ONCOLOGÍA
roe-solca.ec
ARTÍCULO ORIGINAL

Factores de riesgo asociados a metástasis en pacientes con cáncer de próstata. Un estudio observacional de centro único

Risk factors associated with metastasis in patients with prostate cancer. A single-center observational study

Emily Gabriela Chimbo Acuña*[1], Karen Gabriela Valverde Zambrano[1], Iván Altamirano[1].

1. Carrera de Medicina, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Católica De Santiago De Guayaquil, Guayaquil -Ecuador.

***Correspondencia:**

emilychimbo@gmail.com

Dirección:
Q482+VGH, Av. 25 de Julio, Guayaquil 090203. Hospital Teodoro Maldonado Carbo del IESS, Guayaquil. Teléfono: (593) 04 243-0475

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Recibido: Julio 14, 2022
Aceptado: Octubre 27, 2022
Publicado: Diciembre 2, 2022
Editor: Dra. Evelyn Valencia Espinoza.

Membrete bibliográfico:
Chimbo E, Valverde K, Altamirano I. Factores de riesgo asociados a metástasis en pacientes con cáncer de próstata. Un estudio observacional de centro único. Rev. Oncol. Ecu 2022;32(3):273-281.

ISSN: 2661-6653

DOI: https://doi.org/10.33821/658

Copyright Chimbo E, et al. This article is distributed under the terms of Creative Commons Attribution License BY-NC-SA 4.0, which allows the use and redistribution citing the source and the original author.

Resumen

Introducción: El cáncer de próstata (CP) el segundo cáncer diagnosticado en hombres, con mayor incidencia a los 66 años. La obesidad, el tabaquismo, alcoholismo y antecedentes familiares de CP se han encontrado asociados al riesgo de metástasis. El objetivo del presente estudio fue medir la asociación entre factores y el estado metastásico en pacientes con CP en un centro único de referencia en Ecuador.

Metodología: El presente estudio analítico, se realizó en el Hospital "Teodoro Maldonado Carbo", en Guayaquil-Ecuador, en el período enero-diciembre del 2019. El cálculo muestral fue no probabilístico, tipo censo. Se incluyeron casos con CP. Las variables fueron: edad, PSA, escala de Gleason, presencia de metástasis, sintomatología, tabaquismo, obesidad y antecedentes. Se presenta Odds Ratio como medida de asociación con intervalo de confianza del 95% y valor P.

Resultados: El estudio incluyó 363 pacientes, con edad promedio de 75.2 ± 9.6 años. El grupo con metástasis fue de 202 casos (55.65%). Metástasis ósea 32.5%, pulmonar 9.6%, ganglionar 8.8% y hepático 4.75%. En la sintomatología la más frecuente fue, disuria (44.4%); el 33.6% con polaquiuria, un 13.2% hematuria y 8.8% tenesmo. El estadio Gleason-9 OR=24.85 (IC 95% 1.47-419.8) *P*=0.0259. El nivel de PSA >19 ng/ml OR= 6.996 (IC 95% 2.68-18.29) *P*=0.0001. El tabaquismo OR=2.34 (IC 95% 1.52-3.60) *P*=0.0001. Fueron factores protectores el valor de PSA <19 ng/ml OR=0.082 (IC 95% 0.043-0.157) P<0.0001, acudir a consulta de Hipertensión arterial OR=0.33 (IC 95% 0.161-0.691) *P*=0.0032 y el estadío Gleason-6 OR=0.108 (IC 95% 0.0665-9.1736) *P*<0.0001.

Conclusión: Los niveles de PSA >19 ng/ml y el estadio Gleason >9 se asocian a la presencia de metástasis en pacientes con CP.

Palabras claves:
DeCS: Neoplasias de la Próstata, Antígeno Prostático Específico, Metástasis de la Neoplasia, Factores de Riesgo, Oportunidad Relativa.

