,5%. La extensión menos frecuente ha sido la T4 con 27 pacientes (0,9%) y el 1,6% de porcentaje válido.

La progresión a ganglios linfáticos (N) no se ha localizado en 1.646 (56,4%). 1.214 pacientes (41,6%) no han mostrado progresión mientras que 61 (2,1%) sí han mostrado progresión, lo que supone, en porcentajes válidos el 95,2% y el 4,8% respectivamente.

En cuanto a metástasis (M), en 823 (28,2 %) de los casos no se ha recogido, mientras que en los pacientes en los que sí se ha recogido en 1.908 (65,3%) no se diagnosticó metástasis y en 190 (6,5%) sí. En porcentajes válidos, estos valores significan el 90,9% en los primeros y el 9,01% en los segundos.

El estadio ha sido desconocido en 1.573 pacientes (53,9%). Este elevado porcentaje se debe a que el valor del estadio está compuesto por la extensión del tumor, la progresión a ganglios linfáticos y la presencia o no de metástasis. Los altos porcentajes en los que no se ha recogido estos tres datos ha ocasionado este porcentaje elevado de valores desconocidos en el estadio. Los estadios identificados más numerosos han correspondido a los estadios I y II con 454 (15,5%) y 438 (15,0%) casos respectivamente, lo que en porcentajes válidos son el 33,7% y el 32,5%.

Los valores de PSA no se han recogido en 1.195 pacientes (40,9%). En 1.025 pacientes (35,1%) el valor ha sido inferior a 10 lo que supone el 59,4% del total de los valores de PSA recogidos. Valores de PSA superiores a 20 se han identificado en 395 (13,5%) pacientes mientras que valores entre 11-20 únicamente en 306 (10,5%) pacientes. Estos valores suponen, en porcentajes válidos, respectivamente el 13,5% y el 10,5%.

El valor del índice de Gleason únicamente ha sido desconocido en 606 individuos (20,7%). El valor que más veces se ha repetido ha sido el 6 en 937 pacientes (32,1%) que en porcentaje válido significa el 40,5%.

En cuanto al riesgo, en 716 pacientes (24,5%) no se pudo cuantificar. Se identificaron 971 (33,2%) de pacientes en riesgo alto, 533 (18,2%) en muy alto, 512 (17,5%) en intermedio y 189 (6,5%) en bajo. Una vez aplicada la IM, los valores de riesgo han quedado de la siguiente manera: 9,5% de riesgo bajo, 24,9% de riesgo intermedio, 42,7% de riesgo alto y 22,9% de riesgo muy alto.

Tabla 5. Características del tumor y diagnóstico de los pacientes diagnosticados de cáncer de próstata en Mallorca entre 2006 y 2011 (N=2.921)

Variable	Categoría	Número	%	% Válido	Después IM
Histología	Adenocarcinoma	2.710	92,8	92,8	
	Inespecífico	161	5,5	5,5	
	Otros	50	1,7	1,7	
T	1	599	20,5	34,5	
	2	756	25,9	43,5	
	3	355	12,2	20,4	
	4	27	0,9	1,6	
	Perdidos	1.184	40,5		
N	0	1.214	41,6	95,2	
	1	61	2,1	4,8	
	Perdidos	1.646	56,4		
M	0	1.908	65,3	90,9	
	1	190	6,5	9,1	
	Perdidos	823	28,2		
Estadio	I	454	15,5	33,7	
	II	438	15,0	32,5	
	III	216	7,4	16,0	
	IV	240	8,2	17,8	
	Perdidos	1.573	53,9		
PSA	< 10	1.025	35,1	59,4	
	11 - 20	306	10,5	17,7	
	> 20	395	13,5	22,9	
	Perdidos	1.195	40,9		
Gleason	4	34	1,2	1,5	
	5	134	4,6	5,8	
	6	937	32,1	40,5	
	7(3+4)	615	21,1	26,6	
	7(4+3)	273	9,3	11,8	
	8	166	5,7	7,2	
	9	143	4,9	6,2	
	10	13	0,4	0,6	
	Perdidos	606	20,7		
Riesgo	Bajo	189	6,5	8,6	9,5
	Intermedio	512	17,5	23,2	24,9
	Alto	971	33,2	44,0	42,7
	Muy alto	533	18,2	24,2	22,9
	Perdidos	716	24,5		

5.1.3. Tratamiento

Las diversas modalidades de tratamiento han sido recodificadas en cuatro grupos principales. En el local se han incluido prostatectomía, radioterapia, criocirugía y las combinaciones entre ellas. En el mixto se han recogido los tratamientos anteriores acompañados de terapia hormonal con y sin quimioterapia en cualquiera de los momentos del tratamiento. En el grupo sistémico se han agrupado los tratamientos con terapia hormonal sola, los tratamientos con quimioterapia y los tratamientos combinados de ambos. Y finalmente en el grupo observación/desconocido se han incluido hasta cuatro posibilidades. En primer lugar los casos en que se ha optado por vigilancia activa o por actitud expectante. A continuación aquellos casos en que aunque no figuraba explícitamente vigilancia activa o actitud expectante en la historia clínica, sí que por el seguimiento realizado se ha visto que se estaba aplicando una u otra. También los casos en los que el paciente ha rechazado todo tratamiento. Y finalmente, aquellos casos en los que durante todo el periodo de seguimiento no se ha identificado el tratamiento recibido.

De esta manera el tratamiento más utilizado ha sido el local en 1.478 pacientes (50,6%) seguido del sistémico con 642 (22,0%), a continuación, el observación/desconocido en 570 (19,5%) y finalmente el tratamiento mixto con el que han sido tratados 231 pacientes (7,9%).

Tabla 6. Características del tratamiento de los pacientes diagnosticados de cáncer de próstata en Mallorca entre 2006 y 2011 (N=2.921)

Tipo tratamiento	Número	%
Local	1.478	50,6
Sistémico	642	22,0
Mixto	231	7,9
Observación/desconocido	570	19,5

En la Tabla 7 se muestran las modalidades de tratamiento antes de la recodificación llevada a cabo para este estudio.

Tabla 7. Modalidades del tratamiento de los pacientes diagnosticados de cáncer de próstata en Mallorca entre 2006 y 2011 (N=2.921)

Tipo tratamiento	Modalidad	Número	%
Local	PRO	1.260	43,14
	RT	178	6,09
	PRO + RT	26	0,89
	RT + OBS	1	0,03
	CRIO	13	0,45
Sistémico	HT	612	20,95
	Q	24	0,82
	HT + Q	6	0,20
Mixto	PRO + HT	50	1,71
	RT + HT	169	5,79
	CRIO + HT	1	0,03
	PRO + Q	2	0,07
	PRO + RT + HT	5	0,17
	PRO + RT + Q	3	0,10
	PRO + RT + HT + Q	1	0,03
Observación/desconocido	-----	570	19,52

Abreviaturas: PRO: prostatectomía; RT: radioterapia; OBS: observación; CRIO: crioterapia; HT: terapia hormonal; Q: quimioterapia.

5.1.4. Relación entre variables

A continuación, se ha procedido a realizar el análisis de la relación bivariada mediante tablas de contingencia entre las variables que actuarán como variables predictoras de la tasa de riesgo de fallecer en el modelo de regresión de Cox.

La Tabla 8 muestra la asociación entre edad y tratamiento. La prueba Ji-Cuadrado de independencia es igual a 902,443 ($p < 0,001$) y el índice de asociación V de Cramer es igual a 0,321 ($p < 0,001$). El análisis de los residuales corregidos permite observar que el tratamiento local se ha asociado a edades comprendidas entre los 15 y los 74 años, mientras que el tratamiento sistémico y, en menor medida, el basado en la observación o desconocido se han asociado a edades a partir de los 75 años.

Tabla 8. Asociación entre edad y tratamiento

		Tratamiento				Total
		Local	Sistémico	Mixto	Observación/ Desconocido	
15-54	Recuento	117	10	12	24	163
	%	71,8	6,1	7,4	14,7	100
	Residuos corregidos	5,6	-5,0	-0,3	-1,6	
55-64	Recuento	601	52	65	99	817
	%	73,6	6,4	8,0	12,1	100
	Residuos corregidos	15,5	-12,7	0,1	-6,3	
65-74	Recuento	682	201	121	217	1.221
	%	55,9	16,5	9,9	17,8	100
	Residuos corregidos	4,8	-6,1	3,4	-2,0	
75-84	Recuento	71	328	31	168	598
	%	11,9	54,8	5,2	28,1	100
	Residuos corregidos	-21,2	21,8	-2,8	5,9	
85 o más	Recuento	7	51	2	62	122
	%	5,7	41,8	1,6	50,8	100
	Residuos corregidos	-10,1	5,4	-2,6	8,9	
Total	Recuento	1.478	642	231	570	2.921
	%	50,6	22,0	7,9	19,5	100

La Tabla 9 muestra la asociación entre histología y tratamiento. La prueba Ji-Cuadrado de independencia es igual a 248,482 ($p < 0,001$) y el índice de asociación V de Cramer es igual a 0,206 ($p < 0,001$). El análisis de los residuales corregidos permite observar que el tratamiento local se ha asociado a la histología de adenocarcinoma, el tratamiento sistémico y, en menor medida, el basado en la observación o desconocido están asociados a la ausencia de histología. Este último tipo de tratamiento se ha asociado ligeramente otras histologías o inespecíficas.

Tabla 9. Asociación entre histología y tratamiento

			Tratamiento			Observación/ Desconocido	Total
			Local	Sistémico	Mixto		
Histología	Adeno- carcinoma	Recuento	1.462	538	224	486	2.710
		%	53,9	19,9	8,3	17,9	100
		Residuos corregidos	13,0	-9,9	2,6	-7,7	
	Sin histología	Recuento	1	94	3	63	161
		%	0,6	58,4	1,9	39,1	100
		Residuos corregidos	-13,0	11,5	-2,9	6,5	
	Otras histologías o inespecíficas	Recuento	15	10	4	21	50
		%	30,0	20,0	8,0	42,0	100
		Residuos corregidos	-2,9	-0,3	0,0	4,0	
Total	Recuento	1.478	642	231	570	2.921	
	%	50,6	22,0	7,9	19,5	100	

La Tabla 10 muestra la asociación entre esperanza de vida y tratamiento. La prueba Ji-Cuadrado de independencia es igual a 759,989 ($p < 0,001$) y el índice de asociación V de Cramer es igual a 0,51 ($p < 0,001$). El análisis de los residuales corregidos permite observar que el tratamiento local y, en menor medida, el tratamiento mixto están asociados a una esperanza de vida mayor de 10 años, mientras que el tratamiento sistémico y, en menor medida, el basado en la observación o desconocido se han asociado a una esperanza de vida menor de 10 años.

Tabla 10. Asociación entre esperanza de vida y tratamiento

			Tratamiento			Observación/ Desconocido	Total
			Local	Sistémico	Mixto		
Esperanza de Vida	Mayor de 10 años	Recuento	1.436	311	212	376	2.335
		%	61,5	13,3	9,1	16,1	100
		Residuos corregidos	23,5	-22,6	4,7	-9,3	
	Menor de 10 años	Recuento	42	331	19	194	586
		%	7,2	56,5	3,2	33,1	100
		Residuos corregidos	-23,5	22,6	-4,7	9,3	
Total	Recuento	1.478	642	231	570	2.921	
	%	50,6	22,0	7,9	19,5	100	

La Tabla 11 muestra la asociación entre Índice de Charlson y tratamiento. La prueba Ji-Cuadrado de independencia es igual a 71,626 ($p < 0,001$) y el índice de asociación V de Cramer es igual a 0,090 ($p < 0,001$). El análisis de los residuales corregidos indica que el tratamiento local está asociado a valores de índice de Charlson iguales a 0 mientras que el tratamiento sistémico se ha asociado más a valores distintos de 0.

Tabla 11. Asociación entre índice de Charlson y tratamiento

		Tratamiento				Total	
		Local	Sistémico	Mixto	Observación/ Desconocido		
Índice Charlson	0	Recuento	967	313	120	343	1.743
		%	55,5	18,0	6,9	19,7	100
		Residuos corregidos	6,4	-6,4	-2,5	0,3	
	1	Recuento	321	187	57	127	692
		%	46,4	27,0	8,2	18,4	100
		Residuos corregidos	-2,5	3,7	0,4	-0,9	
	2	Recuento	126	77	31	61	295
		%	42,7	26,1	10,5	20,7	100
		Residuos corregidos	-2,9	1,8	1,7	0,5	
	3	Recuento	62	64	23	38	187
		%	33,2	34,2	12,3	20,3	100
		Residuos corregidos	-4,9	4,2	2,3	0,3	
Total	Recuento	1.476	641	231	569	2.917	
	%	50,6	22,0	7,9	19,5	100	

La Tabla 12 muestra la asociación entre riesgo y tratamiento. La prueba Ji-Cuadrado de independencia es igual a 137,754 ($p < 0,001$) y el índice de asociación V de Cramer es igual a 0,144 ($p < 0,001$). El análisis de los residuales corregidos señala que el tratamiento observación/desconocido se ha asociado a riesgos bajo y medio, y que el tratamiento local se ha asociado con riesgo alto.

Tabla 12. Asociación entre riesgo y tratamiento

		Tratamiento				Observación/ Desconocido	Total
		Local	Sistémico	Mixto			
Riesgo	Bajo	Recuento	110	18	5	56	189
		%	58,2	9,5	2,6	29,6	100
		Residuos corregidos	1,4	-4,7	-3,4	6,5	
	Medio	Recuento	211	136	49	115	511
		%	41,3	26,6	9,6	22,5	100
		Residuos corregidos	-6,2	2,1	0,0	6,4	
	Alto	Recuento	564	216	103	86	969
		%	58,2	22,3	10,6	8,9	100
		Residuos corregidos	4,2	-0,9	1,4	-6,0	
	Muy alto	Recuento	287	142	55	49	533
		%	53,8	26,6	10,3	9,2	100
		Residuos corregidos	0,3	2,1	0,6	-3,6	
Total	Recuento	1.172	512	212	306	2.202	
	%	53,2	23,3	9,6	13,9	100	

La Tabla 13 que se expone a continuación compara la relación de la variable tratamiento con las variables con cuya relación ha sido más relevante y con otras variables de interés como riesgo e índice de Charlson, aunque la relevancia haya sido menor. Así, las relaciones más relevantes de la variable tratamiento han sido con edad y esperanza de vida, mientras que tratamiento con riesgo y con índice de Charlson han tenido una relevancia menor.

