

DEPARTAMENT DE CIRURGIA

APORTACIÓN DE LA RADIOTERAPIA GUIADA POR LA
IMAGEN AL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE
PRÓSTATA.

ANTONIO JOSÉ CONDE MORENO

UNIVERSITAT DE VALÈNCIA
Servei de Publicacions
2011

Aquesta Tesi Doctoral va ser presentada a València el dia 15 de desembre de 2010 davant un tribunal format per:

- Dr. Felipe Calvo Manuel
- Dr. Alberto Prats Galino
- Dr. Alfonso Valverde Navarro
- Dr. Diego Dualde Beltrán

Va ser dirigida per:

Dr. Carlos Ferrer Albiach

Dra. Mercedes Zabaleta Meri

©Copyright: Servei de Publicacions
Antonio José Conde Moreno

Dipòsit legal: V-4126-2011

I.S.B.N.: 978-84-370-8077-2

Edita: Universitat de València

Servei de Publicacions

C/ Arts Gràfiques, 13 baix

46010 València

Spain

Telèfon:(0034)963864115

Tesis Doctoral

**“Aportación de la radioterapia guiada por la imagen al
tratamiento del cáncer de próstata”**

Antonio José Conde Moreno

Directores:

Dr. Carlos Ferrer Albiach

Dra. Mercedes Zabaleta Meri

Título original:

**Aportación de la radioterapia guiada por la imagen al
tratamiento del cáncer de próstata**

Antonio José Conde Moreno, 2010

antoniojconde@gmail.com

MERCEDES ZABALETA MERI, profesora titular de Anatomía. Departamento de Anatomía y Embriología Humana. Universidad de Valencia.

CARLOS FERRER ALBIACH, doctor en Medicina, director del Instituto Oncológico "Dr. Altava" de Castellón. Jefe de Servicio de Oncología Radioterápica del Consorcio Hospitalario Provincial de Castellón.

CERTIFICAN que:

Don Antonio José Conde Moreno ha realizado el presente trabajo titulado "Aportación de la radioterapia guiada por la imagen al tratamiento del cáncer de próstata" bajo nuestra dirección, para optar al título de doctor.

En Valencia, Junio del dos mil diez.

Mercedes Zabaleta Meri

Carlos Ferrer Albiach

AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mis agradecimientos:

- En primer lugar, al **Doctor Carlos Ferrer Albiach**, director de mi Tesis Doctoral, Director del Instituto Oncológico "Dr. Altava" de Castellón, Jefe de Servicio de Oncología Radioterápica del Consorcio Hospitalario Provincial de Castellón por haberme dado la oportunidad de realizar este trabajo, haberme guiado en su confección y por todo el tiempo que ha dedicado al mismo. Ha sido para mi un gran honor haber realizado una Tesis Doctoral sobre la Radioterapia Guiada por la Imagen, dirigida por quien es el gran impulsor de esta tecnología en nuestro país. Le agradezco su ilusión, su estímulo constante y el apoyo que siempre me ha brindado tanto profesional como personal.
- A la **Doctora Mercedes Zabaleta Meri**, Profesora Titular del Departamento de Anatomía y Embriología Humana de la Facultad de Medicina de Valencia, directora de mi Tesis Doctoral, por su apoyo, dedicación y sus consejos.
- A mis compañeros del **Servicio de Oncología Radioterápica del Consorcio Hospitalario Provincial de Castellón**, tanto al equipo médico, como al de enfermería, técnicos de radioterapia y auxiliares. Sin su elevado nivel de implicación y competencia no habría sido posible implantar esta tecnología en la práctica diaria de nuestro centro.
- A la **Doctora Marta Rodríguez Cordón**, Jefe de la Unidad de Alta Tecnología del C.H.P. de Castellón, persona clave en mi formación como Oncólogo Radioterápico así como en la implementación de la I.G.R.T. en nuestro centro.

- A mis compañeros del **Servicio de Radiofísica del Consorcio Hospitalario Provincial de Castellón**, por su tiempo, dedicación e interés.
- A mis compañeros del **Servicio de Urología del Consorcio Hospitalario Provincial de Castellón**, por su colaboración diaria en el tratamiento oncológico o multidisciplinar.
- Al **Doctor Álvaro Martínez**, Jefe de Servicio del Hospital William Beaumont de Royal Oak, Detroit, por habernos guiado en el proceso de implantación de esta tecnología.
- Al **Doctor Yoshiya Yamada**, Oncólogo Radioterápico del Servicio de Braquiterapia del MSKCC, por su estímulo constante para el desarrollo de la IGRT en nuestro centro.
- A la **Doctora Virginia Ramos Fernández**, Médico Especialista en Anatomía Patológica, por su apoyo y por sus consejos.
- A la **Fundación Hospital Provincial de Castellón**, por su fomento de la investigación y la formación de los profesionales de nuestro centro.
- A todos los **pacientes** que depositan su confianza en nosotros.
- Muy especialmente a mi mujer, **Silvia**, a mis padres **Antonio y Conchita**, a mi hermano **Javier** y a mis **abuelos**, por todos los esfuerzos y sacrificios que han hecho para que yo pudiera cursar mis estudios, por su apoyo incondicional y por los valores que me han inculcado.

A mi mujer Silvia,

a mis padres

Antonio y Conchita

a mi hermano

Javier

y a mi hijo.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	1
1. <u>BASES ANATÓMICAS</u>	3
2. <u>PATOLOGÍA PROSTÁTICA</u>	5
3. <u>CÁNCER DE LA PRÓSTATA</u>	6
3.1 Presentación	6
3.2 Biología molecular en cáncer de próstata. Factores predictivos y pronósticos	7
3.3 Aspectos histológicos del cáncer prostático	9
3.3.1 .Estructura morfológica y molecular de las glándulas prostáticas normales	9
3.3.2 .Definición molecular de las stem cells tumorales del cáncer de próstata	10
3.3.3 .Cambios premalignos de las glándulas prostáticas	10
3.3.4 .Neoplasia prostática intraepitelial (PIN)	12
3.3.5 Evolución del PIN de alto grado	12
3.3.6 Patología molecular de la invasión estromal en el cáncer de próstata	13
3.3.7 El sistema de gradación de Gleason como un sistema de evolución	14
3.3.8 Diferencias entre la zona de transición y la periférica del cáncer de próstata	15
3.3.9 Patología molecular de la progresión del cáncer de próstata	16
3.3.10 Modificaciones en el cáncer de próstata tras el tratamiento	18
3.3.11 Aplicaciones clínicas de la historia natural del cáncer de próstata	19
3.4 Formas o categorías del carcinoma de próstata.	21
3.5 Estadios del cáncer de la próstata	21
3.6 Grupos de Riesgo en cáncer de próstata.	23
3.6.1 Grupos de Riesgo establecidos en el Servicio de Radioterapia del Consorcio Hospitalario Provincial de Castellón	27
3.7 Las técnicas de imagen en el diagnóstico del cáncer de próstata	28

4.	<u>TRATAMIENTO CON RADIOTERAPIA DEL CÁNCER DE PRÓSTATA</u>31	
4.1	La radioterapia guiada por la imagen33	
4.1.1	Introducción33	
4.1.2	Marcadores prostáticos implantados34	
4.1.3	Dispositivos de obtención de imágenes electrónicas de los campos36	
4.1.4	Sistemas con rayos-x asociados o no a guías ópticas38	
4.1.5	Sistemas basados en ecografía40	
4.1.6	Sistemas de obtención de TAC con kilovoltaje41	
4.1.7	Sistemas de obtención de TAC con megavoltaje44	
4.1.8	Técnicas en desarrollo4	6
4.2	La IGRT en el cáncer de próstata47	
4.2.1	Motilidad prostática47	
4.2.2	Definición de volúmenes blanco49	
4.2.3	Sistemas con rayos-x asociados o no a guías ópticas49	
4.2.4	Sistemas basados en ecografía50
4.2.5	Experiencia clínica en el cáncer de próstata con los sistemas de TAC con kilovoltaje50	
4.2.6	Utilidad de los aparatos de tomoterapia para IGRT en el cáncer de próstata52	

HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS55

MATERIAL Y MÉTODO59

1.	<u>CRITERIOS DE INCLUSIÓN DE LOS PACIENTES</u>61
2.	<u>VALORES DESCRIPTIVOS DE LA MUESTRA</u>63
2.1	<u>Homogeneidad de la muestra</u>68
3.	<u>VARIABLES RECOGIDAS EN LA MUESTRA</u>76

4.	<u>PLANIFICACIÓN DE LA RADIOTERAPIA</u>	84
4.1	Sistemas de inmovilización empleados	86
4.2	Delimitación de contornos de órganos críticos	87
4.3	Definición de volúmenes blanco en esta serie de pacientes	90
4.3.1	GTV (Gross tumor volume)	90
4.3.2	CTV (Clinical target volume)	90
4.3.3	Órganos de riesgo	93
5.	<u>DOSIS DE TRATAMIENTO ADMINISTRADAS</u>	94
6.	<u>CARACTERÍSTICAS DE LOS EQUIPOS EMPLEADOS PARA LOS TRATAMIENTOS</u>	97
6.1	Dosimetría de referencia de ambos aceleradores	97
7.	<u>TÉCNICA DE TRATAMIENTO EMPLEADA</u>	100
8.	<u>PROTOCOLO ASISTENCIAL DEL C.H.P.C. PARA VERIFICACIÓN DE IMÁGENES MEDIANTE EL SISTEMA XVI © DEL SYNERGY © EN LOS TRATAMIENTOS DE CÁNCER DE PRÓSTATA</u>	102
8.1	Creación del recuadro de alineación	102
8.2	Análisis en el resultado del registro	103
8.3	Administración del tratamiento	106
9.	<u>MÉTODOS ESTADÍSTICOS EMPLEADOS PARA EL ANÁLISIS DE RESULTADOS</u>	108
9.1.	Descripción de los métodos estadísticos empleados.	109

RESULTADOS113

1.	<u>INTRODUCCIÓN Y OBJETIVO DEL ANÁLISIS ESTADÍSTICO</u>	115
1.1	Toxicidades	115
2.	<u>ANÁLISIS ESTADÍSTICO</u>	121

2.1	Influencia del tratamiento 3DRTE/IGRT sobre la toxicidad.	121
2.2	Influencia del tratamiento sobre los distintos ítems de toxicidad.	128
2.3	Influencia de los tratamientos IGRT y Fusión RMN-TAC sobre la toxicidad	178
2.4	Influencia de los tratamientos IGRT y Fusión RMN-TAC sobre los distintos ítems de toxicidad	184
2.5	Relación entre BAC y toxicidad	220
2.6	Relación entre BAC y los distintos ítems de toxicidad	226
2.7	Relación entre la toxicidad y las características del paciente	271
2.8	NNT	311
3.	<u>RESULTADOS DEL ANÁLISIS ESTADÍSTICO</u>	312
	DISCUSIÓN	319
1.	<u>POSICIÓN E INMOVILIZACIÓN DEL PACIENTE</u>	321
2.	<u>MÉTODOS DE IMAGEN PARA LA DEFINICIÓN DE VOLÚMENES</u>	323
3.	<u>DEFINICIÓN DE VOLÚMENES SEGÚN ICRU 50/62</u>	324
4.	<u>DEFINICIÓN DE VOLÚMENES Y OPTIMIZACIÓN DEL TRATAMIENTO</u>	333
4.1	Histogramas dosis volumen y parámetros de dosis limitante en los tratamientos de cáncer de próstata	334
4.2	Valoración de los histogramas dosis-volumen para la toxicidad rectal radio-inducida	336
4.3	Valoración de los histogramas dosis-volumen para la toxicidad vesical radio-inducida	345
4.4	Valoración de los histogramas dosis-volumen para la disfunción eréctil radio-inducida	349
4.5	Valoración de los histogramas dosis-volumen para las cabezas femorales	350

5. <u>ESCALADA DE DOSIS, VERIFICACIÓN DEL TRATAMIENTO Y EVALUACIÓN DE LA TOXICIDAD.</u>	350
5.1 Evaluación general de la toxicidad de un tratamiento: concepto de TOXICIDAD MEDIA	358
5.2 Verificación del tratamiento	361

CONCLUSIONES	369
---------------------------	-----

BIBLIOGRAFÍA	373
---------------------------	-----

ANEXO 1 CTCAE

ANEXO 2 Protocolo dietético y recomendaciones

ANEXO 3 Resumen de las imágenes que se deben adquirir

INTRODUCCIÓN

1. BASES ANATÓMICAS.

La próstata es un órgano compuesto por glándulas y estroma, ambos íntimamente unidos y delimitados por la cápsula prostática común. Tiene forma de castaña o triángulo achatado en su base o cara superior. Pesa entre 20 a 25 g y tiene unas medidas aproximadas de 3 x 4 x 2,5 cm en el hombre adulto. Está alojada en el compartimiento o nicho prostático inmediatamente por debajo de la vejiga, en relación con la cual se halla su base o cara superior. Su extremo opuesto, más aguzado, el ápex o vértice prostático, termina junto al segmento distal de la uretra prostática en la aponeurosis perineal media.

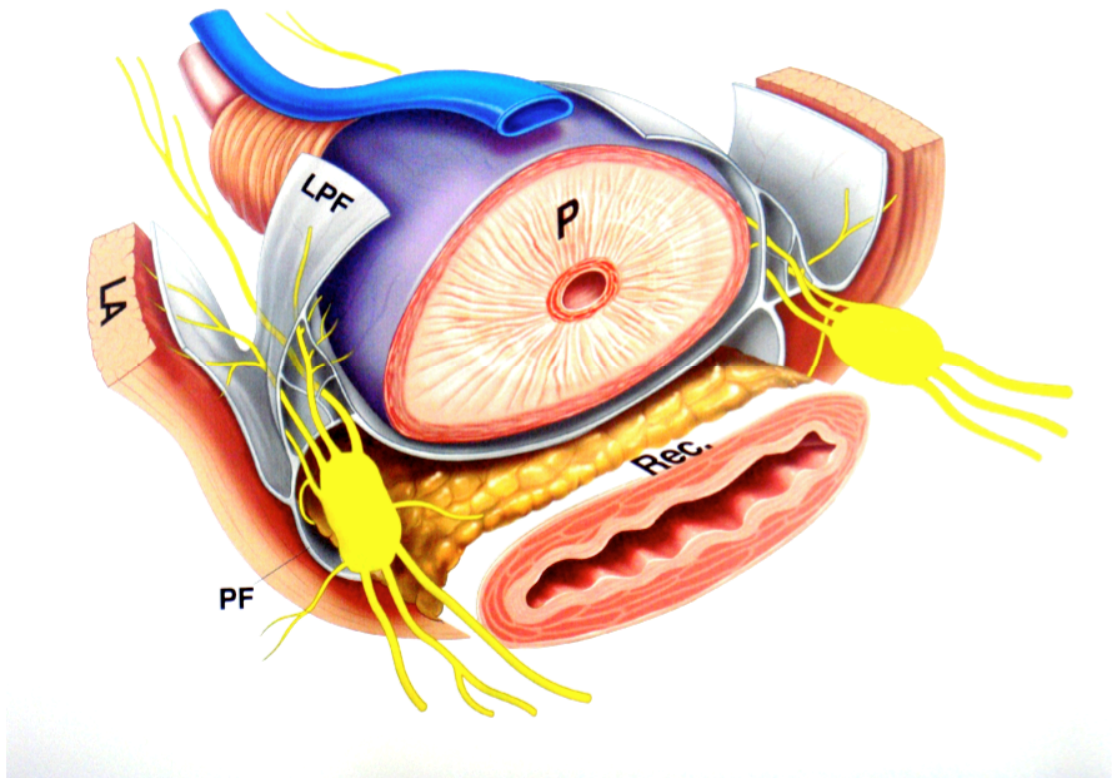


Figura 1: (P) próstata, (Rec) recto, (PF) fascia pélvica, (LPF) fascia pélvica izquierda, (LA) elevador del ano.

En la próstata se distinguen tres zonas: a) zona de transición, correspondiente al 10% de la glándula, ubicada en la base y en relación con la uretra y vejiga; b) zona central, correspondiente al 20% de la glándula,

ocupa la base en relación con las vesículas seminales; c) zona periférica, correspondiente al resto de la glándula (70%). La zona central probablemente es de origen wolffiano, mientras que las zonas de transición y periférica derivan de evaginaciones de la uretra proximal, de origen cloacal.

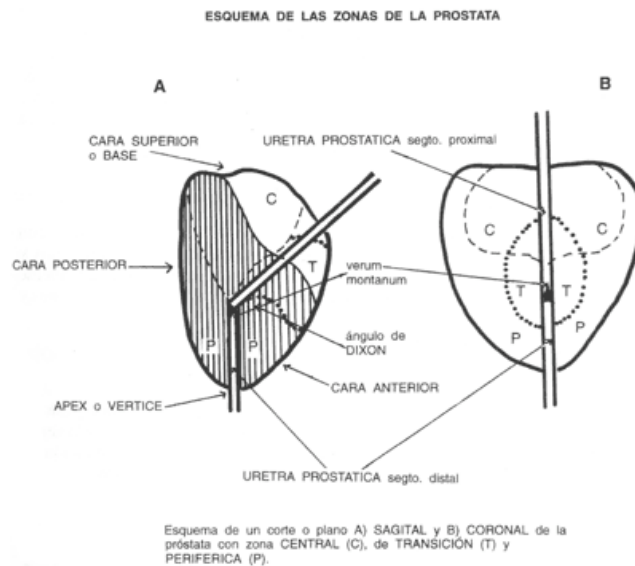


Figura 2: Anatomía de la próstata.

Estas últimas dos zonas se consideran el sitio de origen del adenocarcinoma de la próstata. Las arterias que irrigan la próstata nacen de la arteria ílica interna o arteria hipogástrica. Los linfáticos drenan hacia los ganglios ílicos externos, hipogástricos medios e inferiores, sacros laterales y prevesicales.

Las glándulas de la próstata están formadas en su mayor parte por células secretoras, de las que derivan los adenocarcinomas, que son los tumores más frecuentes de este órgano. Dichas células secretan fosfatasa ácida y poseen antígeno prostático específico, utilizado en la identificación de tumores derivados de estas células.

Desde los 30 años en adelante, se producen en la próstata diversas alteraciones histológicas, como atrofia focal, fibrosis periglandular e inflamación crónica focal, alteraciones que afectan preferentemente la zona periférica.

2.PATOLOGÍA PROSTÁTICA.

2.1.Prostatitis

Las prostatitis se presentan a diversas edades; las agudas bacterianas y virales, generalmente en menores de 40 años. Las formas purulentas pueden tener abscesos. Las crónicas ocurren más frecuentemente en mayores de 50 años, en particular, en relación con la hiperplasia nodular de la próstata. Una forma especial es la prostatitis granulomatosa (de agente infeccioso desconocido) relacionada probablemente con escape de secreción glandular al intersticio del órgano. Son poco frecuentes la prostatitis eosinofílica, tuberculosa, sarcoidótica y la malacoplaquia.

2.2.Hiperplasia Nodular de la Próstata

Morfología

Es un aumento de tamaño de la zona de transición y de la región periuretral proximal, debido a un proceso hiperplástico expansivo del tejido glandular y del estroma. Macroscópicamente muestra un aspecto multinodular, dado por nódulos blanquecino amarillentos de 1 a 10 mm de diámetro, y, entre ellos, por bandas de tejido fibroso o fibrohialino. La zona periuretral hiperplástica macroscópicamente es blanquecina y lisa por estar compuesta preponderantemente de tejido fibromuscular. Los nódulos pueden ser fibrosos, fibromusculares, musculares, fibroglandulares o fibromioglandulares. Estos últimos son los más frecuentes. Si tienen muchas glándulas muestran un aspecto poroso o esponjoso y ellas pueden contener cuerpos amiláceos o concreciones. La consistencia de la glándula hiperplásica es menor de la que suele tener el cáncer de la próstata.

Patogenia y Presentación

La patogenia de la hiperplasia prostática probablemente está relacionada con

trastornos hormonales que consisten en una disregulación entre andrógenos y estrógenos. De hecho, la mayor frecuencia de la hiperplasia prostática coincide con la aparición de la menopausia masculina. Se presenta por sobre los 40 años y afecta al 80% de los hombres mayores de 70 años.

Complicaciones

La complicación de la hiperplasia de la próstata es, en mayor o menor grado, la obstrucción urinaria. Esto ocasiona retenciones permanentes de orina en la vejiga que provocan hipertrofia e hiperplasia de la pared vesical con formación de pseudodivertículos, reflujo con hidroureteronefrosis e infecciones frecuentes.

2.3.Tumores benignos de la próstata

Son rarísimos (adenomas, tumores no epiteliales) y tan raros que no pocos expertos niegan que existan. Hay que recalcar que la hiperplasia nodular de la próstata no es un tumor benigno y, por lo tanto, no debe designársela con el término adenoma, como ocurre frecuentemente.

3.CÁNCER DE LA PRÓSTATA.

3.1.Presentación

El cáncer de la próstata es muy frecuente, se presenta en el 25% de los hombres sobre los 50 años y en el 80% de los mayores de 90. En los Estados Unidos es la 3ª causa de muerte por cáncer en mayores de 55 años. La causa se desconoce, pero probablemente existe alguna relación con acción hormonal ya que en individuos castrados se atrofia el epitelio glandular y se desarrolla carcinoma en raras ocasiones.

