

FACTORES PREDICTORES DE SOBREVIDA EN PACIENTES CON ALGUNA PATOLOGIA CANCEROSA MAEDIANTE ANÁLISIS DE REGRESIÓN DE COX CASO: PRÓSTATA

Robin Martínez Mayorga¹, John Ramírez Figueroa²

¹ Ingeniero en Estadística e Informática 2004

² Director de Tesis. Matemático, Escuela Politécnica Nacional, 1996. Profesor de la ESPOL desde 1996.

Resumen

El presente trabajo investigativo desarrolla el Análisis de Sobrevida para los pacientes con Cáncer de Próstata de la Sociedad de Lucha Contra el Cáncer(SOLCA). En el Capítulo 1, enfocamos los diferentes tipos de cáncer y de manera especial lo que corresponde al cáncer de próstata, sus etapas, y sus diferentes tipos de tratamientos.

En el capítulo 2, presentamos la descripción de las variables sobre las que vamos a basar nuestro estudio de igual manera se presenta la codificación de las mismas. En esta sección también se revisará los fundamentos teóricos en el que nos basaremos para la realización del trabajo. En el capítulo 3, contiene el análisis Univariado, de cada una de las características investigadas.

El análisis multivariado se encuentra en el capítulo 4. las técnicas multivariadas que utilizaremos en este capítulo será el análisis de componentes principales, el método de Kaplan Meier, y por último el análisis de Regresión de Cox. Finalmente Presentaremos las conclusiones y recomendaciones que obtuvimos a partir de los resultados.

Introducción

El Cáncer de Próstata es la segunda causa de muerte en los hombres, y es por esto que se ha querido realizar una investigación más exhaustiva para poder conocer que es lo que la produce y a cual es el tiempo de sobrevida estimado que se tiene por cada paciente mediante una herramienta estadísticas que se conoce como análisis de sobrevida y dentro del mismo la Regresión de Cox con la que aclararemos un poco mas lo que sucede con está enfermedad.

Contenido

El Cáncer

¿Qué es el Cáncer? El término "cáncer" se refiere a un grupo de enfermedades en las cuales las células crecen y se diseminan libremente por el cuerpo.

Los diferentes Tipos de Cáncer

El Carcinoma, Sarcomas, Linfomas, y Leucemias.

¿Qué causa el Cáncer?

El cáncer muchas veces se percibe como una enfermedad que ataca sin razón alguna. Esto es debido a que los científicos aún no conocen todas las razones, aunque muchas de las causas del cáncer sí han sido identificadas. Además de la herencia, los estudios científicos señalan hacia la existencia de tres categorías principales de factores que contribuyen al desarrollo del cáncer: las sustancias químicas (por ejemplo, el fumar o la dieta), la radiación y algunos virus o bacterias.

¿Qué es la Próstata?

La próstata es una de las glándulas sexuales masculinas. Es una glándula pequeña (cerca del tamaño de una nuez) y sirve para la producción de líquido seminal, que forma parte del semen o esperma. Está ubicada encima del recto y debajo de la vejiga de la orina. Por ello, cuando la próstata crece, hay dificultades al orinar o en las relaciones sexuales.

Cáncer de Próstata

Es un tumor muy común y es la segunda causa de muerte más frecuente por cáncer entre los hombres, generalmente afecta después de los 50 años. El carcinoma de próstata es predominantemente un tumor que se presenta en hombres mayores, frecuentemente responde a tratamiento aun cuando está generalizado y puede curarse cuando está localizado. La tasa de crecimiento tumoral varía de muy lenta a moderadamente rápida y algunos pacientes tienen una supervivencia prolongada incluso después de que el cáncer ha hecho metástasis a sitios distantes, como al hueso. Puesto que la edad media para el

diagnóstico es de 72 años, muchos pacientes, especialmente aquellos con tumor localizado, pueden morir de otras enfermedades sin jamás haber padecido ninguna incapacidad significativa proveniente de su cáncer. El enfoque al tratamiento está influido por la edad y los problemas médicos coexistentes.

