



**MODELO PREDICTIVO DE LA AFECTACIÓN ÓSEA METASTÁSICA
ASINTOMÁTICA EN PACIENTES CON CÁNCER DE PRÓSTATA**

Ester Rodríguez Cáceres

Máster Universitario en Bioinformática y Bioestadística

Área de Análisis de Datos Clínicos

Nombre Consultor/a

Miguel Ángel Mayer Pujadas

Nombre Profesor/a responsable de la asignatura

José Ángel Morán Moreno

Fecha Entrega 05/06/2018



Esta obra está sujeta a una licencia de Reconocimiento-
NoComercial-SinObraDerivada [3.0 España de Creative Commons](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/es/)

B) GNU Free Documentation License (GNU FDL)

Copyright © 2018. ESTER RODRÍGUEZ
CÁCERES

Permission is granted to copy, distribute and/or modify this document under the terms of the GNU Free Documentation License, Version 1.3 or any later version published by the Free Software Foundation; with no Invariant Sections, no Front-Cover Texts, and no Back-Cover Texts.

A copy of the license is included in the section entitled "GNU Free Documentation License".

C) Copyright

© (Ester Rodríguez Cáceres)

Reservados todos los derechos. Está prohibido la reproducción total o parcial de esta obra por cualquier medio o procedimiento, comprendidos la impresión, la reprografía, el microfilme, el tratamiento informático o cualquier otro sistema, así como la distribución de ejemplares mediante alquiler y préstamo, sin la autorización escrita del autor o de los límites que autorice la Ley de Propiedad Intelectual.

Agradecimientos

A Juan Antonio Vallejo por la ilusión y la certeza. Por estar. Por ser.

A Victoria Guiote por su ayuda en la identificación de imágenes, por su apoyo y su cariño.

A Juan Márquez, por ayudarme en la laboriosa tarea de recopilar datos clínicos.

A Antonio M. Santos, por acompañarme en esta aventura.

Y a mis dos satélites, que me llenan cada día de ganas de ser mejor.

FICHA DEL TRABAJO FINAL

Título del trabajo:	MODELO PREDICTIVO DE LA AFECTACION OSEA METASTASICA ASITOMÁTICA EN PACIENTES CON CANCER DE PROSTATA
Nombre del autor:	<i>Ester Rodríguez Cáceres</i>
Nombre del consultor/a:	<i>Miguel Ángel Mayer Pujadas</i>
Nombre del PRA:	<i>José Antonio Morán Moreno</i>
Fecha de entrega (mm/aaaa):	05/06/2018
Titulación:	<i>Máster Universitario en Bioinformática y Bioestadística</i>
Área del Trabajo Final:	<i>Área de Análisis de Datos Clínicos</i>
Idioma del trabajo:	<i>Español</i>
Palabras clave	Cáncer de próstata Gammagrafía ósea Modelo predictivo
Resumen del Trabajo (máximo 250 palabras): <i>Con la finalidad, contexto de aplicación, metodología, resultados y conclusiones del trabajo.</i>	
<p>Título MODELO PREDICTIVO DE LA AFECTACION OSEA METASTASICA ASITOMÁTICA EN PACIENTES CON CANCER DE PROSTATA</p> <p>Finalidad y contexto</p> <p>Análisis predictivo en pacientes sin datos clínicos de afectación ósea con cáncer de próstata, para seleccionar aquellos sujetos que se beneficiarían de un SPECT/CT.</p> <p>Metodología</p>	

Estudio retrospectivo, observacional y descriptivo (Enero/2017 - Marzo /2018).

Análisis multivariante en la relación de metástasis óseas con las variables PSA, Fosfatasa Alcalina (FA), tiempo de duplicación de PSA y FA y Gleason score, tras estudio de gammagrafía ósea post-inyección intravenosa de ^{99m}Tc-difosfonatos y SPECT/CT .

Resultados

241 pacientes con edad media 69,5 años, PSA de 65,64 ng/dl, FA de 136,4 U/L y clasificación de riesgo en base al Gleason: alto 128 pacientes, intermedio 81 y bajo 30.

Se detectaron lesiones metastásicas en 79 pacientes con gammagrafía ósea y en 100 con SPECT/CT.

Se observó al categorizar las lesiones por:

-estatus hormonal: resultados positivos en estadificación de CPRC.

-PSA: más lesiones con tiempo de duplicación corto y en descenso del PSA.

-FA: no es un buen predictor de metástasis.

En el análisis multivariante, las variables con mayor influencia (sensibilidad 0,85) son: estatus hormonal, tiempo de duplicación PSA y de FA, y la FA.

Conclusión

El SPECT/CT mejora la detección de metástasis óseas. La selección de pacientes debe realizarse en base al estado hormonal, PSA y FA y sus tiempos de duplicación. La gammagrafía ósea adquiere carácter predictivo en CPRC. El protocolo supondría un aumento del coste-eficiencia de la prueba.

Palabras clave: cáncer de próstata, modelo predictivo, SPECT/TC.

Abstract (in English, 250 words or less):

Title: PREDICTIVE MODEL OF THE ASYNTOMATIC BONE DISEASE IN PROSTATE CANCER.

Objective:

To evaluate in a predictive form, the prostate cancer patients data in initial staging and castrate-resistant with bone metastases suspicion, in order to create a model that let us select the patients who would benefit of a SPECT/CT study.

Method:

Retrospective, observational and descriptive study (January / 2017 - March / 2018).

Multivariate analysis in the relationship of bone metastases with the variables PSA, Alkaline Phosphatase (AF), duplication time of PSA and FA and Gleason score, after ^{99m}Tc-diphosphonates intravenous bone scintigraphy of and SPECT/CT.

Results:

241 patients with mean age 69.5 years, PSA of 65.64 ng / dl, AF of 136.4 U / L and Gleason risk clasification: high 128 patients, middle 81 and low 30.

Metastatic lesions were detected in 79 patients with bone scintigraphy and in 100 with SPECT/CT.

It was observed, categorizing the injuries by:

-status hormonal: positive results in staging of CRPC.

-PSA: more lesions with short doubling time and decreasing PSA.

-FA: it is not a good metastases predictor.

In the multivariate analysis, the variables with the greatest influence (sensitivity 0.85) are: hormonal status, duplication time of PSA and FA, and AF.

Conclusion:

SPECT/CT improves the bone metastases detection. Patients selection should be based on the hormonal status, PSA and FA and their duplication times. Bone scan acquires a predictive character in the CRPC. The protocol would increase the cost-efficiency of the test.

KEY WORDS: Prostate cancer, bone scan, SPECT/CT, predictive model.

Índice

1	Introducción.....	1
1.1	Contexto y justificación del Trabajo.....	4
1.1.1	Descripción general	6
1.1.2	Justificación del TFG	6
1.2	Objetivos del Trabajo	7
1.2.1	Objetivo principal	8
1.2.2	Objetivos secundarios	8
1.3	Enfoque y método seguido	9
1.3.1	Diseño del estudio	10
1.3.2	Pacientes	10
1.3.2.1	Período de estudio	10
1.3.2.2	Criterios de inclusión.....	10
1.3.2.3	Criterios de exclusión	10
1.3.3	Protocolo de estudio	10
1.3.3.1	Flujo de pacientes.....	10
1.3.3.2	Gammagrafía ósea	11
1.3.3.3	Determinaciones analíticas	12
1.3.3.4	Variables de análisis	14
1.4	Planificación del Trabajo	18
1.4.1	Tareas	18
1.4.2	Temporización	19
2	Resultados.....	20
2.1	Análisis descriptivo.....	20
2.1.1	Pacientes	20
2.1.2	Tiempo desde diagnóstico.....	20
2.1.3	Gleason score	20
2.1.4	Clasificación de riesgo en base al Gleason score.....	21
2.1.5	Antígeno prostático específico al diagnóstico.....	21
2.1.6	Tratamiento inicial aplicado	22
2.1.7	Status hormonal	22

2.1.8	Motivo de solicitud del estudio	23
2.1.9	Valor de PSA previo a la realización del estudio	23
2.1.10	Valor de Fosfatasa alcalina previo a la realización del estudio	24
2.1.11	Tiempo de duplicación de PSA	24
2.1.12	Velocidad de incremento de PSA (ng/ml/mes)	25
2.1.13	Tiempo de duplicación de Fosfatasa alcalina	25
2.1.14	Resultados de la gammagrafía ósea planar.....	25
2.1.15	Resultados del estudio gammagráfico SPECT/CT.....	26
2.1.16	Categorización del número de lesiones en el estudio gammagráfico (gammagrafía planar y SPECT/CT).	27
2.1.17	Lesiones óseas en relación con PSA, tiempo de duplicación y velocidad de duplicación.....	33
2.1.18	Lesiones óseas en función de los valores de fosfatasa alcalina	36
2.2	Análisis multivariante.....	37
2.2.1	Requisitos previos.....	37
	El área bajo la curva es de 0.85 con intervalos de confianza al 95% de 0,78-0,92. Por tanto, puede concluirse que el modelo discrimina bien.....	39
2.2.2	Modelo	40
3	Conclusiones	42
4	Glosario	44
5	Bibliografía	47
6	Anexos.....	50
6.1	Estudio estadístico en R	50
	Importo BBDD.....	50
	Renombrando variables.....	50
	CATEGORIZACIÓN DE VARIABLES	50
	RIESGO GLEASON	50
	RIESGO PSA AL DIAGNÓSTICO	50
	TIEMPO DESDE DIAGNÓSTICO	51
	CATEGORIZACIÓN ENFERMEDAD ÓSEA METASTÁSICA.....	51
	CATEGORIZACIÓN DEL VALOR DEL PSA EN EL MOMENTO PREVIO DE LA EXPLORACIÓN	51
	CATEGORIZACIÓN DEL TIEMPO DE DUPLICACIÓN.....	51
	CATEGORIZACIÓN DE LA FOSFATASA ALCALINA	52
	DESCRIPTIVO.....	52
	Tablas de frecuencia	53

Estudio del PSA al Diagnóstico	57
Estudio del tiempo al diagnóstico	58
Estudio del PSA2	58
Estudio Fosfatasa Alcalina 2	59
Estudio LESIONES.....	60
ANÁLISIS MULTIVARIANTE	73
Condiciones de aplicación de la regresión logística binaria:	73
1-La variable dependiente ha de ser CUALITATIVA DICOTÓMICA.....	73
2-Ausencia de COLINEALIDAD o haberla tratado.	74
3-Existencia de relación lineal entre la variable dependiente (pero transformada: logit(p)) y cada una de las variables independientes cuantitativas.....	74
4-Calibración del modelo (buen ajuste).....	76
5-Discriminación del modelo (clasificación de metástasis negativa y positiva).	76

Lista de figuras

Ilustración 1. Gammagrafía ósea normal. No se identifican lesiones con incremento de la actividad osteoblástica ni en el estudio planar ni en el estudio tomográfico (SPECT/CT)..	27
Ilustración 2 .Gammagrafía ósea normal. No se identifican lesiones con incremento de la actividad osteoblástica en el estudio planar. En el estudio SPECT/CT se observan lesiones en cuerpo vertebral y a nivel de pelvis, con correspondencia de esclerosis en CT, que muestran características de enfermedad metastásica. Este paciente se habría clasificado de manera incorrecta con la realización exclusiva del estudio planar.	28
Ilustración 3. Gammagrafía ósea patológica con lesiones metastásicas a nivel de pelvis y cadera derecha. El estudio SPECT/CT muestra las mismas lesiones, caracterizando mejor la lesión a nivel de sínfisis púbica.....	29
Ilustración 4. Afectación ósea diseminada. Patrón de superscan en gammagrafía ósea y en SPECT/CT que traduce una afectación ósea extendida a todo el esqueleto axial.	31
Ilustración 5. Gráfica de variables agregadas 1/2.....	38
Ilustración 6. Gráfica de variables agregadas 2/2.....	38
Ilustración 7. Área bajo la curva ROC	39

1 Introducción

La mejora en los métodos diagnósticos y la accesibilidad de exploraciones complementarias en el proceso de evaluación de pacientes en los sistemas sanitarios de países occidentales supone un importante avance en el acercamiento a la mejora de la detección precoz y, por tanto, de los resultados en salud en múltiples situaciones de enfermedad.

La disponibilidad de una batería amplia de exploraciones complementarias representa una enorme ventaja para el clínico, ya que puede elegir entre múltiples opciones aquella que mejor responda a la situación de su paciente. Pero desde otro punto de vista, el acceso a múltiples pruebas diagnósticas representa un problema de salud: la sobreindicación de estudios. Este hecho se traduce en dos vertientes. La primera de ellas directamente relacionada con el paciente y con la exposición, a veces innecesaria, a radiaciones ionizantes o exploraciones invasivas. La segunda, y no menos importante, la utilización poco eficiente de los recursos limitados de los sistemas de salud.

Así, seleccionar en cada momento, en cada situación, en cada paciente, cuál es la exploración más adecuada para su proceso representa un reto que se repite a diario en cualquier consulta clínica. No existe hasta la fecha una herramienta clínica que permita responder con certeza a estas cuestiones. En general, la experiencia clínica, los antecedentes del paciente y la disponibilidad de una u otra exploración, serán los determinantes para la elección.

Identificar aquellos pacientes en los que una determinada exploración puede evitarse con seguridad, así como seleccionar aquellos sujetos que requieren de un procedimiento diagnóstico más invasivo, es una de las principales utilidades de las guías clínicas. [\[1\]](#)

El cáncer de próstata es el tumor maligno no cutáneo más frecuentemente diagnosticado y la segunda causa de muerte en los países occidentales. [\[2\]](#)

La detección precoz de enfermedad metastásica ósea es cada vez más importante en la estadificación inicial de pacientes con carcinoma de próstata y especialmente en la evaluación de pacientes con carcinoma de próstata resistente a castración, en los que la detección de enfermedad metastásica asintomática, proporciona la oportunidad de beneficio de las nuevas terapias [\[3\]](#) [\[4\]](#)

A pesar de los progresos tecnológicos que se han producido en las últimas décadas, la mayoría de guías clínicas internacionales consideran la gammagrafía ósea como la exploración más sensible, aunque costosa y con consumo de recursos y tiempo, para la detección y el seguimiento de la enfermedad metastásica ósea en pacientes con cáncer de próstata. [5]

La gammagrafía ósea se ha usado de manera rutinaria para la detección de enfermedad metastásica tanto en pacientes sintomáticos como asintomáticos; sin embargo, hasta la fecha no está claro cuándo debe realizarse el estudio en la búsqueda de enfermedad metastásica, con qué periodicidad deben repetirse los estudios o si la gammagrafía debe realizarse de manera programada o en respuesta a cambios de variables clínicas o bioquímicas. [8] [9]

Si consideramos que la gammagrafía ósea sería positiva en menos del 10% de pacientes en el diagnóstico inicial, no sería necesario por tanto realizarla en cada nuevo paciente. [5] Sin embargo, a pesar de esta evidencia y de la disponibilidad de múltiples guías, existe una importante y persistente variación en la indicación de exploraciones complementarias. [6]

Analizando las diferentes guías aplicables en el campo del cáncer de próstata, se objetiva una falta de concordancia en los criterios para seleccionar pacientes, especialmente en la estadificación inicial y en pacientes de alto riesgo con enfermedad asintomática. [7]

En este sentido, se han ensayado múltiples estudios para evaluar qué parámetros analíticos se comportaban como mejores predictores de la enfermedad metastásica. Así, se ha considerado en múltiples ocasiones los niveles de antígeno prostático específico (PSA) y la cinética del PSA (tiempo de duplicación o velocidad de ascenso) sin resultados concluyentes. [10]

Varios estudios han evaluado la relación entre la elevación del PSA, tras prostatectomía radical y el riesgo de metástasis ósea. *Smith et al* encuentra un incremento de tres veces en el riesgo de metástasis por cada 10 ng/ml de incremento de los niveles de PSA, así como un 40% de incremento del riesgo por cada unidad en que aumenta la velocidad de ascenso del PSA. [12] Este mismo grupo encuentra en otro estudio una duplicación del riesgo de enfermedad metastásica cuando los niveles de PSA están por encima de 13 ng/ml, comparados con pacientes con niveles inferiores. [13]

La asociación de niveles de PSA y cinética del mismo ha mostrado en el estudio de *Moreira et al.* una correlación con los hallazgos positivos en la gammagrafía ósea proponiendo los autores que la estrategia de realizar gammagrafía ósea debe estratificarse en base a las características de PSA y su cinética. [14]

En la práctica clínica habitual nos encontramos con muchas limitaciones para decidir cuál es la mejor actitud para cada uno de los pacientes. No existe una determinación secuencial y homogénea de PSA, no todas las variables que podrían tener influencia en el desarrollo de enfermedad ósea se determinan de manera sistemática y todo ello hace que la decisión actual de prescribir una gammagrafía ósea convencional o una exploración con técnicas más complejas esté basada en la opinión y experiencia del facultativo tratante del paciente.

Evalúa niveles de cut-off de PSA y tiempos de duplicación en cáncer de próstata resistente a castración como predictores de la presencia de enfermedad metastásica ósea. Combinando ambos parámetros elaboran tablas para decidir si se realiza o no la gammagrafía ósea. [19]

Actualmente las guías de la Sociedad Americana de Urología recomiendan tratamiento activo en pacientes con Cáncer de Próstata Resistente a Castración (CPRC) metastásico y asintomático, entendiendo que la instauración de un tratamiento activo de modo más precoz en el tiempo, puede llevar a obtener mejores resultados y transforma en un elemento crítico la identificación de las metástasis lo más temprano posible. En este sentido, se realiza una búsqueda de parámetros y características de los pacientes que se asocien con mayor probabilidad de gammagrafía ósea positiva, de modo que permita estratificar a los pacientes con CPRC de acuerdo al riesgo de que tengan una gammagrafía ósea positiva. Este procedimiento podría ser de ayuda para los médicos en la búsqueda de enfermedad metastásica ya que permitiría seleccionar pacientes en base al riesgo de afectación ósea. [11]

El valor pronóstico y diagnóstico de la gammagrafía ósea es mas tangible en casos de pacientes con CPRC con metástasis óseas conocidas. Los eventos óseos relacionados con la enfermedad metastásica ósea serán un condicionante en la supervivencia del paciente, además de producir un importante descenso en la calidad de vida de los mismos y por otro lado, un consumo elevado de recursos sanitarios. Identificar a estos pacientes supone un reto para la practica diaria, por lo que múltiples grupos han realizado estudios al respecto.

Poulsen et al realiza un estudio retrospectivo en este grupo de pacientes para intentar, mediante un modelo automatizado de análisis pronóstico, en el que tiene un peso importante el resultado de la gammagrafía ósea y la medida del índice óseo gammagráfico (Bone Scan Index, BSI). A pesar de este intento de introducción de nuevos parámetros, indicadores clásicamente empleados, como Gleason elevado (>8), valores altos de PSA postterapia y rápida elevación de PSA demuestran tener un peor pronóstico, pero no seleccionan los pacientes para realización de estudios mas complejos.[\[15\]](#)

Múltiples grupos han intentado potenciar el valor pronóstico de la gammagrafía ósea en el contexto de pacientes con CPRC, especialmente utilizando el BSI y su manejo mediante software comerciales (BoneNavy, por ejemplo). Los factores que incluidos en los modelos son variables, pero en todos está el BSI, la edad y el valor de PSA. Los resultados coinciden en considerarlos como factores predictivos de resistencia a castración y supervivencia. [\[16\]](#) [\[17\]](#)[\[18\]](#)

Uno de los grupos de investigación mas activos en esta área, del Memorial Sloan-Kettering de New York, ha realizado un análisis retrospectivo, incluyendo PSA, resultados de gammagrafía ósea, Gleason score y otras técnicas (PET/CT con ¹⁸F-FDG o PET/CT con ¹⁸FNa) para tratar de identificar el biomarcador que mas se asocia con la presencia de enfermedad metastásica y de ese modo intentar seleccionar mas selectivamente a los pacientes. Evalúa niveles de cut-off de PSA y tiempos de duplicación en cáncer de próstata resistente a castración como predictores de la presencia de enfermedad metastásica ósea. Combinando ambos parámetros elaboran tablas para decidir si se realiza o no la gammagrafía ósea. [\[19\]](#)

1.1 Contexto y justificación del Trabajo

En los últimos tiempos hemos sido testigos de un gran cambio tecnológico que ha afectado a todas las áreas, y entre ellas, el área de la salud. Esto ha permitido que en la medicina se abran nuevos campos y posibilidades para el tratamiento de enfermedades.

El cáncer de próstata es el tumor maligno más frecuente en varones, tanto en incidencia como en prevalencia. Representa un problema socio-sanitario por consumo de recursos, por lo que es necesario establecer unos criterios previos para realizar pruebas complementarias.

Los criterios para seleccionar pacientes para la exploración, con el objetivo primario de detección temprana de las metástasis óseas, no están nada claros en la práctica clínica habitual

ni en la literatura. Sí hay evidencia que la detección precoz de la afectación ósea permite mejorar la adecuación del esquema de terapia, evitar intervenciones quirúrgicas innecesarias (que no aportan supervivencia al paciente) y especialmente, obtener mejores respuestas a los tratamientos.

En este contexto, nos planteamos mejorar la capacidad diagnóstica de la gammagrafía ósea convencional añadiendo a la exploración básica la realización de un SPECT/CT (tomografía computarizada de emisión de fotón único). Dicha estrategia ha demostrado una significativa mejora de detección de metástasis óseas en estadios más precoces (gammagrafías óseas negativas con SPECT/CT positivos), contribuyendo a la posibilidad de aplicación de opciones de terapia con mejores resultados que los obtenidos cuando se aplican en estadios más avanzados.

Como inconveniente, dicha estrategia consume más recursos y tiempo de exploración en la Unidad de Medicina Nuclear (duplica el tiempo requerido), con que limita la capacidad de respuesta.

Si pudiéramos evaluar de manera predictiva los datos de los pacientes de forma que sepamos a priori qué sujetos se beneficiarían de manera directa de la realización de un SPECT/CT y cuáles no, podríamos optimizar el tiempo de sala y minimizar la exposición del paciente a radiaciones innecesarias

Son muchas las aplicaciones que encontramos de técnicas de Machine Learning en la medicina, varias investigaciones demuestran la importancia que han tomado estas técnicas para el diagnóstico, tratamiento y pronóstico médico, sobre todo cuando se tienen grandes volúmenes de datos.

Machine Learning es una disciplina científica del ámbito de la Inteligencia Artificial que crea sistemas que aprenden automáticamente. Aprender en este contexto quiere decir identificar patrones complejos en millones de datos. La máquina que realmente aprende es un algoritmo que revisa los datos y es capaz de predecir comportamientos futuros. Automáticamente, también en este contexto, implica que estos sistemas se mejoran de forma autónoma con el tiempo, sin intervención humana.