Tabla 13. Tabla comparativa de relación de la variable tratamiento con otras variables

	Riesgo	Índice de Charlson	Edad	Esperanza de vida	Histología
V de Cramer (p<0,001)	0,144	0,090	0,321	0,510	0,206

5.2 Procedimiento de imputación: Imputación Múltiple

La variable elegida para este procedimiento ha sido la variable riesgo porque ha presentado un valor desconocido inferior al que ha presentado la variable estadio. Se ha seleccionado la IM con $m=10$ debido a que el incremento a 15 y 20 imputaciones no ha supuesto cambios en los valores de los coeficientes, sus errores estándar y sus grados de significación, es decir, a partir de 10 imputaciones las estimaciones se estabilizan y no presentan variación.

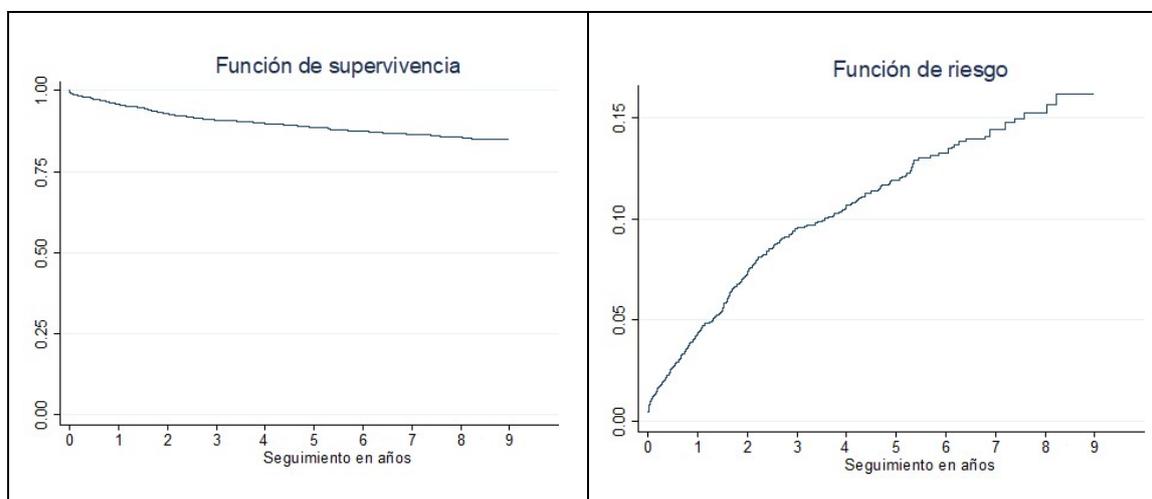
5.3 Supervivencia

5.3.1. Supervivencia global

Los diferentes análisis de supervivencia se han llevado a cabo con una muestra de 2.917 pacientes puesto que el estado vital de 4 de ellos, de la muestra de partida de 2.921, ha sido desconocido.

La media del tiempo de supervivencia estimada mediante el método de Kaplan-Meier ha sido de 2.954 días (aproximadamente 8 años), con un error estándar de 17,19 el intervalo de confianza del 95% del parámetro poblacional se sitúa entre 2.920 y 2.987 días. La mediana del tiempo de supervivencia no puede ser calculada debido a que menos del 50% de la muestra total fallece. En la Figura 15 se muestra las representaciones gráficas de las funciones de supervivencia y de riesgo (o impacto) de fallecer por cáncer de próstata mediante el método de Kaplan-Meier.

Figura 15. Gráficos de las funciones de supervivencia y de riesgo mediante el método Kaplan-Meier



La Tabla 14 obtenida por el método actuarial muestra que, tanto antes como después de haber aplicado la IM, la supervivencia ha sido del 96% un año después del diagnóstico, el 91% tres años después del diagnóstico y el 89% cinco años después del diagnóstico. Se puede observar que, en general, los valores estimados de la supervivencia después de aplicar la IM han sido mayores, especialmente en el caso de riesgo muy alto. Esto implica que la utilización de esta técnica de imputación evita obtener una infraestimación de la función de supervivencia. La supervivencia según el nivel de riesgo a la finalización del estudio después de aplicar la IM ha sido: 100% con riesgo bajo, 91% con riesgo medio, 88% con riesgo alto y 64% con riesgo muy alto.

Tabla 14. Supervivencia por años de seguimiento mediante el método actuarial, antes y después de la Imputación Múltiple (m = 10)

Año / Riesgo	Datos originales n = 2.202					Datos imputados n = 2.917				
	Bajo	Medio	Alto	Muy alto	Total	Bajo	Medio	Alto	Muy alto	Total
1	1,00	0,99	0,99	0,86	0,96	1,00	0,99	0,98	0,86	0,96
2	1,00	0,98	0,97	0,77	0,93	1,00	0,98	0,96	0,79	0,93
3	1,00	0,97	0,94	0,72	0,91	1,00	0,97	0,94	0,74	0,91
4	1,00	0,97	0,93	0,70	0,90	1,00	0,97	0,93	0,72	0,90
5	1,00	0,95	0,92	0,67	0,89	1,00	0,96	0,93	0,69	0,89
6	1,00	0,95	0,90	0,65	0,88	1,00	0,96	0,91	0,67	0,88
7	1,00	0,94	0,88	0,65	0,87	1,00	0,95	0,89	0,67	0,87
8	1,00	0,92	0,87	0,65	0,86	1,00	0,93	0,88	0,67	0,86
9	1,00	0,87	0,87	0,62	0,84	1,00	0,91	0,88	0,64	0,84

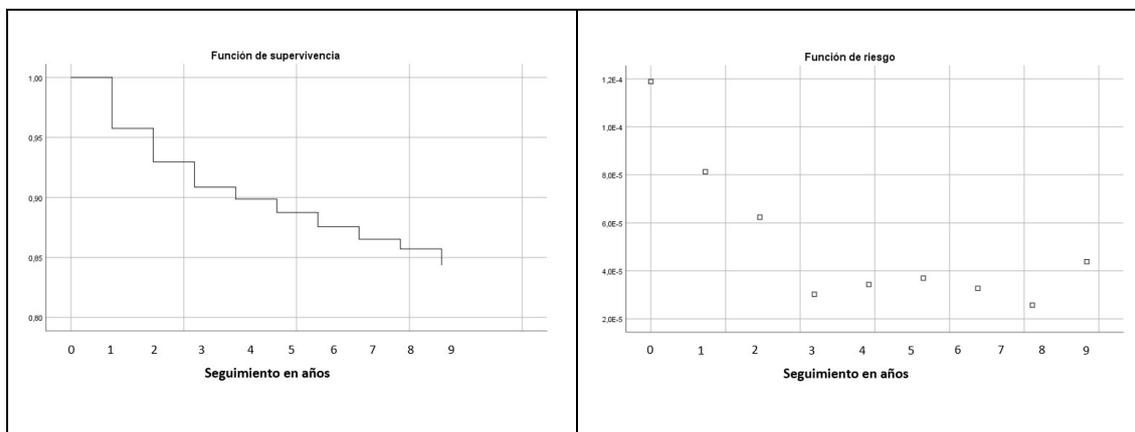
En cuanto a la SR, los valores obtenidos de supervivencia a los 5 años ha sido superiores a los valores de SCE tanto en supervivencia global como en supervivencia por la variable riesgo, y en general, también han sido superiores después de la IM. En la tabla 15 se muestran los valores de SR antes y después de la IM.

Tabla 15. Supervivencia relativa a los 5 años antes y después de la imputación múltiple.

	Datos originales n = 2.202	Datos imputados n = 2.917
Global	0,91	0,91
Riesgo bajo	1,00	1,00
Riesgo medio	0,99	0,98
Riesgo alto	0,94	0,94
Riesgo muy alto	0,68	0,70

En la Figura 16 se muestra las representaciones gráficas de las funciones de supervivencia y de riesgo (o impacto) de fallecer por cáncer de próstata mediante el método actuarial.

Figura 16. Gráficos de las funciones de supervivencia y de riesgo mediante el método actuarial



5.3.2. Supervivencia por variable

El análisis de las diferencias entre las curvas de supervivencia mediante la prueba global log-rank, han mostrado diferencias significativas ($p < 0,001$) en todas las variables, es decir, edad, esperanza de vida, histología, PSA, índice de Gleason, estadio, riesgo, índice de Charlson y tratamiento. Para PSA, índice de Gleason y estadio no se han tenido en cuenta los valores perdidos, mientras que para riesgo el análisis se ha realizado antes y después de la IM.

En la comparación dos a dos entre las categorías de las variables mediante el estadístico de Wilcoxon, se han detectado diferencias significativas ($p < 0,05$) en todas las categorías de las variables esperanza de vida, histología, PSA, riesgo y tratamiento.

La tabla 16 muestra la supervivencia a los 5 años de cada una de las categorías de las variables estudiadas.

Las Figuras comprendidas entre la 17 a la 25 muestran las representaciones gráficas de las funciones de supervivencia de las variables categóricas por grupos mediante el método de Kaplan-Meier.

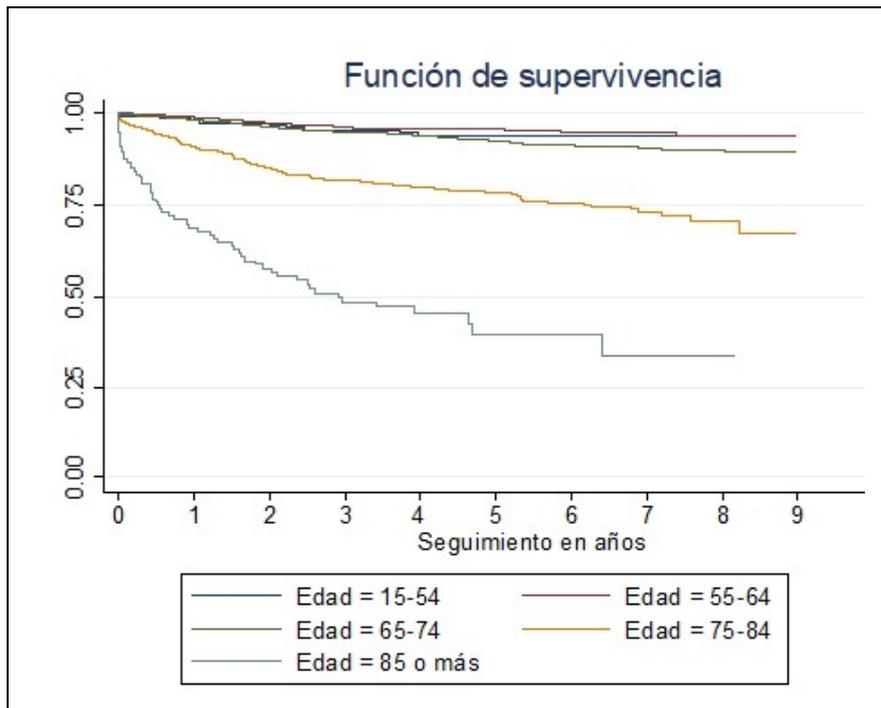
Tabla 16. Supervivencia a los 5 años de cada variable

		Supervivencia
Edad	15-54	0,94
	55-64	0,96
	65-74	0,93
	75-84	0,78
	≥85	0,41
Esperanza de vida	>10	0,93
	<10	0,69
Histología	Adenocarcinoma	0,93
	Sin histología	0,22
	Otras o inespecífica	0,74
PSA	≤10	0,98
	10-20	0,92
	>20	0,62
Índice de Gleason	4	0,97
	5	0,98
	6	0,99
	7(3+4)	0,96
	7(4+3)	0,90
	8	0,77
	9	0,60
	10	0,21
	Estadio	I
II		0,98
III		0,97
IV		0,26
Riesgo	Bajo	1,00
	Medio	0,95
	Alto	0,92
	Muy alto	0,67
Índice de Charlson	0	0,90
	1	0,89
	2	0,83
	≥3	0,85
Tratamiento	Local	0,99
	Sistémico	0,70
	Mixto	0,89
	Observación/desconocido	0,82

5.3.2.1 Supervivencia por edad

El grupo de edad de 15-54 años ha presentado diferencias significativas con respecto a los grupos de 75-84 años y de 85 años o más. Del resto, el grupo de edad de 55-64 años ha presentado diferencias significativas con respecto al resto de grupos de mayor edad, de igual forma que en el grupo de edad de 65-74 años con respecto a los grupos de mayor edad y, finalmente, entre los grupos de 75-84 años y de 85 años o más. También se ha observado que la supervivencia ha disminuido marcadamente a partir de los 75 años.