De todos los tumores de la próstata los más frecuente son los carcinomas y de éstos, el adenocarcinoma, que corresponde a más del 90% de los tumores

malignos del órgano. El adenocarcinoma se origina en la zona periférica, aunque ocasionalmente se desarrolla de la zona de transición. Deriva de los acinos glandulares (carcinoma acinar), muy pocos, no más del 3%, lo harían de los conductos glandulares (carcinoma ductal). En el 85% de los casos es un carcinoma multifocal o extenso, en menos del 10% es uninodular.

3.2. Biología molecular en cáncer de próstata. Factores predictivos y pronósticos.

Los mecanismos moleculares implicados en el desarrollo, agresividad y resistencia a los tratamientos en cáncer de próstata son poco conocidos. Esto es debido a diversas causas entre las que se encuentran: factores pronósticos clínicos potentes (estadio clínico, Gleason, PSA); son tumores de lento crecimiento con pocas alteraciones genéticas; carcinogénesis poco conocida, teniendo un papel predominante la inflamación y factores epidemiológicos; histológicamente heterogéneos; y cifras altas de supervivencia en estadios localizados.

En el cáncer de próstata no se ha definido un modelo consistente de carcinogénesis que nos permita conocer las alteraciones moleculares. En líneas generales, el tejido normal, en el que pueden existir mutaciones de la línea germinal, sometido a factores externos como la inflamación crónica, enfermedades de transmisión sexual o el virus del papiloma, puede sufrir mutaciones somáticas que den lugar a una neoplasia. Otro problema a la hora de estudiar las alteraciones moleculares.

El hecho de que existan factores clínicos, como el Gleason, estadio clínico y cifras de PSA, muy potentes como factores pronósticos ha motivado que la detección de alteraciones moleculares con valor predictivo independiente de estos factores sea difícil de llevar a la práctica.

No obstante, en el cáncer de próstata localizado existe un grupo de pacientes que presentan recidiva a pesar del tratamiento. La identificación de estos pacientes es uno de los objetivos de la investigación traslacional.

El conocimiento de los factores moleculares implicados en el cáncer de próstata tiene importancia como valor pronóstico; desarrollo de factores predictivos de respuesta a la radioterapia; y, además, potencialmente permiten la modificación farmacológica de estos factores para disminuir la radiorresistencia.

Respecto a los genes implicados en el pronóstico del cáncer de próstata hay pocos estudios, con objetivos diferentes y cortos seguimientos, y con resultados dispares.

En diversos estudios se han descrito genes implicados en muchas vías de traducción de señal. Dentro de ellos se encuentran:

- Apoptosis p53, bcl-2
- Receptores de andrógenos AR +, activación vías de señal
- Traducción de señal HER-2/neu, Ras, PTEN
- Regulación ciclo celular pRb, p16, p21, p27, c-myc
- Marcadores de proliferación Ki67, aneuploidia
- Moléculas adhesión
- Factores relacionados angiogénesis VEGF, VEGFR

Otro aspecto de interés es el desarrollo de factores moleculares de respuesta a la radioterapia los cuales permiten detectar aquellos pacientes con mayor posibilidad de recidiva, en los cuales aplicar tratamientos más agresivos.

Dentro de estos se encuentran: factores de transcripción, como el EGR1; apoptosis, como el bcl2/bax y p53; receptores de tirosinkinasa, como HER2/neu; y marcadores de proliferación, como el Ki67 y la ploidia.

En un trabajo¹, se relacionó la sobreexpresión de EGR1 se correlacionó con fracaso a la radioterapia. La tinción + en biopsias posradioterapia indicó la presencia de tumor residual.

En cuanto al papel del bcl2, implicado en apoptosis, es contradictorio. En algunos trabajos se demostró sobreexpresión de bcl-2 en tumores recidivados tras la irradiación ², ³. En cuanto al valor predictivo de la sobreexpresión de bcl-2 pretratamiento hay resultados contradictorios: en un trabajo aumentó la supervivencia libre de enfermedad ⁴, mientras que en otros supuso un mayor fracaso tras RT ⁵. En un trabajo de Pollack et al. ⁶ relaciona que la expresión anormal de Bax y la positividad de bcl2 tuvo un efecto negativo en la supervivencia libre de recidiva bioquímica.

En el estudio de la RTOG-8610⁷ la expresión anormal de ps3 (>20%) se correlacionó con una menor supervivencia libre de metástasis (p=0.04), progresión (p=0.03), y supervivencia (p=0.02) en pacientes tratados con RT +/- hormonoterapia.

3.3.Aspectos histológicos del cáncer prostático.

El cáncer de próstata es una neoplasia maligna glandular (adenocarcinoma), bien de células luminales o secretoras. De acuerdo a a este concepto, el origen de esta neoplasia no se puede alcanzar en células secretoras (que son la diferenciación final celular que desaparecerá tras servir a su propósito) pero en su precursor o stem cell tienen una diferenciación secretora. Esta hipótesis (modelo hierático o modelo de stem cel) ⁸ es opuesto a la teoría que mantiene que las células neoplásicas son células inicialmente tumorales (modelo escolástico), pero existen evidencias aisladas que cuestionan el modelo hierático.

3.3.1.Estructura morfológica y molecular de las glándulas prostáticas normales.

La estructura histológica de los acini y de los ductos es idéntica, probablemente porque la próstata está conformada difusamente por glándulas secretoras dado que en su conjunto se trata de un órganos secretor. Las células que forman la glándula están dispuestas en dos líneas, basal y luminal.

Las células de la basal tienen un pequeño citoplasma que no muestra diferencias microscópicas de unas entre otras. La mayoría de ellas tienen

receptores de factores de crecimiento producidos por las células prostáticas estromales, carecen de receptores androgénicos y expresan Bcl-2. Esas células son consideradas las stem cells. Una pequeña subpoblación celular de estas tienen receptores androgénicos, sobre las que se ha sugerido la posibilidad de se células de tránsito (intermedias) entre las stem cells y las luminales⁹.

Este modelo es una definición simplificada entre los compartimentos basal y luminal, desde que actualmente existen test inmunohistoquímicos que son capaces de diferenciar a estas células transicionales (intermedias) amplificando células en progenitores iniciales de las stems cell intermedias (CKs- y CK18-positivas, c-met positivas, sin receptores androgénicos), o como progenitores tardíos (Ks-negativas, CK18 con expresión irregular, c-met positivas e irregular expresión de receptores androgénicos).¹⁰

3.3.2. Definición molecular de las stem cells tumorales del cáncer de próstata.

El problema que surge con las stem cells del cáncer de próstata es identificar cuales son el blanco de la carcinogénesis. Es posible que la existencia de progenitores tempranos y tardíos de las stem cells sean la causa de esta heterogeneidad más que las propias stem cells mismas, justificando así la heterogeneidad del cáncer de próstata teniendo en cuenta sus características fenotípicas y sus expresión de receptores androgénicos¹¹. Estas células probablemente representan un mínimo porcentaje de la masa tumoral (0.01%), siendo extremadamente difícil reconocerlas usando los métodos clásicos. Están presentan un fenotipo diferente, una elevada clonogenicidad y una elevada resistencia terapéutica.¹²

3.3.3. Cambios premalignos de las glándulas prostáticas

Los cambios exactos que ocurren entre una glándula normal y una neoplásica no son del todo conocidos exactamente.

Existe una evidencia creciente que una predisposición de factores genéticos, daños oxidativos y factores ambientales y dietéticos pueden jugar un papel en este paso de la transformación neoplásica¹³. Observaciones muy

recientes relacionan las células inflamatorias fagocíticas y el cáncer con la liberación de radicales basados en oxígeno y nitrógeno. Junto con factores dietéticos, conduce a un estrés oxidativo que causa daño celular y la regeneración con la potencial expansión de las células progenitoras intermedias precoces o tardías¹⁴.

Las observaciones mencionadas sugieren que las dilataciones glandulares con aplanamiento del epitelio secretor, previamente considerada atrofia celular secretora hormonalmente no relacionada, puede ser reinterpretada de manera diferente cuando se confirma la existencia de linfocitos alrededor, y que los aparentes cambios morfológicos atróficos no están relacionados con el estado funcional por su expresión del bcl-2 (estado anti-apoptótico), ki67 (estado proliferativo activo), disminución de la expresión de p27 (inhibidor dependiente cyclin-kinasa), y la expresión de glutathion-S-transferasa p1 (GSTP1) y la ciclooxigenasa-2 (COX-2), todos ellos signos de que esas células están sometidas a un estrés oxidativo¹⁵. Por esta razón a estos cambios (generalmente denominados Atrofia Proliferativa Inflamatoria-PIA) son considerados como un tipo de lesión precursora de neoplasia prostática intraepitelial¹⁶; sin embargo, el papel del potencial premaligno de la PIA es motivo de controversia y la literatura muestra discrepancias que pueden ser causadas por interrelaciones desconocidas entre ambas lesiones o por una carencia de homogeneidad en los criterios morfológicos.^{17, 18, 19}.

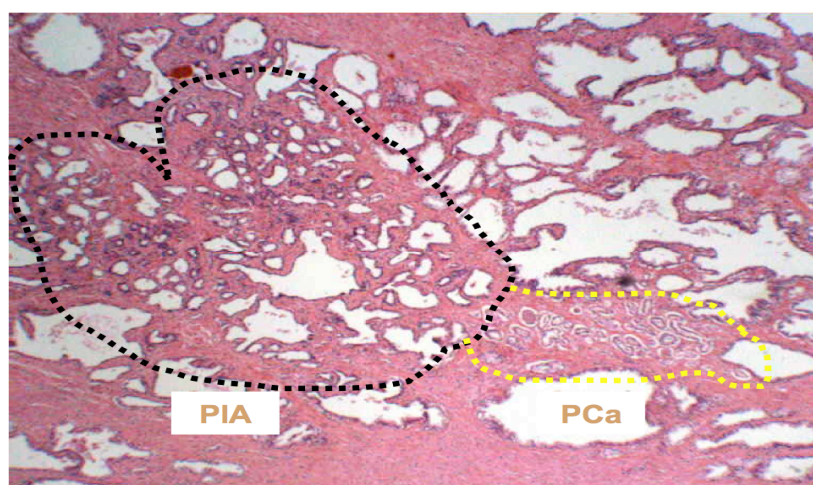


Figura 3: Contigüidad entre PIA y cáncer de próstata.

3.3.4. Neoplasia prostática intraepitelial (PIN).

Esta denominación incluye lesiones caracterizadas por atíпия nuclear neoplásica de las células luminales con persistencia total o parcial de la membrana basal sin evidenciarse su ruptura²⁰. Esta definición engloba a los cambios moderados (PIN bajo grado) con los más obvios (PIN alto grado o HGPIN). Debido a la escasa reproducibilidad del PIN de bajo grado, su diagnóstico suele obviarse y el HGPIN solo queda reflejado en los informes anatomopatológicos²¹.

Como ya se ha mencionado, ciertas observaciones relacionan topográficamente áreas de PIA con cambios hacia HGPIN (proximidad entre ambas lesiones en un 42.5%), y hay una evidencia de la transición entre epitelio secretor normal a epitelio atrófico y cambios HGPIN (10), los cuales, junto con la inactivación de GSTP1 mediante hipermetilación, pueden explicar la acumulación de cambios genómicos en la transformación cancerosa.

La HGPIN y el cáncer de próstata muestran algunas interrelaciones epidemiológicas (ambas lesiones son más frecuentes con la edad), topográficas (proximidad de ambas lesiones en los especímenes de prostatectomía en el 70% de los casos), morfológicas (atíпия con aumento del tamaño y la irregularidad nuclear), y evidencias genético-moleculares (aumento en el cromosoma 7q31 y 8q, pérdida de 8p, 10q, 16q y 18q, expresión de α -metilacil-CoA racemasa (AMACR)²², siendo todas ellas indicios para considerarse como precursoras de cáncer de próstata.

3.3.5. Evolución del PIN de alto grado.

Se han descrito cuatro patrones arquitectónicos de HGPIN (plano 28%, acolchado 87%, micropapilar 85% y cribriforme 32%)²³. Generalmente los patrones se combinan unos con otros si bien existe la posibilidad de transformación de uno en otro. Esta suposición está reforzada por distintos autores basándose en la observación de que las células más centrales de los subtipos papilar y cribriforme son más indiferenciadas y pierden más su heterogeneidad que las otras que están más cercanas a la membrana, y

también que los carcinomas asociados a esos patrones de HGPIN son clínicamente más agresivos ^{24, 25, 26}. Estas observaciones hacen que diversos autores consideren la posibilidad que estos cambios conduzcan a un carcinoma intraductal ²⁷. Sin embargo, la falta de reproducibilidad de esta situación ha hecho que esta posibilidad se haya rechazado por consenso.

Otra característica a señalar es la interrelación entre HGPIN y el carcinoma invasivo inicial. La continuidad entre el carcinoma y el HGPIN se ha observado en un 47.6% de los casos con pequeños focos de carcinoma invasor²⁸, y algunos estudios morfométricos han señalado a la microinvasión inicial con la selección clonal y la salida a superficie de clones que podría ser la responsable del fenotipo invasor ²⁹.

Sin embargo, y dejando a un lado lo comentado anteriormente, la transición de un epitelio normal a uno de cáncer invasivo prostático sin un estadio morfológico intermedio también es considerado por distintos autores³⁰.

3.3.6. Patología molecular de la invasión estromal en el cáncer de próstata.

La invasión estromal requiere la separación celular, la degradación de la membrana basal y la habilidad de las células para crecer en el medio estromal.

La pérdida de la adhesión intercelular se relaciona con la expresión anormal de las moléculas de adhesión: principalmente E-caderina y N-caderina.

E-caderina es codificada en el loci del cromosoma 16q21/22 y se interrelaciona con MUC-1 (EMA) (episialin), que es expresado por las células prostáticas normales secretoras. N-caderina es codificada en el loci 18q 11/2 y no es expresada en el tejido prostático normal ³¹.

La pérdida de E-caderina parece jugar un papel muy importante en la habilidad invasiva del cáncer de próstata³². Esta pérdida de expresión se acompaña de una progresiva expresión de N-caderina, la cual va a hacer evolucionar de un patrón uniforme a un patrón punteado, con estadios intermedios de coexpresión de ambas caderinas en la misma célula³³. Estos

cambios se correlacionan con la progresiva pérdida del patrón glandular (modelo de Gleason). La aparición progresiva de N-caderina en las membranas celulares del cáncer de próstata trae consigo la transformación desde células mesenquimales a células malignas ³⁴, como esta mimesis favorece su habilidad metastásica de adherencia a las células estromales.

Así, podemos considerar a la E-caderina como la expresión un gen supresor tumoral, y su recuperación puede tener un papel muy significativo en el tratamiento del cáncer ³⁵.

La pérdida de la adhesión entre la célula y el estroma está asociada con la pérdida de proteínas formadoras de hemidesmosomas y moléculas de adhesión como las integrinas³⁶.

Para poder proliferar, las células necesitan un anclaje a la membrana basal, pero las células cancerosas continúan su proliferación sin este anclaje ³⁷. Esta independencia requiere un falso mensaje al núcleo como que la célula está correctamente anclada cuando en realidad no lo está; este mensaje es enviado probablemente por las células malignas con la expresión de receptores de laminina y colágenos a través de la síntesis de los materiales de la membrana basal ³⁸.

3.3.7.El sistema de gradación de Gleason como un sistema de evolución.

Cuando un carcinoma se vuelve invasivo, su agresividad aumenta con los cambios cromosómicos, siendo posible evaluarlo a través de los cambios de la matriz nuclear (aumento de tamaño, anormalidades en el contorno e irregularidades en la cromatina nuclear). Todos estos cambios están incluidos dentro de la noción de grados de diferenciación nuclear; sin embargo, debido a la naturaleza de la matriz nuclear, los filamentos del citoplasma y la adhesión intercelular de las moléculas están íntimamente interrelacionadas, y los cambios nucleares anteriormente relacionados pueden ser expresados mediante cambios en la arquitectura de las células neoplásicas ³⁹.

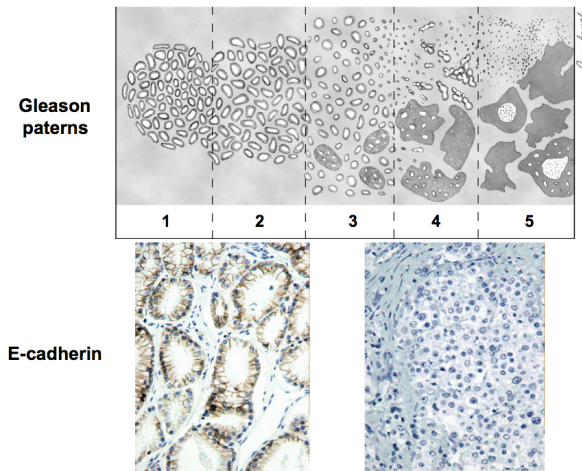


Figura 4: Gleason score y E-cadherina.

En el cáncer de próstata, el sistema de gradación más internacionalmente aceptado es el modelo del grado de Gleason⁴⁰ basado en la progresiva pérdida del patrón glandular y del aumento de la invasión tumoral del estroma. Este sistema de gradación puede ser considerado como un modelo de progresión invasiva del cáncer de próstata, desde las cercanas relaciones que se han descrito con la pérdida progresiva de expresión E-cadherina, y también la expresión anormal de otras moléculas de adhesión⁴¹.

3.3.8. Diferencias entre la zona de transición y la periférica del cáncer de próstata.

Seguendo el modelo de progresión tumoral de Gleason, podemos decir que el 68.9% de los carcinomas originados en la zona de transición muestran un Gleason score de 4 o inferior, mientras que en el 65.8% de los carcinomas originados en el área periférica el Gleason score es 7 o superior. Estos hallazgos coinciden con los de distintos autores que han encontrado un promedio de Gleason score en los tumores del área de transición alrededor de 5, mientras en los del área periférica es de 7, y correlacionan con indicadores de baja actividad celular y baja agresividad en los tumores del área transicional respecto a los del área periférica (expresión de Mib1-Ki67 en 1.5% vs 5%, aneuploidia en 13.3% vs 53.3%, sobreexpresión de ps3 en 2% vs 11%, y expresión de bcl-2 en 6% vs 27%)⁴².

La razón de estas diferencias es desconocida. Una posible explicación podría ser la existencia de diferentes lesiones precursoras en cada una de las áreas.



Figura 5: Patrón multifocal del cáncer de próstata.

Hay que recordar que el área transicional es desde la cual se desarrolla la hiperplasia benigna de próstata, y que los carcinomas de esta área también coinciden con zonas de cambios hiperplásicos. Existen ciertas teorías que relacionan ciertas formas de hiperplasia con atípica (Atypical Adenomatous Hyperplasia, AAH) y hablan sobre su posible papel como precursor de lesiones cancerosas ⁴³, y estos podrían explicar por qué los carcinomas del área transicional desarrollan apariencia microglandular muy similar a los grados de Gleason 1, 2 y 3A; sin embargo, todavía no hay suficientes evidencias científicas que interrelacionen claramente estas dos lesiones ⁴⁴.

Mientras tanto, el HGPIN sigue siendo el más claro precursor del carcinoma prostático en la zona periférica, y se ha observado similitud entre el patrón cribiforme de HGPIN y los grados de Gleason 3 B, C y 4 ⁴⁵, y nos es difícil de asumir que cuando estas lesiones de HGPIN se vuelven carcinomas invasivos, suelen presentar patrones de Gleason 3, 4 y 5.

3.3.9. Patología molecular de la progresión del cáncer de próstata.

En el cáncer de próstata, la progresión no solo significa el desarrollo de metástasis a distancia, también representa la independencia hormonal de sus células o lo que es lo mismo, su hormono-refractariedad.

-Metástasis:

Durante mucho tiempo la teoría prevalente sobre el desarrollo del cáncer de próstata se ha basado en la suposición de un flujo retrograde desde el plexo de Batson hacia el área pélvica durante la maniobra de Valsalva, pero actualmente se consideran como más importantes otros factores. Entre todos ellos, el más ampliamente estudiado es la expresión de moléculas de adhesión con un "area code" para la médula ósea (OB-caderina y integrina $\alpha 2\beta 1$), y esa selectiva adhesión vía integrinas del cáncer de próstata a la médula ósea probablemente contribuye a las metástasis óseas ⁴⁶. Otros genes asociados con las metástasis son: KAI1 (11p11.2), cuya pérdida está asociada con la extensión metastásica; la proteína p9Ka, localizada en los componentes del citoesqueleto, con un patrón idéntico a los filamentos de actina, que provoca cambios en el normal metabolismo del calcio ⁴⁷, y otros menos sólidamente descritos como Nm23-H1 y CD44 ⁴⁸.

-Cáncer de próstata hormono-refractario:

La pérdida de respuesta al bloqueo hormonal puede estar provocada por múltiples causas. El modelo de stem cell model, discutido anteriormente, explica la posibilidad que, de acuerdo con la transformación de las células benignas en células intermedias precoces o tardías, el tumor puede ser más o menos sensible, respectivamente, a la terapia antiandrogénica. Del mismo modo, la extensa y multifocal diferenciación neuroendocrina del adenocarcinoma de próstata puede representar diferentes caminos de independencia androgénica dado que estas células pueden mantener una proliferación a través de vías paracrinas androgeno-independientes ⁴⁹.