Síntomas del Cáncer de Próstata

En su estadio más inicial, el cáncer de próstata puede no producir signos o síntomas. Según crece el tumor, pueden notarse ciertos signos o síntomas, incluyendo:

- Dificultad con comenzar o terminar de orinar
- Fuerza reducida del chorro de orina, goteo al final de la micción, micción dolorosa o con ardor
- Orinar poca cantidad cada vez y frecuentemente, especialmente por la noche.
- Eyaculación dolorosa
- Sangre en la orina, incapacidad para orinar.
- Dolor continuo en la parte baja de la espalda, en la pelvis, o en la zona superior de los muslos.

Formas de diagnosticar el cáncer de próstata

- Tacto rectal
- Antígeno específico de Próstata(PSA)
- Punción / Biopsia de próstata

Etapas del Cáncer de Próstata

Etapas I(A): El cáncer está solo en la próstata, no produce síntomas y se detecta de manera accidental, al intervenir la próstata por otras causas.

Etapas II(B): El Cáncer se encuentra en la próstata, no se ha extendido fuera de esta, pero se detectó por biopsia, debido a niveles elevados del Antígeno Prostático Específico (PSA).

Etapas III(C): El Cáncer de próstata se ha diseminado fuera de la próstata, es decir, ha sobrepasado el recubrimiento prostático (Cápsula).

Etapas IV(D): Las Células Cancerosas se han diseminado a tejidos u órganos diferentes de la próstata, cercanos o lejanos.

Capítulo 2

Determinación de las variables a ser investigadas

Variables de Estudio.

- Edad
- Lugar de Residencia
- Nivel de Instrucción
- Institución que Envía
- Diagnostico Previo
- Tiempo de Enfermedad
- Tratamiento Previo
- PSA Total
- Enfermedad Venérea
- Fumador
- Hormonoterapia Previa
- Hiperplasia Prostática
- Cirugías Previas
- Enfermedades Asociadas
- Histología
- Metástasis a Nódulos Regionales
- Metástasis a Ganglios Linfáticos Regionales
- Metástasis a Distancia a Ganglios Linfáticos No Regionales
- Metástasis a Distancia al Hueso
- Metástasis a otros Órganos
- Estadio
- Estado de la Ultima Observación
- Tratamiento Cronológico
- Prostatectomía Retropública Radical
- Recibió Radioterapia
- Completo Radioterapia
- Tratamiento Hormonal
- Enfermedad Intercurrente

Análisis Univariado

El análisis Univariado consiste en realizar la estadística descriptiva de cada una de las variables sobre las cuales se fundamenta nuestro estudio. Al realizar el análisis univariado debemos considerar tres tipos de medidas que son: las medidas de tendencia central, las medidas de dispersión y las medidas de sesgo y kurtosis.

Análisis Multivariado

Este análisis nos permite reducir los datos tanto como sea posible, mediante el sacrificio de una pequeña cantidad de información, esto facilita la interpretación de los mismo. Se realizará un análisis de Componentes principales.

Análisis de Sobrevida

El objetivo del Análisis de Sobrevida es estimar, en función del tiempo, la probabilidad de que ocurra un determinado suceso final.

Regresión de Cox

Dada una variable cuyos valores corresponden al tiempo que transcurre hasta que ocurre un determinado suceso final y un conjunto de una o más variables independientes cuantitativas o cualitativas, la regresión de Cox consiste en obtener una función lineal de las variables independientes que permita estimar, en función del tiempo, la probabilidad de que ocurra dicho suceso.

Formulación de la Regresión de Cox

En la regresión de Cox, se supone que existe un conjunto de variables independientes, X_1, \dots, X_p , cuyos valores influyen en el tiempo que transcurre hasta que ocurre el suceso final. Si se define la función de riesgo, $h(t)$, como el límite, cuando $\Delta t \rightarrow 0$, de la probabilidad de que el suceso final ocurra en un pequeño intervalo $(t, t + \Delta t)$, supuesto que no ha ocurrido antes del instante t , el modelo que se postula es:

$$h(t/X) = h_0(t)g(X) = h_0(t)e^z$$

donde:

$h(t/X)$ Es la función de riesgo, considerando la información del conjunto de variables $X = \{X_1, \dots, X_p\}$.

$h_0(t)$ Es la función de riesgo sin considerar el efecto del conjunto de variables $X = \{X_1, \dots, X_p\}$.

La función de riesgo se puede expresar como el producto de una función de t y otra función que únicamente depende de X_1, \dots, X_p , en particular si:

$$g(X) = e^Z$$

siendo Z la combinación lineal:

$$Z = \sum_{i=1}^p \beta_i X_i = \beta_1 X_1 + \dots + \beta_p X_p$$

tenemos el modelo de regresión de Cox.