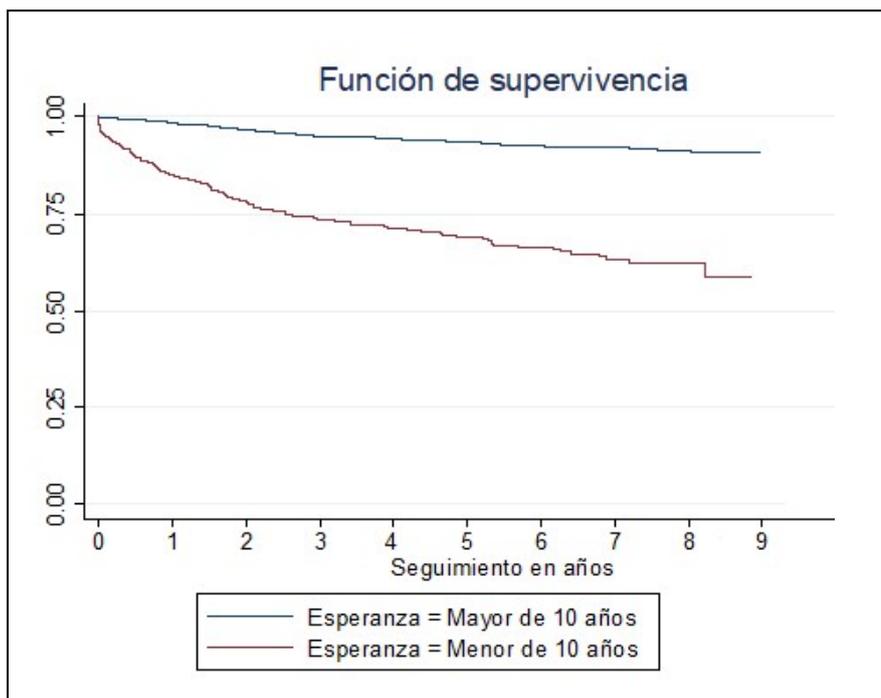
Figura 17. Supervivencia según la edad



5.3.2.2. Supervivencia por esperanza de vida

La diferencia entre la supervivencia de pacientes con esperanza de vida mayor a 10 años y menor a 10 años ha sido significativa siendo inferior en pacientes con esperanza de vida menor a 10 años.

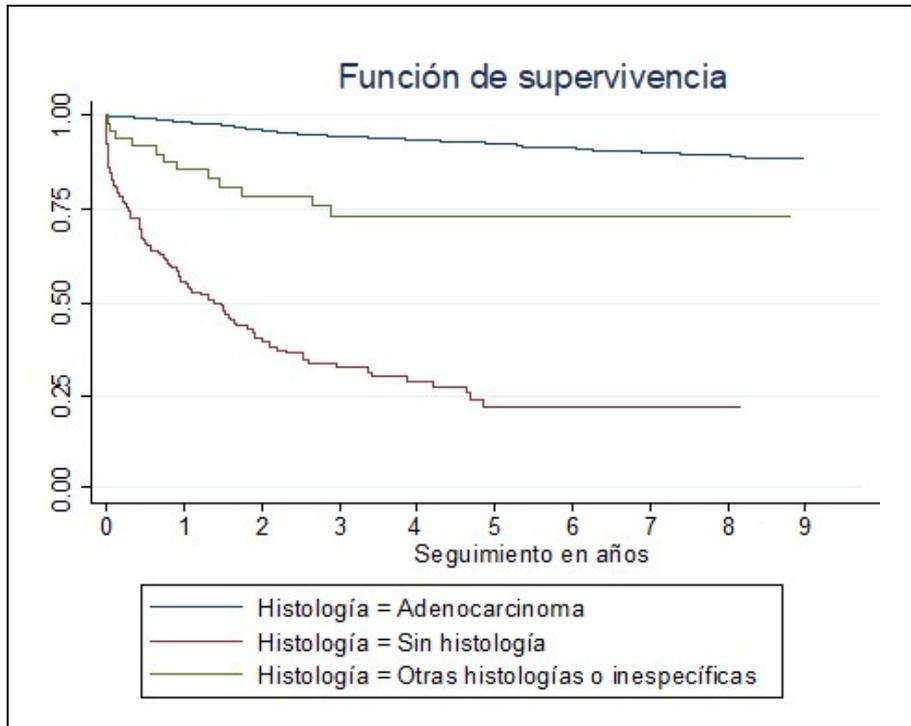
Figura 18. Supervivencia según la esperanza de vida



5.3.2.3. Supervivencia por histología

En el caso de la histología las diferencias de supervivencia han sido grandes teniendo el mejor pronóstico el adenocarcinoma. Las diferencias entre ellas han sido todas estadísticamente significativas.

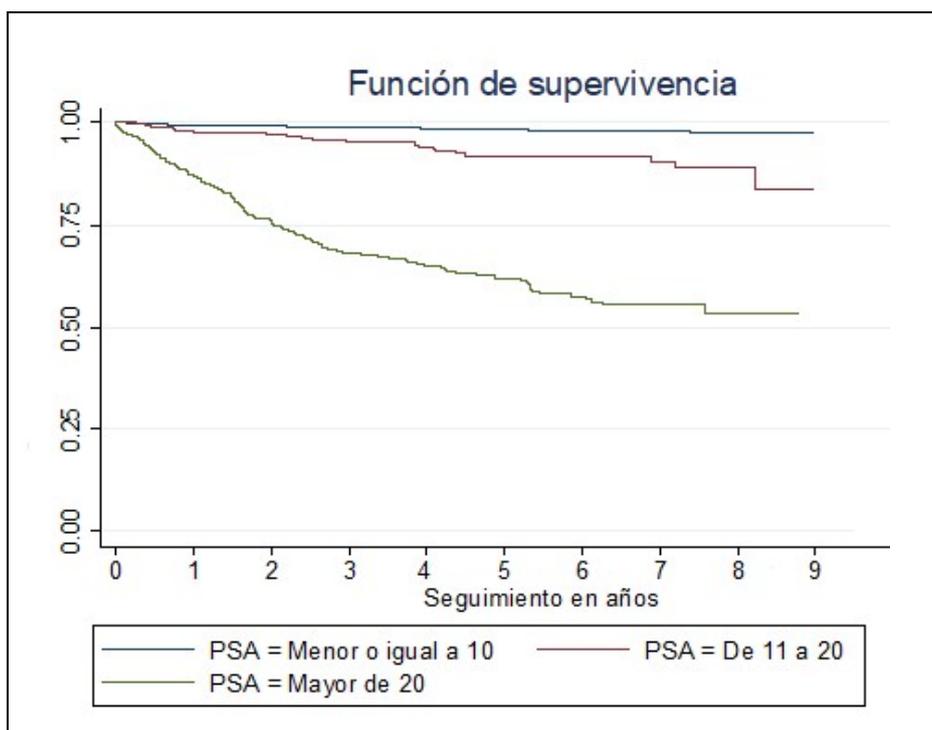
Figura 19. Supervivencia según la histología



5.3.2.4. Supervivencia por PSA

Con respecto al PSA, todos los grupos han presentado diferencias significativas entre sí. Para valores de PSA inferior o igual a 10 el porcentaje de supervivencia se ha acercado al 100% mientras que para valores superiores a 20 ha descendido considerablemente.

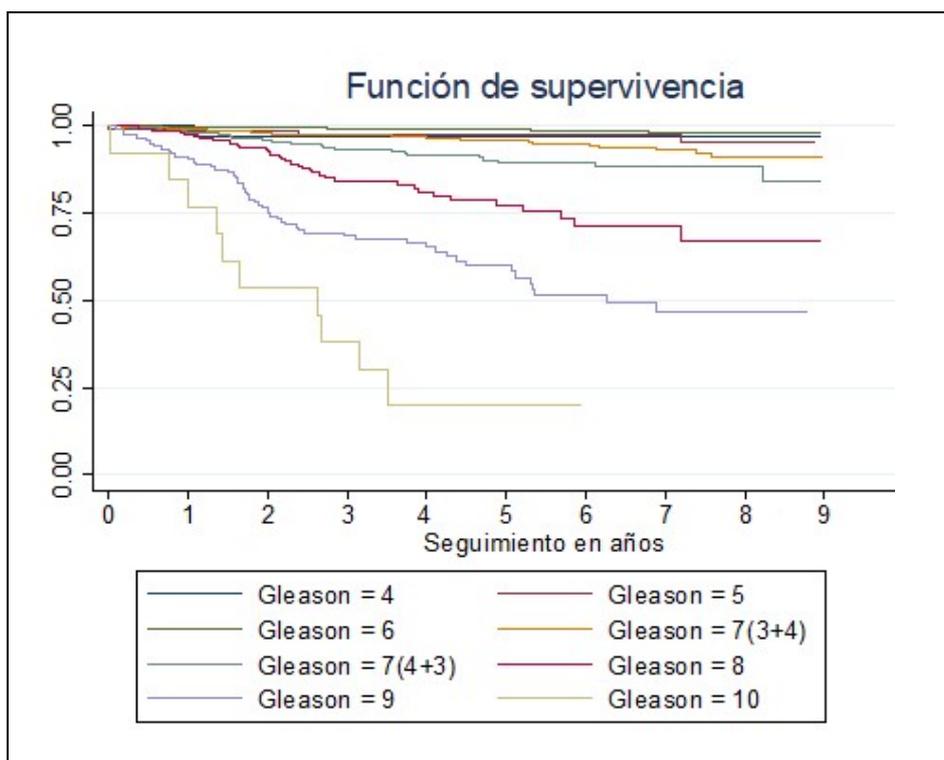
Figura 20. Supervivencia según el PSA



5.3.2.5. Supervivencia por índice de Gleason

Con respecto al índice de Gleason, a medida que aumenta su valor, también aumentan las diferencias entre los grupos. En este sentido, la representación gráfica (Figura 11) muestra que para valores del índice de Gleason iguales a 7(4+3) ha empezado a disminuir la supervivencia y con valores de 8 el descenso ya es notable. En cuanto a la comparación entre las categorías de la variable mediante el estadístico de Wilcoxon, el valor 4 presenta diferencias significativas con los valores 8, 9 y 10, el valor 5 a partir del valor 7(4+3) en adelante, y así sucesivamente hasta llegar al valor 8 que es significativo con todos los valores de las categorías.

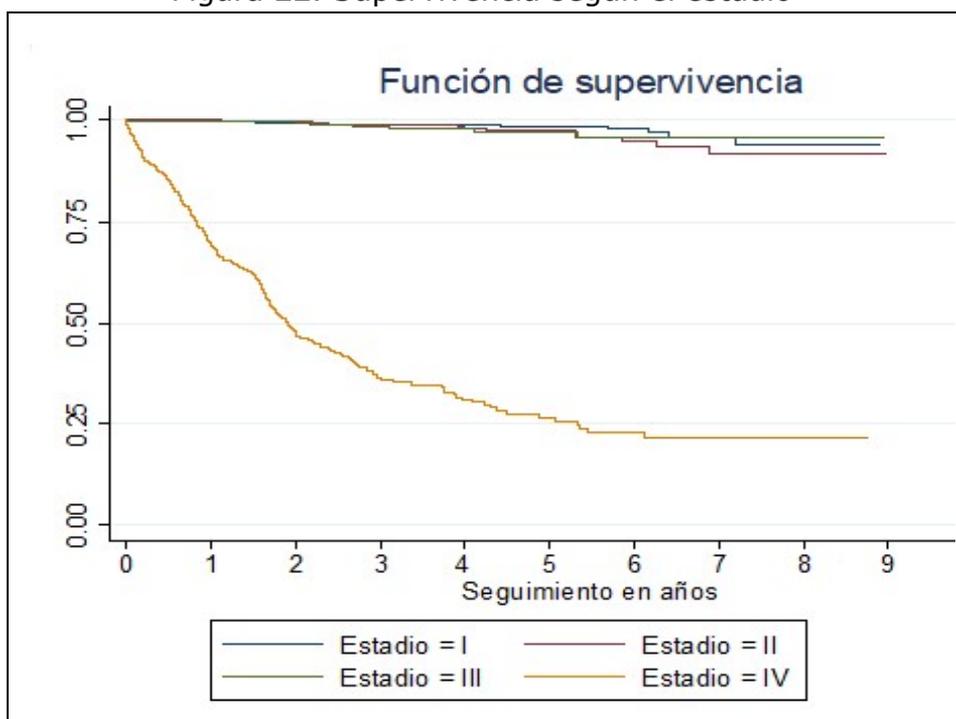
Figura 21. Supervivencia según índice de Gleason



5.3.2.6. Supervivencia por estadio

En el caso del estadio, no ha habido diferencias significativas entre los estadios I, II y III. Únicamente se han observado diferencias con el estadio IV.

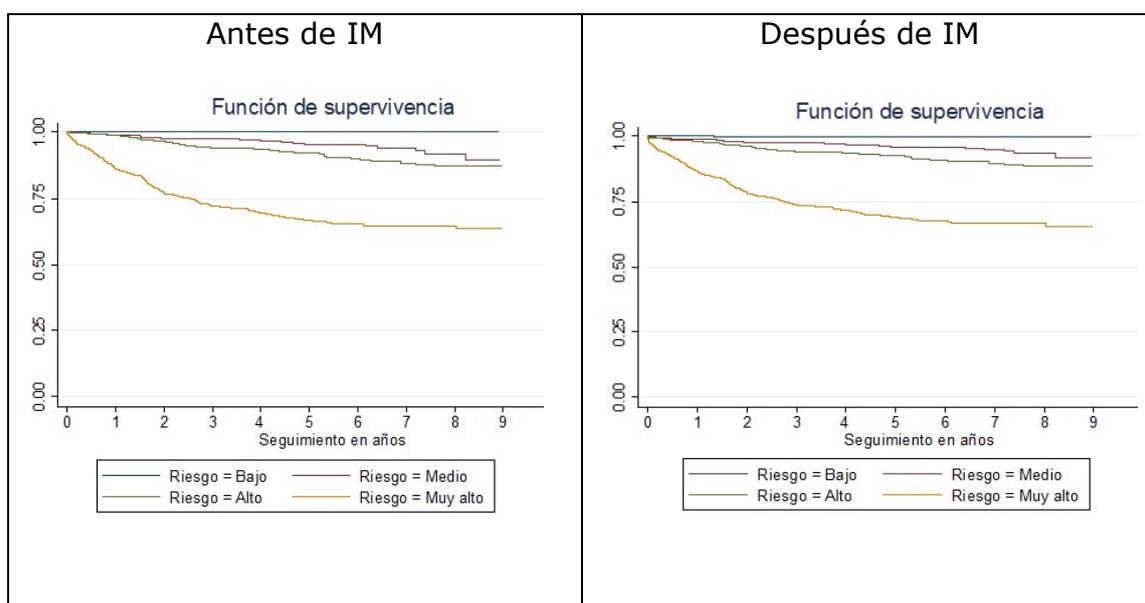
Figura 22. Supervivencia según el estadio



5.3.2.7. Supervivencia por riesgo

No se han observado diferencias de supervivencia entre los datos originales y los datos posteriores a la IM. En pacientes clasificados como de riesgo bajo la supervivencia ha resultado ser máxima. Cuando el riesgo ha sido medio o alto la supervivencia ha ido disminuyendo aunque ha seguido siendo alta, mientras que en pacientes con riesgo muy alto la supervivencia ha sufrido un marcado descenso. Todas las diferencias entre categorías han resultado significativas.