Otra explicación para la hormono-resistencia es la multifocalidad y la heterogeneidad de los carcinomas de próstata. Alrededor del 80% son multifocales, y esta multiplicidad no es solo topográfica, también puede corresponder con una variabilidad genética y molecular ⁵⁰. Por este motivo, un paciente puede tener focos de carcinoma hormono-dependentes de manera concomitante con otros hormono-refractarios.

Pero no todas las neoplasia hormono-refractarias tienen un fenotipo específico; con el objetivo de la supervivencia se producen diversas adaptaciones celulares, y estas conducen a la amplificación de los receptores androgénicos (30% de los casos de hormono-refractariedad) que sólo requieren mínimas cantidades de andrógenos; amplificaciones del 8q24 (posiblemente a través de una amplificación del c-myc) y cambios en el cromosoma 7 que se han encontrado en un 80% de los casos ^{51, 52}. También es posible encontrar mutaciones en el receptor androgénico que lo convierten en estrógeno-sensible, y también una sobreexpresión de los receptores esteroideos activadores no androgénicos ⁵³.

El Bcl-2 puede jugar también un importante papel en los mecanismos de hormono-independencia dado que se ha encontrado con mayor frecuencia en estos tumores que en los hormono-sensibles ⁵⁴.

3.3.10. Modificaciones en el cáncer de próstata tras el tratamiento.

A día de hoy existente diversos tratamientos alternativos a la cirugía para el cáncer de próstata. Todos ellos son capaces de inducir una serie de variaciones morfológicas que modifican las características del cáncer de próstata y que dificultan la interpretación de las muestras biopsicas.

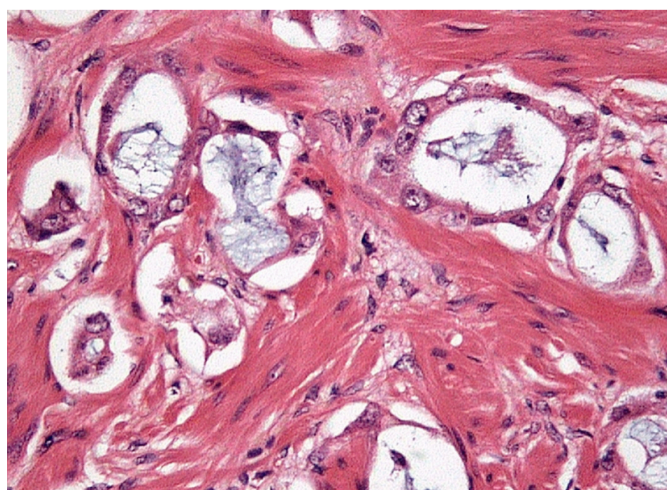


Figura 6: cambios tras el tratamiento.

La hormonoterapia provoca una atrofia progresiva de las células con receptores hormonales (tanto luminales como secretoras), sean estas neoplásicas o no, provocando un aspecto atrófico en toda la estructura

glandular, con especial énfasis a nivel de las células basales. Las células luminales pierden su capacidad de expresión del PSA, pero pueden mantener la expresión del AMACR y de los filamentos intermedios como el CAM 5.2⁵⁵. También se ha descrito una reducción en la incidencia y en la extensión de los HGPIN tras el tratamiento hormonal.

El tratamiento con radioterapia, tanto sea externa como braquiterapia, induce variaciones similares a las descritas tras la hormonoterapia pero con una mayor y más prominente atípia nuclear (Fig. 13)⁵⁶, la cual puede provocar una importante dificultad de interpretación siendo descritas como glándulas de categoría intermedia. Estas desaparecen gradualmente con el tiempo y solo el 18% de los paciente muestran cáncer residual activo⁵⁷.

Otro tipo de tratamientos como la crioterapia y el HIFU (high intensity focused ultrasound) se relacionan sobretodo con cambios necróticos, fibrosis y cambios cicatriciales^{58, 59, 60}.

En vista de todas estas variaciones, particularmente aquellas que modifican la estructura glandular, la recomendación es no evaluar el grado de diferenciación (grado de Gleason) dado que no se puede establecer tras el tratamiento recibido⁶¹.

3.3.11. Aplicaciones clínicas de la historia natural del cáncer de próstata.

Todo este cuerpo de observaciones comentadas, son útiles para entender la historia natural de esta enfermedad, aunque por el momento su aplicación en la clínica es limitada.

Las lesiones tipo PIA representan un objetivo muy interesante a nivel preventivo, dado que representan un paso intermedio entre la glándula normal y la neoplasia intraepitelial, y particularmente si es posible un tratamiento antiinflamatorio con leves efectos secundarios.

El HGPIN posiblemente sea útil como marcador de un carcinoma de próstata concomitante.

Las moléculas de adhesión nos pueden permitir conocer la dinámica de la invasión tumoral y las metástasis, pero por el momento no disponemos de métodos para influir sobre esta progresión.

Con grado o score de Gleason se puede realizar una correlación con la extensión patológica (volumen tumoral)⁶² y la capacidad metastásica (score 2 a 5: 14% metástasis; score 6: 32%; score 7: 50%; score 8: 75% y score 9-10: 100%)⁶³.

Pero el factor clínico más asociado con el pronóstico es el estadio o nivel de extensión siguiendo la clasificación UICC (T category) de 1992, que apunta unos porcentajes de invasión linfática por carcinoma de próstata del 2% (T1a), 2,6% (T1b), y 4% (T1c), mientras que el porcentaje de carcinomas clínicamente localizados es 1% (T2a) y 2,5% (T2b)^{64,65}. Esto confirma que el volumen tumoral es un factor pronóstico muy importante⁶⁶. Por esta razón, uno de los principales papeles del patólogo es determinar el grado de extensión tumoral (T) y la invasión microvascular en el espécimen quirúrgico. Esto representa en el 38% de los especímenes de prostatectomía radical su extensión extrapróstática (62%) y metástasis ganglionares (67%), y se relaciona con el alto grado y la progresión⁶⁷. La infiltración perineural indica la extensión tumoral por una vía menos resistente; solo el 50% de ellos tiene extensión extraprostática, por lo que no es muy útil a no ser que se relacione con el volumen tumoral^{68,69}.

La diferenciación neuroendocrina implica un pobre pronóstico y en algunos casos, hormono-resistencia⁷⁰, probablemente por su correlación con VEGF y TGF- α (factores angiogénicos)⁷¹, y su ausencia de receptores androgénicos.

Podemos concluir, que si bien es muy importante la determinación de los distintos marcadores moleculares, dado que pueden tener importante implicaciones pronósticas, a día de hoy, la determinación del grado tumoral y su estadiaje, así como su hormono-sensibilidad, siguen siendo los principales objetivos diagnósticos en la práctica diaria.

3.4. Formas o categorías del carcinoma de próstata.

- 1) **Carcinoma clínicamente manifiesto:** el diagnóstico se establece clínicamente, por examen físico, signos de estenosis u obstrucciones uretral, hematuria, etc.
- 2) **Carcinoma oculto:** descubierto por sus metástasis antes que el tumor primario.
- 3) **Carcinoma incidental** (subclínico): clínicamente silente, descubierto casualmente en el examen microscópico de tejido prostático resecado bajo el diagnóstico de enfermedad no maligna.
- 4) **Carcinoma latente:** descubierto en autopsias.

El carcinoma incidental y el latente parecen tener una frecuencia mucho mayor que el carcinoma manifiesto y el oculto. Por lo tanto, aparentemente existe sólo un pequeño porcentaje de cánceres que progresan y se diseminan. El porqué de esta agresividad selectiva se desconoce por completo.

3.5. Estadios del cáncer de la próstata.

Es de gran importancia pronostica determinar en la forma más precisa posible el estadio en que se encuentra el carcinoma de la próstata, para lo cual el mejor método es el examen morfológico. Los estadios básicos son cuatro:

Estadio I Carcinoma incidental (sin manifestaciones clínicas)

Estadio II Carcinoma dentro de la cápsula prostática

Estadio III Carcinoma con extensión extracapsular, sin metástasis

Estadio IV Carcinoma con metástasis

Cada uno de estos estadios se subdivide en dos atendiendo al grado de diferenciación histológica, número de focos y extensión del carcinoma, eventual infiltración de órganos vecinos (vesículas seminales, uretra, vejiga, pelvis) y sitio de las metástasis. En la evaluación de las metástasis ganglionares linfáticas son importantes el número de ganglios comprometidos y el tamaño de aquellas. Los estadios que se encuentran más frecuentemente en las resecciones quirúrgicas son el III (45%) y el IV (57%). El paciente con tumor en el estadio inicial (IA1) tiene igual sobrevida que la población general.

3.5.1. Clasificación.

De todas las clasificaciones actualmente en uso para determinar el grado de malignidad histológica del carcinoma prostático, una de las más apropiadas, es la de Gleason. Según ésta se distinguen 5 tipos histológicos, que van desde un adenocarcinoma tubular bien diferenciado, de crecimiento expansivo (tipo 1) hasta uno muy poco diferenciado e infiltrante (tipo 5). Los tipos más frecuentes son el 3 y el 4, que en conjunto tienen una frecuencia relativa de cerca de 60% y corresponden a un adenocarcinoma tubular moderadamente diferenciado y poco diferenciado, respectivamente. El grado de Gleason está dado por suma de los dos tipos predominantes en cada caso. Los grados 8, 9 y 10 tienen metástasis ganglionares regionales en más del 90% de los casos y son los de peor pronóstico. Los grados 2, 3 y 4 no tienen metástasis y son de muy buen pronóstico.



Figura 7: Gleason score.

3.5.2. Neoplasia intraepitelial

Como ya se ha comentado anteriormente, en la próstata existe también el carcinoma in situ y microfocos de atípías celulares dentro de las glándulas sin signos de invasión, que se observan frecuentemente en próstatas con cáncer. La etapa que sigue al carcinoma in situ es la del carcinoma microinvasor, sólo excepcionalmente observado en la próstata.

3.5.3. Otros tipos histológicos

Mucho menos frecuentes como cáncer primario de la próstata son el carcinoma de epitelio de transición, el carcinoma epidermoide, el carcinosarcoma y el microcítico. Entre los sarcomas están el leiomiomasarcoma, rhabdomiosarcoma y fibrosarcoma, todos éstos muy poco frecuentes.

3.5.4. Compromiso tumoral secundario en la próstata

La invasión de la próstata por otros cánceres es por extensión: en el carcinoma de epitelio de transición de la vejiga, cáncer del recto y en el de las vesículas seminales, este último muy raro. Ocasionalmente se produce un compromiso aislado de la próstata en linfomas, metástasis de melanoma, de carcinoma broncogénico y del estómago.

3.6. Grupos de Riesgo en cáncer de próstata.

La óptima elección del tratamiento del cáncer de próstata requiere una consideración previa de la historia natural del tumor a que nos enfrentamos: ¿qué probabilidades tenemos de controlar un tumor para un grupo de pacientes determinado con un esquema terapéutico concreto? Esta pregunta es la que intenta contestar la estratificación de los diferentes escenarios clínicos o grupos de riesgo. Sólo así podremos estimar el índice terapéutico (relación entre el beneficio clínico de un tratamiento o de la abstención del mismo frente a la morbilidad esperada).

Los cánceres de próstata se clasifican inicialmente por el estadio clínico TNM, por el grado de Gleason obtenido en la biopsia y por el nivel de PSA

sérico. La combinación de la información individual puede agrupar a pacientes con parámetros aparentemente heterogéneos pero con un comportamiento clínico o bioquímico similar tras el tratamiento. Una de las características principales de estos grupos de riesgo es que son fácilmente recordados y que son más prácticos que los nomogramas para establecer un pronóstico de control bioquímico o clínico de la enfermedad en la práctica diaria. Hoy en día son el núcleo del diseño de los ensayos clínicos en cáncer de próstata y resultan indispensables en el análisis comparativo de las nuevas modalidades terapéuticas.

Existen diferentes modelos de grupos de riesgo. Detallaremos sólo los tres más implementados en la comunidad urológica y oncológica.

Una de las guías terapéuticas más seguidas es la de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) v 2 .2007⁷². Esta ha sido ampliamente consensuada y se emplea de base para recomendaciones terapéuticas. Incorpora una estratificación del riesgo por el estadio, grado de Gleason y PSA para predecir la probabilidad de fallo bioquímico tras un tratamiento con intención curativa. Los grupos pronóstico que emplea para enfermedad clínicamente localizada son:

- Bajo riesgo: T1-T2a y grado de Gleason 2-6 y PSA < 10 ng/mL.
- Intermedio: T2b-T2c ó grado de Gleason 7 ó PSA 10-20 ng/mL.
- Alto: T3a ó grado de Gleason 8-10 o PSA > 20 ng/mL
- Muy alto: T3b-T4

Estos grupos son muy similares a los grupos de riesgo para recidiva bioquímica establecidos por A. D'Amico en el año 2000 (a excepción de la subdivisión de los grupos de alto y muy alto riesgo) en el trabajo que sirvió de referente para muchos⁷³. De modo orientativo, la probabilidad de control actuarial del PSA a los cinco años para pacientes tratados con un nivel de dosis de 75,6 Gy era del 85%, 65% Y 33% para los grupos bajo, intermedio y alto respectivamente.

A menudo se emplean otras consideraciones pronóstico que acaban de encuadrar a los pacientes dentro de un grupo, por ejemplo el porcentaje de biopsias positivas. Este índice permite subestratificar el grupo de pacientes de riesgo intermedio en tres subgrupos en función si el porcentaje de biopsias positivas es < 34%, del 34% al 50% ó >50%, estableciéndose diferentes curvas de recidiva bioquímica. Los pacientes con porcentajes bajos de biopsias positivas se comportan como los de bajo riesgo, mientras que los pacientes con un porcentaje alto de biopsias positivas se comportan como los de alto riesgo.

Otra definición de grupos de riesgo a conocer es la del grupo Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) en que procedió a la estratificación de 1459 pacientes que habían participado en cuatro estudios aleatorizados, fase III (RTOG 7506, 7706, 8531, y 8610), sin hormonoterapia en el esquema inicial del tratamiento. La clasificación fue diseñada para prever la muerte por cáncer de próstata y se basa en: el grado de Gleason, el estadio ganglionar y el estadio tumoral T.

- Grupo 1: Gleason 2-6, T1-T2 Nx, T1-T2p NO
- Grupo 2: Gleason 2-6, T3Nx ó N1 ó Gleason 7, T1-T2 Nx
- Grupo 3: T3 Nx y Gleason 7 ó N1 y Gleason 7 ó T1-T2 Nx y Gleason 8- 10
- Grupo 4: T3 Nx y Gleason 8-10, ó N1 y Gleason 8-10

En la estratificación no se tuvieron en cuenta factores determinantes pronóstico como el nivel del PSA sérico inicial (los pacientes de los primeros ensayos eran de la época pre-PSA), la heterogeneidad de la política de linfadenectomía y el uso o no de hormonoterapia. En el año 2001 se incluyó la cifra del PSA, hallándose que se obtenía un modelo predictivo de supervivencia libre de recidiva bioquímica, supervivencia causa específica y supervivencia global. Los resultados ajustados por PSA fueron:

- Grupo 1: Si PSA < 10, 10-20, >20, SLRBQ a 5 años 77%, 66%, 42% respectivamente.

- Grupo 2: Si PSA <10, 10-20, >20, SLRBQ a 5 años 70%, 48%, 38% respectivamente.
- Grupo 3: Si PSA <20, PSA >20, SLRBQ a 5 años 49% y 15% respectivamente.
- Grupo 4: SLRBQ a 5 años 21 %.

Como es lógico, el poder predictivo de los grupos de riesgo depende de parámetros relacionados con el tratamiento, como por ejemplo la dosis de radioterapia, lo que implica que los diferentes grupos cooperativos actualicen sus datos permanentemente en función de las nuevas tecnologías en la planificación y administración del tratamiento. Uno de los estudios destacados es un análisis detallado de la validación de los grupos de riesgo a través de una base de datos multiinstitucional de 9 centros de USA que incluyen 4537 pacientes T1-T2 tratados con radioterapia exclusiva a dosis entre 68 y 70 Gy. Los autores realizan un recursive partitioning analysis (RPA) en el subgrupo de 1136 pacientes con cáncer de próstata T1-T2 tratados a dosis de 70-76 Gy y sin hormonoterapia⁷⁴. Sus resultados se pueden resumir en los siguientes puntos:

a) Existe una dependencia entre la definición de grupos de riesgo y la dosis de radioterapia y, para los pacientes T1-T2 tratados con dosis >70 Gy, la estratificación propuesta atendiendo a la supervivencia libre de enfermedad clínica es la siguiente:

1. Bajo riesgo: PSA 0-9, Gleason 2-7, T 1-2SLRBQ 5a 94%
2. Bajo-intermedio: PSA 9-17, Gleason < o = 6, T1-2.....SLRBQ 5a 86%
3. Intermedio: PSA 9-17, Gleason 7, T1-2
PSA 17-53, Gleason< o = 6 T1-2.....SLRBQ 5a 77%
4. Alto-intermedio: PSA 9-17, Gleason 7-10, T1b-2a
PSA 0-17, Gleason 8-10, T1-2.....SLRBQ 5a 69%
5. Alto: PSA 17-53, Gleason 7-10 T2b-2c.....SLRBQ 5a 40%

b) Otro factor a considerar es la implicación del cribaje en la migración de los grupos, por lo que se ha de tener en cuenta como factor pronóstico el año de tratamiento.

e) Existe una discordancia en la definición de grupo de bajo riesgo ya que en estos pacientes, a pesar del grado de Gleason 7, tienen una SLE clínica idéntica a los otros componentes del grupo.

d) La incidencia de metástasis a distancia en pacientes tratados con dosis > 70Gy se correlaciona bien con el grupo de riesgo: es prácticamente de cero en los pacientes de grupos 1 y 2, intermedia en el grupo 3 y alta en los grupos 4 y 5.

e) Existe una clara heterogeneidad tanto en el grupo de riesgo intermedio como en el de alto riesgo de la clasificación convencional.

De forma genérica, los pacientes de bajo riesgo serían candidatos a tratamientos radicales locales, o incluso a políticas de seguimiento activo; en los de riesgo intermedio tendrían cabida planteamientos de cirugía con posible radioterapia adyuvante, combinación de radioterapia con supresión androgénica de corto plazo o bien protocolos de intensificación de dosis de radioterapia, mientras que, en los pacientes de alto riesgo el planteamiento inicial se basa en la combinación de radioterapia con escalada de dosis en combinación bien con hormonoterapia de curso prolongado, quimioterapia, o sobreimpresión con braquiterapia de alta tasa⁷⁵.

Está por validar toda la información molecular, genética y epigenética que en futuro nos ayudará a establecer unos grupos de riesgo mucho más individualizados y predictivos que los existentes en la actualidad.

3.6.1. Grupos de Riesgo establecidos en el Servicio de Radioterapia del Consorcio Hospitalario Provincial de Castellón.

En esta tesis los pacientes se han clasificado en función de los grupos de riesgo establecidos dentro del protocolo asistencial del centro donde han recibido el tratamiento. En el Consorcio Hospitalario Provincial de Castellón se estableció desde 2004 un protocolo asistencial que clasificaba a los

pacientes de cáncer de próstata subsidiarios de recibir radioterapia en 3 grupos de riesgo. Esta clasificación, basada en la de D'Amico, responde a criterios pronósticos y terapéuticos permitiendo estratificar a los pacientes en los diferentes esquemas terapéuticos vigentes en el centro.

- Bajo riesgo: T1-T2b PSA<10 Gleason <7
- Riesgo Intermedio: T1-T2c PSA 10-20 Gleason 7
- Alto Riesgo: T1-T3b PSA >20 Gleason>7

Los pacientes de bajo riesgo son subsidiarios de recibir RTE hasta 76 Gy, 56Gy en vesículas seminales o braquiterapia de baja tasa si cumplen los criterios de de la A.B.S. (American Braquitherapy Society).

Los pacientes de riesgo intermedio además se les asocia hormonoterapia (bloqueo androgénico completo) durante 6 meses. Los pacientes con un Gleason 3+4, si cumplen los criterios de la ABS para un implante de braquiterapia de baja, pueden ser subsidiarios de esta técnica. Se les administra una dosis de 100Gy con semillas de I-125 y a los 2 meses recibe radioterapia externa (46Gy sobre próstata y vesículas seminales)

Los pacientes de alto riesgo reciben también una dosis de 76 Gy, pero en el grupo T3a reciben hasta 60Gy y en T3b hasta 70Gy en vesículas seminales. Todos estos pacientes reciben hormonoterapia durante 2 años, siempre que sea bien tolerada (6 meses completo y hasta los 2 años sólo con análogos).

Los pacientes sólo reciben radioterapia a nivel pélvico, cuando queda demostrada la extensión de a enfermedad a nivel ganglionar.

