

MODELOS CLINICO-DOSIMETRICOS
PREDICTIVOS DEL CONTROL BIOQUIMICO
DEL CANCER DE PROSTATA
ORGANO-CONFINADO TRATADO MEDIANTE
IMPLANTES RADIOACTIVOS PERMANENTES

Alfredo Polo Rubio
Universidad de Barcelona
Departamento de Ciencias Clínicas
Año 2007

7. RESULTADOS

En esta introducción a los resultados vamos a dar una guía para la lectura de la sección de resultados de nuestro trabajo. Hemos expuesto los resultados de tres series diferentes de pacientes, que han sido descritas en el apartado correspondiente. Brevemente, la serie 1 es la que contiene los datos más completos clínico-dosimétricos y tiene el seguimiento más largo. Es además la serie más amplia. Sobre ella se realizó el estudio de la dosimetría post-implante, toda la inferencia estadística, el estudio de la supervivencia y de los factores pronósticos, la construcción de la curva de dosis-respuesta y la elaboración de modelos predictivos. La serie 2 es una serie construida exclusivamente para evaluar el impacto de la modalidad de imagen sobre los resultados dosimétricos a día 0 post-implante. Sus resultados no se interpretan en clave de supervivencia, ni aportan parámetros adicionales a la serie 1. Se estudia y analiza tal cual y se presentan los resultados de forma esencialmente descriptiva. Por último, la serie 3 a pesar de ser una serie corta de 5 pacientes aporta un parámetro esencial que se empleará en determinados cálculos realizados sobre la serie 1, que es el periodo de semidesintegración del edema. Esta serie se construyó cuando se hizo evidente que el conocimiento de este parámetro podría resultar interesante para el análisis de nuestros resultados. No tiene otra utilidad en el desarrollo de esta tesis.

∴ En la sección 7.1 se realiza un análisis descriptivo de las variables relativas al paciente y a la biología tumoral para las tres series. A continuación (sección 7.2) se analiza la dosimetría post-implante con especial interés en dos aspectos clave: la influencia del “timing” (intervalo de tiempo entre el implante y la obtención de las imágenes para dosimetría) y la influencia de la modalidad de imagen elegida para el cálculo de la dosimetría. Para analizar la influencia del “timing” (sección 7.2.1) se estudió la serie 1 completa, que consta de 113 pacientes para los que se dispone de un estudio dosimétrico (TC) el día 0 post-implante y un segundo estudio dosimétrico (TC) el día 50 post-implante. De ella se obtuvo el valor del edema inducido por el implante, se estudiaron los parámetros de dosis y volumen y se intentó establecer un modelo de predicción de los datos del día 50 a partir de los datos del día 0. Por otra parte se estudió el efecto de la modalidad de imagen en la sección 7.2.2 utilizando la serie 2. Al final de la sección 7.2 se habrá podido comprobar que los valores de la dosimetría post-implante dependen del momento en que se realiza la toma de imágenes, y de la modalidad de las mismas.

∴ La sección 7.3 es esencial en nuestro trabajo, puesto que de ella se dedujo un parámetro (D100_corr) que de forma inesperada ha sido muy importante en el análisis realizado posteriormente sobre los factores pronósticos, resistiendo en el análisis multivariante y en los modelos de regresión logística. La sección 7.3.1 explica el método empleado para calcular la constante de eliminación del edema a partir de la serie 3. En la sección 7.3.2 se validan los resultados obtenidos confrontándolos con un modelo teórico de solvencia. Por último, en la sección 7.3.3 se explica el método

de cálculo de D100_corr a partir de D100_0, el valor del edema y de la constante de eliminación del edema, apenas calculada. Se calculó entonces D100_corr para todos los casos de la serie 1 y se presenta su estadística descriptiva.

∴ En la sección 7.4 se estudian los factores pronósticos para la recidiva bioquímica sobre la serie 1. Las variables candidatas se agruparon en 5 categorías: factores generales, biología tumoral, características del implante, parámetros dosimétricos y parámetros del edema. Se analizó el grupo general en primer lugar y posteriormente los subgrupos de riesgo. El papel de la hormonoterapia se analizó separadamente en profundidad debido a su importancia. La relación entre los distintos parámetros de dosis y la respuesta bioquímica nos animaron a la construcción de una curva dosis-respuesta en la sección sucesiva.

∴ En la sección 7.5 se explica el método de construcción de una curva dosis-respuesta y se aplica a nuestra serie. Esta curva es uno de los hallazgos más interesantes de esta Tesis, y esta sección fue de las más laboriosas de completar y más difíciles de analizar. Se elaboraron cuatro curvas distintas, tres de ellas con tres segmentos de dosis y tres puntos de curva y una con cinco segmentos de dosis y cinco puntos de curva, para poder compararla con una curva de referencia conocida.

∴ Por último, en la sección 7.6 se construyen tres modelos predictivos que combinen los datos clínico-dosimétricos acumulados en la base de datos y establezcan una predicción del resultado clínico. Estos modelos son el modelo de regresión logística, la red neuronal y el modelo de partición en árbol. Esta sección es importante puesto que retoma el problema de la multidimensionalidad de la base de datos y trata de encontrar un modo para predecir los resultados clínicos a partir de toda la panoplia de parámetros clínico-dosimétricos en los que es difícil hacer evidentes las asociaciones estadísticas existentes. El objetivo de esta sección es explicar el método para construir y validar estos modelos, y sus resultados una vez aplicados sobre la serie 1.

7.1 ANALISIS DESCRIPTIVO DE LAS VARIABLES

7.1.1 Distribución de los principales factores relativos al paciente

Se han incorporado en el análisis los datos de las series 1, 2 y 3. Hemos de recordar que tanto la serie 2 como la 3 son series de apoyo para la verificación de algunas de las hipótesis de trabajo de nuestra tesis. Los resultados de la inferencia estadística se han realizado siempre a partir de la serie 1. A pesar de ello hemos incluido las series 2 y 3 en el análisis descriptivo que mostramos a continuación.

Se ha estudiado la edad en años al diagnóstico histológico (tabla 7.1.1_1) y el volumen prostático pre-implante en centímetros cúbicos (tabla 7.1.1_2) como factores relativos al paciente. La distribución de los valores del volumen prostático pre-implante sigue una distribución normal de media 33.47cc y DE \pm 10.26.

El sexo no es procedente por razones evidentes. No se han estudiado diferencias raciales ya que las series de pacientes son muy homogéneas y corresponden a una población de raza caucasoide y variedad mediterránea. No se han estudiado factores dietéticos al no estar recogidos en la base de datos (recordemos que la base de datos nació con intención de recoger fundamentalmente parámetros de índole técnico para asociarlos con la supervivencia libre de enfermedad bioquímica). Los datos de comorbilidad están recogidos en la base de datos pero de forma poco sistemática por lo que el número de variables no recogidas es muy alta y la utilidad de su análisis dudosa. Sin embargo, de la revisión bibliográfica no se han identificado variables de comorbilidad que puedan tener un efecto sobre la supervivencia libre de enfermedad bioquímica y que por lo tanto puedan actuar como variables confundidoras en el análisis estadístico.

Serie	Media	Mediana	IC 95%	Rango
Serie1 (n=113)	67	69	66 - 69	39 - 80
Serie2 (n=21)	67	67	-	57 - 76
Serie3 (n=5)	64	64	-	62 - 65

Tabla 7.1.1_1 Edad de los pacientes al diagnóstico histológico

Serie	Media	Mediana	IC 95%	Rango
Serie1 (n=113)	33.47	32.70	31.56 - 35.38	13.72 - 57.68
Serie2 (n=21)	32.58	30.00	-	17.06 - 42.34
Serie3 (n=5)	37.99	40.69	-	29.08 - 45.61

Tabla 7.1.1_2 Volumen prostático pre-implante

7.1.2 Distribución de los principales factores de la biología tumoral

Se han incorporado en el análisis los datos de las series 1, 2 y 3 por las mismas razones comentadas anteriormente.

Estadio clínico

La distribución por estadios clínicos se presenta en la tabla 7.1.2_1 como valor absoluto y porcentaje, para cada una de las series estudiadas. El 92.8% de los pacientes de la serie 1 se encontraban al diagnóstico en estadio clínico T1c-T2a.

Serie	Recidiva	T1c	T2a	T2b
Serie1 (n=113)	3 (2.6%)	57 (50.40%)	48 (42.40%)	5 (4.4%)
Serie2 (n=21)	-	12 (57.14%)	9 (42.85%)	-
Serie3 (n=5)	-	5 (100%)	-	-

Tabla 7.1.2_1 Distribución por estadio clínico

PSA inicial

La distribución del valor del PSA inicial se presenta en la tabla 7.1.2_2 para cada una de las series estudiadas. Los valores se expresan en ng/ml.

Serie	Media	Mediana	IC 95%	Rango
Serie1 (n=113)	8.55	7.30	6.80 – 10.20	1.20 – 96.00
Serie2 (n=21)	8.03	7.80	-	4.03 – 14.67
Serie3 (n=5)	7.35	8.12	-	6.90 – 9.12

Tabla 7.1.2_2 Distribución del PSA inicial

El análisis de los valores atípicos (“outliers”) detectó un paciente de la serie 1 implantado con un valor de PSA inicial de 96 ng/ml. Si excluimos este paciente del análisis, los valores de la serie 1 son: media 7.77 ng/ml, mediana 7.2 ng/ml, IC95% (7.1 – 8.42 ng/ml) y rango (1.2 – 20.7 ng/ml).

Densidad de PSA

El valor de “densidad de PSA” se obtuvo dividiendo el valor del PSA inicial por el volumen prostático preimplante. Los valores se expresan en ng/ml/cc. Se presentan los datos correspondientes a la serie 1. En la tabla 7.1.2_3 se presentan los resultados con (n=113) y sin (n=112) el valor extremo mencionado anteriormente.

Serie	Media	Mediana	IC 95%	Rango
Serie1 (n=113)	0.30	0.21	0.20 – 0.40	0.06 – 5.50
Serie1 (n=112)	0.25	0.21	0.22 – 0.28	0.06 – 0.92

Tabla 7.1.2_3 Distribución de la densidad de PSA inicial

Grado histológico (“Gleason score” GS)

En la serie 1, el valor de GS se conoció para 110 pacientes (3 valores desconocidos). El valor medio de GS fue de 5. El GS 6 (3+3) se encontró en 30 pacientes (27.27%). El valor de GS 7 se encontró en 12 pacientes (4+3 en 5 pacientes y 3+4 en 7 pacientes). La distribución por grupos de GS se presenta en la tabla 7.1.2_4 como valor absoluto y porcentaje, para cada una de las series estudiadas.

Serie	GS 2-6	GS 7	GS 8-10
Serie1 (n=113)	95 (87.1%)	12 (11.0%)	2 (1.8%)
Serie2 (n=21)	21 (100%)	-	-
Serie3 (n=5)	5 (100%)	-	-

Tabla 7.1.2_4 Distribución del índice de Gleason

Porcentaje de biopsias positivas

Este análisis se realizó exclusivamente para la serie 1. El porcentaje de biopsias positivas se obtuvo dividiendo el número de cilindros que contenían tumor (“cilindros positivos”) por el número total de cilindros obtenidos por punción transrectal. La información completa se obtuvo de 78 pacientes (69%).

El valor medio fue del 42%, la mediana del 35%, el intervalo de confianza que incluía el 95% de los valores fue (36.8 – 48.8%) y el rango entre 8.33 y 100%. Agrupando la variable en intervalos discretos, 34 pacientes (43.5%) presentaban un porcentaje de biopsias positivas entre 33 y 66%. Treinta pacientes (38.4%) tenían un valor menor de 33% de biopsias positivas y 14 pacientes (17.9%) tenían más del 66% de las biopsias positivas.

Lateralidad tumoral

Este análisis se realizó exclusivamente para la serie 1. Como hemos visto anteriormente, tan solo 5 pacientes (4.4% de la serie) se presentaron al diagnóstico con enfermedad bilateral palpable. Hemos estudiado también la bilateralidad histológica sobre 96 pacientes (84.9%) sobre los que esta información estaba disponible. Presentaron enfermedad unilateral 79 pacientes (82.2%) mientras que 17 pacientes (17.7%) se presentaron con enfermedad bilateral histológicamente.

Estratificación por grupos de riesgo

En la tabla 7.1.2_5 se resume la clasificación por estratos de riesgo según la clasificación del MSKCC (descrita anteriormente). En el grupo “otros” se incluyen pacientes de alto riesgo, recidivas y pacientes en los que alguna de las variables no es conocida y no pueden ser clasificados correctamente. Los pacientes del grupo “otros” serán excluidos del análisis de la supervivencia. Se presentan los valores absolutos y el porcentaje.

Serie	Bajo Riesgo	Riesgo Intermedio	Otros
Serie1 (n=113)	77 (68.1%)	30 (26.5%)	6 (5.3%)
Serie2 (n=21)	18 (85.71%)	3 (14.28%)	-
Serie3 (n=5)	5 (100%)	-	-

Tabla 7.1.2_5 Distribución de los pacientes por grupos de riesgo

7.1.3 Distribución de los principales factores terapéuticos

Bajo este epigrafe se describen los aspectos al tratamiento hormonal pre-implante y a los parámetros técnicos del implante.

Tratamiento hormonal

Este análisis se realizó exclusivamente para la serie 1. Se dispone de datos para todos los pacientes. Un total de 70 pacientes (61.9% de la serie) se presentaron a la valoración terapéutica bajo los efectos de algún tipo de tratamiento hormonal. Los 43 pacientes restantes estaban libres de tratamiento hormonal. De los 70 pacientes en tratamiento hormonal, 44 (62.8% de dicho subgrupo) estaban bajo el efecto de un bloqueo androgénico completo y los 33 restantes (47.1%) recibieron bloqueo androgénico periférico.

Parámetros del implante

Este análisis se realizó exclusivamente para la serie 1. De los parámetros relativos al implante se recogieron aquellos que tenían relación con número de semillas y agujas, actividad implantada y sus valores por unidad de volumen. Estas variables se introdujeron en el modelo de caracterización del edema que se mostrará más adelante. No se recogieron otras variables que también podrían resultar interesantes como el operador o la duración del implante.

El número medio de semillas implantadas por paciente fue de 87.23, usando una media de 27.84 agujas. La actividad por semilla fue bastante constante (mediana 0.36 mCi). La actividad media implantada por paciente fue de 32.08 mCi. El valor medio de actividad por unidad de volumen fue de 1.01 mCi/cc. El número de agujas por unidad de volumen fue de 0.88/cc. En la tabla 7.1.3_1 se resumen los parámetros relativos al implante.

Parámetro	Media	Mediana	IC 95%	Rango
Semillas	87.23	86.00	84.29 – 90.18	51.00 – 124.00
Agujas	27.84	28.00	26.96 – 28.72	16.00 – 39.00
Actividad	32.08	31.68	31.01 – 33.16	18.36 – 46.92
Agujas/cc	0.88	0.83	0.83 – 0.93	0.38 – 1.40
Actividad/cc	1.01	1.00	0.97 – 1.05	0.60 – 1.62

Tabla 7.1.3_1 Distribución de los parámetros del implante

7.2 ANALISIS DE LA DOSIMETRIA POST-IMPLANTE

En este punto es necesario insistir de nuevo en que el análisis de la dosimetría post-implante se ha realizado sobre dos aspectos fundamentales: en primer lugar el binomio edema-tiempo y en segundo lugar la modalidad de imagen elegida. En esta sección de resultados analizaremos en detalle ambos aspectos.

7.2.1 Influencia del día de obtención de la TC (“timing”)

Se emplearon los datos de la serie 1, que tiene 2 dosimetrías, calculadas mediante TC a día 0 y 50 post-implante. Se emplearán los sufijos _0 y _50 tras el nombre de cada variable objeto de estudio denotando el día correspondiente.

Volumen prostático

Como hemos visto previamente (ver epígrafe: 6.1 Descripción de las series de pacientes usadas en esta tesis), la medida del volumen pre-implante se obtuvo a partir de TRUS mientras que los volúmenes post-implante se midieron a partir de TC, lo que necesariamente condujo a una sobrestimación que se tendrá en cuenta a la hora de interpretar los resultados. La sobrestimación consta de dos componentes, uno de edema verdadero y otro de sobrestimación asociada a la modalidad de imagen utilizada. De esta forma,

$$\Delta\text{volumen} = \text{Edema} + \text{Incertidumbre}$$

∴ El volumen prostático aumentó tras el implante, como muestran los valores de la tabla 7.2.1_1. VOLPROST_PRE y VOLPROST_0 fueron bien caracterizadas por una distribución normal, con una bondad de ajuste estadísticamente significativa según el test W de Shapiro-Wilk. VOLPROST_50 no fue bien caracterizada por una distribución normal, debido a la presencia de un valor atípico (“outlier”). La diferencia de las medias (VOLPROST_pre vs. VOLPROST_0) fue estadísticamente significativa al aplicar el test t-Student ($p < 0.0001^*$). Tras 50 días post-implante el volumen prostático disminuyó, pero la diferencia de las medias (VOLPROST_pre vs. VOLPROST_50) continuó siendo estadísticamente significativa al aplicar el test t-Student ($p < 0.0001^*$). La diferencia de las medias de VOLPROST_0 y VOLPROST_50 fue estadísticamente significativa al aplicar el test t-Student ($p < 0.0001^*$).

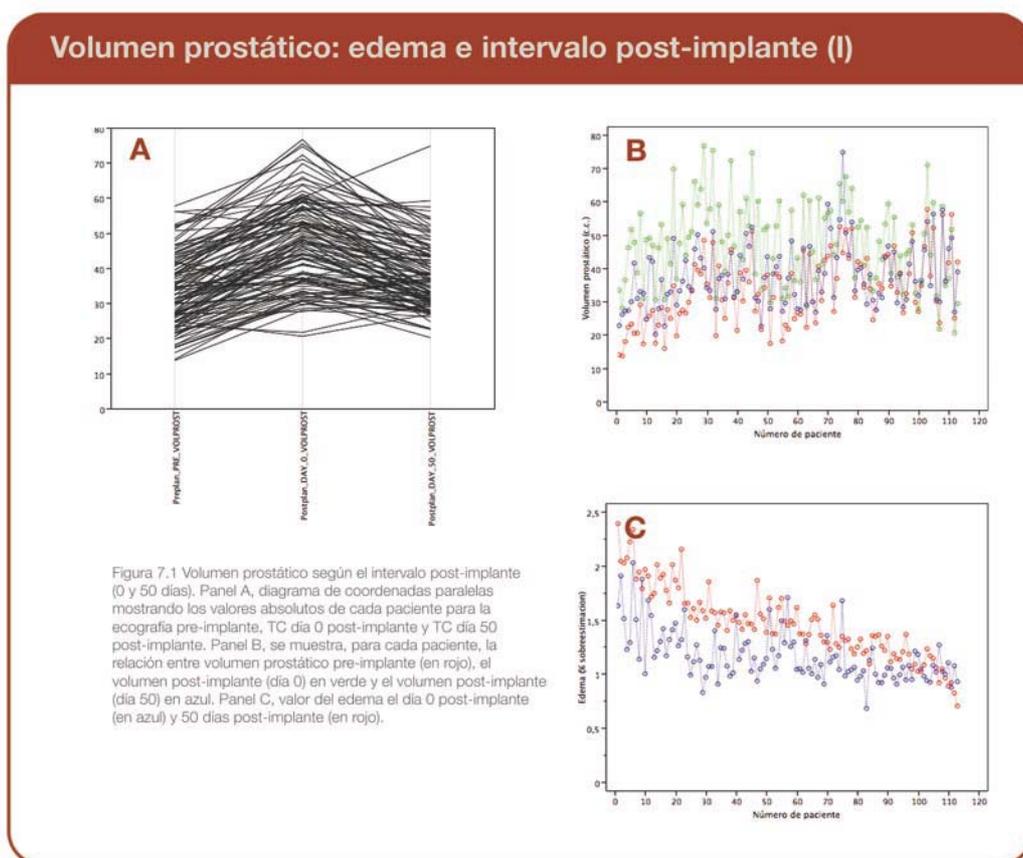
Parámetro	Media	Mediana	IC 95%	Rango
VOLPROST_pre	33.47	32.70	31.56 – 35.38	13.72 – 57.60
VOLPROST_0	47.27	47.46	44.95 – 49.59	20.60 – 76.67
VOLPROST_50	37.60	36.34	35.86 – 39.35	20.20 – 74.80

Tabla 7.2.1_1 Comparación entre volumen pre-implante y los obtenidos 0 y 50 días post-implante

En la tabla 7.2.1_2 y en la figura 7.1 se muestra el porcentaje de sobrestimación del volumen prostático (Δ VOL) medido a día 0 y 50 respecto al volumen pre-implante.

Parámetro	Media	Mediana	IC 95%	Rango
Δ VOL_0	1.46	1.45	1.40 – 1.52	0.70 – 2.39
Δ VOL_50	1.16	1.10	1.12 – 1.21	0.68 – 2.02

Tabla 7.2.1_2 Sobreestimación del volumen prostático respecto al valor pre-implante



∴ Se analizaron los valores predictivos para la aparición del edema a través de un análisis univariante. Se decidió establecer como valor de corte 1.50. Se realizó un ajuste logístico para las siguientes variables: Edad, valor de PSA inicial, valor de GS, volumen prostático pre-implante (VOLPROST_pre), número de semillas, número de agujas, actividad implantada, agujas por cc de próstata y actividad implantada por cc de próstata. Se realizó una tabla de contingencia para el valor de T y el grupo de

riesgo. De ellas, mostraron significación estadística el volumen prostático preimplante ($p < 0.0001^*$), el número de semillas implantadas ($p = 0.0081^*$) y la actividad implantada ($p = 0.0002^*$). Aun existiendo un alto grado de correlación con el resto de variables, no se demostró significación estadística con el número de agujas utilizadas.

∴ La capacidad predictiva de los valores del volumen prostático se estudiaron mediante un estudio de correlación (figura 7.2). En la tabla 7.2.1_4 se muestran los valores para los distintos pares analizados. Se observa una alta correlación ($R^2 = 0.80$, $p < 0.001^*$) entre los valores pre-implante (VOLPROST_PRE) y los obtenidos 50 días post-implante.

Relación	CoefRegresion	CoefCorrelacion	F ratio	Prob > F
VOLPROST_PRE vs. VOLPROST_0	0.54	0.73	134.27	< 0.0001*
VOLPROST_PRE vs. VOLPROST_50	0.65	0.80	210.95	< 0.0001*
VOLPROST_0 vs. VOLPROST_50	0.49	0.70	106.76	< 0.0001*

Tabla 7.2.1_4 Relación entre los volúmenes pre-implante y los obtenidos a 0 y 50 días post-implante

Volumen prostático: edema e intervalo post-implante (II)

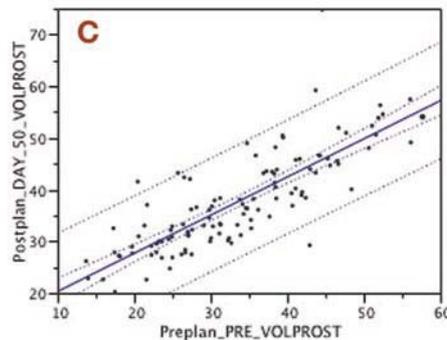
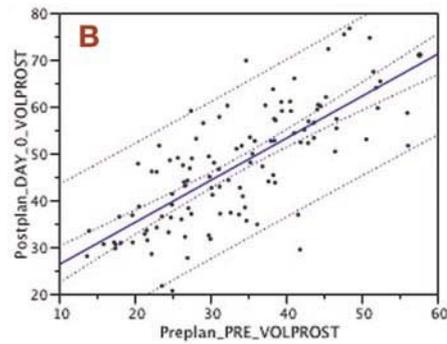
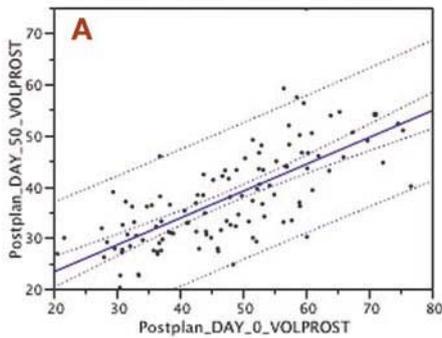


Figura 7.2 Estudio de correlación entre el volumen prostático según el intervalo post-implante (0 y 50 días). Panel A, relación entre volumen prostático post-implante (día 0) y volumen prostático post-implante (día 50), medidos ambos con TC. Panel B, relación entre volumen prostático pre-implante (medido por ecografía) y volumen post-implante (día 0) medido por TC. Panel C, relación entre el volumen prostático pre-implante (medido por ecografía) y volumen post-implante (día 50) medido por TC. En la tabla 7.2.1_4 se recogen los valores de los distintos tests estadísticos correspondientes.

D100 (dosis mínima periférica)

El valor medio para D100_0 fue de 69.74 Gy (DE ± 16.18 Gy) y para D100_50 fue de 72.57 Gy (DE ± 15.84 Gy). Ambas variables fueron bien caracterizadas por una distribución normal, con una bondad de ajuste estadísticamente significativa según el test W de Shapiro-Wilk. La diferencia de las medias no fue estadísticamente significativa al aplicar el test t-Student (p=0.14). En la tabla 7.2.1_5 se resumen los valores de D100 para cada dosimetría post-implante.