El análisis consistirá entonces en estimar los parámetros desconocidos β_1, \dots, β_p . Observemos que, si las estimaciones de todos los parámetros fueran nulas, significaría que las variables X_1, \dots, X_p , no influyen en el tiempo transcurrido hasta que ocurre el suceso final. En dicho caso, la función $g(X)$ será igual a 1 y, en consecuencia, $h(t/X)$ coincidiría con $h_0(t)$.

La función de supervivencia, $S(t/X)$, probabilidad de que el suceso final no ocurra hasta pasado un periodo de tiempo superior o igual a t , puede obtenerse, mediante una relación matemática, directamente a partir de la función de riesgo:

$$S(t/X) = \exp\left\{-\int_0^t h(s/X) ds\right\}$$

Es por esto que una vez estimados los parámetros del modelo, además de la estimación de la función de riesgo se obtendrá la estimación del valor de la función de supervivencia para cada instante t .

Capítulo 3

Estadística descriptiva de las variables mas importantes dentro del análisis.

Variable # 1: Edad

Esta variable nos indica la edad que tenían los pacientes al momento de diagnosticar el cáncer de próstata en el centro hospitalario. Al observar el histograma de frecuencia de esta variable notamos que, la edad de las personas que contraen esta enfermedad y acuden al centro hospitalario antes mencionado, varía aproximadamente entre 50 y 85, esto se puede afirmar con el rango.

El rango de la variable edad es 35, es por eso que para la elaboración del histograma de frecuencia de esta variable decidimos establecer intervalos de grupos de edades, como se muestra en el eje de las ordenadas de la figura 1, podemos ver que el 40% de los pacientes están dentro del intervalo [71-78], que el 32.3% esta comprendido entre el intervalo de [64-71), y el 37.7% restante se encuentra distribuido entre los demás intervalos.

El mínimo valor observado es de 50 años de edad y el máximo de 85 años de edad, el promedio de los datos observados es de 71,4355, la varianza de los datos de esta variable es de 49,1679, lo cual indica que existe una alta variabilidad de los datos.

El coeficiente del sesgo es -0,33, lo cual significa que la distribución de esta variable esta sesgada negativamente lo cual indica que una gran parte de las observaciones se encuentran hacia la izquierda de la media, esto también lo podemos observar mediante la comparación de la media y la mediana, la mediana es mas grande que la media, lo cual indica que existen algunos valores que comparados con otros son más grandes, como podemos observar el valor de la kurtosis es 0.39 con lo que podemos afirmar que la distribución de esta variable es leptokúrtica.

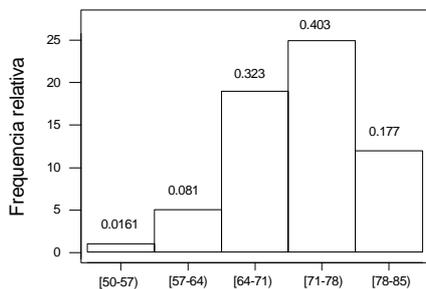


Figura 1
Histograma de frecuencia para la edad

	X1
Mínimo	50
Máximo	85
Rango	35
Mediana	72
Media	71,4355
Desviación estándar	7,01198
Varianza	49,1679
Sesgo	-0,330307
Kurtosis	0,396564
Total	62

Tabla I
Estadística descriptiva de la Edad

Variable # 6: Tiempo de Enfermedad.

Esta variable nos permitirá saber cuando el paciente presento los primeros síntomas de esta enfermedad en las vías urinarias. Al ver el histograma de frecuencia de esta variable, podemos observar que el 42% de los pacientes que acudieron a SOLCA manifestaron que padecían de estos síntomas hace menos de un año, el 18% manifestó tenerlo mas de uno y dos años, y el 40% manifestó padecer de estos síntomas mas de 2 años.