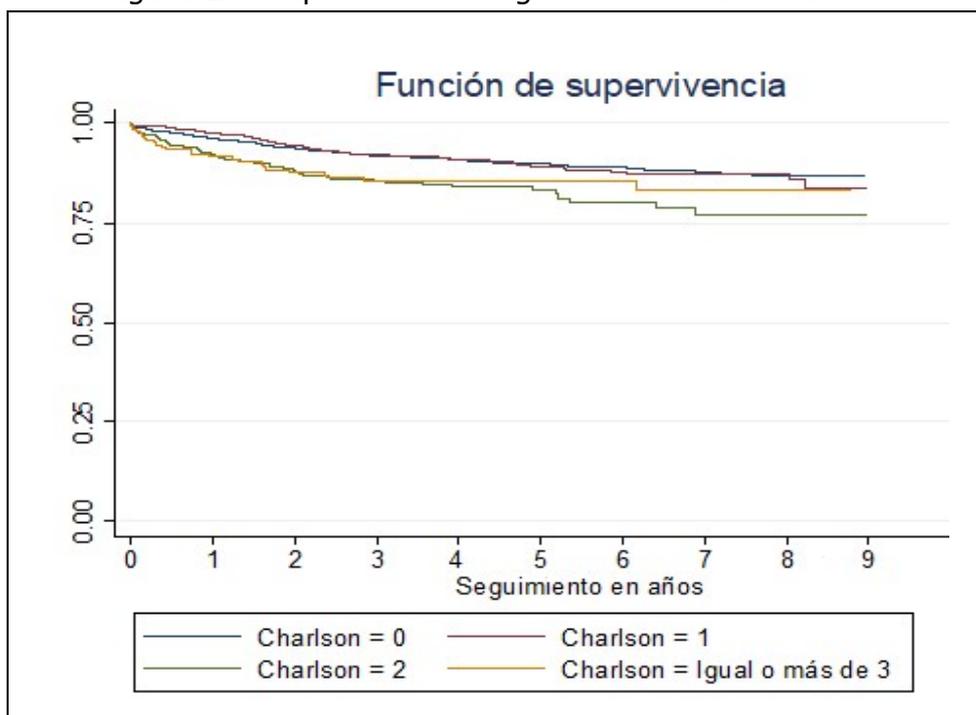
Figura 23. Supervivencia según el Riesgo antes y después de la IM.



5.3.2.8. Supervivencia por índice de Charlson

En el caso del índice de Charlson, el grupo con valor 0 ha presentado diferencias con respecto a los grupos con valor 2 y ≥ 3 , y el grupo con valor 1 con respecto a los grupos con valor 2 y ≥ 3 . Sin embargo, los valores 2 y ≥ 3 no han presentado diferencias significativas entre ellos.

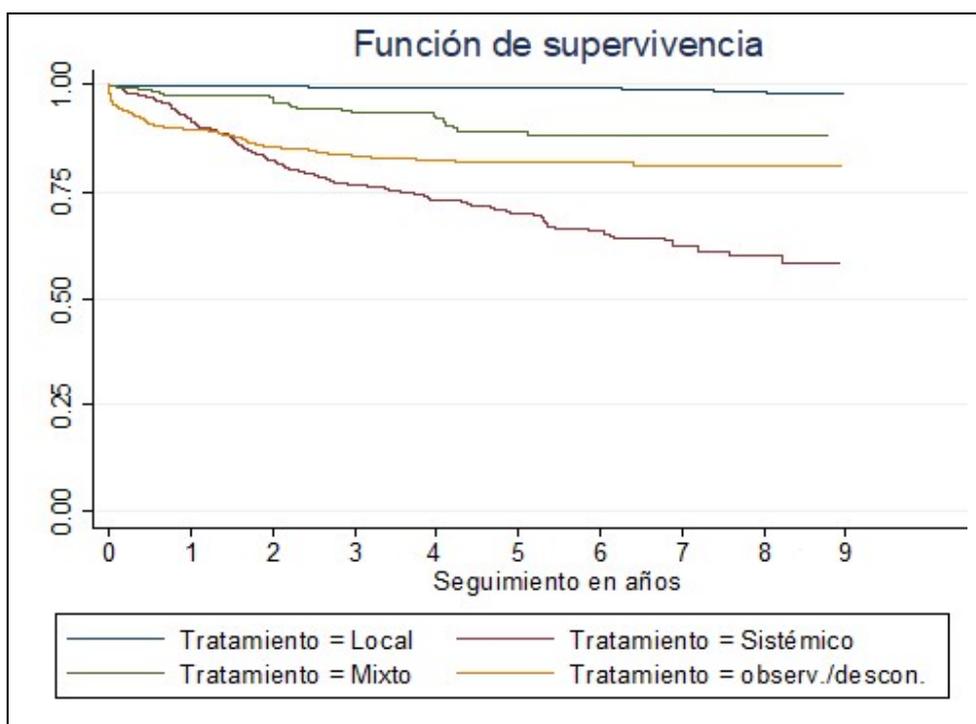
Figura 24. Supervivencia según el índice de Charlson



5.3.2.9. Supervivencia por tratamiento

Todos los tratamientos han mostrado diferencias significativas entre ellos, siendo el tratamiento local el que ha presentado mayor supervivencia y cercana al 100% y el tratamiento sistémico el de menor supervivencia.

Figura 25. Supervivencia según el tratamiento



5.3.3. Factores pronósticos

El modelo de regresión de Cox seleccionado en base al criterio del valor de la razón de verosimilitud está compuesto por las variables: índice de Charlson, riesgo, histología, tratamiento y las variables dependientes del tiempo derivadas de riesgo y tratamiento. Se puede observar que el criterio de selección ha excluido la edad. Esta exclusión se produce en el momento en que el tratamiento es también introducido en el modelo. En el estudio descriptivo previo sobre la relación entre las variables que actuarían como predictoras, ya se ha señalado la alta relación entre ambas variables.

La Tabla 17 muestra los resultados del modelo de regresión de Cox seleccionado antes (Modelo 1: Datos originales) y después (Modelo 2: Datos imputados) de aplicar la IM. Las variables principales muestran el efecto de cada variable sobre el riesgo de fallecer mientras que los valores para las variables dependientes del tiempo se refieren al aumento o disminución del efecto de la variable sobre el riesgo de fallecer con el paso del tiempo. Se proporciona la tasa de riesgo, su error estándar, su grado de significación y el intervalo de confianza del 95% del parámetro poblacional de la tasa de riesgo.

Tabla 17. Modelo de regresión de Cox del cáncer de próstata diagnosticado en Mallorca entre 2006 y 2011 antes y después de la imputación múltiple (m=10)

	Modelo 1 (Datos originales) n = 2.013				Modelo 2 (Datos imputados) n = 2.728			
	HR	ES	p	IC 95%	HR	ES	p	IC 95%
VARIABLES PRINCIPALES								
Índice Charlson (ref. 0)								
Charlson = 1	0,86	0,13	0,309	0,63;1,15	0,89	0,13	0,427	0,66;1,19
Charlson = 2	2,08	0,37	0,000	1,46;2,96	1,76	0,29	0,001	1,26;2,44
Charlson >= 3	1,61	0,36	0,035	1,03;2,50	1,10	0,25	0,674	0,70;1,73
Riesgo (ref. Medio)								
Riesgo alto	2,82	1,16	0,012	1,26;6,32	2,82	1,19	0,017	1,21;6,57
Riesgo muy alto	9,85	4,06	0,000	4,38;22,11	14,08	5,22	0,000	6,76;29,35
Histología (ref. Adenoc.)								
Sin histología	4,01	0,60	0,000	2,98;5,39	5,69	0,81	0,000	4,29;7,54
Otras o inespecíficas	3,86	1,35	0,000	1,94;7,67	2,63	1,00	0,013	1,23;5,61
Tratamiento (ref. Local)								
Sistémico	67,82	34,61	0,000	24,94; 184,41	68,07	30,70	0,000	28,12; 164,79
Mixto	8,74	5,38	0,000	2,61;29,22	12,03	6,66	0,000	4,06;35,62
Observación/desconocido	40,94	22,69	0,000	13,82; 121,32	19,07	9,21	0,000	7,40;49,15
VARIABLES DEPENDIENTES								
tiempo								
Riesgo (ref. Medio)								
Riesgo alto	0,98	0,25	0,949	0,59;1,63	0,97	0,23	0,898	0,59;1,60
Riesgo muy alto	0,72	0,17	0,172	0,44;1,15	0,94	0,20	0,789	0,61;1,46
Tratamiento (ref. Local)								
Sistémico	1,43	0,38	0,171	0,86;2,40	1,56	0,31	0,025	1,06;2,29
Mixto	0,91	0,27	0,761	0,51;1,64	1,09	0,26	0,707	0,68;1,76
Observación/desconocido	0,89	0,24	0,670	0,53;1,50	0,81	0,15	0,281	0,56;1,18

Nota: HR: Tasa de riesgo; ES: Error estándar; p: grado de significación; IC 95%: Intervalo de confianza del 95%.

En general, se pueden observar cambios y oscilaciones en los valores de las tasas de riesgo y una disminución de sus errores estándar después de aplicar la IM. La reducción de los errores estándar implica que la estimación por intervalo de las tasas de riesgo poblacionales se realiza con mayor eficiencia o precisión cuando se ha aplicado la IM, principalmente por el hecho de estar utilizando un tamaño de muestra mayor e incorporar la incertidumbre de las estimaciones a través de la variabilidad mostrada por las m imputaciones de los valores faltantes.

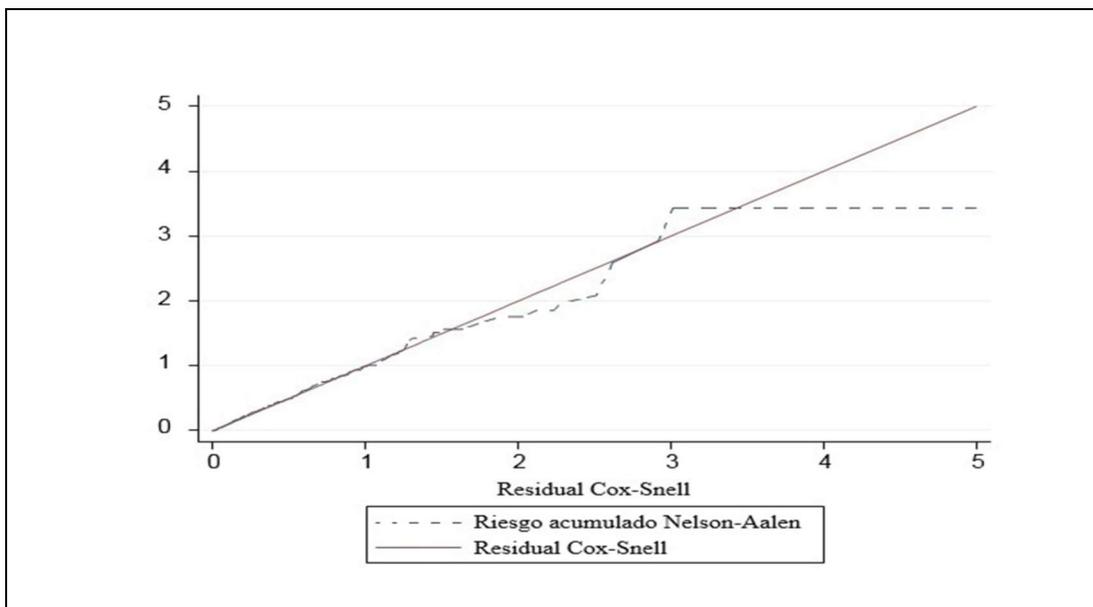
Se han identificado como factores de pronóstico significativos en ambos modelos las variables índice de Charlson, riesgo, histología y tratamiento. Más concretamente, tomando los resultados del Modelo 2 con los datos imputados, se puede observar que las siguientes categorías de las variables implican un aumento en la tasa de riesgo

de fallecer por cáncer de próstata: un índice de Charlson igual a 2 con respecto al valor 0, un riesgo alto o muy alto con respecto a un riesgo medio, una histología inespecífica u otras con respecto a una histología adenocarcinoma y, finalmente, los tipos de tratamiento sistémicos, mixtos u observacionales/inespecíficos con respecto a un tratamiento local.

Por su parte, el estudio de las variables dependientes del tiempo integradas en el modelo indica que el paso de un tratamiento local a un tratamiento sistémico aumenta su efecto sobre la tasa de riesgo de fallecer con el paso del tiempo.

Finalmente, tal como se ha comentado anteriormente, se ha analizado la bondad de ajuste del modelo de regresión de Cox seleccionado con respecto a los datos observados mediante los residuales de Cox-Snell. En este caso, si el modelo ajusta bien los datos, los residuales de Cox-Snell deberían tener una distribución exponencial estándar con una función de riesgo igual a 1 a lo largo del tiempo y, por tanto, el riesgo acumulado de los residuales de Cox-Snell deberían trazar una línea recta de 45 grados (ver Figura 26). Se debe tener en cuenta que en la gráfica se espera que haya cierta variabilidad sobre la línea de referencia de 45 grados, particularmente en la superior derecha debido a la reducción efectiva de muestra causada por los fallecimientos y por los datos censurados. Por tanto, se puede decir que el modelo de regresión de Cox obtenido presenta un buen ajuste a los datos del estudio.