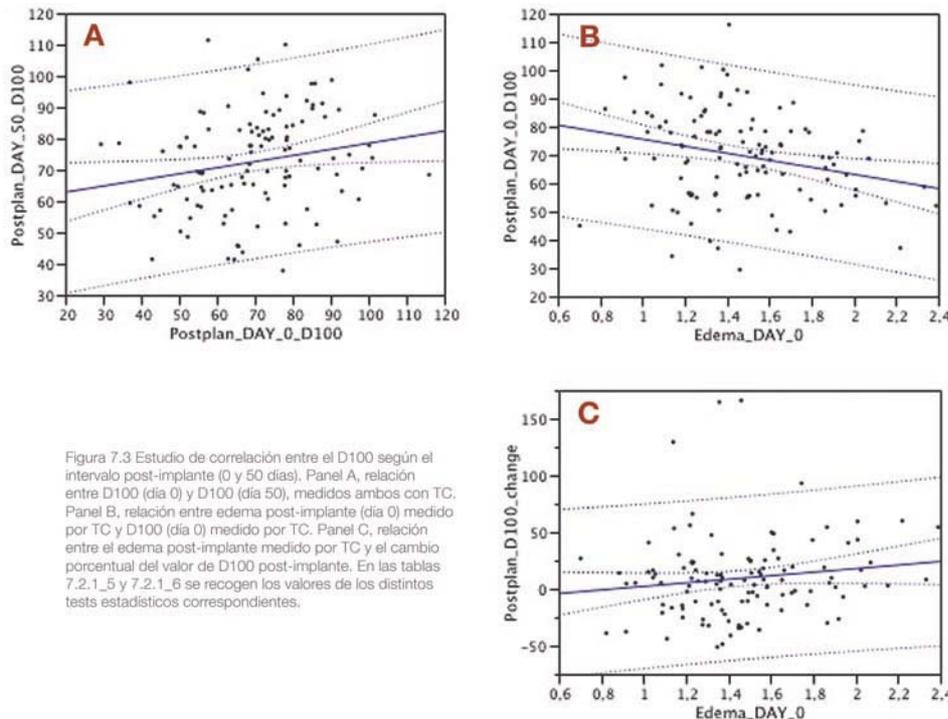
Parámetro	Media	Mediana	IC 95%	Rango
D100_0	69.74	70.60	66.73 – 72.76	29.40 – 116.00
D100_50	72.57	73.50	69.61 – 75.52	37.80 – 111.40

Tabla 7.2.1_5 Distribución de los valores de D100

La capacidad predictiva de los valores de D100_0 se estudiaron mediante un estudio de la correlación entre D100_0 y D100_50 (figura 7.3). El valor del coeficiente de regresión fue de 0.03. El coeficiente de correlación de Pearson fue de 0.19. El análisis de la varianza mostró un valor estadísticamente significativo para F (F ratio = 0.75, Prob (> F) = 0.0341*).

El efecto del edema sobre D100 se analizó mediante un estudio de la correlación (figura 7.3). El edema ejerció un efecto inversamente proporcional sobre D100_0, efecto que no se manifestó sobre los valores de D100_50. Los valores de los coeficientes de regresión y correlación y los valores de F y Prob (> F) se muestran en la tabla 7.2.1_6.

D100: edema e intervalo post-implante



Relación	CoefRegresion	CoefCorrelacion	F ratio	Prob > F
Edema vs. D100_0	0.06	0.32	7.55	< 0.007*
Edema vs. D100_50	0.00	0.00	0.00	0.96

Tabla 7.2.1_6 Relación entre el edema post-implante y los valores de D100

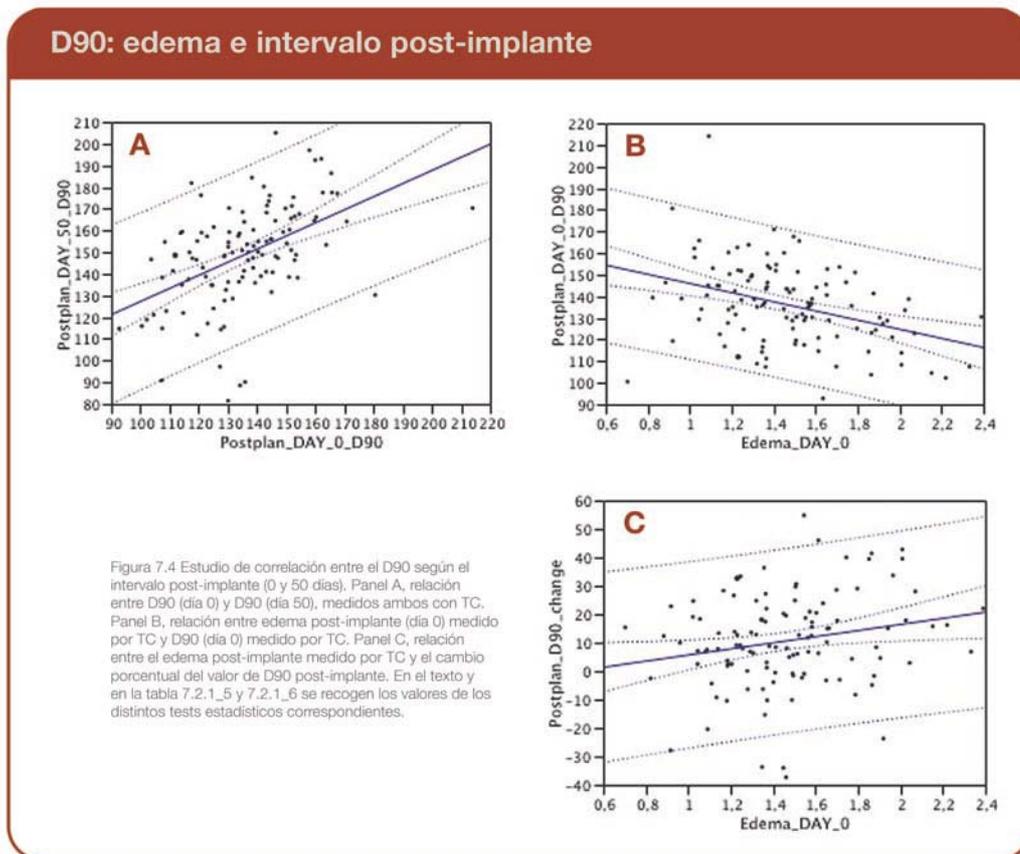
Por último se analizó la influencia del edema sobre el incremento relativo de los valores de D100 entre el día 0 y el día 50 mediante un estudio de correlación (figura 7.3). El valor del coeficiente de regresión fue de 0.02. El coeficiente de correlación de Pearson fue de 0.32. El análisis de la varianza no mostró un valor estadísticamente significativo para F (F ratio = 2.26, Prob (> F) = 0.1348).

D90

El valor medio para D90_0 fue de 136.01 Gy y para D90_50 fue de 148.95 Gy (DE ± 23.07 Gy), lo que supone un incremento de 12.94 Gy (9.51%) entre los días 0 y 50. D90_50 fue bien caracterizada por una distribución normal, con una bondad de ajuste estadísticamente significativa según el test W de Shapiro-Wilk. La diferencia de las medias fue estadísticamente significativa al aplicar el test t-Student ($p < 0.0001^*$). En la tabla 7.2.1_7 se resumen los valores de D90 para cada dosimetría post-implante.

Parámetro	Media	Mediana	IC 95%	Rango
D90_0	136.01	135.66	132.52 – 139.50	92.73 – 214.00
D90_50	148.95	150.00	144.65 – 153.25	81.48 – 205.03

Tabla 7.2.1_7 Distribución de los valores de D90



La capacidad predictiva de los valores de D90_0 se estudiaron mediante un estudio de la correlación entre D90_0 y D90_50 (figura 7.4). El valor del coeficiente de regresión fue de 0.24. El coeficiente de correlación de Pearson fue de 0.49. El análisis de la varianza mostró un valor estadísticamente significativo para F (F ratio = 35.12, Prob (> F) < 0.0001*).

El efecto del edema sobre D90 se analizó mediante un estudio de la correlación (figura 7.4). El edema ejerció un efecto inversamente proporcional sobre D90_0, efecto que no se mantuvo con el tiempo en los valores de D90_50. Los valores de los coeficientes de regresión y correlación y los valores de F y Prob (> F) se muestran en la tabla 7.2.1_8.

Relación	CoefRegresion	CoefCorrelacion	F ratio	Prob > F
Edema vs. D90_0	0.13	-0.37	17.74	< 0.0001*
Edema vs. D90_50	0.01	-0.12	1.6	0.2047

Tabla 7.2.1_8 Relación entre el valor del edema post-implante y los valores de D90

El valor del edema influyó en el incremento relativo de los valores de D90 según se desprende del estudio de correlación. El valor del coeficiente de regresión fue de 0.04. El coeficiente de correlación de Pearson fue de 0.21. El análisis de la varianza mostró un valor estadísticamente significativo para F (F ratio = 5.24, Prob (> F) = 0.0239*). La ausencia de correlación fuerte sugiere que existen otros factores que modifican la relación entre el edema y D90.

D80

El valor medio para D80_0 fue de 161.35 Gy y para D80_50 fue de 180.65 Gy. La diferencia de las medias fue estadísticamente significativa al aplicar el test t-Student ($p < 0.0001^*$). En la tabla 7.2.1_9 se resumen los valores de D80 para cada dosimetría post-implante.

Parámetro	Media	Mediana	IC 95%	Rango
D80_0	161.35	160.84	157.75 – 164.94	120.96 – 254.30
D80_50	180.65	183.13	175.75 – 185.56	88.92 – 238.44

Tabla 7.2.1_9 Distribución de los valores de D80

La capacidad predictiva de los valores de D80_0 se estudió mediante un estudio de la correlación entre D80_0 y D80_50 (figura 7.5). El valor del coeficiente de regresión fue de 0.21. El coeficiente de correlación de Pearson fue de 0.46. El análisis de la varianza mostró un valor estadísticamente significativo para F (F ratio = 31.24, Prob (> F) < 0.0001*).

El efecto del edema sobre D80 se analizó mediante un estudio de la correlación (figura 7.5). El edema ejerció un efecto inversamente proporcional sobre D80_0, efecto que no se mantuvo con el tiempo en los valores de D80_50. Los valores de los coeficientes de regresión y correlación y los valores de F y Prob (> F) se muestran en la tabla 7.2.1_10.

Relación	CoefRegresion	CoefCorrelacion	F ratio	Prob > F
Edema vs. D80_0	0.12	-0.35	15.74	< 0.0001*
Edema vs. D80_50	0.02	-0.14	2.26	0.1350

Tabla 7.2.1_10 Relación entre los valores del edema post-implante y D80

El valor del edema no influyó en el incremento relativo de los valores de D80 según se desprende del estudio de correlación que se muestra en la figura 7.5. El valor del coeficiente de regresión fue de 0.02. El coeficiente de correlación de Pearson fue de 0.15. El análisis de la varianza no mostró un valor estadísticamente significativo para F (F ratio = 2.8, Prob (> F) = 0.0969).

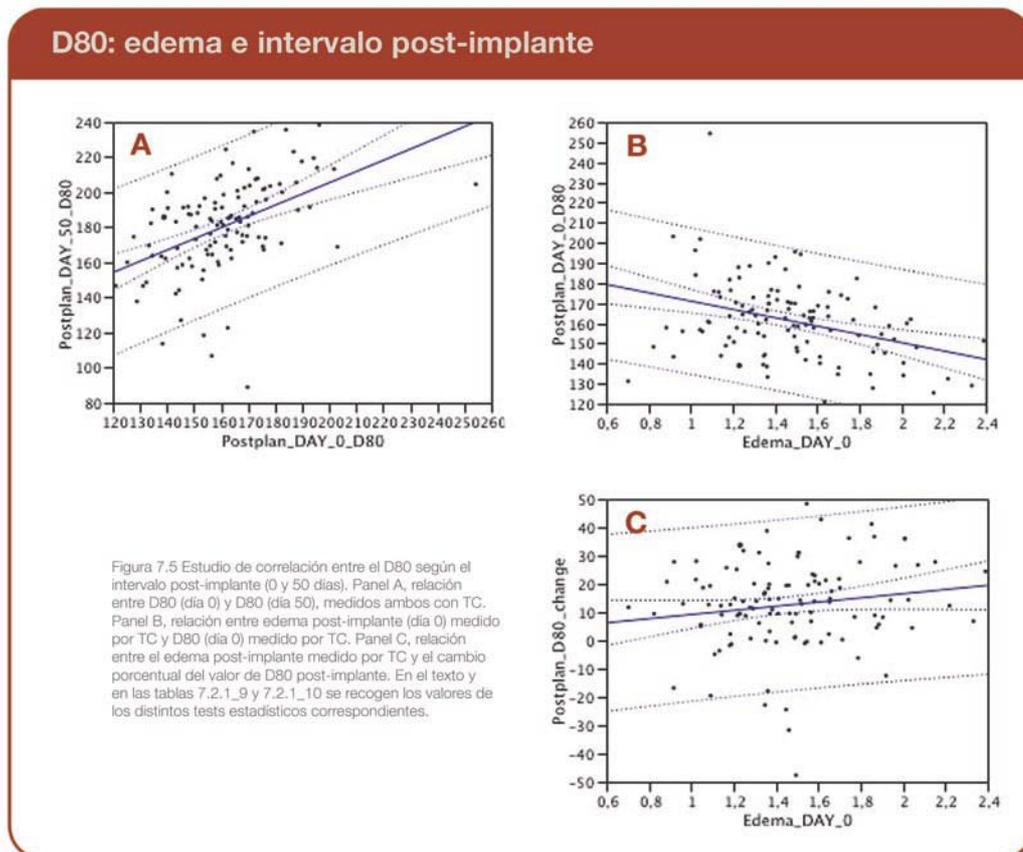
V100 (volumen cubierto por la dosis de prescripción)

El valor medio para V100_0 fue de 85.91% y para V100_50 fue de 90.08% lo que supone un aumento del 4.17% entre los días 0 y 50. Ambas variables fueron bien caracterizadas por una distribución continua de Weibull, con una bondad de ajuste estadísticamente significativa según el test W de Cramer-von Mises. La diferencia de las medias fue estadísticamente significativa al aplicar el test t-Student (p < 0.001*). En la tabla 7.2.1_11 se resumen los valores de V100 para cada dosimetría post-implante.

Parámetro	Media	Mediana	IC 95%	Rango
V100_0	85.91	86.61	84.69 – 87.13	69.10 – 99.08
V100_50	90.08	91.43	88.86 – 91.31	65.94 – 99.69

Tabla 7.2.1_11 Distribución de los valores de V100

La capacidad predictiva de los valores de V100_0 se estudiaron mediante un estudio de la correlación entre V100_0 y V100_50 (figura 7.6). El valor del coeficiente de regresión fue de 0.19. El coeficiente de correlación de Pearson fue de 0.44. El análisis de la varianza mostró un valor estadísticamente significativo para F (F ratio = 27.53, Prob (> F) < 0.0001*).



El efecto del edema sobre V100 se analizó mediante un estudio de la correlación (figura 7.6). El edema ejerció un efecto inversamente proporcional sobre V100_0, efecto que no se mantuvo con el tiempo en los valores de V100_50. Los valores de los coeficientes de regresión y correlación y los valores de F y Prob (> F) se muestran en la tabla 7.2.1_12.

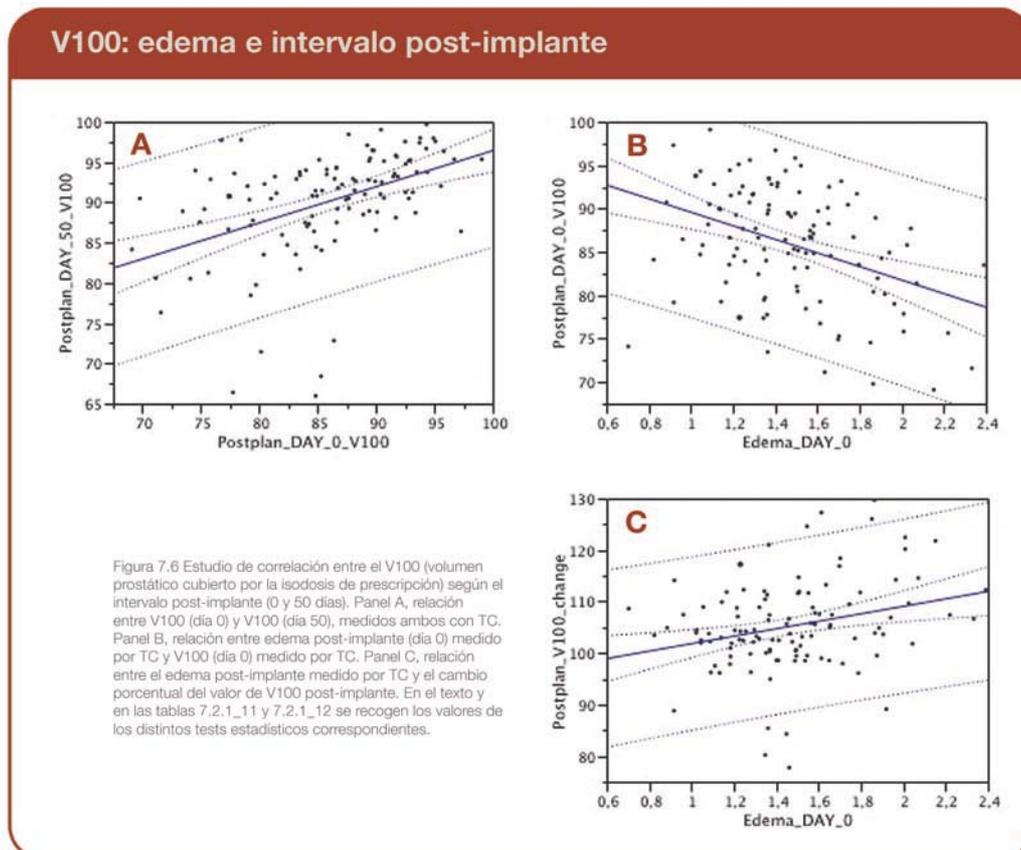
Relación	CoefRegresion	CoefCorrelacion	F ratio	Prob > F
Edema vs. V100_0	0.15	-0.39	20.20	< 0.0001*
Edema vs. V100_50	0.01	-0.11	1.49	0.2243

Tabla 7.2.1_12 Relación entre los valores del edema post-implante y V100

El valor del edema influyó en el incremento relativo de los valores de V100 según se desprende del estudio de correlación que se muestra en la figura 7.6. El valor del coeficiente de regresión fue de 0.07. El coeficiente de correlación de Pearson fue de 0.27. El análisis de la varianza mostró un valor estadísticamente significativo para F (F ratio = 9.03, Prob (> F) = 0.0033*). La ausencia de correlación fuerte sugiere que existen otros factores que modifican la relación entre el edema y D90.

V80

El valor medio para V80_0 fue de 94.20% y para V80_50 fue de 96.24%. V80_0 fue bien caracterizada por una distribución continua de Weibull, con una bondad de ajuste estadísticamente significativa según el test W de Cramer-von Mises. La diferencia de las medias fue estadísticamente significativa al aplicar el test t-Student ($p < 0.001^*$). En la tabla 7.2.1_13 se resumen los valores de V80 para cada dosimetría post-implante.



Parámetro	Media	Mediana	IC 95%	Rango
V80_0	94.20	95.00	93.41 – 94.99	81.73 – 99.87
V80_50	96.24	97.60	95.44 – 97.03	76.52 – 99.97

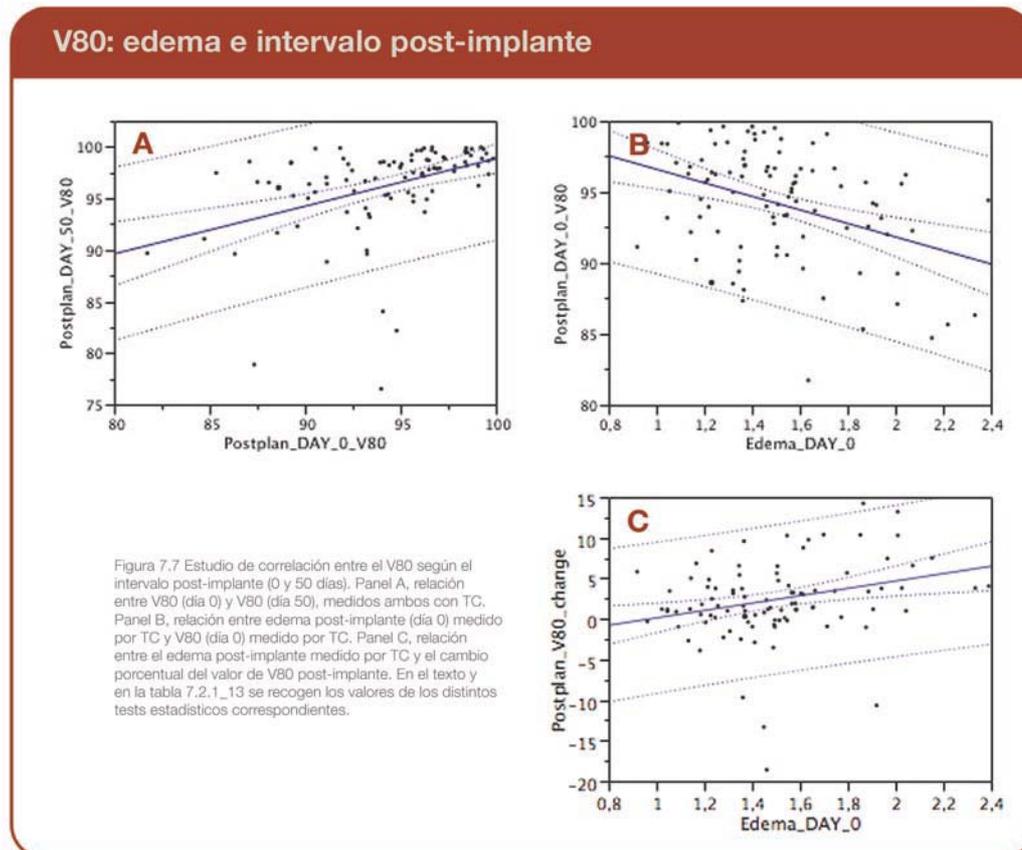
Tabla 7.2.1_13 Distribución de los valores de V80

La capacidad predictiva de los valores de V80_0 se estudiaron mediante un estudio de la correlación entre V80_0 y V80_50 (figura 7.7). El valor del coeficiente de regresión fue de 0.17. El coeficiente de correlación de Pearson fue de 0.41. El análisis de la varianza mostró un valor estadísticamente significativo para F (F ratio = 19.30, Prob (> F) < 0.0001*).

Se repitió el análisis del efecto del edema sobre V80, sin encontrarse relaciones estadísticamente significativas. No se estableció ninguna relación entre el edema y V80.

V150

El valor medio para V150_0 fue de 48.26% y para V150_50 fue de 65.00%. V150_0 fue bien caracterizada por una distribución normal con una bondad de ajuste estadísticamente significativa según el test W de Shapiro-Wilk. Por el contrario, V150_50 fue bien caracterizada por una distribución continua de Weibull con una bondad de ajuste estadísticamente significativa según el test W de Cramer-von Mises. La diferencia de las medias fue estadísticamente significativa al aplicar el test t-Student (p < 0.001*). En la tabla 7.2.1_14 se resumen los valores de V80 para cada dosimetría post-implante.



Parámetro	Media	Mediana	IC 95%	Rango
V150_0	48.26	49.03	46.09 – 50.43	19.60 – 89.21
V150_50	65.00	66.38	62.93 – 67.08	27.30 – 86.32

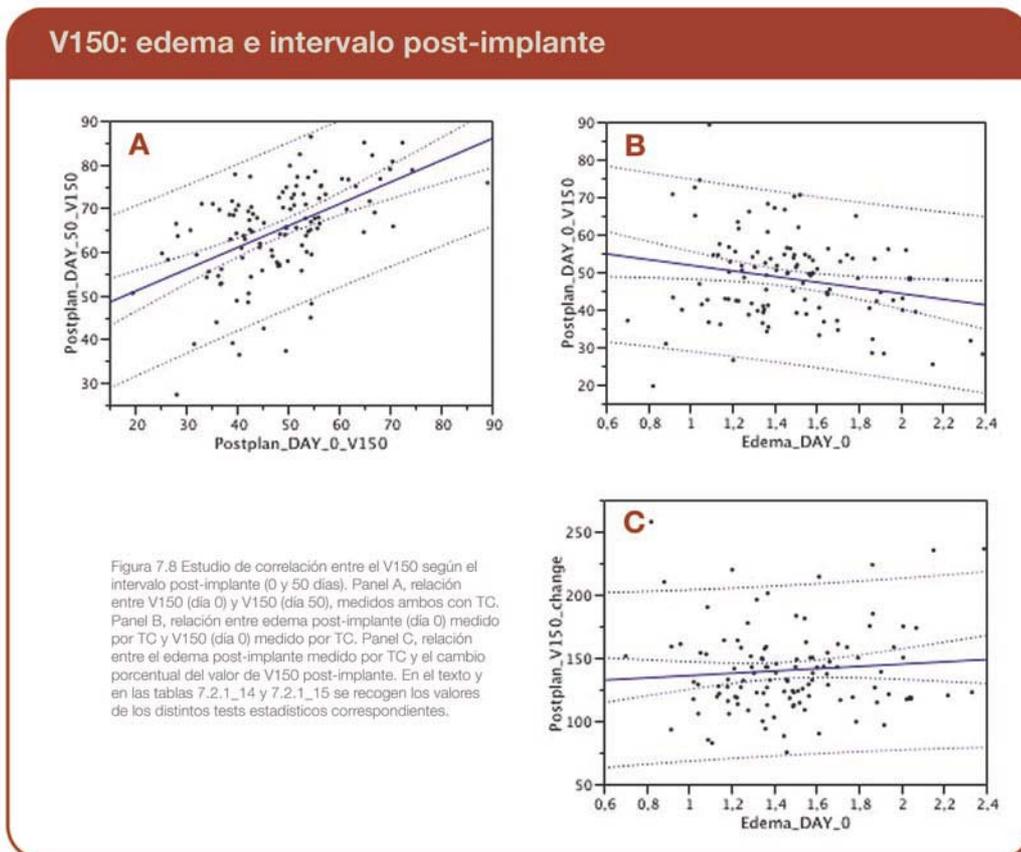
Tabla 7.2.1_14 Distribución de los valores de V150

La capacidad predictiva de los valores de V150_0 se estudiaron mediante un estudio de la correlación entre V150_0 y V150_50 (figura 7.8). El valor del coeficiente de regresión fue de 0.27. El coeficiente de correlación de Pearson fue de 0.52. El análisis de la varianza mostró un valor estadísticamente significativo para F (F ratio = 41.33, Prob (> F) < 0.0001*).

El efecto del edema sobre V150 se analizó mediante un estudio de la correlación (figura 7.8). El edema ejerció un efecto inversamente proporcional sobre V150_0, efecto que no se mantuvo con el tiempo en los valores de V150_50. Los valores de los coeficientes de regresión y correlación y los valores de F y Prob (> F) se muestran en la tabla 7.2.1_15.

Relación	CoefRegresion	CoefCorrelacion	F ratio	Prob > F
Edema vs. V150_0	0.04	-0.21	5.28	0.0234*
Edema vs. V150_50	0.01	-0.13	2.06	0.1540

Tabla 7.2.1_15 Relación entre los valores del edema post-implante y V150



El valor del edema no influyó en el incremento relativo de los valores de V150 según se desprende del estudio de correlación que se muestra en la figura 7.8. El valor del coeficiente de regresión fue de 0.007. El coeficiente de correlación de Pearson fue de 0.08. El análisis de la varianza no mostró un valor estadísticamente significativo para F (F ratio = 0.87, Prob (> F) = 0.3525).