DOI: 10.33821/658

Abstract

Introduction: Prostate cancer (PC) is the second most common cancer diagnosed in men, with the highest incidence at 66 years of age. Obesity, smoking, alcoholism, and a family history of PC are associated with the risk of metastasis. This study aimed to measure the association between factors and the metastatic state in patients with PC in a single reference center in Ecuador.

Methodology: This analytical study was conducted at the "Teodoro Maldonado Carbo" Hospital in Guayaquil-Ecuador, January-December 2019. The sample calculation was nonprobabilistic, census type, and cases with PC were included. The variables were age, PSA, Gleason score, presence of metastases, symptoms, smoking, obesity, and history. The odds ratio was used to measure the association with a 95% confidence interval and P value.

Results: The study included 363 patients, with a mean age of 75.2 ± 9.6 years. The group with metastasis included 202 patients (55.65%). Bone metastasis 32.5%, lung 9.6%, lymph nodes 8.8%, and liver 4.75%. In the symptomatology, the most frequent were dysuria (44.4%), 33.6% with pollakiuria, 13.2% hematuria, and 8.8% tenesmus. Gleason stage-9 OR=24.85 (95% CI 1.47-419.8) *P*=0.0259. PSA level >19 ng/ml OR= 6.996 (95% CI 2.68-18.29) *P* =0.0001. Smoking OR=2.34 (95% CI 1.52-3.60) *P*=0.0001. Protective factors were PSA value <19 ng/ml OR=0.082 (95% CI 0.043-0.157) *P*<0.0001, arterial hypertension consultation OR=0.33 (95% CI 0.161-0.691) *P*=0.0032 and stage Gleason-6 OR=0.108 (95% CI 0.0665-9.1736) *P*<0.0001.

Conclusion: PSA levels >19 ng/ml and Gleason stage > nine are associated with metastases in patients with PC.

Keywords:

MESH: Prostatic Neoplasms; Prostate-Specific Antigen; Neoplasm Metastasis; Risk Factors; Odds Ratio.

DOI: 10.33821/658

Introducción

El cáncer de próstata es el segundo cáncer más diagnosticado en hombres alrededor del mundo, con mayor incidencia promedio a los 66 años [1]. En países desarrollados, el cáncer de próstata se diagnostica a edades más tempranas cuando este se confina a la glándula prostática, debido al uso del antígeno prostático específico (PSA) [2]. El antígeno prostático específico es una proteína creada por el epitelio prostático, el cual, es específico del órgano, más no de cáncer, debido a que el mismo puede estar elevado en patologías como prostatitis, hiperplasia prostática benigna, entre otras. Sin embargo, es el mejor biomarcador hasta ahora para el diagnóstico temprano del cáncer de próstata.

Según la American Academy of Family Physicians, se ha determinado que 3 de cada 10 hombres con elevado PSA, tienen un alto riesgo de sufrir de cáncer de próstata que va a depender de la edad y el nivel del PSA que se encuentre. Algunos estudios demuestran que las

pruebas de rutina de PSA en hombres entre 55 a 66 años disminuyen la mortalidad por cáncer de próstata, de manera significativa. Sin embargo la baja especificidad para Cáncer de Próstata de la prueba, hace que la interpretación de ella no sea concluyente [3].

La Escala de Gleason es un sistema de graduación que sirve, una vez establecido el diagnóstico de adenocarcinoma de próstata, para medir la agresividad histopatológica de la neoplasia [4]. Está plenamente establecido que la escala de Gleason, de acuerdo a los hallazgos histopatológicos del tumor, nos permite categorizar a los pacientes de una manera más precisa y de esta manera tener una idea clara del pronóstico de dicho paciente.

Con estos antecedentes se estableció el objetivo de determinar los factores de riesgo asociados a metástasis en pacientes con cáncer de próstata en un centro de referencia regional en Guayaquil-Ecuador.

Materiales y métodos

Diseño del estudio

El presente estudio es observacional-analítica. La fuente es retrospectiva.