El Machine Learning se divide en dos áreas principales: aprendizaje supervisado y aprendizaje no supervisado

Uno de los usos más extendidos del aprendizaje supervisado consiste en hacer predicciones a futuro basadas en comportamientos o características que se han visto en los datos ya almacenados (el histórico de datos). El aprendizaje supervisado permite buscar patrones en datos históricos relacionando todos campos con un campo especial, llamado campo objetivo.

En un sistema de aprendizaje supervisado el escenario más habitual consiste en una muestra para el entrenamiento (training sample), una muestra a testear (test sample) y una función (clasificador) en la que se basará el aprendizaje y el testeo. [20]

1.1.1 Descripción general

El problema de la planificación del tiempo de exploración es un hecho real en las Unidades de Medicina Nuclear. En el caso de los pacientes con diagnóstico de carcinoma de próstata, tanto en la estadificación inicial como en las situaciones de evaluación en resistencia a castración, es fundamental disponer de herramientas que nos permitan establecer de manera anticipada cuál es el mejor examen disponible para este paciente, en base a la posibilidad de enfermedad metastásica ósea.

1.1.2 Justificación del TFG

La optimización de la planificación de exploraciones, la reducción de dosis de radiación sobre los pacientes y una mejora de la eficiencia asistencial es el motivo por el que se pone en marcha este proyecto.

El conseguir un modelo que permita anticipar si el paciente necesita de una gammagrafía ósea estándar o además es preciso añadir un estudio SPECT/CT (tomografía de emisión de fotón único) supondría un avance, tanto a nivel de gestión directa en la unidad, como de mejora en la rentabilidad diagnóstica de los pacientes con carcinoma de próstata.

Se pretenden analizar dos situaciones distintas.

a) Estadificación inicial tras el diagnóstico.

En esta circunstancia es obligatoria la exclusión de enfermedad metastásica para realizar tratamientos invasivos (cirugía) o más conservadores (braquiterapia prostática).

La gammagrafía ósea estándar ha sido hasta ahora un método ampliamente utilizado, pero con falta de una sensibilidad correcta en la detección de lesiones incipientes.

Añadir al proceso un estudio con SPECT/CT supone aumentar la sensibilidad y resolución de la exploración, a costa de un incremento significativo del tiempo de exploración, de la radiación que recibe el paciente y, consecuentemente, del coste del procedimiento.

b) Pacientes con carcinoma de próstata resistente a castración.

En la evolución de la neoplasia, un porcentaje no despreciable de pacientes se transforman en resistentes a castración. Esto es, el bloqueo androgénico deja de ser efectivo y los pacientes progresan a pesar de la inhibición completa de los niveles de testosterona sérica.

En este grupo de pacientes la selección de las nuevas terapias (abiraterona, enzalutamida, 223-Radio, cabazitacel o doxetacel) requiere de una reevaluación correcta y detallada de la situación clínica del paciente, especialmente en la correcta identificación de la enfermedad metastásica.

1.2 Objetivos del Trabajo

Evaluar de manera predictiva los datos de los pacientes con cáncer de próstata enviados para estadificación inicial y de aquellos en situación de sospecha de enfermedad metastásica ósea en la evolución de la enfermedad (especialmente el grupo de pacientes con cáncer de próstata resistente a castración), de manera que mediante un modelo podamos seleccionar aquellos sujetos que se beneficiarían de la realización del SPECT/CT de manera directa.

Entre los datos que vamos a considerar se encuentran los datos demográficos del paciente, el Gleason Score, PSA inicial y tiempo de duplicación, fracción de PSA libre, fosfatasa alcalina,

clínica de dolor óseo, tratamientos empleados, tiempo de evolución y datos de otras exploraciones que orienten hacia la presencia de enfermedad ósea (Rx simple, CT, RNM).

1.2.1 Objetivo principal

El objetivo principal del proyecto es obtener un modelo predictivo que clasifique correctamente a los pacientes con carcinoma de próstata para la realización de gammagrafía ósea convencional y/o SPECT/CT en función de variables clínicas, analíticas y de imagen.

1.2.2 Objetivos secundarios

- I. Clasificar a los pacientes con cáncer de próstata en estadificación inicial para el estudio de enfermedad metastásica ósea, realizando gammagrafía convencional o gammagrafía + SPECT/CT en base a los datos obtenidos de la información clínica y analítica
 - Influencia de la histología (Gleason score)
 - Influencia de la determinación de Antígeno Prostático Específico
 - Tiempo de duplicación y velocidad de duplicación del antígeno prostático específico.
 - Influencia de determinación de PSA-libre
 - Influencia de la determinación de fosfatasa alcalina
 - Tiempo de duplicación y velocidad de duplicación de la fosfatasa alcalina.
 - Influencia del estudio ecográfico/resonancia magnética al diagnóstico
 - Influencia de la clínica del paciente (dolor, limitación funcional)

- II. Clasificar a los pacientes con cáncer de próstata resistente a castración para el estudio de enfermedad metastásica ósea, realizando gammagrafía convencional o gammagrafía + SPECT/CT en base a los datos obtenidos de la información clínica y analítica
 - Influencia de la histología al diagnóstico(Gleason score)
 - Influencia del tratamiento aplicado inicialmente
 - Influencia de la determinación de Antígeno Prostático Específico
 - Tiempo de duplicación y velocidad de duplicación del antígeno prostático específico.
 - Influencia de determinación de PSA-libre

- Influencia de la pendiente evolutiva de PSA
 - Influencia de la determinación de fosfatasa alcalina
 - Tiempo de duplicación y velocidad de duplicación de la fosfatasa alcalina.
 - Influencia de la situación clínica del paciente (dolor, limitación funcional)
 - Influencia otras técnicas de imagen
 - Tratamientos previos
- III. Medir la sensibilidad y especificidad de la gammagrafía ósea marcada con ^{99m}Tc -difosfonatos en pacientes con cáncer de próstata en estadificación inicial e igualmente, en pacientes con cáncer de próstata resistente a castración.
- IV. Medir la sensibilidad y especificidad del SPECT/CT óseo en pacientes con cáncer de próstata en la estadificación inicial y en situación de resistencia a castración.
- V. Medir el impacto temporal y económico de la aplicación del modelo de selección en una unidad de Medicina Nuclear de un Hospital de tercer nivel. El recurso *tiempo de gammacámara* es uno de los factores más limitados en cualquier unidad, por lo tanto, la selección adecuada de pacientes de manera predictiva ayudará a mejorar el rendimiento de los equipos de la unidad de Medicina Nuclear.

1.3 Enfoque y método seguido

La estrategia elegida para el presente trabajo es incluir a todos los pacientes que cumplan las características de inclusión, realizando en todos los casos durante el periodo experimental (iniciado en enero 2017) ambos estudios. Esto es, a todos los pacientes que sean remitidos a la Unidad de Medicina Nuclear para evaluación de estadificación inicial en cáncer de próstata, o para evaluación de la situación de resistencia a castración, se les realiza un estudio convencional (gammagrafía ósea tras la inyección intravenosa de ^{99m}Tc -difosfonatos) y un estudio SPECT/CT previa información a los mismos y obtención de su consentimiento.

Se registran, a partir de las herramientas disponibles en la institución, los datos demográficos, analíticos, diagnósticos y clínicos que se incluyen en el estudio

1.3.1 Diseño del estudio

Se trata de un estudio retrospectivo, observacional y descriptivo.

1.3.2 Pacientes

Se incluyen todos los pacientes con carcinoma de próstata remitidos a la Unidad de Gestión Clínica de Medicina Nuclear del Hospital Universitario Reina Sofía para realización de estudio gammagráfico óseo cuya causa de indicación sea una neoplasia de próstata, asintomáticos en cuanto a patología ósea. Todos los pacientes proceden del área sanitaria de referencia del centro hospitalario.

1.3.2.1 Período de estudio

El período de estudio comprende desde Enero de 2017 hasta Marzo de 2018.

1.3.2.2 Criterios de inclusión

- Diagnóstico histológico de carcinoma de próstata (para todos los pacientes).
- Diagnóstico de carcinoma de próstata resistente a castración (en los pacientes que integrarían este grupo)
- Determinaciones analíticas realizadas en el Hospital Universitario Reina Sofía.
- Ausencia de clínica ósea en el momento de inclusión
- Aceptación de participación por parte del paciente (Consentimiento Informado previo a la realización del estudio isotópico).

1.3.2.3 Criterios de exclusión

- Rechazo del paciente a participar
- Determinaciones analíticas no accesibles en el sistema informático.
- Pacientes en los que sea imposible recuperar los datos de historia clínica.

1.3.3 Protocolo de estudio

1.3.3.1 Flujo de pacientes

Los pacientes son remitidos por las unidades clínicas (Urología, Oncología Radioterápica y Oncología Médica) a la unidad de Medicina Nuclear para la realización de estudio gammagráfico óseo con ^{99m}Tc -difosfonatos.

Dicha solicitud se realiza en formato electrónico a través de la aplicación corporativa para pruebas diagnósticas. La solicitud es revisada y validada por un médico nuclear que indica las exploraciones a realizar (en este caso rastreo gammagráfico y SPECT/CT). Una vez validada se procede a la citación del paciente.

1.3.3.2 Gammagrafía ósea

Se realiza estudio gammagráfico tras la obtención del consentimiento informado de acuerdo a la legislación vigente, administrando por vía intravenosa 0,3 mCi (11,1 MBq) por kg de peso de ^{99m}Tc -HDP (Cis-bio internacional).

Se adquiere el estudio a los 150 minutos post-inyección utilizando para ello dos equipos indistintamente:

- Gammacámara Siemens Symbia T6 (doble cabezal, CT helicoidal de 6 cortes).
- Gammacámara GE Optima 640 (doble cabezal, CT helicoidal de 4 cortes).

A todos los pacientes se les realiza rastreo corporal completo que incluye desde la parte superior de la calota hasta los pies, con una velocidad de rastreo de 10cm/min. Todos los estudios se adquieren simultáneamente en proyecciones anterior y posterior.

El SPECT/CT se realiza de acuerdo a los protocolos de optimización de tiempo de cada equipo, adquiriendo dos BEDs que incluyen esqueleto axial y pelvis:

- Siemens Symbia T6: protocolo FAST (medio tiempo)/ 2 BEDs
- GE Optima 640: protocolo EVOLUTION (medio tiempo)/ 2 BEDs

En función del equipo de adquisición los estudios se reenvían para su procesado y análisis a las estaciones de proceso:

- Siemens Symbia T6: estación Leonardo Symesoft. Protocolo procesado SPECT/CT medio tiempo
- GE Optima 640: estación Xeleris 4.0. Protocolo procesado Volumetrix.

El informe del estudio es realizado tras revisión por dos médicos nucleares expertos, detallando de manera separada los hallazgos en el rastreo (planar) y el SPECT/CT. Estos hallazgos, se cuantifican en número de lesiones en cada localización anatómica en cada uno de los estudios.

Finalmente, tanto el informe como las imágenes obtenidas se envían al PACS Corporativo del Servicio Andaluz de Salud (Carestream VUe PACS).

1.3.3.3 Determinaciones analíticas

Las determinaciones analíticas de los pacientes incluidos en el estudio se realizan en el Servicio de Laboratorio de Bioquímica del Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba

PSA

El antígeno prostático específico es una molécula de naturaleza glucoprotéica de cadena simple de unos 33000 daltons, perteneciente a la familia de las calicreinas, sintetizada por las células epiteliales de la próstata cuya función es licuar el semen y permitir la movilidad de los espermatozoides.

Se detecta en suero de varones con tejido prostático normal, con hipertrofia benigna y maligna. No se detecta en el suero de varones sin tejido prostático ni en el suero de la mayoría de las mujeres. Este hecho de que el PSA sea exclusivo del tejido prostático lo convierte en un marcador idóneo para la monitorización de los varones con cáncer de próstata.

Los niveles de PSA aumentan en los pacientes con cáncer de próstata y tras una prostatectomía radical descienden a un intervalo de indetectabilidad. Si tras la cirugía continua quedando tejido prostático o se ha producido metástasis, el PSA se muestra como herramienta útil en la detección temprana de tumores recidivantes o residuales. Por tanto la determinación seriada de niveles de PSA ayuda a determinar el éxito de la prostatectomía y la necesidad de tratamiento adicional.

Determinación de PSA

Se han realizado utilizando el ensayo ADVIA Centaur PSA. Se trata de un inmunoensayo en sándwich de dos puntos que utiliza tecnología quimioluminométrica y cantidades constantes de anticuerpos. El primer anticuerpo en el reactivo Lite es un anticuerpo policlonal de cabra contra el PSA marcado con éster de acridinio. El segundo anticuerpo, en la fase sólida, es un anticuerpo monoclonal de ratón contra el PSA que se acopla de forma covalente con partículas paramagnéticas.

Tiempo de duplicación de PSA

Es el tiempo que ha de transcurrir para que el PSA doble su valor. Se determina de manera habitual mediante una ecuación resultante de dividir el $\ln(2)$ por la pendiente de la regresión lineal del $\ln(\text{PSA})$ en el tiempo. Dado que no existe un consenso sobre cuál es el mejor de los métodos disponibles para su cálculo, emplearemos en este estudio la herramienta gratuita accesible en la página web del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (https://www.mskcc.org/nomograms/prostate/psa_doubling_time) en la que introduciendo los valores de fecha del PSA y valor del mismo en ng/ml nos facilita los siguientes parámetros:

- a. Tiempo de duplicación en meses y en años
- b. Velocidad del PSA expresada en ng/ml/mes

Estos parámetros, se han asociado con la mortalidad en el cáncer de próstata de manera que una velocidad mayor de 2mg/ml/año tiene mayor riesgo relativo de fallecimiento

PSA libre

Corresponde a la fracción de PSA que circula libre en relación al porcentaje total de PSA. El porcentaje de PSA libre es menor en los pacientes con cáncer de próstata.

Gleason

El Gleason Score es un sistema de gradación introducido en la década de los 60 a partir de los trabajos de Donald Gleason que caracteriza las células prostáticas en 5 patrones distintos atendiendo a sus diferencias con el tejido normal. Las células son clasificadas con valores de 1 a 5, de modo que los tumores clasificados como 1 muestran aspectos similares a las células normales, y aquellos clasificados como 5 son considerados como de alto grado y tienen poco parecido con las células prostáticas. El Score se compone de dos valores: el primero de ellos corresponde al patrón más predominante en la biopsia, y el segundo grado, el segundo patrón más predominante. La suma de ambos nos proporciona el Gleason Score (entre 2 y 10). Los tumores con bajos Gleason Score, se denominan de bajo grado o bien diferenciados, y suelen tener un comportamiento menos agresivo con tendencia al crecimiento y la diseminación lenta. Tumores con Gleason Score de 8 a 10, se denominan de alto grado o pobremente diferenciados y tienen una tendencia rápida al crecimiento y la diseminación, especialmente en valores de 9 a 10.

Fosfatasa alcalina

Es una enzima hidrolasa cuya función es la eliminación de grupo-fosfatos de diferentes tipos de moléculas. En pacientes con diferentes enfermedades óseas y especialmente en la enfermedad metastásica, se documentan elevaciones de esta enzima.

1.3.3.4 Variables de análisis

NumOrden

Número introducido en BBDD asignado de manera automática por el sistema.

FechaDeEstudio

Corresponde a la fecha en que se realiza el estudio gammagráfico en la Unidad de Medicina Nuclear del Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba.

Datos de filiación de pacientes

Para dar cumplimiento a la Ley de Protección de Datos se anonimizarán los datos de los pacientes utilizados para este estudio de modo que no exista la posibilidad de identificar a ninguno de ellos. Independientemente de esto, para poder llevar un mejor control del estudio, de modo local se mantendrá una tabla maestra en la que relacionemos el Número Único de Historia Sanitaria Andaluz (NUHSA) con la variable NumOrden anteriormente descrita.

FechaDeNacimiento

Fecha de nacimiento del paciente, recogida de la historia clínica en formato dd/mm/aaaa

Edad

Variable calculada resultante de restar FechaDeEstudio – FechaDeNacimiento expresado en años.

EstatusHormonoterapia

- CPHS – Cáncer de Próstata Hormono Sensible
- CPRC – Cáncer de Próstata Resistente a Castración

MotivoSolicitud

La variable recoge la causa inmediata de petición del estudio que puede ser:

- Estadificación: para definir la situación de partida del paciente al diagnóstico.
- Recidiva: elevación de marcadores (PSA, F-Alcalina)
- Seguimiento
- Progresión

FechaDeDiagnóstico

Fecha registrada en la historia del paciente en la que se confirma el diagnóstico histológico de cáncer de próstata.

TiempoDesdeDiagnóstico (definido en meses)

Valor que se obtendrá de manera automática hallando la diferencia entre la de estudio y la de diagnóstico, ya que la probabilidad de lesiones óseas se incrementa de manera significativa a partir de los 30 meses tras el diagnóstico.

TerapiaInicial

Procedimiento terapéutico que se instaura tras el diagnóstico. Los posibles valores que puede tomar son:

- PR: Prostatectomía Radical
- BAC: Bloqueo Androgénico
- PR + BAC: Prostatectomía + Bloqueo Androgénico
- RT: Radioterapia
- RT + BAC: Radioterapia + bloqueo androgénico
- PR + RT: Prostatectomía + Radioterapia
- QT: Quimioterapia
- VA: Vigilancia Activa. Se trata de no dar ningún tratamiento y realizar seguimiento para ver el comportamiento bioquímico (evolución de PSA), clínico o radiológico.

PSADiagnóstico

Valor de la determinación de PSA inicial en ng/ml

PSALibreDiagnóstico

Porcentaje de PSA que circula libre. Se expresa en % respecto del valor de PSA total.

Gleason1

Corresponde al tipo histológico más abundante en la biopsia de diagnóstico. Se expresa con un valor numérico comprendido entre 1 y 5, siendo 1 el más diferenciado y 5 el tejido más indiferenciado.

Gleason2

Corresponde al segundo tipo histológico más abundante en la biopsia de diagnóstico. Se expresa con los mismos valores que la variable anterior.

GleasonScore

Variable obtenida de la suma de Gleason1 y Gleason2. Establece un factor de riesgo.

FechaPSA1

Corresponde a la fecha de realización de la penúltima determinación de PSA de que disponga el paciente previo al estudio.

NivelPSA1

Valor de la penúltima determinación previa al estudio de PSA en ng/ml

NivelPSALibre1

Corresponde al porcentaje de PSA libre en la penúltima determinación previa a la realización del estudio.

FosfatasaAlcalina1

Corresponde a la penúltima determinación de fosfatasa alcalina previa a la realización del estudio. Se expresa en U/L

FechaPSA2

Corresponde a la fecha de realización de la última determinación de PSA previa a la realización del estudio.

NivelPSA2

Valor de la última determinación previa al estudio de PSA en ng/ml

NivelPSALibre2

Corresponde al porcentaje de PSA libre en la última determinación previa a la realización del estudio.

FosfatasaAlcalina2

Corresponde a la última determinación de fosfatasa alcalina previa a la realización del estudio. Se expresa en U/L

TiempoDuplicaciónPSA

Valor obtenido de la aplicación de la fórmula validada en base a los determinaciones PSA1 y PSA2, calculando el tiempo que sería necesario para duplicar el valor inicial. Se expresa en meses.

VelocidadDuplicaciónPSA

Valor obtenido de la aplicación de la fórmula validada en base a las determinaciones PSA1 y PSA2, calculando la pendiente de ascenso de dicho valor. Se expresa en ng/ml/mes.

TiempoDuplicaciónFA

Valor obtenido de la aplicación de la fórmula validada en base a los determinaciones FosfatasaAlcalina1 y FosfatasaAlcalina2, calculando el tiempo que sería necesario para duplicar el valor inicial. Se expresa en meses.

VelocidadDuplicaciónFA

Valor obtenido de la aplicación de la fórmula validada en base a las determinaciones FosfatasaAlcalina1 y FosfatasaAlcalina2, calculando la pendiente de ascenso de dicho valor. Se expresa en U/L/mes.

NumLesionesGA

Número de lesiones halladas en la gammagrafía ósea (rastreo planar)

NumLesionesSPECT-CT

Número de lesiones encontradas en el estudio tomográfico.

1.4 Planificación del Trabajo

1.4.1 Tareas

- a) Selección de población a incluir
 - Pacientes mayores de 18 años
 - Diagnóstico de cáncer de próstata remitidos para estadificación inicial o evaluación de situación de resistencia a castración
 - Consentimiento del paciente

- b) Realización de los estudios
 - Desde enero de 2017 se están realizando los estudios incluidos en el presente proyecto de manera prospectiva.

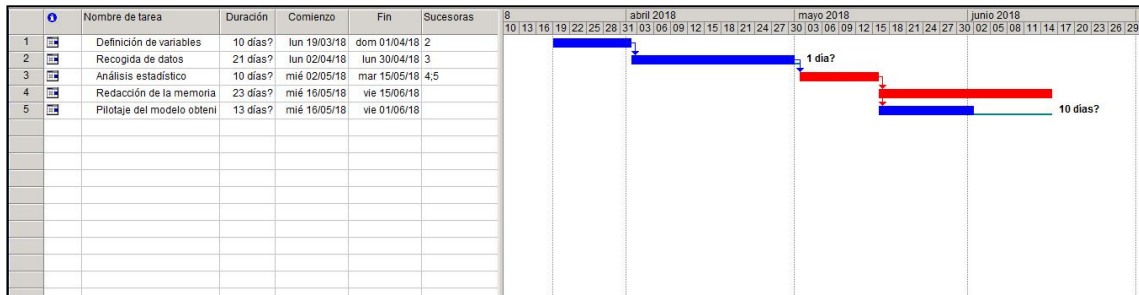
- c) Realización de base de datos de los pacientes, incluyendo las variables seleccionadas para el estudio:
 - Todos los pacientes incluidos deberán de cumplir con los criterios establecidos como “inclusión”.
 - Los datos analíticos necesarios serán obtenidos desde la aplicación de gestión corporativa de pacientes del Servicio Andaluz de Salud.
 - Los datos de resultado de las exploraciones serán interpretados por dos médicos nucleares expertos. En caso de desacuerdo se recurre a un tercer facultativo para su valoración.