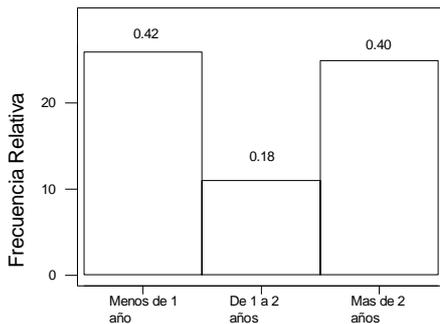


Figura 2
Histograma de Tiempo de Enfermedad

	X6
Mínimo	3
Máximo	2602
Mediana	586
Media	653,984
Desviación estándar	529,724
Varianza	280608
Rango	2599
Sesgo	1,02812
Kurtosis	1,35940
Total	39

Tabla II
Estadística descriptiva del Tiempo de Enfermedad

Como podemos ver el promedio de la variable Tiempo de enfermedad en días es de 653,984, la varianza de los datos de esta variable es de 280608, lo cual indica que existe una alta variabilidad de los datos.

El coeficiente del sesgo es 1,02812, lo cual significa que la distribución de esta variable esta sesgada positivamente lo cual indica que una gran parte de las observaciones se encuentran hacia la derecha de la media, como podemos observar el valor de la kurtosis es de 1,35940, con lo que podemos afirmar que la distribución de esta variable es leptokúrtica.

Variable # 8: PSA Total

El PSA total es una sustancia que circula por la sangre debido a un aumento de la glándula prostática. Esta variable nos permitirá saber si es que el paciente que presenta los síntomas de esta enfermedad presenta también un aumento de la glándula prostática. Al observar el histograma de frecuencia de esta variable notamos que, el valor del PSA total de las personas que contraen esta enfermedad y acuden al centro hospitalario antes mencionado, varía aproximadamente entre 0.01 y 7900, esto se puede afirmar con el rango.

El rango de la variable PSA total es de 7899,99, es por eso que para la elaboración del histograma de frecuencia de esta variable decidimos establecer intervalos de grupos de valores de PSA total, como se muestra en el eje de las ordenadas de la figura 3-8, podemos ver que el 94% de los pacientes están dentro del intervalo [0-1000) ,mientras que el 6% restante se encuentra distribuido entre los demás intervalos.

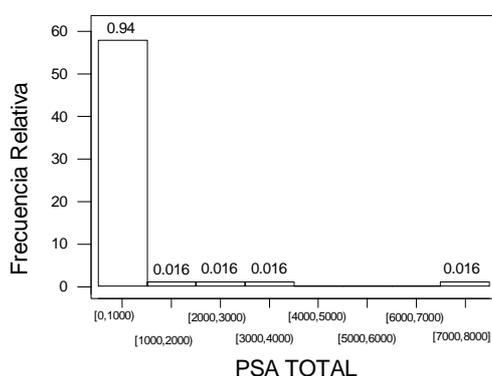


Figura 3
Histograma de Frecuencia del PSA Total

	X8
Mínimo	0,01
Máximo	7900
Mediana	37,495
Media	313,145
Desviación estándar	1111,13
Varianza	1234599
Sesgo	5,75523
Kurtosis	37,0394
Rango	7899,99
Total	62

Tabla III
Estadística descriptiva del PSA Total

Cabe destacar que para la estadística descriptiva se utilizaron los datos originales, es decir no se realizó el análisis para los intervalos anteriormente mencionados en capítulo 2.

El mínimo valor de PSA total observado es de 0.01 y el máximo de 7900, el promedio de los datos observados es de 313,145, la varianza de los datos de esta variable es de 1234599, lo cual indica que existe una alta variabilidad de los datos.

El coeficiente del sesgo es 5,755, lo cual significa que la distribución de esta variable esta sesgada positivamente lo cual indica que una gran parte de las observaciones se encuentran hacia la derecha de la media esto también lo podemos observar mediante la comparación de la media y la mediana, la media es mas grande que la mediana, lo cual indica que existen algunos valores que comparados con otros son más grandes, como podemos observar el valor de la kurtosis es 37,0394 con lo que podemos afirmar que la distribución de esta variable es leptokúrtica.

Variable # 21: Estadio

Esta es una variable aleatoria ordinal que nos permite identificar en que fase de la enfermedad se encuentran mayormente los pacientes que presenta cáncer de próstata. Al ver el histograma de frecuencia de esta variable, podemos observar que el 10% de los pacientes que presentan los síntomas de cáncer de próstata su enfermedad se encuentra en la fase del Estadio 1, el 45% se encuentran el Estadio II es decir la enfermedad ha ido avanzando en estos pacientes, el 10% de los pacientes con esta enfermedad se encuentra en el Estadio III, por lo tanto estos pacientes su enfermedad se encuentra en una fase mas adelantada , el 35% de los pacientes con esta enfermedad se encuentra en el Estadio IV es decir están en la última fase de la enfermedad.