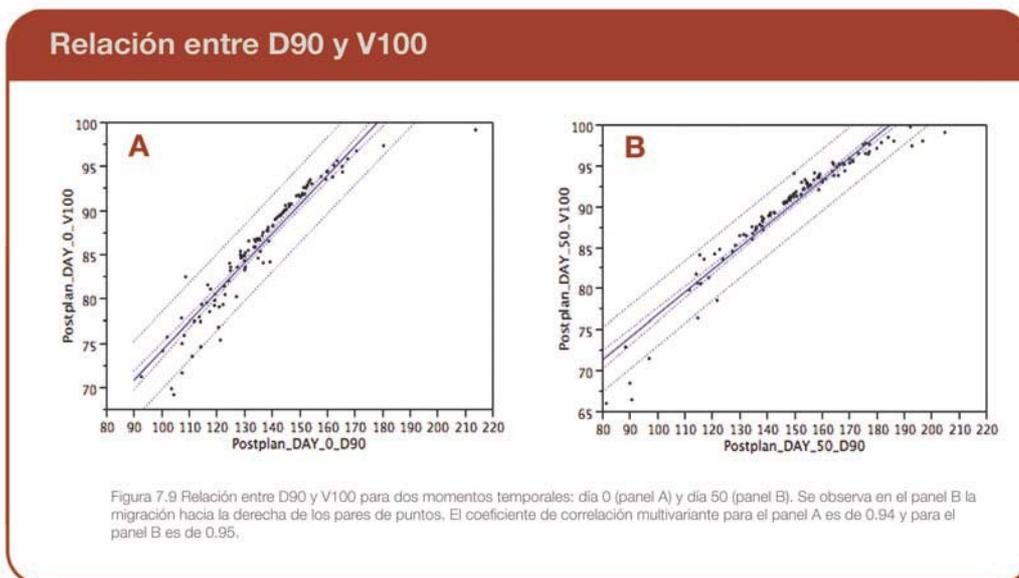
Relación entre las variables de dosis y de volumen

Para estudiar la relación entre las distintas variables de dosis y de volumen para el día 0 y día 50 se procedió a realizar un estudio multivariante de las correlaciones. En la tabla 7.2.1_16 se presentan los pares de asociaciones con coeficiente de correlación más alto.

Relación	Coefficiente de correlación multivariante
D90_0 vs. D80_0	0.9721
V100_50 vs. V80_50	0.9620
V100_50 vs. D90_50	0.9592
V100_0 vs. V80_0	0.9515
V100_0 vs. D90_0	0.9402
V100_0 vs. D80_0	0.9261
V80_0 vs. D90_0	0.9131
D80_50 vs. D90_50	0.9024
V80_50 vs. D90_50	0.8991

Tabla 7.2.1_16 Relación entre las distintas variables dosimétricas derivadas del HDV

En la figura 7.9 se muestra la relación entre D90 y V100 el día 0 post-implante (panel A) y 50 días post-implante (panel B).

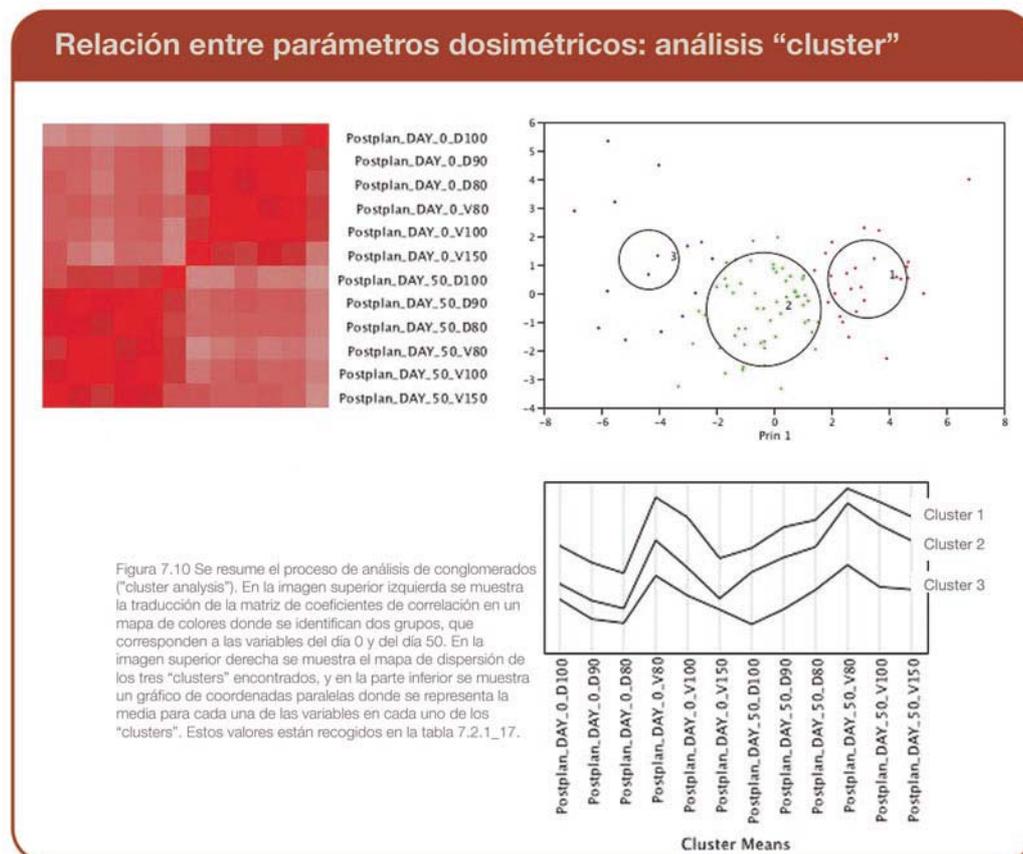


Para intentar reducir la dimensionalidad del conjunto de variables de dosis y volumen se realizó un análisis de componentes principales y un estudio de “clustering”

•. Análisis de componentes principales (ACP): las aplicaciones fundamentales del análisis de componentes principales es reducir el número de variables y detectar relaciones estructuradas entre las variables. Por ello se comporta también como un método de clasificación. En el caso de resumir la relación entre dos variables continuas se puede emplear la línea de regresión como resumen de la relación entre ambas. En el caso de que el número de variables sea mayor, el principio del ACP es el mismo: expresar la relación entre ellas mediante un valor unidimensional. ACP se comporta como un método para reducir la dimensionalidad de grandes bases de datos. Se empleó JMP6 para el ACP.

De los 12 componentes principales, los tres primeros explicaban más del 5% de la varianza independientemente y el 89.09% de la varianza si se combinan, situándose por encima del punto de inflexión del “skree test” que se considera el valor de corte para seleccionar el número de componentes principales del modelo.

La correlación entre las variables y el primer “componente” mostró unos coeficientes muy promediados entre todas las variables. El segundo “componente” mostró correlaciones positivas para las variables del día 0 y correlaciones negativas para las variables del día 50, clasificando de esta forma el conjunto de variables en dos subconjuntos. El tercer componente asignó correlaciones altas a los valores de



D100_0 y D100_50, enfatizando el valor de la dosis mínima periférica como parámetro descriptor global de la dosimetría.

La rotación de la matriz de correlaciones (varimax) clasificó el conjunto de variables nuevamente en dos subgrupos: las variables del día 0 y las del día 50.

∴ Clustering: en primer lugar se transformó la matriz de correlaciones en un mapa de color (figura 7.10). Los pares de variables con coeficientes de correlación más altos se identifican con el color rojo. Los pares de variables con coeficientes de correlación más débil se identifican con el color azul. En dicho mapa se identifican dos agregados de variables que corresponden a las variables del día 0 (agregado 1) y a las variables del día 50 (agregado 2). Al ser esta información redundante y no ayudar a reducir la dimensionalidad de los datos manteniendo su significado, se realizó un segundo análisis de agregación usando la plataforma “Clustering” de JMP6. En este caso se realizó la clasificación sobre los valores de las variables ya que los intentos de realizar la clasificación sobre las variables no habían dado un patrón útil.

Se redujo la dimensionalidad hasta tres agregados mediante el algoritmo “k-means”. En la tabla 7.2.1_17 se resumen las medias para cada una de las variables de cada agregado (“cluster”).

Parámetro	Cluster 1	Cluster 2	Cluster 3
D100_0	57.28	83.50	63.66
D90_0	116.82	156.59	129.04
D80_0	142.68	182.94	155.16
V80_0	89.81	98.20	93.47
V100_0	78.64	92.80	83.80
V150_0	39.73	60.59	45.73
D100_50	51.76	84.14	73.47
D90_50	109.22	172.07	149.02
D80_50	139.66	204.91	180.26
V80_50	87.44	99.00	96.79
V100_50	77.43	95.68	90.82
V150_50	46.19	74.24	65.69

7.2.1_17 Análisis por agregados (“clusters”) en función de los valores de la dosimetría post-implante

En la figura 7.10 Se muestra el “biplot” con los tres agregados coloreados y la dispersión en torno al centroide. Se muestra asimismo una gráfica de coordenadas paralelas para cada agregado.

Predicción de la calidad del implante a partir de la dosimetría del día 0

En un intento ulterior de reducir la dimensionalidad de la base de datos se estudió la posibilidad de predecir algunos de los valores a partir de la dosimetría obtenida el día del implante. De entre todos los parámetros dosimétricos analizados anteriormente sólo la variación relativa de D90 y V100 entre los días 0 y 50 han mostrado una asociación (aunque débil) con el valor del edema inducido al día del implante. Aunque varios parámetros han mostrado dependencia del valor del edema inicial, el incremento o variación se ha mostrado insensible estadísticamente.

Hemos construido un modelo de regresión multivariante para predecir el valor de D90 y V100 el día 50 post-implante a partir de los valores correspondientes al día 0,

el volumen prostático pre-implante y el edema inicial (día 0). Este análisis generó la siguiente expresión para D90:

$$D90_{50} = 24.74 + 0.67 * D90_0 + 27.35 * \text{Edema} + 0.60 * \text{VOLPROST_PRE}$$

Por otra parte se obtuvo una expresión similar para V100:

$$V100_{50} = 40.39 + 0.48 * V100_0 + 6.62 * \text{Edema} + 0.14 * \text{VOLPROST_PRE}$$

Los valores de los coeficientes de correlación y los valores de F y Prob (> F) se muestran en la tabla 7.2.1_18 para cada uno de los modelos.

Parámetro	R ²	F ratio	Prob > F
D90_50	0.29	15.29	< 0.0001*
V100_50	0.23	11.23	< 0.0001*

Tabla 7.2.1_18 Valores de ajuste de los modelos de regresión lineal multivariante

Una vez obtenida la ecuación de regresión se procedió a la validación del modelo para determinar su aplicabilidad rutinaria en un contexto clínico. Se emplearon varios métodos de validación para cada uno de los modelos de regresión obtenidos:

∴ Modelo para la predicción de D90: en primer lugar se analizó la correlación entre los valores reales y los valores predichos por el modelo. El valor del coeficiente de regresión fue de 0.29. El coeficiente de correlación de Pearson fue de 0.54. El análisis de la varianza mostró un valor estadísticamente significativo para F (F ratio = 46.42, Prob (> F) < 0.0001*). La diferencia de las medias entre el grupo real y los valores predichos no fue estadísticamente significativa al aplicar el test t-Student.

Se excluyó la presencia de co-linearidad mediante el cálculo de los valores de VIF (variance inflation factor). El valor de corte sugerido fue ≥ 10 , y todos los valores para las variables introducidas en el modelo resultaron inferiores a 2.

No se obtuvo una distribución normal para los residuos según el test de normalidad de Shapiro-Wilk. Esto introduce una limitación al modelo ya que no se cumple una de las asunciones básicas de los modelos de regresión lineal múltiple (normalidad de los residuos). Por ello se realizó un análisis de valores atípicos ("outliers") y se excluyeron del análisis 5 pacientes. La nueva expresión para el valor de D90_50 es la siguiente:

$$D90_{50} = 27.22 + 0.65 * D90_0 + 24.39 * \text{Edema} + 0.66 * \text{VOLPROST_PRE}$$

En este caso el test de normalidad para los residuos fue positivo y el modelo se da por validado internamente.

∴ Modelo para la predicción de V100: en primer lugar se analizó la correlación entre los valores reales y los valores predichos por el modelo. El valor del coeficiente de regresión fue de 0.23. El coeficiente de correlación de Pearson fue de 0.48. El análisis de la varianza mostró un valor estadísticamente significativo para F (F ratio = 34.32, Prob (> F) < 0.0001*). La diferencia de las medias entre el grupo real y los valores predichos no fue estadísticamente significativa al aplicar el test t-Student.

Se excluyó la presencia de co-linearidad mediante el cálculo de los valores de VIF (variance inflation factor). El valor de corte que sugiere co-linearidad fue ≥ 10 , y todos los valores para las variables introducidas en el modelo resultaron inferiores a 2.

No se obtuvo una distribución normal para los residuos según el test de normalidad de Shapiro-Wilk. Del mismo modo que para el modelo anterior se realizó un análisis de valores atípicos (“outliers”) y se excluyeron del análisis 5 pacientes (3 de los “outliers” son comunes a los dos modelos modificados). La nueva expresión para el valor de D90_50 es la siguiente:

$$V100_50 = 50.23 + 0.41 * V100_0 + 4.54 * \text{Edema} + 0.09 * \text{VOLPROST_PRE}$$

En este caso el test de normalidad para los residuos fue positivo y el modelo se da por validado internamente.

7.2.2 Influencia de la modalidad de imagen

En la sección anterior se analizó la influencia del “timing” en los resultados dosimétricos de la serie 1. Se ha visto como los resultados son distintos en función del punto temporal donde se analice. Y se ha visto como el edema inducido por el propio implante tiene un impacto sobre la dosimetría, cuyo efecto sobre la supervivencia se verá más adelante.

En esta sección vamos a intentar analizar los resultados dosimétricos de una serie independiente de pacientes analizados el propio día del implante comparando dos modalidades de imagen. La serie 2 tiene dos dosimetrías a día 0, una calculada mediante TC y otra mediante fusión de TC y RNM. El objetivo fue estudiar el segundo término de la expresión,

$$\Delta\text{volumen} = \text{Edema} + \text{Incertidumbre}$$

considerando que conocemos el primer término (el edema) gracias a la utilización de la fusión de TC y RNM.

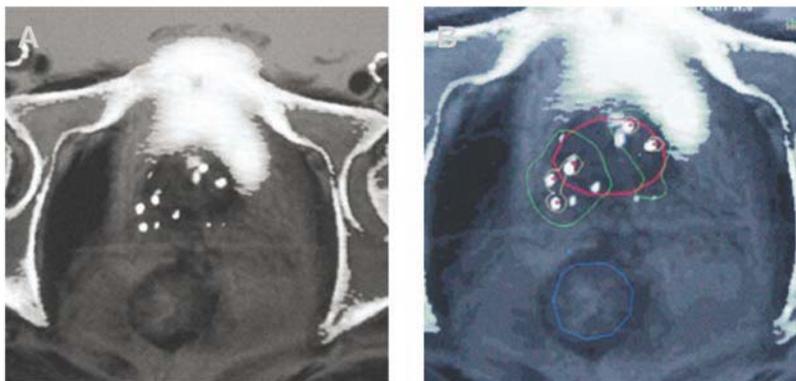


Figura 7.11 Se muestra a la izquierda una imagen de la base prostática perfectamente delimitada gracias al protocolo de fusión de imágenes usado en nuestro trabajo. A la derecha se muestra la distribución de dosis sobre dicha imagen, donde se puede identificar claramente los márgenes y las zonas frías.

Los resultados del protocolo de fusión de imagen se pueden encontrar en el artículo que nuestro grupo publicó (242). En la figura 4.32 se puede encontrar el aspecto de un estudio de fusión de imágenes realizado en nuestro centro para un paciente implantado. En la figura 4.35 se puede observar el cálculo de dosis a partir de un estudio de fusión de imágenes realizado en nuestro centro, y en la figura 7.11 se puede observar el detalle de la base prostática, perfectamente definida gracias al estudio de fusión de imágenes.

Volumen prostático

El volumen prostático tras el implante medido con las tres modalidades de imagen se muestra en la tabla 7.2.2_1. La diferencia de las medias (VOL_TRUS_pre vs. VOL_TC) fue estadísticamente significativa al aplicar el test U de Mann-Whitney ($p < 0.0001^*$). Al aplicar el protocolo de fusión de imágenes la diferencia de las medias (VOL_TRUS vs. VOL_FUSION) perdió significación estadística. La diferencia de las medias de VOL_FUSION y VOL_TC fue estadísticamente significativa al aplicar el test U de Mann-Whitney ($p < 0.0001^*$).

Parámetro	Media	Mediana	IC 95%	Rango
VOL_TRUS	31.07	31.32	27.05 – 35.10	17.31 – 44.59
VOL_TC	44.19	43.35	39.10 – 49.27	29.46 – 74.80
VOL_FUSION	31.48	31.10	27.29 – 35.67	20.45 – 52.10

Tabla 7.2.2_1 Volumen prostático medido con las distintas modalidades de imagen

En la tabla 7.2.2_2 se muestra el porcentaje de sobrestimación del volumen prostático (Δ VOL) medido con ambas modalidades de imagen.

Parámetro	Media	Mediana	IC 95%	Rango
Δ VOL_TC	1.47	1.52	1.34 – 1.60	0.70 – 1.88
Δ VOL_FUSION	1.04	1.06	0.93 – 1.15	0.60 – 1.49

Tabla 7.2.2_2 Sobreestimación del volumen prostático según la modalidad de imagen utilizada

La capacidad predictiva de los valores del volumen prostático se estudiaron mediante un estudio de correlación (figura 7.12). En la tabla 7.2.2_3 se muestran los valores para los distintos pares analizados.

Relación	CoefRegresion	CoefCorrelacion	F ratio	Prob > F
VOL_TRUS vs. VOL_TC	0.43	0.66	14.67	< 0.0001*
VOL_TRUS vs. VOL_FUSION	0.40	0.63	13.11	0.0018*
VOL_FUSION vs. VOL_TC	0.62	0.79	32.18	< 0.0001*

Tabla 7.2.2_3 Relaciones entre las distintas modalidades de imagen

De estos resultados se desprende que el término “Incertidumbre” de la expresión:

$$\Delta\text{volumen} = \text{Edema} + \text{Incertidumbre}$$

se puede asumir que tiene un valor cero y por tanto:

$$\Delta\text{volumen} = \text{Edema}$$

Por tanto, la serie 2 presenta un edema “real” de 4-6% inmediatamente post-implante. Los valores de Δ volumen para VOL_TC se comparan favorablemente con los obtenidos para la serie 1 (Δ V serie 1 = 1.46; Δ V serie 2 = 1.47).

D90

El valor medio para D90_TC fue de 91.70 Gy y para D90_FUSION fue de 114.11 Gy. La diferencia de las medias fue estadísticamente significativa al aplicar el test U de Mann-Whitney ($p < 0.0001^*$). En la tabla 7.2.2_4 se resumen los valores de D90 para cada modalidad de imagen.

Parámetro	Media	Mediana	IC 95%	Rango
D90_TC	91.70	93.72	85.57 – 97.84	62.10 – 110.55
D90_FUSION	114.11	115.44	106.55 – 121.66	75.20 – 137.92

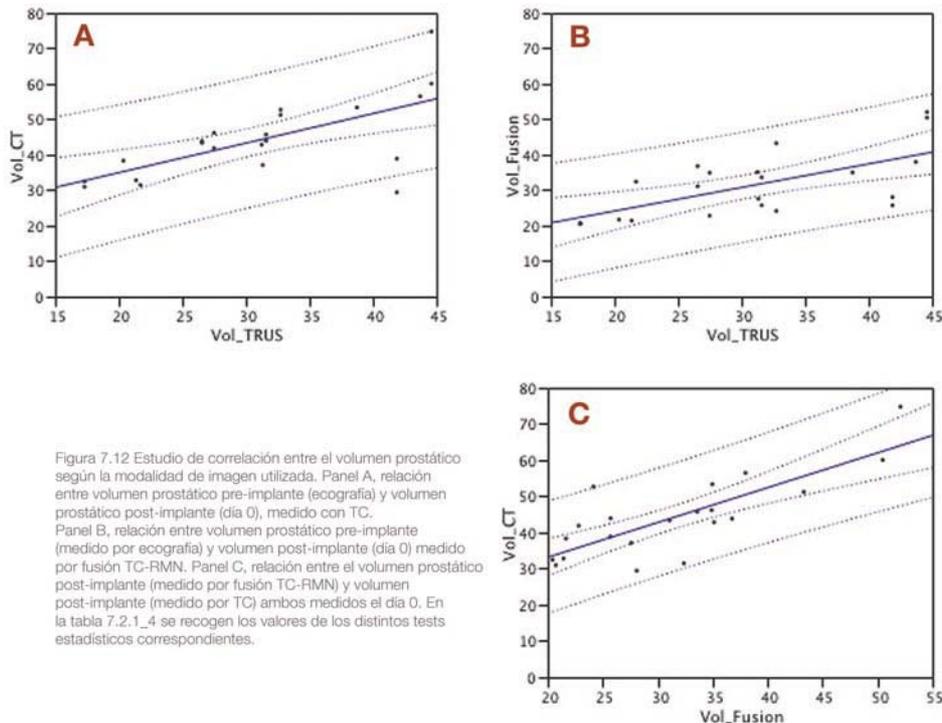
Tabla 7.2.2_4 Valor para D90 según las distintas modalidades de imagen

La capacidad predictiva de los valores de D90_FUSION se estudiaron mediante un estudio de la correlación entre D90_FUSION y D90_TC (figura 7.13). El valor del coeficiente de regresión fue de 0.11. El coeficiente de correlación de Pearson fue de 0.33. El análisis de la varianza no mostró un valor estadísticamente significativo para F (F ratio = 2.39, Prob (> F) = 0.1382).

V100 (volumen cubierto por la dosis de prescripción)

El valor medio para V100_TC fue de 82.48% y para V100_FUSION fue de 86.81%. La diferencia de las medias fue estadísticamente significativa al aplicar el test U de Mann-Whitney ($p = 0.0143^*$). En la tabla 7.2.2_5 se resumen los valores de V100 para cada modalidad de imagen.

Fusión de imágenes: relación entre volúmenes



Parámetro	Media	Mediana	IC 95%	Rango
V100_TC	82.48	85.30	77.80 – 87.16	49.50 – 94.40
V100_FUSION	86.81	90.71	82.23 – 91.38	52.72 – 95.81

Tabla 7.2.2_5 Valor para V100 según las distintas modalidades de imagen

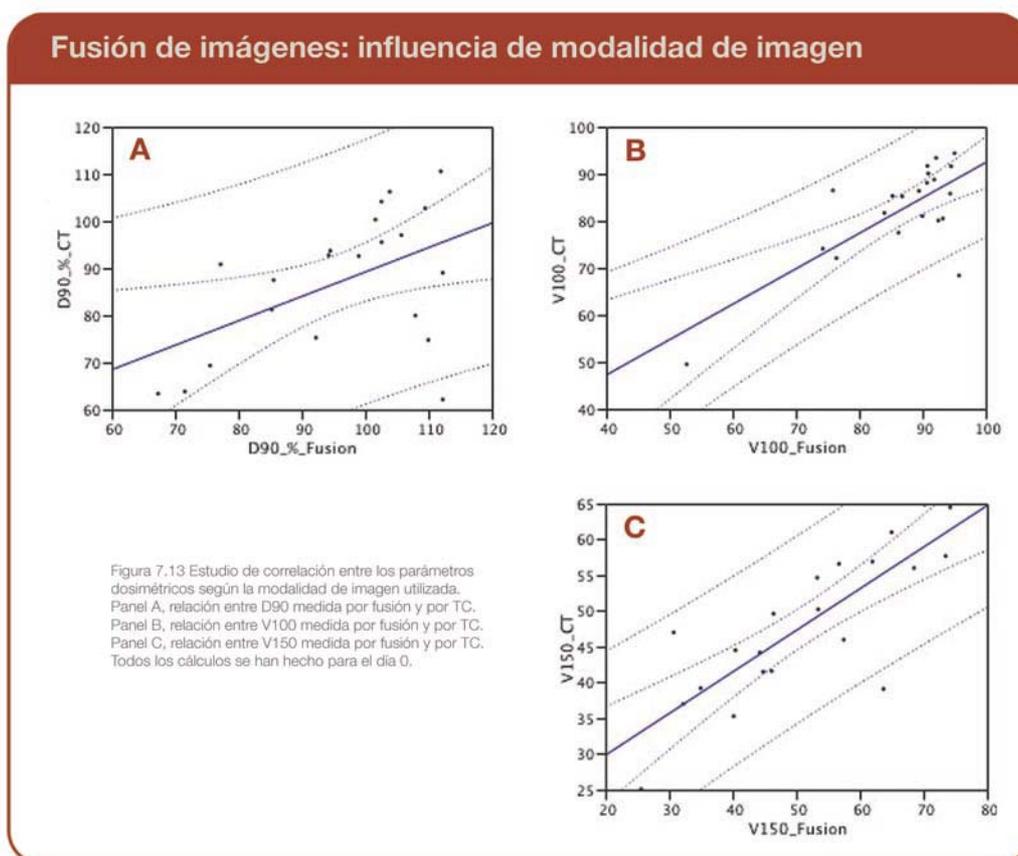
La capacidad predictiva de los valores de V100_FUSION se estudiaron mediante un estudio de la correlación entre V100_FUSION y V100_TC (figura 7.13). El valor del coeficiente de regresión fue de 0.54. El coeficiente de correlación de Pearson fue de 0.73. El análisis de la varianza mostró un valor estadísticamente significativo para F (F ratio = 22.45, Prob (> F) < 0.0001*).

Influencia del isótopo sobre la dosimetría

Se analizó la influencia del isótopo elegido sobre los valores dosimétricos empleando las dos modalidades de imagen. Para el análisis se empleó la plataforma “Oneway” de JMP6 para el análisis de la varianza entre grupos (figura 7.14). En la tabla 7.2.2_6 se presentan los valores de D90 (expresado en porcentaje de la dosis de prescripción) organizados por isótopo y modalidad de imagen y los valores del test U de Mann-Whitney de comparación de las medias.

