



## Original – Cáncer de próstata

# Validación prospectiva de un nomograma predictivo de la presencia de cáncer de próstata en pacientes que se someten a biopsia transrectal ecodirigida de 10 cilindros

M. Ramírez-Backhaus<sup>a\*</sup>, P. Bahilo<sup>b</sup>, S. Arlandis<sup>b</sup>, C. Santamaría Navarro<sup>c</sup>, J.L. Pontones Moreno<sup>b</sup> y F. Jiménez-Cruz<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Hospital General Universitario La Ribera, Alzira, España

<sup>b</sup>Hospital Universitario La Fe, Valencia, España

<sup>c</sup>Departamento de matemática aplicada, Universidad Politécnica de Valencia, Valencia, España

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

## Historia del artículo:

Recibido el 22 de febrero de 2009

Aceptado el 25 de mayo de 2009

## Palabras clave:

Cáncer de próstata

Biopsia de próstata

Nomograma

Validación

## RESUMEN

**Introducción:** la biopsia prostática transrectal ecodirigida es, hasta la fecha, la prueba ineludible en el diagnóstico del cáncer de próstata. Numerosas variables se han asociado de manera univariante y multivariante a la presencia de cáncer en la biopsia (tacto rectal [TR], antígeno prostático específico (PSA) sérico, fracción libre del PSA [PSA<sub>f</sub>/PSA<sub>t</sub>], etc.). Actualmente están en boga modelos matemáticos multivariantes que integran estas variables y que mejoran la capacidad predictiva del resultado de la prueba.

**Objetivo:** desarrollar un modelo matemático particular que estime la probabilidad de los pacientes, a quienes se indique una biopsia de próstata, de que esta sea positiva. Del mismo modo aplicarlo a pacientes ulteriores y evaluar su capacidad predictiva.

**Material y método:** incluimos 410 pacientes biopsiados de manera consecutiva por sospecha en el TR o por dos PSA séricos mayores de 4 ng/ml. La biopsia prostática se realizaba con toma de 10 cilindros. Se excluyeron los pacientes con PSA > 20 y aquellos con biopsias previas. Las variables registradas en cada paciente eran: edad, PSA total- fracción libre de PSA, volumen prostático, volumen de la zona transicional, densidad del PSA, densidad del PSA respecto de la zona transicional, TR, presencia de hallazgos sugestivos de cáncer durante la ecografía transrectal (nódulos hipoeoicos). La validación externa prospectiva se llevó a cabo con 185 pacientes con idénticos criterios de inclusión.

El análisis estadístico consta de cuatro fases: un estudio univariante, uno multivariante por regresión logística mediante el cual se desarrolla el nomograma, una validación interna y una validación externa prospectiva. Se utilizaron los programas S-Plus<sup>®</sup> y SPSS 12.0<sup>®</sup> para el desarrollo matemático.

**Resultados:** las variables que, en el modelo multivariante, se asociaban de manera independiente y significativa a la presencia de cáncer fueron: la edad, el TR, el volumen de la zona transicional, el PSA-densidad y la presencia de nódulos hipoeoicos durante la ecografía transrectal. Con dichas variables se desarrolló un modelo matemático gráfico, nomogra-

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ramirezbackhaus@yahoo.es (M. Ramírez Backhaus).

ma; dicho nomograma tenía una bondad de ajuste del 84%. Se procedió a la validación con una muestra externa en el que objetivamos un índice de concordancia del 73%.

Conclusión: desarrollamos una herramienta matemática con una capacidad predictiva y ajuste satisfactorios que permite, con una alta tasa de aciertos, conocer el resultado de la biopsia de próstata.

© 2009 AEU. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

## Prospective validation of a nomogram predictive of a positive initial prostate biopsy

### A B S T R A C T

#### Keywords:

Prostate cancer  
Prostate biopsy  
Nomogram  
Validation

*Introduction:* Ultrasound-guided transrectal prostate biopsy is currently an indispensable test for diagnosing prostate cancer. Many variables have been related to the presence of cancer in the biopsy (e.g. digital rectal examination [DRE], serum levels of prostate-specific antigen [PSA], free PSA fraction [PSAI/PSAt]). Multivariate mathematical models integrating these variables (nomograms, artificial network models) and improving the capacity to predict tests results are currently available.

*Objective:* To develop a nomogram for predicting the probability of a positive prostate biopsy in patients in whom this test is requested, and to use such nomogram in subsequent patients to assess its predictive ability.

*Material and methods:* A total of 410 consecutive patients undergoing biopsy due to a suspicious digital rectal examination or two serum PSA values higher than 4 ng/mL were enrolled into the study. Ten cores were taken in the prostate biopsy. Patients with both PSA levels >20 ng/ml and prior biopsies were excluded. The following variables were recorded in each patient: age, total PSA, free PSA fraction, prostate volume, transition zone volume, PSA density, PSA density adjusted by transition zone volume, digital rectal examination, and findings suggesting cancer during transrectal ultrasound (hypoechoic nodules). Prospective external validation was performed with 185 patients who met the same inclusion criteria.