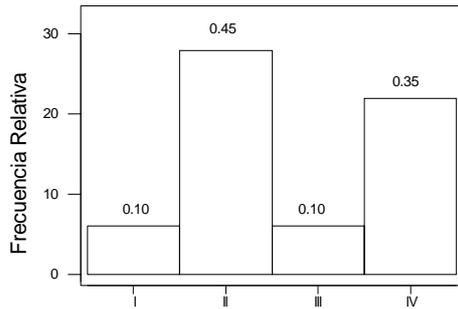


Figura 4
Histograma de frecuencia de los Estadios

	X21
Media	2,70968
Desviación estándar	1,06181
Varianza	1,12745
Sesgo	0,104957
Kurtosis	-1,45442
Total	62

Tabla IV
Estadística descriptiva de los Estadios

Como podemos ver el promedio de los datos observados es de 2,70968, la varianza de los datos de esta variable es de 1,12745, lo cual indica que existe una moderada variabilidad de los datos.

El coeficiente del sesgo es 0,104957, lo cual significa que la distribución de esta variable esta sesgada positivamente lo cual indica que una gran parte de las observaciones se encuentran hacia la derecha de la media, como podemos observar el valor de la kurtosis es de -1,45442, con lo que podemos afirmar que la distribución de los datos de esta variable es ligeramente puntiaguda a la izquierda.

Capítulo 4

Análisis de Componentes Principales

Mediante el análisis de componentes principales, Notamos que la primera componente principal tiene 81,720% del total de la varianza, lo que nos indica que utilizar la primera componente obtendremos el 81,720% del total de la información. La segunda componente principal nos proporciona 18,275% de la información total la misma que junto con la primera componente principal nos explica el 99,995% del total de la información.

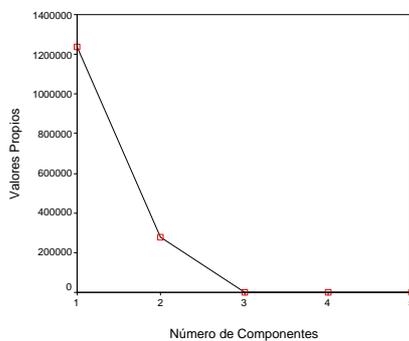


Figura 5
Criterio de las Raíces Latentes

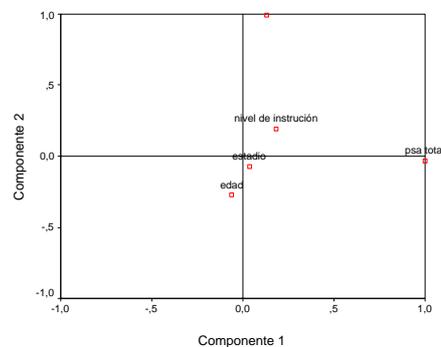


Figura 6
Componente 1 Vs Componente 2

La figura 5, muestra los valores propios de la matriz de correlación. Esta figura nos permite determinar el número óptimo de componentes por medio del criterio de las raíces latentes, al utilizar este criterio resulta que es óptimo trabajar solamente con la primera componente, ya que luego del primer valor propio, es decir, el que corresponde a la primera componente, se observa un descenso más pronunciado.

Por consiguiente el número óptimo de componentes que debemos retener será uno, es decir, retener solamente la primera componente principal.

La primera componente principal será:

$$Y_1 = -0,433V(1) + 1,082V(3) + 70,280V(6) + 1110,296V(8) + 0,040V(21)$$

La variable que predomina en esta componente es la variable 8, es decir, el PSA Total.