Figura 26. Bondad de ajuste del modelo de regresión de Cox seleccionado mediante los residuales de Cox-Snell



DISCUSIÓN

6. DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos han asociado la supervivencia del cáncer de próstata a riesgo, histología y tratamiento. En pacientes con riesgo muy alto ha habido una disminución importante de la supervivencia. La histología adenocarcinoma ha presentado la supervivencia más elevada, mientras que el tratamiento sistémico la supervivencia más baja. Para el diseño del modelo de regresión de Cox no se han considerado las variables estadio y edad. La variable estadio no se ha tenido en cuenta como consecuencia del elevado número de datos faltantes y la variable edad ha sido excluida a causa de la estrecha relación que ha presentado con la variable tratamiento. Esta relación ha servido para comprobar que no se han seguido las recomendaciones de las guías de práctica clínica. Finalmente la metodología de imputación múltiple ha permitido estimar con mayor precisión la tasa de riesgo de fallecer por cáncer de próstata.

La supervivencia al año, a los tres y a los cinco posteriores al diagnóstico ha sido del 96%, 91% y 89% respectivamente. La supervivencia a los 5 años concuerda prácticamente con la que se obtuvo para España en el estudio CONCORD-3 (Allemani et al., 2018) que la situó en el 90,4% durante el periodo de seguimiento 2005-2009 y en el 89,7% durante el de 2010-2014, y ha superado ligeramente al EUROCORE-5 (De Angelis et al., 2014) del 2000-2007 que alcanzó el 84,7%. Tanto en el estudio CONCORD como en otros estudios elaborados en España se ha observado en los últimos años un notable incremento en la supervivencia a los 5 años. Según datos del CONCORD-2 (Allemani et al., 2015) se pasó del 73,7% (periodo 1995-1999) al 85,0% (periodo 2000-2004), al 90,4% (periodo 2005-2009) y finalmente al 89,7% (periodo 2010-2014) según el CONCORD-3 (Allemani et al., 2018). Por su parte Chirlaque et al. (2010) estimaron la supervivencia a los 5 años en el 76% durante el periodo 1995-1999, mientras que Marcos-Gragera et al. (2012) la estimaron en el 75,3% para este mismo periodo y en el 85% para el periodo 2000-2003. Sin embargo, estas diferencias no se han apreciado únicamente con el paso de los años, sino también entre países. Estas diferencias de supervivencia entre diferentes países fueron analizadas por Neppl-Huber et al. (2012) y por Grosclaude, Roche, Fuentes-Raspall y Larrañaga (2017) que acabaron concluyendo que la utilización masiva de los tests de detección de PSA está relacionada con el incremento de incidencia y de supervivencia del cáncer de próstata. El diagnóstico temprano de estadios iniciales que responden bien al tratamiento

contribuye, sin duda, a aumentar las estadísticas de supervivencia y a disminuir las de mortalidad.

Un aspecto muy importante a tener en cuenta es que los resultados obtenidos en nuestro estudio han sido por SCE mientras que los resultados ofrecidos por CONCORD, EUROCARE y SEER fueron por SR. Ambas metodologías, SCE y SR, son consideradas como válidas para la estimación de la supervivencia, la SCE utiliza la causa de defunción mientras que la SR estima la supervivencia a partir de la mortalidad observada en la zona geográfica. A priori los valores obtenidos tanto por SCE como por SR deberían ser los mismos, sin embargo, en cáncer de próstata se han observado diferencias en los resultados obtenidos entre ambas metodologías. Makkar, Ostrom, Kruchko y Barnholtz-Sloan (2018), Withrow et al. (2017), Skyrud, Bray y Møller (2013) y Forjaz, Howlader y Mariotto (2019) hallaron diferencias de supervivencia según la metodología utilizada, obteniéndose en todos ellos un valor más alto de SR que de SCE. La explicación de este hecho ha estado sujeto a diferentes interpretaciones, una de ellas se basaría en una deficiente codificación de la causa de muerte en el caso de la SCE, mientras que la otra atribuiría a la SR una sobreestimación de la supervivencia causada por lo que se conoce como el efecto del "participante sano". Este efecto se produce en aquellos cánceres diagnosticados mayormente mediante screening como son el cáncer de próstata y el de mama y se debe probablemente a que la población sometida a screening tiene una esperanza de vida más larga que la población general.

En nuestro estudio hemos optado por la SCE en lugar de la SR porque el Registro de Cáncer de Mallorca tiene acceso a la causa de fallecimiento de Registro de Mortalidad de las Illes Balears, y porque desde el año 2008, ambos registros han mejorado la calidad de datos gracias al acceso a historias clínicas electrónicas de hospitales públicos y centros de salud. Si se comparan nuestros resultados, obtenidos en pacientes diagnosticados en el periodo 2006-2011 con los obtenidos en otros estudios como el CONCORD-3 y en periodos similares como los periodos 2005-2009 y 2010-2014, se observa que en nuestro caso el valor obtenido de supervivencia a los cinco años ha sido del 89% en el caso de la SCE y del 91% en el caso de la SR, y en el citado estudio ha sido del 90,4% y 89,7% respectivamente para cada uno de los periodos mencionados. Atendiendo a lo expuesto anteriormente sobre la SR y la SCE cabría esperar que las diferencias entre ambas metodologías hubieran sido mayores como lo fueron en Forjaz,

Howlader y Mariotto (2019), Makkar, Ostrom, Kruchko y Barnholtz-Sloan (2018) y Skyrud, Bray y Møller (2013) con valores respectivos de SR y SCE de 98,5%-93,7%, 99,3%-93,6% y 78,7%-75,8%. Sin embargo, en nuestro estudio la diferencia entre SR y SCE ha sido inferior alcanzando para cada una de ellas los valores de 91% y de 89% respectivamente. Por este motivo y en la línea de Makkar, Ostrom, Kruchko y Barnholtz-Sloan (2018) que afirmaron que ninguna de las dos metodologías es perfecta aunque la SCE es de cada vez más fiable, hemos llegado a la conclusión que si las diferencias halladas entre SR y SCE son inferiores a las de otros estudios se debe a que en el Registro de Cáncer de Mallorca se revisan cuidadosamente los historias clínicas y por tanto los datos manejados son de calidad.

Para identificar los factores que influyen en la supervivencia y en el riesgo de fallecer se ha utilizado el modelo de Cox. Por lo que se refiere a la imputación múltiple, la comparación del modelo 2 de datos imputados con 2.728 pacientes frente el modelo 1 de datos originales con 2.013 ha indicado que la imputación múltiple ofrece unas estimaciones más precisas en análisis de supervivencia cuando existen valores desconocidos. Riesgos alto y muy alto han mostrado un aumento en la tasa riesgo de fallecer respecto a riesgo medio, y en el caso de riesgo muy alto este incremento ha pasado de 9,85 antes de la IM hasta 14,08 después de la IM. Este aumento importante en el caso de riesgo muy alto concuerda con lo que apreció Neupane et al. (2018) en su estudio. En cuanto a supervivencia, se ha observado que en pacientes de riesgo bajo ha resultado del 100% y a medida que ha aumentado el riesgo, la supervivencia ha ido disminuyendo. Así la supervivencia en pacientes de riesgo medio ha sido del 91%, mientras que para pacientes de riesgo alto ha alcanzado el 88%. Para pacientes de riesgo muy alto la supervivencia ha disminuido hasta el 68,7%. A diferencia de los resultados obtenidos con la variable estadio, con la variable riesgo las diferencias entre todas las categorías han sido significativas. Si se comparan las curvas de supervivencia obtenidas por estadio y las obtenidas por la variable riesgo llama la atención la diferencia entre la categoría estadio IV y la categoría riesgo muy alto. Ello se debe probablemente a que todos los pacientes clasificados con estadio IV tienen los ganglios afectados o metástasis, mientras que los pacientes clasificados de riesgo muy alto no tienen necesariamente ganglios afectados o metástasis, ya que con una extensión T3b o T4 es suficiente para estar clasificados como de riesgo muy alto. Resultados similares en cuanto a estadio obtuvieron Howlader, Mariotto, Woloshin y Schwartz (2014) aunque en su caso diferenció entre localizado,

regional y distante, incluyéndose en este último a los pacientes con el cáncer ya diseminado. Por su parte Zhu, Gou y Zhou (2019) fueron más allá y separaron la afectación ganglionar N y la afectación de otros órganos M obteniendo un primer descenso de la supervivencia cuando hubo afectación linfática y un marcado descenso cuando afectación de órganos.

Otro aspecto importante a tener en cuenta en nuestro estudio es la utilización de la variable riesgo en lugar de la variable estadio. Ello se ha debido fundamentalmente a varias causas. La primera de ellas ha sido la diferencia de valores perdidos entre ambas variables. Para la variable estadio, los valores perdidos han alcanzado el 53,9% mientras que para la variable riesgo han alcanzado un valor bastante inferior del 24,5%. La ausencia de información sobre el estadio ya fue una de las debilidades importantes con que concluyó el estudio EUROCARE-5 (De Angelis et al., 2014) y que se puso de manifiesto también en Luo et al. (2017). El otro motivo por el que se ha seleccionado la variable riesgo, en lugar de estadio, ha sido que la variable riesgo tiene en cuenta además el valor del índice de Gleason y el valor de PSA. La combinación de los valores estadio, Gleason y PSA que conforman la variable riesgo ofrece mucha más información a la hora de seleccionar un tratamiento y se postula como un mejor método de pronóstico (Reese, Cooperberg y Carroll, 2010).

En cuanto a la histología, las histologías diferentes a adenocarcinoma han mostrado unas tasas de riesgo de fallecer superiores a la categoría adenocarcinoma que es la que se ha tomado como referencia. Según Mazzucchelli et al. (2008), todas las histologías de cáncer de próstata, a excepción del carcinoma de células basales, tienen peor pronóstico que la histología adenocarcinoma. En cualquier caso, no hay que olvidar que en nuestro estudio la histología adenocarcinoma alcanzó el 92,8% del total de las histologías, dato que concuerda con Epstein et al. (2004) que cifraron las histologías diferentes de adenocarcinoma en el 5%-10%.

Por lo que se refiere al índice de Charlson se ha observado un incremento en la tasa de riesgo de fallecer principalmente con valores 2, sin embargo con valores ≥ 3 el valor es inferior al obtenido con valores 2. El efecto de la comorbilidad sobre la supervivencia en el cáncer de próstata fue hallado cuando se ha estudiado de manera independiente, tanto en estudios de población (Houterman et al., 2006) como restringidos a determinados estadios o riesgos (Daskivich

et al., 2010; Albertsen et al., 2011) y también cuando se estudió de manera conjunta con otras variables como riesgo, tratamiento, edad, PSA e índice de Charlson (Neupane et al., 2018). En este sentido, es conocido que la comorbilidad juega un papel importante en la supervivencia de diferentes tipos de cáncer (Sarfati, Koczwara y Jackson, 2016; Sogaard, W. Thomsen, Bossen, Henrik Toft Sørensen y Nørgaard, 2013) y en el caso del cáncer de próstata también, sin embargo, hay diversidad de opiniones en cuanto a la utilización del índice de Charlson como método para recoger la comorbilidad. Para Hall, Jani, Ryu, Narayan y Vijayakumar (2005) el índice de Charlson fue un buen método para recoger la comorbilidad que posteriormente podrá ser tenida en cuenta a la hora de elegir un tratamiento puntualizando que debe recogerse adecuadamente, mientras que otros como Rochon et al. (1996), Alibhai et al. (2008) y Chamie et al. (2011) cuestionaron que el índice de Charlson pueda ser el mejor método para la recogida de la comorbilidad en cáncer de próstata. Nuestra opinión es que la comorbilidad influye en la supervivencia del cáncer de próstata, sin embargo, el índice de Charlson como método para cuantificar la comorbilidad no es útil en cáncer de próstata puesto que a medida que aumenta su valor no siempre disminuye la supervivencia.

Con la inclusión de la variable tratamiento en el modelo de Cox se ha visto una mejoría importante en el modelo. La categoría tratamiento sistémico ha mostrado, tanto antes de la IM como después de la IM, el aumento más elevado en la tasa riesgo de fallecer respecto a la categoría tratamiento local. Las categorías observación/desconocido y mixto también han mostrado un incremento en la tasa riesgo de fallecer, siendo este incremento más elevado en la primera de ellas. En otros estudios en los que se recogió el tratamiento como Thomsen et al. (2016), Evans et al. (2013) y Cooperberg, Broering y Carroll (2010) lo que realmente se recogió fue el tratamiento inicial, mientras que en nuestro estudio lo que se ha recogido ha sido el tratamiento durante todo el periodo de seguimiento. El hecho de recoger el tratamiento durante todo el periodo de seguimiento nos ha permitido, a nuestro entender, aportar datos novedosos para cuando se vaya a realizar el análisis de supervivencia puesto que el resultado final de supervivencia se podría relacionar con el tratamiento completo. En relación a los estudios mencionados, es importante comentar que ninguno de ellos se recogió el tratamiento de la misma forma que se ha recogido en este estudio ni tampoco entre ellos lo recogieron teniendo en cuenta las mismas categorías, lo cual no ha hecho posible la comparación entre todos ellos. Por otra parte cabe destacar que en el caso de Evans

at all. (2013) se recogió la categoría “no active treatment” que englobó vigilancia activa, actitud expectante y sin constancia de tratamiento que sería el equivalente a la categoría observación/desconocido de nuestro estudio. También se ha visto que cuando se ha considerado la variable tratamiento de forma individual, la opción local ha sido la que ha mostrado la mejor supervivencia mientras que la opción sistémica ha resultado con la peor supervivencia. En este sentido, cuando la variable tratamiento es considerada individualmente en un análisis de supervivencia tiene, en nuestra opinión, una naturaleza diferente del resto de variables consideradas individualmente. La variable tratamiento es una variable en la que interviene la opinión del profesional clínico y del paciente pudiendo su elección estar influenciada por edad, estadio o riesgo y comorbilidad. Este hecho nos ha planteado dudas a la hora de su inclusión en el modelo de Cox, sin embargo, como se ha comentado anteriormente, se ha incluido puesto que con la variable tratamiento se ha visto una mejoría en el modelo.