Statistical analysis consisted of four phases: a univariate study, a multivariate logistic regression study which was used to develop the nomogram, internal validation, and prospective external validation. S-Plus® Programme Design and SPSS 12.0® software was used for the procedure.

*Results:* Variables found to be independently and significantly associated to the presence of cancer included age, digital rectal examination, transition zone volume, PSA density, and the presence of hypoechoic nodules during transrectal ultrasound. Such variables were therefore used to develop the nomogram. The goodness-of-fit of the nomogram was 84%. Validation with an external sample showed a 73% concordance index.

*Conclusion:* A nomogram having a satisfactory predictive ability and fit that allows for predicting the prostate biopsy result with a high accuracy rate was developed.

© 2009 AEU. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

La biopsia prostática transrectal ecodirigida es, hasta la fecha, la prueba ineludible en el diagnóstico del cáncer de próstata. Es una técnica segura no exenta de leves complicaciones, sobre todo en la época en la que las biopsias ampliadas son la norma. Es deber del clínico indicarla a aquellos pacientes que se van a beneficiar de un potencial diagnóstico de cáncer prostático.

En este grupo de pacientes el urólogo, de una manera más o menos activa, deberá buscar la presencia de este tumor en sus estadios precoces, donde en la mayoría de los casos su curso es indolente.

Para ello disponemos de varias herramientas fundamentales: tacto rectal (TR), antígeno prostático específico (PSA) sérico, fracción libre del PSA (PSAI/PSAt), etc. Así se han desarrollado numerosas variables derivadas de las anteriores que, de manera independiente, se han asociado a la presencia de biopsias prostáticas positivas en la literatura.

La sensibilidad y especificidad de estas variables, ya consideradas clásicas, no alcanza el valor que desearíamos y así, en nuestra práctica clínica, se suceden pacientes con alta sospecha de cáncer prostático, pero con biopsias negativas. Existen numerosas variables que pueden interactuar a modo de factores de confusión (volumen prostático, componente

epitelial, procesos infecciosos-inflamatorios, etc.) que disminuyen la especificidad de las variables antes mencionadas, dificultando la selección de los candidatos "perfectos" a biopsia prostática.

Esta problemática se ha intentado resolver desde dos puntos de vista: por un lado la optimización de la prueba diagnóstica, y por otro el desarrollo de modelos matemáticos (redes neuronales artificiales, nomogramas, etc.) que combinen las variables de mayor poder predictivo y, juntas, seleccionen a los pacientes con alto riesgo de biopsia positiva<sup>1</sup>.

Recientemente revisamos la literatura para diseñar un esquema de punción estándar para nuestros pacientes<sup>2</sup>, y consensuamos la toma de 10 cilindros con 4 punciones de las zonas más dorsolaterales de la glándula prostática. Con dicha estrategia alcanzamos tasas diagnósticas del 41% en pacientes con PSA menor de 20<sup>3</sup>.

Ahora nos planteamos si desarrollando un nomograma predictivo y validándolo se podría aumentar la sensibilidad y especificidad de los pacientes candidatos a biopsia.

Por tanto, el objetivo del presente trabajo fue desarrollar un modelo matemático particular que estime la probabilidad de los pacientes a quienes se indique una biopsia de próstata, de que esta sea positiva; del mismo modo, aplicarlo a pacientes posteriores y evaluar su capacidad predictiva.

## Material y métodos

Se recogieron los datos registrados de los pacientes biopsiados entre enero y septiembre del 2007. Se incluyeron en el estudio los pacientes cuya indicación se sentó por un TR sospechoso y/o un valor del PSA sérico mayor de 4 ng/ml. Se excluyeron aquellos con PSA mayor de 20 ng/ml, biopsias previas o en los que se realizó una ecografía doppler color, realizada mediante contraste sonográfico.

Realizamos la biopsia transrectal ecodirigida mediante una técnica y distribución de los cilindros previamente descrita<sup>3</sup>.

Las variables registradas en cada paciente fueron: edad, PSA total, fracción libre de PSA (PSA l/t), volumen prostático (Vol P), volumen de la zona transicional (Vol ZT), densidad del

PSA (PSAd), densidad del PSA respecto de la zona transicional (PSA zt), TR, presencia de hallazgos sugestivos de cáncer durante la ecografía transrectal. La variable respuesta en la muestra retrospectiva fue la presencia o ausencia de adenocarcinoma prostático en alguno de los 10 cilindros, independientemente del grado gleason y de la carga tumoral.

El TR se clasificó como normal o como sospechoso de tumor, y la presencia de hallazgos sugestivos de cáncer durante la ecografía transrectal traducía la detección de un nódulo hipoecoico durante la prueba.

Para la validación externa prospectiva se incluyeron los pacientes con los anteriores criterios biopsiados a partir de enero del 2008.