3.7. Las técnicas de imagen en el diagnóstico del cáncer de próstata.

El estándar para el diagnóstico del Cáncer de próstata está basado inicialmente en la combinación del antígeno prostático específico (PSA), el tacto rectal y los hallazgos de ecografía transrectal de la próstata siendo estos los métodos más utilizados para la valoración del riesgo inicial de padecer este tipo de cáncer. Si bien hay que señalar que el tacto rectal puede ofrecer una gran variabilidad interobservador en función del grado de

experiencia de este. Así la ecografía transrectal es el primer método utilizado para valorar la presencia de un cáncer prostático ya que además ofrece la posibilidad de realizar biopsias de la próstata. La sensibilidad y especificidad de esta técnica oscila entre 15-50 % y 55-70% según las series⁷⁶.

En los últimos años se ha ido incorporando la Resonancia magnética (RM) con bobina endorrectal o no, dado que ofrece una mayor información morfológica detallada de la glándula prostática que otras técnicas como la ecografía transrectal o la TAC. La RM permite la detección de cáncer de próstata concretamente en imágenes en T2 con una eficacia diagnóstica que oscila entre 71-77%. Los problemas de especificidad de la RM son debidas a factores que disminuyen la señal en secuencias T2: hemorragias, prostatitis, cambios post- radioterapia o post-hormonoterapia, por lo que siempre es importante realizarla a un tiempo mínimo de 1 a 3 meses tras la biopsia e informar al radiólogo claramente de los antecedentes del paciente⁷⁷.

La Resonancia magnética con espectroscopia (RMS) además permite incorporar información metabólica mediante la detección de metabolitos intracelulares a nivel de la próstata. Los picos relevantes del espectro en la glándula prostática son la colina, la creatina y el citrato. En 1954, Cooper e Imfeld establecen que los niveles de citrato en el tejido prostático benigno eran significativamente más elevados que los niveles de citrato en el tejido maligno. Posteriormente Marberger en 1962 describe que se produce una disminución de los niveles de citrato en el tejido metastático de Cáncer de próstata respecto al tejido normal. Las concentraciones de citrato son habitualmente referenciadas respecto a la colina (cociente colina/citrato) ya que se ha determinado que las concentraciones de colina aumentan en el tejido maligno, y ello contribuye a un aumento de la discriminación metabólica de cáncer respecto a zonas periféricas normales. Esto da lugar a que la RMS consiga una sensibilidad y especificidad altas con series que llegan incluso a 75% y 86 %^{78 79 80}.

3.7.1. Estadiaje del cáncer de próstata con técnicas de imagen.

La ecografía endorrectal muestra una la fiabilidad a la hora de determinar la afectación extracapsular y de vesículas seminales que varía entre 60-85% y

78 % según algunas series recientes que incorporan la posibilidad de esta técnica en 3 dimensiones. La incorporación de la RM con la introducción de nuevas bobinas (antenas endorrectales), mejoras en los equipos de resonancia y mayor experiencia del radiólogo han mostrado un significativo aumento de la eficacia de la RM^{81 82 83}. A pesar del progreso, la extensión microscópica no es posible identificarla por RM, por lo que su uso sigue siendo motivo de discrepancia. Hoy en día no está claramente indicada la RM como método de rutina para estadiaje del cáncer de próstata, pero ofrece una serie de ventajas en pacientes seleccionados. Los criterios utilizados para considerar extensión extracapsular del tumor prostático en RM incluyen: protusión focal irregular-espiculada de la cápsula, pérdida de la hiposeñal normal de la cápsula, obliteración del ángulo recto-prostático, asimetría y afectación del plexo neurovascular y extensión del tumor a vesículas seminales siendo el criterio más específico de extensión extracapsular es la asimetría del plexo neurovascular^{84 85 86 87}.

Los nomogramas desarrollados por Partin incorporan combinación de tacto rectal, niveles de PSA, biopsia guiada por ecografía transrectal y Grado de Gleason, junto con edad, proporcionando información sobre la estimación del estadiaje local, pero no incorporan información anatómica de la glándula. Los estudios que han analizado los criterios de selección para realizar un estudio en RM para estadiaje de cáncer de próstata, aplicando nomogramas, sugieren incluir pacientes con riesgo de tener estadio T3 (pacientes Tumor palpable, PSA > 10 ng/ml o Gleason > 7). A pesar del excelente contraste de los tejidos de partes blandas, la técnica tiene un valor limitado en la valoración metastásica ganglionar siendo la fiabilidad similar a la tomografía axial computerizada (TAC)⁸⁸.

El hecho de que la radioterapia se incorporase como tratamiento con intención radical en el cáncer de próstata favoreció que se incorporasen técnicas pretratamiento con la intención de diseñar órganos diana y órganos de riesgo con mayor precisión. Por otro lado el aumento de la precisión requerida en los tratamientos por el desarrollo de la IMRT y la implantación de los sistemas avanzados de IGRT nos obliga a pensar en la necesidad de un diseño inicial de la manera más precisa posible y buscar técnicas que nos

puedan ayudar a aumentar esta precisión de diseño. Incorporar avances diagnósticos en el diseño puede ser de gran utilidad. De hecho existen estudios en los que la incorporación de la RM en el diseño disminuye no solo el volumen prostático diseñado sino también la variabilidad interobservador⁸⁹. Este diseño más preciso no solo se refleja en la próstata sino también en órganos de riesgo, ayudando también en la delimitación de los mismos como el bulbo peniano. Además este aumento de precisión en diseño puede traducirse en una mayor preservación de dichos órganos con una disminución de dosis recibida^{90 91 92 93 94}.

La incorporación de la RMS puede favorecer la detección de zonas tumorales dentro de la próstata permitiendo poder sobreimprimir dichas áreas a dosis más elevadas para intentar obtener un mayor control tumoral^{95 96}.

Otros avances con nanopartículas con afinidad linfática o la incorporación de la tomografía con emisión de positrones (PET) con marcadores como la colina, podrían favorecer el diseño del drenaje ganglionar y por tanto delimitar con más precisión áreas de tratamiento^{97 98}.

4. TRATAMIENTO CON RADIOTERAPIA DEL CÁNCER DE PRÓSTATA.

Actualmente disponemos de 4 tipos de tratamiento distinto para abordar un cáncer de próstata localizado, además del seguimiento activo en determinadas circunstancias. Estos 4 tipos de tratamiento son la prostatectomía radical, la radioterapia externa, la braquiterapia prostática y la crioterapia. Otras técnicas como el H.I.F.U. (intensity focused ultrasound) están todavía pendientes de aceptación como primer tratamiento, fuera de ensayos clínicos. El preguntarse cuál es la mejor opción de tratamiento, es todavía motivo de una ardua discusión científica entre Urólogos y Oncólogos Radioterapeutas.

Dado que esta tesis versa sobre el uso de la Radioterapia como tratamiento curativo del cáncer de próstata empleando técnicas que como se expondrá más adelante, reducen la morbilidad, no voy a entrar en esta discusión que

sólo puede resolverse mediante la realización de ensayos clínicos aleatorizados multinstitucionales.

El control local del cáncer de próstata tratado con radioterapia aumenta con altas dosis.^{99 100 101} Habitualmente el fallo del tratamiento se produce en el propio lecho intraprostático lo que se traduce en la radiorresistencia intrínseca de clones tumorales¹⁰².

Para poder administrar este gradiente de dosis sin aumentar el riesgo de toxicidad de los órganos sanos, se han desarrollado distintas técnicas para reducir los márgenes del volumen blanco planificado (PTV). Así por un lado ha aumentado la posibilidad de conformación del campo de irradiación desarrollándose técnicas de modulación de intensidad¹⁰³, que permiten modificar la fluencia de los haces, así como sistemas de inmovilización para intentar disminuir las variaciones en el posicionamiento. Pero el conocimiento de la movilidad de los órganos, pese a los sistemas de inmovilización utilizados, y de manera independiente a marcadores de posición externos, ha dado pie al desarrollo de técnicas que permitan una mejor verificación de los tratamientos, y así asegurar que el depósito de dosis se realiza en el lugar adecuado¹⁰⁴.

En este estudio se empleo un acelerador lineal con dispositivo de haz cónico que permite localizar la próstata previamente a la administración del tratamiento, con un error del sistema en el modo de registro de valor de grises a nivel de izquierda-derecha, craneo-caudal, y antero-posterior de 1.0, 2-2.4, y 1.7-2.3 mm¹⁰⁵, permitiendo así disminuir el margen de set-up del PTV. Los dispositivos de haz cónico permiten realizar una imagen tomográfica del paciente en la posición de tratamiento inmediatamente antes de su administración. De esta manera se pueden corregir los parámetros de posicionamiento en función de movimientos internos del paciente asegurándonos la aplicación adecuada del tratamiento¹⁰⁶. Estamos hablando de técnicas de Radioterapia Guiada por la Imagen (IGRT).

4.1. La radioterapia guiada por la imagen.

4.1.1. Introducción.

El proceso de planificación de los tratamientos con radioterapia externa incluye una serie de incertidumbres geométricas inherentes. Las principales fuentes de éstas son las inexactitudes en la delineación de los volúmenes, las variaciones de los órganos dentro del paciente y los errores en el posicionamiento. Los errores al azar son aquellos debidos a las variaciones en la colocación (errores interfacciones) o a movimientos de los órganos o del propio paciente (errores intra o interfacciones). Y los errores originados durante la fase de preparación de la radioterapia, y que son los mismos en todas las fracciones, son los errores sistemáticos, cuya repercusión sobre la dosis final administrada en el CTV es mayor.

En la actualidad, la atención se centra en medir y reducir esos errores. Es por ello que se han desarrollado diferentes dispositivos, llamados de forma global radioterapia guiada por la imagen (IGRT), cuyo objetivo es disminuir los errores y, con ello, aumentar la exactitud en la administración de la radioterapia. El término inglés *tracking* engloba todos los pasos del proceso que nos es útil para la localización de estructuras anatómicas y de marcadores y la relación espacial entre ellos, así como para determinar las variaciones en el posicionamiento del paciente y en las estructuras de interés en el momento de la radioterapia respecto al TAC de planificación.

La característica común de todos los sistemas de IGRT es que permiten obtener imágenes para la verificación inmediatamente antes de la sesión diaria y en la misma mesa de tratamiento. Sin embargo, no siempre se llevan a cabo modificaciones en ese momento. Existen dos estrategias de corrección. En la corrección *on-line* las imágenes son valoradas inmediatamente y la acción correctora ejecutada durante la sesión de tratamiento. Esta estrategia permite corregir tanto errores sistemáticos como al azar. Por el contrario, en la corrección *off-line* las imágenes adquiridas son analizadas a posteriori y la acción correctora se realiza en un tiempo posterior. Con ello se reducen los errores sistemáticos. También es útil para evaluar los errores residuales tras la corrección *on-line*.

En el caso concreto del cáncer de próstata, la radioterapia es una opción de tratamiento curativo, aunque es bien conocido el requerimiento de dosis altas, superiores a 76-78 Gy, para obtener respuestas óptimas. Pero nos enfrentamos a dos problemas: el primero radica en el tratamiento de un órgano como la próstata que se desplaza por las variaciones del contenido vesical y rectal y, el segundo, en la dificultad de proteger la vejiga y el recto de las altas dosis. Es por ello que los sistemas de IGRT cobran gran importancia en esta patología y abren la puerta a la escalada de dosis y a los esquemas con hipofraccionamiento.

La evolución de la IGRT ha pasado desde la verificación de los campos de tratamiento mediante imágenes portales obtenidas con megavoltaje a dispositivos de rayos X con o sin marcadores externos o internos, guías ópticas, ecografía y, más recientemente, dispositivos para obtención de TAC con kilo o megavoltaje integrados en el acelerador. Es este capítulo haremos un repaso de todos ellos.

4.1.2. Marcadores prostáticos implantados.

Dado que las partes blandas no son bien valoradas en las imágenes estereoscópicas, y teniendo en cuenta su movilidad de manera independiente respecto a las estructuras óseas, los marcadores fiduciaros son una herramienta fundamental para conocer la posición de un órgano como la próstata que puede tener importantes variaciones en su posición en función de los cambio de contenido vesical y rectal¹⁰⁷. Es bien conocido que la principal fuente de error en el tratamiento del cáncer de próstata con radioterapia externa son los movimientos internos del órgano, con desplazamientos entre fracciones de hasta 1.5 centímetros respecto a los huesos de la pelvis, excepción hecha de los hombres con obesidad mórbida en los cuales los errores en el posicionamiento influyen en mayor medida que los desplazamientos internos.

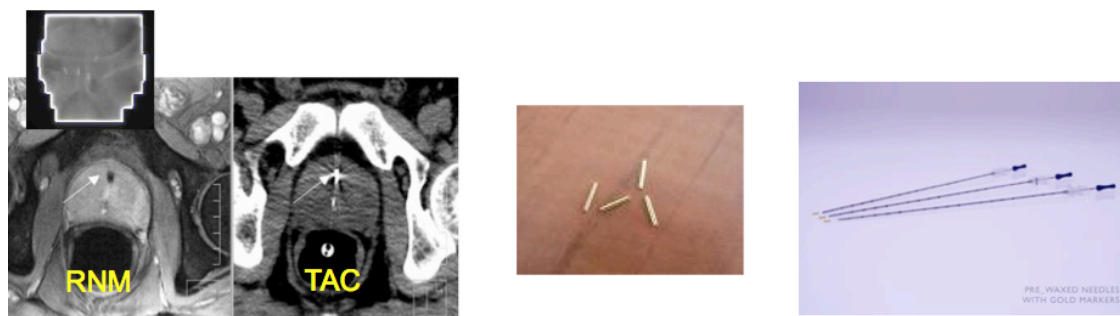


Figura 8: marcadores fiduciaros intraprostáticos.

El uso de marcadores implantados parte de la premisa de que estos están rígidamente situados dentro de la próstata, con una mínima migración, y que sus posibles pero escasos desplazamientos guardan relación con los cambios intraprostáticos durante el tratamiento¹⁰⁸. Estos marcadores deben estar hechos con un material de alto contraste para que sean fácilmente visibles. Habitualmente se implantan vía transrectal 3 ó 4 semillas de oro o platino, de 1.2-0.7 milímetros de longitud y de 5 a 3 milímetros de diámetro, utilizando una guía ecográfica transrectal y agujas similares a las de la braquiterapia prostática, aunque ya determinados centros están introduciendo la guía con RMN para su colocación¹⁰⁹. La localización de las semillas suele ser de 2 en la periferia o en medio de la glándula y al menos una en el ápex. También se han desarrollado sistemas de alambres como el Visicoil® que, dado su mayor longitud, permiten conocer más datos sobre las variaciones prostáticas¹¹⁰. Se trata de un sistema de alambre de oro de varios tipos de diámetro (entre 0,35-1,1mm) y de 1 a 2cm de longitud. Dada su longitud, su forma puede variar al cambiar la forma de la próstata o del volumen blanco en el que se implanten¹¹¹.

A los pocos días del implante de los marcadores ya se puede realizar la TAC de planificación ya que el edema secundario tarda poco en desaparecer.

Existe discrepancia, según las series, sobre si estos marcadores son del todo estables y sobre se desplazan o no dentro de la próstata^{112 113}, por lo existe la duda sobre si son eficaces como puntos de referencia en la verificación de tratamientos de cáncer de próstata. Además, no aportan información sobre la variación en la forma de la próstata ni de los órganos de riesgo.

4.1.3. Dispositivos de obtención de imágenes electrónicas de los campos.

En inglés se denominan *electronic portal imaging devices* por lo que se suelen nombrar con el acrónimo del término inglés EPID.

Los EPID son sistemas de producción de imágenes digitales 2D de los campos de tratamiento de radioterapia externa obtenidas con megavoltaje (imágenes portales). Para ello se incorpora al acelerador lineal un brazo opuesto al cabezal de tratamiento que sustenta un panel, perpendicular al haz, donde se registran las imágenes.

Los EPID tienen diversas ventajas frente a las radiografías convencionales. Es un sistema fácil de usar con el que las imágenes portales son obtenidas de forma rápida, visualizándose de forma inmediata en la pantalla del ordenador junto a la imagen de referencia correspondiente. Tras la adquisición, la imagen puede guardarse en el disco duro para ser evaluada con posterioridad e, incluso, en algunos sistemas, ser enviada por correo electrónico, permitiendo así que el médico la valore en cualquier momento y en cualquier lugar del departamento. Otra ventaja es que el sistema permite variar las características de la imagen (brillo, contraste,...) para mejorar su calidad y facilitar su evaluación.

La imagen portal se compara con la de referencia para detectar errores en el alineamiento de los campos, en los bloques de protección o en las láminas y en la localización del haz de radiación. El sistema es tan sencillo que permite la obtención diaria de imágenes portales.

Se han comercializado tres tipos de EPID: sistemas de fluoroscopia, sistemas con cámaras de ionización en una matriz líquida y paneles de silicio amorfo (*Active Matrix Flat Panel Imaging* — AMFPI). Los AMFPI son los más modernos y consiguen una calidad de imagen superior a los otros dos pero cuentan con una desventaja y es que sus componentes sufren un deterioro progresivo a causa de la radiación aunque todavía no existen datos definitivos sobre cual es su vida media¹¹⁴.

-Protocolos de verificación y corrección con EPID en cáncer de próstata.

El protocolo de verificación y corrección difiere de unas instituciones a otras pero aquí voy a comentar los procedimientos más frecuentes.

Lo habitual es emplear dos imágenes portales ortogonales para la verificación: antero-posterior (AP) y lateral izquierdo o derecho (LI o LD). En la imagen AP se emplean como estructuras de referencia las ramas superior e inferior del pubis, la sínfisis púbica y los agujeros obturadores y nos permite medir el desplazamiento del isocentro en dirección supero-inferior y derecha-izquierda. En las imágenes laterales las estructuras de referencia son la sínfisis púbica, las cabezas femorales y los acetábulos y podemos evaluar el desplazamiento del isocentro en dirección supero-inferior y antero-posterior.

Estas imágenes, comparadas con las de referencia, nos permiten hacer una corrección *off-line* u *on-line*. La corrección *on-line* más simple consiste en obtener las imágenes portales justo antes de la sesión de tratamiento y modificar la posición del isocentro si se detecta algún error. Sin embargo, algunos estudios revelan que los errores residuales persisten tras la corrección *on-line*, especialmente cuando la evaluación es visual y no automática.

En cuanto a la corrección *off-line*, la más sencilla se realiza con imágenes portales una vez en semana pero la corrección basada en un única imagen puede incluso incrementar los errores sistemáticos. La corrección más exacta se consigue calculando la media de los errores en cada dirección (antero-posterior, supero-inferior y derecha-izquierda) medidos en las imágenes obtenidas durante los cinco primeros días de tratamiento de un curso prolongado de radioterapia. Tras el quinto día de tratamiento se aplica la corrección a aquellos parámetros cuya media presenta un error igual o superior a 2 milímetros¹¹⁵.

-Marcadores prostáticos implantados y los EPID

El principal inconveniente de los EPID es que no permiten visualizar las partes blandas. Neverdeen, en su tesis sobre la verificación guiada por la

imagen en la IMRT del cáncer de próstata (leída el 22 de octubre de 2002 en la Universidad holandesa de Utrecht), concluye que la verificación basada en las estructuras óseas reduce las incertidumbres en las direcciones antero-posterior y derecha-izquierda pero no en la supero-inferior y que en determinados pacientes incluso incrementa los errores sistemáticos.

Por todo ello se han buscado alternativas que nos permitan determinar la posición de la próstata en las imágenes digitales. Algunos centros emplean un balón rectal para marcar la cara prostática posterior pero esta técnica, que obliga a tratar al paciente en prono, resulta incómoda y, en realidad, no establece la verdadera localización de la próstata dentro de los campos de tratamiento.

La segunda opción, y la que está adquiriendo más auge, es el implante de marcadores radio-opacos dentro de la próstata que, con estos dispositivos, deben tener una longitud mínima de 1.2 centímetros para que sean visibles en las imágenes digitales, incluso cuando se dispone de dispositivos de última generación, y ser flexibles, dada su longitud, para que puedan amoldarse al órgano. Neverdeen demuestra que la verificación y corrección basadas en marcadores implantados reducen los errores sistemáticos por debajo de 1 milímetro y que son más exactas que las realizadas con referencias óseas.

4.1.4. Sistemas con rayos-x asociados o no a guías ópticas.

Distintos sistemas se han basado en la obtención de imágenes con rayos-X con kilovoltaje para determinar estructuras anatómicas o marcadores fiduciales, entre los que destacan los de Cyberknife® de Accuracy® y Exactrac® de Novalis, siendo este último el más extendido en nuestro medio. Consta de un sistema de detección de infrarrojos (Exactrac) junto con un doble dispositivo de rayos-X con detectores de silicio amorfo que permiten realizar imágenes oblicuas del paciente las cuales, con ayuda de un *software*, son comparadas con la información de la TAC de simulación bien respecto a las DRRs bien respecto a marcadores fiduciaros intraprostáticos, permitiendo así corregir el posicionamiento del paciente por las estructuras óseas o por el órgano donde se han implantado dichos marcadores.

Así, este tipo de sistemas utilizan 2 ó 3 técnicas para la verificación del posicionamiento como son las imágenes de kilovoltaje, las cámaras de infrarrojos y los marcadores fiduciaros.

