

Factores pronósticos y tablas predictivas del cáncer de próstata clínicamente localizado

Segarra Tomás J, Millán Rodríguez F, Palou Redorta J, Villavicencio Mavrich H.

Servicio de Urología. Fundació Puigvert. Barcelona.

Actas Urol Esp 2006; 30 (6): 567-573

RESUMEN

FACTORES PRONÓSTICOS Y TABLAS PREDICTIVAS DEL CÁNCER DE PRÓSTATA CLÍNICAMENTE LOCALIZADO

Introducción y objetivos: Identificar los factores pronósticos independientes del cáncer de próstata y construir una tabla predictiva de la probabilidad de cáncer de próstata no localizado que permitirá ajustar la indicación de prostatectomía radical a aquellos pacientes con mas probabilidad de que ésta fuera curativa.

Métodos: Se analizaron retrospectivamente 1.293 pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado, sin antecedentes de tratamiento hormonal ni de radioterapia prostática, a los que se practicó una prostatectomía radical en el periodo 1990-2003. Para analizar los factores pronósticos se realizó una regresión logística estudiando los posibles factores de confusión e interacción e introduciendo las variables independientes de forma "forward" con los siguientes criterios: BCON(0.0001) LCON(0.00001) ITER(50) POUT (0,1). Las variables pronosticas se categorizaron y a partir de éstas se construyó la tabla predictiva de probabilidad de cáncer de próstata no localizado.

Resultados: Se identificaron como factores pronósticos independientes el estadio clínico, el antígeno prostático específico y el "grado" de Gleason, observando que a medida que éstos aumentan también lo hacía la probabilidad de cáncer de próstata no localizado. La regresión logística permitió la construcción de una tabla predictiva de la probabilidad de cáncer de próstata no localizado, en la que tomando como punto de corte una probabilidad del 50% se obtiene una sensibilidad del 26,13% y una especificidad del 94,65%. El estudio anatomopatológico de la próstata y la linfadenectomía demostró que globalmente el 70% de los tumores estaban localizados.

Conclusiones: El uso de tablas predictivas de la probabilidad de cáncer de próstata no localizado permite mejorar la exactitud pronostica de los llamados "grupos de riesgo" permitiendo una indicación terapéutica más acorde con la realidad de la enfermedad.

Palabras clave: Próstata. Cáncer de próstata. Prostatectomía. Estadiaje tumoral. Pronóstico. Nomograma.

ABSTRACT

PROGNOSTIC FACTOR AND PREDICTION TABLES FOR CLINICALLY LOCALIZED PROSTATE CANCER.

Introduction and objectives: To identify the independent prognostic factors of prostate cancer and to develop a table for predicting the probabilities of not-localised prostate cancer occurrence, thus permitting to restrict the radical prostatectomy indication to those patients who have greater probabilities of being cured by the procedure.

Methods: 1293 patients with clinically localised prostate cancer, with histories of neither hormone therapy nor prostate radiation therapy, in whom radical prostatectomy was performed during the period 1990-2003, were retrospectively evaluated. In order to analyse the prognostic factors, logistic regression was carried out by studying all the potential confusion and interaction factors, and by introducing the independent variables in a forward fashion with the following criteria: BCON(0.0001) LCON(0.00001) ITER(50) POUT(0.1). The prognostic variables were categorised, and the prediction table of the not-localised prostate cancer probability was developed from them.

Results: Clinical stage, prostatic specific antigen and Gleason's "grade" were identified as prognostic factors, taking into account that the higher they are, the higher the probability of not-localised prostate cancer occurrence. Logistic regression enabled us to develop a table to predict the probability of not-localised prostate cancer in which, taking a 50% probability as the cutoff point, a 26.13% sensitivity and a 94.65% specificity are obtained. The pathological examination of the prostate and the lymphadenectomy showed that, globally, 70% of the tumours were localised.

Conclusions: Application of tables to predicting the probability of having not-localised prostate cancer offers the possibility of improving the prognostic accuracy of the so-called "risk groups", and enables to issue a therapeutic indication better adjusted to the actual status of the disease.

Keywords: Prostate. Prostatic neoplasms. Prostatectomy. Neoplasm staging. Prognosis. Nomogram.