El análisis estadístico consta de varias fases:

1. Un estudio descriptivo de la muestra a estudio: se calcularon, de todas las variables, los parámetros descriptivos (media y desviación estándar); las variables cualitativas se expresaron mediante las frecuencias relativas porcentuales.
2. Un análisis univariante por regresión logística y, mediante el test de Hosmer, calculamos el poder predictivo de cada variable.
3. Un estudio multivariante mediante regresión logística. Con las variables seleccionadas como significativas por el anterior estudio se diseña el modelo gráfico (nomograma).

Para la validación interna y externa del modelo se utilizó la prueba de Hosmer y Lemeshow, y posteriormente si las diferencias entre lo observado y lo esperado por el test no eran estadísticamente significativas se evaluó la capacidad de discriminación, que consiste en la habilidad del nomograma para ordenar los pacientes según su probabilidad de tener biopsia positiva. Esta discriminación es fácilmente cuantificable utilizando el índice de concordancia, que es la versión no paramétrica del área bajo la curva de ROC, cuyo rango oscila entre 0,5 (discriminación aleatoria) y 1,0 (perfecta discriminación).

Todos los test se consideraron significativos si el valor de p era menor de 0,05.

**Tabla 1.- Estadísticos descriptivos de la muestra**

Variable	Serie retrospectiva		Serie prospectiva		Valor de p
	Media	(DT)	Media	(DT)	
Edad	64,70	(7,7)	65,24	(7,03)	> 0,05
PSAt (ng/ml)	9,17	(5,0)	8,76	(3,9)	> 0,05
PSA l/t	0,18	(0,6)	0,20	(0,026)	> 0,05
Vol. P	52,91	(29,2)	61,5	(31,16)	> 0,05
Vol. ZT	25,30	(18,9)	31,68	(20,98)	> 0,05
PSAd (ng/ml/cm)	0,21	(0,2)	0,17	(0,11)	> 0,05
PSA ZT (ng/ml/cm)	0,76	(2,6)	0,66	(1,12)	> 0,05
	n	(%)	n	(%)	
TR+	82	20,0	33	17,0	> 0,05
Nódulo hipoecoico	163	34,9	18	9,7	> 0,05
Biopsia positiva	217	47	86	46,5	> 0,05

PSA: antígeno prostático específico; PSA l/t: fracción libre de PSA; TR: tacto rectal; Vol. P: volumen prostático; Vol. ZT: volumen de la zona transicional.

**Tabla 2- Desarrollo y validación interna del nomograma. Estudios univariantes y multivariantes con la correspondiente bondad de ajuste del segundo**

Variable	Univariante			Multivariante		Bondad de ajuste*	Índice de concordancia (validación interna**)
	OR (IC 95%)	Valor de p	Capacidad predictiva	OR (IC 95%)	Valor de p		
Edad	1,05 (1,02-1,08)	< 0,01	61,40%	1,08(1,041-1,126)	< 0,01		
PSA	1,04 (1,01-1,08)	0,04	54,90%	NS			
PSA/t	1,16 (0,77-1,75)	NS	50%	NS			
TR	4,28 (2,56-7,13)	< 0,01	61%	2,29 (1,14-4,58)	0,02		
Vol. P	0,95 (0,94-0,96)	< 0,01	78,40%	NS			
Vol. ZT	0,93 (0,92-0,95)	< 0,01	77,50%	0,93 (0,91-0,96)	< 0,01	76,10%	84%
PSAd	0,28 (0,34-0,22)	< 0,01	76,70%	26,9 (2,4-292,07)	< 0,01		
PSA ZT	1,021 (0,95-1,10)	NS	71,70%	NS			
Nódulo hipoecoico	3,38 (2,25-5,08)	< 0,01	63,4	2,1 (1,22-3,80)	< 0,01		

\*En la validación del modelo se ha utilizado la prueba de Hosmer y Lemeshow con valor de p asociado 0,77, lo que permite aceptar el ajuste, ya que no hay discrepancias significativas entre frecuencias observadas y esperadas. Con el modelo obtenemos un resultado global de clasificación de un 76,1% de clasificaciones correctas. \*\*Para la validación del nomograma se ha evaluado la capacidad de discriminación; consiste en la habilidad del nomograma para ordenar los pacientes según su probabilidad de tener biopsia positiva. Esta discriminación es fácilmente cuantificable utilizando el índice de concordancia, que es la versión no paramétrica del área bajo la curva de ROC, cuyo rango oscila entre 0,5 (discriminación aleatoria) y 1,0 (perfecta discriminación). Usando *bootstrapping* el índice de concordancia se estimó en 0,84. NS: no significativo; PSA: antígeno prostático específico; TR: tacto rectal; Vol. P: volumen prostático; Vol. ZT: volumen de la zona transicional.

## Resultados

Las características clínicas de los 410 pacientes que componen la serie sobre la que se desarrolló el modelo están descritas en la tabla 1. Del mismo modo en la misma tabla se representan los datos de los 185 pacientes a los que de forma prospectiva se les aplicó el modelo y sobre los que se validó el trabajo. No existen diferencias entre las características de una y otra muestra.