-Cámaras de infrarrojos

Los sistemas de posicionamiento óptico usan preferentemente cámaras de infrarrojos con marcadores pasivos o activos, siendo los diodos emisores de infrarrojos los más comúnmente usados como marcadores activos. Los marcadores pasivos son generalmente esferas o discos cubiertos por una superficie reflectante que reflejan los infrarrojos emitidos por una fuente externa. Dos cámaras de infrarrojos, montadas dentro de la bóveda del búnker, detectan la posición de los marcadores ópticos pasivos colocados sobre el paciente e integran esta información con la de la TAC de planificación realizada con los marcadores en la misma posición con el fin de determinar la variación del isocentro y corregirla.

Este sistema no suele utilizarse de manera aislada ya que los marcadores pasivos no tienen porqué moverse o variar de la misma manera que lo hacen las estructuras internas. Por ello se suele asociar, en los tratamientos extracraneales, a los dispositivos de radiografía estereoscópica o a los de ecografía.

-Imágenes radiográficas estereoscópicas

El sistema Exactrac[®] de Brainlab[®] integra la guía óptica con un sistema dual de rayos-X formado por 2 tubos de kilovoltaje y paneles de silicio amorfo. El *software* crea de manera automática, a partir de la TAC de planificación, las radiografías estereoscópicas y las DRRs del paciente. El paciente se posiciona en la mesa de tratamiento, se realizan dos juegos de radiografías previos al tratamiento y, mediante un algoritmo, el *software* calcula si existe alguna desalineación de las estructuras óseas entre las imágenes tomadas con el paciente en la mesa de tratamiento y las DRRs.

-Marcadores fiduciales e imágenes estereoscópicas

Mediante un *software* se puede establecer una comparación en cada fracción entre la posición de los marcadores fiduciales en la DRR y en las imágenes radiográficas obtenidas en la mesa de tratamiento, lo que nos proporciona los desplazamientos necesarios para reproducir el isocentro. Son un método no excesivamente costoso, que se puede realizar de una manera eficiente y con bajo riesgo para el paciente.¹¹⁶

4.1.5. Sistemas basados en ecografía.

Los sistemas de posicionamiento basados en ecografía han tenido una gran expansión en los últimos años dado que pueden ser implementados independientemente del tipo de acelerador, por ser un método no invasivo y rápido que nos permite determinar las variaciones en la posición prostática en la mesa de tratamiento y hacer las correcciones oportunas.

Se utilizan ecógrafos especiales en “*B-mode*”, es decir, en modo brillo, donde un estrecho barrido de los ultrasonidos nos permitirá determinar el área de interés. Posteriormente, estas imágenes se pueden reconstruir en 2-D o en 3-D. La posición del transductor y del haz de ultrasonidos está referenciada de una manera fija y es calibrada respecto al acelerador y/o a la mesa de tratamiento, bien por un brazo estático bien por un sistema de posicionamiento con guías de infrarrojos similares a las anteriormente citadas. El sistema más ampliamente difundido es el BAT[®] (Nomos) que permite determinar la posición exacta de la próstata en tiempo real respecto a las imágenes de la TAC de planificación. El transductor ecográfico está fijado al acelerador lineal y calibrado respecto al isocentro. Un operador experimentado captura imágenes sagitales y transversales antes de cada sesión, visualiza la localización de la próstata y las vesículas seminales en relación al isocentro y las compara con las correspondientes imágenes de la TAC de planificación que han sido transferidas al ecógrafo. El *software* del BAT calcula los movimientos de la mesa de tratamiento en las 3 direcciones ortogonales que son necesarios para posicionar la próstata de manera correcta respecto a la referencia del isocentro. El proceso, en manos expertas, viene a durar de 3 a 7 minutos.

El M.D. Anderson es el centro con mayor experiencia en esta técnica y ha publicado datos sobre 3509 procedimientos en 147 pacientes tratados a lo largo de 4 años de cáncer de próstata con IMRT. Muestran una desviación estándar interfacción en el posicionamiento prostático de 4.9, 4.4 y 2.8 milímetros a nivel antero-posterior, supero-inferior e izquierda-derecha respectivamente. De acuerdo con este estudio, si no hubieran posicionado a estos pacientes con BAT, serían de esperar desalineaciones mayores de 5 milímetros con una potencial infradosificación de los límites del volumen blanco. Se estimaron unos desplazamientos en los distintos ejes del 29% antero-posterior, 23% supero-inferior y 9% lateral para reproducir el isocentro respecto al calculado con la TAC. Little y col estiman que sin el BAT el movimiento del órgano podría causar que la próstata saliera del PTV del 23,3% al 41,8% de los casos en función de que el margen del PTV sea de 7,5 o de 10 milímetros.

Los estudios que comparan el posicionamiento con BAT respecto al posicionamiento con marcadores fiduciaros muestran que la ecografía sobreestima el movimiento prostático a nivel supero-inferior y lateral. La explicación sobre estas diferencias podría estar en el posible, aunque improbable, riesgo de migración o desplazamiento de los fiduciaros, al factor dependiente del operador de la ecografía y a que estamos comparando técnicas de imagen diferentes donde la calidad de imagen es crucial¹¹⁷.

4.1.6. Sistemas de obtención de TAC con kilovoltaje.

En la actualidad, la obtención de imágenes 3D con aparatos de TAC convencional con kilovoltaje es el estándar para la planificación de los tratamientos de radioterapia. De ahí surge la idea de adaptar esa maquinaria al acelerador lineal para poder realizar la IGRT comparando imágenes obtenidas con iguales características (kilovoltaje versus kilovoltaje) y para que dichas imágenes puedan ser empleadas, si así se decide, para planificación inicial y/o para radioterapia adaptada (ART: *adaptive radiation therapy*) ya que son de mejor calidad que las realizadas con megavoltaje.

Se han desarrollado dos sistemas diferentes para incluir un aparato de TAC con kilovoltaje en la sala de tratamiento: unos en línea con el acelerador

lineal y otros integrados con éste. Los aparatos en línea con el acelerador se denominan en inglés *CT-on-rails* y comparten con la unidad de tratamiento la mesa y una referencia mecánica para el isocentro pero es necesario, a pesar de que se encuentran en cercanía al acelerador, realizar diversas rotaciones y traslaciones para pasar de la posición “de imagen” a la posición de tratamiento. Esto reduce su eficiencia, dificulta la verificación de la posición correcta del paciente y prolonga el proceso. Sus principales ventajas son la excelente calidad de las imágenes y que es una tecnología que ha sido estudiada durante 20 años, lo que le da consistencia clínica. En el mercado existen en la actualidad tres equipos de este tipo: acelerador Siemens® combinado con un TAC Toshiba®; acelerador Varian® combinado con un TAC General Electric® y acelerador Mitsubishi® combinado con un TAC General Electric®. Se diferencian unos de otros en el número de grados y en las distancias lineales que es necesario desplazar la mesa para pasar de la posición de imagen a la de tratamiento¹¹⁸.

La alternativa al *CT-on rails* consiste en integrar el aparato de TAC con el acelerador lineal (*CT-on line*), con el inconveniente de que cada giro del cabezal nos daría un único corte. Para evitarlo se ha desarrollado el haz cónico de kilovoltaje, de tal manera que un único giro permite adquirir una imagen volumétrica. Estos equipos incorporan dos brazos robóticos al acelerador, uno de los cuales sustenta un tubo de rayos-X y el otro un detector digital de silicio amorfo, que tienen el mismo isocentro que el haz de tratamiento con megavoltaje. El diseño del equipo permite obtener diferentes tipos de imágenes: imágenes 2D con kilovoltaje, dinámicas o estáticas, ortogonales a los campos de tratamiento; imágenes 2D con megavoltaje de los campos de tratamiento (imágenes portales) e imágenes 3D con el haz cónico de kilovoltaje¹¹⁹. La calidad de las imágenes es ligeramente inferior a la de la TAC convencional pero suficiente para visualizar las partes blandas de interés y, en todo caso, superior a la obtenida con la TAC con megavoltaje. La combinación de ambas ventajas nos da una exacta localización de diferentes blancos de cualquier parte de la anatomía así como la posibilidad de monitorizar, en tiempo real, la posición de los marcadores implantados o de estructuras anatómicas de alto contraste. Los

inconvenientes del sistema incluyen que las imágenes dinámicas sólo son planas, no volumétricas; la presencia de radiación dispersa en el panel detector y la producción de artefactos provocados por los movimientos del paciente (peristaltismo intestinal, respiración,...) ya que el tiempo de adquisición de las imágenes 3D está entre 30 y 120 segundos⁹. Otra desventaja a tener en cuenta en el caso de tratamientos pélvicos es que en pacientes portadores de prótesis de cadera se producen artefactos en las imágenes, secundarios a la presencia de un material de alto "Z", lo que puede dificultar su uso en estos enfermos aunque no lo imposibilita. También se achaca a este sistema la administración de una dosis extra excesiva de radiación a los pacientes. Se ha calculado que la dosis recibida durante la obtención de las imágenes con el haz cónico varía entre 1 y 3 cGy dependiendo del tamaño del campo usado, del número de proyecciones (entre 300 y 600, habitualmente) y de la anatomía del paciente. La experiencia clínica demuestra que esta dosis no excede a la administrada durante la obtención de dos imágenes portales ortogonales con campo abierto y campo cerrado¹⁰.

Otra desventaja es que, aunque el sistema permite ver las partes blandas, se ha demostrado en enfermos con cáncer de próstata que la comparación basada en marcadores fiduciaros es más exacta que la que se realiza tomando las partes blandas como referencia¹²⁰. Es de esperar que, con los avances tecnológicos, en un futuro próximo mejore la calidad de las imágenes obtenidas y se haga innecesario el uso de referencias artificiales.

Los equipos disponibles en el mercado de TAC integrada en el acelerador lineal son el Synergy[®] de Elekta[®], el OBI[®] (*On-Board Imager*) de Varian[®] y el Artiste[®] de Siemens[®].

La dosis administrada al paciente durante la obtención de las imágenes con el haz cónico varía entre 1 y 3 cGy dependiendo de la longitud del campo usado en el proceso, del número de proyecciones (entre 300 y 600, habitualmente) y de la anatomía del paciente. Aunque hay que tener en cuenta esta dosis la experiencia clínica demuestra que no excede a la

administrada durante la obtención de dos imágenes portales ortogonales con campo abierto y campo cerrado⁹.



Figura 9. Distintos sistemas de IGRT.

4.1.7. Sistemas de obtención de TAC con megavoltaje.

Partiendo de la idea de emplear el mismo haz de tratamiento para obtener imágenes del paciente en las que sean visibles las partes blandas se han desarrollado tres sistemas de TAC con megavoltaje: técnicas de TAC con corte único, con muy escasa repercusión; TAC con haz cónico de megavoltaje y aparatos de tomoterapia. Los aparatos con haz cónico integrados en el acelerador son útiles para visualizar estructuras de alto contraste, como aire y hueso, con dosis razonables de aproximadamente 10 cGy, pero presentan varias pegs, como que el tamaño de los AMFPI (*flat panel*) disponibles en la actualidad limitan el tamaño del *field-of-view* a unos 25 centímetros y que, debido al sistema de colimación primario del que disponen, los ángulos del haz en abanico son restringidos. Por su parte, los aparatos de tomoterapia son los que están alcanzando más auge dentro de este grupo, por lo que en los siguientes apartados nos referiremos exclusivamente a ellos¹²¹.

El uso del megavoltaje para obtener imágenes confiere a estos sistemas ciertas ventajas y desventajas. El isocentro no varía entre el tratamiento y la obtención del TAC de verificación ya que emplean el mismo haz para ambas funciones; las imágenes obtenidas son tridimensionales y pueden ser empleadas para la planificación virtual; se podría eliminar el uso de marcadores implantados de referencia ya que las partes blandas son visibles y, de especial interés en el tema que nos ocupa, es que no se producen artefactos cuando hay materiales de alto "z". Es decir, en pacientes portadores de prótesis de cadera se obtienen imágenes nítidas, sin artefactos visuales que dificulten la delimitación de los órganos y el cálculo de dosis. La principal desventaja frente a los sistemas de TAC con kilovoltaje es que la variabilidad tanto inter como intra-observador en el contorno de estructuras es mayor debido al aumento del ruido y al menor contraste de imagen de las partes blandas secundarios al uso del megavoltaje¹²².

-Descripción de los aparatos de tomoterapia

Su nombre comercial es TomoTherapy Hi·Art® System y tienen un aspecto similar a una máquina de TAC convencional. Disponen de una mesa móvil y un túnel en forma de anillo que alberga la fuente de radiación de alta energía (3.5-6 MV). Sus funciones son dos: por una parte se emplea para obtener imágenes de TAC helicoidal para IGRT; por otra parte, administra el tratamiento de radioterapia mediante numerosos pequeños haces en espiral, ya que la mesa donde está acostado el paciente se desplaza a la vez que la fuente de radiación gira dentro del anillo. Esto da lugar a un haz único helicoidal, conformado mediante un colimador multiláminas, que aumenta el número de ángulos desde los que la radiación entra en el paciente, permitiendo así una mejor adaptación de las superficies de isodosis al CTV y, consecuentemente, una mayor protección de los tejidos sanos. Así, la tomoterapia es una variedad de IMRT que cuenta con las ventajas de ser más precisa y de reducir considerablemente el tiempo de cada sesión, de 30 a 5 minutos aproximadamente. Aquí nos interesa el empleo del TomoTherapy Hi·Art System® como dispositivo para IGRT. Con el paciente en la mesa de tratamiento se obtiene una imagen tridimensional la cual, manual o automáticamente, se superpone en el monitor a la imagen de la planificación.

El sistema nos proporciona seis parámetros de corrección, tres lineales y tres rotacionales, que permiten ajustar la posición actual del paciente a la planificada. La tasa de dosis en este sistema es baja, entre 899 y 11 cGy/mn, y el tiempo estimado para todo el proceso (toma de imágenes, verificación, corrección y tratamiento) entre 15 y 20 minutos/día.

Las indicaciones de la tomoterapia son, principalmente, tumores de cabeza y cuello, cánceres infantiles, metástasis múltiples en el mismo órgano o en diferentes localizaciones, tumores de pulmón y mama, reirradiaciones y cáncer de próstata.

4.1.8. Técnicas en desarrollo.

Actualmente distintos prototipos de máquinas están desarrollándose con la intención de aumentar la calidad de imagen así como de facilitar la administración del tratamiento con una mayor conformación y modulación de los haces. Entre estos destacan los sistemas que fusionan una RMN con 3 fuentes de cobalto (dada la interferencia magnética si se empleara un acelerador) que tienen la ventaja de que no administran radiación a la hora de adquirir las imágenes y que permiten obtener una información funcional a la vez que anatómica.

Otro sistema en desarrollo es el *“4D-IGRT system with gimbaled X-ray head”* de Mitsubishi que, basándose en una estructura de anillo similar a la del TomoTherapy[®], permite obtener imágenes con fluoroscopia, kilovoltaje, giros de mesa e inclinaciones del cabezal emisor de rayos-X, aumentando la calidad de las imágenes y de la administración del tratamiento¹²³.

Actualmente ya existe un dispositivo que permite conocer la posición del órgano en todo momento sin el empleo de rayos-X. Se trata del Calypso System[®], un implante transmisor electromagnético intraprostático que detecta las variaciones inter e intrafracciones. Se colocan de manera similar a los marcadores fiduciaros y se localizan por radiofrecuencia antes de cada sesión de tratamiento, determinando los desplazamientos a realizar para posicionar el isocentro respecto a las coordenadas de la localización actual del órgano¹²⁴.

4.2. La IGRT en el cáncer de próstata.

En el caso concreto del cáncer de próstata, la radioterapia es una opción de tratamiento curativo, aunque es bien conocido el requerimiento de dosis altas, superiores a 76-78 Gy, para obtener respuestas óptimas. Pero nos enfrentamos a dos problemas: el primero radica en el tratamiento de un órgano como la próstata que se desplaza por las variaciones del contenido vesical y rectal y, el segundo, en la dificultad de proteger la vejiga y el recto de las altas dosis. Es por ello que los sistemas de IGRT cobran gran importancia en esta patología y abren la puerta a la escalada de dosis y a los esquemas con hipofraccionamiento.

La evolución de la IGRT ha pasado desde la verificación de los campos de tratamiento mediante imágenes portales obtenidas con megavoltaje a dispositivos de rayos X con o sin marcadores externos o internos, guías ópticas, ecografía y, más recientemente, dispositivos para obtención de TAC con kilo o megavoltaje integrados en el acelerador. También se están desarrollando sistemas de tecnología por detectores de radiofrecuencia para localizar la próstata y aumentar la precisión del tratamiento.

4.2.1. Motilidad prostática.

El conocimiento de la motilidad prostática es hoy en día una pieza fundamental en la planificación del tratamiento del cáncer de próstata con radioterapia, pues será uno de los aspectos a tener en cuenta a la hora de decidir el PTV.

Los factores que influyen en la movilidad prostática durante la irradiación son el volumen de repleción rectal, vesical y los movimientos respiratorios. De esta manera, el relleno del recto con heces o gas producirá movimientos de la próstata en sentido antero-posterior^{125,126,127}. Estos desplazamientos se han estimado de entre 3 mm¹²⁸ a 5 mm¹²⁹ según autores.

La influencia del volumen vesical es de una menor importancia fundamentalmente cuando realizamos el tratamiento en decúbito supino, dado que el desplazamiento de la vejiga se realizará hacia la parte anterior

sin dificultad, lo que deberemos considerar a la hora de decidir nuestro sistema de inmovilización.

Por último, la próstata también se desplaza como consecuencia de los movimientos respiratorios. Estos desplazamientos han sido establecidos¹³⁰ para la posición de decúbito supino en < 1 mm con la respiración normal en todas las direcciones, y, en prono, 0,9-5 mm en dirección cráneo caudal y unos 3,5 mm en dirección A-P, siendo mayores todavía las diferencias durante la respiración profunda. La motilidad respiratoria de la próstata puede ser atenuada utilizando dispositivos de contención tales como los termoplásticos¹³¹. Estos hallazgos han sido refrendados posteriormente por otros autores como Kitamura¹³² concluyendo que la motilidad interna de la próstata es menor en la posición de decúbito supino (0,1-2,7mm) frente al decúbito prono (0,4-24mm) con diferencias estadísticamente significativas.

Existen hasta la actualidad más de 20 autores que se han interesado en la movilidad de la próstata intentando cuantificarla, desde las primeras referencias existentes en 1991¹³³, hasta los últimos trabajos publicados en 2006¹³⁴. Del estudio de todas ellas podemos concluir la siguiente tabla:

TABLA I: MOVIMIENTOS PROSTÁTICOS

		MEDIA
LATERALES	0,7-3,2 mm	1 mm
CRÁNEO-CAUDALES	1,7-5,5 mm	3 mm
ANTERO-POSTERIORES	1,5-7,3 mm	2-3 mm

Probablemente la progresiva integración en los Servicios de Radioterapia de equipos de IGRT (ya sea mediante ecografía o con TAC convencional en la sala de tratamiento, o tipo “Cone Beam”), podrá arrojar más luz sobre estos temas acabando de definir aspectos como la movilidad de la próstata

intrafracción que hoy en día son difícilmente valorados con los sistemas de inmovilización existentes. Estudios recientes basados en CT-on-rails confirman un mayor desplazamiento interfacción a nivel A-P, sobretodo en pacientes obesos.¹³⁵

4.2.2. Definición de volúmenes blanco.

Los movimientos interfaccionales requieren un margen adicional de 1.1 cm para asegurar que el CTV está cubierto por el PTV el 95% del tiempo. Para reducir esta incertidumbre podemos emplear métodos de inmovilización o/y métodos de localización prostática. Los métodos de inmovilización de la próstata se realizarían mediante el balón rectal, dieta pobre en residuos¹³⁶, laxantes, manteniendo estable el volumen vesical y no realizando respiraciones profundas. Los métodos de localización prostática se emplean para conocer su posición cada día, utilizando marcadores fiduciales intraprostáticos, ecografías o TACs diarios dentro de la sala de tratamiento, o con sistemas que integran la imagen TAC en el acelerador (dispositivos Cone Beam), técnicas que forman parte de la IGRT^{137,138,139,140}. Cuanto mejores sean nuestros métodos de localización e inmovilización, menor podrá ser el margen que demos al PTV y podremos administrar dosis más altas con más seguridad.

Por tanto, en cada centro, en función de las técnicas que utilicen, se van a describir unas recomendaciones sobre márgenes para establecer el PTV.

Estudios preeliminares sobre el impacto dosimétrico de la verificación diaria mediante Cone Beam, muestran que los márgenes recomendados del PTV, cuando no se emplean herramientas de detección de partes blandas, serían 1cm y 0,6 a nivel de recto.¹⁴¹

4.2.3. Sistemas con rayos-x asociados o no a guías ópticas.

Distintos sistemas se han basado en la obtención de imágenes con rayos-X con kilovoltaje para determinar estructuras anatómicas o marcadores fiduciales, entre los que destacan los de Cyberknife[®] de Accuray[®] y Exactrac[®] de Novalis[®], siendo este último el más extendido en nuestro medio. Consta de un sistema de detección de infrarrojos (Exactrac[®]) junto con un doble

dispositivo de rayos-X con detectores de silicio amorfo que permiten realizar imágenes oblicuas del paciente las cuales, con ayuda de un *software*, son comparadas con la información de la TAC de simulación bien respecto a las DRRs bien respecto a marcadores fiduciaros intraprostáticos, permitiendo así corregir el posicionamiento del paciente por las estructuras óseas o por el órgano donde se han implantado dichos marcadores.