Regresión de Cox

Recordemos que, a partir del modelo de regresión de Cox, dado el conjunto de variables independientes $X = \{X_1, \dots, X_p\}$, el límite, cuando Δt tiende a cero, de la probabilidad de que el suceso final ocurra en un pequeño intervalo $(t, t + \Delta t)$, supuesto que no ha ocurrido antes del instante t , vendrá dado por:

$$h(t / X) = h_0(t)g(X) = h_0(t)e^z$$

siendo \hat{Z} la combinación lineal de las variables:

$$\hat{Z} = 0.128 \text{ Edad} - 0.001 \text{ PSA Total} + 0.116 \text{ Enfermedad Intercurrente} + 9,714E1 + 8,854E2 + 10,65E3$$

Luego, la estimación de $\hat{g}(X)$ será:

$$\hat{g}(X) = e^{0.128(\text{Edad})} e^{-0.001(\text{PSATotal})} e^{0.116(\text{EnfermedadIntercurrente})} e^{9.714(E1)} e^{8.854(E2)} e^{10.65(E3)}$$

Esto es para cualquier valor que pueden tomar las variables que se encuentran dentro del modelo. Por ejemplo para un paciente cuya edad es 55 años, su nivel de PSA Total es de 750, el valor de la enfermedad intercurrente es 1, y con un Estadio 2, tendremos el siguiente resultado:

$$\hat{g}(X) = (1.136)^{55} (0.999)^{750} (1.123)^1 (16548,58)^1 (7004,98)^0 (42176,65)^0$$

$$\hat{g}(X) = 9.751,353.156$$

$$h(t / X) = h(t_0)9.751,353.156$$

Lo que nos indica que para cualquier valor de la función de riesgo $h(t_0)$ (en función del tiempo), obtendremos el valor de la función de riesgo considerando la información de las variables $h(t / X)$.

La figura 6, nos muestra la representación gráfica de los valores de la función de Sobrevida frente al tiempo ilustra la afirmación anterior. La curva se mantiene en una altura próxima a 1 hasta el instante $t = 139$, a partir del que, en un intervalo pequeño desciende con pendiente acusada hasta una altura próxima a 0.86.

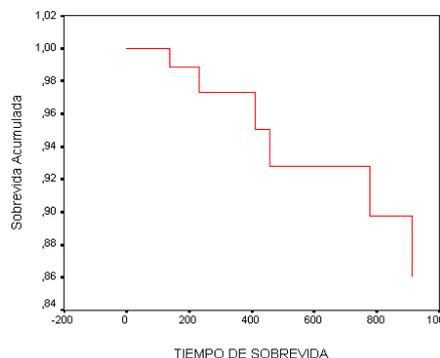


Figura 7
Función de Supervivencia en Media de Covariables

Conclusiones

1. La edad mínima observada en los pacientes que presentan cáncer de próstata fue de 50 años, mientras que la edad máxima fue de 85 años. En el intervalo [71–78] de edad, fue donde se encontraron la mayor cantidad de pacientes con el 40.3% del total de toda la población analizada.
2. Para la variable Nivel de Instrucción, se pudo observar que el 29% de los pacientes no tenían ningún tipo de instrucción educativa, el 37.1% de los pacientes solo tenían instrucción primaria, el 21% de los pacientes poseían instrucción secundaria, y solamente el 13% de los pacientes tenían algún tipo de instrucción superior.
3. En la variable Tiempo de Enfermedad, pudimos observar que el 42% de los pacientes que presentan cáncer de próstata informaron que venían padeciendo de esta enfermedad en un tiempo menor a 1 año, que el 18% de los pacientes vienen padeciendo de esta enfermedad entre 1 y 2 años, y el restante 40% dijo venir padeciendo de esta enfermedad un tiempo mayor a 2 años.
4. Para la variable PSA Total, pudimos observar que el mínimo valor de esta sustancia que se encuentra presente en la sangre de los pacientes fue de 0.01, y el máximo valor de esta sustancia presente en la sangre de los pacientes fue de 7.900. Se pudo observar también que en el 94% de los pacientes su nivel de PSA Total se encontraba dentro del intervalo de [0-1000).
5. Para la Variable Estadio, pudimos observar que el 10% de los pacientes que presentan los síntomas de cáncer de próstata su enfermedad se encuentra en la fase del Estadio I, el 45% se encuentran el Estadio II es decir la enfermedad ha ido avanzando en estos pacientes, el 10% de los pacientes con esta enfermedad se encuentra en el Estadio III, por lo tanto estos pacientes su enfermedad se encuentra en una fase mas adelantada , el 35% de los pacientes con esta enfermedad se encuentra en el Estadio IV es decir están en la última fase de la enfermedad.
6. En la variable Estado de Última Observación, pudimos observar que el 9,7% de los pacientes con cáncer de próstata se encuentran fallecidos, el 66% de los pacientes con cáncer de próstata se encuentran Vivos, y el 24,3% restante de los pacientes abandonaron el tratamiento para esta enfermedad.
7. Para la variable Enfermedad Intercurrente, 23% de los pacientes con cáncer de próstata no presentan Enfermedades Intercurrentes, mientras que el 77% restante de los pacientes con cáncer de próstata si presentan Enfermedades Intercurrentes.