Cuadro de abreviaturas: PSA: antígeno prostático específico. CP: Cáncer de próstata. PR: prostatectomía radical. CPNL: cáncer de próstata no localizado. CPL: cáncer de próstata localizado. LDN: linfadenectomía. TR: tacto rectal.

De los hombres fallecidos en España en el año 2003, el 25,6 % lo fueron por cáncer, proporción similar a los fallecidos por enfermedades cardiovasculares. El tumor de pulmón fue el que más muertes causó seguido del colorrectal y el de próstata (22,9 defunciones/100.000 habitantes). Los tumores colorrectales y prostáticos son casi tan frecuentes como el de pulmón pero potencialmente más curables¹. Desde que a inicios de los años 90 se incorporó a la práctica urológica la determinación del antígeno prostático específico (PSA), la incidencia de cáncer de próstata (CP) ha aumentado debido al diagnóstico de la enfermedad en estadios iniciales cuando aún es asintomática. Este diagnóstico en fases tempranas ha hecho que haya más pacientes susceptibles de tratamientos locales de intención curativa, siendo la prostatectomía radical (PR) y la radioterapia los más aceptados.

La elección de un tratamiento es un equilibrio entre la eficacia, las complicaciones del tratamiento y la calidad de vida del paciente una vez tratado. Históricamente, los conocimientos y la experiencia del médico junto a matices sociales y personales del paciente determinaban la elección de un tratamiento u otro. Era el arte de la medicina. Ese arte requería de un largo aprendizaje, era difícilmente estandarizable y al ser personal siempre estaba sometido a sesgos. La medicina moderna, tiende a la optimización y estandarización de los procesos diagnósticos y terapéuticos basándose en la evidencia científica, eliminando los sesgos personales. En esa línea se enmarcan los sistemas de estadiaje, modelos pronósticos, nomogramas, tablas predictivas y demás elementos que tienen como fin último la predicción lo más exacta posible del estadio de la enfermedad o el pronóstico del enfermo.

En 1998 la Fundación Puigvert publicó unas tablas predictivas del estadio local del CP fundamentándose en la experiencia de las 216 primeras PR realizadas en el centro². Basándose en dichas tablas se pretendía racionalizar la indicación de la PR basándose en unos criterios de riesgo de cáncer de próstata no localizado (CPNL), evitando las posibles complicaciones de la intervención a pacientes que, por su estadio local, probablemente no se beneficiarían de ella. Es nuestro objetivo actualizar dichas tablas siguiendo la misma metodología.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se han estudiado retrospectivamente las 1.293 PR efectuadas en nuestro centro desde que se implantó esta técnica a finales de 1990 hasta enero de 2003. De éstas se rechazaron los casos que recibieron radioterapia, hormonoterapia y los estadios clínicos T3, ya que estudios previos muestran que la mayoría de T3 clínicos son CPNL². Finalmente se dispuso de 900 casos para valoración. Hasta el año 1999 la linfadenectomía pelviana (LDN) se realizó de modo standard, a partir de esa fecha se limitó a pacientes con alto riesgo de afectación ganglionar según criterios aceptados³. Sólo los 579 pacientes con LDN se contabilizaron en los test para predecir la afectación ganglionar. Las variables independientes analizadas fueron la edad, el estadio clínico, el PSA preoperatorio, el "grado" o puntuación de Gleason de la biopsia preoperatoria. La variable dependiente fue la presencia de CPNL.

Se asignó el estadio clínico según el tacto rectal consignado en la historia clínica y siguiendo la clasificación TNM del año 2002⁴. Para la determinar el grado histológico de la biopsia prostática se siguieron las directrices de la clasificación de Gleason⁵. El PSA se determinó mediante técnica de radioinmunoensayo (Hybritech®) hasta 1993, con un rango de normalidad entre 0-4 ng/ml; a partir de esa fecha se usó una técnica de inmunoluminiscencia (Inmulite 2000®; DPC, DIPESA) con rango de normalidad 0-4 ng/ml).

Para el estadio patológico de la pieza de prostatectomía radical se usó el TNM del año 2002. Se consideró CPNL a aquel que sobrepasaba la cápsula prostática afectando al tejido peri prostático (estadio \geq T3) en el estudio histológico de la pieza de prostatectomía radical y/o tenía afectación ganglionar en la LDN.