- d) Análisis estadístico
 - Lenguaje de programación “R”
 - Análisis descriptivo de la muestra
 - Estadística multivariante
 - Aprendizaje supervisado

- e) Evaluación de resultados

- f) Generación de un modelo “fácilmente interpretable” que, en caso de resultar positivo el presente estudio, permita en el momento de recepción de solicitud del paciente, asignar el protocolo correcto de exploración

1.4.2 Temporización



2 Resultados

2.1 Análisis descriptivo

2.1.1 Pacientes

Se han incluido 241 pacientes, estudiados en la UGC de Medicina Nuclear del Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba, que cumplían los criterios de inclusión del diseño, especialmente en lo referente a la situación de ausencia de clínica de afectación metastásica ósea.

La edad media de los pacientes ha sido de 69,55 años (rango 53-90) y una desviación típica de 7,74 años.

2.1.2 Tiempo desde diagnóstico

El tiempo de realización del estudio, respecto de la fecha de diagnóstico histológico de carcinoma de próstata mostró una media de 48,17 meses (rango 0-217 meses) y una desviación típica de 55,23 meses

2.1.3 Gleason score

Tras la suma de los tipos histológicos mas frecuentes en la muestra, los pacientes se agrupan en las siguientes categorías

- Gleason 10	11 pacientes
- Gleason 9	72 pacientes
- Gleason 8	56 pacientes
- Gleason 7	81 pacientes
- Gleason 6	18 pacientes

En dos pacientes no ha sido posible recuperar el informe histológico

2.1.4 Clasificación de riesgo en base al Gleason score

La distribución de los pacientes en los grupos de riesgo comúnmente establecidos para el Gleason score se muestra en la siguiente tabla

- Alto riesgo (>7)	139 pacientes (58,40%)
- Riesgo intermedio (7)	81 pacientes (34,03%)
- Bajo riesgo (6)	18 pacientes (7,56%)

Dado que la literatura más reciente muestra un distinto comportamiento en los pacientes de riesgo intermedio en función de cual es el tipo histológico más frecuente (Gleason 4 parece tener peor pronóstico que Gleason 3), hemos separado dicho grupo en otros dos:

- Riesgo Intermedio (4+3)	55 pacientes
- Riesgo intermedio (3+ 4)	26 pacientes

2.1.5 Antígeno prostático específico al diagnóstico

El valor medio de la determinación de PSA al diagnóstico ha sido de 65,64 ng/dl, con un rango entre 0 y 3000 y una desviación típica de 216,05 ng/dl.

Dado que, al menos inicialmente, el valor de PSA es un marcador de riesgo y podría estar en relación directa con la clasificación histológica y de riesgo, se categorizó dicha variable en función de las mismas.

<u>Gleason score</u>	<u>Media PSA</u>
- Gleason 10	81,47 ng/ml
- Gleason 9	61,70 ng/ml
- Gleason 8	46,007 ng/ml
- Gleason 7	56,65 ng/ml

Considerando la clasificación de riesgo, parece pertinente categorizar igualmente la determinación de PSA en función del riesgo basado en el Gleason score, del mismo modo que subdividir el riesgo intermedio en función de cual sea el tipo histológico mas frecuente.

<u>Gleason score</u>	<u>Media PSA</u>
- Alto riesgo (>7)	54,83 ng/ml
- Riesgo intermedio (7)	56,65 ng/ml
- Riesgo intermedio (4+3)	79,65 ng/ml
- Riesgo intermedio (3+4)	45,78 ng/ml
- Bajo riesgo (6)	37,53 ng/ml

2.1.6 Tratamiento inicial aplicado

El registro del tratamiento inicial recibido por los pacientes nos da un idea de la variabilidad en la practica diaria, ya que se registran múltiples opciones, todas válidas y avaladas por la literatura para abordar la terapia en primera línea.

El tratamiento mas frecuente es el bloqueo hormonal (68 pacientes), seguido de la prostatectomía radical (40 pacientes) y la combinación de bloqueo hormonal y radioterapia (30 pacientes). Con frecuencia inferior, pero casi similar, encontramos la radioterapia sola (24 pacientes), la prostatectomía mas bloqueo hormonal (23 paciente) y la quimioterapia de entrada (22 pacientes). En 19 pacientes la opción elegida fue la vigilancia activa. Se asoció bloqueo y radioterapia en 10 casos y otras opciones (combinación de prostatectomía y radioterapia en un caso y la asociación de ambas técnicas con bloqueo hormonal en otro caso). En tres pacientes no se pudo recuperar la información del tratamiento inicial.

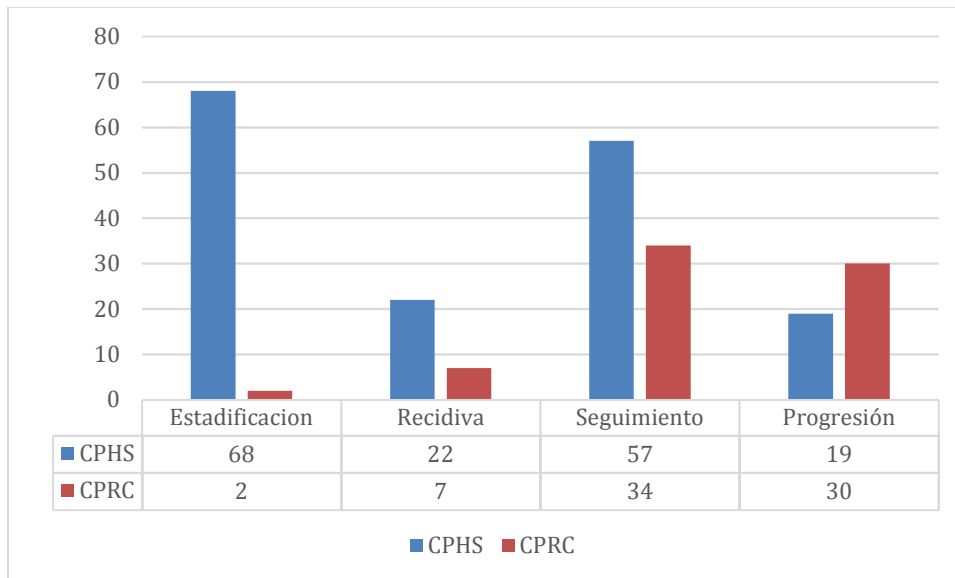
2.1.7 Status hormonal

Refleja la situación del tumor en el momento del estudio, en función de su sensibilidad y dependencia del estímulo hormonal androgénico y, por tanto, la opción de respuesta al bloqueo. En 166 pacientes la situación del tumor se encuadra dentro del grupo Hormonosensible (CPHS), mientras que en 73 se encontraban en situación de resistencia a la a castración (CPRC) (en los que se documenta progresión de la enfermedad, especialmente a nivel bioquímico, a pesar de niveles inhibidos de testosterona).

En dos pacientes no ha sido posible recoger a partir de la historia clínica la situación hormonal

2.1.8 Motivo de solicitud del estudio

La causa explicitada en la solicitud para justificar la exploración se distribuyo como se muestra en el gráfico, diferenciando en función del estatus hormonal del paciente



En los casos de solicitud para estadificación es lógico que la gran mayoría correspondan a pacientes hormonosensibles, ya que la resistencia a la castración de inicio es rara. Igualmente está justificado que las sospechas de progresión sean mas frecuentes en los pacientes con resistencia a la castración.

2.1.9 Valor de PSA previo a la realización del estudio

La determinación de PSA previo al estudio presentó un valor medio de 20,758 ng/ml (rango 0,02 – 813) y desviación típica de 65,89 ng/ml.

En los pacientes hormonosensibles, la media fue de 21,61 ng/ml y en los resistentes a castración de 18,62 ng/ml.

Se ha analizado el valor de manera separada para cada una de las situaciones que justifican las solicitudes de exploración, así como por grupos de estatus hormonal dentro de cada motivo de solicitud

Motivo	Total	CPHS	CPRC
Estadificación	24,37 ng/ml	24,86 ng/ml	7,7 ng/ml
Recidiva	12,94 ng/ml	11,32 ng/ml	18,04 ng/ml
Seguimiento	17,31 ng/ml	18,89 ng/ml	16,35 ng/ml
Progresión	26,42 ng/ml	32,88 ng/ml	22,19 ng/ml

2.1.10 Valor de Fosfatasa alcalina previo a la realización del estudio

La determinación de Fosfatasa alcalina previa a la realización del estudio presentó un valor medio de 136,4 U/L (rango 31-3145) y una desviación típica de 318,31 U/L. Estos valores están muy influenciados por dos valores extremos que presentaron dos pacientes en estadificación inicial por CPRC. En el grupo de pacientes hormonosensibles, la media fue de 126,29 U/L y en la de resistencia a castración de 160,22 U/L

La distribución de las medias de fosfatasa alcalina en función de los motivos de solicitud se detallan en la tabla siguiente

Motivo	Total	CPHS	CPRC
Estadificación	243,58 U/L	193,03 U/L	2013 U/L
Recidiva	148,28 U/L	83,33 U/L	310,67 U/L
Seguimiento	86,53 U/L	91,32 U/L	78,76 U/L
Progresión	82,04 U/L	84,42 U/L	79,84 U/L

2.1.11 Tiempo de duplicación de PSA

El tiempo medio de duplicación de PSA ha sido de 7,186 meses .

Se categorizo en grupos, basados en la literatura, con los resultados siguientes:

- <0 meses (reducción) 93 pacientes
- 0-5 meses 69 pacientes
- 5-10 meses 27 pacientes
- >10 meses 42 pacientes

2.1.12 Velocidad de incremento de PSA (ng/ml/mes)

Igualmente se optó por categorizar los valores

- <0 (reducción)	102 pacientes
- 0-1 ng/ml/mes	67 pacientes
- 1-5 ng/ml/mes	38 pacientes
- >5 ng/ml/mes	24 pacientes

2.1.13 Tiempo de duplicación de Fosfatasa alcalina

Se categorizó siguiendo los mismos criterios de los empleados para el PSA. El número de pacientes en los que se utilizó la fosfatasa alcalina para monitorizar el proceso de la enfermedad fue bastante inferior al esperado, aplicándose únicamente a 122 pacientes (50,6%).

- <0 meses (reducción)	54 pacientes
- 0-5 meses	23 pacientes
- 5-10 meses	13 pacientes
- >10 meses	32 pacientes

2.1.14 Resultados de la gammagrafía ósea planar

Se han registrado 162 estudios normales (sin evidencia de afectación ósea metastásica) y 79 en los que se observaron lesiones metastásicas. De acuerdo a los grupos de situación hormonal, el grupo de pacientes hormonosensibles presentó 109 estudios normales (65,66%) y 57 patológicos (34,33%); el grupo de resistencia a la castración mostró 51 estudios normales (69,8%) y 22 patológicos (30,2%).

Los resultados en función del motivo de solicitud del estudio y el status hormonal se muestran en la siguiente tabla

Motivo	Total		CPHS		CPRC	
	Normal	Metástasis	Normal	Metástasis	Normal	Metástasis
Estadificación	47	23	47	21	0	2
Recidiva	34	15	11	8	23	7

Seguimiento	18	11	16	6	2	5
Progresión	61	30	35	22	26	8

2.1.15 Resultados del estudio gammagráfico SPECT/CT

Se han registrado 140 estudios normales (sin evidencia de afectación ósea metastásica) y 100 casos con enfermedad metastásica. Clasificando por grupos de situación hormonal, el grupo de pacientes hormonosensibles presentó 93 estudios normales (56,36%) y 72 patológicos (43,54%); el grupo de resistencia a la castración mostró 45 estudios normales (61,64%) y 28 metastásicos (38,36%).

Los resultados en función del motivo de solicitud del estudio y el status hormonal se muestran en la siguiente tabla

Motivo	Total		CPHS		CPRC	
	Normal	Metástasis	Normal	Metástasis	Normal	Metástasis
Estadificación	39	30	39	28	0	2
Recidiva	16	13	14	8	2	5
Seguimiento	55	36	33	24	22	12
Progresión	28	21	7	12	21	9

2.1.16 Categorización del número de lesiones en el estudio gammagráfico (gammagrafía planar y SPECT/CT).

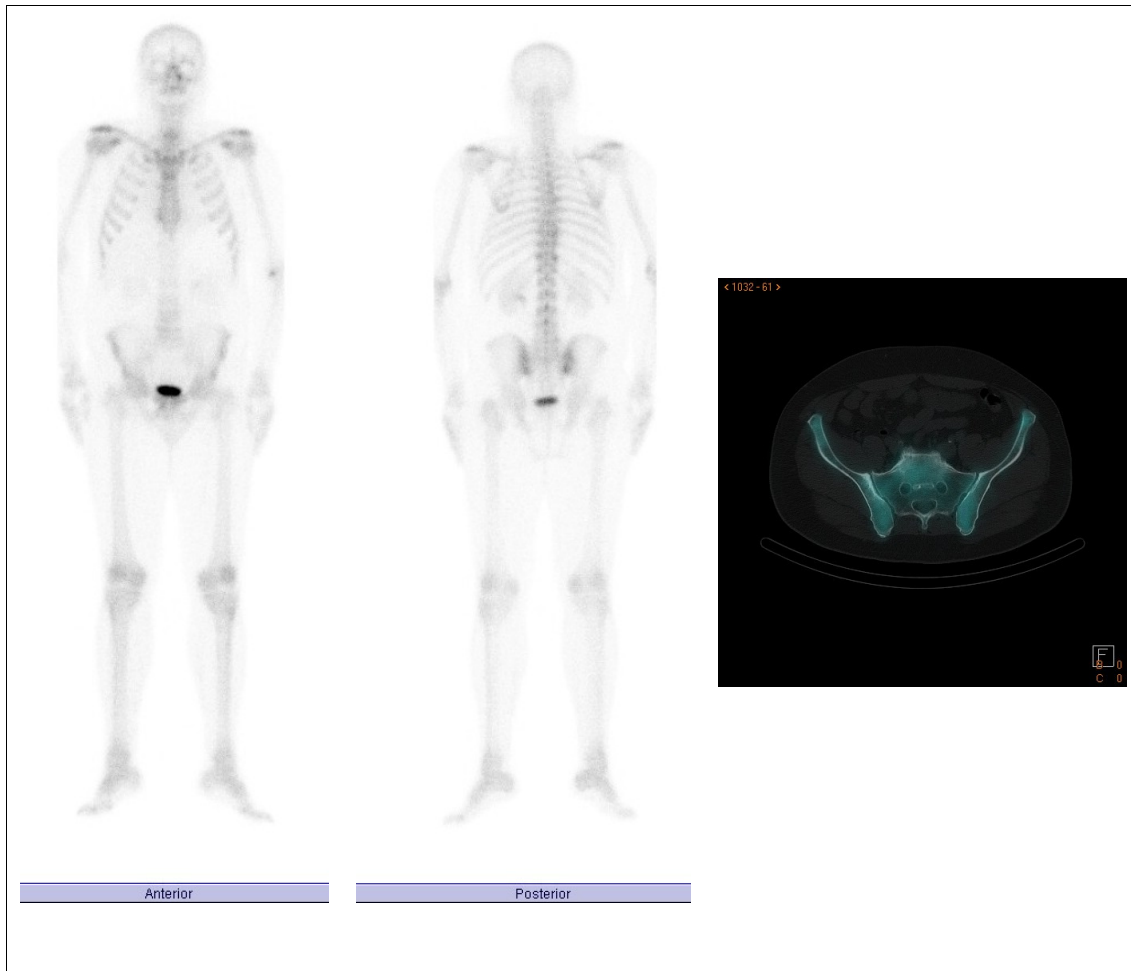


Ilustración 1. Gammagrafía ósea normal. No se identifican lesiones con incremento de la actividad osteoblástica ni en el estudio planar ni en el estudio tomográfico (SPECT/CT)

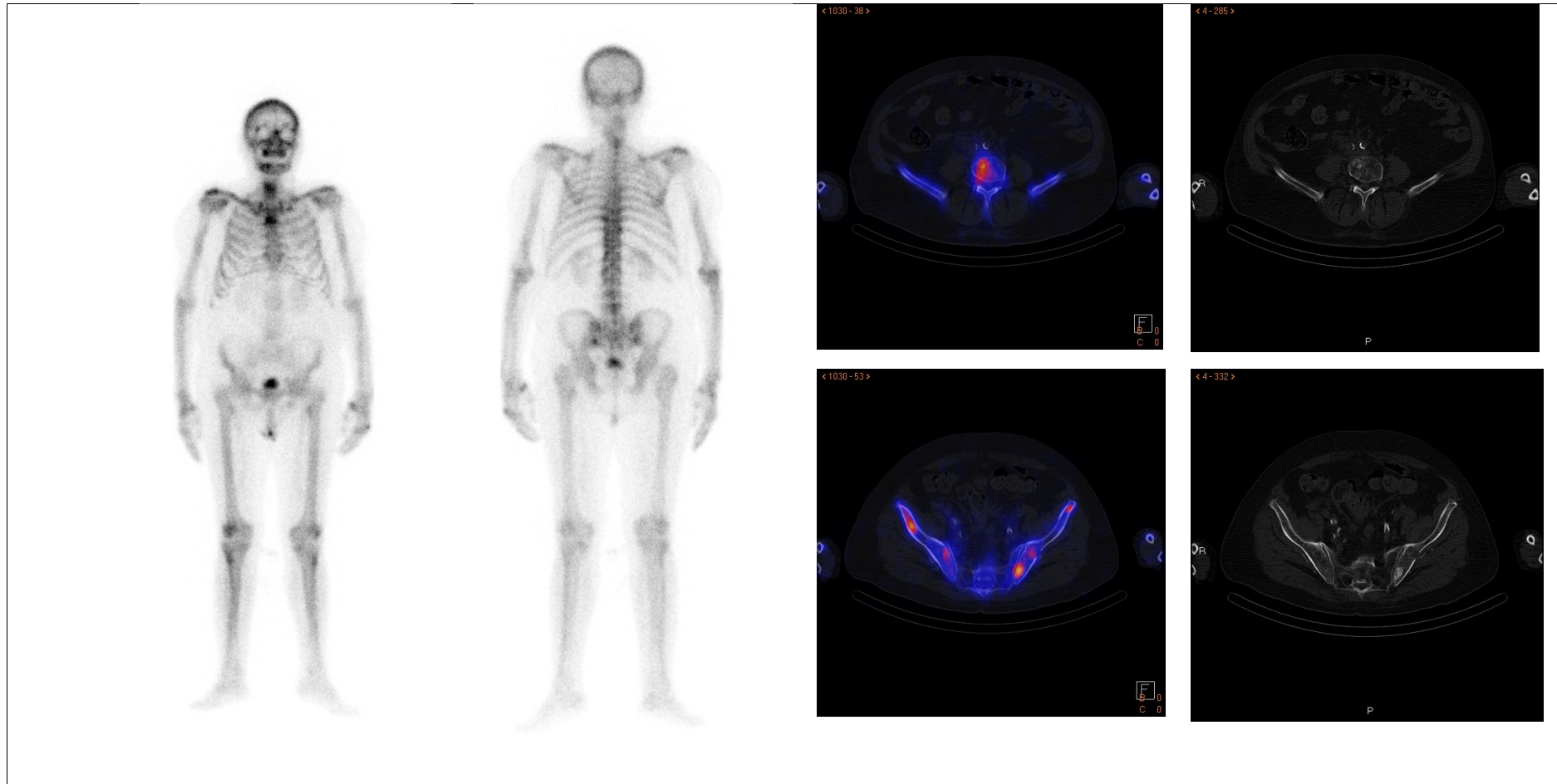


Ilustración 2 .Gammagrafía ósea normal. No se identifican lesiones con incremento de la actividad osteoblástica en el estudio planar. En el estudio SPECT/CT se observan lesiones en cuerpo vertebral y a nivel de pelvis, con correspondencia de esclerosis en CT, que muestran características de enfermedad metastásica. Este paciente se habría clasificado de manera incorrecta con la realización exclusiva del estudio planar.