	D90% TC	D90% FUSION	Valor de p
¹²⁵ I	63.92	81.50	0.0002*
¹⁰³ Pd	78.36	93.48	0.0248*
Valor de p	0.0057*	0.0501	-

Tabla 7.2.2_6 Influencia del isótopo sobre D90



En la tabla 7.2.2_7 se presentan los valores de V100 organizados por isótopo y modalidad de imagen y los valores del test U de Mann-Whitney de comparación de las medias.

	V100 TC	V100 FUSION	Valor de p
¹²⁵ I	86.10	89.23	0.2256
¹⁰³ Pd	76.61	82.88	0.0027*
Valor de p	0.0365*	0.1651	-

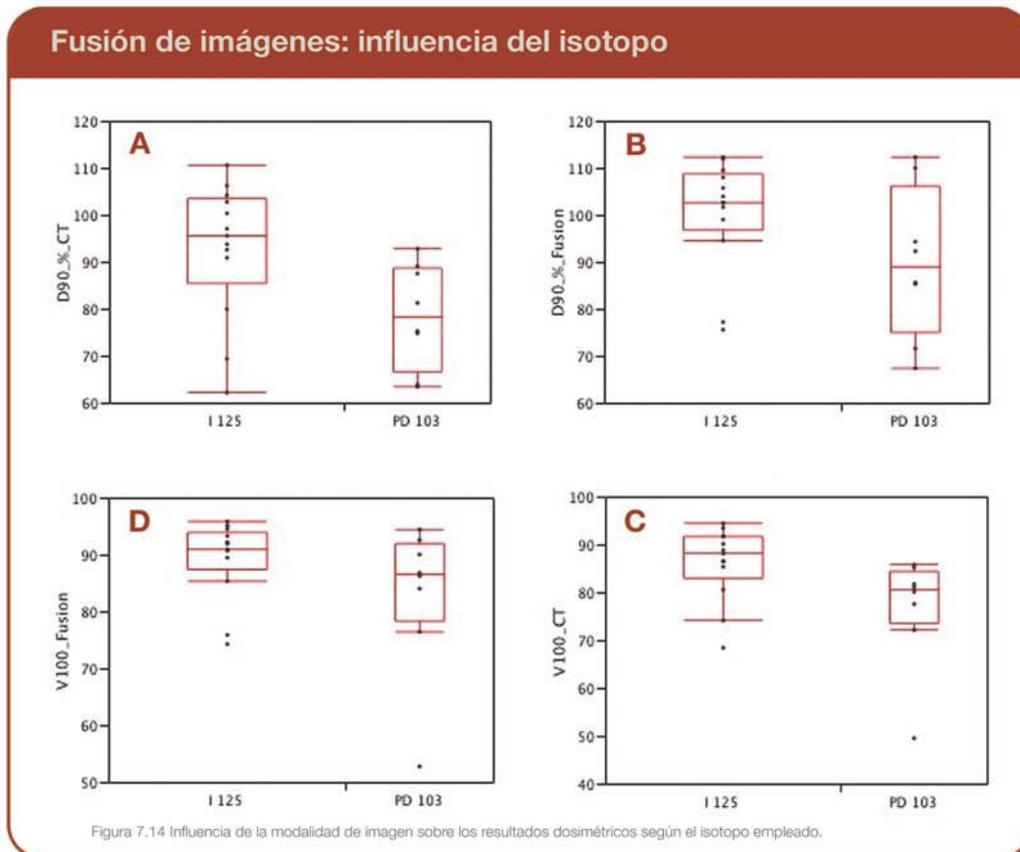
Tabla 7.2.2_7 Influencia del isótopo sobre V100

7.3 MODELO PARA LA CARACTERIZACION DEL EDEMA

El edema se ha estudiado usando la serie 3 y la serie 1. A partir de la serie 3 se ha caracterizado el edema con el valor específico del periodo de semidesintegración (T_{edema}). A partir de la serie 1 se ha elaborado un modelo predictivo de los valores dosimétricos a día 50 a partir de los valores del día 0 y del valor del edema. A partir de la serie 1 y utilizando los resultados calculados a partir de la serie 3 se ha calculado un valor que llamaremos D100_corr (D100 corregido para el valor del edema) que reduce la dimensionalidad del análisis dosimétrico y que se incorporó posteriormente en el análisis de la supervivencia.

7.3.1 Calculo del periodo de semidesintegración del edema

Usando la analogía con el periodo de semidesintegración de los isótopos radiactivos



hemos llamado periodo de semidesintegración del edema (T_{edema}) al periodo de tiempo que tarda el edema post-implante en reducirse a la mitad. Podría llamarse asimismo periodo de semi-eliminación o periodo de semi-reducción pero hemos preferido llamarlo así. En realidad se trata de una propiedad de las distribuciones exponenciales y lo más importante para la comprensión de nuestros resultados es tener clara la relación entre periodo, constante de semidesintegración y la deducción de aquella a partir de esta y del ajuste exponencial de los datos experimentales.

La serie 3 consta de 5 pacientes, cada uno de los cuales tiene 5 dosimetrías calculadas mediante TC a día 0, 7, 14, 21 y 28 post-implante. Se procesaron los 25 estudios dosimétricos y a continuación se presentan los resultados.

Variación del volumen prostático

En la tabla 7.3.1_1 se presentan los valores (cc) para cada uno de los pacientes.

Parámetro	Paciente1	Paciente2	Paciente3	Paciente4	Paciente5
Vol_pre	29.08	45.61	40.69	33.48	41.13
Vol_0	51.20	73.00	60.12	52.96	57.49
Vol_7	43.20	64.00	54.87	45.00	51.23
Vol_14	38.43	55.50	52.5	42.3	48.67
Vol_21	36.60	53.00	50.89	41.05	47.12
Vol_28	34.00	51.34	47.65	40.00	46.12

Tabla 7.3.1_1 Estudio de TC seriados: variación del volumen prostático

En la tabla 7.3.1_2 se presenta la sobrestimación (ΔV) respecto al volumen pre-implante (valor absoluto en cc entre paréntesis).

Parámetro	Paciente1	Paciente2	Paciente3	Paciente4	Paciente5
ΔV_0	1,76 (22.12)	1,60 (27.39)	1,48 (19.43)	1,58 (19.48)	1,40 (16.36)
ΔV_7	1,49 (14.12)	1,40 (18.39)	1,35 (14.18)	1,34 (11.52)	1,25 (10.01)
ΔV_{14}	1,32 (9.35)	1,22 (9.89)	1,29 (11.81)	1,26 (8.82)	1,18 (7.54)
ΔV_{21}	1,26 (7.52)	1,16 (7.39)	1,25 (10.20)	1,23 (7.57)	1,15 (5.99)
ΔV_{28}	1,17 (4.92)	1,13 (5.73)	1,17 (6.96)	1,19 (6.52)	1,12 (4.99)

Tabla 7.3.1_2 Estudio de TC seriados: variación relativa del volumen prostático

En la tabla 7.3.1_3 se presentan las medidas de tendencia central para ΔV según la evolución temporal.

	ΔV_0	ΔV_7	ΔV_{14}	ΔV_{21}	ΔV_{28}
Media	1.56	1.37	1.26	1.21	1.16
Mediana	1.58	1.35	1.26	1.23	1.17

Tabla 7.3.1_3 Estudio de TC seriados: distribución de valores para la variación del volumen

Impacto en los parámetros dosimétricos

Se disponía de los valores de D90 y de V100 en los 25 estudios dosimétricos que se completaron. Los resultados se presentan a continuación.

∴ Los valores de D90 aumentaron progresivamente durante el primer mes post-implante en los cinco pacientes analizados. En la tabla 7.3.1_4 se puede ver la evolución (los resultados se expresan en Gy).

Parámetro	Paciente1	Paciente2	Paciente3	Paciente4	Paciente5
D90_0	133.65	133.68	160.05	160.18	142.14
D90_7	145.12	145.62	170.02	169.64	157.26
D90_14	156.72	153.55	175.35	178.28	169.25
D90_21	164.53	153.98	178.19	183.76	176.18
D90_28	164.50	160.34	189.91	185.38	178.52

Tabla 7.3.1_4 Estudio de TC seriados: variación de D90

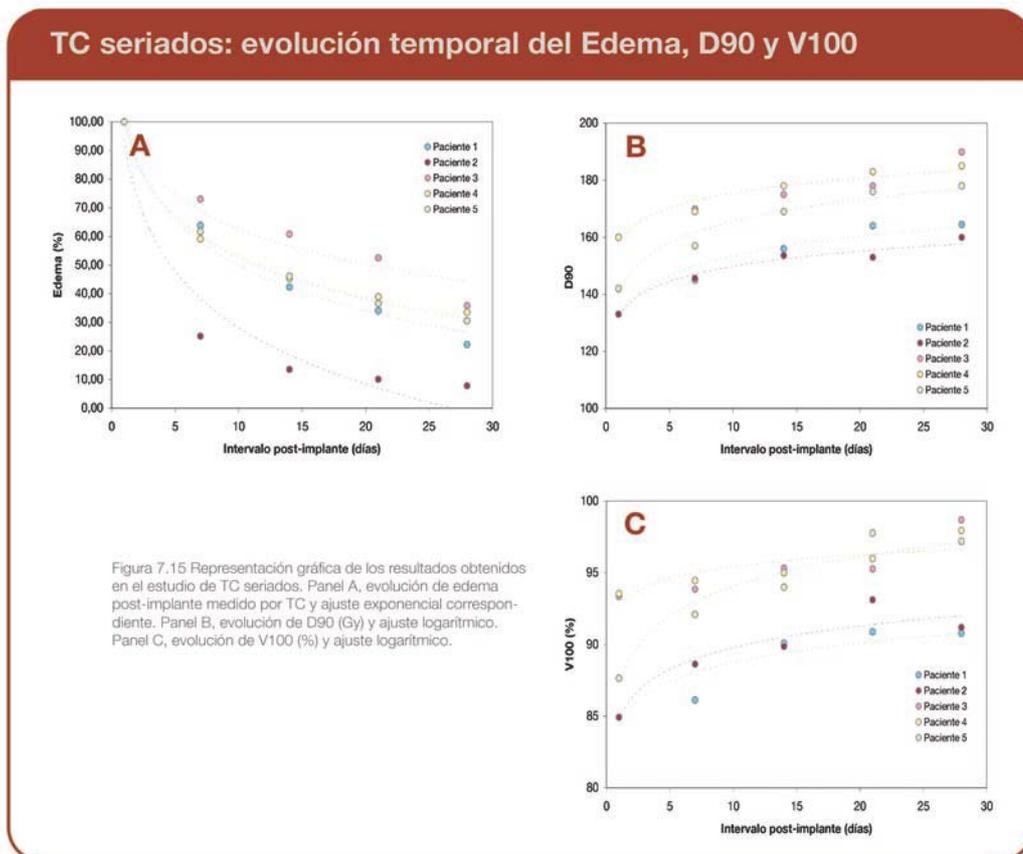
Esta evolución se puede ver gráficamente en la figura 7.15. Se ha realizado un ajuste logarítmico para las series correspondientes a cada uno de los pacientes.

∴ Al igual que para D90, los valores de V100 aumentaron progresivamente durante el primer mes post-implante en los cinco pacientes analizados. En la tabla 7.3.1_5 se puede ver la evolución (los valores se expresan en % del volumen blanco).

Parámetro	Paciente1	Paciente2	Paciente3	Paciente4	Paciente5
V100_0	84.93	84.92	93.34	93.56	87.65
V100_7	86.12	88.64	93.85	94.46	92.10
V100_14	90.10	89.86	95.32	95.00	94.00
V100_21	90.89	93.12	95.27	96.00	97.77
V100_28	90.78	91.19	98.69	97.96	97.20

Tabla 7.3.1_5 Estudio de TC seriados: variación de V100

Esta evolución se puede ver gráficamente en la figura 7.15. Se puede apreciar que V100 es mas sensible y el ajuste logarítmico es más débil que para D90.



Cálculo del periodo de semidesintegración del edema (T_{edema})

A partir de los datos de la variación de los volúmenes prostáticos mostrados anteriormente se procedió a su transformación y ajuste a una función exponencial. Se normalizaron los valores de ΔV respecto al valor del día 0 para cada paciente obteniéndose valores relativos (ΔV_{rel}). En la tabla 7.3.1_6 se muestra la evolución de ΔV_{rel} para cada paciente.

Parámetro	Paciente1	Paciente2	Paciente3	Paciente4	Paciente5
ΔV_{rel_0}	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00
ΔV_{rel_7}	63.83	25.19	72.97	59.13	61.73
ΔV_{rel_14}	42.26	13.54	60.78	45.27	46.08
ΔV_{rel_21}	33.99	10.12	52.49	38.86	36.61
ΔV_{rel_28}	22.24	7.84	35.82	33.47	30.50

Tabla 7.3.1_6 Estudio de TC seriados: variación del volumen relativo

En la tabla 7.3.1_7 se presentan las medidas de tendencia central para ΔV_{rel} según la evolución temporal.

	ΔV_{rel_0}	ΔV_{rel_7}	ΔV_{rel_14}	ΔV_{rel_21}	ΔV_{rel_28}
Media	100.00	56.57	41.59	34.41	25.97
Mediana	100.00	61.73	45.27	36.61	30.50

Tabla 7.3.1_3 Estudio de TC seriados: distribución de los valores medios

En la figura 7.15 se muestran las series temporales correspondientes a los cinco pacientes y el ajuste a una distribución continua exponencial. Las ecuaciones se muestran a continuación, y derivado de ellas la vida media del edema (tabla 7.3.1_8). La relación entre la constante de desintegración del edema (λ_{edema}) y el periodo de desintegración del mismo (T_{edema}) viene dada por la siguiente relación:

$$T_{edema} = \text{Ln}(2) * \tau$$

donde,

$$\tau = 1/\lambda_{edema}$$

Paciente	Ecuación (R^2)	λ_{edema} (días ⁻¹)	T_{edema} (días)
Paciente 1	$y = 97.894e^{-0.0533x}$ ($R^2 = 0,9841$)	0.0533	13.00
Paciente 2	$y = 66.764e^{-0.0872x}$ ($R^2 = 0,8528$)	0.0872	7.90
Paciente 3	$y = 99.973e^{-0.0350x}$ ($R^2 = 0,9716$)	0.0350	19.80
Paciente 4	$y = 87.657e^{-0.0380x}$ ($R^2 = 0,9026$)	0.0380	18.24
Paciente 5	$y = 91.511e^{-0.0423x}$ ($R^2 = 0,9501$)	0.0423	16.38
Paciente promedio	$y = 89.566e^{-0.0466x}$ ($R^2 = 0,9433$)	0.0466	14.84

Tabla 7.3.1_8 Estudio de TC seriado: ajuste exponencial para cada paciente

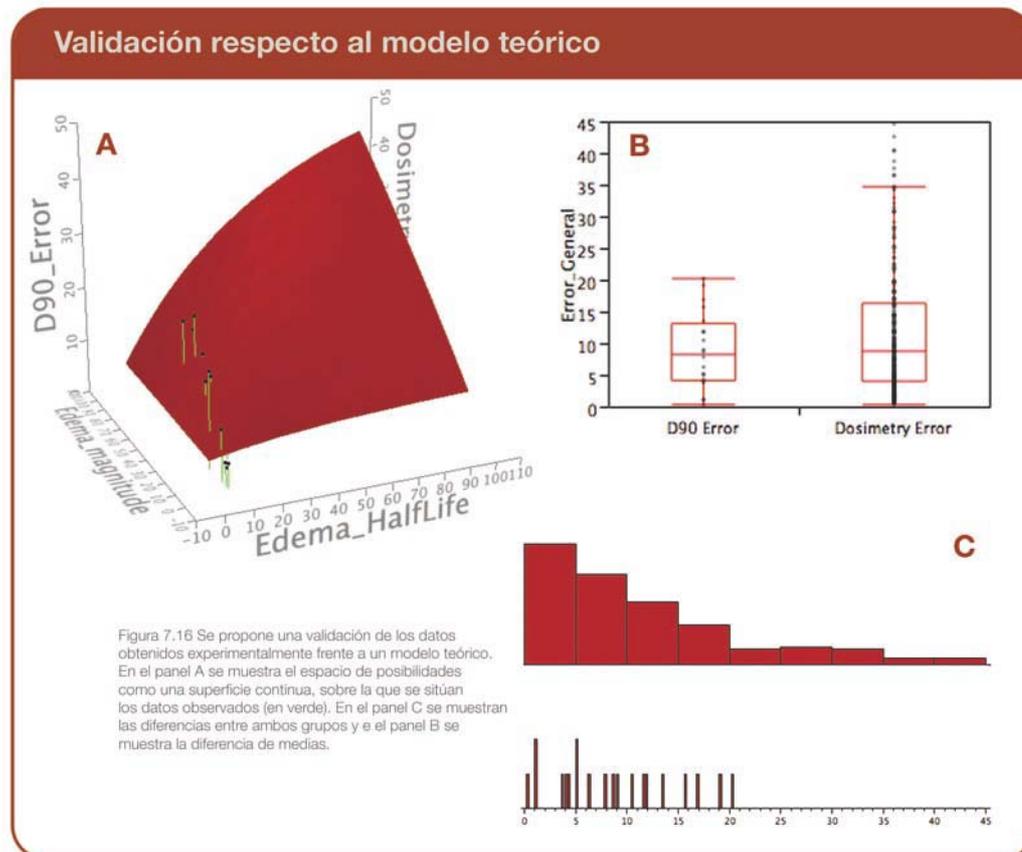
En nuestro caso, el periodo de semidesintegración del edema (T_{edema}) del paciente promedio que se obtuvo combinando los valores de los cinco pacientes y realizando el ajuste exponencial fue de 14.84 días.

7.3.2 Validación de los valores experimentales respecto al modelo teórico

A partir de la serie 3 se ha calculado el valor del periodo de semidesintegración del edema (T_{edema}), que junto a la magnitud inicial del mismo (ΔV) y a la dosis mínima periférica (D_{100_0}) caracterizan individualmente a cada paciente sometido a implante permanente de semillas. Esta reducción de la dimensionalidad será explorada mediante la aplicación de un modelo en la próxima sección.

Sin embargo, dado que la constante de desintegración del edema es un parámetro obtenido a partir de una muestra muy pequeña de pacientes, hemos decidido explorar el espacio de posibles combinaciones de T_{edema} y ΔV y su impacto sobre el cálculo de dosis a partir de un modelo teórico y analizar gráficamente los valores obtenidos experimentalmente sobre él. Para estudiar las diferencias entre los dos grupos se ha realizado un estudio de análisis de la varianza (“one-way ANOVA”) en JMP6.

En la figura 7.16 se observa el espacio de posibles combinaciones de las variables estudiadas y los puntos correspondientes a las observaciones experimentales. De la inspección visual se desprende que los datos experimentales (D_{90_Error}) ocupan una



parte muy reducida del espacio completo, y que parece existir una relación entre los datos experimentales y los teóricos (Dosimetry_Error).

El valor medio para D90_Error fue del 8.8% y para Dosimetry_Error fue de 11.69%. La diferencia de las medias no fue estadísticamente significativa al aplicar el test U de Mann-Whitney ($\rho = 0.4527$). En la tabla 7.2.2_4 se resumen los valores para cada grupo de datos.

Parámetro	Media	Mediana	IC 95%	Rango
D90_Error	8.81	8.24	5.99 – 11.62	0.30 – 20.22
Dosimetry_Error	11.69	8.75	10.33 – 13.06	0.30 – 44.60

Tabla 7.2.2_4 Comparación entre valores reales y valores de la simulación

En la figura 7.16 se observan gráficamente las diferencias entre los dos grupos. Los valores extremos por el límite superior de Dosimetry_Error se deben a que el modelo teórico ha explorado todo el espacio de posibles combinaciones. La comparación de los histogramas muestra una distribución de frecuencias similar para los valores más bajos (y clínicamente relevantes). Por otra parte la comparación de cuartiles es muy similar en los dos grupos (tabla 7.2.2_5)

Parámetro	Mínimo	10%	25%	Mediana	75%	90%	Máximo
D90_Error	0.30	1.08	4.11	8.24	13.09	18.91	20.22
Dosimetry_Error	0.30	1.80	4.00	8.75	16.3	27.74	44.6

Tabla 7.2.2_5 Medidas de tendencia central para valores reales y valores de la simulación

7.3.3 Aplicación del modelo D100_corr

Se calculó un nuevo parámetro para los pacientes de la serie 1. A partir de D100_0, el valor de ΔV y T_{edema} se calculó D100_corr (valor de la dosis mínima periférica asociado con la tasa de dosis para el valor concreto del edema). Los dos primeros valores provienen de la serie 1 y el T_{edema} de la serie 3 como hemos visto anteriormente. Las ecuaciones del modelo se pueden encontrar en el excelente artículo de Marinus Moerland (279).

La dosis acumulada a tiempo t para una magnitud dada de edema R(t) viene dada por la expresión:

$$D = d_0 * \int_0^t \left(\frac{e^{(-\lambda_{1-125} * t)}}{R^{2.7}(t)} \right) dt$$

Donde R(t) se calcula como sigue:

$$R(t) = 1 + (R_0 - 1) * e^{(-\lambda_{\text{ed}} * t)}$$

R(t) es el ratio entre los diámetros prostáticos post-implante (a tiempo t) y pre-implante. R0 es el valor de R inmediatamente post-implante y suele adoptar valores entre 1.09

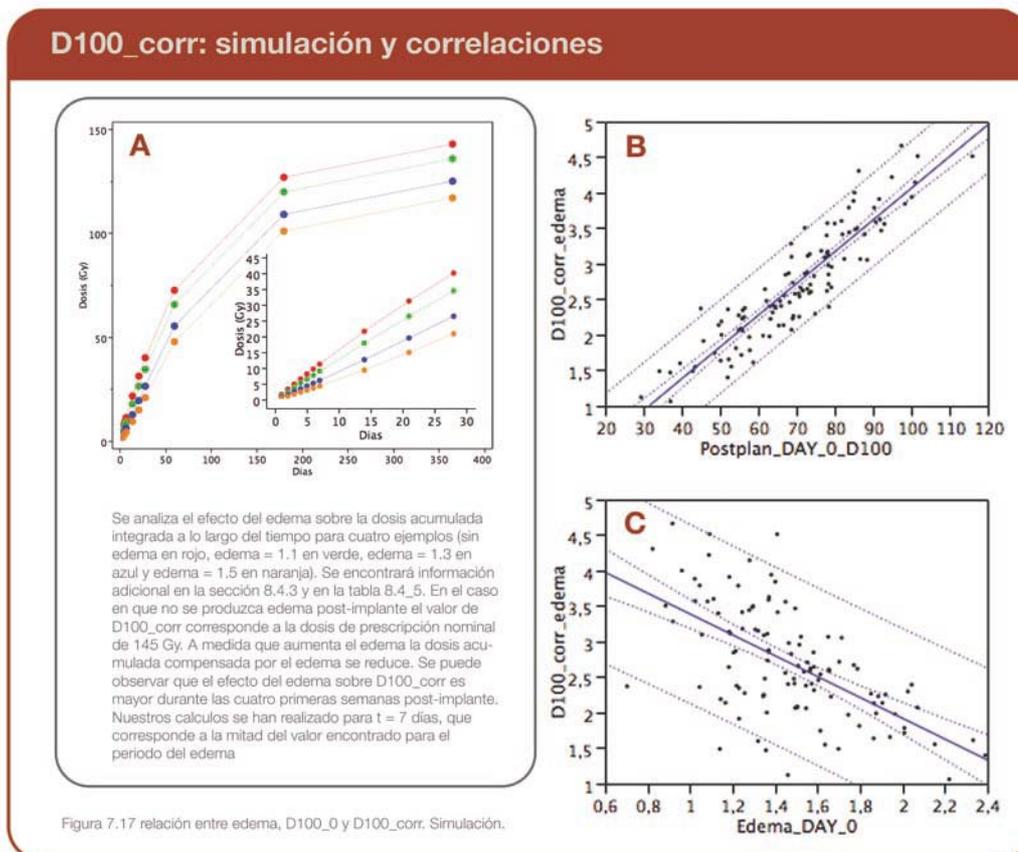
para $\Delta V = 1.3$ y 1.15 para valores de $\Delta V = 1.5$. El valor de λ_{ed} corresponde a la constante de semidesintegración del edema, que se calcula como sigue:

$$\lambda_{ed} = \text{Ln}(2) / T_{edema}$$

donde T_{edema} es el conocido periodo de semidesintegración del edema (14.84 días).

En nuestro caso se calculó D100_corr para un rango de valores de t muy amplio (desde 1 a 365 días). Se realizó un análisis exploratorio de los datos y se decidió reportar el valor de D100_corr a tiempo $t = 7$ días, que es precisamente la mitad de T_{edema} . El valor medio para D100_corr así calculado fue de 2.70 ± 0.7898 Gy, con un rango entre 1.06 y 4.66 Gy. El intervalo de confianza del 95% fue de 2.55 – 2.84 Gy. D100_corr fue bien caracterizada por una distribución normal, con una bondad de ajuste estadísticamente significativa según el test W de Shapiro-Wilk.

Se analizó el efecto tanto del edema como de D100_0 sobre D100_corr mediante un estudio de la correlación (figura 7.17). El edema ejerció un efecto inversamente proporcional sobre D100_corr. Los valores de los coeficientes de regresión y correlación y los valores de F y Prob (> F) se muestran en la tabla 7.3.3_1.



Relación	CoefRegresion	CoefCorrelacion	F ratio	Prob > F
Edema vs. D100_corr	0.37	-0.61	65.97	< 0.0001*
D100_0 vs. D100_corr	0.83	0.91	544.45	< 0.0001*

Tabla 7.3.3_1 Relación entre los valores del edema, D100 y D100_corr

7.4 ESTUDIO DE LOS FACTORES PRONOSTICOS DE RECIDIVA BIOQUIMICA

En esta sección estudiaremos los factores que pueden afectar a la supervivencia libre de recidiva bioquímica. Se estudiará únicamente la serie 1. Se han estudiado tanto las variables clínicas correspondientes al paciente y al tumor como los parámetros de calidad del implante provenientes de la dosimetría post-implante.

Los valores de D100_corr se han calculado para todos los pacientes de la serie 1 introduciendo en el cálculo el parámetro estimado para T_{edema} proveniente de la serie 3. Se asume por principio que la serie 3 es un buen estimador de la serie 1 y que los valores que se hubieran podido obtener para T_{edema} a partir de la serie 1 coinciden con el obtenido a partir de la serie 3.