Para analizar los factores pronósticos de CPNL se realizó una regresión logística (paquete estadístico SPSS v.12.0) estudiando los posibles factores de confusión e interacción e introduciendo las variables independientes de forma "forward" con los siguientes criterios: BCON(0.0001) LCON(0.00001) ITER(50) POUT (0.1). La estimación de parámetros en una regresión logística se realiza mediante el método de la máxima verosimilitud. Para ello se realiza un proceso iterativo que termina cuando dos estimaciones sucesivas

de todos los parámetros "B" presentan cambios inferiores al establecido con el criterio BCON y además, cuando dos estimaciones sucesivas del logaritmo neperiano de la función de verosimilitud presentan un cambio inferior al que establece el criterio LCON. ITER es el número máximo de iteraciones. La elección del un POUT de 0,10 permite un modelo con más variables.

A partir de las variables que resultaron ser pronósticas se realizó una categorización de éstas, desarrollándose un nomograma para calcular la probabilidad de tener CPNL.

También se compararon las características de la presente serie de 900 casos con las dos revisiones previas del mismo centro realizadas con 200² y 500 casos (no publicada).

RESULTADOS

En el grupo de 900 enfermos valorables, la edad media fue de 63 años (rango 39-74) y el PSA medio preoperatorio de 9.9 ng/ml (rango 1-85) (Tablas 1, 2, 3 y 4).

Globalmente, el 70% de los pacientes tenían el cáncer de próstata localizado (CPL) (Tabla 1). Observamos que la proporción de CPNL aumenta a medida que aumenta la categoría de Gleason preoperatorio (Tabla 2, chi-cuadrado p=0,0001), el nivel de PSA preoperatorio (Tabla 3, chi-cuadrado p=0,0001), y estadio clínico preoperatorio (Tabla 4, chi-cuadrado p=0,0001). Tras realizar la regresión logística los factores pronósticos encon-

Tabla 1

Principales características de los 3 estudios realizados en nuestro centro

Nº de casos (Año)	200 (1998)	500 (2000)	900 (2003)
Edad Media	64 años	61 años	63 años
PSA medio preoperatorio	20 ng/l	18,5 ng/l	9,9 ng/l
Cáncer de próstata localizado	44%	53%	70%
Gleason 3-6 pieza quirúrgica	27,2%	29,8%	30,2%
Gleason 7 pieza quirúrgica	35,5%	39,4%	50,5%
Gleason 8-10 pieza quirúrgica	37,3%	30,8%	19,2%

Tabla 2

Cáncer de próstata no localizado según Gleason preoperatorio

Gleason preoperatorio	Cáncer de próstata no localizado (%)
2 a 5	20,9
6	24,8
7	43,1
8 a 10	52,1
Total	30

Chi-cuadrado p=0,0001

Test de Mantel-Haenszel p=0,0001

Tabla 3

Cáncer de próstata no localizado según nivel de PSA preoperatorio

PSA preoperatorio	Cáncer de próstata no localizado (%)
Inferior a 4 ng/l	20,3
4 a 10 ng/l	24,7
10 a 20 ng/l	39
20 a 30 ng/l	35,1
Superior a 30 ng/l	77,3
Total	29,7

Chi-cuadrado p=0,001

Test de Mantel-Haenszel p=0,001

Tabla 4

Cáncer de próstata no localizado según estadio clínico preoperatorio

Estadio clínico preoperatorio	Cáncer de próstata no localizado (%)
T1a-T1b	16,3
T1c	19,8
T2a	38,8
T2b-T2c	52,2
Total	30,1

Chi-cuadrado p=0,0001

Test de Mantel-Haenszel p=0,0001

trados fueron el nivel de PSA previo (p=0,00001), la categoría de Gleason de la biopsia preoperatoria (p=0,00001) y el estadio clínico preoperatorio (p=0,00001). Los diferentes valores de la ecuación final resultante con sus respectivos intervalos de confianza se muestran en la Tabla 5. A raíz de la regresión logística se ha obtenido la siguiente ecuación pronostica: $-2,2575 + 0,0512 \cdot \text{PSA preoperatorio} + 0,1784 \cdot \text{Gleason 6} + 0,9673 \cdot \text{Gleason 7} + 1,3617 \cdot \text{Gleason 8-10} - 0,672 \cdot \text{estadio T1c} + 0,8468 \cdot \text{T2a} + 1,1237 \cdot \text{T2b-T2c}$. Mediante esta ecuación se ha obtenido una tabla predictiva de