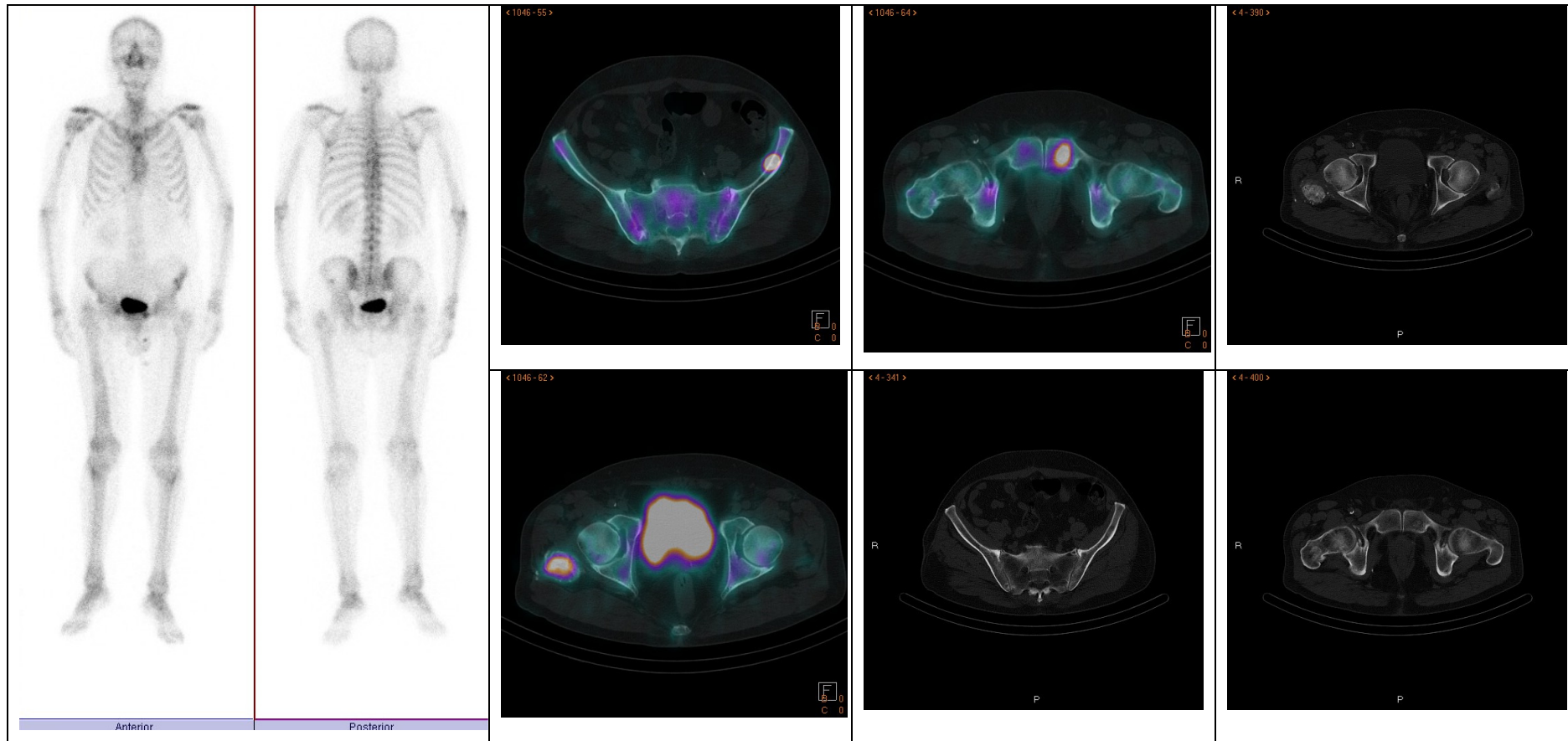


Ilustración 3. Gammagrafía ósea patológica con lesiones metastásicas a nivel de pelvis y cadera derecha. El estudio SPECT/CT muestra las mismas lesiones, caracterizando mejor la lesión a nivel de sínfisis púbica

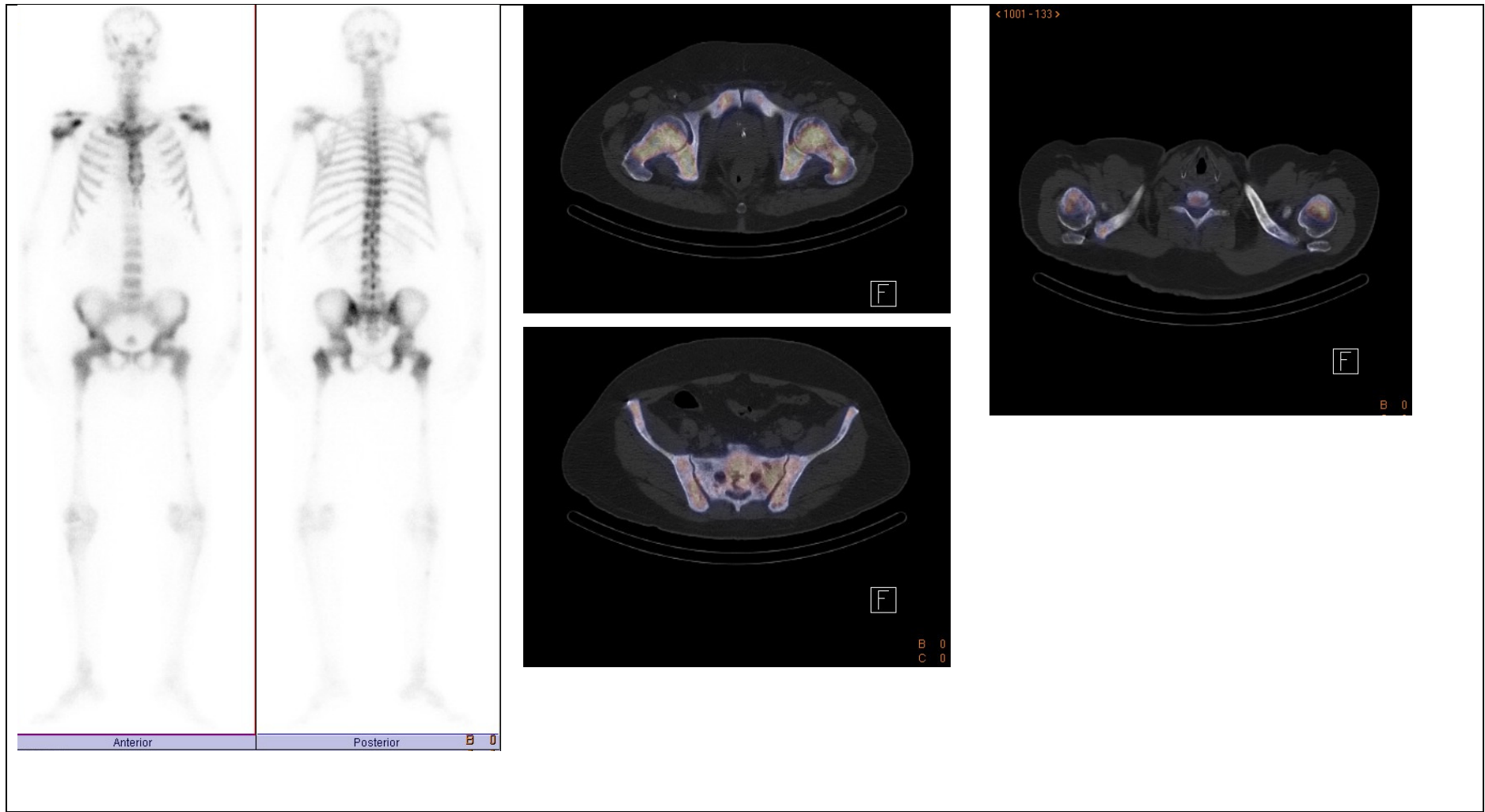


Ilustración 4. Afectación ósea diseminada. Patrón de superscan en gammagrafía ósea y en SPECT/CT que traduce una afectación ósea extendida a todo el esqueleto axial.

Se realiza la evaluación de ambas exploraciones, asumiendo las lesiones coincidentes en ambas técnicas y sumando las discordantes. En la literatura se establece como nivel de corte para el cambio de pronóstico aquellos pacientes con >3 lesiones metastásicas óseas. Igualmente hemos separado aquellos pacientes con afectación ósea generalizada, denominada “superscan”. Se han analizado igualmente en los distintos grupos de status hormonal. Los resultado se muestran en la siguiente tabla.

Nº Lesiones	Total	CPHS	CPRC
0 lesiones	140	93	47
<3	39	29	10
<3<20	45	36	9
Superscan	17	8	9

En función del motivo de solicitud (estadificación, seguimiento, recidiva o progresión), la gammagrafía ósea, considerada junto al SPECT/CT, muestra los siguientes resultados

Nº Lesiones	Estadificación	Seguimiento	Recidiva	Progresión
0 lesiones	39	55	16	28
<3	10	16	3	10
<3<20	15	18	4	8
Superscan	6	2	6	2

De manera esperable, la mayoría de casos con gammagrafía negativa corresponde a situaciones de seguimiento. En la estadificación inicial es igualmente frecuente que el paciente no presente enfermedad metastásica. Por el contrario, los resultados obtenidos en aquellos pacientes referidos por sospecha de progresión, presentan un elevado porcentaje de estudios sin hallazgos, lo que hace cuestionables los criterios clínicos para indicar la situación del paciente.

Al realizar la categorización en función del estatus hormonal, la tabla muestra los siguientes resultados:

Nº Lesiones	Estadificación		Seguimiento		Recidiva		Progresión	
	CPS	CPRC	CPS	CPRC	CPS	CPRC	CPS	CPRC
0 lesiones	39	0	33	22	14	2	7	21
<3	10	0	10	6	3	0	6	4
<3<20	14	1	13	5	4	0	5	3
Superscan	5	1	1	1	1	5	1	2

En la tabla llama la atención que los pacientes CPRC en el proceso de estadificación son claramente positivos, mostrando enfermedad avanzada. El resto de datos ponen sobre la mesa la confirmación del problema que motiva la realización de este estudio, la falta de una correlación clara entre los diferentes factores en torno al cáncer de próstata y la posibilidad de encontrar lesiones metastásicas en el estudio gammagráfico.

En la literatura se recoge que los pacientes con mas de 30 de meses de seguimiento tienen mayor probabilidad de presentar lesiones metastásicas. Por esta razón hemos categorizado los pacientes en función del tiempo desde el diagnóstico, en menos de 30 meses y superiores a esta fecha.

Nº Lesiones	Total	<30 meses	>30 meses
0 lesiones	140	73	64
<3	39	20	19
<3<20	45	25	20
Superscan	17	10	7

A pesar de los datos de la literatura, en nuestro estudio no encontramos diferencias en el número de pacientes con estudio positivo, ni siquiera en la extensión de la enfermedad ósea.

2.1.17 Lesiones óseas en relación con PSA, tiempo de duplicación y velocidad de duplicación

El PSA es el factor mas frecuentemente utilizado en cualquier medio para monitorizar a pacientes con cáncer de próstata, independientemente de la situación y del momento de

estudio. Por ello es imprescindible relacionar la presencia de enfermedad metastásica con el valor de PSA previo a la realización de la gammagrafía.

Nº Lesiones	<1 ng/ml	1-10 ng/ml	10-50 ng/ml	>50 ng/ml
0 lesiones	22	83	17	6
<3	8	18	9	4
<3<20	9	20	10	6
Superscan	4	2	6	5

En el análisis visual observamos como incluso con PSA muy bajo se observan situaciones de enfermedad diseminada, por lo que procedemos a segmentar el grupo de pacientes en función de su sensibilidad hormonal.

Nº Lesiones	<1		1-10 ng/ml		10-50 ng/ml		>50 ng/ml	
	CPHS	CPRC	CPHS	CPRC	CPHS	CPRC	CPHS	CPRC
0 lesiones	17	5	55	28	17	8	3	3
<3	5	3	17	1	5	4	2	2
<3 - <20	7	2	17	3	8	2	4	2
Superscan	2	2	1	1	1	5	4	2

Uno de los factores mas redundantes en los estudios publicados en cuanto al valor para predecir la enfermedad metastásica es el tiempo de duplicación de PSA. Si realizamos la evaluación del estudio en función de las categorías de tiempo de duplicación de PSA, los resultados se presentan en la siguiente tabla:

Nº Lesiones	<0	0-5	5-10	>10
0 lesiones	53	24	51	33
<3	15	13	5	6
<3<20	20	21	1	2
Superscan	5	11	0	1

Solo en el grupo que muestra un tiempo de duplicación corto, los estudios positivos superan a los estudios sin hallazgos (24 estudios normales (34,8%) frente 45 patológicos (65,2%)). Este hallazgo apoya el valor de este parámetro para la selección de pacientes.

Para comprobar el comportamiento del tiempo de duplicación de PSA en los diferentes estados de situación hormonal, categorizamos el parámetro en función de esta obtenido los resultados que se presentan en la tabla siguiente:

Nº Lesiones	<0 meses		0-5 meses		5-10 meses		>10 meses	
	CPHS	CPRC	CPHS	CPRC	CPHS	CPRC	CPHS	CPRC
0 lesiones	38	14	17	7	11	9	21	12
<3	11	4	10	3	5	0	3	3
<3<20	16	4	17	4	0	1	2	0
Superscan	3	2	4	7	0	0	1	0

Independientemente del estado hormonal, cuando el tiempo de duplicación crece, disminuye de manera importante la presencia de metástasis óseas.

En la literatura, además del tiempo de duplicación de PSA, se incluye en algunos trabajos el rol de la velocidad de incremento de PSA, medido en ng/ml/mes, es decir, cuanto aumenta el PSA por unidad de tiempo. Los resultados del estudio se muestran en la siguiente tabla:

Nº Lesiones	<0 (descenso)	0-1 ng/ml/mes	1-5 ng/ml/mes	>5 ng/ml/mes
0 lesiones	62	45	20	4
<3	16	14	4	5
<3 - <20	20	6	11	7
Superscan	4	2	3	8

En este caso, es llamativa la presencia de lesiones metastásica en situaciones de descenso del nivel de PSA, que apoya el hecho planteado inicialmente de que no tiene un comportamiento que permita su uso generalizado.

Si separamos en base a la situación hormonal, los resultados obtenidos son los siguientes:

Nº Lesiones	<0		0-1 ng/ml/mes		1-5 ng/ml/mes		>5 ng/ml/mes	
	CPHS	CPRC	CPHS	CPRC	CPHS	CPRC	CPHS	CPRC
0 lesiones	44	18	27	18	14	5	2	2
<3	12	4	12	2	3	1	2	3
<3 - <20	16	4	4	2	10	1	5	2
Superscan	2	2	1	1	0	3	5	3

2.1.18 Lesiones óseas en función de los valores de fosfatasa alcalina

Utilizando como valor de corte el rango de normalidad del laboratorio (166 U/L) establecemos tres grupos en los que evaluamos como se comporta la gammagrafía ósea en cuanto a la detección de lesiones óseas metastásicas.

Nº Lesiones	<166	166-250	>250
0 lesiones	56	1	0
<3	26	0	0
<3 - <20	35	0	1
Superscan	3	4	8

A la vista de los datos, la fosfatasa alcalina no es un buen predictor de enfermedad metastásica ósea en este contexto, ni siquiera en situación de resistencia a castración, como muestra la siguiente tabla:

Nº Lesiones	<166 U/L		166-250 U/L		>250 U/L	
	CPHS	CPRC	CPHS	CPRC	CPHS	CPRC
0 lesiones	36	23	0	1	0	0
<3	20	6	0	0	0	0
<3 - <20	32	3	0	0	1	0
Superscan	2	1	2	2	3	5

2.2 Análisis multivariante

2.2.1 Requisitos previos

En análisis multivariante, el modelo obtenido tras la realización de una regresión logística binaria, ha de cumplir cinco condiciones:

- a. *La variable dependiente ha de ser cualitativa dicotómica.* En nuestro estudio la variable “metástasis” es una variable cualitativa y dicotómica, que puede tomar los valores negativa (estudio gammagráfico sin lesiones metastásicas) y positiva (con metástasis óseas).
- b. *Ausencia de colinealidad o haberla tratado.* En nuestro caso hemos aplicado el factor de inflación de la varianza (FIV). Hemos comprobado que no existe colinealidad entre las variables incluidas en el modelo.
- c. *Existencia de relación lineal entre la variable dependiente y cada una de las variables independientes cuantitativas.* Se ha utilizado una gráfica de variables agregadas para comprobarlo.

En las gráficas se observa relación lineal entre las variables edad, tiempo desde diagnóstico, PSA al diagnóstico, PSA2 (valor previo al estudio), tiempo de duplicación de PSA, velocidad de duplicación de PSA, Fosfatasa alcalina2 (previa al estudio), tiempo de duplicación de fosfatasa alcalina y velocidad de duplicación de las fosfatasa alcalina, dándose por cumplido este punto.

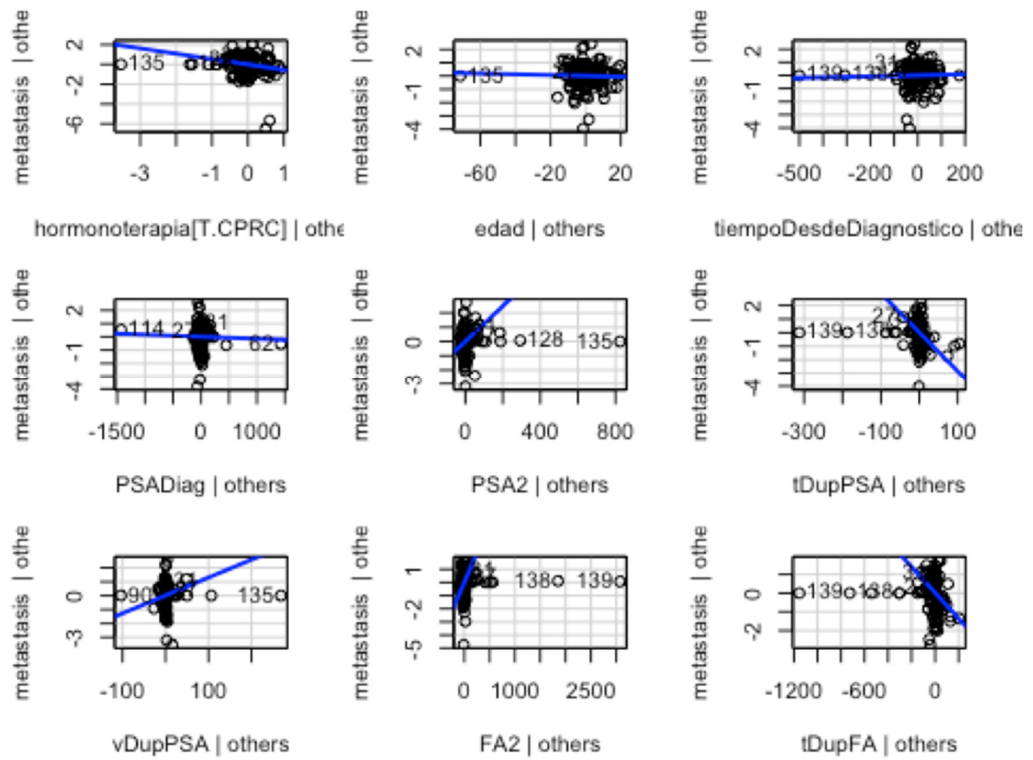


Ilustración 5. Gráfica de variables agregadas 1/2

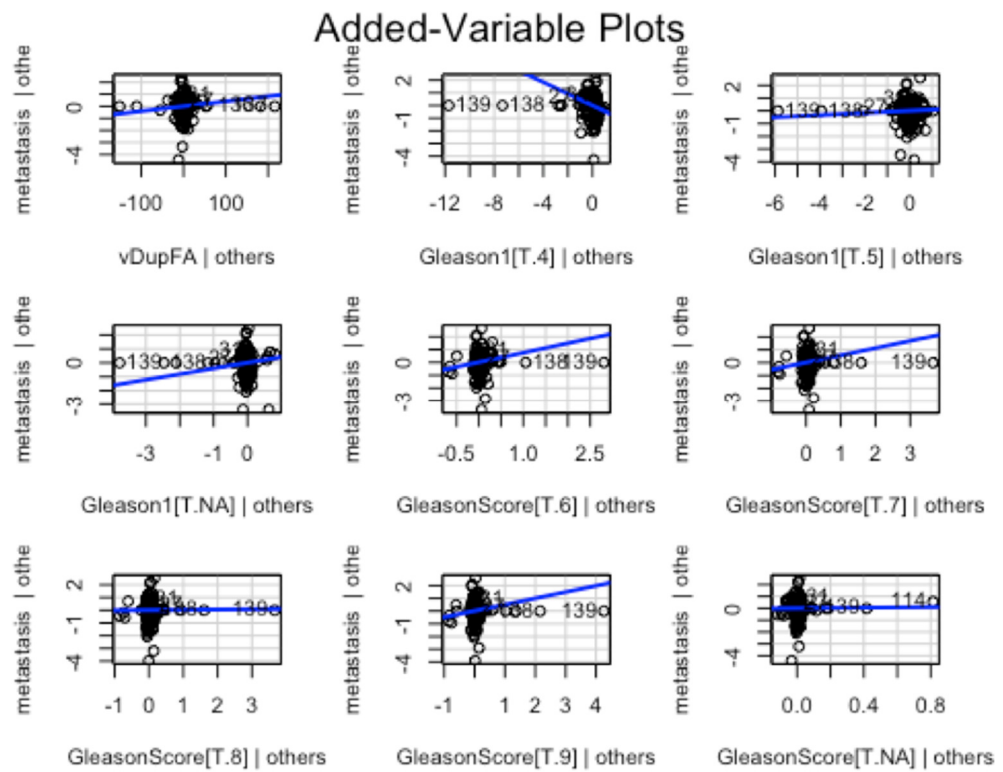


Ilustración 6. Gráfica de variables agregadas 2/2

- d. *Calibración del modelo (buen ajuste)*. El test de Hosmer-Lemeshow compara la diferencia entre lo que predice el modelo y lo que realmente se ha observado. La hipótesis nula sería que no existe diferencia entre lo predicho y lo observado, es decir, que el ajuste es correcto. La hipótesis alternativa postula que existe diferencia. El test arroja un valor de 0,59 ($>0,05$), por lo que se acepta la hipótesis nula y por tanto el modelo tiene buen ajuste
- e. *Discriminación del modelo: clasificación de metástasis negativas/positivas*. Para ello se ha realiza una curva ROC y se calcula el área bajo la curva.

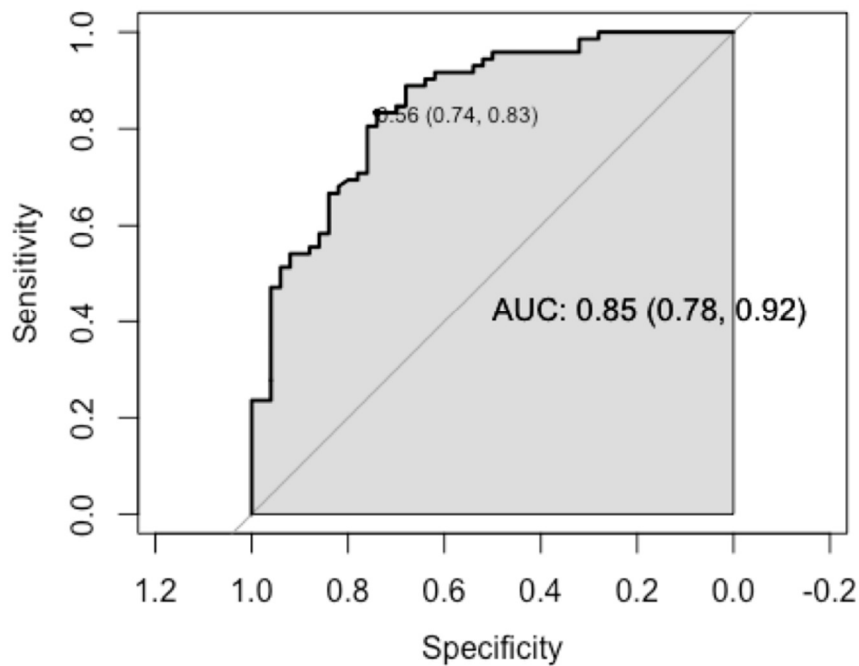


Ilustración 7. Área bajo la curva ROC

El área bajo la curva es de 0.85 con intervalos de confianza al 95% de 0,78-0,92. Por tanto, puede concluirse que el modelo discrimina bien.

Dado el cumplimiento de todas las condiciones, **se acepta el modelo como un modelo válido**. A continuación se pasa a describir el mismo.