Área de estudio

El estudio se realizó en el servicio de urología del Hospital de Especialidades "Teodoro Maldonado Carbo", del Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social, en Guayaquil-Ecuador. El período de estudio fue del 1ro de Enero del 2019 hasta el 31 de diciembre del 2019.

Universo y muestra

El universo fue conformado por todos los pacientes registrados en la institución. El cálculo del tamaño muestral fue no probabilístico, tipo censo, en donde se incluyeron todos los casos incidentes en el período de estudio.

Participantes

Se incluyeron casos de pacientes adultos diagnosticados con cáncer de próstata en quienes se contó con valoración de PSA y la escala de Gleason. Se excluyeron registros incompletos para el análisis.

Variables

Las variables fueron edad, PSA, escala de Gleason, presencia de metástasis, sintomatología, métodos diagnósticos.

Procedimientos, técnicas e instrumentos.

Los datos fueron recogidos de la historia clínica en un formulario diseñado exclusivamente para tal propósito. Los diagnósticos de CP se realizaron por punción aspiración por aguja fina (PAAF) guiada por ecografía. Las placas fueron leídas por Patólogos distintos. Se usó el sistema AS400 para la pesquisa de casos usando los diagnósticos codificados: C61.

Evitación de sesgos

Para garantizar la confiabilidad de la información los investigadores fueron entrenados sobre la recolección de los datos. Se usó una lista de doble chequeo para incluir los casos. Los datos fueron validados y curados por el investigador principal.

Análisis estadístico

Recopilada la información en una hoja electrónica Excel, se ingresó en una matriz de datos del software SPSS™ 22.0 (IBM, Chicago, USA). Se utilizó estadística descriptiva en base a frecuencias y porcentajes para las variables cualitativas y para las cuantitativas medidas de tendencia central. Se presenta Odds Ratio como medida de asociación con intervalo de confianza del 95% y valor *P*.

Resultados

El estudio incluyó 363 pacientes.

Caracterización clínica

Fueron 363 pacientes, con edad promedio de 75.2 ± 9.6 años. La edad mínima fue de 49 años, y la máxima de 98 años.

Los pacientes con metástasis fueron 202 casos (55.65%). Con respecto al lugar de diseminación metastásica, se encontró mayor predilección a desarrollar metástasis ósea en el 32.5% de los pacientes, seguido de metástasis pulmonar con el 9.6%, metástasis ganglionar con el 8.8% y a nivel hepático 4.75% de los casos. En la sintomatología la más frecuente fue, disuria con el 44.4%; el 33.6% con polaquiuria, un 13.2% hematuria y 8.8% tenesmo. El estudio más frecuente utilizado, fue el eco prostático, con un 42.7%; la tomografía 20.4%), gammagrafía prostática 25.6%, la resonancia magnética con el 11.3%.

Factores clínicos

El 44.4% de los pacientes padecía alcoholismo, el 27.5% presentaba tabaquismo, el 23.1% eran consumidores de carnes y lácteos; otros hábitos poco frecuentes se relacionaron con el 4.7%; 0.3% no refería ningún hábito de importancia. Dentro de los antecedentes patológicos se evidenció que el 54.5% de los pacientes tenían antecedentes familiares de Cáncer de próstata, 29.2% comorbilidades como obesidad y sobrepeso, en tercer lugar, con 9.9% de los pacientes padecía de hipertensión arterial y entre otros antecedentes asociados tenían un porcentaje del 5.5% (Tabla 1).

De la totalidad de los evaluados, el 45.2% tuvieron Gleason 6, mientras que aquellos con valores en la Escala de Gleason de 10, alcanzaban el 1.4%.

La medición del riesgo se presenta en la tabla 1. Se constituyeron factores de riesgo para el desarrollo de metástasis el tabaquismo, y el estadío clínico Gleason 7, 8 y 9, los valores de PSA en rangos de 19-49 ng/ml, de 50 a 99 ng/ml y 100-299 ng/ml. Se establecieron como factores de protección estadísticamente significativos al antecedente personal de Hiperplasia prostática benigna, a la condición de hipertensión arterial, al estadio clínico Gleason 6 al valor de PSA <19 ng/ml (Tabla 1).