Así, este tipo de sistemas utilizan 2 ó 3 técnicas para la verificación del posicionamiento como son las imágenes de kilovoltaje, las cámaras de infrarrojos y los marcadores fiduciaros. El inconveniente de estas técnicas es que al aumentar el tiempo de administración del tratamiento también se ve aumentados los desplazamientos intrafracción.¹⁴²

4.2.4. **Sistemas basados en ecografía.**

Los estudios que comparan el posicionamiento con BAT[®] respecto al posicionamiento con marcadores fiduciaros muestran que la ecografía sobreestima el movimiento prostático a nivel supero-inferior y lateral. La explicación sobre estas diferencias podría estar en el posible, aunque improbable, riesgo de migración o desplazamiento de los fiduciaros, al factor dependiente del operador de la ecografía y a que estamos comparando técnicas de imagen diferentes donde la calidad de imagen es crucial¹⁴³.

4.2.5. **Experiencia clínica en el cáncer de próstata con los sistemas de TAC con kilovoltaje.**

Esta tecnología permite realizar estrategias de corrección tanto *on-line* como *off-line*. La más sencilla emplea marcadores internos y dos imágenes ortogonales diarias obtenidas con kilovoltaje (antero-posterior y derecha-izquierda) en las que se pueden identificar tanto los marcadores como el isocentro pero no las láminas; estas imágenes se comparan manualmente con las DRRs creadas a partir de la TAC de planificación, haciendo coincidir los fiduciaros, y se lleva a cabo una corrección *on-line* en la misma manera que con las EPID pero con la ventaja de que la calidad de la imagen es mejor y permite una más exacta identificación de los marcadores implantados.

Por otra parte, la corrección *on-line* con las imágenes volumétricas sigue los siguientes pasos: obtención de la TAC con el haz cónico de kilovoltaje mediante el giro de los brazos robóticos alrededor del paciente; captura y reconstrucción de las imágenes; comparación automática de dichas imágenes con las de la TAC de planificación mediante la escala de grises y desplazamiento de la mesa para recolocar el isocentro. Esta estrategia corrige los errores debidos al posicionamiento y a los movimientos de estructuras rígidas interfacciones pero tiene algunos inconvenientes. Si el tiempo de este proceso se prolonga el riesgo de errores secundarios a los movimientos intrafracción aumenta¹⁴⁴; por otra parte, tras la corrección *on-line* queda un error residual que en fantomas rígidos es menor de 1 milímetro pero en pacientes reales puede ser mayor⁴. Es por ello que se considera más conveniente realizar también una corrección *off-line* que evalúe y compense los efectos de los movimientos de estructuras no rígidas y los movimientos intrafracción. Esta corrección *off-line* consiste en la segmentación de las zonas de interés y de los órganos deformables en las imágenes 3D obtenidas con el haz cónico; teniendo en cuenta la corrección realizada antes de la sesión de radioterapia diaria se calcula la distribución de dosis “real” en cada fracción y la distribución de dosis acumulada y se determina qué dosis hay que administrar para compensar la baja dosificación en el PTV secundaria a los errores no corregidos tras la estrategia *on-line*.

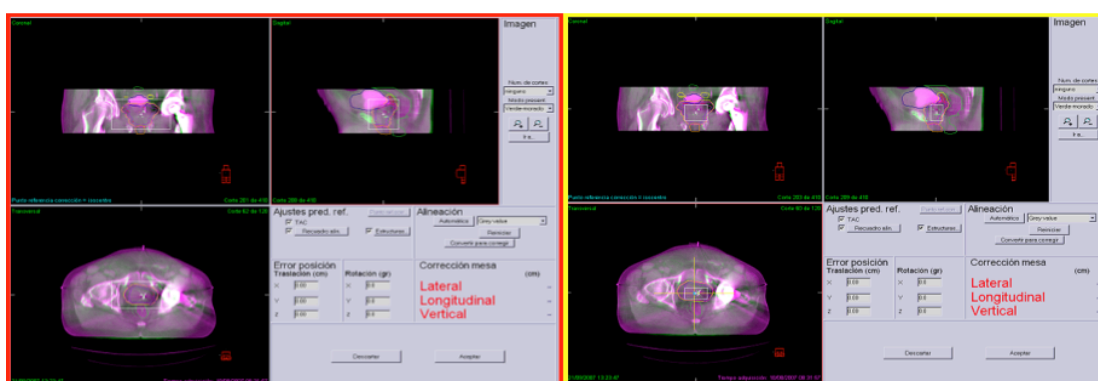


Figura 10. Corrección *on-line* en paciente con prótesis metálica de fémur. Se puede apreciar que pese a la prótesis se mantiene una buena calidad de imagen que permite su corrección.

La compensación de la dosis se puede hacer al final del tratamiento o en intervalos semanales, lo que resulta más efectivo y biológicamente beneficioso. La combinación de ambas estrategias permite reducir los márgenes del PTV y corregir tanto los errores al azar como los sistemáticos y los residuales.

Létourneau²³ también evalúa en su estudio el empleo de los marcadores implantados en combinación con las imágenes volumétricas de kilovoltaje y concluye que, hoy por hoy, la comparación con fiduciaros es más exacta que la basada en las partes blandas aunque es de esperar que, con los avances tecnológicos, en un futuro próximo mejore la calidad de las imágenes obtenidas con este sistema y ello quizás haga innecesario el uso de referencias artificiales.

4.2.6. Utilidad de los aparatos de tomoterapia para IGRT en el cáncer de próstata.

La experiencia con los aparatos de tomoterapia en el cáncer de próstata no es todavía muy amplia y la mayoría de los estudios tienen como objetivos dilucidar si es necesario seguir empleando marcadores implantados y comparar la calidad de las imágenes de megavoltaje frente a las de kilovoltaje.

Tanto Song¹⁴⁵ como Langen¹⁴⁶ evalúan la exactitud del posicionamiento de los pacientes con las imágenes diarias del aparato de tomoterapia. El uso de tres marcadores implantados en la próstata para realizar el alineamiento visual se muestra como la mejor forma de valorar las imágenes, superior al alineamiento basado en la anatomía visible en el TAC y en los contornos. El registro basado en marcadores implantados tiene menos variabilidad entre diferentes usuarios y consigue discrepancias inferiores a los 3 milímetros. Pero el uso de marcadores implantados no deja de ser un procedimiento quirúrgico invasivo y una de las ventajas teóricas del MVCT es la posibilidad de visualizar las partes blandas de forma incruenta por lo que ésta es un área de investigación para encontrar alternativas a los fiduciaros.

Referente a la calidad de las imágenes, se ha estudiado ésta comparándola con la de TAC obtenido con kilovoltaje, tanto con haz cónico integrado en el acelerador como con aparatos de TAC clásicos en línea con el acelerador. Song y col encuentran que existen mayores variaciones tanto en el volumen como en la definición de los márgenes de la próstata y de las vesículas seminales cuando la segmentación se hace con imágenes de megavoltaje frente a las de kilovoltaje. La tendencia es a pintar volúmenes más grandes cuando el contraste de las partes blandas es menor. Por otra parte, la mayor discrepancia entre diferentes observadores a la hora de dibujar el volumen blanco prostático en imágenes de megavoltaje se objetiva en la dirección z (cráneo-caudal) que es en la que la próstata sufre mayores desplazamientos.

HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

Se trata de un estudio retrospectivo no aleatorizado en el que se valoran las diferencias en toxicidad aguda (en los 6 primeros meses tras la radioterapia) y tardía (posterior a los 6 meses de la radioterapia) en dos series de pacientes tratados homogéneamente en el mismo centro, con una mediana de seguimiento global 24 meses (12-54 meses). La única diferencia en entre ambas series es la verificación del tratamiento mediante técnicas de IGRT, el margen posterior empleado para la determinación del PTV (0,8cm en el grupo de visión portal y 0,6cm en el grupo de tomografía por haz cónico) así como el empleo de la fusión TAC-RMN, en vez de la uretrografía en los pacientes T3b del segundo grupo, tratados a partir de enero del 2008. De este modo, en una serie se verifican los tratamientos mediante visión portal y en otra mediante tomografía por haz cónico (Cone Beam) con la hipótesis que la verificación mediante Cone Beam va a asociarse a unos menores niveles de toxicidad. En ambas series se prescribió una dosis de 76 Gy sobre próstata+margen (PTV 1) , alcanzando 56 Gy en vesículas seminales+margen (PTV2) en los pacientes con bajo riesgo e intermedio, 60Gy en T3a y 70Gy en T3b. Los límites de tolerancia dosis-volumen también fueron los mismos en ambos grupos. En ambas series se han seguido unos procedimientos de simulación con objetivo de minimizar los movimientos y la variabilidad de las estructuras internas.

Por tanto la hipótesis de trabajo sería que el empleo del Cone-Beam como método de verificación en los tratamientos de cáncer de próstata con radioterapia se asocia a menores niveles de toxicidad. De este modo el objetivo principal del presente trabajo de investigación doctoral sería demostrar esta reducción de toxicidad en pacientes tratados de la misma forma y sólo diferenciados en el tipo de verificación.

Dentro de los objetivos secundarios estaría valorar el empleo de herramientas que nos permitan la evaluación global de toxicidad de un tratamiento (Concepto de Toxicidad Media), así como determinar la asociación entre una posible reducción de la toxicidad y el empleo de la RMN .

La importancia de este estudio radica en demostrar el beneficio clínico en términos de reducción de la toxicidad en el tratamiento curativo de una patología tan prevalente como el cáncer de próstata. La incidencia de toxicidad en estos pacientes se asocia no sólo a un descenso de la calidad de vida, sino que a su vez, a un aumento del gasto sanitario para su tratamiento. Demostrar que el empleo de técnicas más precisas, pese a que puedan parecer inicialmente más costosas, se van a asociar a una reducción drástica de

los niveles de toxicidad es fundamental para poder justificar su implementación en nuestra práctica diaria.

MATERIAL Y MÉTODO

En esta tesis se analizan los resultados obtenidos a nivel de toxicidad rectal, vesical, uretral e intestinal de una serie de 46 pacientes tratados en el 2005-7 en nuestro centro con la verificación mediante un sistema de IGRT por imágenes portales y se comparan con 48 pacientes tratados mediante radioterapia externa con técnica de guía por la imagen mediante un acelerador multienergético con dispositivo de haz cónico en los años 2007-8.

Todos los pacientes han sido tratados con las mismas dosis y protocolos, con la única diferencia de la precisión añadida por la imagen guiada y la reducción progresiva del margen del PTV. Así en los pacientes de que recibieron la radioterapia con un sistema de verificación de visión portal el margen para el PTV fue de 1cm y 0,8 cm. a nivel posterior (rectal), mientras que en los pacientes que fueron verificados con sistema de haz cónico integrado en el acelerador lineal (Cone Beam) fue 0,6 cm a nivel posterior.

Dentro del grupo de los pacientes verificados mediante Cone Beam, a los estadiados como T3b se le introdujo 3 marcadores fiduciaros de oro intraprostáticos, localizándose 1 en ápex y los otros dos cada uno en un lado de la próstata.

1.CRITERIOS DE INCLUSIÓN DE LOS PACIENTES

Los criterios de inclusión para los pacientes han sido: adenocarcinoma de próstata diagnosticado por biopsia prostática, estadiados como enfermedad localizada o localmente avanzada (T1-T3b) sin extensión a otros órganos y sin adenopatías. Se han incluido 2 pacientes inicialmente estadiados como T4 por posible afectación de la vesical, con discrepancia entre los radiólogos consultados, por lo que si bien se ha mantenido su estadiaje como T4, el tratamiento recibido ha sido como un T3b (ambos también tenían afectación de vesículas seminales) con una especial delimitación del área de contacto entre la próstata y el suelo vesical, siendo el margen a este nivel el mismo que para el resto de pacientes, 1cm súpero-inferior. No se han incluido en este estudio pacientes en tratamiento con anticoagulantes orales, antecedentes de cirugía rectal o prostática, enfermedad inflamatoria intestinal ni conectivopatías. Los pacientes de riesgo intermedio además, han recibido tratamiento hormonal adyuvante y concomitante durante un periodo total de 6 meses, y los de alto riesgo durante 2 años según los estándares actuales de asociación de hormonoterapia. En nuestro centro los pacientes no reciben irradiación

pélvica profiláctica, aunque cumplan criterios de riesgo elevado, solamente administrándose radiación a este nivel si se ha constatado enfermedad ganglionar.¹⁴⁷

Durante el tratamiento se han recogido los parámetros dosimétricos y de toxicidad, realizando el paciente una entrevista semanal con el facultativo/s responsable/s. Según estable el Real Decreto de Calidad en Oncología Radioterápica¹⁴⁸. Tras finalizar la radioterapia el paciente continuó un seguimiento mediante consultas médicas y determinación de niveles de PSA, semanal-mensual-trimestral-semestral con el facultativo responsable. La toxicidad fue recogida empleando los términos de la escala **Common Toxicity Criteria, version 4 (CTCAE.4)**.

A continuación añadiremos los valores descriptivos de la muestra así como las variables que se han recogido.

Esquema del seguimiento de los pacientes tras finalizar la radioterapia.

	1 ^o semana	1 ^o mes	3 ^o mes	Cada 6 meses hasta el 5 ^o año
Consulta Médica	X	X	X	X
Evaluación de toxicidad CTC	X	X	X	X
PSA		X	X	X

2.VALORES DESCRIPTIVOS DE LA MUESTRA

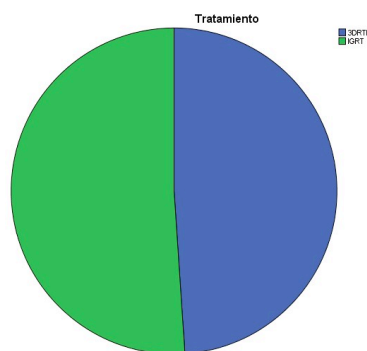
El objetivo de este estudio es comparar la toxicidad de dos tratamientos, el tratamiento verificado mediante Cone-Beam (IGRT) y el tratamiento verificado mediante visión portal (3DRTE) , en función del ámbito temporal de prevalencia de la toxicidad, considerando ámbito total al periodo completo de seguimiento de un paciente; ámbito temporal agudo, a los 6 meses posteriores a la finalización del tratamiento; y ámbito temporal tardío, al periodo posterior al considerado como agudo. Para ello se usa una muestra de 94 pacientes.

Descripción de la base de datos

Antes de proceder a realizar los análisis estadísticos requeridos en este estudio, se realizará una descripción de los datos, obteniendo los estadísticos y las gráficas apropiados a cada tipo de variable.

Tipo de Tratamiento

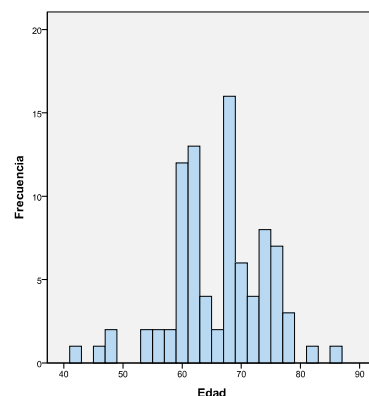
	Frecuencia	% válido
3DRTE	46	48,94
IGRT	48	51,06
Total	94	100,00



Como se puede ver, tanto en la tabla como en el gráfico de sectores, 46 de los pacientes analizados recibieron el tratamiento 3DRTE y 48 de ellos recibieron el tratamiento IGRT.

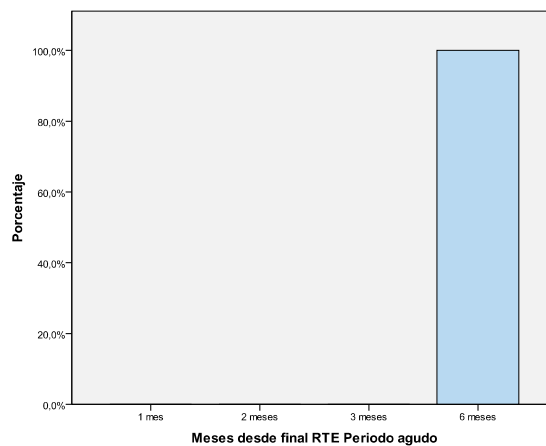
Edad

Mínimo	Percentil 25	Mediana	Percentil 75	Máximo	Media	Desv. típica
42	60	67	72	85	65,63	7,91



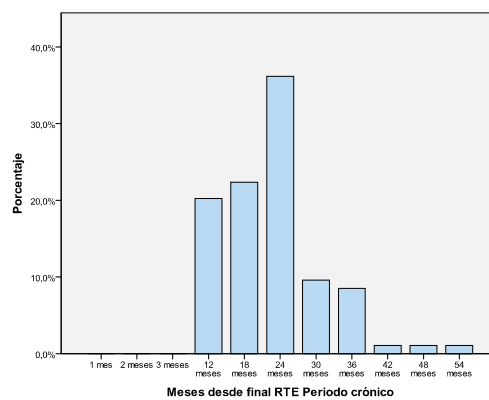
Meses desde final de RTE: Periodo Agudo

	Frecuencia	% válido	% acumulado
3 meses	0	0	0
6 meses	94	100	100,00
Total	94	100	



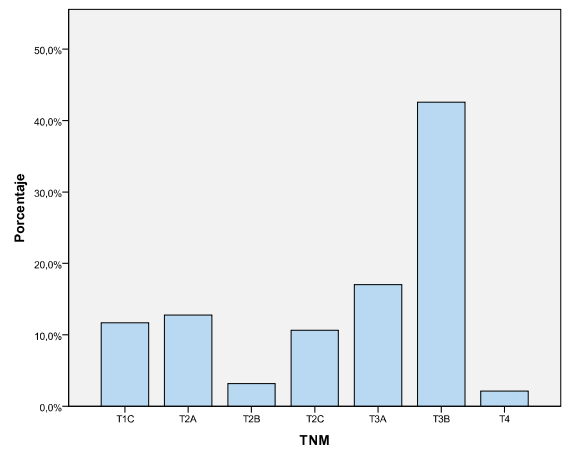
Meses desde final de RTE: Periodo Tardío

	Frecuencia	% válido	% acumulado
12 meses	19	20,2	20,2
18 meses	21	22,3	42,6
24 meses	34	36,2	78,7
30 meses	9	9,6	88,3
36 meses	8	8,5	96,8
42 meses	1	1,1	97,9
48 meses	1	1,1	98,9
54 meses	1	1,1	100,00
Total	94	100,00	



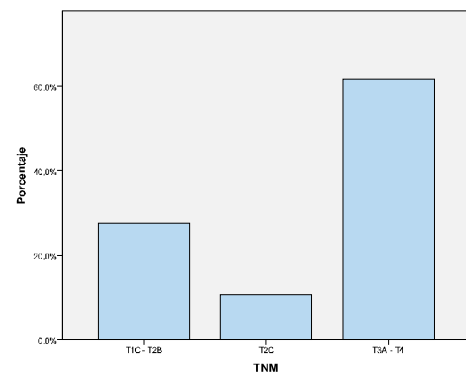
TNM

	Frecuencia	% válido	% acumulado
T1C	11	11,70	11,70
T2A	12	12,77	24,47
T2B	3	3,19	27,66
T2C	10	10,64	38,30
T3A	16	17,02	55,32
T3B	40	42,55	97,87
T4	2	2,13	100,00
Total	94	100,00	



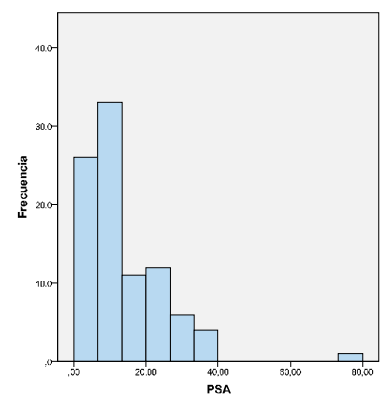
TNM Codificado

	Frecuencia	% válido	% acumulado
T1C - T2B	26	27,66	27,66
T2C	10	10,64	38,30
T3A - T4	58	61,70	100,00
Total	94	100,00	



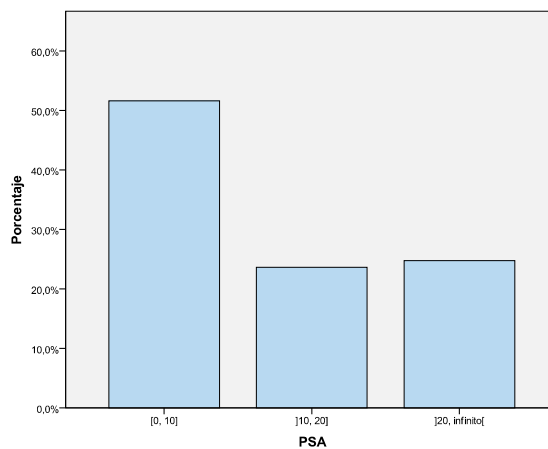
PSA

Mínimo	Percentil 25	Mediana	Percentil 75	Máximo	Media	Desv. típica
1,50	6,20	9,80	19,25	77,05	14,104	11,335