Se ha llevado a cabo un análisis previo de las variables continuas mediante un análisis logístico univariado para identificar significación y posibles puntos de corte. Una vez que todas las variables continuas fueron procesadas se llevó a cabo un análisis univariante de la supervivencia para cada una de las variables, usando el método de Kaplan-Meier (“product-limit method”). El estudio se completó con un análisis multivariante usando un ajuste según el modelo de Cox (“proportional hazards”).

El seguimiento mínimo desde la fecha de la braquiterapia ha sido de 365 días. El seguimiento medio fue de 1011 días (mediana 975 días). El 95% de los pacientes tenían un seguimiento entre 906 y 1116 días. El seguimiento máximo fue de 2070 días (Percentil 90: 1804 días).

En la figura 7.18 se muestra la curva de supervivencia libre de recidiva bioquímica para todo el grupo de pacientes de la serie 1. La supervivencia a 1, 2, 3, 4, 5 y 6 años fue del 95.32%, 90.86%, 86.61%, 82.56%, 78.70% y 75.02% respectivamente.



7.4.1 Estudio del grupo general

Estudio univariante

En la tabla siguiente (tabla 7.4.1_1) se muestra el estudio univariante de los factores pronósticos generales.

Factor	Valor corte	n	2años (%)	4años (%)	5años (%)	p
Edad	< 60a	20	88.89	88.89	-	0.9350
	> 60a	92	90.00	83.90	76.57	
	< 75a	100	89.04	82.72	75.16	0.2117
	> 75a	12	100	100	-	
PSAi	< 10ng/ml	91	94.49	89.31	79.08	0.0117*
	> 10ng/ml	21	74.00	65.77	-	
GS	2 - 6	95	89.84	82.98	75.40	0.5680
	> 7	14	90.00	-	-	
T	T1c	57	89.09	82.72	82.72	0.8067
	T2a	48	91.90	87.72	74.05	
	T2b	5	100	75	-	
Grupo de riesgo	Bajo	77	94.56	89.42	86.95	0.0326*
	Intermedio	30	85.79	73.60	68.17	
HT_neo	No	43	97.22	90.28	77.37	0.1103
	Si	70	86.00	80.41	75.38	

Tabla 7.4.1_1 Factores pronósticos generales

A continuación se presenta el estudio univariante de los factores relacionados con el volumen prostático y la biología tumoral (tabla 7.4.1_2).

Factor	Valor corte	n	2años (%)	4años (%)	5años (%)	p
Volumen prostático	< 40 cc	82	85.80	82.84	78.48	0.3433
	> 40 cc	31	96.30	85.60	64.20	
PSAd	< 0.2	48	97.44	97.44	85.26	0.0333*
	> 0.2	65	82.73	75.81	70.75	
Histo_lat	Unilateral	79	93.68	88.20	71.50	0.1852
	Bilateral	17	80.00	80.00	80.00	
Biopsias positivas	< 33%	30	81.43	81.43	81.43	0.2096
	> 33%	48	94.57	89.32	82.94	

Tabla 7.4.1_2 Factores pronósticos de la biología tumoral

A continuación se presenta el estudio univariante de los factores relacionados con la técnica del implante (tabla 7.4.1_3).

Factor	Valor corte	n	2años (%)	4años (%)	5años (%)	p
Actividad implantada	< 28mCi	29	74.33	67.26	67.26	0.0139*
	> 28mCi	84	94.04	90.80	80.39	
Número agujas	< 26	39	77.59	72.42	66.39	0.0215*
	> 26	69	94.90	90.78	83.79	
Número agujas/cc	≤ 1	66	92.60	86.51	75.99	0.3324
	> 1	30	83.14	76.75	76.75	

Tabla 7.4.1_3 Factores pronósticos de la técnica de implante

En la tabla siguiente (tabla 7.4.1_4) se muestra el estudio univariante de los datos de la dosimetría post-implante realizada el día del implante (día0).

Factor	Valor corte	n	2años (%)	4años (%)	5años (%)	p
D100	< 78.4 Gy	80	85.70	75.03	68.21	0.0128*
	> 78.4 Gy	33	100	100	92.31	
D90	< 145 Gy	79	87.04	78.02	70.22	0.2086
	> 145 Gy	34	96.77	92.74	86.12	
D80	< 180 Gy	98	88.56	80.93	71.34	0.1231
	> 180 Gy	15	100	100	100	
V80	< 95%	49	92.07	82.87	66.29	0.4233
	> 95%	48	87.56	78.93	78.93	
V100	< 90%	79	87.04	78.02	70.22	0.2086
	> 90%	34	92.74	92.74	86.12	
V150	< 50%	63	91.56	87.20	67.71	0.5560
	> 50%	50	88.66	85.49	85.49	

Tabla 7.4.1_4 Factores pronósticos de la dosimetría a día 0

En la tabla siguiente (tabla 7.4.1_5) se muestra el estudio univariante de los datos de la dosimetría post-implante realizada 50 días post-implante (día 50).

Factor	Valor corte	n	2años (%)	4años (%)	5años (%)	p
D100	< 65 Gy	35	93.53	87.30	79.36	0.3931
	> 65 Gy	78	88.37	82.16	75.32	
D90	< 145 Gy	41	94.01	94.01	80.00	0.2443
	> 145 Gy	72	87.92	78.00	78.00	
D80	< 180 Gy	49	94.85	91.89	78.21	0.2926
	> 180 Gy	64	86.78	78.06	78.06	
V80	< 95%	24	89.95	89.95	74.96	0.8068
	> 95%	84	89.43	81.09	81.09	
V100	< 90%	41	94.01	94.01	80.02	0.2443
	> 90%	72	87.92	78.00	78.00	
V150	< 50%	11	88.89	88.89	88.89	0.8783
	> 50%	102	90.32	83.88	83.88	

Tabla 7.4.1_5 Factores pronósticos de la dosimetría a día 50

Por último se presenta el estudio univariante para las variables relacionadas con el edema (tabla 7.4.1_6).

Factor	Valor corte	n	2años (%)	4años (%)	5años (%)	p
Edema	< 1.45	56	93.88	91.20	85.83	0.3029
	> 1.45	57	86.21	77.28	66.24	
Edema_n	< 0.75	103	91.71	87.79	80.45	0.0353*
	> 0.75	10	71.43	47.62	47.62	
D100_corr	< 3 Gy	74	83.98	74.46	66.19	0.0147*
	> 3 Gy	39	96.55	96.55	90.11	

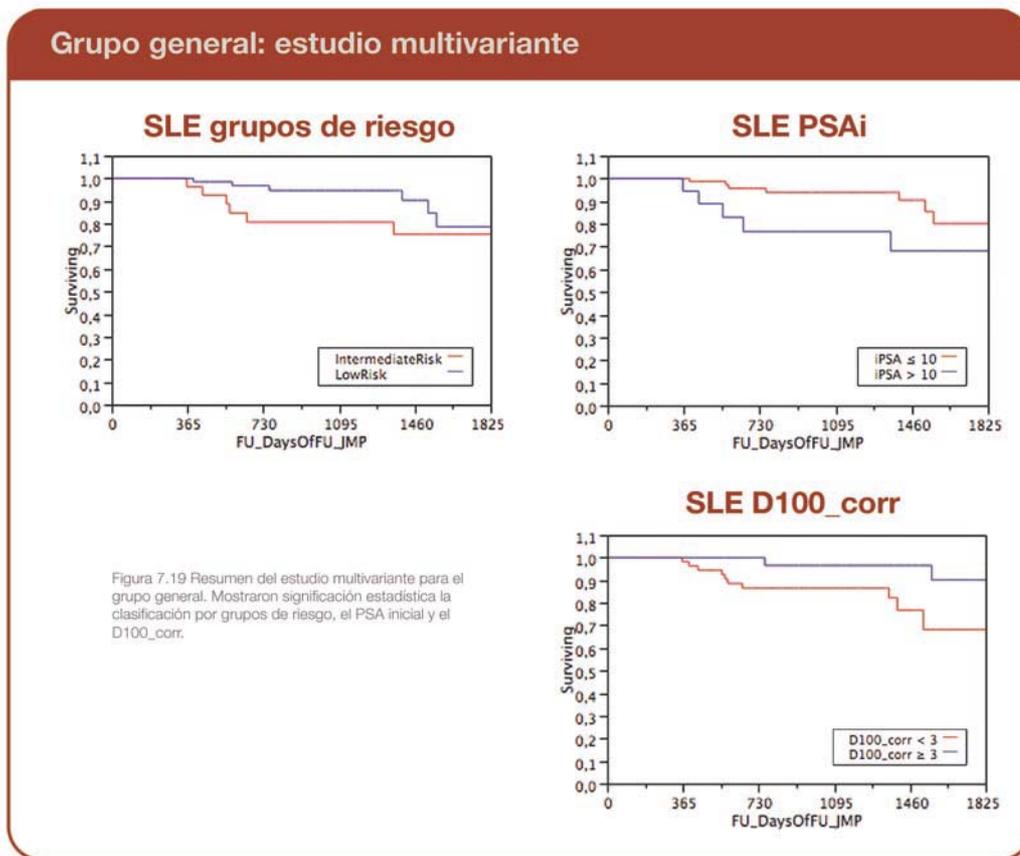
Tabla 7.4.1_6 Factores pronósticos relacionados con el edema

Estudio multivariante

Todas las variables que resultaron significativas en el estudio univariante se introdujeron en un estudio multivariante de supervivencia libre de recidiva bioquímica. Se empleó el modelo de Cox de riesgos proporcionales (“Proportional Hazards”). Tuvieron significación estadística las siguientes variables (tabla 7.4.1_7 y figura 7.19): grupo de riesgo según la clasificación de MSKCC, el valor del PSA inicial y el valor de D100_corr.

Factor	β	EE	e^β	IC 95%	LR χ^2	$p > \chi^2$
PSA inicial	0.5387	0.2628	1.713	1.0600 – 2.9685	4.92	0.0265*
Grupo de riesgo	-1.4483	0.6283	1.8744	[-2.7634] – [-0.2500]	9.06	0.0108*
D100_corr	-6.8390	3.9208	0.0010	[4.786e-8] – [0.4752]	5.12	0.0236*

Tabla 7.4.1_7 Grupo general: estudio multivariante



7.4.2 Grupo de riesgo intermedio

Estudio univariante

En la tabla siguiente (tabla 7.4.2_1) se muestra el estudio univariante de los factores pronósticos generales.

Factor	Valor corte	n	2años (%)	4años (%)	5años (%)	p
Edad	< 60a	2	100	-	-	0.5002
	> 60a	28	79.04	73.77	73.77	
	< 75a	28	79.89	74.18	74.18	0.5896
	> 75a	2	100	100	100	
PSAi	< 13ng/ml	22	94.44	86.57	86.57	0.0110*
	> 13ng/ml	8	46.88	46.88	46.88	
GS	2 - 6	17	75.00	67.50	67.50	0.2515
	> 7	13	88.89	88.89	88.89	
T	T1c	13	73.33	73.33	73.33	0.7290
	T2a	15	83.92	73.43	73.43	
	T2b	2	100	100	100	
HT_neo	No	9	100	80.00	80.00	0.3793
	Si	21	71.90	71.90	71.90	

Tabla 7.4.2_1 Riesgo intermedio: factores pronósticos generales

Se presenta a continuación el estudio univariante de los factores relacionados con el volumen prostático y la biología tumoral (tabla 7.4.2_2).

Factor	Valor corte	n	2años (%)	4años (%)	5años (%)	p
Volumen prostático	< 40 cc	23	74.77	74.77	74.77	0.7008
	> 40 cc	7	100	50	50	
PSAd	< 0.2	6	100	100	100	0.2277
	> 0.2	24	75.9	70.15	70.15	
Histo_lat	Unilateral	18	80.36	70.31	70.31	0.1941
	Bilateral	7	100	100	100	
Biopsias positivas	< 33%	5	33.00	-	-	0.0098*
	> 33%	13	90.91	90.91	90.91	

Tabla 7.4.2_2 Riesgo intermedio: factores pronósticos de la biología tumoral

En la tabla siguiente (tabla 7.4.2_3) se muestra el estudio univariante de los factores relacionados con la técnica del implante.

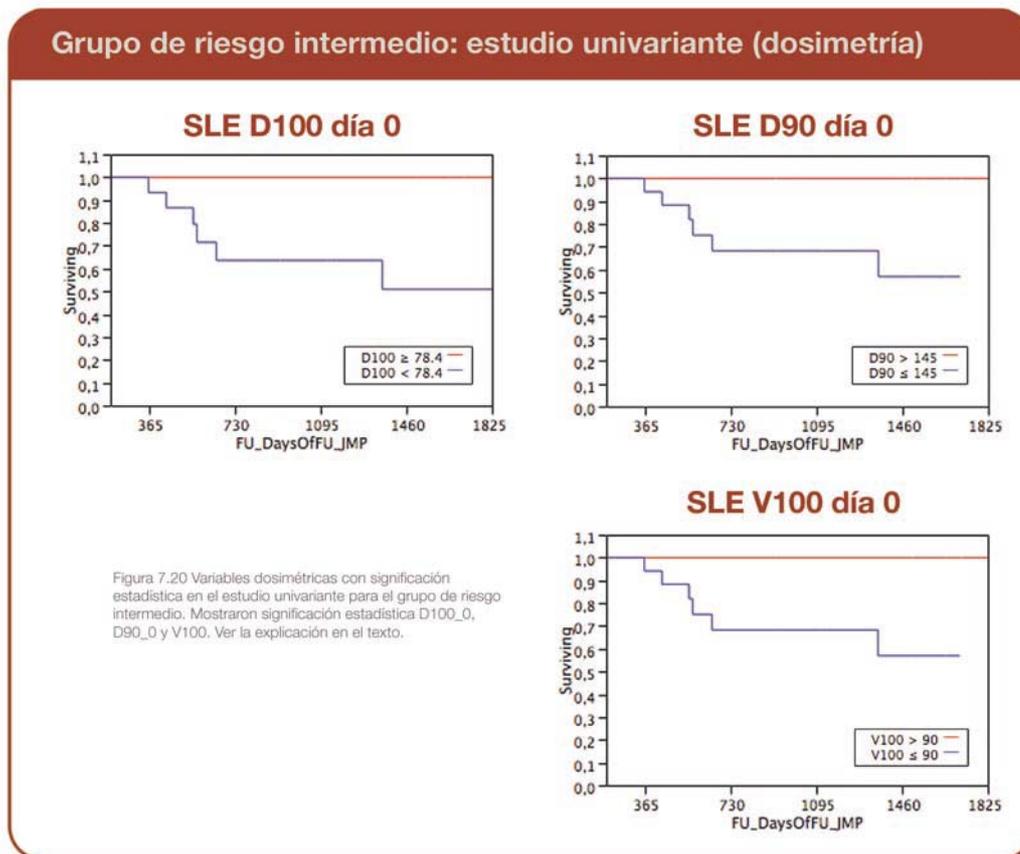
Factor	Valor corte	n	2años (%)	4años (%)	5años (%)	p
Actividad implantada	< 28mCi	10	57.14	57.14	57.14	LR=0.0645
	> 28mCi	20	93.75	84.38	84.38	W=0.0347*
Número agujas	< 26	15	62.86	62.86	62.86	LR=0.0809
	> 26	15	100	87.50	87.50	W=0.0488*
Número agujas/cc	< 1	19	87.84	78.08	78.08	0.4411
	> 1	10	67.50	67.50	67.50	

Tabla 7.4.2_3 Riesgo intermedio: factores pronósticos del implante

Se presentan en la tabla siguiente (tabla 7.4.2_4) y en la figura 7.20 los datos del estudio univariante de los datos de la dosimetría post-implante obtenida el mismo día del implante (día 0).

Factor	Valor corte	n	2años (%)	4años (%)	5años (%)	p
D100	< 78.4 Gy	17	63.56	50.84	50.84	0.0083*
	≥ 78.4 Gy	13	100	100	100	
D90	< 145 Gy	20	68.26	56.90	56.90	0.0248*
	> 145 Gy	10	100	100	100	
D80	< 180 Gy	22	71.90	62.91	62.91	0.0654
	> 180 Gy	8	100	100	100	
V80	< 95%	9	75.00	75.00	-	0.5735
	> 95%	16	85.12	75.66	75.66	
V100	< 90%	20	68.28	56.90	56.90	0.0248*
	> 90%	10	100	100	100	
V150	< 50%	15	73.85	55.38	55.38	0.2393
	> 50%	15	85.71	85.71	85.71	

Tabla 7.4.2_4 Riesgo intermedio: factores pronósticos de la dosimetría a día 0



A continuación (tabla 7.4.2_5) se muestra el estudio univariante de los datos de la dosimetría post-implante (día 50)

Factor	Valor corte	n	2años (%)	4años (%)	5años (%)	p
D100	< 65 Gy	8	51.43	51.43	51.43	0.1322
	> 65 Gy	22	84.71	84.71	84.71	
D90	< 145 Gy	10	76.19	76.19	76.19	0.9424
	> 145 Gy	20	82.96	74.67	74.67	
D90	< 164 Gy	22	73.41	65.25	65.25	0.0973
	> 164 Gy	8	100	100	100	
D80	< 180 Gy	11	78.75	78.75	78.75	0.8690
	> 180 Gy	19	81.93	72.83	72.83	
V80	< 95%	5	37.50	37.50	37.50	0.0661
	> 95%	24	86.12	79.50	79.50	
V100	< 95%	23	74.77	67.29	67.29	0.1391
	> 95%	7	100	100	100	
V150	< 50%	3	66.67	66.67	66.67	0.2151
	> 50%	27	82.94	77.41	77.41	

Tabla 7.4.2_5 Riesgo intermedio: factores pronósticos de la dosimetría a día 50

Por último se presenta el estudio univariante para las variables relacionadas con el edema (tabla 7.4.2_6 y figura 7.21).

Factor	Valor corte	n	2años (%)	4años (%)	5años (%)	p
Edema	< 1.40	12	100	100	100	0.0272*
	≥ 1.40	18	67.31	58.98	58.89	
Edema_n	< 0.40	11	100	100	100	0.0446*
	> 0.40	19	69.33	61.62	61.62	
D100_corr	< 3 Gy	17	65.00	54.17	54.17	0.0129*
	≥ 3 Gy	13	100	100	100	

Tabla 7.4.2_6 Riesgo intermedio: factores pronósticos relacionados con el edema

Estudio multivariante

Todas las variables que resultaron significativas en el estudio univariante se introdujeron en un estudio multivariante de supervivencia libre de recidiva bioquímica para el grupo de riesgo intermedio. Se empleó el modelo de Cox de riesgos proporcionales ("Proportional Hazards"). Tuvieron significación estadística las siguientes variables (tabla 7.4.2_7 y figura 7.22): valor del PSA inicial y el valor de D90_0.

Factor	β	EE	e^{β}	IC 95%	LR χ^2	$p > \chi^2$
PSA inicial	0.6212	0.3484	1.8611	-	10.5548	0.0012*
D90_0	-0.6446	0.3780	1.4593	-	4.4673	0.0345*

Tabla 7.4.2_7 Riesgo intermedio: estudio multivariante

Grupo de riesgo intermedio: estudio univariante (edema)

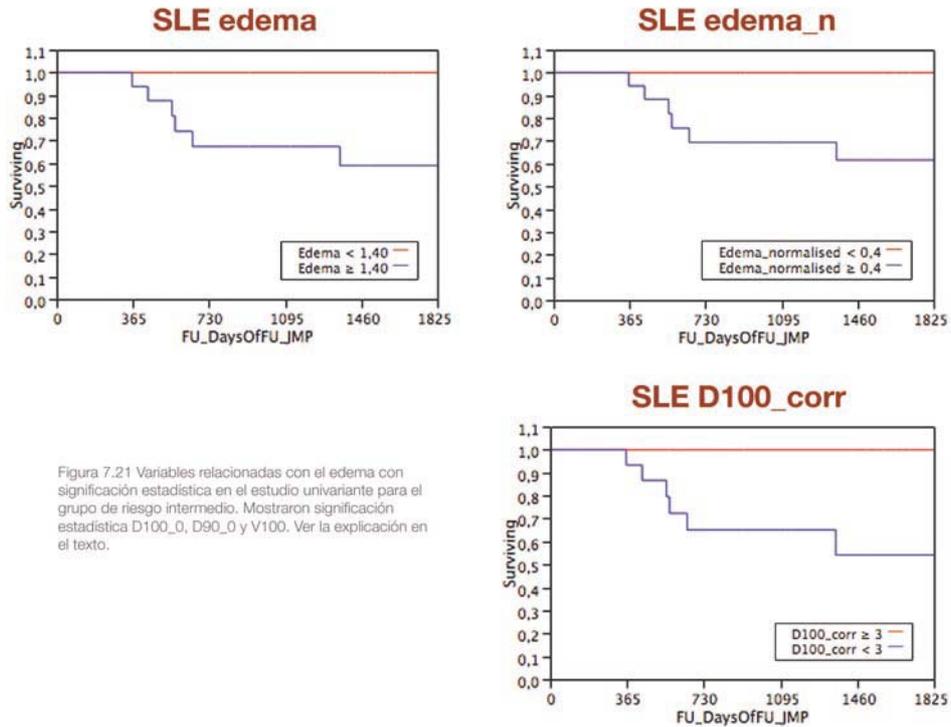


Figura 7.21 Variables relacionadas con el edema con significación estadística en el estudio univariante para el grupo de riesgo intermedio. Mostraron significación estadística D100_0, D90_0 y V100. Ver la explicación en el texto.

Grupo de riesgo intermedio: estudio multivariante

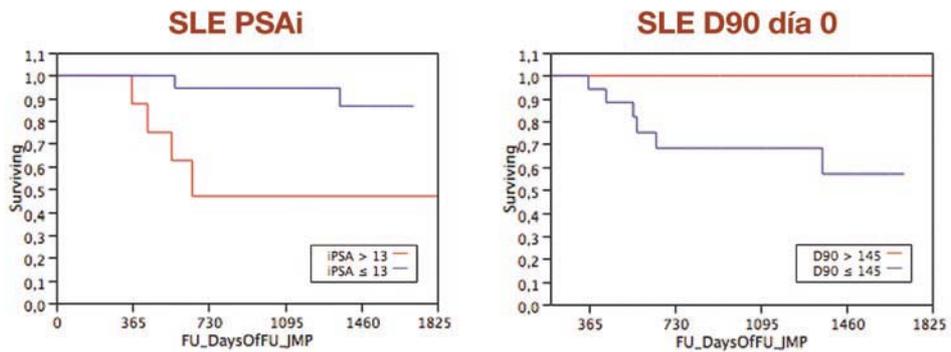


Figura 7.22 Resumen del estudio multivariante para el grupo de riesgo intermedio.

7.4.3 Grupo de bajo riesgo

Estudio univariante

En la tabla siguiente (tabla 7.4.3_1) se muestra el estudio univariante de los factores pronósticos generales.

Factor	Valor corte	n	2años (%)	4años (%)	5años (%)	p
Edad	< 60a	16	85.71	85.71	-	LR=0.1529 W=0.0431*
	> 60a	60	100	92.59	79.77	
	< 75a	66	93.96	89.49	77.10	0.5006
	> 75a	10	100	100	100	
PSAi	< 8ng/ml	58	95.5	86.60	77.94	0.3155
	> 8ng/ml	19	100	100	83.33	
T	T1c	44	94.35	83.87	83.87	0.9156
	T2a	33	100	95.45	75.17	
HT_neo	No	33	96.30	96.30	80.25	0.7317
	Si	44	93.87	87.16	77.48	

Tabla 7.4.3_1 Bajo riesgo: factores pronósticos generales

A continuación se muestra el estudio univariante de los factores relacionados con el volumen prostático y la biología tumoral (tabla 7.4.3_2).

Factor	Valor corte	n	2años (%)	4años (%)	5años (%)	p
Volumen prostático	< 40 cc	54	92.31	86.88	78.98	0.5611
	> 40 cc	23	100	100	75.00	
PSAd	< 0.2	40	96.97	96.97	84.85	0.3830
	> 0.2	37	96.55	83.59	71.65	
Histo_lat	Unilateral	60	97.87	88.37	68.72	0.9485
	Bilateral	6	80.00	80.00	80.00	
Biopsias positivas	< 33%	25	88.42	88.42	88.42	0.9323
	> 33%	33	96.15	86.54	74.18	

Tabla 7.4.3_2 Bajo riesgo: factores pronósticos de la biología tumoral

En la tabla siguiente (tabla 7.4.3_3) se muestra el estudio univariante de los factores relacionados con la técnica del implante.

Factor	Valor corte	n	2años (%)	4años (%)	5años (%)	p
Actividad implantada	< 28mCi	14	90.91	75.76	75.76	0.5369
	> 28mCi	63	95.99	95.99	79.99	
Número agujas	< 26	20	93.75	83.33	71.43	0.5050
	> 26	56	95.54	95.54	84.93	
Número agujas/cc	< 1	46	97.37	85.36	76.82	0.5994
	> 1	16	100	87.50	87.50	

Tabla 7.4.3_3 Bajo riesgo: factores pronósticos del implante

Se presenta en la tabla siguiente (tabla 7.4.3_4) el estudio univariante de los datos de la dosimetría post-implante obtenida el mismo día del implante (día 0).

Factor	Valor corte	n	2años (%)	4años (%)	5años (%)	p
D100	< 78.4 Gy	58	95.55	85.61	76.09	0.3146
	≥ 78.4 Gy	19	100	100	85.71	
D90	< 145 Gy	54	95.34	88.01	77.01	0.7315
	> 145 Gy	23	100	92.86	81.25	
D80	< 180 Gy	70	96.48	89.53	77.13	0.4836
	> 180 Gy	7	100	100	100	
V80	< 95%	38	96.43	84.38	67.50	0.9637
	> 95%	29	96.00	89.14	89.14	
V100	< 90%	54	95.34	88.01	77.01	0.7315
	> 90%	23	92.86	92.86	81.25	
V150	< 50%	44	97.06	90.59	73.20	0.8565
	> 50%	33	96.55	90.52	90.52	

Tabla 7.4.3_4 Bajo riesgo: factores pronósticos de la dosimetría a día 0

En la tabla siguiente (tabla 7.4.3_5) se muestra el estudio univariante de los datos de la dosimetría post-implante obtenida 50 días post-implante (día 50).