Los resultados de los análisis univariante y multivariante, la bondad de ajuste y la validación interna sobre la serie retrospectiva están reflejados en la tabla 2.

En el estudio univariante todas las variables, excepto el cociente de PSA libre y el PSA de la zona transicional, se asociaban a la presencia de cilindros positivos para cáncer. La variable con mayor capacidad predictiva era la densidad del PSA.

En el estudio multivariante se consideran variables predictoras independientes y significativas la edad, el volumen de la zona transicional, el PSA-densidad y la presencia de un nódulo hipoecoico durante la biopsia prostática transrectal.

El índice de concordancia se estimó en 0,84 (tabla 2).

En la figura 1 representamos el nomograma, resultado de la representación gráfica de la integración multivariante de las variables estudiadas. En el modelo la variable con mayor poder predictivo es el PSA densidad (*odds ratio* [OR]: 26,9), mientras que el volumen de la zona transicional resulta ser una variable protectora respecto a la variable dependiente biopsia positiva para adenocarcinoma (OR: 0,96).

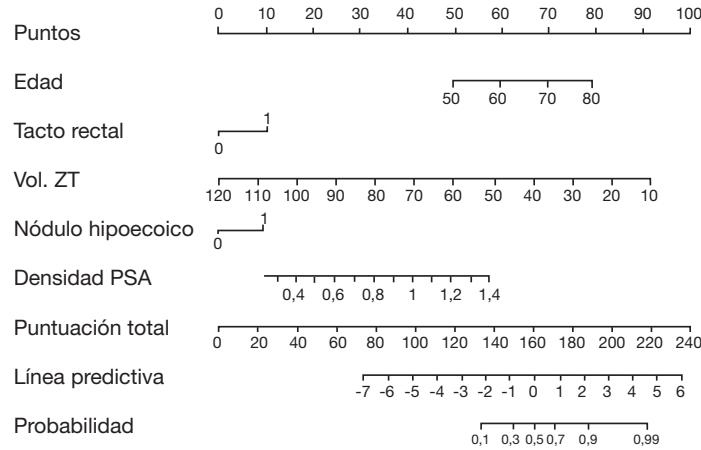
En la figura 2 representamos las curvas de calibración que resultan de la aplicación del nomograma sobre la serie de 185 pacientes, utilizada para la validación externa. El índice de concordancia entre el modelo y dicha serie es del 73%.

## Discusión

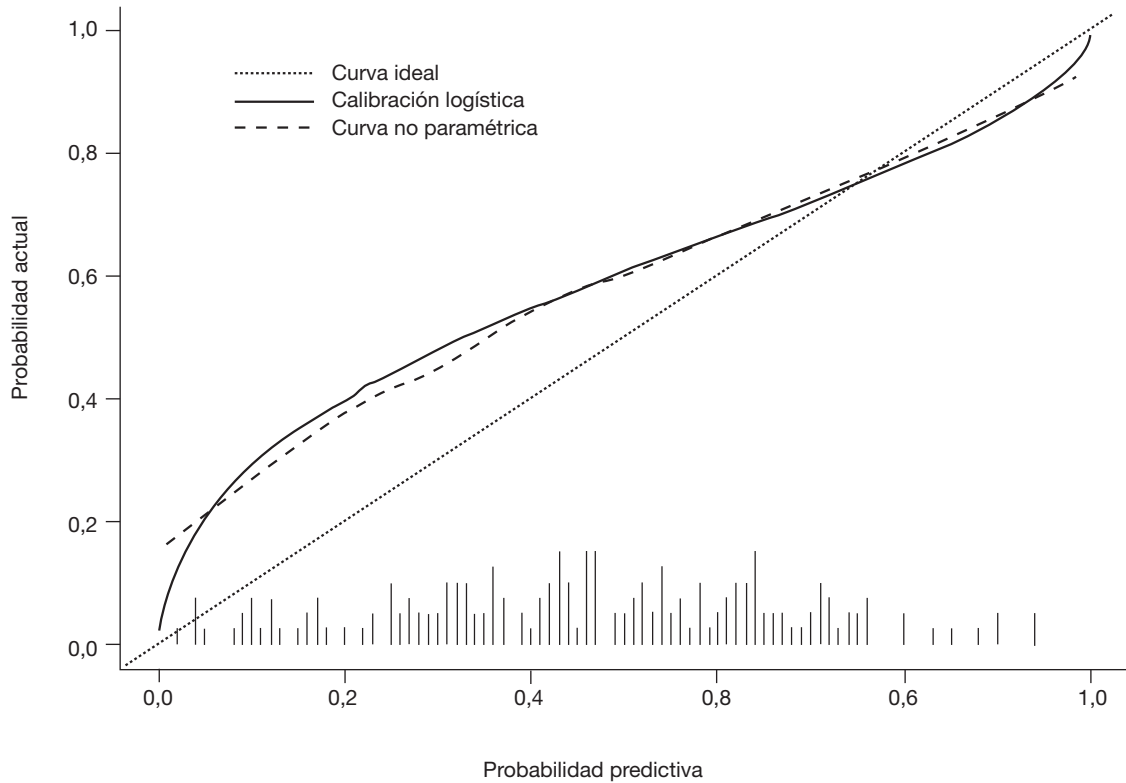
Desde la publicación de los datos del estudio *Prostate Cancer Prevention Trial* (PCPT), donde hasta el 15% de los pacientes con PSA menor de 4 presentaban biopsias positivas<sup>4</sup>, vivimos un intenso debate acerca del punto de corte de este marcador. El objetivo es encontrar un valor ideal en el que la sensibilidad y especificidad del PSA sean óptimas. Obviamente cifras séricas de PSA bajos aumentan la sensibilidad de la prueba, pero incrementan el número de biopsias innecesarias. Mientras, valores de corte mayores aumentan la especificidad, pero obvian tumores en pacientes que podrían beneficiarse de un tratamiento curativo. Tras la aparición del PSA se desarrollaron nuevos marcadores o variables relacionadas con la presencia de cáncer de próstata. Desde mediados de los años noventa crece el interés por modelos matemáticos multivariantes que las combinan, con el objetivo de aumentar la capacidad predictiva de cada una de ellas por separado<sup>5</sup>.