2.2.2 Modelo

	Coeficientes	Error Estándar	Z valor	Pr(> z)
Término independiente	-1,880	3,013	-0,624	0,533
<i>Hormonoterapia[CPRC]</i>	<i>-1,467</i>	<i>0,725</i>	<i>-2,022</i>	<i>0,043</i>
Edad	-0,003	0,032	-0,089	0,929
Tiempo desde diagnóstico	0,001	0,005	-0,648	0,517
PSA al diagnóstico	0,001	0,002	-0,648	0,517
PSA2	0,028	0,016	1,782	0,075
<i>Tiempo de duplicación PSA</i>	<i>-0,057</i>	<i>0,025</i>	<i>-2,265</i>	<i>0,023</i>
Velocidad duplicación PSA	0,041	0,031	1,332	0,183
<i>Fosfatasa Alcalina 2</i>	<i>0,023</i>	<i>0,009</i>	<i>2,277</i>	<i>0,017</i>
<i>Tiempo duplicación FA</i>	<i>-0,017</i>	<i>0,006</i>	<i>-2,703</i>	<i>0,007</i>
Velocidad duplicación FA	0,017	0,023	0,754	0,451
Gleason1[4]	-1,010	0,649	-1,555	0,120
Gleason1[5]	0,271	0,845	0,321	0,748
GleasonScore[6]	1,839	1,776	1,035	0,3
GleasonScore[7]	1,458	1,615	0,903	0,366
GleasonScore[8]	0,321	1,613	0,199	0,842
GleasonScore[9]	1,587	1,588	0,999	0,318

NOTA: Las variables en cursiva resultan variables con significación estadística

Las variables con mayor influencia en el modelo predictivo para la existencia de metástasis óseas son:

- Status hormonal
- Tiempo duplicación PSA
- Valor de fosfatasa alcalina previa al estudio
- Tiempo de duplicación de la fosfatasa alcalina

Además de estas variables, incluiremos en el modelo por su significación clínica el Gleason Score. No se incluye la categorización del riesgo Gleason porque al basarse su definición en Gleason Score, su inclusión conllevaría la existencia de colinealidad entre las variables, redundancia.

Por tanto, la fórmula de nuestro modelo queda del siguiente modo:

$$\begin{aligned} \text{logit}(p) &= \log\left(\frac{p}{1-p}\right) \\ &= -1,88 - 1,46 * \text{Hormonoterapia}[\text{CPRC}] - 0,057 * \text{tDupPSA} + 0,23 * \text{FA2} \\ &\quad - 0,17 * \text{tDupFA} + 1,84 * \text{GleasonScore}[6] + 1,46 * \text{GleasonScore}[7] \\ &\quad + 0,32 * \text{GleasonScore}[8] + 1,59 * \text{GleasonScore}[9] \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Odds} &= \frac{P(\text{éxito})}{P(\text{fracaso})} = e^{\text{logit}} \\ &= e^{-1,88 - 1,46 * \text{Hormonoterapia}[\text{CPRC}] - 0,057 * \text{tDupPSA} + 0,23 * \text{FA2} - 0,17 * \text{tDupFA} + 1,84 * \text{GleasonScore}[6] \\ &\quad + 1,46 * \text{GleasonScore}[7] + 0,32 * \text{GleasonScore}[8] + 1,59 * \text{GleasonScore}[9]} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} P(\text{éxito}) &= \frac{e^{\text{logit}}}{1 + e^{\text{logit}}} \\ &= \frac{e^{-1,88 - 1,46 * \text{Hormonoterapia}[\text{CPRC}] - 0,057 * \text{tDupPSA} + 0,23 * \text{FA2} - 0,17 * \text{tDupFA} + 1,84 * \text{GleasonScore}[6] \\ &\quad + 1,46 * \text{GleasonScore}[7] + 0,32 * \text{GleasonScore}[8] + 1,59 * \text{GleasonScore}[9]}}{1 + e^{-1,88 - 1,46 * \text{Hormonoterapia}[\text{CPRC}] - 0,057 * \text{tDupPSA} + 0,23 * \text{FA2} - 0,17 * \text{tDupFA} + 1,84 * \text{GleasonScore}[6] \\ &\quad + 1,46 * \text{GleasonScore}[7] + 0,32 * \text{GleasonScore}[8] + 1,59 * \text{GleasonScore}[9]}} \end{aligned}$$

En el modelo de aplicación práctica se observa, de manera paradójica, que la situación de resistencia a castración presenta menos frecuencia de enfermedad metastásica ósea. Este dato no concuerda con lo publicado en la literatura, pero en la revisión de nuestro grupo, este conjunto de pacientes estaba siendo tratado en el contexto de ensayos clínicos (dato conocido a posteriori), con lo que entendemos como variable de confusión el efecto del tratamiento, que no era el objeto inicial de nuestro estudio y que no podemos analizar en profundidad. Otra justificación de este hallazgo es que según los criterios de inclusión se rechazaban para el estudio a los pacientes con enfermedad sintomática y en este grupo de sujetos (CPRC) es mucho mas frecuente la presencia de sintomatología secundaria a la enfermedad metastásica. Es importante señalar que el valor aislado del PSA para la evaluación de enfermedad ósea es limitado para el objeto de la patología ósea. Sin duda, es el parámetro que con mas frecuencia se determina en estos pacientes, pero el análisis de nuestro estudio muestra un dato que se puede comprobar en la literatura: lo realmente importante es el tiempo de duplicación de PSA, es decir, cuanto mas corto es este periodo, mayor probabilidad de enfermedad ósea metastásica.

Dado que la fosfatasa alcalina es un marcador de actividad remodeladora ósea, su valor en presencia de afectación metastásica, previo al estudio, representa un incremento en la probabilidad de que el estudio muestre hallazgos significativos. La monitorización de los valores y su traducción a tiempo de duplicación implica valor para el seguimiento de los pacientes.

3 Conclusiones

1.- La realización de SPECT/CT mejora la detección de lesiones óseas metastásicas

2.- La selección de pacientes para gammagrafía ósea y SPECT/CT debe realizarse en base al estado hormonal (hormonosensible o resistente a castración), el tiempo de duplicación de PSA, los valores de Fosfatasa alcalina y su tiempo de duplicación. En los pacientes de alto riesgo por el Gleason score debe de realizarse igualmente el estudio en la fase de estadificación. Estos resultados son congruentes con los observados en la literatura. Moreira y su grupo proponen, de manera similar a nuestro estudio, seleccionar los pacientes para gammagrafía en base a los valores de PSA y su cinética[14].

En el caso de pacientes resistentes a castración, la gammagrafía ósea adquiere carácter de factor predictivo. Los pacientes con estudio positivo para metástasis muestran peor pronóstico y menor supervivencia, especialmente cuando se asocia a un Gleason superior a 8 y a una cinética rápida de elevación de PSA[16]

3.- La aplicación correcta de este protocolo supondría un descenso significativo en el número de estudios a realizar, con el consiguiente beneficio para los pacientes y para el sistema, tanto en términos económicos (ahorro medio de 200€ por estudio no realizado) como de accesibilidad (libera 60 minutos de gammacámara por estudio no realizado). La sensibilidad del modelo (0,85) permite una aproximación adecuada a este objetivo.

Reflexión:

A pesar de ser una patología muy prevalente (elevada incidencia y supervivencia generalmente larga), no existe una uniformidad en el manejo de los pacientes, lo que dificulta la generalización de los resultados. Muchos pacientes han sido seguidos de diferentes maneras en el curso de su enfermedad, sin que podamos definir un patrón sistemático. En la práctica clínica habitual se encuentran muchas limitaciones para decidir cual es la mejor actitud en cada caso. Hemos observado que no existe una determinación secuencial y homogénea de PSA, no se determinan todas las variables que, de una u otra manera, pudiesen tener influencia en el desarrollo de enfermedad ósea, lo que favorece que la decisión de realización de los estudios se apoye fundamentalmente en la opinión del facultativo que maneja al paciente.

No obstante, el porcentaje de positividad en los estudios analizados, para la presencia de metástasis óseas, es superior al descrito en la literatura (10%), lo que habla a favor del trabajo que nuestro grupo viene realizando desde hace años en este sentido.

Un problema que hemos encontrado y que ha supuesto un hándicap importante es la calidad de los datos registrados. La falta de homogenización de los criterios de seguimiento, los registros diferentes, centros distintos, han disminuido el número de pacientes que podríamos haber incluido. Quizás la condición de asintomáticos ha establecido un sesgo hacia la gammagrafía negativa, especialmente en el caso de CPRC, situación en la que es mucho más frecuente la enfermedad ósea metastásica que lo que hemos observado en nuestro estudio.

El resultado final supone un estímulo para seguir trabajando en esta línea, ya que dado el volumen de pacientes que podrían incluirse en el modelo, el coste, la limitación de tiempo de agenda disponible en la UGC de Medicina Nuclear, los beneficios teóricos serían alentadores para continuar la investigación.

La introducción de nuevas herramientas para cuantificación y monitorización de la enfermedad ósea de manera “absoluta”, como el Bone Scan Index (BSI) o incluso el desarrollo de un software propio para valoración de la carga tumoral suponen un nuevo reto en esta línea de investigación, especialmente cuando algunas experiencias previas en la literatura [\[15\]](#)[\[17\]](#)[\[18\]](#) muestran resultados en esta dirección.

4 Glosario

Bloqueo Androgénico

Disminución de la producción de hormonas masculinas en el paciente. El primer método empleado fue la castración. Actualmente se emplea terapia con análogos de hormona luteinizante que pretende disminuir la tasa de hormonas masculinas (testosterona) en el paciente, para disminuir el influjo de crecimiento sobre el tumor de dichas hormonas. En los últimos años se han introducido nuevos fármacos que bloquean la secreción hormonal y los receptores celulares de las mismas.

Consentimiento informado

Es el procedimiento mediante el cual se garantiza que el sujeto ha expresado voluntariamente su intención de participar en la investigación, después de haber comprendido la información que se le ha dado, acerca de los objetivos del estudio, los beneficios, las molestias, los posibles riesgos y las alternativas, sus derechos y responsabilidades

Estadificación inicial

Procedimiento a realizar tras el diagnóstico de neoplasia maligna para conocer la situación de extensión del proceso. En la mayoría de tumores se utiliza la clasificación de la American Joint Cancer Commission (AJCC), denominada TNM que tiene en cuenta el tamaño tumoral (T), la afectación ganglionar (N) y la presencia de metástasis (M).

En el caso del cáncer de próstata el principal aspecto a descartar, por el tropismo óseo del tumor, es la presencia de metástasis óseas, que condiciona la decisión terapéutica.

Gammagrafía Ósea

Exploración tras la inyección de difosfonatos marcados con ^{99m}Tc , que se adsorben a los cristales de hidroxapatita y que traducen la actividad osteoblástica. En la enfermedad metastásica se objetiva un incremento de la actividad osteoblástica localizada.

Gleason Score

El Gleason Score es un sistema de gradación introducido en la década de los 60 a partir de los trabajos de Donald Gleason que caracteriza las células prostáticas en 5 patrones distintos atendiendo a sus diferencias con el tejido normal. Las células son clasificadas con valores de 1 a 5, de modo que los tumores clasificados como 1 muestran aspectos similares a las células normales, y aquellos clasificados como 5 son considerados como de alto grado y tienen poco parecido con las células prostáticas. El Score se compone de dos valores: el primero de ellos corresponde al patrón más predominante en la biopsia, y el segundo grado, el segundo patrón más predominante. La suma de ambos nos proporciona el Gleason Score (entre 2 y 10).

Metástasis ósea

Lesión ósea a distancia en los tumores malignos. Muchos tumores tienen tropismo por el esqueleto, especialmente en los tumores de mama y las neoplasias de próstata.

Neoplasia

Formación anormal en el organismo, procedente de un tejido de carácter tumoral, ya sea benigno o maligno. Es sinónimo de neoformación.

PACS Corporativo

Acrónimo de Picture Archiving and Communication System (sistema de archivado y transmisión de imágenes). Es un sistema computarizado para el archivo digital de imágenes médicas que permite la transmisión y visualización de las mismas a través de la red informática. El PACS corporativo realiza esta función en el marco del Sistema Sanitario Público de Andalucía.

Prostatectomía

Procedimiento quirúrgico para la resección de la próstata y tejidos circundantes en algunos casos. Puede realizarse de manera abierta, laparoscópica (a través de mínimas incisiones en el abdomen) o mediante cirugía robotizada.

PSA

El antígeno prostático específico es una molécula de naturaleza glucoprotéica de cadena simple de unos 33000 daltons, perteneciente a la familia de las calicreinas, sintetizada

por las células epiteliales de la próstata cuya función es licuar el semen y permitir la movilidad de los espermatozoides.

Se detecta en suero de varones con tejido prostático normal, con hipertrofia benigna y maligna. No se detecta en el suero de varones sin tejido prostático ni en el suero de la mayoría de las mujeres. Este hecho de que el PSA sea exclusivo del tejido prostático lo convierte en un marcador idóneo para la monitorización de los varones con cáncer de próstata.

Quimioterapia

Tratamientos aplicados en las neoplasias con la finalidad de destrucción de las células neoplásicas. Es un tratamiento sistémico y por tanto tiene una serie de efectos directos sobre el tumor, así como efectos secundarios sobre el resto de células sanas.

Radioterapia

Tratamiento de las neoplasias mediante altas dosis de radiación generalmente proveniente de un acelerador de electrones, sobre un campo definido en función de la patología y situación del paciente

SPECT/CT

SPECT es el acrónimo de tomografía de emisión de fotón único. CT es el acrónimo de tomografía computarizada. La combinación de ambas técnicas proporciona la fusión de un estudio funcional (en base al trazador empleado) y de un estudio anatómico que permite localizar correctamente la lesión.

Vigilancia activa

Observación del paciente, realizando visitas médicas y analíticas, sin la aplicación de tratamientos activos. Se justifica en el cáncer de próstata porque este tiene un crecimiento lento y en algunos pacientes no será necesario el tratamiento

5 Bibliografía

1. **Briganti A, Passoni N, Ferrari M, Capitanio U, Suardi N, Gallina A, et al.** *When to perform bone scan in patients with newly diagnosed prostate cancer: external validation of the currently available guidelines and proposal of a novel risk stratification tool.* Eur Urol 2010; 7:551-558
2. **Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D.** *Global cancer statistics.* Cancer. J Clin 2011; 2:69-90
3. **Derleth CL ,Yu EY.** *Targeted therapy in the treatment of castration-resistant prostate cancer.* Oncology 2013; 27(7):620-628
4. **Nelius T, Reigher F, Lindenmeir T, Klatter T, Rau O, Burandt J, et al.** *Characterization of prognostic factors and efficacy in a phase-II study with docetaxel and estramustine for advanced hormone refractory prostate cancer.* Onkologie 2005; 28(11):573-578
5. **Tombal B, Lecouvet F.** *Modern detection of prostate cancer's bone metastasis: is the bone scan era over?* Adv. In Urol 2012; 1-8
6. **Miller DC, Murtagh DS, Suh RS et al.** *Regional collaboration to improve radiographic staging practices among men with early stage prostate cancer.* J Urol 2011; 186: 844-849
7. **Mottet N, Van den Bergh RCN, Briers E, Bourke L, Cornford P, De Santis M, et al.** *EAU-ESTRO-ESUR-SIOG guidelines on prostate cancer.* European Association of Urology 2017. <http://uroweb.org/guideline/prostate-cancer>
8. **Loeb S, Makarov DV, Schaeffer EM, Humphrys EB, Walsh PC.** *Prostate specific antigen at the initial diagnosis of metastasis to bone in patients after radical prostatectomy.* J Urol 2010; 184(1): 157-161
9. **Dotan ZA, Bianco FJ, Rabbani F, Eastham JA, Fearn P, Scher HI, et al.** *Pattern of prostate-specific antigen (PSA) failure dictates the probability of a positive bone scan in patients with an increasing PSA after radical prostatectomy.* J Clin Oncol 2005; 23(9)1962-1968
10. **Moreira DM, Cooperberg MR, Howard LE, Aronson WJ, Kane CJ, Terris MK, et al.** *Predicting bone scan positivity after biochemical recurrence following radical*

- prostatectomy in both hormone-naive men and patients receiving androgen-deprivation therapy: results from the SEARCH database. Prostate cancer and prostatic diseases, 2014.*
11. **Cookson MS, Roth BJ, Dahm P, Engstrom C, Freedland SH, Hussian M, et al.** *Risk of prostate cancer: AUA Guideline.* J Urol 2013; 190(2):429-438.
 12. **Smith MR, Kabbnavar F, Saad F, Hussain A, Gittelman MC, Bilhartz DL, et al.** *Natural history of rising serum prostate-specific antigen in men with castrate non-metastatic prostate cancer.* J Clin Oncol. 2005; 23(13):1918-2925
 13. **Smith MR, Cook R, Lee KA, Nelson JB.** *Disease and host characteristics as predictors of time to first bone metastasis and death in men with progressive castration-resistant nonmetastatic prostate cancer.* Cancer. 2011;117(10):2077-2085
 14. **Moreira DM, Howard LE, Sourbeer KN, Amarasekara HS, Chow LC, Cockrell DC, et al.** *Predicting bone scan positivity in non-metastatic castration-resistant prostate cancer.* Prostate Cancer Prostatic Dis. 2015;18(4):333-337
 15. **Poulsen MH, Rasmussen J, Edenbrandt L, Hoilund-Carlson PF, Gerke O, Johansen A, Lund L.** *Bone Scan Index predicts outcome in patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer.* BJU Int. 2016 May;117(5):748-53. doi: 10.1111/bju.13160.
 16. **He M, Liu H, Cao J, Wang Q, Xu H, Wang Y.** *Predicting castration-resistant prostate cancer after combined androgen blockade.* Oncotarget. 2017 Nov 1;8(62):105458-105462. doi: 10.18632/oncotarget.22246.
 17. **Miyoshi Y, Yoneyama S, Kawahara T, Hattori Y, Teranishi JI, Ohta JI, Takebayashi S, Yokomizo Y, Hayashi N, Uemura H.** *Prediction of Time to Castration-Resistant Prostate Cancer Using Bone Scan Index in Men with Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer.* Urol Int. 2017;99(4):400-405. doi: 10.1159/000477131.
 18. **Brown MS, Kim GHJ, Chu GH, Ramakrishna B, Allen-Auerbach M, Fischer CP, Levine B, Gupta PK, Schiepers CW, Goldin JG.** *Quantitative bone scan lesion area as an early surrogate outcome measure indicative of overall survival in metastatic prostate cancer.* Med Imaging (Bellingham). 2018 Jan;5(1):011017. doi: 10.1117/1.JMI.5.1.011017
 19. **Fox JJ, Morris MJ, Larson SM, Schöder H, Scher HI.** *Developing imaging strategies for castration resistant prostate cancer.* Acta Oncol. 2011 Jun;50 Suppl 1:39-48. doi: 10.3109/0284186X.2011.572914.

20. **Huertas Fernández, I.** *Clinical correlates and advanced processing of the dopamine transporter spect - applications in parkinsonism. (Tesis Doctoral Inédita).* (2017).
Universidad de Sevilla, Sevilla.

6 Anexos

6.1 Estudio estadístico en R

(Salida fichero RMarkdown)

Importo BBDD

```
CaProstata <-  
  readXL("/Users/esterrodriguezcaceres/Documents/MÁSTER/TFM/DEFINITIVOS/Gamma  
Osea.xlsx",  
  rownames=FALSE, header=TRUE, na="", sheet="Hoja1", stringsAsFactors=TRUE)  
View(CaProstata)
```

Renombrando variables

```
colnames(CaProstata) <- c('Fnacimiento', 'nombre', 'NUHSA', 'Festudio', 'edad', 'h  
ormonoterapia', 'motivo', 'fDiag', 'tiempoDesdeDiagnostico', 'terapiaInicial', 'PS  
ADiag', 'PSALibreDiag', 'GleasonScore', 'Gleason1', 'Gleason2', 'FechaPSA1', 'PSA1'  
, 'PSALibre1', 'FA1', 'FechaPSA2', 'PSA2', 'PSALibre2', 'FA2', 'tDupPSA', 'vDupPSA'  
, 'tDupFA', 'vDupFA', 'GAMMA', 'SPECT')
```

ELIMINADAS LAS COLUMNAS DE: nombre de paciente, NUHSA, fecha de estudio, fecha
diagnostico, fecha de nacimiento, fechas pre-estudio 1 y 2

```
CaProstata <- within(CaProstata, {  
  Fnacimiento <- NULL  
  Festudio <- NULL  
  FechaPSA1 <- NULL  
  FechaPSA2 <- NULL  
  fDiag <- NULL  
  nombre <- NULL  
  NUHSA <- NULL  
})
```

CATEGORIZACIÓN DE VARIABLES

RIESGO GLEASON

```
CaProstata <- within(CaProstata, {  
  riesgoGleason <- Recode(GleasonScore,  
  '0:6="BR"; 7="RI"; 7:hi="AR"', as.factor=TRUE)  
})
```

Está descrito en la literatura que tienen un riesgo más alto aquellos pacientes con Gleason
Score = 7 en los que el tipo histológico más frecuente es Gleason 4, frente a los pacientes
en los que este tipo es 3. Es decir, el comportamiento biológico del tumor es diferente en
los pacientes con 4+3 que en los pacientes con 3+4 (peor pronóstico en los primeros)

```
Gleason7 <- subset(CaProstata, (CaProstata$GleasonScore==7))
```

RIESGO PSA AL DIAGNÓSTICO

```
CaProstata <- within(CaProstata, {  
  riesgoPSAD <- Recode(PSADiag,  
  '0:10="BR"; 10:20="RI"; 20:hi="AR"', as.factor=TRUE)  
})
```

TIEMPO DESDE DIAGNÓSTICO

Cuando el tiempo es superior a 30 meses, la literatura refleja que existe un aumento de probabilidad de enfermedad ósea metastásica.

```
CaProstata <- within(CaProstata, {
  tiempoD <- Recode(tiempoDesdeDiagnostico,
    '0:30="PRECOZ"; 30:hi="TARDÍO"', as.factor=TRUE)
})
```

CATEGORIZACIÓN ENFERMEDAD ÓSEA METASTÁSICA

```
CaProstata <- within(CaProstata, {
  catGAMMA <- Recode(GAMMA,
    '0 = "NORMAL"; 0:hi="PATOLÓGICO"', as.factor=TRUE)
})
```

```
CaProstata <- within(CaProstata, {
  catMetastasisGAMMA <- Recode(GAMMA, '0="Negativa"; 0:3="PositivaDe0a3"; 3:hi="PositivaMayor3"',
    as.factor=TRUE)
})
```

```
CaProstata <- within(CaProstata, {
  catSPECT <- Recode(SPECT,
    '0 = "NORMAL"; 0:hi="PATOLÓGICO"', as.factor=TRUE)
})
```

CATEGORIZACIÓN DEL VALOR DEL PSA EN EL MOMENTO PREVIO DE LA EXPLORACIÓN

```
CaProstata <- within(CaProstata, {
  CatPSA2 <- Recode(PSA2,
    '0:1="Menor1"; 1:10="entre1y10"; 10:50="entre10y50"; 50:hi="Mayor50"', as.factor=TRUE)
})
local({
  .Table <- with(CaProstata, table(CatPSA2))
  cat("\ncounts:\n")
  print(.Table)
  cat("\npercentages:\n")
  print(round(100*.Table/sum(.Table), 2))
})
```

```
##
## counts:
## CatPSA2
## entre10y50  entre1y10  Mayor50  Menor1
##           52         123         21      43
##
## percentages:
## CatPSA2
## entre10y50  entre1y10  Mayor50  Menor1
##           21.76      51.46      8.79    17.99
```

CATEGORIZACIÓN DEL TIEMPO DE DUPLICACIÓN.