En cuanto al análisis de la relación de variables, cuando se ha comparado el estadístico de asociación V de Cramer de la variable tratamiento con el resto de variables ha resultado que el tratamiento presenta una relación más relevante con la edad y la esperanza de vida que con las variables riesgo e índice de Charlson. Basándonos en las guías elaboradas por la EAU durante el periodo de tiempo en que fueron tratados los pacientes de este estudio, es decir, desde el 2006 hasta el 2011, resulta que las recomendaciones de tratamiento se basaban fundamentalmente en el estadio y secundariamente se tenía en cuenta PSA, lo que trasladado a las guías actuales sería riesgo. Por este motivo cabe afirmar que el seguimiento de las recomendaciones no ha sido el deseable. En este sentido Heins et al. (2016) pusieron de manifiesto que la adherencia a las guías para el tratamiento del cáncer oscila entre el 40 y el 99% siendo más concretamente para el cáncer de próstata entre el 70 y el 80%. En otros estudios como Barceló et al. (2014) se vio que el seguimiento de las recomendaciones en el tratamiento en pacientes de riesgo alto de cáncer de próstata fue bajo.

Otras variables como la edad, el índice de Gleason y el valor de PSA no han sido consideradas en el análisis multivariante por diferentes motivos. La edad, como se ha explicado anteriormente, ha sido excluida por la estrecha relación con la variable tratamiento, mientras que el índice de Gleason y el valor de PSA han sido excluidos porque que ambos se hallaban contenidos en la variable riesgo.

En cuanto a la edad se ha observado que a partir de los 75 años ha habido un descenso en la supervivencia que se ha acentuado en pacientes de 85 años o más. En general ha habido una disminución de la supervivencia a medida que ha ido aumentando la edad excepto para la franja de 15-54 años en la que la supervivencia ha sido ligeramente inferior que la franja de edad inmediatamente posterior de 55-64 años. Este dato concuerda con Ellison (2014) y con Post, Hansen, Kil, Janssen-Heijnen y Coebergh (2002).

Por su parte en el índice de Gleason, apenas se han observado diferencias de supervivencia entre los valores 4, 5 y 6, así como con estos tres valores y el valor de 7 (3+4). Entre el valor 7 (3+4) y el valor 7 (4+3) se han observado diferencias significativas de supervivencia similares a las obtenidas por Zhu, Gou y Zhou (2019), mientras que a partir del valor 8 ya se ha producido un notable descenso de supervivencia. Para algunos autores como Epstein et al. (2016) el índice de Gleason fue considerado como el más importante factor individual de pronóstico de cáncer de próstata.

Finalmente, para el valor de PSA, se ha observado una disminución importante de la supervivencia cuando se alcanzan valores superiores a 20 ng/ml. Zhu, Gou y Zhou (2019) y Neupane et al. (2018) llegaron a las mismas conclusiones en sus respectivos estudios.

En referencia al método seleccionado en este estudio para el tratamiento de datos faltantes, la imputación múltiple, éste presenta una serie de ventajas frente al resto de métodos. Con respecto al método consistente en eliminar los casos con datos faltantes, la imputación múltiple, al igual que los demás métodos de imputación, permite manejar toda la información disponible en la base de datos y, por tanto, los resultados obtenidos tienen menos probabilidad de estar sesgados. No obstante, al incorporar un grado de incertidumbre en sus estimaciones a través de la variabilidad mostrada por las m imputaciones, la imputación múltiple adquiere ventaja sobre el conjunto de métodos de imputación simple. Además, los estudios de simulación ponen de manifiesto que la imputación múltiple, a diferencia de los demás métodos de imputación, proporciona estimaciones insesgadas y errores estándar eficientes (White, Royston y Wood, 2011). Eso significa que las estimaciones que proporciona este método son más cercanas al verdadero valor del correspondiente parámetro poblacional y que las estimaciones por intervalo son más precisas al obtener errores estándar más bajos. Esto último lo hemos podido

comprobar en nuestro estudio al poder observar que, en general, los errores estándar de las tasas de riesgo de fallecer en el modelo de regresión de Cox, son más bajos después de aplicar la imputación múltiple

La principal debilidad de este estudio ha sido el hecho de haber analizado datos de pacientes diagnosticados entre el año 2006 y el año 2011. Otra debilidad ha sido que los datos proceden de un solo registro, sin embargo, el hecho de ser datos poblacionales y de disponer de un número tan elevado de pacientes, pues se abarca una población potencial de 832.090 personas, de las cuales 414.958 son hombres (medias de población entre los años 2006 y 2011) según el Institut Balear d'Estadística (Institut Balear d'Estadística, n.d.) constituye, sin duda, una de las fortalezas de nuestro estudio. Por todo lo anterior y teniendo en consideración estas limitaciones, consideramos que los resultados y las conclusiones obtenidas son adecuadas y están bien fundamentadas.

En cuanto a las líneas de trabajo futuras, en nuestra opinión, éstas pasarían por un mayor desarrollo de los registros poblacionales de cáncer y por una disposición de aquellas herramientas que permitan evitar la ausencia de datos. Todo ello con el fin de poder monitorizar el impacto de las estrategias de prevención de cáncer y evaluar la efectividad de actuaciones clínicas. Otros aspectos en los que se debería seguir trabajando serían en precisar que enfermedades o que índice de comorbilidad determinan una menor supervivencia de cáncer de próstata y en disponer de métodos de detección temprana y eficaz, sobre todo para aquellos pacientes de riesgo muy alto y cuya supervivencia es mucho menor. Finalmente habría que considerar la repetición de este estudio con datos más actuales con el fin de conocer si ha habido una mejora en el seguimiento de las guías de práctica clínica.

CONCLUSIONES

7. CONCLUSIONES

- 1) La supervivencia de cáncer de próstata disminuye a medida que aumenta el riesgo. El descenso más marcado en la supervivencia tiene lugar en pacientes con riesgo muy alto.
- 2) No ha sido posible establecer la supervivencia de cáncer de próstata por estadio a causa del elevado número de datos faltantes.
- 3) El riesgo, la histología y el tratamiento han sido los factores que influyen en la supervivencia del cáncer de próstata en este estudio. La histología adenocarcinoma ha presentado una mayor supervivencia que el resto de histologías, mientras que el tratamiento sistémico ha sido el que más baja supervivencia ha presentado.
- 4) La edad ha presentado una relación muy relevante con el tratamiento, probablemente porque la edad ha sido el factor que más se ha tenido en cuenta en el momento de seleccionar el tratamiento. Finalmente la variable tratamiento ha sido la elegida para el análisis porque con ella el modelo se ha ajustado mejor a los datos.
- 5) El tratamiento sistémico se ha vinculado a riesgo muy alto, esperanza de vida inferior a 10 años y a valores de índice de Charlson distintos de 0. El tratamiento local a riesgo alto, esperanza de vida superior a 10 años y al valor de índice de Charlson 0. El tratamiento observación/desconocido se ha vinculado a riesgos bajo y medio.
- 6) Según los resultados de nuestro estudio no se han seguido las recomendaciones de las guías de práctica clínica a la hora de pautar el tratamiento en cáncer de próstata. La edad y la esperanza de vida del paciente han sido los factores que han prevalecido por encima del riesgo.

BIBLIOGRAFÍA

8. BIBLIOGRAFÍA

- Abuzallouf, S., Dayes, I. y Lukka, H. (2004). Baseline staging of newly diagnosed prostate cancer: a summary of the literature. *Journal of Urology*, 171(6 Part 1), 2122-2127.
- Afifi A.A. y Elashoff R.M. (1966). Missing observations in multivariate statistics I: Review of the literature. *Journal of the American Statistical*, 61:595-604.
- Albertsen, P. (2015). Observational studies and the natural history of screen-detected prostate cancer. *Current Opinion in Urology*, 25(3), 232-237.
- Albertsen, P., Moore, D., Shih, W., Lin, Y., Li, H. y Lu-Yao, G. (2011). Impact of Comorbidity on Survival Among Men with Localized Prostate Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 29(10), 1335-1341.
- Alibhai, S., Leach, M., Tomlinson, G., Krahn, M., Fleshner, N. y Naglie, G. (2008). Is there an optimal comorbidity index for prostate cancer? *Cancer*, 112(5), 1043-1050.
- Allemani, C., Matsuda, T., Di Carlo, V., Harewood, R., Matz, M., Nikšić, M., (...) Bonaventure, A. (2018). Global surveillance of trends in cancer survival 2000–14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *The Lancet*, 391(10125), 1023-1075.
- Allemani, C., Rachet, B., Weir, H., Richardson, L., Lepage, C., Faivre, J., (...) Gatta, G. (2013). Colorectal cancer survival in the USA and Europe: a CONCORD high-resolution study. *BMJ Open*, 3(9), p.e003055.
- Allemani, C., Sant, M., Weir, H., Richardson, L., Baili, P., Storm, H., (...) Siesling, S. (2012). Breast cancer survival in the US and Europe: A CONCORD high-resolution study. *International Journal of Cancer*, 132(5), 1170-1181.
- Allemani, C., Weir, H., Carreira, H., Harewood, R., Spika, D., Wang, X., (...) Bannon, F (2015). Global surveillance of cancer survival 1995–2009: analysis of individual data for 25 676 887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2). *The Lancet*, 385(9972), 977-1010.
- Allison P.D. (1984) *Event history analysis. Regression for longitudinal event data*. Beverly Hills, CA: Sage Publications.
- Allison P.D. (1985) *Survival analysis using the SAS system: a practical guide*. Cary, NC: SAS Institute Inc.

- Amengual, J., Montaña, J., Franch, P. y Ramos, M. (2019). Supervivencia por estadio del cáncer de cuello uterino en Mallorca y factores asociados recogidos por el Registro de Cáncer. *Gaceta Sanitaria*. <https://doi.org/10.1016/j.gaceta.2019.04.007>
- Andriole, G., Crawford, E., Grubb, R., Buys, S., Chia, D., Church, T., (...) Prorok, P. (2012). Prostate Cancer Screening in the Randomized Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial: Mortality Results after 13 Years of Follow-up. *Journal Of The National Cancer Institute*, 104(2), 125-132.
- Arlen, P., Bianco, F., Dahut, W., D'Amico, A., Figg, W., Freedland, S., (...) Gulley, J. (2008). Prostate Specific Antigen Working Group Guidelines on Prostate Specific Antigen Doubling Time. *Journal of Urology*, 179(6), 2181-2186.
- Bandini, M., Gandaglia, G. y Briganti, A. (2017). Obesity and prostate cancer. *Current Opinion in Urology*, 27(5), 415-421.
- Barceló, A., Ramos, M., de la Iglesia, M. y Zaforteza, M. (2014). Tratamiento del cáncer de próstata en función de la esperanza de vida, la comorbilidad y las guías de práctica clínica. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*, 37(3), 309-460.
- Bell, K., Del Mar, C., Wright, G., Dickinson, J. y Glasziou, P. (2015). Prevalence of incidental prostate cancer: A systematic review of autopsy studies. *International Journal of Cancer*, 137(7), 1749-1757.
- Berrino, F., Sant, M., Verdecchia, V., Capocaccia, R., Hakulinen, T. y Estéve, J. (1995). Survival of cancer patients in Europe: the EURO CARE Study. *IARC Scientific Publication*, 132.
- Blossfeld H.P. y Rohwer G. (1995). *Techniques of event history modeling*. Mahwah, NJ: Lawrence Erlbaum Associates, Publications.
- Blossfeld H.P., Hamerle A, and Mayer KU. (1989). *Event history analysis*. Hillsdale, NJ: LEA.
- Bohmer, P.E. (1912). Theorie der unabhängigen Wahrscheinlichkeiten Rapports. Mémoires et procas-verbauxdu septième congris international d'actuaire. Amsterdam, 2, 237-343.
- Brierley, J., Gospodarowicz, M. y Wittekind, C. (2017). *TNM classification of malignant tumours*. Chichester, West Sussex, UK: Wiley-Blackwell.
- Bryant, R., Sjoberg, D., Vickers, A., Robinson, M., Kumar, R., Marsden, L., (...) Davis, M. (2015). Predicting High-Grade Cancer at Ten-Core Prostate Biopsy Using Four Kallikrein Markers Measured in Blood in the ProtecT Study. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 107(7).