Schröder y Kattan<sup>6</sup>, en una reciente revisión de la literatura, encuentran 36 modelos matemáticos multivariantes diferentes para el diagnóstico del cáncer de próstata mediante biopsia prostática. Tres trabajos estudian pacientes con biopsias previas negativas<sup>7-9</sup>. El resto analizan la probabilidad de una biopsia prostática positiva para tumor. La mayoría son de redes neuronales artificiales, modelos de estratificación por grupos de riesgo, árboles de regresión y, sólo 4, son nomogramas gráficos. Tanto desde el punto de vista práctico como desde el matemático, los nomogramas han demostrado una ligera superioridad frente al resto de modelos<sup>10</sup>. Las características de los mismos se resumen en la tabla 3.

El primer trabajo presentado en la literatura lo desarrollaron Eastham et al en 1999 en el medio norteamericano<sup>11</sup>. En aquella época, el cribaje masivo mediante PSA empezaba a



**Figura 1- Nomograma predictivo para la presencia de cáncer de próstata en pacientes sometidos a biopsia transrectal ecodirigida con 10 cilindros, por sospecha en el tacto rectal o por antígeno prostático específico > 4 ng/ml. PSA: antígeno prostático específico; Vol. ET: volúmenes de la zona transicional.**



**Figura 2- Curvas de calibración en la validación externa del nomograma. Los puntos por encima de la curva correspondientes al nomograma suponen una sobreestimación, mientras que los puntos por debajo suponen una infraestimación. La curva no paramétrica indica la relación entre la probabilidad predicha por el modelo y la frecuencia observada (cáncer de próstata en primeras biopsias). Las líneas verticales señalan la frecuencia de la distribución de la probabilidad predicha.**

sembrar dudas por las numerosas biopsias innecesarias, y se cuestionaba la verdadera mejora en la supervivencia global. Dicho grupo desarrolló un modelo para un tipo de paciente muy concreto: con TR sospechoso y valores de PSA menores de 4 ng/dl. Dicho modelo sólo incluye las variables PSA y edad y se desarrolla con una serie de pacientes donde tras una biopsia en sextante el 9% presentaba cáncer. Pocos pacientes se pueden beneficiar de dicho nomograma, según el cual un

paciente con 65 años, TR positivo y un PSA sérico de 2 ng/ml tendría una posibilidad del 8,2% de que una biopsia sextante fuera positiva. Probablemente a dicho paciente actualmente se le aplicaría un esquema ampliado con, al menos, 10 cilindros, lo que aumentaría la probabilidad de biopsia positiva.

En el año 2003 Garzotto et al publicaron un nomograma para pacientes con un PSA menor de 10 ng/ml<sup>12</sup>. Incluyeron en su estudio variables como los antecedentes familiares o

**Tabla 3-Nomogramas predictivos de biopsia positiva descritos en la literatura**

Referencia	Medio	Variables predictivas incluidas en los respectivos modelos	Esquema de biopsia	Bondad de ajuste (%)
Eastham JA et al <sup>11</sup> (1999)	EE.UU.	Edad, PSA	Sextante	75
Garzotto M et al <sup>12</sup> (2003)	EE.UU.	TR, nódulo hipoecoico, PSA densidad	Sextante	73
Karakiewicz PL et al <sup>13</sup> (2005)	Canadá*	Edad, TR, PSA, PSA/l/t	Sextante	77
Chun FK et al <sup>14</sup> (2007)	Alemania*	Edad, TR, PSA, PSA/l/t, vol. P/número de biopsias	10 cilindros	77
Ramírez-Backhaus M <sup>2</sup> (2007)	España	Edad, TR, vol. ZT, nódulo Hipoecoico, PSA densidad	10 cilindros	76,1