Tabla 5

Resultado de la regresión logística

Variable	P value	Exp (B)	95% CI for Exp (B)
Nivel de PSA	0,00001	1,0526	1,0287-1,077
Gleason 2 – 5		1	
Gleason 6	0,42	1,1953	0,7748-1,8442
Gleason 7	0,00001	2,6309	1,6598-4,1703
Gleason 8-10	0,00001	3,9028	2,1283-7,1569
Estadio Clínico T1a – T1b		1	
Estadio Clínico T1c	0,8986	0,935	0,3324- 2,3299
Estadio Clínico T2a	0,1092	2,3323	0,8276-6,573
Estadio Clínico T2b-T2c	0,042	3,0761	1,0413-9,0869

CPNL, en la que conociendo la categoría de Gleason, el valor de PSA y el estadio clínico preoperatorio se consigue la probabilidad de tener un CPNL (Tabla 6). En la tabla 6 puede verse que pacientes con CP y PSA ≥ 30 ng/ml tienen una probabilidad $>50\%$ de tener CPNL. Lo mismo sucede con pacientes en los que el CP se toca y al realizar la biopsia el “grado” de Gleason de la misma es ≥ 7 .

Tomando como punto de corte una probabilidad de $p=0.5$ se obtiene mediante el análisis con curva ROC una sensibilidad (capacidad de diagnosticar correctamente el CPL) del 26,13% y una especificidad (capacidad de diagnosticar correctamente el CPNL) del 94,65% (área bajo la curva de 0,714 $CI_{95\%}=0.67-0.75$ $p=0,0001$). Finalmente, se observa que a lo largo de los diferentes estudios realizados en el tiempo la proporción de CPL ha ido aumentando, pasando de un 44% a un 70% (Tabla 1).

Tabla 6

Tabla predictiva de cáncer de próstata no localizado (%)

PSA	Gleason 2- 5				Gleason 6				Gleason 7				Gleason 8-10			
	T1a-b	T1c	T2a	T2b-c	T1a-b	T1c	T2a	T2b-c	T1a-b	T1c	T2a	T2b-c	T1a-b	T1c	T2a	T2b-c
<4	7	7	15	20	8	8	18	23	17	16	33	41	22	21	41	49
4-10	13	12	26	33	15	14	30	37	28	27	49	57	36	35	58	66
10-20	19	7	37	44	22	21	41	49	39	37	61	68	47	46	69	75
20-30	16	15	31	39	18	18	35	43	34	32	55	63	42	40	64	71
>30	58	57	77	83	63	61	80	85	79	78	90	93	84	83	93	95

Tomando como punto de corte 50%

Especificidad = 94,65%

Sensibilidad = 26,13%

DISCUSIÓN

A pesar de la aparición de nuevas tecnologías para la ablación prostática y de los avances en el campo radioterápico, la PR sigue siendo el tratamiento de elección del CP localizado.

La PR es más eficaz cuando el CP esta órganoconfinado⁶. El estadio patológico del CP sólo lo podemos conocer tras la realización de una PR, pero podemos aproximarnos a él mediante el análisis de los factores pronósticos del CP.

Llamamos factores pronósticos o de riesgo de progresión a ciertas características de las enfermedades que se relacionan con una mayor probabilidad de que, a lo largo del tiempo, se produzca un avance en su línea evolutiva. Para el CP son factores de riesgo individuales el estadio clínico, el grado de Gleason de la biopsia prostática y los niveles de PSA pre tratamiento⁷⁻⁹.