Factor	Valor corte	n	2años (%)	4años (%)	5años (%)	p
D100	< 65 Gy	25	100	100	88.89	0.1219
	> 65 Gy	52	94.71	82.66	68.88	
D90	< 160 Gy	55	92.97	87.80	75.65	0.2432
	> 160 Gy	22	100	100	100	
D90	< 164 Gy	58	95.74	88.04	75.85	0.2704
	> 164 Gy	19	100	100	100	
D80	< 180 Gy	34	100	95.83	75.47	0.8959
	> 180 Gy	43	94.18	84.77	84.77	
V80	< 95%	17	100	100	80.00	0.5688
	> 95%	56	95.22	84.76	84.76	
V100	< 95%	61	96	88.67	77.19	0.3738
	> 95%	16	100	100	-	
V150	< 50%	6	100	100	100	0.4000
	> 50%	71	96.48	89.42	76.12	

Tabla 7.4.3_5 Bajo riesgo: factores pronósticos de la dosimetría a día 50

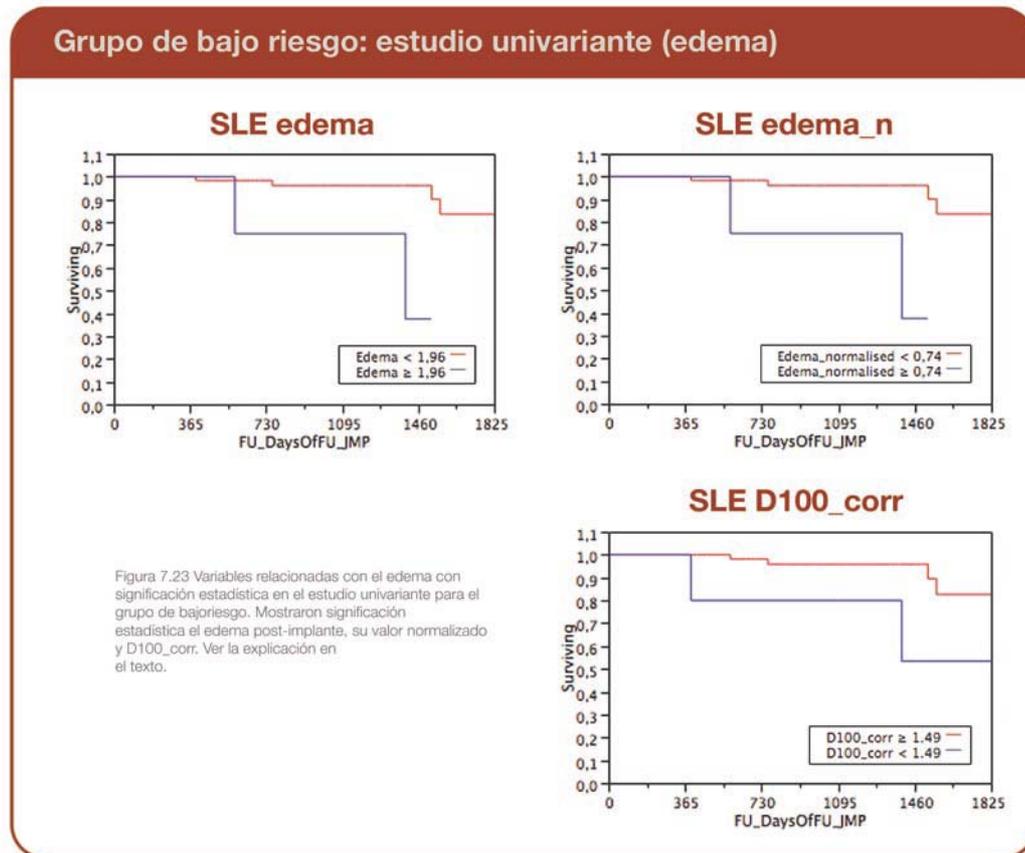
Se presentará por último los datos correspondientes al estudio univariante para las variables relacionadas con el edema (tabla 7.4.3_6 y figura 7.23).

Factor	Valor corte	n	2años (%)	4años (%)	5años (%)	p
Edema	< 1.96	71	98.33	96.05	83.61	0.009*
	> 1.96	6	75.00	37.50	-	
Edema_n	< 0.74	71	98.33	96.05	83.61	0.009*
	> 0.74	6	75.00	37.50	-	
D100_corr	< 1.49 Gy	6	80.00	53.00	53.00	0.0269*
	> 1.49 Gy	71	98	95.84	82.57	

Tabla 7.4.3_6 Bajo riesgo: factores pronósticos relativos al edema

Estudio multivariante

No se identificaron variables con significación estadística en el estudio multivariante para el grupo de bajo riesgo. Se realizó un estudio de correlación para identificar problemas de co-linearidad que pudieran invalidar el modelo. Sin embargo el modelo reducido tampoco logró encontrar variables significativas.

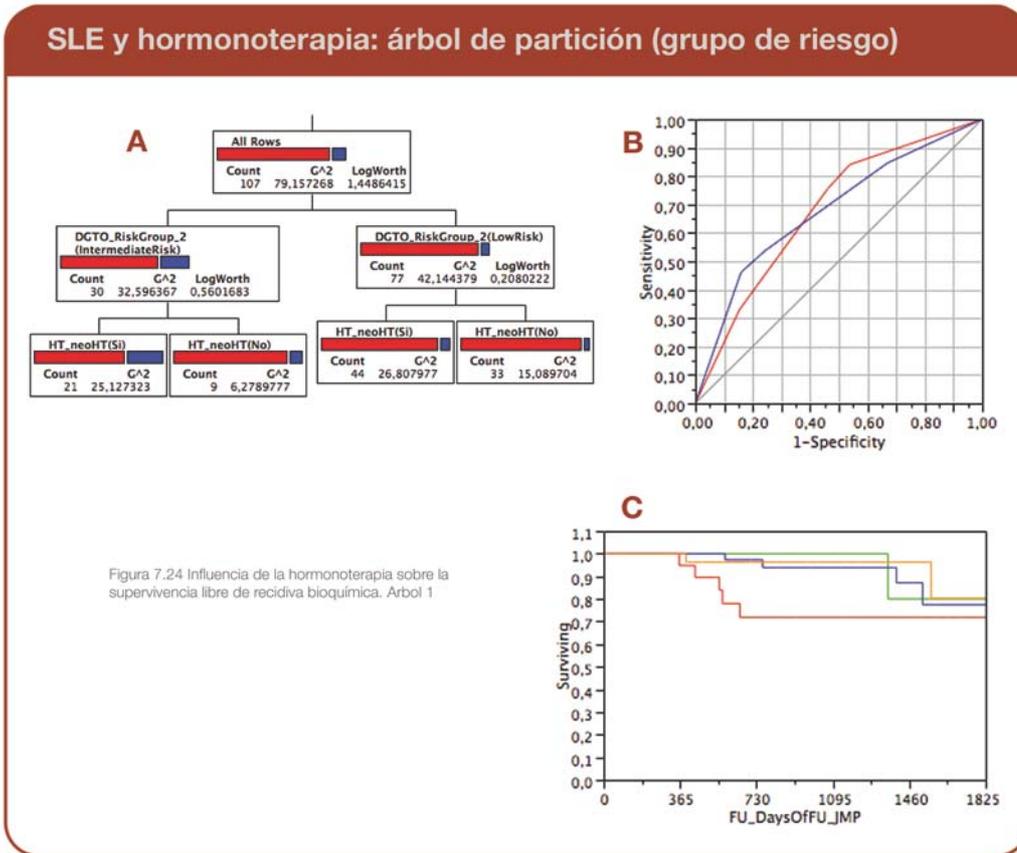


7.4.4 Influencia del tratamiento hormonal previo

La terapia hormonal previa al implante es posiblemente la variable que presenta mayor riesgo de sesgo de los resultados. Por ello hemos querido llevar a cabo un estudio adicional de su impacto sobre los resultados de supervivencia libre de recidiva bioquímica del grupo. Para ello hemos segmentado la base de datos empleando el algoritmo de RPA implementado en JMP6. Los árboles de clasificación obtenidos se han validado internamente mediante el algoritmo de “k-means crossvalidation” y se han comparado entre si mediante las curvas ROC. Posteriormente se ha realizado un análisis univariante de la supervivencia por el método de Kaplan-Meier.

Se han obtenido dos árboles de clasificación que se muestran en las figuras 7.24 y 7.25. El test de Log-Rank para el árbol de la figura 7.24 fue $p = 0.1751$ (NS) y para el de la figura 7.25 fue $p = 0.0216^*$, debido a que los grupos estaban desequilibrados por el valor de PSA que se situaba en el primer nodo de corte. Para descartar un efecto oculto se volvió a analizar la serie para cada una de las ramas de PSA inicial, sin encontrarse diferencias (para el subgrupo de PSA < 10 ng/ml el valor del test de Log-Rank fue de $p = 0.8027$, mientras que para el subgrupo de PSA ≥ 10 ng/ml fue de $p = 0.4940$).

Por tanto podemos concluir que en nuestra serie la adición de tratamiento hormonal previo no modifica los resultados de control bioquímico a largo plazo. Esto se verifica en todos los supuestos, tanto para el grupo general como al controlar por grupo de riesgo o por valor de PSA inicial.



SLE y hormonoterapia: árbol de partición (PSAi)

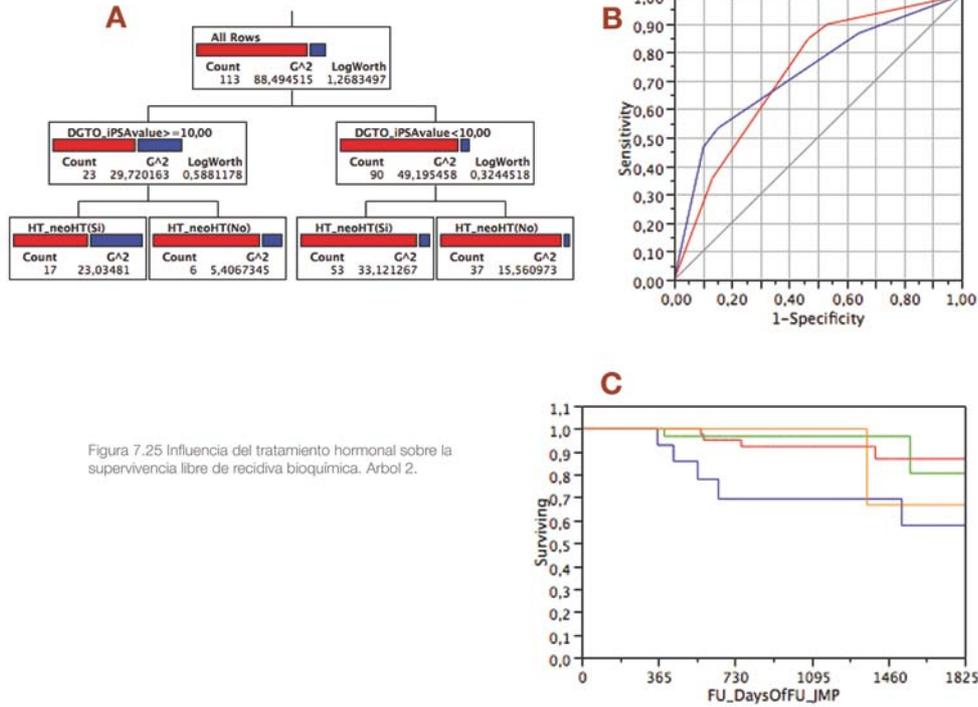


Figura 7.25 Influencia del tratamiento hormonal sobre la supervivencia libre de recidiva bioquímica. Arbol 2.

7.5 ESTUDIO DE LA CURVA DOSIS-RESPUESTA

7.5.1 Metodo para la construcción de la curva de dosis-respuesta

Para modelar la supervivencia libre de recidiva bioquímica a 5 años se realizó un ajuste a un modelo logístico para la construcción de las curvas de dosis-respuesta en el grupo general y en cada uno de los grupos de riesgo. En primer lugar se establecieron una serie de grupos de dosis y se realizó un análisis univariante de la supervivencia y se estimó la significación estadística de dichos grupos por el test de Log-Rank. Posteriormente se utilizaron las tasas de supervivencia libre de recidiva bioquímica a 5 años calculadas por el método de Kaplan-Meier para cada uno de los subgrupos y se ajustaron a estas tasas los parámetros de un modelo logístico.

Se decidió repetir el proceso para D100_0 y D100_corr como dosis a introducir en el modelo. Se pensó que por tratarse de un estudio de predicción del control local había de elegirse un parámetro que caracterizara completamente la dosis recibida por la totalidad de los tejidos prostático. Por otra parte, D100_0 había mostrado significación para el grupo general y el de riesgo intermedio y D100_corr ha mostrado significación en todos los subgrupos. Asimismo se decidió repetir el proceso también para D90_50 calculando la supervivencia a 3 y 5 años puesto que es el parámetro de dosis más comúnmente utilizado y para el que hay más bibliografía disponible para comparación.

Para la creación de los subgrupos de dosis se segmentó la base de datos mediante el algoritmo de RPA de JMP6. Se realizó verificación de los residuos y validación por el método de “k-means crossvalidation”. Se calcularon las medidas de tendencia central de cada subgrupo y se seleccionó la mediana de cada uno de ellos como la dosis que lo caracteriza. Posteriormente se realizó el análisis de la supervivencia para determinar si la partición realizada tenía significación estadística.

Para cada nivel de dosis, la probabilidad (p) de respuesta a 5 años fue modelada como:

$$p = \theta_1 + ([\theta_2 - \theta_1] / [(1 + \exp [\theta_3 * (D - \theta_4)])])$$

Donde D es la dosis que caracteriza cada subgrupo (D se sustituyó por D100_0, D100_corr y D90_50 tal y como se ha explicado anteriormente) y θ_1 , θ_2 , θ_3 , y θ_4 son los parámetros que caracterizan la función logística. La pendiente de la curva (σ_{50}) corresponde a θ_3 y TCD50 (la dosis que controla el 50 de los tumores) corresponde a θ_4 . El ajuste de dichos parámetros se calculó mediante el algoritmo de Newton-Raphson implementado en JMP6.

Además se calculó la pendiente relativa de la curva (γ_{50}), que da una idea de la ganancia en la respuesta tumoral (en porcentaje) para cada 1% de incremento de la dosis por encima de TCD50.

$$\gamma_{50} = \text{TCD50} * \sigma_{50}$$

7.5.2 Curva de dosis-respuesta construida con D100_0

Grupo general

En la tabla 7.5.2_1 se pueden ver los grupos de dosis, las medidas de tendencia central y los valores de Kaplan-Meier (KM) a 5 años para el grupo general. En la figura 7.26 se puede ver el árbol de partición (panel A) y la curva de supervivencia por el método de Kaplan-Meier (panel B). El valor del test de Log-Rank fue de 0.0573 (NS). En el panel C se puede ver la gráfica con la curva de dosis-respuesta para este grupo.

Grupo de dosis	n	Mediana (Gy)	Rango	IC95%	KM (%)
G1	5	37.00	24.9 – 39.60	30.63 – 40.28	64.56
G2	75	66.00	42.90 – 79.20	62.12 – 66.86	75.60
G3	27	88.50	80.00 – 116.00	87.31 – 93.68	95.02

Tabla 7.5.2_1 Curva dosis-respuesta para D100_0 y tres segmentos de dosis (grupo general)

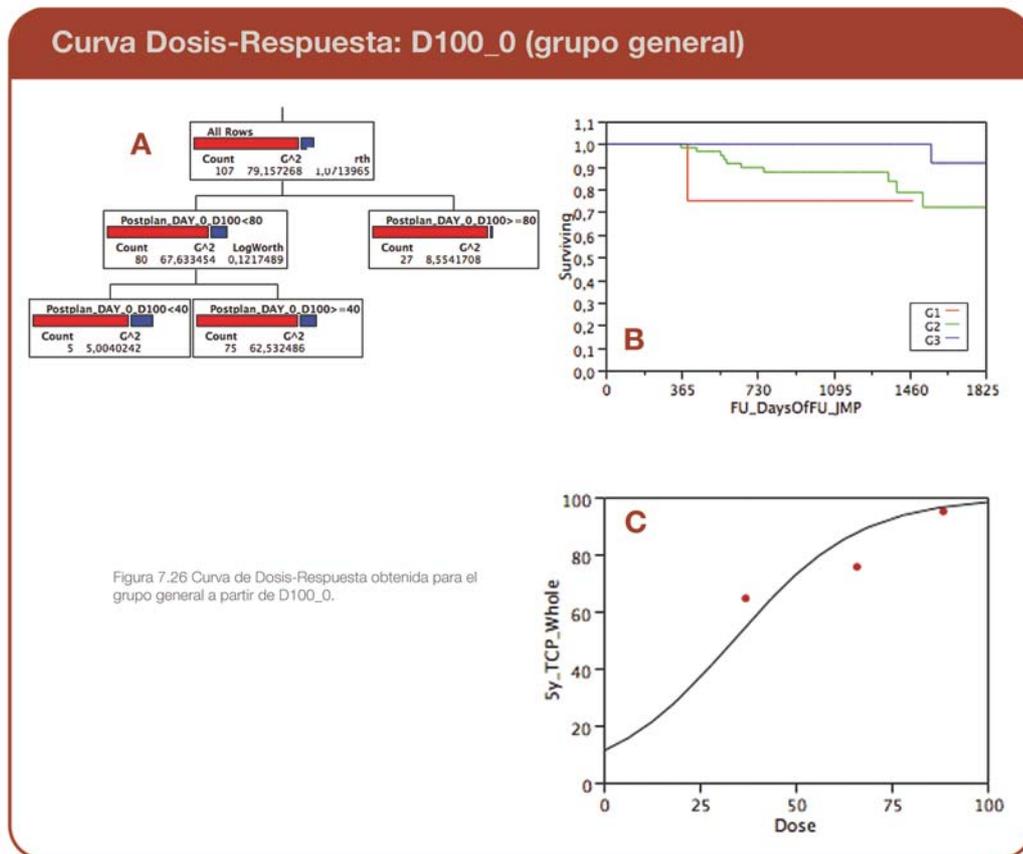


Figura 7.26 Curva de Dosis-Respuesta obtenida para el grupo general a partir de D100_0.

Grupo de bajo riesgo

En la tabla 7.5.2_2 se pueden ver los grupos de dosis, las medidas de tendencia central y los valores de Kaplan-Meier a 5 años para el grupo de bajo riesgo. En la figura 7.27 se puede ver el árbol de partición (panel A) y la curva de supervivencia por el método de Kaplan-Meier (panel B). El valor del test de Log-Rank fue de 0.2096 (NS). En el panel C se puede ver la gráfica con la curva de dosis-respuesta para este grupo.

Grupo de dosis	n	Mediana (Gy)	Rango	IC95%	KM (%)
G1	16	45.35	29.40 – 52.30	40.56 – 48.14	71.23
G2	55	69.20	53.00 – 87.80	67.27 – 72.78	90.40
G3	6	93.35	90.30 – 116.00	87.01 – 107.32	100

Tabla 7.5.2_2 Curva dosis-respuesta para D100_0 y tres segmentos de dosis (bajo riesgo)

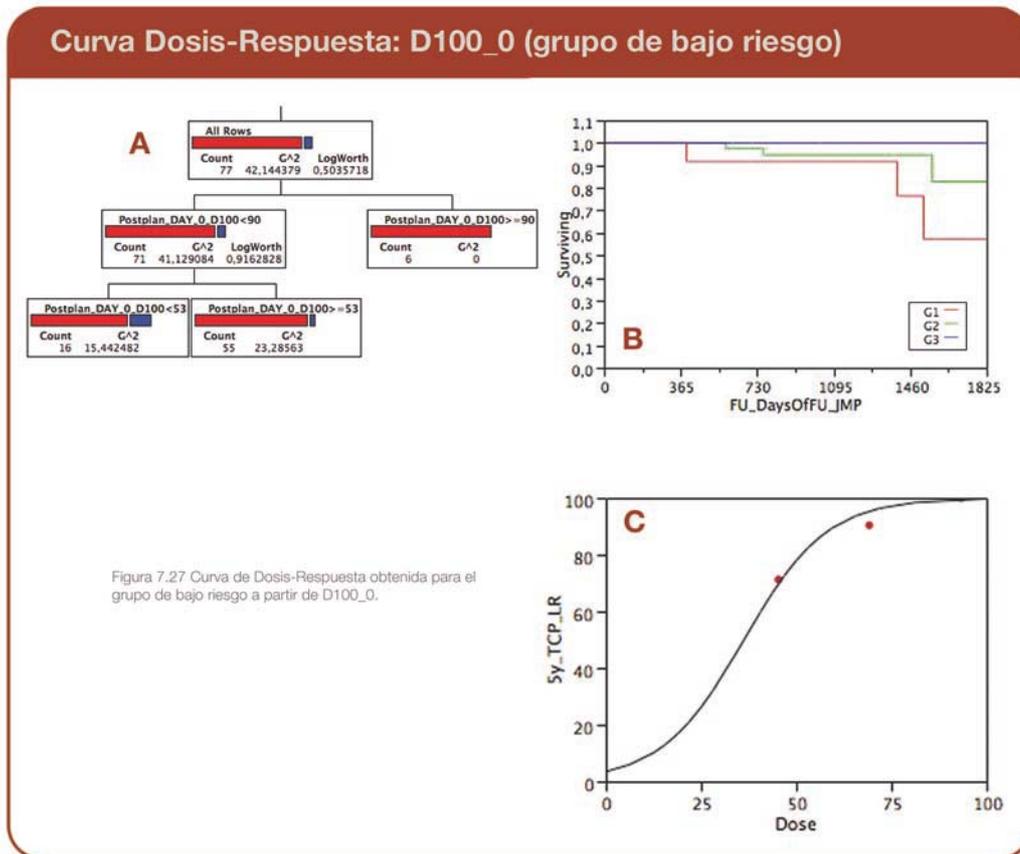


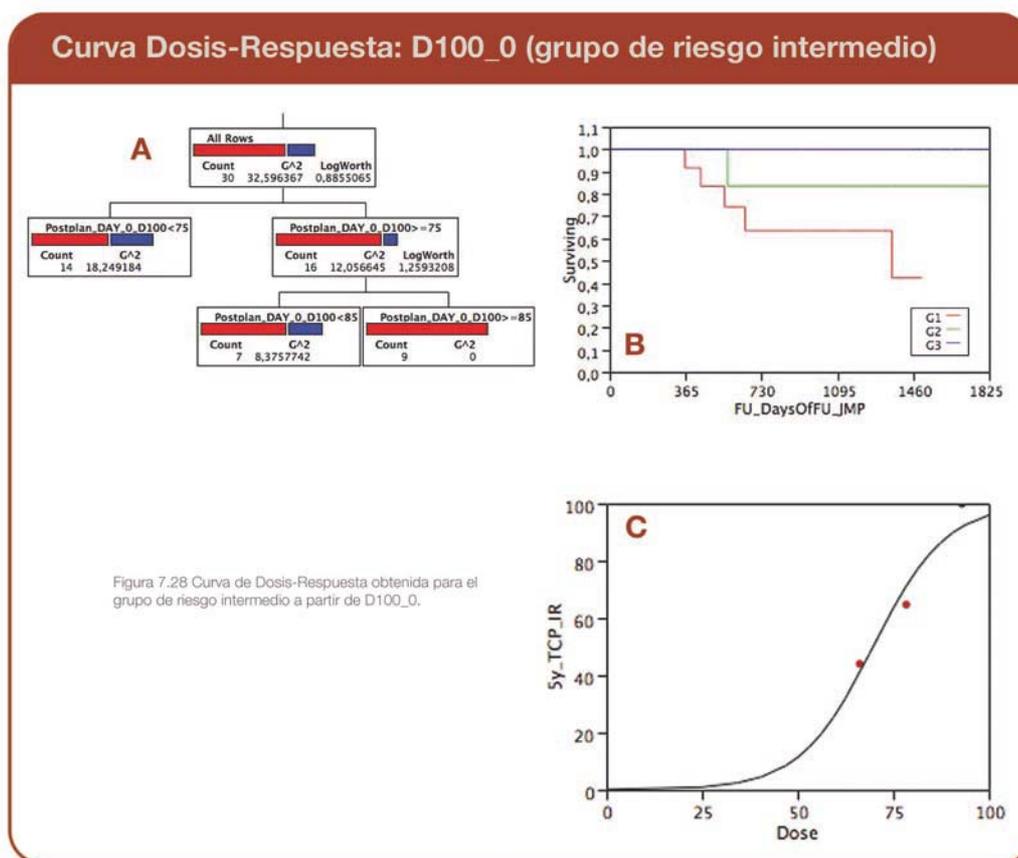
Figura 7.27 Curva de Dosis-Respuesta obtenida para el grupo de bajo riesgo a partir de D100_0.

Grupo de riesgo intermedio

En la tabla 7.5.2_3 se pueden ver los grupos de dosis, las medidas de tendencia central y los valores de Kaplan-Meier a 5 años para el grupo de riesgo intermedio. En la figura 7.28 se se puede ver el árbol de partición (panel A) y la curva de supervivencia por el método de Kaplan-Meier (panel B). El valor del test de Log-Rank fue de 0.0331*. En el panel C se puede ver la gráfica con la curva de dosis-respuesta para este grupo.