En lo relacionado al análisis de Componentes principales de los datos obtenidos mediante las variables: Edad, Estadio, PSA Total, Tiempo de Enfermedad, y Nivel de instrucción, tenemos:

8. Al trabajar con la matriz de varianzas y covarianzas de los datos reales debemos retener la primera componente principal, ya que la primera componente principal explican el 81,720% del total de la información.
9. El PSA Total es la variable que mas pesa dentro del modelo y debería ser la primera en considerarse a la hora de realizar un análisis de cáncer de próstata.
10. Se forma un grupo de variables entre el Nivel de Instrucción, Estadio, y Edad, en el que se puede apreciar que el Estadio y la Edad tienen un comportamiento similar.
11. La variable Tiempo de Enfermedad tiene un comportamiento diferente al resto de variables.

En lo relacionado al análisis de Sobrevivida de los datos obtenidos mediante las variables: Edad, Estadio, Enfermedad Intercurrente, PSA Total, Tiempo de Enfermedad, y Estado de Última Observación, tenemos:

12. Para el modelo de Regresión de Cox, se utilizaron todas las variables anteriormente mencionadas, y se utilizó como variable dependiente el Tiempo de supervivencia, y como variable de estado se utilizó la variable Estado de Última Observación para el evento "fallecido" se obtuvo el siguiente modelo:

$$\hat{Z} = 0.128 \text{ Edad} - 0.001 \text{ PSA Total} + 0.116 \text{ Enfermedad Intercurrente} + 9,714E1 + 8,854E2 + 10,65E3$$

siendo \hat{Z} la combinación lineal de las variables

Luego, la estimación de $\hat{g}(X)$ será:

$$\hat{g}(X) = (1.136)^{\text{Edad}} (0.999)^{\text{PSATotal}} (1.123)^{\text{EnfermedadIntercurrente}} (16548,58)^{E_1} (7004,98)^{E_2} (42176,65)^{E_3}$$

Esto es para cualquier valor que pueden tomar las variables que se encuentran dentro del modelo. Por ejemplo para un paciente cuya edad es 55 años, su nivel de PSA Total es de 750, el valor de la enfermedad intercurrente es 1, y con un Estadio 2, tendremos el siguiente resultado:

$$\hat{g}(X) = (1.136)^{55} (0.999)^{750} (1.123)^1 (16548,58)^1 (7004,98)^0 (42176,65)^0$$

$$\hat{g}(X) = 9.751,353.156$$

$$h(t/X) = h(t_0) 9.751,353.156$$

Lo que nos indica que para cualquier valor de la función de riesgo $h(t_0)$ (en función del tiempo), obtendremos el valor de la función de riesgo considerando la información de las variables

Referencias

1. Jacobs D.S., Demott W.R.: Prostate Specific Antigen, Serum. Laboratory Test Handbook. Lexi-comp Inc. 3rd. Edition. 1994.
2. Liedtke RJ And Batjer JD, "Measurement of Prostate-Specific Antigen by Radio-immunoassay", Clin. Chem, 1984.
3. Lindstedt G, Jacobsson A, Lundberg PA, et al, "Determination of Prostate-Specific Antigen in serum by immunoradiometric Assay", Clin Chem, 1990.
4. Graves H.C.: Non Prostatic Sources of Prostate-Specific Antigen : A Steroid Hormone Dependent Phenomenon?, Clin. Chem, 1995.
5. Edward Giovannucci, Alberto Ascherio, Eric B. Rimm, Meir J. Stampfer, Graham A. Colditz, Walter C. Willett J Natl Cancer Inst 1995.
6. Tumor Biology, vol. 19, supl 2, 1998.
7. Jonson R., Wichern D., Applied Multivariate Statistical Analysis, Cuarta Edición Prentice – Hall, New York, 1988.
8. César Pérez Técnicas Estadísticas con SPSS. Universidad de Complutense de Madrid, Primera Edición, Prentice Hall. Capitulo 12