- Bylsma, L. y Alexander, D. (2015). A review and meta-analysis of prospective studies of red and processed meat, meat cooking methods, heme iron, heterocyclic amines and prostate cancer. *Nutrition Journal*, 14(1).
- Cabanes, A., Vidal, E., Aragonés, N., Pérez-Gómez, B., Pollán, M., Lope, V. y López-Abente, G. (2010). Cancer mortality trends in Spain: 1980-2007. *Annals of Oncology*, 21(3), 14-20.
- Catalona, W., Richie, J., Ahmann, F., Hudson, M., Scardino, P., Flanigan, R., (...) Dekernion, J. (1994). Comparison of Digital Rectal Examination and Serum Prostate Specific Antigen in the Early Detection of Prostate Cancer: Results of a Multicenter Clinical Trial of 6,630 Men. *Journal of Urology*, 151(5), 1283-1290.
- Chamie, K., Daskivich, T., Kwan, L., Labo, J., Dash, A., Greenfield, S. y Litwin, M. (2011). Comorbidities, Treatment and Ensuing Survival in Men with Prostate Cancer. *Journal of General Internal Medicine*, 27(5), 492-499.
- Charlson, M., Charlson, R., Peterson, J., Marinopoulos, S., Briggs, W. y Hollenberg, J. (2008). The Charlson comorbidity index is adapted to predict costs of chronic disease in primary care patients. *Journal of Clinical Epidemiology*, 61(12), 1234-1240.
- Charlson, M., Pompei, P., Ales, K. y MacKenzie, C. (1987). A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *Journal of Chronic Diseases*, 40(5), 373-383.
- Clark T.G. y Altman D.G. (2003). Developing a prognostic model in the presence of missing data: an ovarian cancer case study. *Journal of Clinical Epidemiology*, 56(1), 28-37.
- Coleman, M., Quaresima, M., Berrino, F., Lutz, J., De Angelis, R., Capocaccia, R., (...) Baili, P. (2008). Cancer survival in five continents: a worldwide population-based study (CONCORD). *The Lancet Oncology*, 9(8), 730-756.
- Cooperberg, M., Broering, J. y Carroll, P. (2010). Time Trends and Local Variation in Primary Treatment of Localized Prostate Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 28(7), 1117-1123.
- Cox, D.R. (1972). Regression models and life-tables. *Journal of the Royal Statistical Society*, B34, 187-220.
- Cramer H. (1946). *Mathematical models of statistics*. Princeton: Princeton University Press.
- Crawford, E. (2009). Understanding the Epidemiology, Natural History, and Key Pathways Involved in Prostate Cancer. *Urology*, 73(5), S4-S10.

- Darcey, E. y Boyle, T. (2018). Tobacco smoking and survival after a prostate cancer diagnosis: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treatment Reviews*, 70, 30-40.
- Daskivich, T., Chamie, K., Kwan, L., Labo, J., Palvolgyi, R., Dash, A., (...) Greenfield, S. (2010). Overtreatment of men with low-risk prostate cancer and significant comorbidity. *Cancer*, 117(10), 2058-2066.
- De Angelis, R., Sant, M., Coleman, M., Francisci, S., Baili, P., Pierannunzio, D., (...) Trama, A. (2014). Cancer survival in Europe 1999–2007 by country and age: results of EUROCARE-5—a population-based study. *The Lancet Oncology*, 15(1), 23-34.
- De la Calle, C., Patil, D., Wei, J., Scherr, D., Sokoll, L., Chan, (...) D., Siddiqui, J. (2015). Multicenter Evaluation of the Prostate Health Index to Detect Aggressive Prostate Cancer in Biopsy Naïve Men. *Journal of Urology*, 194(1), 65-72.
- De Nunzio, C., Tema, G., Lombardo, R., Trucchi, A., Bellangino, M., Esperto, (...) F., Deroma, M (2018). Cigarette smoking is not associated with prostate cancer diagnosis and aggressiveness: a cross sectional Italian study. *Minerva Urologica e Nefrologica*, 70(6).
- Delongchamps, N., Singh, A. y Haas, G. (2006). The Role of Prevalence in the Diagnosis of Prostate Cancer. *Cancer Control*, 13(3), 158-168.
- Dickerman, B., Markt, S., Koskenvuo, M., Pukkala, E., Mucci, L. y Kaprio, J. (2016). Alcohol intake, drinking patterns, and prostate cancer risk and mortality: a 30-year prospective cohort study of Finnish twins. *Cancer Causes & Control*, 27(9), 1049-1058.
- Donovan, J., Hamdy, F., Neal, D., Peters, T., Oliver, S., Brindle, L., (...) Jewell, D. (2003). Prostate Testing for Cancer and Treatment (ProtecT) feasibility study. *Health Technology Assessment*, 7(14).
- Ederer, F., Axtell, I.M. y Cutler S.J. (1961). The relative survival: a statistical methodology. *National Cancer Institute Monographs*, 6, 101-121.
- Eichler, K., Hempel, S., Wilby, J., Myers, L., Bachmann, L. y Kleijnen, J. (2006). Diagnostic Value of Systematic Biopsy Methods in the Investigation of Prostate Cancer: A Systematic Review. *Journal of Urology*, 175(5), 1605-1612.
- Eisemann N., Waldmann A. y Katalinic A. (2011). Imputation of missing values of tumour stage in population-based cancer registration. *BMC Medical Research Methodology*, 11:129.

- Ellison, L. (2014). Estimating relative survival for cancer: An analysis of bias introduced by outdated life tables. *Health Reports*, 25(2), 13-19.
- Epstein J.I., Algaba F., Allsbrook Jr W.C., Bastacky S., Boccon-Gibod L., De Marzo A.M., (...) Parkin D.M. (2004) Tumours of the prostate. En Eble J.N., Sauter G., Epstein J.I. y Sesterhenn I.A. (Eds.), *Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs* (pp. 160-208). Lyon: IARC Press.
- Epstein, J., Egevad, L., Amin, M., Delahunt, B., Srigley, J. y Humphrey, P. (2015). The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *The American Journal of Surgical Pathology*, p.1.
- Epstein, J., Zelefsky, M., Sjoberg, D., Nelson, J., Egevad, L., Magi-Galluzzi, C., (...) Vickers, A (2016). A Contemporary Prostate Cancer Grading System: A Validated Alternative to the Gleason Score. *European Urology*, 69(3), 428-435.
- Evans, S., Millar, J., Davis, I., Murphy, D., Bolton, D., Giles, G., (...) Frydenberg, M. (2013). Patterns of care for men diagnosed with prostate cancer in Victoria from 2008 to 2011. *Medical Journal of Australia*, 198(10), 540-545.
- Ewing, C., Ray, A., Lange, E., Zuhlke, K., Robbins, C., Tembe, W., (...) Wiley, K. (2012). Germline Mutations in HOXB13 and Prostate-Cancer Risk. *New England Journal of Medicine*, 366(2), 141-149.
- Fahmy, W. y Bissada, N. (2003). Cryosurgery for prostate cancer. *Archives of Andrology*, 49(5), 397-407.
- Ferlay, J., Soerjomataram, I., Dikshit, R., Eser, S., Mathers, C., Rebelo, M., (...) Parkin, D. (2014). Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International Journal of Cancer*, 136(5), E359-E386.
- Forjaz de Lacerda, G., Howlader, N. y Mriotto A.B. (2019). Differences in cancer survival with relative versus cause-specific approaches: an update using major accurate life tables. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 28(9), 1544-1551.
- Fossati, N., Willemse, P., Van den Broeck, T., Van den Bergh, R., Yuan, C., Briers, E., (...) Joniau, S. (2017). The Benefits and Harms of Different Extents of Lymph Node Dissection During Radical Prostatectomy for Prostate Cancer: A Systematic Review. *European Urology*, 72(1), 84-109.
- Fritz, A., Percy, C., Jack, A., Shanmugaratnam, K., Sobin, L., Parkin, M. y Whelan, S. (2003). *Clasificación Internacional de*

Enfermedades para Oncología (CIE-O) 3a. ed. Washington: Pan American Health Organization.

- Galceran, J., Ameijide, A., Carulla, M., Mateos, A., Quirós, J., Rojas, D., (...) Alemán, A. (2017). Cancer incidence in Spain, 2015. *Clinical and Translational Oncology*, 19(7), 799-825.
- Gann, P., Hennekens, C., Sacks, F., Grodstein, F., Giovannucci, E. y Stampfer, M. (1994). Prospective Study of Plasma Fatty Acids and Risk of Prostate Cancer. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*, 86(4), 281-286.
- García-Cruz, E., Ramón-Barceló, C., Carrión-Puig, R., y Alcaraz, A. (2019). Multiparametric magnetic resonance imaging in prostate cancer detection. *Archivos Españoles de Urología*, 72(4), 374-380.
- Gerber, G., Goldberg, R. y Chodak, G. (1992). Local staging of prostate cancer by tumor volume, prostate-specific antigen, and transrectal ultrasound. *Urology*, 40(4), 311-316.
- Gleason, D. y Mellinger, G. (1974). Prediction of Prognosis for Prostatic Adenocarcinoma by Combined Histological Grading and Clinical Staging. *Journal of Urology*, 111(1), 58-64.
- Gosselaar, C., Roobol, M., Roemeling, S. y Schröder, F. (2008). The Role of the Digital Rectal Examination in Subsequent Screening Visits in the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC), Rotterdam. *European Urology*, 54(3), 581-588.
- Graham J.W., Olchowski A.E. y Gilreath T.D. (2007). How many imputations are really needed? Some practical clarifications of multiple imputation theory. *Preventive Science*, 8(3), 206-213.
- Hall, W., Jani, A., Ryu, J., Narayan, S. y Vijayakumar, S. (2005). The impact of age and comorbidity on survival outcomes and treatment patterns in prostate cancer. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*, 8(1), 22-30.
- Hartley, H.O. y Hocking, R.R. (1971). The analysis of incomplete data. *Biometrics*, 27, 783-808.
- Heidenreich, A. (2008). Identification of High-Risk Prostate Cancer: Role of Prostate-Specific Antigen, PSA Doubling Time, and PSA velocity. *European Urology*, 54(5), 976-977.
- Heins, M., de Jong, J., Spronk, I., Ho, V., Brink, M. y Korevaar, J. (2016). Adherence to cancer treatment guidelines: influence of general and cancer-specific guideline characteristics. *The European Journal of Public Health*, 27(4), 616-620.
- Hoskin, T., Boughey, J., Day, C. y Habermann, E., 2019. Lessons Learned Regarding Missing Clinical Stage in the National Cancer Database. *Annals of Surgical Oncology*, 26(3), 739-745.

- Houterman, S., Janssenheijnen, M., Hendrikx, A., Berg, H. y Coebergh, J. (2006). Impact of comorbidity on treatment and prognosis of prostate cancer patients: A population-based study. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 58(1), 60-67.
- Howlader, N., Mariotto, A., Woloshin, S. y Schwartz, L. (2014). Providing Clinicians and Patients with Actual Prognosis: Cancer in the Context of Competing Causes of Death. *JNCI Monographs*, 2014(49), 255-264.
- IBM SPSS (2011) *Statistics 20. Release 20. Statistical Software*. Armonk, NY: IBM Corporation.
- Ilic, D., Djulbegovic, M., Jung, J., Hwang, E., Zhou, Q., Cleves, A., (...) Dahm, P. (2018). Prostate cancer screening with prostate-specific antigen (PSA) test: a systematic review and meta-analysis. *BMJ*; 362: k3519.
- Ilic, D. y Misso, M. (2012). Lycopene for the prevention and treatment of benign prostatic hyperplasia and prostate cancer: A systematic review. *Maturitas*, 72(4), 269-276.
- Institut Balear d'Estadística. (n.d.). *Estadístiques. Poblacions. Defuncions. Institut Balear d'Estadística*. [online] Available at: <https://ibestat.caib.es/ibestat/estadistiques/poblacio> [Accessed 19 Abr. 2020].
- Kaplan, E. L., y Meier, P. (1958). Nonparametric estimation from incomplete observations. *Journal of the American Statistical Association*, 53(282), 457-481.
- Klein, E. (2018). *Prostate cancer: risk stratification and choice of initial treatment*. [online] UpToDate. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/prostate-cancer-risk-stratification-and-choice-of-initial-treatment/print> [Accessed 1 Oct. 2018].
- Kleinbaum D.G. (1996) *Survival analysis: a self-learning text*. New York: Springer.
- Kolonel, L., Nomura, A. y Cooney, R. (1999). Dietary Fat and Prostate Cancer: Current Status. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*, 91(5), 414-428.
- Kristal, A., Till, C., Song, X., Tangen, C., Goodman, P., Neuhauser, M., (...) Schenk, J. (2014). Plasma Vitamin D and Prostate Cancer Risk: Results from the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 23(8), 1494-1504.
- Larranaga, N., Galceran, J., Ardanaz, E., Franch, P., Navarro, C., Sanchez, M. y Pastor-Barriuso, R. (2010). Prostate cancer incidence

trends in Spain before and during the prostate-specific antigen era: impact on mortality. *Annals of Oncology*, 21(3), 83-89.