Grupo de dosis	n	Mediana (Gy)	Rango	IC95%	KM (%)
G1	14	66.25	50.40 – 74.90	60.45 – 69.82	44
G2	7	78.40	78.00 – 80.00	77.97 – 79.27	64.72
G3	9	93.00	86.30 – 101.70	90.17 – 98.93	100

Tabla 7.5.2_3 Curva dosis-respuesta para D100_0 y tres segmentos de dosis (riesgo intermedio)



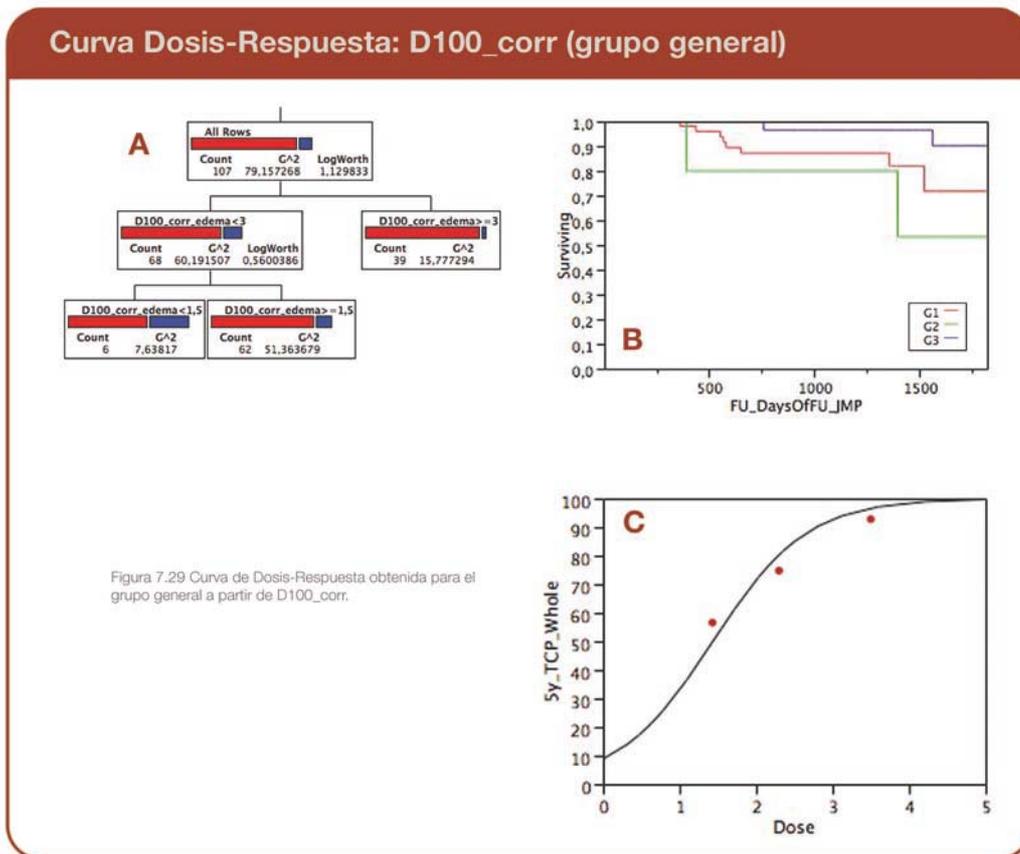
7.5.3 Curva de dosis-respuesta construida con D100_corr

Grupo general

En la tabla 7.5.3_1 se pueden ver los grupos de dosis, las medidas de tendencia central y los valores de Kaplan-Meier a 5 años para el grupo general. En la figura 7.29 se puede ver el árbol de partición (panel A) y la curva de supervivencia por el método de Kaplan-Meier (panel B). El valor del test de Log-Rank fue de 0.0221*. En el panel C se puede ver la gráfica con la curva de dosis-respuesta para este grupo.

Grupo de dosis	n	Mediana (Gy)	Rango	IC95%	KM (%)
G1	6	1.43	1.06 – 1.48	1.13 – 1.54	56.57
G2	62	2.30	1.54 – 2.98	2.18 – 2.37	74.77
G3	39	3.50	3.05 – 4.66	3.45 – 3.73	92.79

Tabla 7.5.3_1 Curva de dosis-respuesta para D100_corr y tres segmentos de dosis (grupo general)

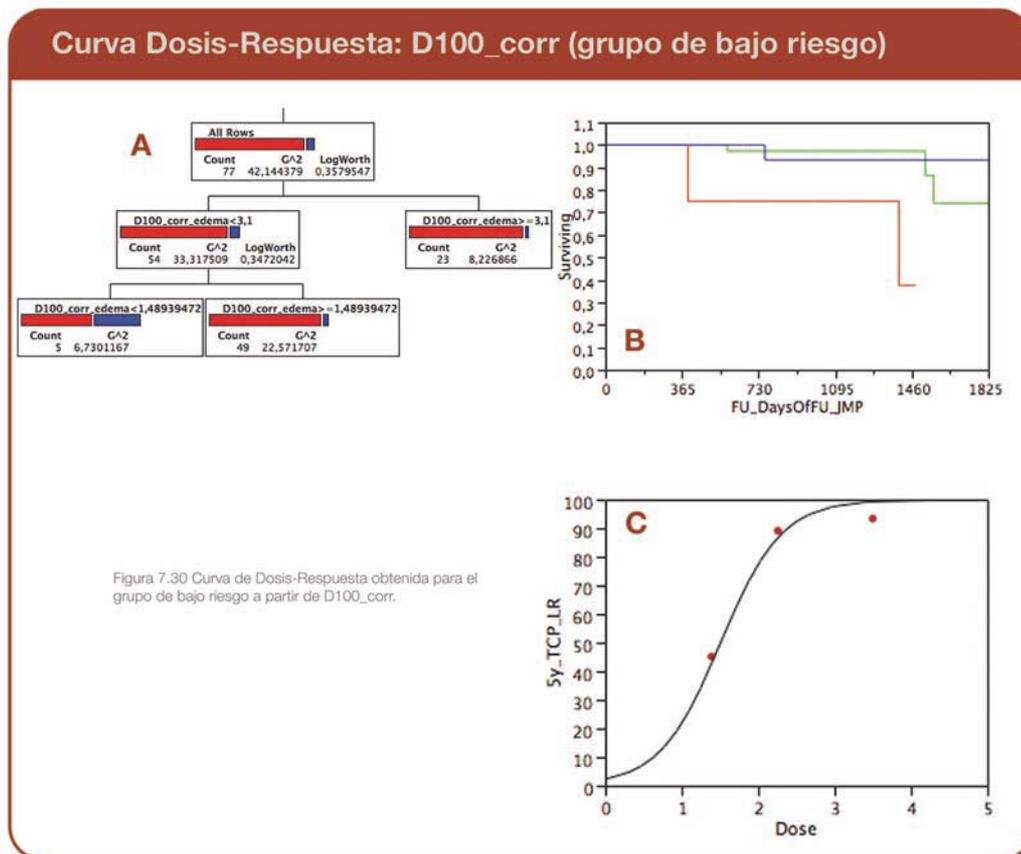


Grupo de bajo riesgo

En la tabla 7.5.3_2 se pueden ver los grupos de dosis, las medidas de tendencia central y los valores de Kaplan-Meier a 5 años para el grupo de bajo riesgo. En la figura 7.30 se puede ver el árbol de partición (panel A) y la curva de supervivencia por el método de Kaplan-Meier (panel B). El valor del test de Log-Rank fue de 0.0022*. En el panel C se puede ver la gráfica con la curva de dosis-respuesta para este grupo.

Grupo de dosis	n	Mediana (Gy)	Rango	IC95%	KM (%)
G1	5	1.39	1.06 – 1.48	1.05 – 1.55	45.10
G2	49	2.26	1.48 – 3.08	2.14 – 2.39	89.06
G3	23	3.50	3.11 – 4.51	3.42 – 3.73	93.34

Tabla 7.5.3_2 Curva de dosis-respuesta para D100_corr y tres segmentos de dosis (bajo riesgo)

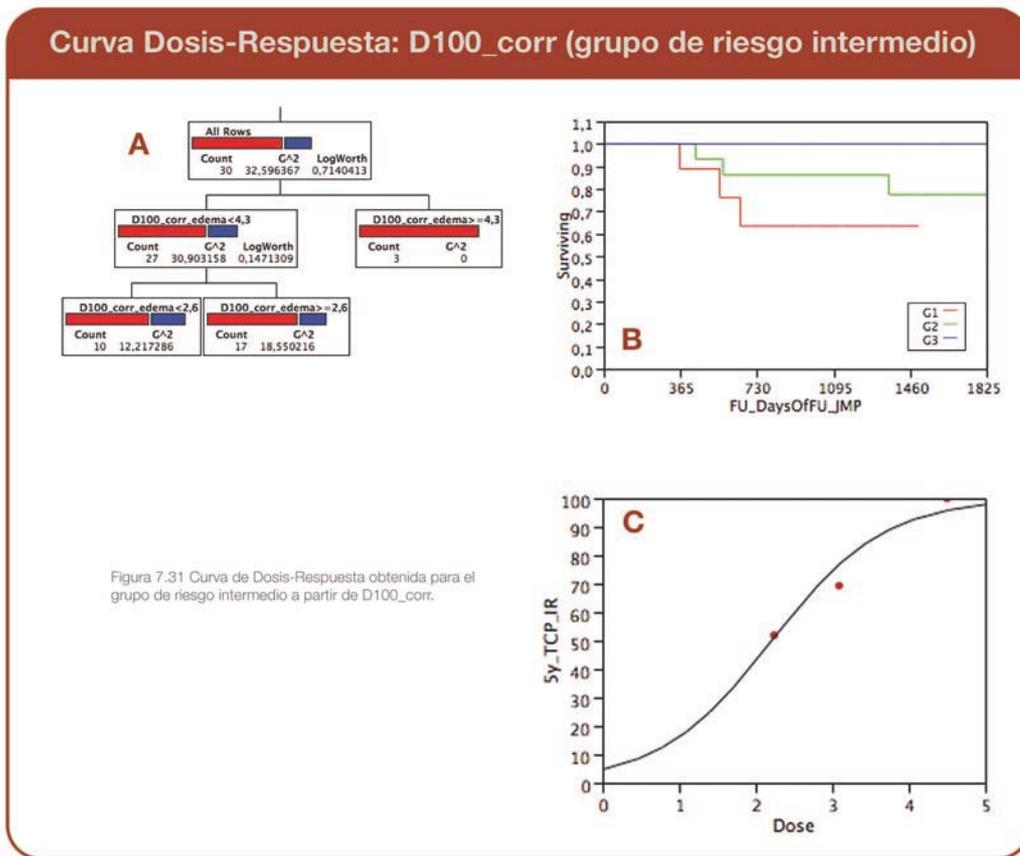


Grupo de riesgo intermedio

En la tabla 7.5.3_3 se pueden ver los grupos de dosis, las medidas de tendencia central y los valores de Kaplan-Meier a 5 años para el grupo de riesgo intermedio. En la figura 7.31 se se puede ver el árbol de partición (panel A) y la curva de supervivencia por el método de Kaplan-Meier (panel B). El valor del test de Log-Rank fue de 0.3451 (NS). En el panel C se puede ver la gráfica con la curva de dosis-respuesta para este grupo.

Grupo de dosis	n	Mediana (Gy)	Rango	IC95%	KM (%)
G1	10	2.24	1.61 – 2.55	1.97 – 2.40	51.90
G2	17	3.09	2.61 – 4.14	2.93 – 3.43	69.33
G3	3	4.5	4.30 – 4.66	4.04 – 4.94	100

Tabla 7.5.3_3 Curva de dosis-respuesta para D100_corr y tres segmentos de dosis (riesgo intermedio)



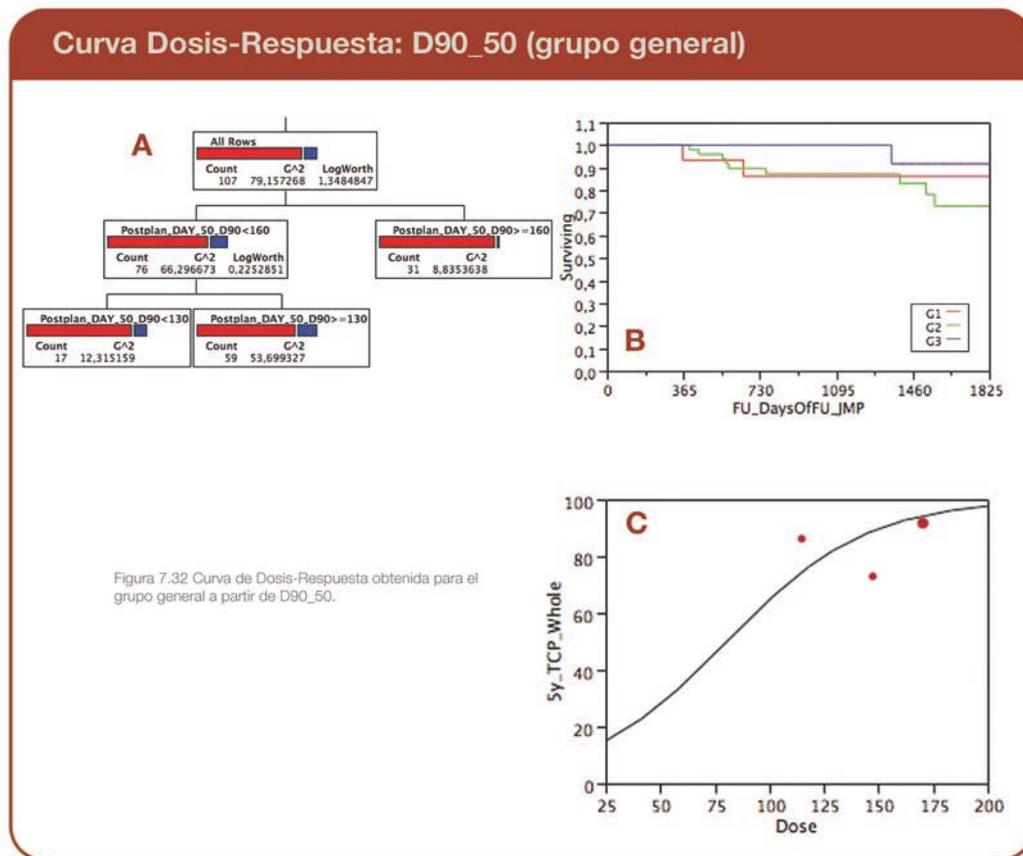
7.5.4 Curva de dosis-respuesta construida con D90_50 y 3 grupos de dosis de dosis

Grupo general

En la tabla 7.5.4_1 se pueden ver los grupos de dosis, las medidas de tendencia central y los valores de Kaplan-Meier a 5 años para el grupo general. En la figura 7.32 se puede ver el árbol de partición (panel A) y la curva de supervivencia por el método de Kaplan-Meier (panel B). El valor del test de Log-Rank fue de 0.3118 (NS). En el panel C se puede ver la gráfica con la curva de dosis-respuesta para este grupo.

Grupo de dosis	n	Mediana (Gy)	Rango	IC95%	KM (%)
G1	17	114.81	81.48 – 118.80	95.95 – 115.39	86.15
G2	59	147.38	121.04 – 159.40	142.52 – 147.65	72.94
G3	31	170.34	160.31 – 205.03	169.94 – 178.25	91.67

Tabla 7.5.4_1 Curva de dosis-respuesta para D90_50 y 3 segmentos de dosis (grupo general)



Grupo de bajo riesgo

En la tabla 7.5.4_2 se pueden ver los grupos de dosis, las medidas de tendencia central y los valores de Kaplan-Meier a 5 años para el grupo de bajo riesgo. En la figura 7.33 se puede ver el árbol de partición (panel A) y la curva de supervivencia por el método de Kaplan-Meier (panel B). El valor del test de Log-Rank fue de 0.0054*. En el panel C se puede ver la gráfica con la curva de dosis-respuesta para este grupo.

Grupo de dosis	n	Mediana (Gy)	Rango	IC95%	KM (%)
G1	39	136.30	81.48 – 149.88	126.84 – 137.80	83.25
G2	16	154.77	150.00 – 159.40	153.31 – 156.69	56.25
G3	22	171.37	160.39 – 205.03	169.19 – 179.02	100.00

Tabla 7.5.4_2 Curva dosis-respuesta para D90_50 y 3 segmentos de dosis (bajo riesgo)

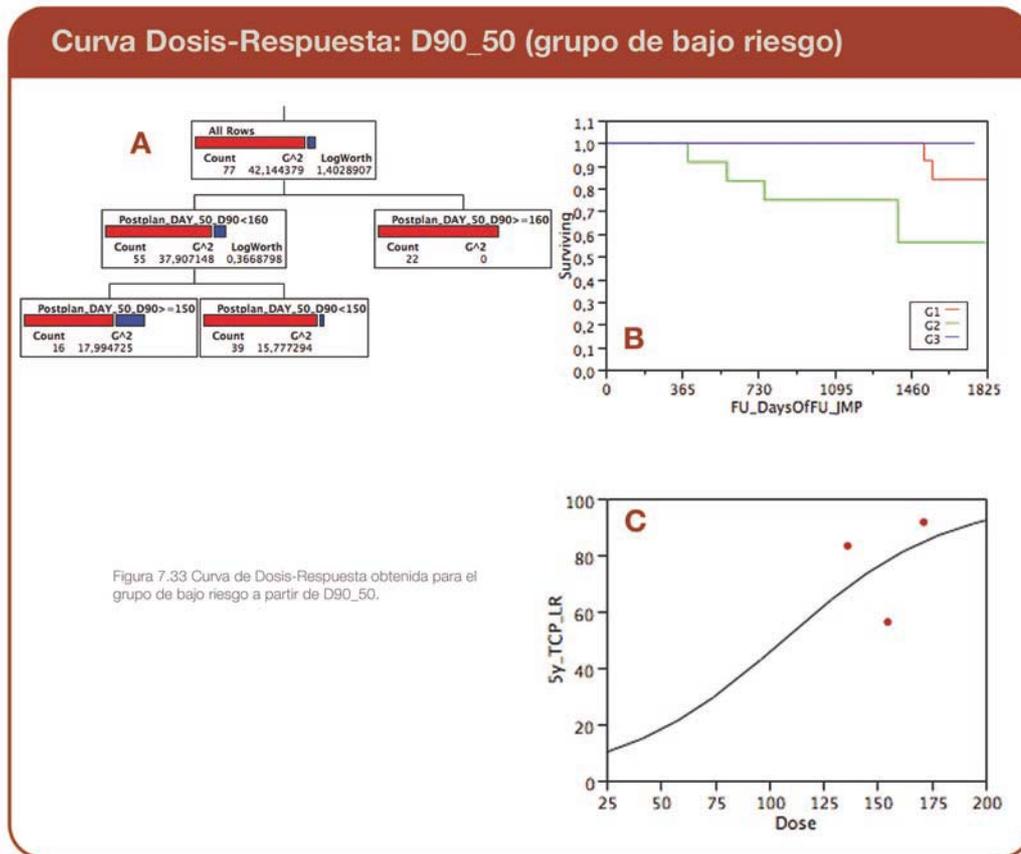


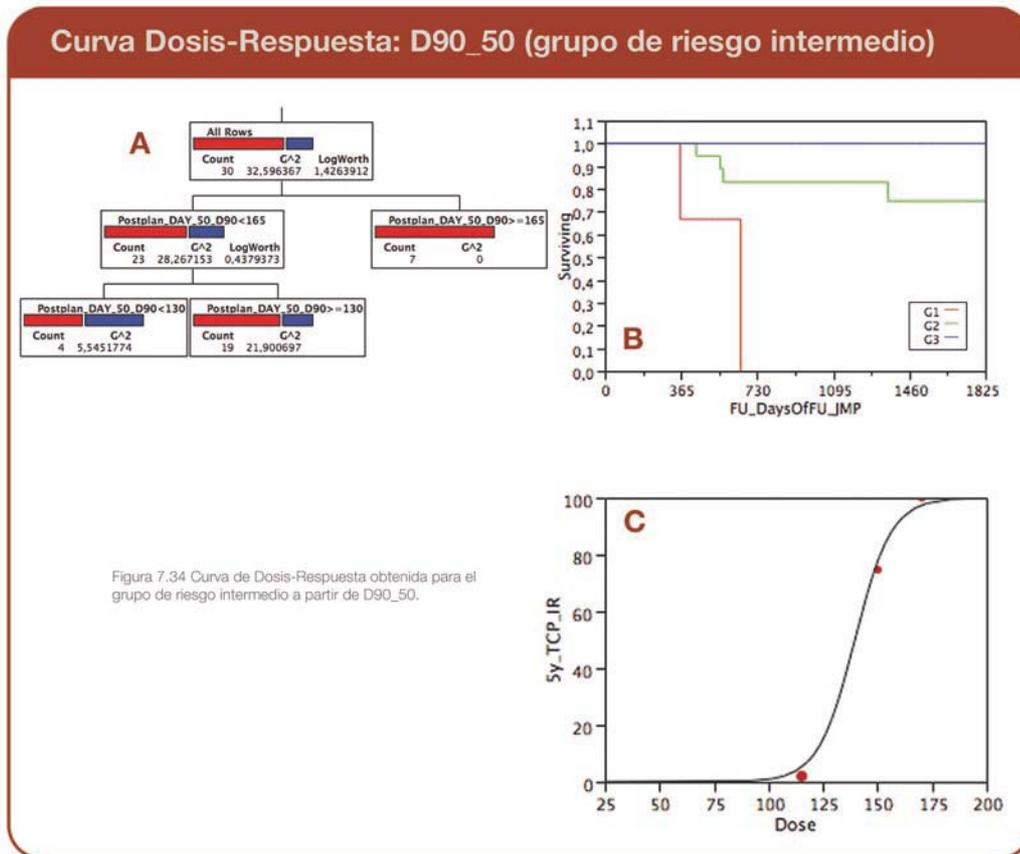
Figura 7.33 Curva de Dosis-Respuesta obtenida para el grupo de bajo riesgo a partir de D90_50.

Grupo de riesgo intermedio

En la tabla 7.5.4_3 se pueden ver los grupos de dosis, las medidas de tendencia central y los valores de Kaplan-Meier a 5 años para el grupo de riesgo intermedio. En la figura 7.34 se se puede ver el árbol de partición (panel A) y la curva de supervivencia por el método de Kaplan-Meier (panel B). El valor del test de Log-Rank fue de 0.0050*. En el panel C se puede ver la gráfica con la curva de dosis-respuesta para este grupo.

Grupo de dosis	n	Mediana (Gy)	Rango	IC95%	KM (%)
G1	4	115.25	88.50 – 117.13	87.20 – 130.86	0.00
G2	19	150.16	130.20 – 164.55	145.00 – 154.05	74.67
G3	7	170.34	166.40 – 196.96	165.98 – 188.79	100.00

Tabla 7.5.4_3 Curva dosis-respuesta para D90_50 y 3 segmentos de dosis (riesgo intermedio)



7.5.5 Curva de dosis-respuesta construida con D90_50 y 5 grupos de dosis

Grupo general

En la tabla 7.5.5_1 se pueden ver los grupos de dosis, las medidas de tendencia central y los valores de Kaplan-Meier (KM) a 3 y 5 años para el grupo general. En la figura 7.35 se puede ver el árbol de partición (panel A) y la curva de supervivencia por el método de Kaplan-Meier (panel B). El valor del test de Log-Rank fue de 0.3163 (NS). En el panel C se puede ver la gráfica con la curva de dosis-respuesta para este grupo.

Grupo de dosis	n	Mediana (Gy)	Rango	IC95%	KM 3a (%)	KM 5a (%)
G1	4	89.30	81.48 – 90.84	80.92 – 94.53	75.00	75.00
G2	7	115.92	114.33 – 118.80	114.47 – 117.37	80.00	80.00
G3	21	134.79	121.04 – 138.90	129.80 – 135.24	100.00	90.00
G4	44	150.47	140.70 – 159.40	149.44 – 152.72	81.91	65.70
G5	31	170.34	160.31 – 205.03	169.94 – 178.25	100.00	91.67

Tabla 7.5.5_1 Curva dosis-respuesta para D90_50 y cinco segmentos de dosis

Grupos de bajo riesgo y riesgo intermedio

No se ha podido realizar una segmentación por existir pocos eventos y estar distribuidos irregularmente en un número grande de grupos de dosis.

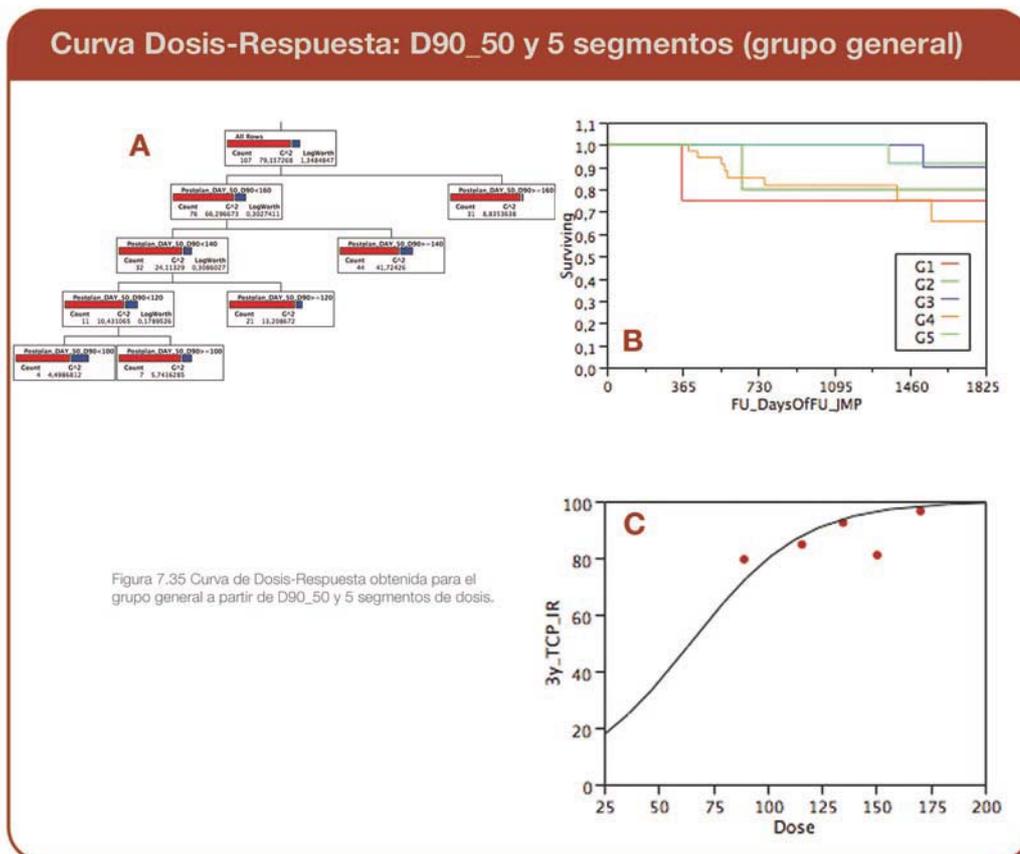


Figura 7.35 Curva de Dosis-Respuesta obtenida para el grupo general a partir de D90_50 y 5 segmentos de dosis.

7.5.6 Conclusiones

Curva de dosis respuesta construida con D100_0

En la tabla 7.5.6_1 se muestra el resumen del ajuste del modelo logístico sobre los grupos de dosis generados a partir de los valores de D100_0.

Grupo de riesgo	TCD50 (Gy)	σ_{50} (Gy ⁻¹)	γ_{50}
Grupo general	40.06 (+ 4.64)	-0.0557 (+ 0.0211)	2.07
Bajo riesgo	36.31 (+ 3.21)	-0.0920 (+ 0.0239)	3.34
Riesgo intermedio	69.73 (+ 2.38)	-0.1044 (+ 0.0309)	7.27

Tabla 7.5.6_1 Parámetros de ajuste logístico (D100_0)

∴ Se obtuvo una curva de dosis-respuesta para el grupo de riesgo intermedio usando el valor del test de Log-Rank ($p = 0.0331^*$). El modelo mostró unas tasas de control bioquímico del 41% a 66.25 Gy, 71.19% a 78.4 Gy, y 91.90% a 93 Gy.