Cuanto más rápido se duplica el PSA, peor pronóstico tiene.

```

#TºDuplicacionPSA
CaProstata <- within(CaProstata, {
  tDuplicaPSA <- Recode(tDupPSA,
    '(-1000):0 = "Menor0"; 0:5 = "Entre01y5"; 5:10 = "Entre5y10"; 10:hi = "Mayor
10"', as.factor=TRUE)
})

#Velocidad duplicación PSA
CaProstata <- within(CaProstata, {
  categoriaVelocidadPSA <- Recode(vDupPSA,
    '(-1000):0 = "Menor0"; 0:1 = "Entre0y1"; 1:5 = "Entre1y5"; 5:hi = "Mayor5"'
, as.factor=TRUE)
})

# Tiempo duplicación FA
CaProstata <- within(CaProstata, {
  tDuplicaFA <- Recode(tDupFA,
    '(-1000):0 = "Menor0"; 0:5 = "Entre01y5"; 5:10 = "Entre5y10"; 10:hi = "Mayor
10"', as.factor=TRUE)
})

```

CATEGORIZACIÓN DE LA FOSFATASA ALCALINA

```

CaProstata <- within(CaProstata, {
  catFA2 <- Recode(FA2,
    '0:166 = "NORMAL"; 166:250 = "Entre166y250"; 250:hi = "Mayor250"', as.factor
=TRUE)
})

```

DESCRIPTIVO

summary(CaProstata)

```

##      edad      hormonoterapia      motivo      tiempoDesdeDiagnostico
## Min.   :53.00    CPHS:166      Estadificación:70    Min.    : 0.00
## 1st Qu.:63.00    CPRC: 73      NA                : 2      1st Qu.: 3.25
## Median :68.00    NA : 2        Progresión        :49    Median : 25.00
## Mean   :69.55                    Recidiva          :29    Mean   : 48.17
## 3rd Qu.:75.00                    Seguimiento       :91    3rd Qu.: 76.50
## Max.   :90.00                                Max.    :217.00
##                                         NA's    :3
## terapiaInicial  PSADiag      PSALibreDiag GleasonScore Gleason1
## BAC :68      Min.   : 0.00    NA      : 46    10:11      3 : 55
## PR  :40      1st Qu.: 6.60    13      : 3     6 :18      4 :133
## BAC + RT:30   Median : 19.00    2.9     : 3     7 :81      5 : 40
## RT  :24      Mean   : 65.46    21.2    : 3     8 :56      NA: 13
## PR + BAC:23   3rd Qu.: 55.83    14      : 2     9 :72
## QT  :22      Max.   :3000.00  (Other): 22    NA: 3
## (Other) :34                    NA's    :162
## Gleason2      PSA1      PSALibre1      FA1      PSA2
## 3 :75      NA      : 10    NA      :185    NA      :109    Min.   : 0.020
## 4 :96      69.91  : 6    10.6    : 2    59      : 6     1st Qu.: 1.895
## 5 :57      0       : 2    16.3    : 2    71      : 6     Median : 5.080
## NA:13      0.06   : 2    17      : 2    79      : 6     Mean   : 20.758
##          0.34  : 2    20      : 2    55      : 5     3rd Qu.: 14.410
##          0.41  : 2    22.5    : 2    80      : 5     Max.   :813.450
##          (Other):217 (Other):46 (Other):104 NA's    :2
##          PSALibre2      FA2      tDupPSA
## NA          :191    Min.   : 31.0    Min.   :-122.200
## 11         : 2    1st Qu.: 66.0    1st Qu.: -1.250

```

```

## 0.06 : 1 Median : 78.0 Median : 1.500
## 0.44 : 1 Mean : 136.4 Mean : 7.186
## 0.56999999999999995: 1 3rd Qu.: 103.0 3rd Qu.: 6.600
## 0.71 : 1 Max. :3145.0 Max. : 497.400
## (Other) : 44 NA's :104 NA's :10
## vDupPSA tDupFA vDupFA GAMMA
## Min. :-106.000 Min. :-138.3000 Min. :-51.100 Min. : 0.000
## 1st Qu.: -0.200 1st Qu.: -7.0250 1st Qu.: -2.200 1st Qu.: 0.000
## Median : 0.100 Median : 2.6000 Median : 0.750 Median : 0.000
## Mean : 5.505 Mean : 0.0327 Mean : 7.714 Mean : 7.237
## 3rd Qu.: 1.500 3rd Qu.: 10.2750 3rd Qu.: 7.200 3rd Qu.: 1.000
## Max. : 601.700 Max. : 226.0000 Max. :257.600 Max. :99.000
## NA's :10 NA's :119 NA's :119
## SPECT riesgoGleason riesgoPSAD tiempoD catGAMMA
## Min. : 0.000 AR:128 AR:112 PRECOZ:128 NORMAL :162
## 1st Qu.: 0.000 BR: 29 BR: 88 TARDÍO:110 PATOLÓGICO: 79
## Median : 0.000 NA: 3 RI: 41 NA's : 3
## Mean : 7.618 RI: 81
## 3rd Qu.: 2.000
## Max. :99.000
##
## catMetastasisGAMMA catSPECT CatPSA2 tDuplicaPSA
## Negativa :162 NORMAL :140 entre10y50: 52 Entre01y5:69
## PositivaDe0a3 : 52 PATOLÓGICO:101 entre1y10 :123 Entre5y10:27
## PositivaMayor3: 27 Mayor50 : 21 Mayor10 :42
## Mayor1 : 43 Menor0 :93
## NA's : 2 NA's :10
##
##
## categoriaVelocidadPSA tDuplicaFA catFA2
## Entre0y1: 67 Entre01y5: 23 Entre166y250: 5
## Entre1y5: 38 Entre5y10: 13 Mayor250 : 9
## Mayor5 : 24 Mayor10 : 32 NORMAL :123
## Menor0 :102 Menor0 : 54 NA's :104
## NA's : 10 NA's :119
##
##

```

Tablas de frecuencia

```
# Terapia inicial
```

```

local({
  .Table <- with(CaProstata, table(terapiaInicial))
  cat("\ncounts:\n")
  print(.Table)
  cat("\npercentages:\n")
  print(round(100*.Table/sum(.Table), 2))
})

```

```

##
## counts:
## terapiaInicial
##          BAC          BAC + QT          BAC + RT          NA          PR
##          68           10           30           3           40
##          PR + BAC PR + BAC + RT          PR + RT          QT          RT
##          23           1           1           22           24
##          VA
##          19
##

```



```

## percentages:
## terapiaInicial
##          BAC          BAC + QT          BAC + RT          NA          PR
##          28.22          4.15          12.45          1.24          16.60
##          PR + BAC PR + BAC + RT          PR + RT          QT          RT
##          9.54          0.41          0.41          9.13          9.96
##          VA
##          7.88

# Riesgo Gleason
local({
  .Table <- with(CaProstata, table(riesgoGleason))
  cat("\ncounts:\n")
  print(.Table)
  cat("\npercentages:\n")
  print(round(100*.Table/sum(.Table), 2))
})

##
## counts:
## riesgoGleason
## AR BR NA RI
## 128 29 3 81
##
## percentages:
## riesgoGleason
## AR BR NA RI
## 53.11 12.03 1.24 33.61

# GleasonScore7
local({
  .Table <- with(Gleason7, table(Gleason1))
  cat("\ncounts:\n")
  print(.Table)
  cat("\npercentages:\n")
  print(round(100*.Table/sum(.Table), 2))
})

##
## counts:
## Gleason1
## 3 4 5 NA
## 26 55 0 0
##
## percentages:
## Gleason1
## 3 4 5 NA
## 32.1 67.9 0.0 0.0

# Motivos de consulta
local({
  .Table <- with(CaProstata, table(motivo))
  cat("\ncounts:\n")
  print(.Table)
  cat("\npercentages:\n")
  print(round(100*.Table/sum(.Table), 2))
})

```

```

##
## counts:
## motivo
## Estadificación      NA      Progresión      Recidiva      Seguimiento
##           70           2           49           29           91
##
## percentages:
## motivo
## Estadificación      NA      Progresión      Recidiva      Seguimiento
##           29.05           0.83           20.33           12.03           37.76

# Situación del paciente
local({
  .Table <- with(subset(CaProstata,(CaProstata$hormonoterapia=="CPHS")), ta
ble(motivo))
  cat("\ncounts:\n")
  print(.Table)
  cat("\npercentages:\n")
  print(round(100*.Table/sum(.Table), 2))
})

##
## counts:
## motivo
## Estadificación      NA      Progresión      Recidiva      Seguimiento
##           68           0           19           22           57
##
## percentages:
## motivo
## Estadificación      NA      Progresión      Recidiva      Seguimiento
##           40.96           0.00           11.45           13.25           34.34

local({
  .Table <- with(subset(CaProstata,(CaProstata$hormonoterapia=="CPRC")), ta
ble(motivo))
  cat("\ncounts:\n")
  print(.Table)
  cat("\npercentages:\n")
  print(round(100*.Table/sum(.Table), 2))
})

##
## counts:
## motivo
## Estadificación      NA      Progresión      Recidiva      Seguimiento
##           2           0           30           7           34
##
## percentages:
## motivo
## Estadificación      NA      Progresión      Recidiva      Seguimiento
##           2.74           0.00           41.10           9.59           46.58

# Tiempo de duplicación del PSA
local({
  .Table <- with(CaProstata, table(tDuplicaPSA))
  cat("\ncounts:\n")
  print(.Table)
  cat("\npercentages:\n")

```

```

    print(round(100*.Table/sum(.Table), 2))
  })

##
## counts:
## tDuplicaPSA
## Entre01y5 Entre5y10 Mayor10 Menor0
##      69      27      42      93
##
## percentages:
## tDuplicaPSA
## Entre01y5 Entre5y10 Mayor10 Menor0
##      29.87      11.69      18.18      40.26

# Velocidad de duplicación del PSA
local({
  .Table <- with(CaProstata, table(categoriaVelocidadPSA))
  cat("\ncounts:\n")
  print(.Table)
  cat("\npercentages:\n")
  print(round(100*.Table/sum(.Table), 2))
})

##
## counts:
## categoriaVelocidadPSA
## Entre0y1 Entre1y5 Mayor5 Menor0
##      67      38      24      102
##
## percentages:
## categoriaVelocidadPSA
## Entre0y1 Entre1y5 Mayor5 Menor0
##      29.00      16.45      10.39      44.16

# Tiempo de duplicación de La fosfatasa alcalina
local({
  .Table <- with(CaProstata, table(tDuplicaFA))
  cat("\ncounts:\n")
  print(.Table)
  cat("\npercentages:\n")
  print(round(100*.Table/sum(.Table), 2))
})

##
## counts:
## tDuplicaFA
## Entre01y5 Entre5y10 Mayor10 Menor0
##      23      13      32      54
##
## percentages:
## tDuplicaFA
## Entre01y5 Entre5y10 Mayor10 Menor0
##      18.85      10.66      26.23      44.26

sd(CaProstata$edad,TRUE)

## [1] 7.748011

sd(CaProstata$tiempoDesdeDiagnostico,TRUE)

```

```
## [1] 55.22731  
sd(CaProstata$PSA2,TRUE)  
## [1] 65.88909  
sd(CaProstata$FA2,TRUE)  
## [1] 318.3129  
sd(CaProstata$PSADiag,TRUE)  
## [1] 216.0159
```

Estudio del PSA al Diagnóstico

```
# Media del PSA en pacientes con GleasonScore 10  
mean(subset(CaProstata$PSADiag,(CaProstata$GleasonScore=="10")))  
## [1] 81.47636  
# Media del PSA en pacientes con GleasonScore 9  
mean(subset(CaProstata$PSADiag,(CaProstata$GleasonScore=="9")))  
## [1] 61.70764  
# Media del PSA en pacientes con GleasonScore 8  
mean(subset(CaProstata$PSADiag,(CaProstata$GleasonScore=="8")))  
## [1] 46.00714  
# Media del PSA en pacientes con GleasonScore 7  
mean(subset(CaProstata$PSADiag,(CaProstata$GleasonScore=="7")))  
## [1] 56.65765  
# Media del PSA en pacientes con GleasonScore 7 - GRUPO 3 + 4  
mean(subset(Gleason7$PSADiag,(Gleason7$Gleason1=="3")))  
## [1] 79.65577  
# Media del PSA en pacientes con GleasonScore 7 - GRUPO 4 + 3  
mean(subset(Gleason7$PSADiag,(Gleason7$Gleason1=="4")))  
## [1] 45.78582  
# Media del PSA en pacientes con categoría de Alto Riesgo por Gleason  
mean(subset(CaProstata$PSADiag,(CaProstata$riesgoGleason=="AR")))  
## [1] 54.83867  
# Media del PSA en pacientes con categoría de Riesgo Intermedio por Gleason  
mean(subset(CaProstata$PSADiag,(CaProstata$riesgoGleason=="RI")))  
## [1] 56.65765  
# Media del PSA en pacientes con categoría de BAJO Riesgo por Gleason  
mean(subset(CaProstata$PSADiag,(CaProstata$riesgoGleason=="BR")))  
## [1] 37.53897
```

Estudio del tiempo al diagnóstico

```
# Media del tiempo al diagnóstico en pacientes con categoría de Alto Riesgo p
or Gleason
mean(subset(CaProstata$tiempoDesdeDiagnostico,(CaProstata$riesgoGleason=="AR"
)))
## [1] 42.73438

# Media del tiempo al diagnóstico en pacientes con categoría de Riesgo Inter
medio por Gleason
mean(subset(CaProstata$tiempoDesdeDiagnostico,(CaProstata$riesgoGleason=="RI"
)),na.rm=TRUE)
## [1] 56.60759

# Media del tiempo al diagnóstico en pacientes con categoría de BAJO Riesgo p
or Gleason
mean(subset(CaProstata$tiempoDesdeDiagnostico,(CaProstata$riesgoGleason=="BR"
)),na.rm=TRUE)
## [1] 38.53571
```

Estudio del PSA2

```
# PSA2 por motivos de consulta
mean(subset(CaProstata$PSA2,(CaProstata$motivo=="Estadificación")),na.rm=TRUE
)
## [1] 24.371

mean(subset(CaProstata$PSA2,(CaProstata$motivo=="Progresión")),na.rm=TRUE)
## [1] 26.42354

mean(subset(CaProstata$PSA2,(CaProstata$motivo=="Recidiva")),na.rm=TRUE)
## [1] 12.94483

mean(subset(CaProstata$PSA2,(CaProstata$motivo=="Seguimiento")),na.rm=TRUE)
## [1] 17.31011

# PSA2 por situación del paciente
mean(subset(CaProstata$PSA2,(CaProstata$hormonoterapia=="CPHS")),na.rm=TRUE)
## [1] 21.6143

mean(subset(CaProstata$PSA2,(CaProstata$hormonoterapia=="CPRC")),na.rm=TRUE)
## [1] 18.62847

# PSA2 por situación y motivo
# CPHS
mean(subset(CaProstata$PSA2,(CaProstata$hormonoterapia=="CPHS" & CaProstata$m
otivo=="Estadificación")), na.rm=TRUE)
## [1] 24.86

mean(subset(CaProstata$PSA2,(CaProstata$hormonoterapia=="CPHS" & CaProstata$m
otivo=="Progresión")), na.rm=TRUE)
```

```
## [1] 32.88

mean(subset(CaProstata$PSA2,(CaProstata$hormonoterapia=="CPS" & CaProstata$m
otivo=="Recidiva")), na.rm=TRUE)

## [1] 11.32182

mean(subset(CaProstata$PSA2,(CaProstata$hormonoterapia=="CPS" & CaProstata$m
otivo=="Seguimiento")), na.rm=TRUE)

## [1] 17.89429

# CPRC
mean(subset(CaProstata$PSA2,(CaProstata$hormonoterapia=="CPRC" & CaProstata$m
otivo=="Estadificación")), na.rm=TRUE)

## [1] 7.745

mean(subset(CaProstata$PSA2,(CaProstata$hormonoterapia=="CPRC" & CaProstata$m
otivo=="Progresión")), na.rm=TRUE)

## [1] 22.19345

mean(subset(CaProstata$PSA2,(CaProstata$hormonoterapia=="CPRC" & CaProstata$m
otivo=="Recidiva")), na.rm=TRUE)

## [1] 18.04571

mean(subset(CaProstata$PSA2,(CaProstata$hormonoterapia=="CPRC" & CaProstata$m
otivo=="Seguimiento")), na.rm=TRUE)

## [1] 16.34794
```

Estudio Fosfatasa Alcalina 2

```
# FA2 por motivos de consulta
mean(subset(CaProstata$FA2,(CaProstata$motivo=="Estadificación")),na.rm=TRUE)

## [1] 243.5833

mean(subset(CaProstata$FA2,(CaProstata$motivo=="Progresión")),na.rm=TRUE)

## [1] 82.04

mean(subset(CaProstata$FA2,(CaProstata$motivo=="Recidiva")),na.rm=TRUE)

## [1] 148.2857

mean(subset(CaProstata$FA2,(CaProstata$motivo=="Seguimiento")),na.rm=TRUE)

## [1] 86.52727

# PSA2 por situación del paciente
mean(subset(CaProstata$FA2,(CaProstata$hormonoterapia=="CPS")),na.rm=TRUE)

## [1] 126.2917

mean(subset(CaProstata$FA2,(CaProstata$hormonoterapia=="CPRC")),na.rm=TRUE)

## [1] 160.2195
```

```
# FA2 por situación y motivo
# CPHS
mean(subset(CaProstata$FA2, (CaProstata$hormonoterapia=="CPHS" & CaProstata$motivo=="Estadificación")), na.rm=TRUE)

## [1] 193.0286

mean(subset(CaProstata$FA2, (CaProstata$hormonoterapia=="CPHS" & CaProstata$motivo=="Progresión")), na.rm=TRUE)

## [1] 84.41667

mean(subset(CaProstata$FA2, (CaProstata$hormonoterapia=="CPHS" & CaProstata$motivo=="Recidiva")), na.rm=TRUE)

## [1] 83.33333

mean(subset(CaProstata$FA2, (CaProstata$hormonoterapia=="CPHS" & CaProstata$motivo=="Seguimiento")), na.rm=TRUE)

## [1] 91.32353

# CPRC
mean(subset(CaProstata$FA2, (CaProstata$hormonoterapia=="CPRC" & CaProstata$motivo=="Estadificación")), na.rm=TRUE)

## [1] 2013

mean(subset(CaProstata$FA2, (CaProstata$hormonoterapia=="CPRC" & CaProstata$motivo=="Progresión")), na.rm=TRUE)

## [1] 79.84615

mean(subset(CaProstata$FA2, (CaProstata$hormonoterapia=="CPRC" & CaProstata$motivo=="Recidiva")), na.rm=TRUE)

## [1] 310.6667

mean(subset(CaProstata$FA2, (CaProstata$hormonoterapia=="CPRC" & CaProstata$motivo=="Seguimiento")), na.rm=TRUE)

## [1] 78.7619
```

Estudio LESIONES

```
# Lesiones halladas en Gammagrafía en función de La situación del paciente
local({
  .Table <- xtabs(~catGAMMA+hormonoterapia, data=CaProstata)
  cat("\nFrequency table:\n")
  print(.Table)
  cat("\nRow percentages:\n")
  print(rowPercents(.Table))
  .Test <- chisq.test(.Table, correct=FALSE)
  print(.Test)
})

##
## Frequency table:
##           hormonoterapia
## catGAMMA    CPHS  CPRC  NA
##   NORMAL     109    51   2
```

```

## PATOLÓGICO 57 22 0
##
## Row percentages:
##          hormonoterapia
## catGAMMA  CPHS CPRC  NA Total Count
## NORMAL    67.3 31.5 1.2  100  162
## PATOLÓGICO 72.2 27.8 0.0  100  79
##
## Pearson's Chi-squared test
##
## data: .Table
## X-squared = 1.3894, df = 2, p-value = 0.4992

# Lesiones halladas en Gammagrafía en función del motivo de consulta en pacie
ntes con CPHS
local({
  .Table <- xtabs(~catGAMMA+motivo, data=subset(CaProstata,CaProstata$hormono
terapia=="CPHS"))
  cat("\nFrequency table:\n")
  print(.Table)
  cat("\nRow percentages:\n")
  print(rowPercents(.Table))
  .Test <- chisq.test(.Table, correct=FALSE)
  print(.Test)
})

##
## Frequency table:
##          motivo
## catGAMMA  Estadificación NA Progresión Recidiva Seguimiento
## NORMAL                47 0          11          16          35
## PATOLÓGICO             21 0           8           6          22
##
## Row percentages:
##          motivo
## catGAMMA  Estadificación NA Progresión Recidiva Seguimiento Total Count
## NORMAL                43.1 0          10.1          14.7          32.1 100.0  109
## PATOLÓGICO             36.8 0          14.0          10.5          38.6  99.9   57
##
## Pearson's Chi-squared test
##
## data: .Table
## X-squared = NaN, df = 4, p-value = NA

# Lesiones halladas en Gammagrafía en función del motivo de consulta en pacie
ntes con CPRC
local({
  .Table <- xtabs(~catGAMMA+motivo, data=subset(CaProstata,CaProstata$hormono
terapia=="CPRC"))
  cat("\nFrequency table:\n")
  print(.Table)
  cat("\nRow percentages:\n")
  print(rowPercents(.Table))
  .Test <- chisq.test(.Table, correct=FALSE)
  print(.Test)
})