Tabla 1. Factores asociados a la metástasis en cáncer prostático

	Metástasis	Sin metástasis	OR		
	N=202	N=161	OR	IC 95%	*P*
Tabaquismo	108 (53.5%)	53 (32.9%)	2.3412	1.524-3.597	0.0001
Alcoholismo	58 (53.7%)	42 (26.1%)	1.1412	0.717-1.818	0.5781
APP: HPB	0 (0%)	1 (0.6%)	0.0093	0.0006-0.1527	0.0010
APF Ca Próstata	116 (57.4%)	82 (50.9%)	1.2995	0.8570-1.9704	0.2174
Sobrepeso/Obesidad	59 (29.2%)	47 (29.2%)	1.0007	0.6347-1.5780	0.9974
HTA	12 (5.9%)	24 (14.9%)	0.3333	0.161-0.691	0.0032
Gleason 6	46 (22.8%)	118 (73.3%)	0.1075	0.0665-0.1736	<0.0001
Gleason 7	99 (49.0%)	39 (24.2%)	3.0067	1.9096-4.7343	<0.0001
Gleason 8	38 (18.8%)	3 (1.9%)	12.2033	3.6919-40.337	<0.0001
Gleason 9	14 (6.9%)	0 (0%)	24.8462	1.4706-419.80	0.0259
Gleason 10	5 (2.5%)	0 (0%)	8.9949	0.4937-163.89	0.1380
PSA <19 ng/ml	102 (50.5%)	149 (92.5%)	0.0821	0.0429-0.1573	<0.0001
PSA 19-49 ng/ml	37 (18.3%)	5 (3.1%)	6.9964	2.6810-18.258	0.0001
PSA 50-99 ng/ml	34 (16.8%)	5 (3.1%)	6.3143	2.4087-16.553	0.0002
PSA 100-299 ng/ml	19 (9.4%)	2 (1.2%)	8.2541	1.8932-35.988	0.0050
PSA 300-499 ng/ml	5 (2.5%)	0 (0%)	8.9949	0.4937-163.90	0.1380
PSA >500 ng/ml	5 (2.5%)	0 (0%)	8.9949	0.4937-163.90	0.1380

APP: antecedentes patológicos personales. APF: Antecedentes patológicos familiares. HPB: hiperplasia prostática benigna. Ca: Cáncer. PSA: Antígeno prostático específico. OR: Odds ratio. IC: intervalo de confianza.

Discusión

Al comparar el presente estudio con investigaciones previas se constató que la edad constituye un factor de riesgo no modificable para padecer cáncer prostático, según el Instituto Nacional de Cáncer en Estados Unidos, en su programa estadístico de Vigilancia, Epidemiología y Resultados (SEER) entre los años 2015-2019 se encontró una mayor incidencia de casos en los pacientes que tenían entre 70-74 años de edad [5]. Así también lo describió el trabajo de Leitzmann et al, en los años correspondientes a 2000-2008 donde la incidencia comienza a aumentar desde los 40-44 años de edad para llegar a su pico máximo de 984.8 pacientes por cada 100.000 hombres con edades entre 70-74 años [6], similarmente en este estudio el mínimo de edad fue 49 años en la población con un máximo de 98 y un media de 75.15 respectivamente.

En cuanto a la distribución de regiones anatómicas donde se suele presentar la metástasis en el cáncer prostático; en primer lugar se determinó a los huesos (84%) en segundo lugar a nódulos linfáticos distantes (10.6%) y hepático (10.2%) [7] según un estudio conducido por Gandaglia et al. lo cual en similitud a este estudio el sitio más frecuente fue a nivel óseo con un 32.5% de todos los pacientes, seguido de la metástasis pulmonar con 9.6% y ganglionar 8.8%. A su vez Auz y Brito (2018) encontraron en su investigación realizada en el Hospital Solca Núcleo de Quito-Ecuador que incluyó a 1713 pacientes donde el sitio más frecuente de metástasis fue el óseo en un 82.25%, seguido del ganglionar linfático con 7.05% y luego 2.8% a nivel pulmonar [8].