∴ No se obtuvieron curvas de dosis-respuesta significativas para el grupo general ($p = 0.0573$) ni para el grupo de bajo riesgo ($p = 0.2096$). Sin embargo la tendencia a la significación para el grupo general hace útil su consideración para su validación futura (en función de los eventos que se produzcan en adelante).

Curva de dosis respuesta construida con D100_corr

En la tabla 7.5.6_2 se muestra el resumen del ajuste del modelo logístico sobre los grupos de dosis generados a partir de los valores de D100_corr.

Grupo de riesgo	TCD50 (Gy)	σ_{50} (Gy ⁻¹)	γ_{50}
Grupo general	1.19 (+ 0.2538)	-1.6125 (+ 0.4760)	1.91
Bajo riesgo	1.37 (+ 0.1271)	-3.0884 (+ 0.5420)	4.23
Riesgo intermedio	2.20 (+ 0.2018)	-1.4983 (+ 0.3466)	3.29

Tabla 7.5.6_2 Parámetros de ajuste logístico (D100_corr)

∴ Se obtuvieron curvas de dosis-respuesta para el grupo general ($p = 0.0221^*$) y de riesgo intermedio (0.0022^*) usando el valor del test de Log-Rank. El modelo para el grupo general mostró unas tasas de control bioquímico del 51.27% a 1,43 Gy, 81.27% a 2.30 Gy, y 93.31% a 3.50 Gy. Para el grupo de bajo riesgo, las tasas de control bioquímico fueron del 48.63% a 1,39 Gy, 89.20% a 2.26 Gy, y 93.31% a 3.50 Gy.

∴ No se obtuvieron curvas de dosis-respuesta significativas para el grupo de riesgo intermedio ($p = 0.3451$).

Curva de dosis respuesta construida con D90_50 y 3 grupos de dosis

En la tabla 7.5.5_3 se muestra el resumen del ajuste del modelo logístico sobre los grupos de dosis generados a partir de los valores de D90_50.

Grupo de riesgo	TCD50 (Gy)	σ_{50} (Gy ⁻¹)	γ_{50}
Grupo general	80.60 (+ 27.29)	-0.0312 (+ 0.0166)	2.51
Bajo riesgo	106.92 (+ 40.00)	-0.0266 (+ 0.0229)	2.84
Riesgo intermedio	139.62 (+ 2.50)	-0.1191 (+ 0.0128)	16.62

Tabla 7.5.5_3 Parámetros de ajuste logístico (D90_50 y tres segmentos de dosis)

∴ Se obtuvieron curvas de dosis-respuesta para el grupo de bajo riesgo ($p = 0.0054^*$) y de riesgo intermedio (0.0050^*) usando el valor del test de Log-Rank. El modelo para el grupo de bajo riesgo mostró unas tasas de control bioquímico del 83.25% a 136.30

Gy, 56.25% a 154.77 Gy, y 100% a 171.37 Gy. Para el grupo de riesgo intermedio, las tasas de control bioquímico fueron del 0% a 115.25 Gy, 74.67% a 150.16 Gy, y 100% a 170.34 Gy.

∴ No se obtuvieron curvas de dosis-respuesta significativas para el grupo analizado de forma general ($p = 0.3118$).

Curva de dosis respuesta construida con D90_50 y 5 grupos de dosis

En la tabla 7.5.5_4 se muestra el resumen del ajuste del modelo logístico sobre los grupos de dosis generados a partir de los valores de D90_50.

Grupo de riesgo	TCD50 (Gy)	σ_{50} (Gy ⁻¹)	γ_{50}
Grupo general	64.78 (± 13.07)	-0.0387 (± 0.0123)	2.50
Bajo riesgo	-	-	-
Riesgo intermedio	-	-	-

Tabla 7.5.5_4 Parámetros de ajuste logístico (D90_50 y cinco segmentos de dosis)

∴ No se obtuvieron curvas de dosis-respuesta significativas ni para el grupo general ni para los subgrupos de riesgo bajo e intermedio. El modelo para el grupo general mostró unas tasas de control bioquímico a 3 años del 75% a 89.30 Gy, 80% a 115.92 Gy, 100% a 134.79 Gy, 81.91% a 150.47 Gy y 100% a 170.34 Gy.

7.6 MODELOS PREDICTIVOS CLINICO-DOSIMETRICOS

7.6.1 Introducción

La presentación de los resultados anteriores da una idea del complejo entramado de relaciones entre las variables clínicas (las relativas al paciente y a la biología del tumor) y las variables dosimétricas obtenidas por dosimetría post-implante. Del estudio de la curva dosis-respuesta también se deduce que existe un beneficio del escalado de dosis, que es más moderado en los pacientes de bajo riesgo y más evidente para los pacientes de riesgo intermedio.

Sobre esta base decidimos evaluar el papel que determinados modelos predictivos podrían tener en el manejo de estos pacientes. Dichos modelos incluyen una amplia variedad de variables clínicas y dosimétricas en un intento de descubrir relaciones ocultas entre las mismas que sirvan para predecir la evolución final del paciente. Hemos evaluado y comparado un modelo de regresión logística, una red neuronal artificial y un modelo de partición usando el algoritmo de RPA. El objetivo de esta sección es presentar la metodología utilizada y dar una visión general de sus resultados.

∴ Cada algoritmo genera un modelo distinto con una forma distinta (el modelo de regresión logística y la red neuronal crean una ecuación y el modelo de partición genera un conjunto de reglas) pero al final se asigna una probabilidad de obtener el evento. Para variables binarias esta probabilidad se reduce ulteriormente y se asigna a cada caso el valor de “recidiva” o bien “no-recidiva”. Por tanto, cada modelo divide la base de datos en dos segmentos: uno con la etiqueta “recidiva” asignada y otro con la etiqueta “no-recidiva”.

∴ La evaluación de cada uno de los modelos se inició con el análisis de la supervivencia y con el análisis de la significación de la segmentación propuesta por el modelo. En primer lugar se calculó la supervivencia actuarial para los dos subgrupos mediante el método de Kaplan-Meier y se evaluó la diferencia por el test de Log-Rank.

∴ Para cada modelo se obtuvo una curva ROC (“receiver operating characteristic”) y se calculó el área bajo la misma. La curva ROC es una gráfica en la que se representa en el eje y el valor de la sensibilidad (fracción verdaderamente positiva) y en el eje x la fracción falsamente positiva (1-especificidad) para todo el rango de valores del modelo. Una curva ROC siempre incluye el origen dando un umbral para el cual si todos los casos son clasificados como negativos, tanto x como y son cero. Del mismo modo incluye el valor (1,1) si todos los casos son clasificados como positivos. Si el modelo realiza una buena clasificación de los casos la sensibilidad será 1 y la fracción falsamente positiva será 0, por lo que la curva ROC será una línea vertical y el valor del área bajo la curva será 1. Por otra parte, si la clasificación es deficiente o aleatoria, la curva ROC será la diagonal de la gráfica y el valor del área bajo la misma será 0.5. Para el rango de situaciones intermedias el valor del área bajo la curva oscilará entre 0.5 y 1. A medida que el valor del área bajo la curva aumente la precisión del modelo para las diferentes combinaciones de sensibilidad y especificidad también aumentará. Sobre la base exclusiva de la comparación de curvas ROC, el modelo mejor será aquel con un valor más alto del área bajo dicha curva.

∴ Posteriormente se comparan los datos reales con la predicción mediante un estudio de la tabla de contingencia. El análisis de la contingencia estudia el comportamiento de una variable de respuesta categórica (predicción) en función del valor de una variable

de entrada categórica (observación). Se aplicó el test exacto de Fisher con dos colas para calcular la relación de independencia entre las dos variables dicotómicas. Se calculó la precisión global del modelo (“accuracy”), sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo.

Una vez descrita la metodología aplicada, en las siguientes secciones analizaremos cada uno de los modelos predictivos.

7.6.2 Modelo de regresión logística

Selección de variables

Se intentó seleccionar un grupo de variables representativo de las características del tumor por un lado y de las características dosimétricas del tratamiento realizado. Brevemente, se tomaron los resultados del análisis univariante y se consideraron variables con $p < 0.25$ candidatas para entrar en el modelo. Se verificó la colinearidad mediante la matriz de correlaciones usando el coeficiente de correlación de Spearman y se decidió excluir del modelo las variables con $R^2 \geq 0.4$. Las variables candidatas restantes se usaron para construir el modelo. Para ello se incluyeron siguiendo el método “stepwise”, con un valor de $p = 0.25$ para entrada en el modelo. Las variables incluidas finalmente en el modelo fueron: edad, densidad del PSA (PSAD), número de agujas por centímetro cúbico de próstata (Ag_cc), V80_0 y D100_corr.

Cálculo del modelo

La ecuación lineal que define el modelo de regresión logística tiene la forma siguiente:

$$\text{LinEq} = \beta_0 + \sum \beta_i X_i$$

Y para la situación que nos ocupa tiene la forma siguiente:

$$\text{LinEq} = 80.01 + (-0.12 * \text{Edad}) + (-17.75 * \text{PSAD}) + (10.93 * \text{Ag_cc}) + (-0.90 * \text{V80_0}) + (4.85 * \text{D100_corr})$$

A partir de la ecuación lineal, la probabilidad de que se produzca el evento (recidiva bioquímica) viene dada por:

$$\text{ProbRec} = 1 / (1 + \exp(-\text{LinEq}))$$

Y la probabilidad de que no se produzca recidiva bioquímica se calcula por:

$$\text{ProbNoRec} = \exp(-\text{LinEq}) * \text{ProbRec}$$

Si $\text{ProbRec} > \text{ProbNoRec}$, se asigna una predicción de “recidiva” y si $\text{ProbRec} < \text{ProbNoRec}$ entonces se asigna una predicción de “no recidiva”. De este modo la base de datos queda segmentada en dos grupos.

Calibración del modelo

Para analizar la significación de cada coeficiente en el modelo se calculó el test de Walden y el “likelihood ratio” para cada uno de ellos, consiguiendo significación todos ellos excepto la edad, que presentó tendencia a la significación (Walden = 0.16; likelihood ratio = 0.12).

La evaluación del modelo global vino dada por el valor de $-\text{LogLikelihood}$ (13.14), su valor de χ^2 (26.29) y su valor de p asociado ($p = 1.00$). Valores de $p > 0.05$ indican que no hay diferencias significativas entre valores reales y observados.

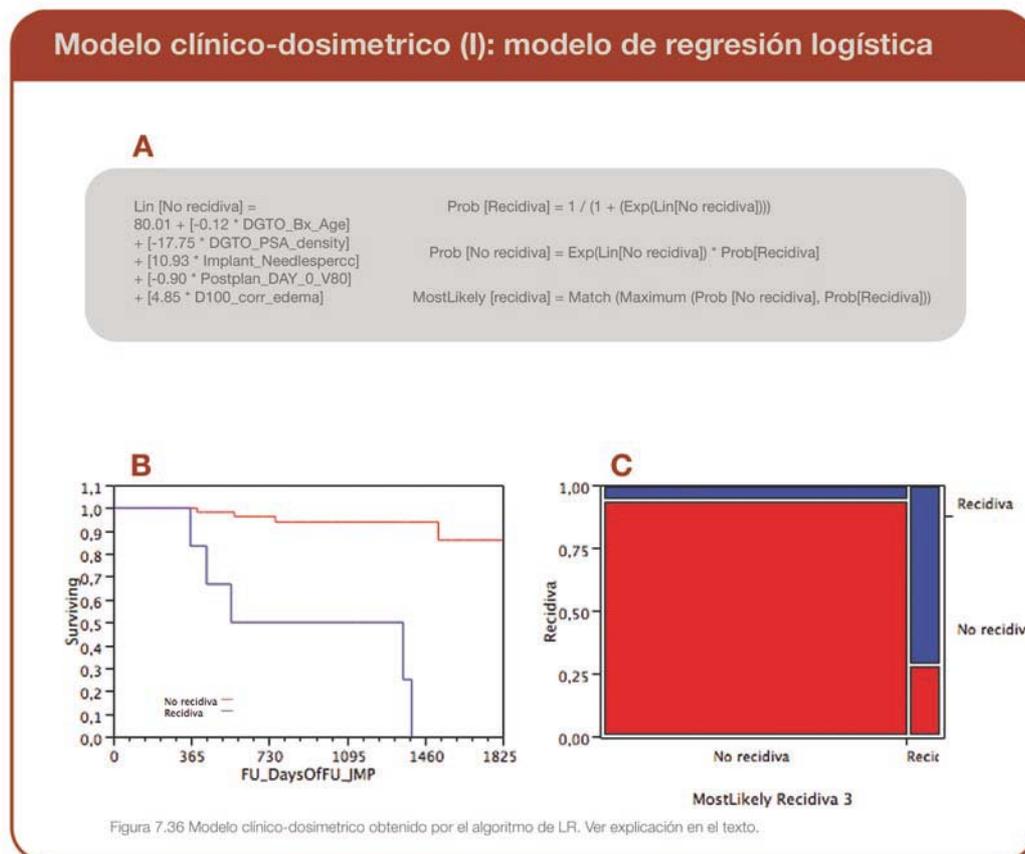
Análisis de la capacidad discriminatoria

En primer lugar se hizo un estudio de la supervivencia por el método de Kaplan-Meier usando como variable agrupadora la predicción hecha por el modelo. En la figura 7.36 se ve la curva de supervivencia para los dos grupos (panel B). El valor del test de log-Rank fue $< 0.0001^*$.

En la tabla 7.6.2_1 se muestran los parámetros para el modelo de regresión logística obtenidos por el análisis de la tabla de contingencia.

Parámetro	Valor
Area bajo la curva ROC	0.95
Precisión ("accuracy")	92%
Sensibilidad	55.55%
Especificidad	96.96%
Valor predictivo positivo	71.42%
Valor predictivo negativo	94.11%

Tabla 7.6.2_1 Capacidad discriminatoria del modelo de regresión logística



7.6.3 Modelo de red neuronal

Selección de variables

La selección inicial de variables fue la misma que para el modelo de regresión logística. Las variables fueron las siguientes: edad, GS, PSAi, PSAD, T, Grupo de riesgo, HT_neo, Número_agujas, Número_semillas, Actividad_implantada, Ag_cc, Ac_cc, VOLPROST_pre, D100_0, D90_0, D80_0, V100_0, V150_0, V80_0, D100_50, D90_50, D80_50, V100_50, V150_50, V80_50, edema, edema_normalizado, D100_corr.

No fue necesario analizar colinearidad ni asumir ningún tipo de comportamiento ni de relación para calcular la red neuronal. Por tanto se incluyeron todas las variables en el modelo sin ninguna selección previa como en el modelo de regresión logística.

Cálculo del modelo

Se construyó una red neuronal con tres capas (una capa de entrada, una capa de salida y una capa intermedia). La capa de entrada contenía una neurona por cada variable (29 neuronas), la capa de salida contenía una sola neurona (probabilidad de recidiva) y la capa intermedia 5 neuronas. Las neuronas de la capa intermedia tienen incorporada una función de activación logística de la forma:

$$S(x) = \frac{1}{(1 + e^{-x})}$$

El valor de cada una de las neuronas de la capa intermedia viene dado por la expresión:

$$H_j = S_H \left(c_j + \sum_{i=1}^{N_x} (a_{ij} X_i) \right)$$

donde N_x es el número de x variables, S_H es la función logística y X_i son las entradas escaladas entre 0 y 1 y donde a_{ij} y c_j son parámetros a estimar.

A partir de las ecuaciones para cada neurona se calcula una expresión lineal de la forma:

$$\text{LinEq}_2 = \beta_0 + \sum \beta_i H_i$$

A partir de ella y al igual que para el modelo de regresión logística se calcula la probabilidad de que se produzca el evento (recidiva bioquímica):

$$\text{ProbRec}_2 = 1 / (1 + \exp(-\text{LinEq}))$$

Y la probabilidad de que no se produzca recidiva bioquímica se calcula por:

$$\text{ProbNoRec}_2 = \exp(-\text{LinEq}) * \text{ProbRec}$$

Si ProbRec > ProbNoRec, se asigna una predicción de “recidiva” y si ProbRec < ProbNoRec entonces se asigna una predicción de “no recidiva”. De este modo la base de datos queda segmentada en dos grupos.

Una vez construida la red neuronal se procedió a su validación cruzada (“cross-validation”) tal como se explicó anteriormente. Para ello se empleó el algoritmo de k-subgrupos (“k-fold-cross-validation”) que consiste en usar toda la base de datos para construir la red neuronal y posteriormente apartar k subgrupos de datos y realizar el ajuste sobre los datos restantes validándolo sobre el subgrupo apartado. El resultado es un coeficiente de correlación R^2 entre el grupo general y el grupo de validación (en nuestro caso el valor de R^2 fue de 0.99). Para bases de datos pequeñas como la nuestra, con pocos eventos, este método de validación es preferible al alternativo, que consiste en separar un grupo de datos (vg. 75% del total de la base de datos) para entrenamiento de la red neuronal y el resto para validación, ya que se explotan todos los datos tanto para entrenamiento como para validación.

Calibración del modelo

La evaluación del modelo global vino dada por el valor de Likelihood χ^2 (54.12) y su valor de p asociado (p =1.00). Valores de p > 0.05 indican que no hay diferencias significativas entre valores reales y observados.

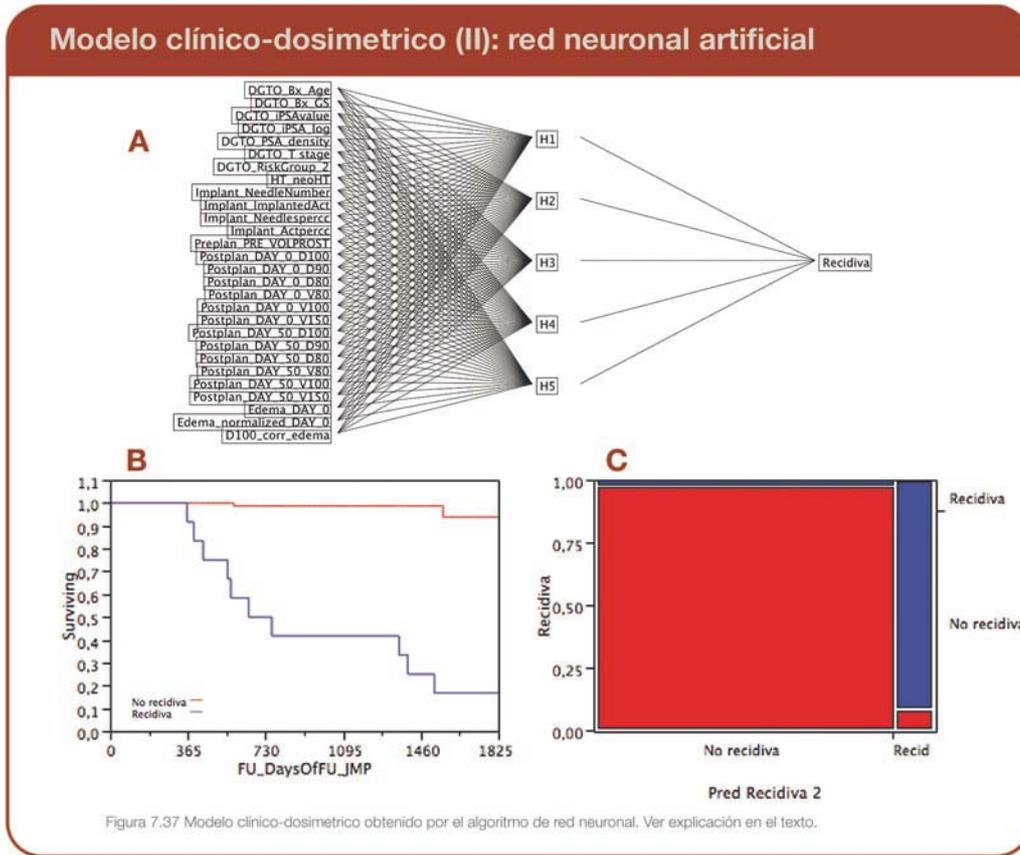
Análisis de la capacidad discriminatoria

En primer lugar se hizo un estudio de la supervivencia por el método de Kaplan-Meier usando como variable agrupadora la predicción hecha por la red neuronal. En la figura 7.37 se ve la curva de supervivencia para los dos grupos. El valor del test de log-Rank fue < 0.0001*.

En la tabla 7.6.3_1 se muestran los parámetros para el modelo de red neuronal obtenidos por el análisis de la tabla de contingencia.

Parámetro	Valor
Area bajo la curva ROC	0.85
Precisión (“accuracy”)	97.10%
Sensibilidad	84.00%
Especificidad	98.00%
Valor predictivo positivo	91.66%
Valor predictivo negativo	97.89%

Tabla 7.6.3_1 Capacidad discriminatoria de la red neuronal



7.6.4 Modelo de RPA

Selección de variables

La selección inicial de variables fue la misma que para el modelo de regresión logística y la red neuronal. Las variables fueron las siguientes: edad, GS, PSAi, PSAD, T, Grupo de riesgo, HT_neo, Número_agujas, Número_semillas, Actividad_implantada, Ag_cc, Ac_cc, VOLPROST_pre, D100_0, D90_0, D80_0, V100_0, V150_0, V80_0, D100_50, D90_50, D80_50, V100_50, V150_50, V80_50, edema, edema_normalizado, D100_corr.

No fue necesario analizar colinearidad ni asumir ningún tipo de comportamiento ni de relación para calcular el modelo de partición. Por tanto se incluyeron todas las variables en el modelo sin ninguna selección previa como en el modelo de regresión logística.

Cálculo del modelo

En este caso se construyó un árbol de clasificación del que se derivó un conjunto de reglas. El método de construcción del árbol ha sido descrito anteriormente (sección 6.3.2). Se empleó un método mixto de partición automática y supervisada, haciendo prevalecer el criterio clínico en caso de duda. En la figura 7.38 se muestra el árbol obtenido por el algoritmo de RPA.

Para cada una de las hojas del árbol se calculó la probabilidad tanto de que se produjera el evento (ProbRec_3) como de que no se produjera (ProbNoRec_3). Si $\text{ProbRec}_3 > \text{ProbNoRec}_3$, se asigna una predicción de “recidiva” y si $\text{ProbRec}_3 < \text{ProbNoRec}_3$ entonces se asigna una predicción de “no recidiva”. De este modo la base de datos queda segmentada en dos grupos.

Como se ha explicado previamente en la sección correspondiente a los métodos estadísticos, se procedió a la realización de validación cruzada (“cross-validation”) del árbol obtenido. Para ello se empleó el algoritmo de k-subgrupos (“k-fold-cross-validation”) que consiste en usar toda la base de datos para construir el árbol y posteriormente apartar k subgrupos de datos y realizar el ajuste sobre los datos restantes validándolo sobre el subgrupo apartado. El resultado es un valor de $[-2\text{LogLikelihood}]$ y un coeficiente de correlación R^2 entre el grupo general y el grupo de validación. La validación se realiza por comparación de estos valores (en nuestro caso el valor de $[-2\text{LogLikelihood}]$ fue de 50.08 para el grupo de validación y 44.79 para el grupo de entrenamiento y R^2 fue de 0.36 para el grupo de validación y 0.43 para el grupo de entrenamiento).

Reglas derivadas del modelo y grupos de riesgo

Como hemos visto en la introducción a los métodos estadísticos, un subproducto interesante de los modelos RPA son las reglas de clasificación. Por una parte el modelo estima la probabilidad de que se produzca el evento, pero por otra elabora un conjunto de reglas que dividen la base de datos en una serie de segmentos mutuamente excluyentes. Nuestro modelo ha generado el siguiente conjunto de reglas para cada una de las hojas finales del árbol:

Grupo 1: [IR] & [D100_0 < 78.4 Gy] & [PSAD \geq 0.6157]
 Grupo 2: [IR] & [D100_0 < 78.4 Gy] & [PSAD < 0.6157]
 Grupo 3: [IR] & [D100_0 \geq 78.4 Gy]
 Grupo 4: [LR] & [D100_0 < 52.3 Gy] & [PSAD \geq 0.1584]
 Grupo 5: [LR] & [D100_0 < 52.3 Gy] & [PSAD < 0.1584]
 Grupo 6: [LR] & [D100_0 \geq 52.3 Gy] & [PSAD \geq 0.2096]
 Grupo 7: [LR] & [D100_0 \geq 52.3 Gy] & [PSAD < 0.2096]

En la figura 7.38 (panel A) se muestran las curvas de supervivencia libre de recidiva bioquímica para los siete grupos resultantes. Nótese que algunas de las funciones de supervivencia se cruzan, lo que sugiere que un modelo de Cox no resultaría en predicciones adecuadas y refuerza la validez del modelo de RPA en este caso. También es importante hacer notar que hay una cierta agrupación entre los distintos grupos, de manera que se procedió al amalgamamiento de los grupos hasta conformar los tres grupos pronósticos finales. Los pacientes de los grupos 3, 5 y 7 no mostraron diferencias de supervivencia según el test de Log-Rank y se agruparon juntos. Del mismo modo los pacientes de los grupos 2 y 6 se agruparon juntos y también lo hicieron los pacientes de los grupos 1 y 4. Las curvas de supervivencia de los grupos resultantes se pueden ver en la figura 7.38 (panel B). Las tasas de control bioquímico para cada uno de los grupos fueron del 100%, 70.73% y 18.18% respectivamente para los grupos 1 (buen pronóstico), 2 (riesgo intermedio) y 3 (mal pronóstico). La diferencia de supervivencia entre los tres grupos resultó significativa por el test de Log-Rank ($p < 0.0001^*$).

Análisis de la capacidad discriminatoria

En primer lugar se hizo un estudio de la supervivencia por el método de Kaplan-Meier usando como variable agrupadora la predicción hecha por el árbol de decisión. En la figura 7.38 se ve la curva de supervivencia para los dos grupos. El valor del test de Log-Rank fue $< 0.0001^*$.

En la tabla 7.6.4_1 se muestran los parámetros para el modelo de partición obtenidos por el análisis de la tabla de contingencia.

Parámetro	Valor
Area bajo la curva ROC	0.90
Precisión ("accuracy")	92.95%
Sensibilidad	38.46%
Especificidad	100.00%
Valor predictivo positivo	100.00%
Valor predictivo negativo	92.15%

Tabla 7.6.4_1 Capacidad discriminatoria del modelo RPA