```



```

##
## Frequency table:
##      motivo
## catGAMMA  Estadificación NA Progresión Recidiva Seguimiento
##  NORMAL          0  0          23          2          26
##  PATOLÓGICO       2  0           7          5           8
##
## Row percentages:
##      motivo
## catGAMMA  Estadificación NA Progresión Recidiva Seguimiento Total Count
##  NORMAL          0.0  0          45.1          3.9          51.0  100    51
##  PATOLÓGICO       9.1  0          31.8          22.7          36.4  100    22
##
## Pearson's Chi-squared test
##
## data:  .Table
## X-squared = NaN, df = 4, p-value = NA

# Lesiones halladas en SPECT/CT en función de La situación del paciente
local({
  .Table <- xtabs(~catSPECT+hormonoterapia, data=CaProstata)
  cat("\nFrequency table:\n")
  print(.Table)
  cat("\nRow percentages:\n")
  print(rowPercents(.Table))
  .Test <- chisq.test(.Table, correct=FALSE)
  print(.Test)
})

##
## Frequency table:
##      hormonoterapia
## catSPECT  CPHS CPRC NA
##  NORMAL    93  45  2
##  PATOLÓGICO 73  28  0
##
## Row percentages:
##      hormonoterapia
## catSPECT  CPHS CPRC NA Total Count
##  NORMAL    66.4 32.1 1.4 99.9  140
##  PATOLÓGICO 72.3 27.7 0.0 100.0  101
##
## Pearson's Chi-squared test
##
## data:  .Table
## X-squared = 2.1127, df = 2, p-value = 0.3477

# Lesiones halladas en SPECT/CT en función del motivo de consulta en paciente
s con CPHS
local({
  .Table <- xtabs(~catSPECT+motivo, data=subset(CaProstata,CaProstata$hormono
terapia=="CPHS"))
  cat("\nFrequency table:\n")
  print(.Table)
  cat("\nRow percentages:\n")
  print(rowPercents(.Table))
  .Test <- chisq.test(.Table, correct=FALSE)
  print(.Test)
})

```

```

}))

##
## Frequency table:
##      motivo
## catSPECT  Estadificación NA Progresión Recidiva Seguimiento
##  NORMAL          39  0          7          14          33
##  PATOLÓGICO       29  0          12         8          24
##
## Row percentages:
##      motivo
## catSPECT  Estadificación NA Progresión Recidiva Seguimiento Total Count
##  NORMAL          41.9  0          7.5          15.1          35.5  100  93
##  PATOLÓGICO       39.7  0          16.4          11.0          32.9  100  73
##
## Pearson's Chi-squared test
##
## data:  .Table
## X-squared = NaN, df = 4, p-value = NA

# Lesiones halladas en SPECT/CT en función del motivo de consulta en paciente
# s con CPRC
local({
  .Table <- xtabs(~catSPECT+motivo, data=subset(CaProstata,CaProstata$hormono
terapia=="CPRC"))
  cat("\nFrequency table:\n")
  print(.Table)
  cat("\nRow percentages:\n")
  print(rowPercents(.Table))
  .Test <- chisq.test(.Table, correct=FALSE)
  print(.Test)
})

##
## Frequency table:
##      motivo
## catSPECT  Estadificación NA Progresión Recidiva Seguimiento
##  NORMAL          0  0          21          2          22
##  PATOLÓGICO       2  0          9          5          12
##
## Row percentages:
##      motivo
## catSPECT  Estadificación NA Progresión Recidiva Seguimiento Total Count
##  NORMAL          0.0  0          46.7          4.4          48.9  100  45
##  PATOLÓGICO       7.1  0          32.1          17.9          42.9  100  28
##
## Pearson's Chi-squared test
##
## data:  .Table
## X-squared = NaN, df = 4, p-value = NA

# Trabajamos ahora con el número de Lesiones total
CaProstata$numLesiones <- with(CaProstata, GAMMA + SPECT)

CaProstata <- within(CaProstata, {
  catNumLesiones <- Recode(numLesiones,
'0 = "NORMAL"; 0:3="MenosDe3"; 3:20="MasDe3"; 20:hi = "SUPERSCAN"', as.fact

```

```

or=TRUE)
})
summary(CaProstata$catNumLesiones)

##      MasDe3  MenosDe3      NORMAL SUPERSCAN
##          45         39         140         17

# En función de si la situación del pacientes es CPHS o CPRC
local({
  .Table <- xtabs(~catNumLesiones+motivo, data=subset(CaProstata,CaProstata$h
ormonoterapia=="CPHS"))
  cat("\nFrequency table:\n")
  print(.Table)
  cat("\nRow percentages:\n")
  print(rowPercents(.Table))
  .Test <- chisq.test(.Table, correct=FALSE)
  print(.Test)

})

##
## Frequency table:
##           motivo
## catNumLesiones Estadificación NA Progresión Recidiva Seguimiento
##      MasDe3           14  0           5           4           13
##      MenosDe3          10  0           6           3           10
##      NORMAL           39  0           7          14           33
##      SUPERSCAN           5  0           1           1           1
##
## Row percentages:
##           motivo
## catNumLesiones Estadificación NA Progresión Recidiva Seguimiento Total
##      MasDe3           38.9  0           13.9          11.1           36.1   100
##      MenosDe3          34.5  0           20.7          10.3           34.5   100
##      NORMAL           41.9  0            7.5          15.1           35.5   100
##      SUPERSCAN          62.5  0           12.5          12.5           12.5   100
##           motivo
## catNumLesiones Count
##      MasDe3          36
##      MenosDe3          29
##      NORMAL          93
##      SUPERSCAN          8
##
## Pearson's Chi-squared test
##
## data:  .Table
## X-squared = NaN, df = 12, p-value = NA

local({
  .Table <- xtabs(~catNumLesiones+motivo, data=subset(CaProstata,CaProstata$h
ormonoterapia=="CPRC"))
  cat("\nFrequency table:\n")
  print(.Table)
  cat("\nRow percentages:\n")
  print(rowPercents(.Table))
  .Test <- chisq.test(.Table, correct=FALSE)
  print(.Test)

})

```

```

##
## Frequency table:
##           motivo
## catNumLesiones Estadificación NA Progresión Recidiva Seguimiento
## MasDe3          1 0           3           0           5
## MenosDe3        0 0           4           0           6
## NORMAL          0 0          21           2          22
## SUPERSCAN       1 0           2           5           1
##
## Row percentages:
##           motivo
## catNumLesiones Estadificación NA Progresión Recidiva Seguimiento Total
## MasDe3          11.1 0          33.3          0.0          55.6  100
## MenosDe3         0.0 0          40.0          0.0          60.0  100
## NORMAL           0.0 0          46.7          4.4          48.9  100
## SUPERSCAN       11.1 0          22.2          55.6          11.1  100
##           motivo
## catNumLesiones Count
## MasDe3           9
## MenosDe3         10
## NORMAL           45
## SUPERSCAN        9
##
## Pearson's Chi-squared test
##
## data:  .Table
## X-squared = NaN, df = 12, p-value = NA

# En función del tiempo precoz o tardío del diagnóstico
local({
  .Table <- xtabs(~catNumLesiones+tiempoD, data=CaProstata)
  cat("\nFrequency table:\n")
  print(.Table)
  cat("\nRow percentages:\n")
  print(rowPercents(.Table))
  .Test <- chisq.test(.Table, correct=FALSE)
  print(.Test)
})

##
## Frequency table:
##           tiempoD
## catNumLesiones PRECOZ TARDÍO
## MasDe3          25     20
## MenosDe3         20     19
## NORMAL          73     64
## SUPERSCAN       10     7
##
## Row percentages:
##           tiempoD
## catNumLesiones PRECOZ TARDÍO Total Count
## MasDe3          55.6  44.4  100     45
## MenosDe3         51.3  48.7  100     39
## NORMAL           53.3  46.7  100    137
## SUPERSCAN        58.8  41.2  100     17
##
## Pearson's Chi-squared test

```

```
##
## data: .Table
## X-squared = 0.34246, df = 3, p-value = 0.9519

# En función del tiempo de duplicación del PSA
local({
  .Table <- xtabs(~catNumLesiones+tDuplicaPSA, data=CaProstata)
  cat("\nFrequency table lesiones x tiempo duplicación PSA:\n")
  print(.Table)
  cat("\nRow percentages:\n")
  print(rowPercents(.Table))
  .Test <- chisq.test(.Table, correct=FALSE)
  print(.Test)
})

##
## Frequency table lesiones x tiempo duplicación PSA:
##           tDuplicaPSA
## catNumLesiones Entre01y5 Entre5y10 Mayor10 Menor0
## MasDe3          21           1         2      20
## MenosDe3         13           5         6      15
## NORMAL           24          21        33      53
## SUPERSCAN        11           0         1       5
##
## Row percentages:
##           tDuplicaPSA
## catNumLesiones Entre01y5 Entre5y10 Mayor10 Menor0 Total Count
## MasDe3          47.7         2.3        4.5   45.5   100    44
## MenosDe3        33.3        12.8       15.4  38.5   100    39
## NORMAL          18.3        16.0       25.2  40.5   100   131
## SUPERSCAN       64.7         0.0         5.9  29.4   100    17
##
## Pearson's Chi-squared test
##
## data: .Table
## X-squared = 35.537, df = 9, p-value = 0.00004789

local({
  .Table <- xtabs(~catNumLesiones+tDuplicaPSA, data=subset(CaProstata, CaProstata$hormonoterapia=="CPHS" ))
  cat("\nFrequency table lesiones x tiempo duplicación PSA en pacientes CPHS:\n")
  print(.Table)
  cat("\nRow percentages:\n")
  print(rowPercents(.Table))
  .Test <- chisq.test(.Table, correct=FALSE)
  print(.Test)
})

##
## Frequency table lesiones x tiempo duplicación PSA en pacientes CPHS:
##           tDuplicaPSA
## catNumLesiones Entre01y5 Entre5y10 Mayor10 Menor0
## MasDe3          17           0         2      16
## MenosDe3         10           5         3      11
## NORMAL           17          11        21      38
## SUPERSCAN         4           0         1       3
```

```

##
## Row percentages:
##           tDuplicaPSA
## catNumLesiones Entre01y5 Entre5y10 Mayor10 Menor0 Total Count
##      MasDe3         48.6          0.0      5.7  45.7 100.0    35
##      MenosDe3        34.5         17.2     10.3  37.9  99.9    29
##      NORMAL          19.5         12.6     24.1  43.7  99.9    87
##      SUPERSCAN       50.0          0.0     12.5  37.5 100.0     8
##
## Pearson's Chi-squared test
##
## data:  .Table
## X-squared = 21.176, df = 9, p-value = 0.01189

local({
  .Table <- xtabs(~catNumLesiones+tDuplicaPSA, data=subset(CaProstata,CaProstata$hormonoterapia=="CPRC" ))
  cat("\nFrequency table lesiones x tiempo duplicación PSA en pacientes CPRC:
\n")
  print(.Table)
  cat("\nRow percentages:\n")
  print(rowPercents(.Table))
  .Test <- chisq.test(.Table, correct=FALSE)
  print(.Test)
})

##
## Frequency table lesiones x tiempo duplicación PSA en pacientes CPRC:
##           tDuplicaPSA
## catNumLesiones Entre01y5 Entre5y10 Mayor10 Menor0
##      MasDe3         4          1          0          4
##      MenosDe3        3          0          3          4
##      NORMAL          7          9         12         14
##      SUPERSCAN       7          0          0          2
##
## Row percentages:
##           tDuplicaPSA
## catNumLesiones Entre01y5 Entre5y10 Mayor10 Menor0 Total Count
##      MasDe3         44.4         11.1          0.0  44.4  99.9     9
##      MenosDe3        30.0          0.0      30.0  40.0 100.0    10
##      NORMAL          16.7         21.4      28.6  33.3 100.0    42
##      SUPERSCAN       77.8          0.0          0.0  22.2 100.0     9
##
## Pearson's Chi-squared test
##
## data:  .Table
## X-squared = 20.2, df = 9, p-value = 0.01672

# En función de La velocidad de duplicación del PSA
local({
  .Table <- xtabs(~catNumLesiones+categoríaVelocidadPSA, data=CaProstata)
  cat("\nFrequency table lesiones x velocidad duplicación PSA:\n")
  print(.Table)
  cat("\nRow percentages:\n")
  print(rowPercents(.Table))
  .Test <- chisq.test(.Table, correct=FALSE)
  print(.Test)
})

```

```

}))

##
## Frequency table lesiones x velocidad duplicación PSA:
##          categoriaVelocidadPSA
## catNumLesiones Entre0y1 Entrely5 Mayor5 Menor0
##      MasDe3           6          11          7          20
##      MenosDe3        14           4           5           16
##      NORMAL          45          20           4           62
##      SUPERSCAN        2           3           8           4
##
## Row percentages:
##          categoriaVelocidadPSA
## catNumLesiones Entre0y1 Entrely5 Mayor5 Menor0 Total Count
##      MasDe3          13.6          25.0          15.9          45.5 100.0    44
##      MenosDe3         35.9          10.3          12.8          41.0 100.0    39
##      NORMAL           34.4          15.3           3.1          47.3 100.1   131
##      SUPERSCAN        11.8          17.6          47.1          23.5 100.0    17
##
## Pearson's Chi-squared test
##
## data:  .Table
## X-squared = 42.585, df = 9, p-value = 0.000002568

local({
  .Table <- xtabs(~catNumLesiones+categoriaVelocidadPSA, data=subset(CaProsta
ta,CaProstata$hormonoterapia=="CPHS" ))
  cat("\nFrequency table lesiones x velocidad duplicación PSA en pacientes CP
HS:\n")
  print(.Table)
  cat("\nRow percentages:\n")
  print(rowPercents(.Table))
  .Test <- chisq.test(.Table, correct=FALSE)
  print(.Test)
})

##
## Frequency table lesiones x velocidad duplicación PSA en pacientes CPHS:
##          categoriaVelocidadPSA
## catNumLesiones Entre0y1 Entrely5 Mayor5 Menor0
##      MasDe3           4          10           5           16
##      MenosDe3         12           3           2           12
##      NORMAL          27          14           2           44
##      SUPERSCAN        1           0           5           2
##
## Row percentages:
##          categoriaVelocidadPSA
## catNumLesiones Entre0y1 Entrely5 Mayor5 Menor0 Total Count
##      MasDe3          11.4          28.6          14.3          45.7   100    35
##      MenosDe3         41.4          10.3           6.9          41.4   100    29
##      NORMAL           31.0          16.1           2.3          50.6   100    87
##      SUPERSCAN        12.5           0.0          62.5          25.0   100     8
##
## Pearson's Chi-squared test
##
## data:  .Table
## X-squared = 44.212, df = 9, p-value = 0.00000129

```

```

local({
  .Table <- xtabs(~catNumLesiones+categoriaVelocidadPSA, data=subset(CaProstata, CaProstata$hormonoterapia=="CPRC" ))
  cat("\nFrequency table lesiones x velocidad duplicación PSA en pacientes CPRC:\n")
  print(.Table)
  cat("\nRow percentages:\n")
  print(rowPercents(.Table))
  .Test <- chisq.test(.Table, correct=FALSE)
  print(.Test)

})

##
## Frequency table lesiones x velocidad duplicación PSA en pacientes CPRC:
##          categoriaVelocidadPSA
## catNumLesiones Entre0y1 Entre1y5 Mayor5 Menor0
##      MasDe3          2          1          2          4
##      MenosDe3         2          1          3          4
##      NORMAL           18          5          2          17
##      SUPERSCAN        1          3          3          2
##
## Row percentages:
##          categoriaVelocidadPSA
## catNumLesiones Entre0y1 Entre1y5 Mayor5 Menor0 Total Count
##      MasDe3         22.2         11.1         22.2         44.4         99.9          9
##      MenosDe3        20.0         10.0         30.0         40.0        100.0         10
##      NORMAL          42.9         11.9          4.8         40.5        100.1         42
##      SUPERSCAN        11.1         33.3         33.3         22.2         99.9          9
##
## Pearson's Chi-squared test
##
## data:  .Table
## X-squared = 13.858, df = 9, p-value = 0.1275

# Número de lesiones en función del PSA2
# En función deL PSA2
local({
  .Table <- xtabs(~catNumLesiones+CatPSA2, data=CaProstata)
  cat("\nFrequency table lesiones x PSA2:\n")
  print(.Table)
  cat("\nRow percentages:\n")
  print(rowPercents(.Table))
  .Test <- chisq.test(.Table, correct=FALSE)
  print(.Test)

})

##
## Frequency table lesiones x PSA2:
##          CatPSA2
## catNumLesiones entre10y50 entre1y10 Mayor50 Menor1
##      MasDe3          10          20          6          9
##      MenosDe3         9          18          4          8
##      NORMAL           27          83          6         22
##      SUPERSCAN         6          2          5          4
##
## Row percentages:

```



```

##          CatPSA2
## catNumLesiones entre10y50 entre1y10 Mayor50 Menor1 Total Count
##      MasDe3          22.2      44.4      13.3      20.0  99.9      45
##      MenosDe3         23.1      46.2      10.3      20.5 100.1      39
##      NORMAL           19.6      60.1       4.3      15.9  99.9     138
##      SUPERSCAN        35.3      11.8      29.4      23.5 100.0      17
##
## Pearson's Chi-squared test
##
## data:  .Table
## X-squared = 22.974, df = 9, p-value = 0.006256

local({
  .Table <- xtabs(~catNumLesiones+CatPSA2, data=subset(CaProstata,CaProstata$
hormonoterapia=="CPHS" ))
  cat("\nFrequency table lesiones x PSA2 en pacientes CPHS:\n")
  print(.Table)
  cat("\nRow percentages:\n")
  print(rowPercents(.Table))
  .Test <- chisq.test(.Table, correct=FALSE)
  print(.Test)

})

##
## Frequency table lesiones x PSA2 en pacientes CPHS:
##          CatPSA2
## catNumLesiones entre10y50 entre1y10 Mayor50 Menor1
##      MasDe3           8          17         4         7
##      MenosDe3          5          17         2         5
##      NORMAL           17          55         3         17
##      SUPERSCAN         1           1         4         2
##
## Row percentages:
##          CatPSA2
## catNumLesiones entre10y50 entre1y10 Mayor50 Menor1 Total Count
##      MasDe3          22.2      47.2      11.1      19.4  99.9      36
##      MenosDe3         17.2      58.6       6.9      17.2  99.9      29
##      NORMAL           18.5      59.8       3.3      18.5 100.1     92
##      SUPERSCAN        12.5      12.5      50.0      25.0 100.0       8
##
## Pearson's Chi-squared test
##
## data:  .Table
## X-squared = 25.166, df = 9, p-value = 0.002793

local({
  .Table <- xtabs(~catNumLesiones+CatPSA2, data=subset(CaProstata,CaProstata$
hormonoterapia=="CPRC" ))
  cat("\nFrequency table lesiones x PSA2 en pacientes CPRC:\n")
  print(.Table)
  cat("\nRow percentages:\n")
  print(rowPercents(.Table))
  .Test <- chisq.test(.Table, correct=FALSE)
  print(.Test)

})

```

```

##
## Frequency table lesiones x PSA2 en pacientes CPRC:
##           CatPSA2
## catNumLesiones  entre10y50  entre1y10  Mayor50  Menor1
##   MasDe3           2           3           2           2
##   MenosDe3          4           1           2           3
##   NORMAL            8          28           3           5
##   SUPERSCAN         5           1           1           2
##
## Row percentages:
##           CatPSA2
## catNumLesiones  entre10y50  entre1y10  Mayor50  Menor1  Total  Count
##   MasDe3          22.2        33.3        22.2    22.2   99.9    9
##   MenosDe3        40.0        10.0        20.0    30.0  100.0   10
##   NORMAL           18.2        63.6         6.8    11.4  100.0   44
##   SUPERSCAN        55.6        11.1        11.1    22.2  100.0    9
##
## Pearson's Chi-squared test
##
## data:  .Table
## X-squared = 17.887, df = 9, p-value = 0.0365

# Número de Lesiones en función del FA2
# En función del FA2
local({
  .Table <- xtabs(~catNumLesiones+catFA2, data=CaProstata)
  cat("\nFrequency table lesiones x FA2:\n")
  print(.Table)
  cat("\nRow percentages:\n")
  print(rowPercents(.Table))
  .Test <- chisq.test(.Table, correct=FALSE)
  print(.Test)
})

##
## Frequency table lesiones x FA2:
##           catFA2
## catNumLesiones  Entre166y250  Mayor250  NORMAL
##   MasDe3           0           1          35
##   MenosDe3          0           0          26
##   NORMAL            1           0          59
##   SUPERSCAN         4           8           3
##
## Row percentages:
##           catFA2
## catNumLesiones  Entre166y250  Mayor250  NORMAL  Total  Count
##   MasDe3          0.0          2.8    97.2   100    36
##   MenosDe3         0.0          0.0   100.0   100    26
##   NORMAL           1.7          0.0    98.3   100    60
##   SUPERSCAN        26.7         53.3   20.0   100    15
##
## Pearson's Chi-squared test
##
## data:  .Table
## X-squared = 90.203, df = 6, p-value < 2.2e-16

local({
  .Table <- xtabs(~catNumLesiones+catFA2, data=subset(CaProstata,CaProstata$h

```

```

ormonoterapia=="CPHS" ))
  cat("\nFrequency table lesiones x FA2 en pacientes CPHS:\n")
  print(.Table)
  cat("\nRow percentages:\n")
  print(rowPercents(.Table))
  .Test <- chisq.test(.Table, correct=FALSE)
  print(.Test)

})

##
## Frequency table lesiones x FA2 en pacientes CPHS:
##           catFA2
## catNumLesiones Entre166y250 Mayor250 NORMAL
## MasDe3           0           1       32
## MenosDe3         0           0       20
## NORMAL           0           0       36
## SUPERSCAN        2           3        2
##
## Row percentages:
##           catFA2
## catNumLesiones Entre166y250 Mayor250 NORMAL Total Count
## MasDe3           0.0         3.0   97.0 100.0    33
## MenosDe3         0.0         0.0 100.0 100.0    20
## NORMAL           0.0         0.0 100.0 100.0    36
## SUPERSCAN        28.6        42.9  28.6 100.1     7
##
## Pearson's Chi-squared test
##
## data:  .Table
## X-squared = 56.455, df = 6, p-value = 2.355e-10

local({
  .Table <- xtabs(~catNumLesiones+catFA2, data=subset(CaProstata,CaProstata$h
ormonoterapia=="CPRC" ))
  cat("\nFrequency table lesiones x FA2 en pacientes CPRC:\n")
  print(.Table)
  cat("\nRow percentages:\n")
  print(rowPercents(.Table))
  .Test <- chisq.test(.Table, correct=FALSE)
  print(.Test)

})

##
## Frequency table lesiones x FA2 en pacientes CPRC:
##           catFA2
## catNumLesiones Entre166y250 Mayor250 NORMAL
## MasDe3           0           0        3
## MenosDe3         0           0        6
## NORMAL           1           0       23
## SUPERSCAN        2           5        1
##
## Row percentages:
##           catFA2
## catNumLesiones Entre166y250 Mayor250 NORMAL Total Count
## MasDe3           0.0         0.0 100.0  100    3
## MenosDe3         0.0         0.0 100.0  100    6