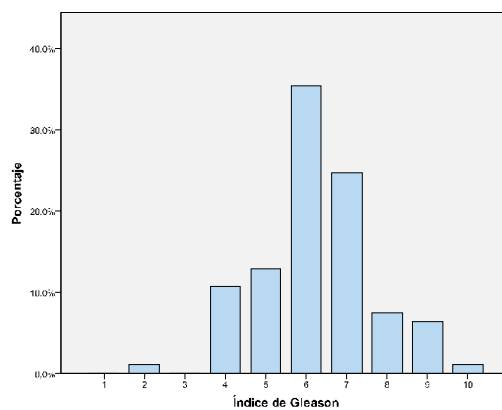
PSA Codificado

	Frecuencia	% válido	% acumulado
[0, 10]	48	51,61	51,61
]10, 20]	22	23,66	75,27
]20, +∞[23	24,73	100,00
Total	94	100,00	



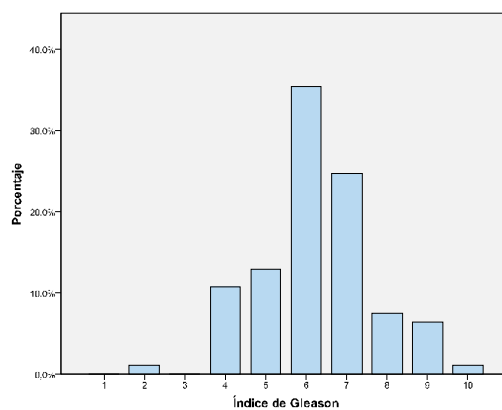
Índice de Gleason

	Frecuencia	% válido	% acumulado
2	1	1,08	1,08
3	0	0,00	1,08
4	10	10,75	11,83
5	12	12,9	24,73
6	33	35,48	60,22
7	23	24,73	84,95
8	7	7,53	92,47
9	6	6,45	98,92
10	1	1,08	100,00
Total	93	100,00	



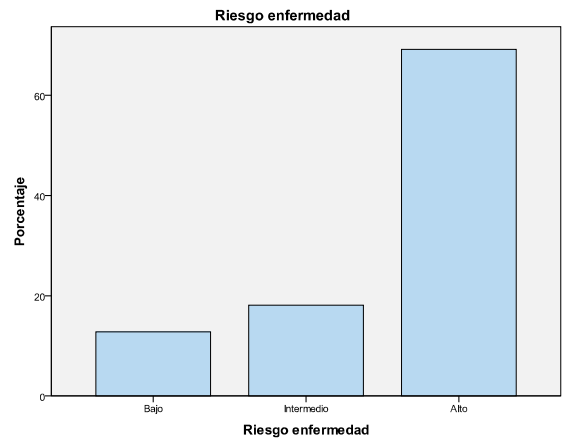
Índice de Gleason Codificado

	Frecuencia	% válido	% acumulado
[0, 7[56	60,22	60,22
{7}	23	24,73	84,95
]7, 10]	14	15,05	100,00
Total	93	100,00	



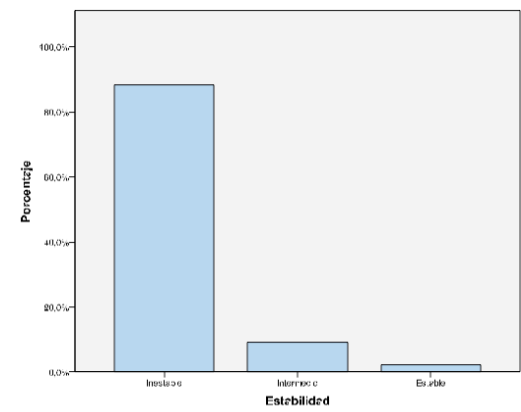
Riesgo de enfermedad

	Frecuencia	% válido	% acumulado
Bajo	12	12,77	12,77
Intermedio	17	18,09	30,85
Alto	65	69,15	100,00
Total	94	100,00	



Estabilidad

	Frecuencia	% válido	% acumulado
Inestable	38	88,37	88,37
Intermedio	4	9,30	97,67
Estable	1	2,33	100,00
Total	43	100,00	



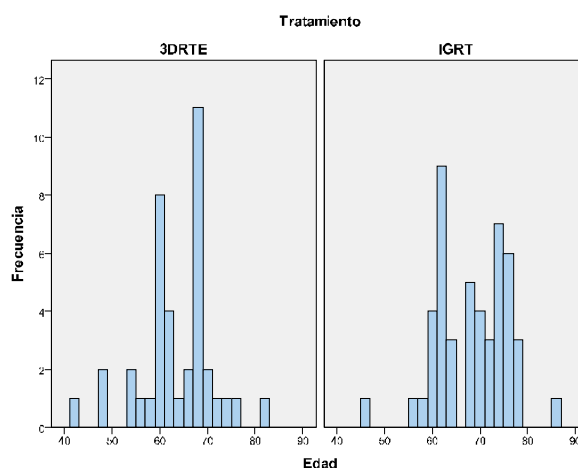
2.1 Homogeneidad de las características del paciente frente al tratamiento 3DRTE / IGRT.

Cada grupo de tratamiento ha recibido un nombre de manera simplificada, así el grupo 3DRTE es aquel que fue verificado mediante visión portal, y el grupo IGRT es aquel que fue verificado mediante tomografía de haz cónico integrada en el acelerador lineal (Cone-Beam).

2.1.1 Homogeneidad de la Edad frente al Tratamiento 3DRTE / IGRT

Dado que la variable Edad es una variable cuantitativa y la variable Tratamiento es cualitativa, se usará el test t de Student para comparar medias. En primer lugar, se calculará el valor de dicha media para cada uno de los tratamientos:

	Tratamiento	
	3DRTE	IGRT
Edad	63,00	67,77



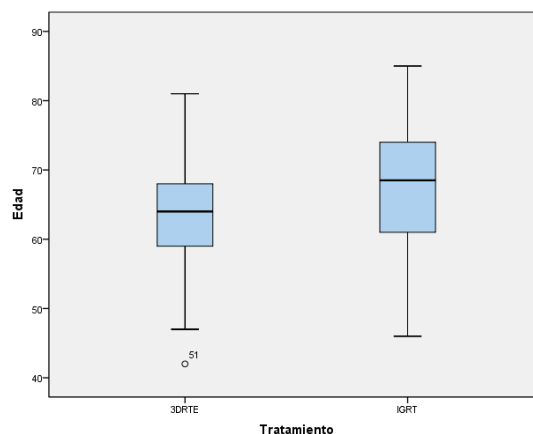
A continuación se comprobarán las hipótesis de normalidad y homocedasticidad.

Pruebas de Normalidad y Homocedasticidad

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	Grados de libertad	p-valor	Estadístico	Grados de libertad	p-valor
3DRTE	0,134	39	0,077	0,959	39	0,170
IGRT	0,134	48	0,031	0,952	48	0,049

a. Corrección de la significación de Lilliefors

Prueba de Levene basada en la mediana			
Estadístico	Grados de libertad 1	Grados de libertad 2	p-valor
0,070	1	85	0,793



Debido a que con p-valores menores a 0,05 rechazamos la hipótesis de normalidad de la variable Edad, se procede a transformar dicha variable mediante las transformaciones de Box-Cox.

Transformaciones de Box-Cox

El valor de m se establece en 0 ya que todos los valores de la variable Edad son positivos. Se toma 2 como valor del

parámetro λ . Así, la fórmula que define la Edad transformada será:

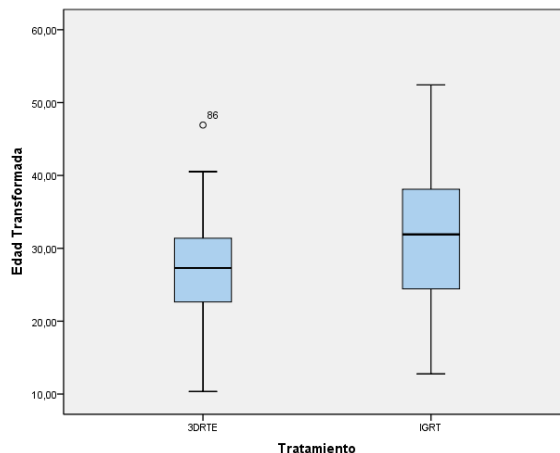
$$Edad'_i = \frac{Edad_i^2 - 1}{2 \cdot g^{2-1}} \quad \text{tal que } g = \sqrt[n]{Edad_1 \cdot \dots \cdot Edad_n}$$

Comprobemos pues la normalidad y homocedasticidad de la variable transformada:

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	Grados de libertad	p-valor	Estadístico	Grados de libertad	p-valor
3DRTE	0,118	39	0,18	0,97	39	0,36
IGRT	0,151	48	0,008	0,959	48	0,089

a. Corrección de la significación de Lilliefors

Prueba de Levene basada en la mediana			
Estadístico	Grados de libertad 1	Grados de libertad 2	p-valor
0,89	1	85	0,35



Y con esta transformación ya podemos aplicar el test t de Student para variables normales y homocedásticas.

▪ **Prueba t de Student para comparar medias**

Prueba t para la igualdad de medias						
t	Grados de libertad	p-valor	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% IC para la diferencia	
					Inferior	Superior
-2,95	85	0,004	-4,79	1,62	-8,02	-1,56

Un p-valor de 0,004 nos indica que tenemos evidencia estadística suficiente para rechazar la hipótesis nula, es decir, no hay homogeneidad en la Edad para los distintos tratamientos aplicados.

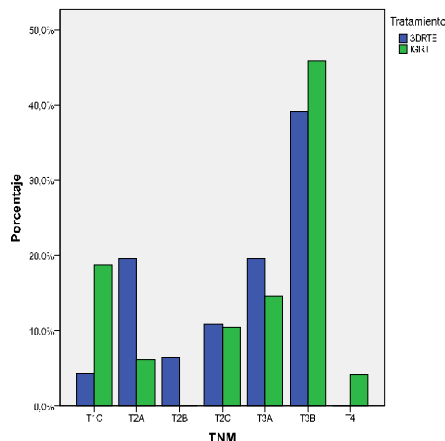
2.1.2 Homogeneidad del estadio TNM frente al Tratamiento 3DRTE / IGRT

Dado que tanto la variable TNM como la variable Tratamiento son variables cualitativas, se usará la prueba χ^2 de asociación de variables.

▪ Test χ^2 de asociación de variables cualitativas

En primer lugar, se calculará una tabla de contingencia para comprobar que no existen frecuencias muy pequeñas en ninguna celda:

	Tratamiento	
	3DRTE	IGRT
T1C	2	9
T2A	9	3
T2B	3	0
T2C	5	5
T3A	9	7
T3B	18	22
T4	0	2
Total	46	48

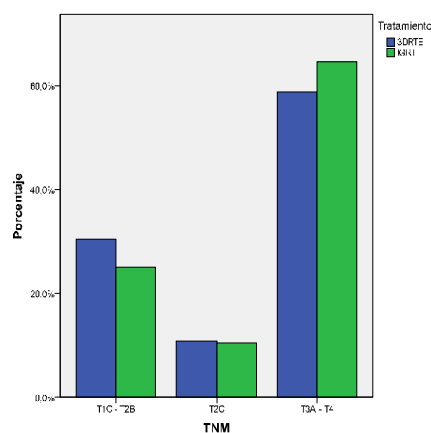


En la tabla superior se comprueba que más del 20% de las celdas contienen valores inferiores a 5, por lo que se procederá a recodificar la variable TNM de acuerdo con las siguientes categorías:

- T1C – T2B
- T2C
- T3A – T4

Y continuamos el análisis calculando la misma tabla de contingencia:

	Tratamiento	
	3DRTE	IGRT
T1C - T2B	14	12
T2C	5	5
T3A - T4	27	31
Total	46	48



Ahora ya estamos en condiciones de aplicar el test χ^2 de asociación de variables:

	Test de χ^2		
	Estadístico	Grados de libertad	p-valor
χ^2 de Pearson	0,387 ^a	2	0,824
Razón de verosimilitudes	0,388	2	0,824
Asociación lineal por lineal	0,383	1	0,536
N de casos válidos	94		

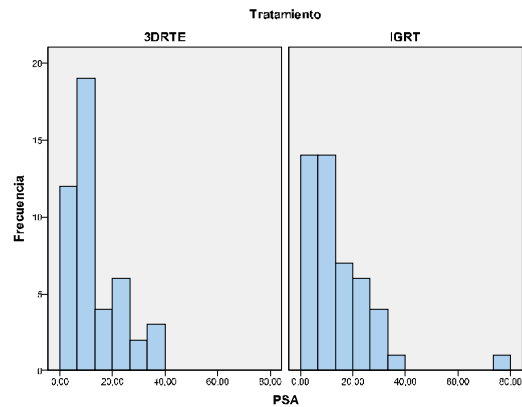
a. Una casilla (16,7%) tiene una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 4,89.

Aun a pesar de la advertencia indicada en la tabla, y dado el p-valor de las otras dos pruebas de χ^2 de asociación de variables, no tenemos evidencia estadística suficiente para rechazar la hipótesis nula, por lo que aceptamos la homogeneidad de TNM frente a los dos tratamientos aplicados a los pacientes.

2.1.3 Homogeneidad de PSA frente al Tratamiento 3DRTE / IGRT

Dado que la variable PSA es una variable cuantitativa y la variable Tratamiento es cualitativa, se usará el test t de Student para comparar medias. En primer lugar, se calculará el valor de dicha media para cada uno de los tratamientos:

	Tratamiento	
	3DRTE	IGRT
PSA	13,33	14,86



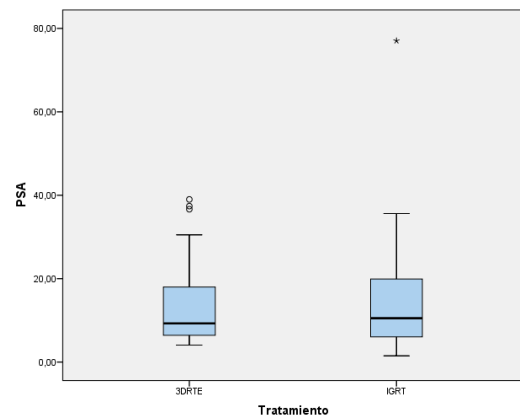
A continuación se comprobarán las hipótesis de normalidad y homocedasticidad.

Pruebas de Normalidad y Homocedasticidad

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	Grados de libertad	p-valor	Estadístico	Grados de libertad	p-valor
3DRTE	0,209	46	0,000	0,817	46	0,000
IGRT	0,163	47	0,003	0,749	47	0,000

a. Corrección de la significación de Lilliefors

Prueba de Levene basada en la mediana			
Estadístico	Grados de libertad 1	Grados de libertad 2	p-valor
0,709	1	91	0,402



Debido a que con p-valores menores a 0,05 rechazamos la hipótesis de normalidad de la variable PSA, se procede a transformar dicha variable mediante las transformaciones de Box-Cox.

Transformaciones de Box-Cox

El valor de m se establece en 0 ya que todos los valores de la variable PSA son positivos. Se toma -0,1 como valor del parámetro λ . Así, la fórmula que define la variable PSA transformada será:

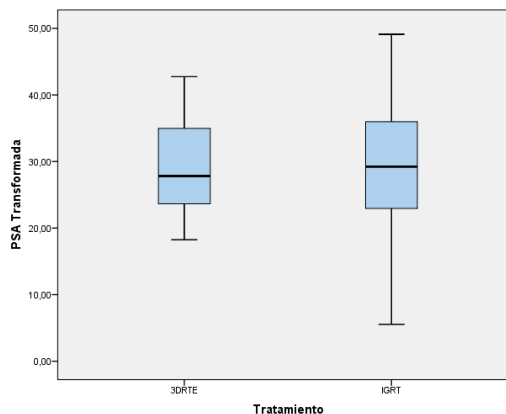
$$PSA'_i = \frac{PSA_i^{-0,1} - 1}{-0,1 \cdot g^{-0,1-1}} \quad \text{tal que } g = \sqrt[n]{PSA_1 \cdot \dots \cdot PSA_n}$$

Comprobemos pues la normalidad y homocedasticidad de la variable transformada:

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	Grados de libertad	p-valor	Estadístico	Grados de libertad	p-valor
3DRTE	0,126	46	0,066	0,950	46	0,049
IGRT	0,071	47	0,200*	0,976	47	0,456

a. Corrección de la significación de Lilliefors
 * Este es un límite inferior de la significatividad verdadera

Prueba de Levene basada en la mediana			
Estadístico	Grados de libertad 1	Grados de libertad 2	p-valor
1,374	1	91	0,244

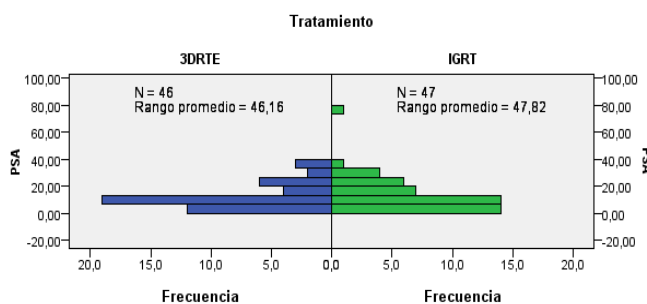


Y con esta transformación continuamos sin poder aplicar el test t de Student para variables normales y homocedásticas, aunque este último supuesto si se cumple en nuestro caso.

▪ Prueba no paramétricas para variables independientes con 2 categorías

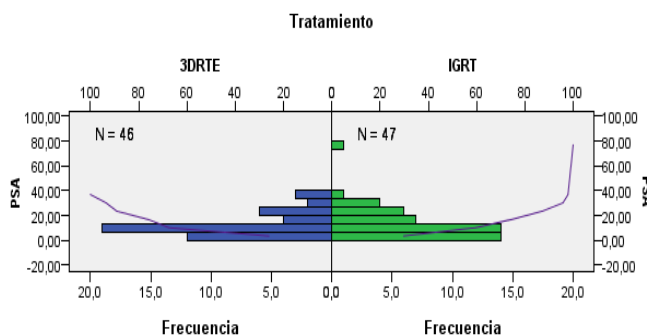
Prueba U de Mann-Whitney

N total	93
U de Mann-Whitney	1.119,500
W de Wilcoxon	2.247,500
Estadístico	1.119,500
Error típico	130,124
Estadístico estandarizado	0,296
p-valor	0,77



Prueba de Kolmogorov-Smirnov

N total	93	
Máximas diferencias extremas	Absoluta	0,122
	Positivo	0,103
	Negativo	-0,122
Estadístico	0,589	
p-valor	0,88	

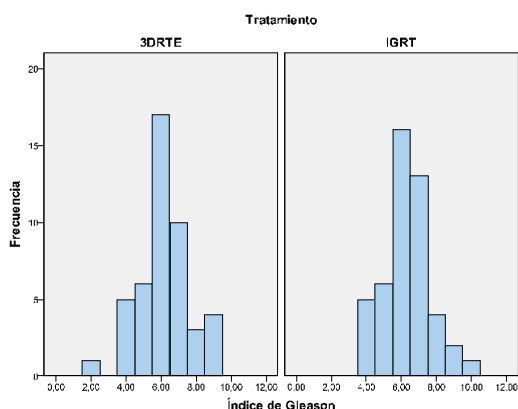


El p-valor asociado a ambas pruebas no paramétricas es suficientemente superior a 0,05 como para no rechazar la hipótesis nula y afirmar que existe homogeneidad en el PSA del paciente frente a los dos tratamientos analizados en este estudio.

2.1.4 Homogeneidad del Índice de Gleason frente al Tratamiento 3DRTE / IGRT

Dado que la variable Índice de Gleason es una variable cuantitativa y la variable Tratamiento es cualitativa, se usará el test t de Student para comparar medias. En primer lugar, se calculará el valor de dicha media para cada uno de los tratamientos:

Índice Gleason	Tratamiento	
	3DRTE	IGRT
	6,17	6,32



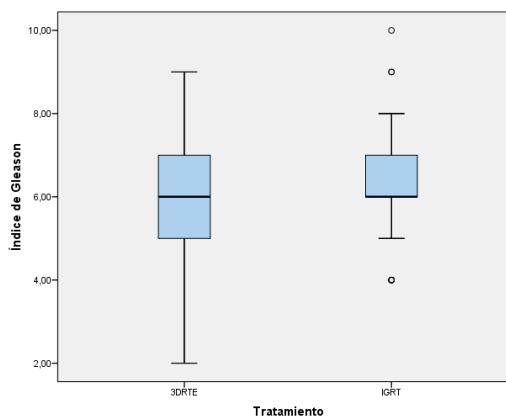
A continuación se comprobarán las hipótesis de normalidad y homocedasticidad.

Pruebas de Normalidad y Homocedasticidad

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	Grados de libertad	p-valor	Estadístico	Grados de libertad	p-valor
3DRTE	0,192	46	0,000	0,935	46	0,013
IGRT	0,173	47	0,001	0,933	47	0,010

a. Corrección de la significación de Lilliefors

Prueba de Levene basada en la mediana			
Estadístico	Grados de libertad 1	Grados de libertad 2	p-valor
0,044	1	91	0,835



A partir de los p-valores obtenidos tanto en la prueba de Kolmogorov-Smirnov como en la prueba de Shapiro-Wilk, rechazamos la hipótesis de normalidad de la variable Índice de Gleason, por lo que se procede a transformar dicha variable mediante las transformaciones de Box-Cox.