El tacto rectal (TR) es un método de estadiaje simple pero que tiende a infraestadiar la extensión local del CP. En nuestra serie de PR vemos que cuando el clínico consideró al CP como localizado ($\leq T2$), la anatomía patológica demostró que aproximadamente el 30% tenían CPNL, cifra que ascendió al 52,2% en el grupo de pacientes con T2b-T2c (Tabla 4). Estas cifras van en la línea de las publicadas por Partin¹⁰ que en una serie de 565 pacientes sometidos a PR demostró que de los pacientes en los que el TR sugería enfermedad órganoconfinada ($\leq T2$) sólo el 52% la tenían realmente, mientras que de los pacientes en los que

el TR sugería enfermedad extraprostática ($\geq T3a$) el 19% tenían enfermedad órganoconfinada. El tacto rectal tiene una sensibilidad del 52% y una especificidad del 81% para la predicción del CP órganoconfinado.

El PSA es el marcador tumoral más útil de que disponemos en la práctica clínica para el diagnóstico, estadiaje, pronóstico y monitorización tras el tratamiento del CP.

Los niveles de PSA sérico correlacionan con estadios clínicos y patológicos avanzados demostrando su utilidad pronóstica. En la tabla 3 podemos ver que de los pacientes con PSA preoperatorio entre 4-10 ng/ml, casi el 25% tenían CPNL, cifra que ascendía al 39% cuando el PSA estaba entre 10-20 ng/ml y al 77,3% para PSA mayores a 30 ng/ml. Según Rietbergen y Catalana^{11,12}, en más del 50% de los pacientes con PSA >10 ng/ml el CP ya ha afectado o sobrepasado la cápsula prostática y el 66%¹³ ó 75%¹⁰ de los que tienen un PSA > 50 ng/ml ya presentan afectación ganglionar.

De los sistemas para la asignación del "grado" histológico del CP el más usado es el de Gleason. Hay una correlación entre grado de Gleason y estadios avanzados de la enfermedad y riesgo de recurrencia tras el tratamiento.

En nuestra serie el punto de inflexión del riesgo de CPNL está en el Gleason 7. Los pacientes con Gleason 6 tienen una probabilidad del 24,8% de CPNL que casi se duplica (43,1%) en los Gleason 7 y alcanza el 52% en Gleason ≥ 8 .

Según Kramer¹⁴ el 90% de los pacientes con CP y un grado de Gleason ≥ 8 tenían adenopatías. Para Stone¹⁵ el 32% de los pacientes con CP y Gleason ≥ 7 tienen adenopatías. Pound¹⁶ en una serie de 1.623 pacientes observó que el Gleason ≥ 8 era predictor significativo de recurrencia a distancia.

En nuestra serie, la categorización y estudio de modo independiente de los pacientes con Gleason 6 no se ha traducido en una diferencia de pronóstico significativa respecto a los Gleason 2-5, por lo que creemos que pueden incluirse en la misma categoría en un futuro (Gleason 2-6).

A pesar de la utilidad de los factores de riesgo individuales la combinación de dichos factores formando grupos de riesgo permite obtener información pronóstica más exacta que con cada uno

de ellos de modo individual. La aproximación al pronóstico mediante la formación de grupos de riesgo goza de popularidad por su simplicidad y facilidad de uso, no obstante, la homogeneidad, del riesgo dentro de un mismo grupo no está garantizada, dado que se asigna el mismo "peso" a cada variable (estadio, Gleason y PSA). Para cuantificar el riesgo de un tumor en concreto hemos de construir nomogramas o tablas predictivas, que tengan en cuenta los efectos interactivos de todos y cada uno de los factores pronósticos independientes.

Para la construcción de los nomogramas puede usarse la estadística tradicional o la creación de redes neuronales¹⁷, ya que ninguna ha demostrado ser superior. La mayoría de aplicaciones de las redes neuronales para el diagnóstico y pronóstico del CP en los últimos años presentan deficiencias metodológicas que obligan a ser cautos con sus conclusiones^{18,19}.

Independientemente de la metodología usada para su construcción, los nomogramas o modelos pronósticos requieren ser validados externamente antes de generalizar su uso.

Los nomogramas permiten valorar la probabilidad de puntos concretos dentro del proceso evolutivo de la enfermedad ayudándonos a la toma de decisiones. Ross²⁰ en una revisión reciente identificó y caracterizó 42 nomogramas centrados en el CP. De ellos 3 intentan predecir la presencia de CP en la biopsia usando datos clínicos y analíticos, 17 predecir el estadio patológico de la pieza de prostatectomía y 22 la recurrencia bioquímica tras cirugía, radioterapia externa o braquiterapia usando variables pre-tratamiento o post-tratamiento.