\*En estos trabajos se procedió a una validación externa en centros de otros países. PSA: antígeno prostático específico; PSA l/t: fracción libre de PSA; TR: tacto rectal; Vol. P: volumen prostático; Vol. ZT: volumen de la zona transicional.

la vasectomía previa, y no evaluaron la variable PSA l/t. Los pacientes de su serie presentaban un PSA total medio de 4,93 ng/ml, menor que el de nuestra serie (9,17 ng/ml), dado que incluyeron sólo pacientes con un PSA menor de 10 ng/ml. Los volúmenes prostáticos eran menores, el PSA-densidad 0,12 ng/ml/cm, siendo el nuestro razonablemente mayor, de 0,21 ng/ml/cm. Curiosamente desarrollan el modelo transformando las variables continuas (PSA, PSAAd...) en ordinales: TR en grados (normal, sospechoso y altamente sospechoso), la presencia o ausencia de nódulos hipoecoicos en la ecografía, la edad mayor o menor de 70 años y la densidad del PSA en 4 niveles. Dicho modelo alcanza una capacidad predictiva del 73%, mejorando la del PSA total por sí solo (62%).

Karakiewicz et al fueron los primeros que intentaron desarrollar un ambicioso modelo que incluyera cualquier paciente en riesgo de tener cáncer de próstata mediante un estudio multicéntrico que incluía pacientes europeos y americanos<sup>13</sup>. No publican datos descriptivos suficientes para comparar las características clínicas de los pacientes utilizados por Karakiewicz et al frente a los nuestros. Incluyeron pacientes con PSA menor de 50 ng/ml, pero no disponemos de las características de dichas próstatas, volumen o PSA densidad. Realizaron biopsias sextantes y objetivaron un aumento en la capacidad predictiva del modelo cuando incluyeron la variable PSA l/t, pero en nuestro trabajo dicha variable no se relaciona con la presencia de biopsia positiva ni el estudio univariante ni multivariante, coincidiendo con los hallazgos de Canto et al.

Posteriormente, al anterior grupo, se unen italianos y, previa comprobación de que los antiguos nomogramas no ajustan de manera satisfactoria a los pacientes actuales, probablemente debido a diferentes esquemas de punción, desarrollan modelos matemáticos aplicados a biopsias ampliadas a 10 cilindros<sup>14</sup>. Además añaden una interesante variable que denominan *sample density*, que viene a ser el cociente entre el volumen de la próstata por el número de cilindros. Dicha variable está muy relacionada con el grupo de Djavan et al quienes proponen, en el nomograma de Viena<sup>15</sup>, modificar el número de cilindros en función del tamaño de la próstata y de la edad del paciente; alcanzan tasas de ajuste razonables con validaciones externas multicéntricas.

Cada una de las variables que se han decidido incluir en nuestro trabajo han sido relacionadas de forma independiente con el diagnóstico de cáncer de próstata. Se ha eva-

luado la capacidad predictiva univariante y multivariante del volumen de la zona transicional. Esta variable, directamente relacionada con el componente epitelial de la próstata, con el volumen prostático y, por tanto, con los valores de PSA sérico, es especialmente interesante en nuestro medio, donde las próstatas tienen mayor tamaño que las de los pacientes incluidos en las series anglosajonas. Los resultados avalan la propuesta de que es más difícil encontrar una biopsia positiva en próstatas con importante componente epitelial.

Otros trabajos han evaluado variables como la raza<sup>16</sup>, la velocidad del PSA<sup>5</sup>, isoformas del PSA como el pro-PSA<sup>17</sup>, vasectomía previa<sup>12</sup>, fosfatasa ácida prostática o síntomas del tracto urinario inferior<sup>18</sup>. No obstante, la mayoría de estas variables no se incluyen en los modelos multivariantes por falta de significación estadística. Los resultados previos y la falta de interés clínico de algunas nos llevaron a desestimar muchas de ellas, mientras que otras, como los antecedentes familiares, la velocidad del PSA o el tiempo de duplicación del PSA, por problemas metodológicos, no pudieron ser incorporadas.

Respecto a las variables clínicas de uso más extendido, la relación del PSA con el volumen prostático y con la edad es compleja, y no sabemos si los trabajos multivariantes aportan una mejora clínica relevante. Sin embargo, todos los modelos publicados objetivan un aumento en la capacidad predictiva respecto al PSA por sí solo. Solamente Thomson et al, en el estudio multivariante sobre 5.519 pacientes de la base de datos del PCPT que se sometieron a una biopsia, observaron que la capacidad predictiva del modelo multivariante apenas aportaba ventaja alguna sobre el área bajo la curva del PSA por sí solo<sup>19</sup>. Estos resultados se pueden explicar porque el rango de pacientes biopsiados incluía valores entre 0,3 y 287 ng/ml. Por el contrario, cuando se acotan los valores de la variable PSA su capacidad predictiva disminuye.

Se nos plantea ahora una nueva problemática: la tasa diagnóstica de la biopsia prostática dependerá de la metodología de la prueba diagnóstica y de las características clínicas basales de la muestra a estudio.