```

```
##      NORMAL          4.2      0.0  95.8  100  24
##      SUPERSCAN       25.0     62.5  12.5  100   8
##
## Pearson's Chi-squared test
##
## data:  .Table
## X-squared = 30.75, df = 6, p-value = 0.00002829
```

ANÁLISIS MULTIVARIANTE

Condiciones de aplicación de la regresión logística binaria:

1-La variable dependiente ha de ser CUALITATIVA DICOTÓMICA

```
CaProstata <- within(CaProstata, {
  metastasis <- Recode(numLesiones,
    '0 = "NEGATIVA"; 0:hi="POSITIVA"', as.factor=TRUE)
})

mMetastasis <- glm(metastasis ~ hormonoterapia + edad + tiempoDesdeDiagnostic
o + PSADiag + PSA2 ++ tDupPSA + vDupPSA + FA2 + + tDupFA + vDupFA + Gleaso
n1 + GleasonScore, family=binomial(logit), data=CaProstata)
summary(mMetastasis)

##
## Call:
## glm(formula = metastasis ~ hormonoterapia + edad + tiempoDesdeDiagnostic
+
##      PSADiag + PSA2 + ++tDupPSA + vDupPSA + FA2 + ++tDupFA + vDupFA +
##      Gleason1 + GleasonScore, family = binomial(logit), data = CaProstata)
##
## Deviance Residuals:
##      Min       1Q   Median       3Q      Max
## -2.3749  -0.6880   0.1811   0.8196   1.9705
##
## Coefficients:
##              Estimate Std. Error z value Pr(>|z|)
## (Intercept)   -1.880410    3.013376  -0.624  0.53261
## hormonoterapia[T.CPRC] -1.467160    0.725467  -2.022  0.04314 *
## edad          -0.002850    0.031863  -0.089  0.92872
## tiempoDesdeDiagnostic  0.001322    0.005474   0.242  0.80914
## PSADiag       -0.001272    0.001963  -0.648  0.51684
## PSA2          0.028339    0.015902   1.782  0.07473 .
## tDupPSA      -0.057570    0.025416  -2.265  0.02351 *
## vDupPSA       0.040962    0.030760   1.332  0.18298
## FA2           0.022800    0.009593   2.377  0.01747 *
## tDupFA       -0.016777    0.006208  -2.703  0.00688 **
## vDupFA        0.017070    0.022653   0.754  0.45113
## Gleason1[T.4]  -1.009747    0.649298  -1.555  0.11991
## Gleason1[T.5]   0.270871    0.844932   0.321  0.74853
## Gleason1[T.NA]  0.511684    1.388148   0.369  0.71242
## GleasonScore[T.6]  1.838701    1.776035   1.035  0.30054
## GleasonScore[T.7]  1.458171    1.615460   0.903  0.36672
## GleasonScore[T.8]  0.321285    1.613054   0.199  0.84212
## GleasonScore[T.9]  1.586856    1.588168   0.999  0.31771
## GleasonScore[T.NA]  2.670352    4.846160   0.551  0.58162
## ---
```

```
## Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
##
## (Dispersion parameter for binomial family taken to be 1)
##
##    Null deviance: 165.14  on 121  degrees of freedom
## Residual deviance: 110.87  on 103  degrees of freedom
## (119 observations deleted due to missingness)
## AIC: 148.87
##
## Number of Fisher Scoring iterations: 8

exp(coef(mMetastasis)) # Exponentiated coefficients ("odds ratios")

##           (Intercept) hormonoterapia[T.CPRC]          edad
##           0.1525276      0.2305793          0.9971539
## tiempoDesdeDiagnostico      PSADiag          PSA2
##           1.0013231      0.9987287          1.0287446
##           tDupPSA          vDupPSA          FA2
##           0.9440558      1.0418126          1.0230617
##           tDupFA          vDupFA          Gleason1[T.4]
##           0.9833629      1.0172161          0.3643112
##           Gleason1[T.5]      Gleason1[T.NA]      GleasonScore[T.6]
##           1.3111057          1.6680979          6.2883662
##           GleasonScore[T.7]      GleasonScore[T.8]      GleasonScore[T.9]
##           4.2980896          1.3788987          4.8883534
##           GleasonScore[T.NA]
##           14.4450503
```

La variable **metastatis** es cualitativa dicotómica (NEGATIVA/POSITIVA).

2-Ausencia de COLINEALIDAD o haberla tratado.

Comprobamos esto

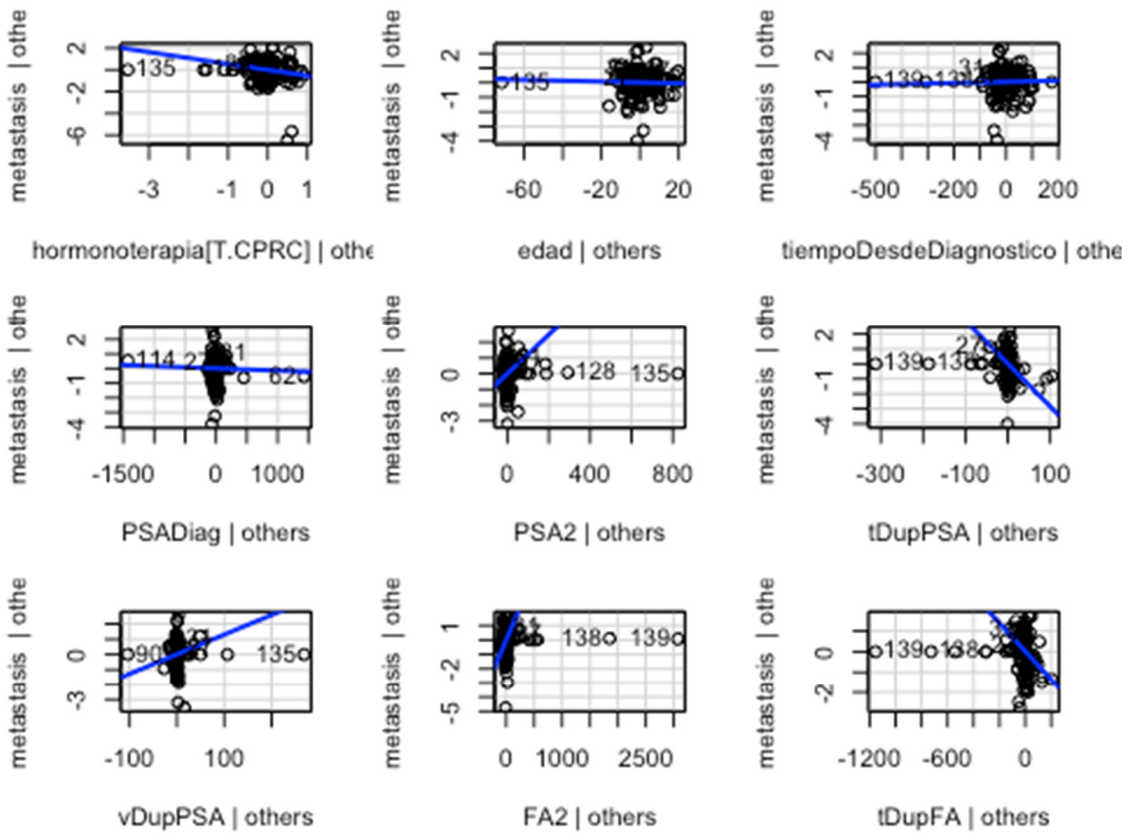
```
vif(mMetastasis)

##           GVIF Df GVIF^(1/(2*Df))
## hormonoterapia      1.782439  1      1.335080
## edad                1.308048  1      1.143699
## tiempoDesdeDiagnostico 1.710975  1      1.308042
## PSADiag             1.841434  1      1.356994
## PSA2                1.235572  1      1.111563
## tDupPSA             1.188294  1      1.090089
## vDupPSA             1.078218  1      1.038373
## FA2                 1.351591  1      1.162580
## tDupFA              1.312721  1      1.145740
## vDupFA              1.318302  1      1.148173
## Gleason1            2.288537  3      1.147959
## GleasonScore        5.583020  5      1.187646
```

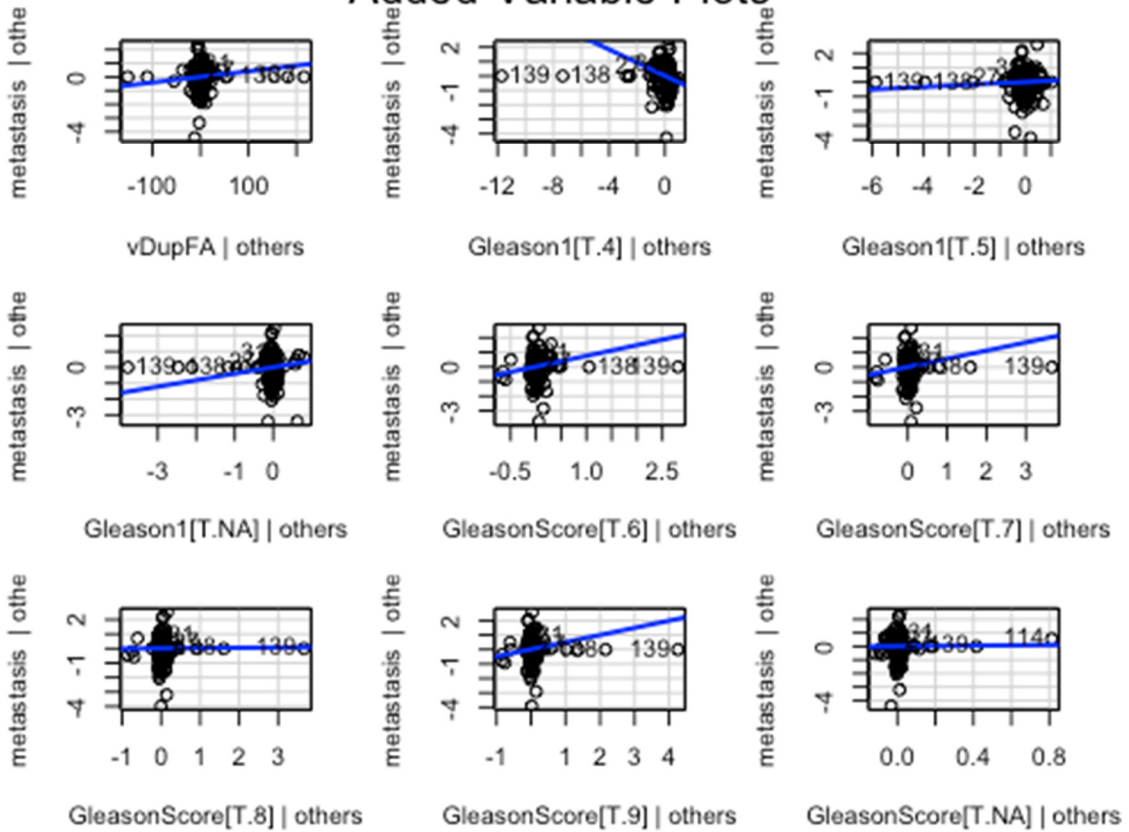
Se debe evaluar el valor de la tercera columna ($GVIF^{1/(2 \cdot Df)}$) ya que existen variables cualitativas con más de dos valores. Todos los valores están cercanos a 1, por lo que se puede afirmar que no existe colinealidad entre las variables del modelo.

3-Existencia de relación lineal entre la variable dependiente (pero transformada: $\text{logit}(p)$) y cada una de las variables independientes cuantitativas.

```
avPlots(mMetastasis, id.method="mahal", id.n=2, ask=FALSE)
```



Added-Variable Plots



En la gráfica se observa relación lineal entre las variables cuantitativas (edad, tiempoDesdeDiagnostico,PSADiag, PSA2, tDupPSA, vDupPSA, FA2,tDupFA, vDupFA).

4-Calibración del modelo (buen ajuste).

El test de Hosmer-Lemeshow compara la diferencia entre lo que predice el modelo y lo que realmente se ha observado. Esto es la calibración del modelo.

- H_0 : No existe diferencia entre lo predicho y lo observado, o lo que es lo mismo, que el modelo se está ajustando bien.
- H_1 : Existe diferencia entre lo predicho y lo observado.

```
library(gplots)
library(ROCR, pos=19)

.outcome <-
  ifelse(CaProstata$metastasis==levels(as.factor(CaProstata$metastasis))[2],
    1, 0 )
.matrix <- cbind (.outcome, fitted(mMetastasis))
.matrix <- .matrix[complete.cases(.matrix),]
.hl <- hoslem.test(.matrix[,1], .matrix[,2], 10)
.hl

##
## Hosmer and Lemeshow goodness of fit (GOF) test
##
## data: .matrix[, 1], .matrix[, 2]
## X-squared = 6.4911, df = 8, p-value = 0.5924

.treshold <- 0.5
.predictedBinary <- cut(fitted(mMetastasis), breaks=c(-Inf, .treshold, Inf),
  labels=c('low', 'high'))
.tableClassif <- table(.outcome, .predictedBinary) # Classification table:
.tableClassif

##           .predictedBinary
## .outcome low high
##           0  34  16
##           1   8  64

.percentageCorrect <- round(sum(diag(.tableClassif)) * 100 /
  sum(.tableClassif), 2) # Overall percentage correct:
.percentageCorrect

## [1] 80.33

remove(.outcome)
remove(.matrix)
remove(.hl)
remove(.tableClassif)
remove(.percentageCorrect)
```

A la vista del valor $P = 0.59 (> 0.05)$ aceptamos la hipótesis nula, es decir, que el modelo tiene buen ajuste.

5-Discriminación del modelo (clasificación de metástasis negativa y positiva).

```
summary(mMetastasis)
```

```

##
## Call:
## glm(formula = metastasis ~ hormonoterapia + edad + tiempoDesdeDiagnostico
+
##     PSADiag + PSA2 + +tDupPSA + vDupPSA + FA2 + +tDupFA + vDupFA +
##     Gleason1 + GleasonScore, family = binomial(logit), data = CaProstata)
##
## Deviance Residuals:
##      Min        1Q    Median        3Q        Max
## -2.3749  -0.6880   0.1811   0.8196   1.9705
##
## Coefficients:
##              Estimate Std. Error z value Pr(>|z|)
## (Intercept)    -1.880410    3.013376  -0.624  0.53261
## hormonoterapia[T.CPRC] -1.467160    0.725467  -2.022  0.04314 *
## edad           -0.002850    0.031863  -0.089  0.92872
## tiempoDesdeDiagnostico  0.001322    0.005474   0.242  0.80914
## PSADiag        -0.001272    0.001963  -0.648  0.51684
## PSA2           0.028339    0.015902   1.782  0.07473 .
## tDupPSA        -0.057570    0.025416  -2.265  0.02351 *
## vDupPSA        0.040962    0.030760   1.332  0.18298
## FA2           0.022800    0.009593   2.377  0.01747 *
## tDupFA        -0.016777    0.006208  -2.703  0.00688 **
## vDupFA        0.017070    0.022653   0.754  0.45113
## Gleason1[T.4]   -1.009747    0.649298  -1.555  0.11991
## Gleason1[T.5]   0.270871    0.844932   0.321  0.74853
## Gleason1[T.NA]  0.511684    1.388148   0.369  0.71242
## GleasonScore[T.6]  1.838701    1.776035   1.035  0.30054
## GleasonScore[T.7]  1.458171    1.615460   0.903  0.36672
## GleasonScore[T.8]  0.321285    1.613054   0.199  0.84212
## GleasonScore[T.9]  1.586856    1.588168   0.999  0.31771
## GleasonScore[T.NA]  2.670352    4.846160   0.551  0.58162
## ---
## Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
##
## (Dispersion parameter for binomial family taken to be 1)
##
## Null deviance: 165.14  on 121  degrees of freedom
## Residual deviance: 110.87  on 103  degrees of freedom
## (119 observations deleted due to missingness)
## AIC: 148.87
##
## Number of Fisher Scoring iterations: 8

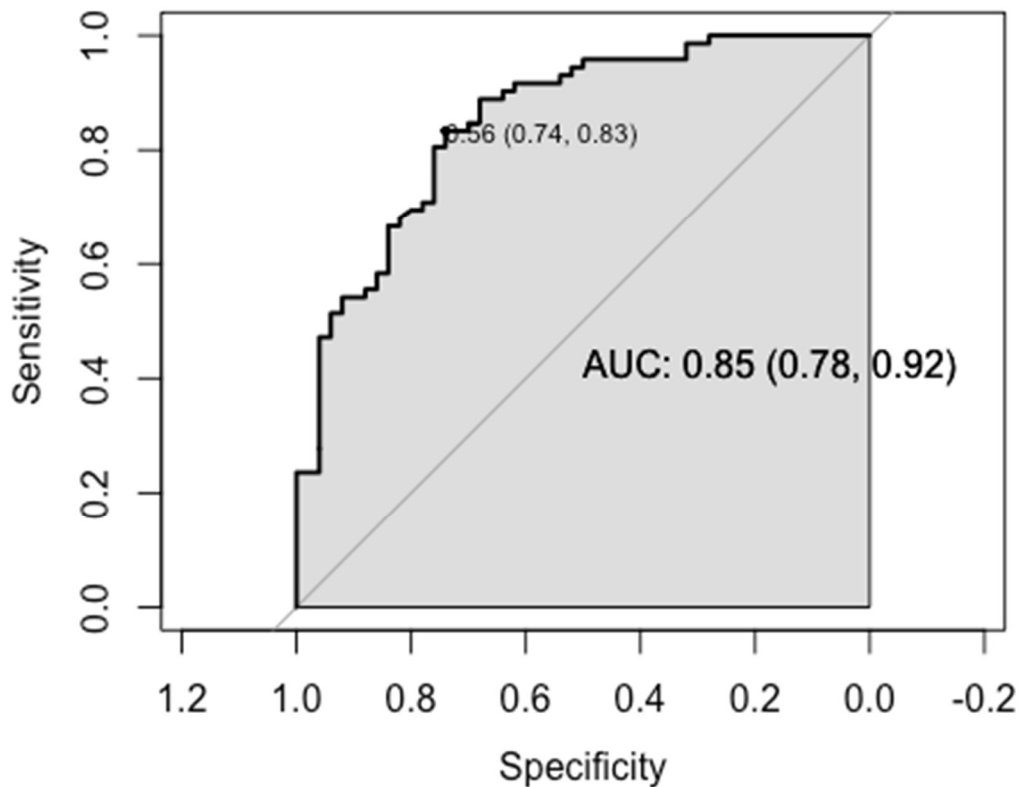
glm.prediction <- predict(mMetastasis, type=c('response'))
.depname <- as.character((attr(mMetastasis$terms, 'variables')[2]))
.outcome <-
  ifelse(CaProstata$metastasis==levels(as.factor(CaProstata$metastasis))[2],
  1, 0 )
roc.obj <- pROC::roc(.outcome ~ glm.prediction, data=CaProstata, na.rm=TRUE,
  percent=FALSE, direction='auto', partial.auc=c(0, 1),
  partial.auc.focus='specificity', partial.auc.correct=FALSE, auc=TRUE,
  plot=FALSE, ci=TRUE, of='auc', conf.level=0.95, ci.method='bootstrap',
  boot.n=2000, boot.stratified=FALSE)

plot(roc.obj, add=FALSE, print.auc=TRUE, auc.polygon=TRUE,
  max.auc.polygon=FALSE, print.auc.x=ifelse(roc.obj$percent, 50, .5),
  print.auc.y=ifelse(roc.obj$percent, 45, .45),

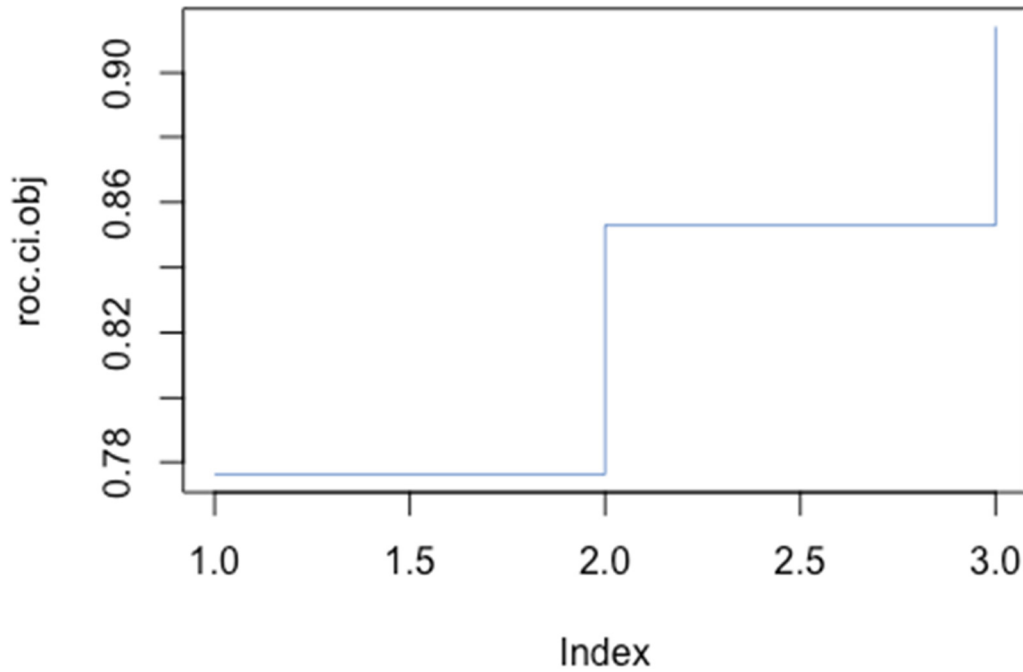
```



```
print.auc.pattern='AUC: %.2f (%.2f, %.2f)', grid=FALSE, identity=TRUE,
col='#000000', lty='solid', print.thres='best', print.thres.adj=c(0,0.5),
print.thres.cex=0.7, print.thres.pattern='%.2f (%.2f, %.2f)')
```



```
roc.obj$levels[1] # The controls are:
## [1] "0"
roc.obj$levels[2] # The cases are:
## [1] "1"
roc.ci.obj <- ci(roc.obj, of='auc', conf.level=0.95, method='bootstrap',
boot.n=2000, boot.stratified=FALSE)
roc.ci.obj
## 95% CI: 0.7763-0.9141 (2000 non-stratified bootstrap replicates)
plot(roc.ci.obj, type='shape', col='#1c61b6AA')
```



```
remove(roc.obj)
remove(glm.prediction)
remove(.depname)
remove(.outcome)
remove(roc.ci.obj)
```

A la vista de los resultados, se puede concluir que el modelo discrimina bien.

DADO QUE CUMPLE TODOS LOS CRITERIOS NECESARIOS, DAMOS EL MODELO POR VÁLIDO