En lo que corresponde a los hábitos de los pacientes, un 44.4% de pacientes en este estudio consumía de alcohol regularmente, mientras que el 27.5% consumía tabaco y el 23.1% eran consumidores de carnes y lácteos, lo cual se contrasta con el estudio de Auz y Brito (2018) detallado anteriormente donde 31.1% de los pacientes consumían alcohol regularmente y el 28.3% de los pacientes consumían tabaco al momento de diagnóstico, no se midieron datos en relación al consumo de lácteos y carnes rojas [8].

Un factor de riesgo no modificable muy importante fue la presencia de antecedentes familiares de cáncer de próstata en este estudio con un 54.5% de los pacientes lo cual en el trabajo de Auz y Brito (2018) solamente 9% tuvieron antecedentes familiares de cáncer prostático y un 23.2% de otros tipos de cánceres [23]. Según Barber et al. en su estudio se identificó que pacientes con historia familiar de cáncer prostático únicamente, tienen un riesgo aumentado del 68% de padecer lo mismo (95% CI 1.53-1.83) y un 72% de enfermedad letal [9]. Así también lo describió Powell IJ (2011) en su publicación que dice que hombres con relativos de primer grado (padre, hermano, hijo) tienen un riesgo de desarrollar cáncer prostático que es aproximadamente del doble a la población general [10].

En el presente estudio 29.2% de los pacientes presentaba sobrepeso y 9.9% padecía hipertensión arterial. Así mismo en el estudio de Möller et al. se encontró que un IMC alto (26) en comparación a 20-22 a la edad de 21 años fue asociada con riesgo menor de cáncer prostático letal o avanzado y Gleason 7 [11], también se habla sobre que de los componentes del síndrome metabólico incluyendo la hipertensión arterial ninguno tiene relación con el desarrollo de cáncer prostático [10].

Dentro de los síntomas más frecuentes en esta investigación se encontraron la disuria con un 44.4% de todos los pacientes, le siguió la polaquiuria (33.6%) y finalmente la hematuria (13.2%). De manera similar el estudio de Birtle et al. llevado a cabo entre los años 2000-2001 con bases de datos de la Asociación Británica de Cirujano Urológicos determinó que de 33 pacientes con cáncer metastásico de próstata con PSA <10 ng/ml 51% se presentó con síntomas urinarios y/o dolor pélvico, 21% presentó dolor óseo, 18% retención urinaria y 10% caquexia y malasia [12].

En el presente estudio de la totalidad de pacientes, 45.2% de ellos tuvieron puntajes de Gleason de 6 y en menor medida con 1.4% de los pacientes puntajes de Gleason 10, esto se puede comparar con el estudio de Thomsen et al. donde se encontró que altos puntajes en la escala de Gleason se relacionaron a la presencia de metástasis, así en ese estudio los pacientes que presentaron metástasis a distancia según la escala TNM (M1), 41% tenía un puntaje de Gleason 5, mientras que solo el 3% tenía Gleason 1 [13].