Algunos autores objetivaron que la ampliación en el número de cilindros reduciría la capacidad predictiva de las variables que nos ocupan. Así, Canto et al objetivaron que la fracción libre del PSA que durante la época de la de la biopsia en sextante era la variable con mayor poder de predictivo, perdía capacidad predictiva cuando el esquema de punción se aumentaba a 12 cilindros<sup>20</sup>.

Del mismo modo Chun et al objetivaron que el TR y el PSA también reducían su habilidad predictiva en un 5 y 2% respectivamente; sin embargo, la variable edad aumentaba un 2% en los modelos con toma de 10 cilindros<sup>14</sup>. En esta misma línea el mismo grupo consideró que los nomogramas desarrollados con pacientes sometidos a biopsias sextantes no son aplicables a pacientes en los que se decide ampliar el número de cilindros, y en un interesante trabajo comprobaron cómo la bondad de ajuste de un nomograma antiguo a una serie de pacientes con biopsias ampliadas es menor que la de un nuevo nomograma desarrollado con pacientes actuales<sup>14</sup>.

De modo que el primer requisito para desarrollar modelos predictivos será la homogeneidad metodológica en la estrategia de biopsia. Por dicho motivo sólo incluimos los pacientes en los que rigurosamente se tomaron 10 cilindros, y se excluyeron aquellos a los que se les practicó un eco-doppler con contraste sonográfico y se les añadieron a los 10 cilindros protocolarios muestras de las zonas con mayor realce.

Más allá de la estrategia de biopsia las características de los pacientes con los que se desarrolla el nomograma difieren de los pacientes de nuestra práctica clínica; asistimos a una reducción en el rango del PSA de los pacientes biopsiados, es decir, cada vez los sujetos son evaluados con PSA bajos, y el grueso de la distribución oscila entre los valores 4 y 10 ng/dl.

De igual modo, la proporción de pacientes con TR en las series más actuales es menor, evidentemente por el diagnóstico precoz del cáncer de próstata al que asistimos actualmente.

Por tanto, pese a que las tasa de ajuste y las validaciones internas presentadas en porcentaje sean altas, a excepción de los trabajos del grupo de Karakievicz, que presentan una validación externa multicéntrica<sup>13</sup>, dichos nomogramas no tienen por qué ajustarse a las características de nuestros pacientes.

Por todo ello, a nuestro juicio, los modelos matemáticos deben desarrollarse en un medio parecido al que se realiza la actividad asistencial, o asegurarnos de que han sido validados con series que incluyan características parecidas a las de nuestros pacientes.

Los resultados matemáticos de nuestro trabajo lo avalan como un arma útil para distinguir aquellos pacientes que, en nuestro medio, y con características semejantes a la serie sobre la que se desarrolló, son con mayor probabilidad portadores de un cáncer de próstata. No obstante, somos conscientes de la dificultad en la aplicación clínica del modelo, puesto que para la medición del PSA densidad y del volumen de la zona transicional son necesarios una ecografía transrectal, prueba que, generalmente, se lleva a cabo previa a la punción de la glándula.

El objetivo ahora reside en ajustar el modelo, exclusivamente con variables que puedan ser aplicables en un medio urológico ambulatorio; dada la adecuada correlación demostrada por algunos grupos en estudios de planimetría entre el volumen prostático medido en ecografía abdominal y el transrectal<sup>21,22</sup>, el PSA densidad podría ser incluido, no así los nódulos hipoecoicos ni el componente epitelial de la próstata, expresado por el volumen de la zona transicional. Pensamos que aun sin esos datos, y con un aumento de la muestra, podremos desarrollar un nuevo modelo con más fácil aplicación clínica.