La PR es más eficaz cuando el CP está órganoconfinado^{6,21-23}. Un CPNL, aún sin afectación de vesículas seminales ni de ganglios linfáticos, tiene mayor probabilidad de márgenes positivos y de progresión que un CPL²⁴.

Es por ello necesario conocer, lo más exactamente posible, el estadio de la enfermedad y el pronóstico del enfermo para no someterlo a un tratamiento -la PR- que puede no ser resolutivo y producir secuelas y deterioro de la calidad de vida.

Desafortunadamente sólo podemos conocer el estadio patológico del CP tras la realización de

una PR, aunque podemos tener una aproximación a éste mediante el uso de nomogramas y tablas pronósticas. Se han publicado numerosos nomogramas predictivos del estadio patológico basados en factores pronósticos fácilmente disponibles –estadio clínico, Gleason y PSA- contruidos mediante redes neuronales^{25,26} o estadística tradicional²⁷. Algunos autores han incluido en los nomogramas nuevos factores pronósticos como la invasión perineural, ploidia del DNA, el grado nuclear o el PSA libre²⁸⁻³⁰.

De los nomogramas predictivos del estadio patológico los más conocidos son los de Partin^{31,32}. Este autor valoró el estadio clínico, el grado de Gleason de la biopsia prostática y el PSA prequirúrgico en una cohorte de pacientes del *The John Hopkins Hospital* en 1992¹⁰. Posteriormente amplió el estudio a 3 centros incluyendo 4.133 pacientes³¹ y mediante apoyo estadístico tradicional construyó unas tablas de probabilidad de estadio patológico, que fueron validadas externamente en Estados Unidos^{33,34} y Europa³⁵.

Recientemente se ha publicado una actualización³² de estas tablas, basadas en 5.079 pacientes tratados entre los años 1994 y 2000. Las variaciones de la revisión del 2001 se centran en una disminución de los intervalos de la categoría PSA y una redefinición de la categoría Gleason focalizada en el Gleason 7. Estas modificaciones reflejan más fielmente el cambio en el modo de presentación del CP en la era del PSA, aunque no parece que aporten mejoras significativas a la capacidad predictiva de la versión de 1997³⁶. Dada la similar exactitud predictiva de ambas versiones y la ausencia de validación externa de la versión del 2001 algunos autores cuestionan su adopción como Standard clínico³⁶.

Dada la gran heterogeneidad y variabilidad en la historia natural del CP, los nomogramas actuales, basados en el estadio clínico, grado de Gleason y PSA no caracterizan completamente el pronóstico de todos los tumores prostáticos. Por ello se requieren nuevas variables pronósticas que completen dichos nomogramas acercándolos aún más a la realidad evolutiva del CP.

En esa línea se enmarcan nuevos marcadores moleculares que vendrán en el futuro y el análisis cuantitativo de la información obtenida de la

biopsia prostática. Efectivamente el análisis de variables como el número de cilindros con cáncer, porcentaje de cilindros con cáncer, número de cilindros con CP de alto grado, longitud del cáncer en los cilindros... permiten valorar la localización predominante del CP, su tamaño aproximado y su extensión, permitiendo una elección del tratamiento y una valoración pronóstica más adecuada^{24,37}.

CONCLUSIONES

La disposición de unas tablas predictivas permite ajustar las indicaciones terapéuticas por probabilidad de enfermedad órgano confinada y dejar de usar la clasificación por grupos de riesgo, con la cual se produce una pérdida de exactitud predictiva al dar el mismo “peso” a cada factor pronóstico individual.