- Lippman, S., Klein, E., Goodman, P., Lucia, M., Thompson, I., Ford, L., (...) Parnes, H. (2009). Effect of Selenium and Vitamin E on Risk of Prostate Cancer and Other Cancers. *JAMA*, 301(1), 39-51.
- Little R.J.A. (1992). Regression with missing X's: A review. *Journal of the American Statistical Association*, 87(420), 1227-1237.
- Little R.J.A. y Rubin D.B. (1987). *Statistical analysis with missing data*. New York: John Wiley & Sons; 1987
- Loeb, S. (2014). Guideline of Guidelines: Prostate Cancer Screening. *BJU International*, 114(3), 321-325.
- Loeb, S. y Catalona, W. (2013). The Prostate Health Index: a new test for the detection of prostate cancer. *Therapeutic Advances in Urology*, 6(2), 74-77.
- Luján, M., Páez, Á., Llanes, L., Romero, I. y Berenguer, A. (2020). Resultados de la rama española del Estudio Randomizado Europeo de Screening del Cáncer de Próstata (ERSPC). Actualización tras 21 años de seguimiento. *Actas Urológicas Españolas*. <https://10.1016/j.acuro.2020.01.005>
- Luo Q., Egger S., Yu X.Q., Smith D.P. y O'Connell D.L. (2017). Validity of using multiple imputation for 'unknown' stage at diagnosis in population-based cancer registry data. *Plos One*, 12(6): e0180033.
- Lynch, H., Kosoko-Lasaki, O., Leslie, S., Rendell, M., Shaw, T., Snyder, C., (...) D'Amico, A. (2016). Screening for familial and hereditary prostate cancer. *International Journal of Cancer*, 138(11), 2579-2591.
- Madersbacher, S. and Marberger, M. (2003). High-Energy Shockwaves y Extracorporeal High-Intensity Focused Ultrasound. *Journal of Endourology*, 17(8), 667-672.
- Makkar, N., Ostrom, Q., Kruchko, C. y Barnholtz-Sloan, J. (2018). A comparison of relative survival and cause-specific survival methods to measure net survival in cancer populations. *Cancer Medicine*, 7(9), 4773-4780.
- Marshall A., Altman D., Royston P. y Holder R.L. Comparison of techniques for handling missing covariates data within prognostic modelling studies. A simulation study. *BMC Medical Research Methodology*, 10:7.
- Martínez, B., Durán, M., Sánchez, M. y Molina, R. (2013). Actualización en cáncer de próstata. *Medicine*, 11(26), 1578-1587

- Marubini E. y Valsecchi M.G. (1995). *Analysing survival data from clinical trials and observational studies*. New York: John Wiley and Sons.
- Marzo-Castillejo, M. y Vela-Vallespín, C. (2018). Sobrediagnóstico en cáncer. *Atención Primaria*, 50, 51-56.
- Matthes K.L., Limam M., Dehler S. y Korol D. (2017). Primary treatment choice over time and relative survival of prostate cancer patients: influence of age, grade and stage. *Oncology Research and Treatment*, 40, 484-489.
- Mazzucchelli, R., Lopez-Beltran, A., Cheng, L., Scarpelli, M., Kirkali, Z., y Montironi, R. (2008). Rare and unusual histological variants of prostatic carcinoma: clinical significance. *BJU International*, 102, 1369-1374.
- Medina F. y Galván M. (2007). Imputación de datos: teoría y práctica. *Santiago de Chile: Naciones Unidas*.
- Mitterberger, M., Pinggera, G., Pallwein, L., Gradl, J., Frauscher, F., Bartsch, G., (...) Strasser, H. (2007). The value of three-dimensional transrectal ultrasonography in staging prostate cancer. *BJU International*, 100(1), 47-50.
- Mottet, N., Bellmunt, J., Bolla, M., Briers, E., Cumberbatch, M., De Santis, M., (...) Fossati, N. (2017). EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *European Urology*, 71(4), 618-629.
- Navarro J.B. (1998) *Aplicación de redes neuronales artificiales al tratamiento de datos incompletos* (tesis doctoral). Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona.
- Neppl-Huber, C., Zappa, M., Coebergh, J., Rapiti, E., Rachtan, J., Holleczeck, B., (...) Rosso, S. (2012). Changes in incidence, survival and mortality of prostate cancer in Europe and the United States in the PSA era: additional diagnoses and avoided deaths. *Annals of Oncology*, 23(5), 1325-1334.
- Netter, F. (2019). *Atlas of human anatomy*. Philadelphia: Elsevier.
- Neupane, S., Steyerberg, E., Raitanen, J., Talala, K., Pylväläinen, J., Taari, K., (...) Tammela, T. (2018). Prognostic factors of prostate cancer mortality in a Finnish randomized screening trial. *International Journal of Urology*, 25(3), 270-276.
- Nicholson, A., Mahon, J., Boland, A., Beale, S., Dwan, K., Fleeman, N., (...) Hockenhull, J. (2015). The clinical effectiveness and cost-effectiveness of the PROGENSA® prostate cancer antigen 3 assay and the Prostate Health Index in the diagnosis of prostate cancer:

- a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment*, 19(87), 1-192.
- Nur U., Shack L.G., Rachert B., Carpenter J.R. y Coleman M.P. (2010) Modelling relative survival in the presence of incomplete data: a tutorial. *International Journal of Epidemiology*, 39:118-128.
 - Nyame, Y., Murphy, A., Bowen, D., Jordan, G., Batai, K., Dixon, M., (...) Hollowell, C. (2016). Associations Between Serum Vitamin D and Adverse Pathology in Men Undergoing Radical Prostatectomy. *Journal of Clinical Oncology*, 34(12), 1345-1349.
 - Okotie, O., Roehl, K., Han, M., Loeb, S., Gashti, S. y Catalona, W. (2007). Characteristics of Prostate Cancer Detected by Digital Rectal Examination Only. *Urology*, 70(6), 1117-1120.
 - Orchard T. y Woodbury M.A. (1972). A missing information principle: theory and applications. *Proceedings of the 6th Berkeley Symposium on Mathematics, Statistics and Probability*, 1, 697-715.
 - Palmer, A. y Losilla, J.M. (1998). El análisis de la supervivencia. En J. Renom (Coord.), Tratamiento informatizado de datos (pp. 193-227). Barcelona: Editorial Masson S.A
 - Parmar, M.K.B. y Machin, D. (1995). Survival analysis: a practical approach. New York: John Wiley and Sons.
 - Parry M.G., Sujenthiran A., Cowling T.E., Charman S., Nossiter J., Aggarwal A. (...) Clarke N.W. (2019) Imputation of missing prostate cancer stage in English cancer registry data based on clinical assumptions. *Cancer Epidemiology*, 58, 44-51.
 - Patel, K. y Gnanapragasam, V. (2016). Novel concepts for risk stratification in prostate cancer. *Journal of Clinical Urology*, 9(2), 18-23.
 - Pearson K. (1904) On the theory of contingency and its relation to association and normal correlation. *Drapers' Co. Memoirs, Biometric Series* 1.
 - Pinsky, P., Prorok, P., Yu, K., Kramer, B., Black, A., Gohagan, J., (...) Andriole, G. (2016). Extended mortality results for prostate cancer screening in the PLCO trial with median follow-up of 15 years. *Cancer*, 123(4), 592-599.
 - Platz, E. (2000). Racial Variation in Prostate Cancer Incidence and in Hormonal System Markers Among Male Health Professionals. *Journal of the National Cancer Institute*, 92(24), 2009-2017.
 - Post, P., Hansen, B., Kil, P., Janssen-Heijnen, M. y Coebergh, J. (2002). The independent prognostic value of comorbidity among men aged < 75 years with localized prostate cancer: a population-based study. *BJU International*, 87(9), 821-826.

- Raghunathan T.E., Lepkowski J.M., Van Hoewyk J. y Solenberger P. (2001). A multivariate technique for multiply imputing missing values using a sequence of regression models. *Survey Methodology*, 27, 85-95.
- Ramos M., Montaña J.J., Esteva M., Barcelo A. y Franch P. (2016). Colorectal cancer survival by stage of cases diagnosed in Mallorca, Spain, between 2006 and 2011 and factors associated with survival. *Cancer Epidemiology*, 41, 63–70.
- Ramos M., Montaña J.J., Rubio A. y Franch P. (2017). Lung Cancer Survival by Stage of Cases Diagnosed in Mallorca, Spain, between 2006 and 2011 and Factors Associated with Survival. *Journal of Pulmonary Medicine and Respiratory Research*, 3(1), 1–6.
- Rebbeck T., Key T. y Martin R. (2020). Prostate Cancer. Challenges for prevention, detection and treatment. En Wild C.P., Weiderpass E. y Stewart B.W. (Eds.), *World Cancer Report: Cancer Research for Cancer Prevention* (pp. 421-429) Lyon: IARC press.
- Reese, A., Cooperberg, M. y Carroll, P. (2010). Minimal Impact of Clinical Stage on Prostate Cancer Prognosis Among Contemporary Patients with Clinically Localized Disease. *Journal of Urology*, 184(1), 114-119.
- Richie, J., Catalona, W., Ahmann, F., Hudson, M., Scardino, P., Flanigan, R., (...) Dekernion, J. (1993). Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostate-specific antigen and digital rectal examination. *Urology*, 42(4), 365-374.
- Rochon, P., Katz, J., Morrow, L., McGlinchey-Berroth, R., Ahlquist, M., Sarkarati, M. y Minaker, K. (1996). Comorbid Illness is Associated with Survival and Length of Hospital Stay in Patients with Chronic Disability. *Medical Care*, 34(11), 1093-1101.
- Roddam, A.W., Allen, N.E., Appleby, P., Key, T.J., Dorgan, J.F., Albanes, D., (...) Taylor P.R. (2008). Endogenous Sex Hormones and Prostate Cancer: A Collaborative Analysis of 18 Prospective Studies. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 100(3), 170-183.
- Rodrigues, G., Warde, P., Pickles, T., Crook, J., Brundage, M., Souhami, L. y Lukka, H. (2012). Pre-treatment risk stratification of prostate cancer patients: A critical review. *Canadian Urological Association Journal*, 6(2), 121-127.
- Roobol, M., Steyerberg, E., Kranse, R., Wolters, T., Van den Bergh, R., Bangma, C. y Schröder, F. (2010). A Risk-Based Strategy Improves Prostate-Specific Antigen–Driven Detection of Prostate Cancer. *European Urology*, 57(1), 79-85.

- Sande I.G. (1983). *Hot deck imputation procedures*. En WG Madow y I Olkin (Eds.). *Incomplete data in sample surveys: Symposium on incomplete data, Proceedings*. New York: Academic Press.
- Sarfati, D., Koczwara, B., y Jackson, C. (2016). The impact of comorbidity on cancer and its treatment. *CA: A Cancer Journal For Clinicians*, 66(4), 337-350.
- Schafer J.L. (1997). *Analysis of incomplete multivariate data*. London: Chapman & Hall.
- Schröder, F., Hugosson, J., Roobol, M., Tammela, T., Zappa, M., Nelen, V., (...) Kwiatkowski, M. (2014). Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *The Lancet*, 384(9959), 2027-2035
- Shariat y Roehrborn (2008). Using Biopsy to Detect Prostate Cancer. *Reviews in Urology*, 10(4), 262-280.
- Skyrud, K., Bray, F. y Møller, B. (2013). A comparison of relative and cause-specific survival by cancer site, age and time since diagnosis. *International Journal of Cancer*, 135(1), 196-203.
- Sobin, L., Gospodarowicz, M. y Wittekind, C. (2010). *TNM classification of malignant tumours*. Chichester, West Sussex, UK: Wiley-Blackwell.
- Sogaard, M., W. Thomsen, R., Bossen, Henrik Toft Sørensen, H., y Nørgaard, M. (2013). The impact of comorbidity on cancer survival: a review. *Clinical Epidemiology*, 5, 3-29.
- Stata 14. (2015) *Stata: Release 14. Statistical Software*. College Station, TX: StataCorp LP.
- Stata a. (2015) *Stata multiple-imputation. Reference manual. Release 14*. Texas: Stata Press.
- Stata b. (2015). *Stata survival analysis. Reference manual. Release 14*. Texas: Stata Press.
- Swallow, T. y Kirby, R. (2006). Cancer of the prostate gland. *Surgery (Oxford)*, 24(5), pp.173-176.
- Swallow, T., Chowdhury, S. and Kirby, R. (2011). Cancer of the prostate gland. *Medicine*, 40(1), 10-13.
- Thomsen, F., Mikkelsen, M., Hansen, R., Krug, A., Glenthøj, A., Stattin, P. y Brasso, K. (2016). Clinical characteristics and primary management of patients diagnosed with prostate cancer between 2007 and 2013: status from a Danish primary referral center. *Acta Oncologica*, 55(12), 1456-1460.
- Tsodikov, A., Gulati, R., Heijnsdijk, E., Pinsky, P., Moss, S., Qiu, S., (...) Etzioni, R. (2017). Reconciling the Effects of Screening on

- Prostate Cancer Mortality in the ERSPC and PLCO Trials. *Annals Of Internal Medicine*, 167(7), 449-455.
- Van Buuren S., Boshuizen H.C. y Knook D.L. (1999). Multiple imputation of missing blood pressure covariates in survival analysis. *Statistics in Medicine*, 18, 681-694.
 - Vickers, A., Savage, C., O'Brien, M. y Lilja, H. (2009). Systematic Review of Pretreatment Prostate-Specific Antigen Velocity and Doubling Time As Predictors for Prostate Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 27(3), 398-403.
 - Vidal, A., Howard, L., Moreira, D., Castro-Santamaria, R., Andriole, G. y Freedland, S. (2014). Obesity Increases the Risk for High-Grade Prostate Cancer: Results from the REDUCE Study. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 23(12), 2936-2942.
 - Walters, S., Maringe, C., Butler, J., Brierley, J., Rachet, B. y Coleman, M. (2012). Comparability of stage data in cancer registries in six countries: Lessons from the International Cancer Benchmarking Partnership. *International Journal of Cancer*, 132(3), 676-685.
 - White I.R., Royston P. y Wood A.M. (2011). Multiple imputation using chained equations: Issues and guidance for practice. *Statistics in Medicine*, 30, 377-399.
 - Withrow, D., Pole, J., Nishri, E., Tjepkema, M. y Marrett, L. (2017). Choice of relative or cause-specific approach to cancer survival analysis impacts estimates differentially by cancer type, population, and application: evidence from a Canadian population-based cohort study. *Population Health Metrics*, 15: 24.
 - Zhang, M., Wang, K., Chen, L., Yin, B. y Song, Y. (2016). Is phytoestrogen intake associated with decreased risk of prostate cancer? A systematic review of epidemiological studies based on 17,546 cases. *Andrology*, 4(4), 745-756.
 - Zhao, J., Stockwell, T., Roemer, A. y Chikritzhs, T. (2016). Is alcohol consumption a risk factor for prostate cancer? A systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*, 16: 845.
 - Zhu, X., Gou, X. y Zhou, M. (2019). Nomograms Predict Survival Advantages of Gleason Score 3+4 Over 4+3 for Prostate Cancer: A SEER-Based Study. *Frontiers in Oncology*, 9: 646
 - Zigeuner, R., Schips, L., Lipsky, K., Auپرich, M., Salfellner, M., Rehak, P., (...) Pummer, K. (2003). Detection of prostate cancer by TURP or open surgery in patients with previously negative transrectal prostate biopsies. *Urology*, 62(5), 883-887