## Conclusiones

Hemos desarrollado y validado un modelo matemático y su correspondiente representación gráfica con las variables: edad, TR, volumen de la zona transicional, PSA densidad, y presencia de nódulo hipoecoico. Consiste en un nomograma predictivo validado en una muestra prospectiva, con una bondad de ajuste del 76% y un índice de concordancia del 84%.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Chun FK, Briganti A, Graefen M, Porter C, Montorsi F, Haese A, et al. Development and external validation of an extended repeat biopsy nomogram. *J Urol.* 2007;177(2):510-5.
2. Ramírez Backhaus M, Trassierra Villa M, Arlandis Guzman S, Delgado Oliva F, Boronat Tormo F, Jiménez Cruz JF. Estrategias para la biopsia de próstata. Revisión de la literatura. *Actas Urol Esp.* 2007;31(10):1089-99.
3. Ramírez Backhaus M, Trassierra Villa M, Arlandis Guzman S, Bosquet Sanz M, Pontones Moreno JL, Jiménez Cruz JF. Valor diagnóstico de los cilindros periféricos en las biopsias de 10 cilindros. *Actas Urol Esp.* 2007;31(1):11-6.
4. Pitts WR Jr. The clinical implications of the Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT). *BJU Int.* 2004;93(7):1120-1.
5. Snow PB, Smith DS, Catalona WJ. Artificial neural networks in the diagnosis and prognosis of prostate cancer: a pilot study. *J Urol.* 1994;152 5 Pt 2:1923-6.
6. Schroder F, Kattan MW. The comparability of models for predicting the risk of a positive prostate biopsy with prostate-specific antigen alone: a systematic review. *Eur Urol.* 2008;54(2):274-90.
7. López-Corona E, Ohori M, Scardino PT, Reuter VE, Gonen M, Kattan MW. A nomogram for predicting a positive repeat prostate biopsy in patients with a previous negative biopsy session. *J Urol.* 2003;170 4 Pt 1:1184-8.
8. Yanke BV, Gonen M, Scardino PT, Kattan MW. Validation of a nomogram for predicting positive repeat biopsy for prostate cancer. *J Urol.* 2005;173(2):421-4.
9. Backhaus RM, Villa TM, Mateu BP, Moreno PJ, Navarro SC, Ruiz-Cerdá JL, et al. Desarrollo de un Modelo Matemático preliminar para la detección de cáncer de próstata en los pacientes con biopsias prostáticas de repetición. *Actas Urol Esp.* 2008;32(3):281-7.
10. Chun FK, Graefen M, Briganti A, Gallina A, Hopp J, Kattan MW, et al. Initial biopsy outcome prediction--head-to-head comparison of a logistic regression-based nomogram versus artificial neural network. *Eur Urol.* 2007;51(5):1236-40.
11. Eastham JA, May R, Robertson JL, Sartor O, Kattan MW. Development of a nomogram that predicts the probability of a positive prostate biopsy in men with an abnormal digital rectal examination and a prostate-specific antigen between 0 and 4 ng/ml. *Urology.* 1999;54(4):709-13.
12. Garzotto M, Hudson RG, Peters L, Hsieh YC, Barrera E, Mori M, et al. Predictive modeling for the presence of prostate carcinoma using clinical, laboratory, and ultrasound parameters in patients with prostate specific antigen levels < or = 10 ng/ml. *Cancer.* 2003;98(7):1417-22.
13. Karakievicz PI, Benayoun S, Kattan MW, Perrotte P, Valiquette L, Scardino PT, et al. Development and validation of a nomogram predicting the outcome of prostate biopsy

- based on patient age, digital rectal examination and serum prostate specific antigen. *J Urol.* 2005;173(6):1930-4.
14. Chun FK, Briganti A, Graefen M, Montorsi F, Porter C, Scattoni V, et al. Development and external validation of an extended 10-core biopsy nomogram. *Eur Urol.* 2007;52(2):436-44.
  15. Remzi M, Fong YK, Dobrovits M, Anagnostou T, Seitz C, Waldert M, et al. The Vienna nomogram: validation of a novel biopsy strategy defining the optimal number of cores based on patient age and total prostate volume. *J Urol.* 2005;174 4 Pt 1:1256-60.
  16. Optenberg SA, Clark JY, Brawer MK, Thompson IM, Stein CR, Friedrichs P. Development of a decision-making tool to predict risk of prostate cancer: the Cancer of the Prostate Risk Index (CAPRI) test. *Urology.* 1997;50(5):665-72.
  17. Stephan C, Xu C, Cammann H, Graefen M, Haese A, Huland H, et al. Assay-specific artificial neural networks for five different PSA assays and populations with PSA 2-10 ng/ml in 4,480 men. *World J Urol.* 2007;25(1):95-103.
  18. Nam RK, Toi A, Klotz LH, Trachtenberg J, Jewett MA, Loblaw A, et al. Nomogram prediction for prostate cancer and aggressive prostate cancer at time of biopsy: utilizing all risk factors and tumor markers for prostate cancer. *Can J Urol.* 2006;13 Suppl 2:2-10.
  19. Thompson IM, Pauler Ankerst D, Chi C, Goodman PJ, Tangen CM, Lippman SM, et al. Prediction of prostate cancer for patients receiving finasteride: results from the Prostate Cancer Prevention Trial. *J Clin Oncol.* 2007;25(21):3076-81.
  20. Canto EI, Singh H, Shariat SF, Kadmon D, Miles BJ, Wheeler TM, et al. Effects of systematic 12-core biopsy on the performance of percent free prostate specific antigen for prostate cancer detection. *J Urol.* 2004;172(3):900-4.
  21. Huang Foen Chung JW, de Vries SH, Raaijmakers R, Postma R, Bosch JL, van Mastrigt R. Prostate volume ultrasonography: the influence of transabdominal versus transrectal approach, device type and operator. *Eur Urol.* 2004;46(3):352-6.
  22. Martínez Jabaloyas JM, Ruiz Cerdá JL, Osca García JM, Sanz Chinesta S, Boronat Tormo F, Jiménez Cruz JF. Ecografía vesico-prostática frente a planimetría transrectal para la determinación del volumen prostático. *Actas Urol Esp.* 1993;17