REFERENCIA

1. Centro nacional de epidemiología. <http://cancer.isciii.es/cancer/>.
2. Villavicencio H, Millan F, Chechile G, Salinas J, Vicente J. Factores pronósticos y tablas predictivas del cáncer de próstata no localizado que excluirían la realización de la prostatectomía radical. *Actas Urol Esp*. 1998;22(7):581-591.
3. Conrad S, Graefen M, Pichlmeier U, Henke RP, Erbersdobler A, Hammerer PG. Prospective validation of an algorithm with systematic sextant biopsy to predict pelvic lymph node metastasis in patients with clinically localized prostatic carcinoma. *J Urol*. 2002;167(2 Pt 1):521-525.
4. Cancer UIUA, TNM Classification of Malignant Tumours, ed. L. Sobin and C. Wittekind. 2002: Wiley-Liss.
5. Gleason DF. Histologic grading and clinical staging of prostate carcinoma., in *Urologic Pathology: the prostate*, M. Tannenbaum, Editor. 1977, Lea and Febiger: Philadelphia. pp 171-197.
6. Epstein JI, Pizov G, Walsh PC. Correlation of pathologic findings with progression after radical retropubic prostatectomy. *Cancer*. 1993;71(11):3582-3593.
7. Hull GW, Rabbani F, Abbas F, Wheeler TM, Kattan MW, Scardino PT. Cancer control with radical prostatectomy alone in 1,000 consecutive patients. *J Urol*. 2002;167(2 Pt 1): 528-534.
8. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Schnall M, Tomaszewski JE, et al., A multivariate analysis of clinical and pathological factors that predict for prostate specific antigen failure after radical prostatectomy for prostate cancer. *J Urol*. 1995;154(1):131-138.
9. Kattan MW, Eastham JA, Stapleton AM, Wheeler TM, Scardino PT. A preoperative nomogram for disease recurrence following radical prostatectomy for prostate cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1998;90(10):766-771.
10. Partin AW, Yoo J, Carter HB, Pearson JD, Chan DW, Epstein JI, et al. The use of prostate specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer. *J Urol*. 1993;150(1):110-114.