El método de imagen más utilizado en este estudio fue el de la ecografía prostática con un 42.7% y en menor medida la resonancia magnética con el 11.3%. En la investigación de Huang et al. se encontró que el uso de la Resonancia Magnética con el sistema PI-RADS v2 fue el sistema más preciso para predecir la metástasis a nódulos linfáticos en la zona pélvica, los pacientes con PI-RADs <5 fueron asociados con un riesgo muy bajo de metástasis ganglionar [14]. La ecografía prostática 3D se demostró un 84% de sensibilidad y 96% de especificidad para identificar extensión tumoral extra capsular macroscópica y fue capaz de identificar a 14/16 diseminaciones a la vesícula seminal según Mitterberger et al. en el año 2008 [15]. Finalmente con respecto a valoraciones de PSA que se presentaron en los pacientes diagnosticados con cáncer de próstata, se pudo evidenciar, que el 100% de los pacientes con PSA mayor de 500 ng/ml tuvo metástasis, así como el grupo de pacientes con 300-499 ng/ml

PSA, a diferencia del grupo con menos de 19 ng/ml PSA donde solo el 40.6% tuvo metástasis, lo cual se puede comparar al estudio de Thomsen et al. donde de los pacientes con más de 400 ng/ml, el 64.9% presentó metástasis, le sigue el grupo con valores de 200-399 ng/ml donde el 54% desarrolló metástasis y al final el grupo con menos de 19 ng/ml tuvo solo al 1.45% de pacientes con metástasis, podemos así deducir que el valor de PSA es directamente proporcional al riesgo de metástasis, sin embargo, recomendamos tomar en cuenta más factores de riesgos de manera conjunta para una evaluación integral del paciente [13].

Conclusiones

En orden de importancia estadística los factores asociados a metástasis en cáncer prostático son el estadio clínico Gleason 9 y 8, Los niveles de PSA entre 50 a 299 ng/ml, y el tabaquismo. Fueron factores protectivos el antecedente clínico de Hiperplasia Prostática benigna, hipertensión y el nivel de PSA <19 ng/ml.

Nota del Editor

La Revista Oncología Ecu permanece neutral con respecto a los reclamos jurisdiccionales en mapas publicados y afiliaciones institucionales.

Agradecimientos

Los autores agradecen a todas las personas de la Institución que colaboraron en el desarrollo de esta investigación.

Información administrativa

Abreviaturas

APP: antecedentes patológicos personales.
APF: Antecedentes patológicos familiares.
HPB: hiperplasia prostática benigna.
Ca: Cáncer.
PSA: Antígeno prostático específico.
OR: Odds ratio.
IC: intervalo de confianza

Archivos Adicionales

Ninguno declarado por los autores.

Fondos

Los autores no recibieron ningún tipo de reconocimiento económico por este trabajo de investigación.

Disponibilidad de datos y materiales

Existe la disponibilidad de datos bajo solicitud al autor de correspondencia. No se reportan otros materiales.

Contribuciones de los autores

Emily Gabriela Chimbo Acuña: conceptualización, validación, visualización, metodología, administración de proyecto, escritura: revisión y edición.

Karen Gabriela Valverde Zambrano: conceptualización, curación de datos, análisis formal, adquisición de fondos, investigación, recursos, software, redacción - borrador original.

Iván Altamirano: conceptualización, curación de datos, análisis formal, adquisición de fondos, investigación, recursos, software.

Todos los autores leyeron y aprobaron la versión final del manuscrito.

Aprobación del comité de ética

No aplica a estudios de bases de datos o historias clínicas.

Consentimiento para publicación

El presente estudio es un análisis de base de datos, no aplica para este tipo de estudio.

Referencias

1. Professionals S-O. EAU Guidelines: Prostate Cancer [Internet]. Uroweb. [citado 20 de octubre de 2021]. Disponible en: https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/#note_11

2. Barry MJ, Nelson JB. Patients Present with More Advanced Prostate Cancer since the USPSTF Screening Recommendations. J Urol. diciembre de 2015;194(6):1534-6. DOI: 10.1016/j.juro.2015.09.033 PMid: 26384450

3. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, et al. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. J Urol. mayo de 1994;151(5):1283-90. DOI: 10.1016/S0022-5347(17)35233-3 PMid: 7512659

4. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, Kwiatkowski M, Lujan M, Lilja H, Zappa M, Denis LJ, Recker F, Berenguer A, Määttänen L, Bangma CH, Aus G, Villers A, Rebillard X, van der Kwast T, Blijenberg BG, Moss SM, de Koning HJ, Auvinen A; ERSPC Investigators. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. N Engl J Med. 2009 Mar 26;360(13):1320-8. DOI: 10.1056/NEJMoa0810084. Epub 2009 Mar 18. PMID: 19297566.

5. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program (SEER) of the National Cancer Institute. Fast Stats: An interactive tool for access to SEER cancer statistics. Bethesda, MD: SEER, National Cancer Institute; nd. Available from: www.seer.cancer.gov/faststats.

6. Leitzmann MF, Rohrmann S. Risk factors for the onset of prostatic cancer: age, location, and behavioral correlates. Clin Epidemiol. 5 de enero de 2012;4:1 DOI: 10.2147/CLEP.S16747 PMid: 22291478 PMCid: PMC3490374

7. Gandaglia G, Abdollah F, Schiffmann J, Trudeau V, Shariat SF, Kim SP, et al. Distribution of metastatic sites in patients with prostate cancer: A population-based analysis. Prostate. febrero de 2014;74(2):210-6. DOI: 10.1002/pros.22742. PMid:24132735

8. Auz Fierro E, Brito Chasiluisa H. Factores relacionados con la supervivencia de pacientes con cancer de prostata en el hospital solca nucleo de quito durante el periodo 2003 - 2018. [Internet]. [Hospital Solca Nucleo de Quito]: Pontificia Universidad Católica del Ecuador; 2018. Disponible en: 22000

9. Barber L, Gerke T, Markt SC, Peisch SF, Wilson KM, Ahearn T, et al. Family History of Breast or Prostate Cancer and Prostate Cancer Risk. Clinical Cancer Research. 1 de diciembre de 2018;24(23):5910-7. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-0370. PMid: 30082473 PMCid: PMC6279573

10. Powell IJ. The precise role of ethnicity and family history on aggressive prostate cancer: a review analysis. Arch Esp Urol. 2011 Oct;64(8):711-9. PMID: 22052754; PMCID: PMC3859428.

11. Möller E, Wilson KM, Batista JL, Mucci LA, Bälter K, Giovannucci E. Body size across the life course and prostate cancer in the Health Professionals Follow-up Study: Body size and prostate cancer. Int J Cancer. 15 de febrero de 2016;138(4):853-65. DOI: 10.1002/ijc.29842 PMid: 26355806 PMCid: PMC5042346

12. Birtle AJ, Freeman A, Masters JRW, Payne HA, Harland SJ, BAUS Section of Oncology Cancer Registry. Clinical features of patients who present with metastatic prostate carcinoma and serum prostate-specific antigen (PSA) levels < 10 ng/mL: the «PSA negative» patients. Cancer. 1 de diciembre de 2003;98(11):2362-7. DOI: 10.1002/cncr.11821 PMid: 14635070

13. Thomsen FB, Westerberg M, Garmo H, Robinson D, Holmberg L, Ulmert HD, et al. Prediction of metastatic prostate cancer by prostate-specific antigen in combination with T stage and Gleason Grade: Nationwide, population-based register study. PLoS One. 2020;15(1):e0228447. DOI: 10.1371/journal.pone.0228447 PMid: 31995611 PMCid: PMC6988964

14. Huang C, Song G, Wang H, Lin Z, Wang H, Ji G, et al. Preoperative PI-RADS Version 2 scores helps improve accuracy of clinical nomograms for predicting pelvic lymph node metastasis at radical prostatectomy. Prostate Cancer Prostatic Dis. marzo de 2020;23(1):116-26 DOI: 10.1038/s41391-019-0164-z PMid: 31383954

15. Mitterberger M, Pinggera GM, Pallwein L, Gradl J, Frauscher F, Bartsch G, et al. The value of three-dimensional transrectal ultrasonography in staging prostate cancer. BJU Int. julio de 2007;100(1):47-50. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2007.06845.x PMid: 17433033.