11. Rietbergen JB, Hoedemaeker RF, Kruger AE, Kirkels WJ, Schroder FH. The changing pattern of prostate cancer at the time of diagnosis: characteristics of screen detected prostate cancer in a population based screening study. *J Urol.* 1999;161(4):1192-1198.
12. Catalona WJ, Smith DS, Ornstein DK. Prostate cancer detection in men with serum PSA concentrations of 2.6 to 4.0 ng/mL and benign prostate examination. Enhancement of specificity with free PSA measurements. *Jama.* 1997;277(18):1452-1455.
13. Stamey TA, Kabalin JN, McNeal JE, Johnstone IM, Freiha F, Redwine EA, et al. Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate. II. Radical prostatectomy treated patients. *J Urol.* 1989;141(5):1076-1083.
14. Kramer SA, Spahr J, Brendler CB, Glenn JF, Paulson DF. Experience with Gleason's histopathologic grading in prostatic cancer. *J Urol.* 1980;124(2):223-225.
15. Stone NN, Stock RG, Unger P. Indications for seminal vesicle biopsy and laparoscopic pelvic lymph node dissection in men with localized carcinoma of the prostate. *J Urol.* 1995;154(4):1392-1396.
16. Pound CR, Partin AW, Epstein JI, Walsh PC. Prostate-specific antigen after anatomic radical retropubic prostatectomy. Patterns of recurrence and cancer control. *Urol Clin North Am.* 1997;24(2):395-406.
17. Borque A, Sanz G, Allepuz C, Plaza L, Gil P, Rioja LA. The use of neural networks and logistic regression analysis for predicting pathological stage in men undergoing radical prostatectomy: a population based study. *J Urol.* 2001;166(5):1672-1678.
18. Schwarzer G, Vach W, Schumacher M. On the misuses of artificial neural networks for prognostic and diagnostic classification in oncology. *Stat Med.* 2000;19(4):541-561.
19. Schwarzer G and Schumacher M. Artificial neural networks for diagnosis and prognosis in prostate cancer. *Semin Urol Oncol.* 2002;20(2):89-95.
20. Ross PL, Scardino PT, Kattan MW. A catalog of prostate cancer nomograms. *J Urol.* 2001;165(5):1562-1568.
21. Blute ML, Nativ O, Zincke H, Farrow GM, Therneau T, Lieber MM. Pattern of failure after radical retropubic prostatectomy for clinically and pathologically localized adenocarcinoma of the prostate: influence of tumor deoxyribonucleic acid ploidy. *J Urol.* 1989;142(5):1262-1265.
22. Paulson DF. Impact of radical prostatectomy in the management of clinically localized disease. *J Urol.* 1994;152(5 Pt 2):826-830.
23. Stein A, deKernion JB, Smith RB, Dorey F, Patel H. Prostate specific antigen levels after radical prostatectomy in patients with organ confined and locally extensive prostate cancer. *J Urol.* 1992;147(3 Pt 2):942-946.
24. Ohori M, Kattan MW, Koh H, Maru N, Slawin KM, Shariat S, et al. Predicting the presence and side of extracapsular extension: a nomogram for staging prostate cancer. *J Urol.* 2004;171(5):1844-1849; discussion 1849.
25. Han M, Snow PB, Brandt JM, Partin AW. Evaluation of artificial neural networks for the prediction of pathologic stage in prostate carcinoma. *Cancer.* 2001;91(8 Suppl):1661-1666.
26. Tewari A and Narayan P. Novel staging tool for localized prostate cancer: a pilot study using genetic adaptive neural networks. *J Urol.* 1998;160(2): 430-436.
27. Narayan P, Gajendran V, Taylor SP, Tewari A, Presti JC, Jr., Leidich R, et al. The role of transrectal ultrasound-guided biopsy-based staging, preoperative serum prostate-specific antigen, and biopsy Gleason score in prediction of final pathologic diagnosis in prostate cancer. *Urology.* 1995;46(2):205-212.
28. Badalament RA, Miller MC, Peller PA, Young DC, Bahn DK, Kochie P, et al. An algorithm for predicting nonorgan confined prostate cancer using the results obtained from sextant core biopsies with prostate specific antigen level. *J Urol.* 1996;156(4):1375-1380.
29. Bostwick DG, Qian J, Bergstralh E, Dundore P, Dugan J, Myers RP, et al. Prediction of capsular perforation and seminal vesicle invasion in prostate cancer. *J Urol.* 1996;155(4):1361-137.
30. Pannek J, Subong EN, Jones KA, Marschke PL, Epstein JI, Chan DW, et al. The role of free/total prostate-specific antigen ratio in the prediction of final pathologic stage for men with clinically localized prostate cancer. *Urology.* 1996;48(6A Suppl):51-54.
31. Partin AW, Kattan MW, Subong EN, Walsh PC, Wojno KJ, Oesterling JE, et al. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multi-institutional update. *Jama.* 1997;277(18):1445-1451.
32. Partin AW, Mangold LA, Lamm DM, Walsh PC, Epstein JI, Pearson JD. Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium. *Urology.* 2001;58(6):843-848.
33. Blute ML, Bergstralh EJ, Partin AW, Walsh PC, Kattan MW, Scardino PT, et al. Validation of Partin tables for predicting pathological stage of clinically localized prostate cancer. *J Urol.* 2000;164(5):1591-1595.
34. Penson DF, Grossfeld GD, Li YP, Henning JM, Lubeck DP, Carroll PR. How well does the Partin nomogram predict pathological stage after radical prostatectomy in a community based population? Results of the cancer of the prostate strategic urological research endeavor. *J Urol.* 2002;167(4):1653-1657; discussion 1657-1658.
35. Graefen M, Augustin H, Karakiewicz PI, Hammerer PG, Haese A, Palisaar J, et al. Can predictive models for prostate cancer patients derived in the United States of America be utilized in European patients? A validation study of the Partin tables. *Eur Urol.* 2003;43(1):6-10; discussion 11.
36. Augustin H, Eggert T, Wenske S, Karakiewicz PI, Palisaar J, Daghof F, et al. Comparison of accuracy between the Partin tables of 1997 and 2001 to predict final pathological stage in clinically localized prostate cancer. *J Urol.* 2004;171(1):177-181.
37. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Fondurulia J, Chen MH, et al. Clinical utility of the percentage of positive prostate biopsies in defining biochemical outcome after radical prostatectomy for patients with clinically localized prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2000;18(6):1164-1172.

Dr. J. Segarra Tomás
 Servicio de Urología. Fundació Puigvert
 Cartagena, 340 - 08025 Barcelona
 E-mail: jsegarra@fundacio-puigvert.es

(Trabajo recibido el 28 de noviembre 2005)