Transformaciones de Box-Cox

El valor de m se establece en 0 ya que todos los valores de la variable Índice de Gleason son positivos. Se toma 0,8 como valor del parámetro λ . Así, la fórmula que define la variable Índice de Gleason transformada será:

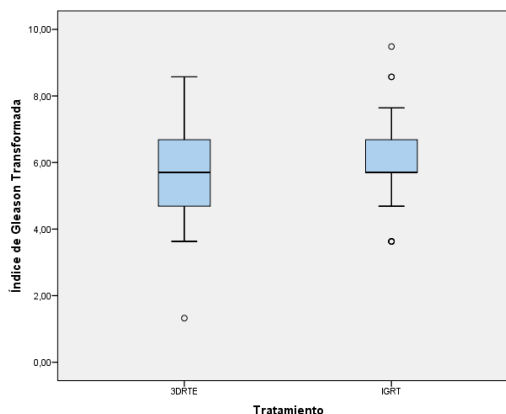
$$\text{Índice de Gleason}_i' = \frac{\text{Índice de Gleason}_i^{0,8} - 1}{0,8 \cdot g^{0,8-1}} \quad \text{tal que } g = \sqrt[n]{\text{Índice de Gleason}_1 \cdot \dots \cdot \text{Índice de Gleason}_n}$$

Comprobemos pues la normalidad y homocedasticidad de la variable transformada:

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	Grados de libertad	p-valor	Estadístico	Grados de libertad	p-valor
3DRTE	0,203	46	0,000	0,931	46	0,009
IGRT	0,180	47	0	0,935	47	0,012

a. Corrección de la significación de Lilliefors

Prueba de Levene basada en la mediana			
Estadístico	Grados de libertad 1	Grados de libertad 2	p-valor
0,066	1	91	0,798

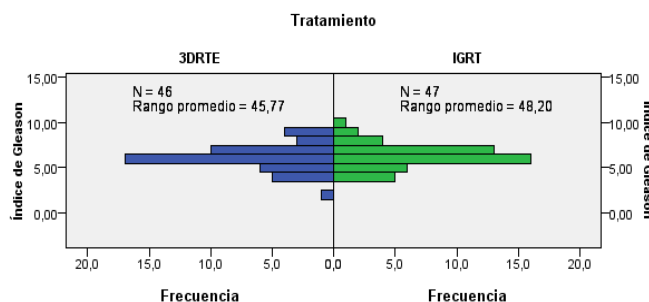


Y con esta transformación continuamos sin poder aplicar el test t de Student para variables normales y homocedásticas, aunque este último supuesto si se cumple en nuestro caso.

▪ Prueba no paramétricas para variables independientes con 2 categorías

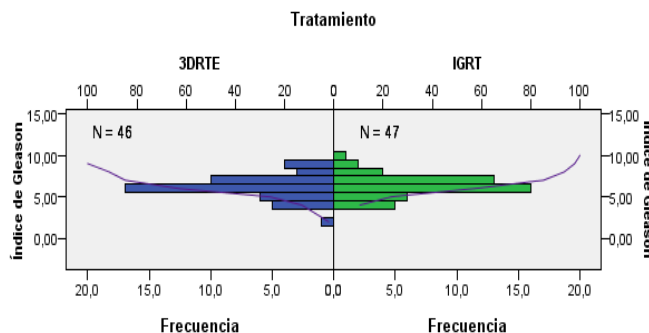
Prueba U de Mann-Whitney

N total	93
U de Mann-Whitney	1.137,500
W de Wilcoxon	2.265,500
Estadístico	1.137,500
Error típico	125,918
Estadístico estandarizado	0,449
p-valor	0,654



Prueba de Kolmogorov-Smirnov

N total	93	
Máximas diferencias extremas	Absoluta	0,056
	Positivo	0,023
	Negativo	-0,056
Estadístico	0,270	
p-valor	1,000	



El p-valor asociado a ambas pruebas no paramétricas es suficientemente superior a 0,05 como para no rechazar la hipótesis nula y afirmar que existe homogeneidad en el Índice de Gleason frente al tratamiento aplicado a cada paciente.

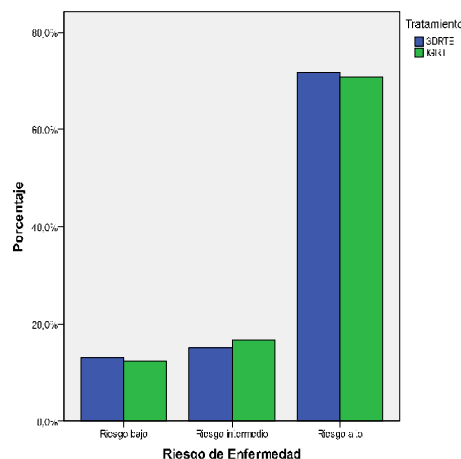
2.1.5 Homogeneidad de los Grupos de Riesgo de Enfermedad frente al Tratamiento 3DRTE / IGRT

Dado que tanto la variable Grupo de Riesgo de Enfermedad como la variable Tratamiento son variables cualitativas, se usará la prueba χ^2 de asociación de variables. Los criterios de inclusión dentro de los distintos grupos de riesgo son los especificados en el apartado de material y métodos de acuerdo al protocolo asistencial de manejo clínico de cáncer de próstata en el Consorcio Hospitalario Provincial de Castellón.

▪ Test χ^2 de asociación de variables cualitativas

En primer lugar, se calculará una tabla de contingencia para comprobar que no existen frecuencias muy pequeñas en ninguna celda:

	Tratamiento	
	3DRTE	IGRT
Bajo	6	6
Intermedio	7	8
Alto	33	34
Total	46	48



En la tabla superior se comprueba que menos del 20% de las celdas contienen valores inferiores a 5, por lo que se procederá a aplicar el test χ^2 de asociación de variables:

	Test de χ^2		
	Estadístico	Grados de libertad	p-valor
χ^2 de Pearson	0,039 ^a	2	0,981
Razón de verosimilitudes	0,039	2	0,981
Asociación lineal por lineal	0,001	1	0,980
N de casos válidos	94		

a. Ninguna casilla tiene una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 5,87.

Como se comprueba en la tabla superior, los tres p-valores calculados alcanzan valores muy próximos a 1, por lo que se puede afirmar que existe homogeneidad en el Riesgo de Enfermedad del paciente frente al Tratamiento aplicado.

3.VARIABLES RECOGIDAS EN LA MUESTRA

Como se ha podido ver, en ambas muestras se han recogido los datos sobre edad, tipo de tratamiento (radioterapia externa conformada 3-D con verificación mediante sistema de IGRT tipo visión portal o verificación con tomografía por haz cónico), estadío T, PSA inicial, grado de Gleason, número de fracciones y la asociación o no de hormonoterapia, así como el tiempo (6 meses o 2 años). Los datos de toxicidad se han recogido según la guía Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4 del U.S. Department of Health and Human Services, National Cancer Institute, publicada el 28 de mayo de 2009, pudiéndose consultar esta en el anexo I de la presente tesis.

Así, la base de datos cuenta, para cada paciente, con la evaluación de la toxicidad del tratamiento recibido durante un periodo variable de seguimiento (entre 6 y 54 meses). Esta evaluación de la toxicidad se mide mediante el uso de 13 ítems -diarrea, proctitis, fístula anal, sangrado rectal, dolor rectal/tenesmo, fisura anal, disuria (micción dolorosa), retención, hematuria, impotencia, frecuencia/urgencia, incontinencia y estenosis uretral (retención urinaria) - cada uno de ellos valorado en una escala de 0 a 5. La impotencia no se ha tenido en cuenta en el análisis estadístico dado que la muestra era muy heterogénea en relación a edad, estado sexual previo, patología concomitante y asociación o no de tratamiento hormonal. Otras toxicidades que tampoco se han tenido en cuenta en el análisis al no presentarse son la fístula anal y la estenosis uretral.

Teniendo en cuenta estos datos, se calculan las siguientes variables para cada uno de los ítems:

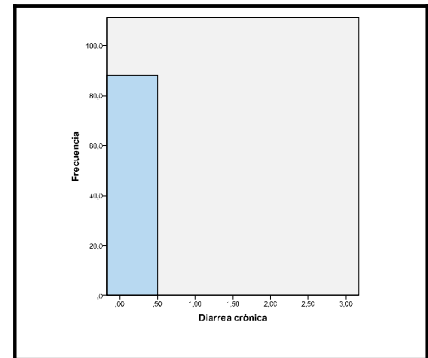
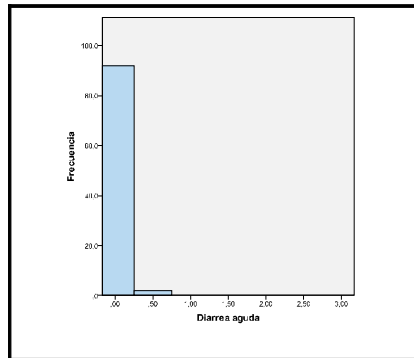
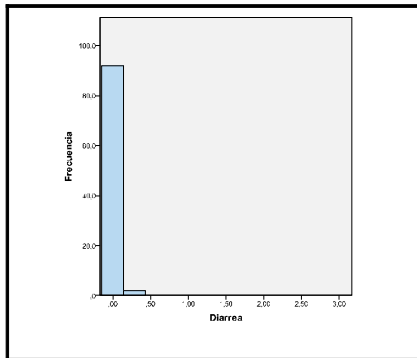
ÍTEM total_i: media de todas las evaluaciones tomadas del ítem ÍTEM_i durante el periodo de seguimiento, calculado para cada paciente.

ÍTEM aguda_i: media de las evaluaciones tomadas del ítem ÍTEM_i durante los 6 meses posteriores a la finalización del tratamiento, calculado para cada paciente.

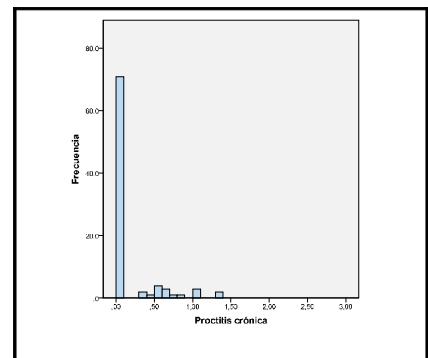
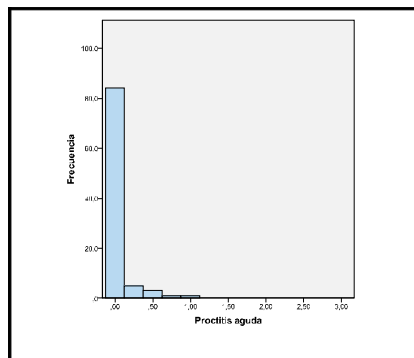
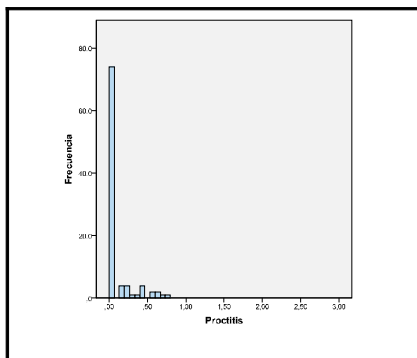
ÍTEM tardía_i (o crónica): media de las evaluaciones tomadas del ítem ÍTEM_i a partir de los 6 meses posteriores a la finalización del tratamiento, calculado para cada paciente.

Los descriptivos y las gráficas que se obtienen de estas nuevas variables son los siguientes:

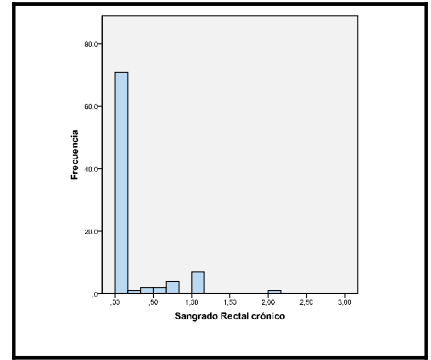
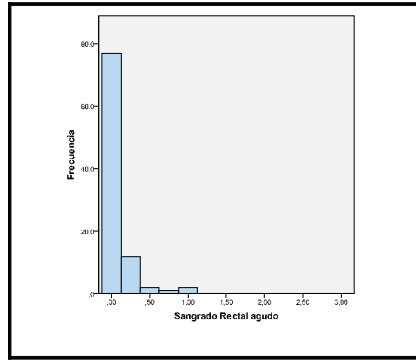
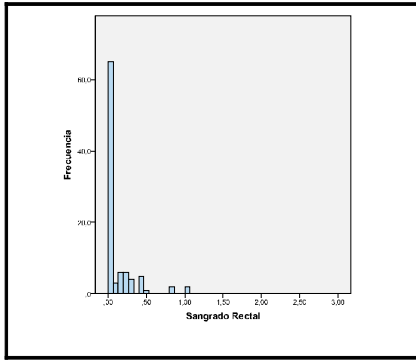
	Mínimo	Percentil 25	Mediana	Percentil 75	Máximo	Media	Desv. típica
Diarrea	0,000	0,000	0,000	0,000	0,286	0,006	0,041
Diarrea aguda	0,000	0,000	0,000	0,000	0,500	0,011	0,073
Diarrea tardía	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000



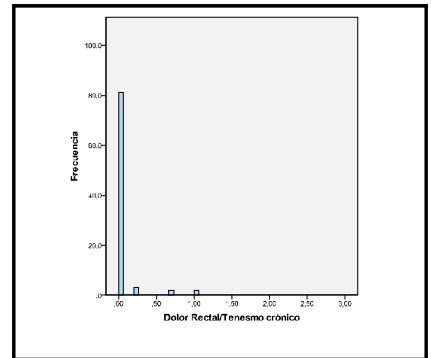
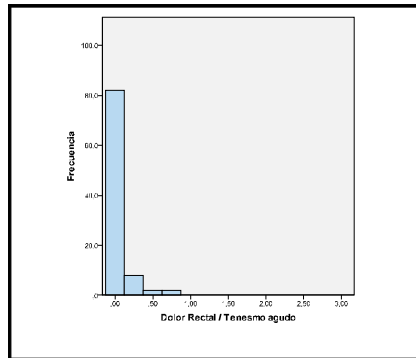
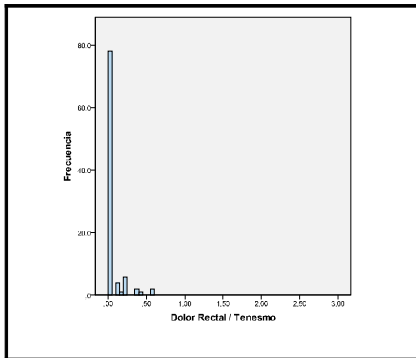
	Mínimo	Percentil 25	Mediana	Percentil 75	Máximo	Media	Desv. típica
Proctitis	0,000	0,000	0,000	0,000	0,750	0,086	0,184
Proctitis aguda	0,000	0,000	0,000	0,000	1,000	0,051	0,162
Proctitis tardía	0,000	0,000	0,000	0,000	1,333	0,146	0,323



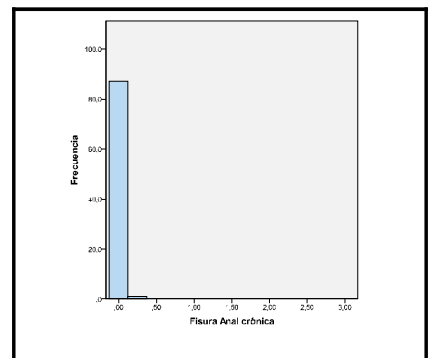
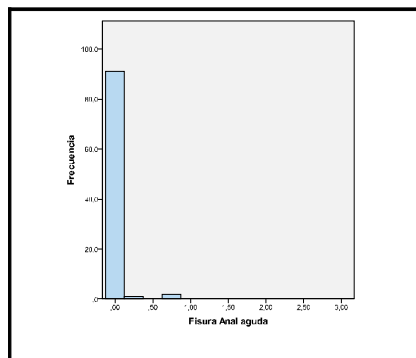
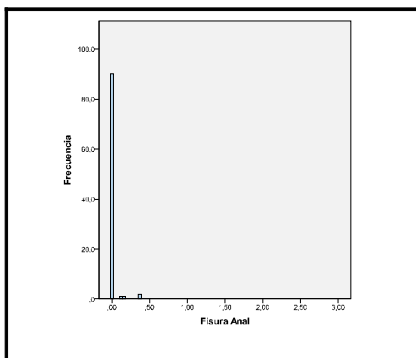
	Mínimo	Percentil 25	Mediana	Percentil 75	Máximo	Media	Desv. típica
Sangrado Rectal	0,000	0,000	0,000	0,14	1,000	0,11	0,21
Sangrado Rectal agudo	0,000	0,000	0,000	0,000	1,000	0,07	0,19
Sangrado Rectal tardío	0,000	0,000	0,000	0,000	2,000	0,158	0,36



	Mínimo	Percentil 25	Mediana	Percentil 75	Máximo	Media	Desv. típica
Dolor Rectal / Tenesmo	0,000	0,000	0,000	0,000	0,571	0,045	0,118
Dolor Rectal / Tenesmo agudo	0,000	0,000	0,000	0,000	0,750	0,051	0,145
Dolor Rectal / Tenesmo tardío	0,000	0,000	0,000	0,000	1,000	0,042	0,175



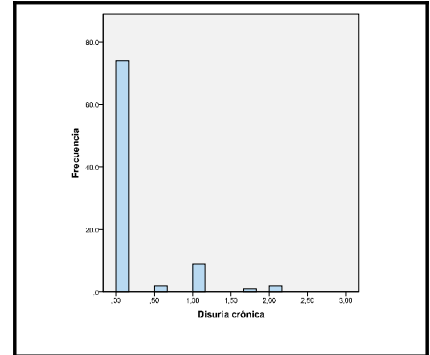
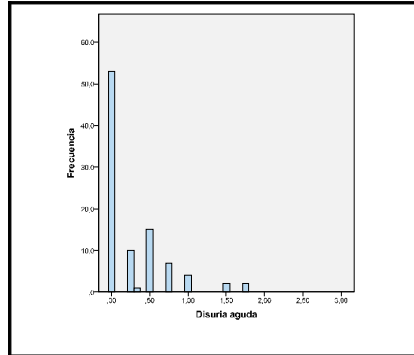
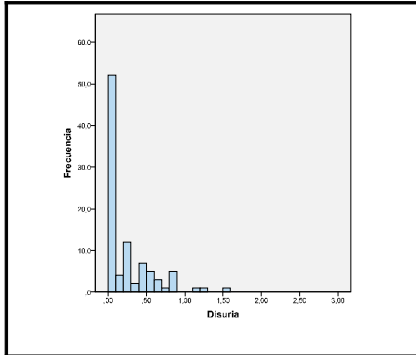
	Mínimo	Percentil 25	Mediana	Percentil 75	Máximo	Media	Desv. típica
Fisura Anal	0,000	0,000	0,000	0,000	0,375	0,011	0,058
Fisura Anal aguda	0,000	0,000	0,000	0,000	0,750	0,019	0,111
Fisura Anal tardía	0,000	0,000	0,000	0,000	0,250	0,003	0,026



Disuria
Disuria aguda
Disuria tardía

Mínimo	Percentil 25	Mediana	Percentil 75	Máximo
0,000	0,000	0,000	0,333	1,333
0,000	0,000	0,000	0,500	1,750
0,000	0,000	0,000	0,000	1,667

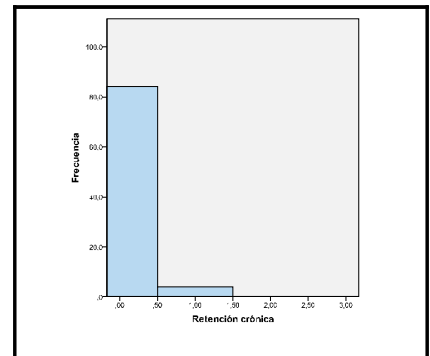
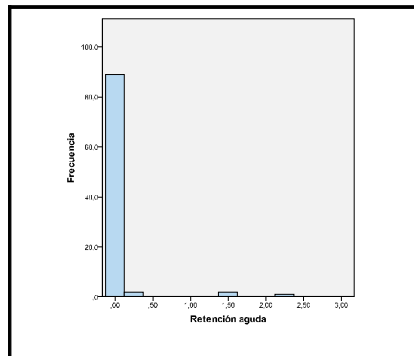
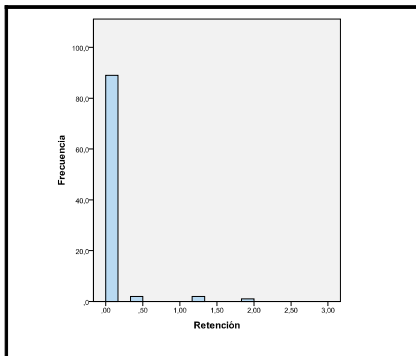
Media	Desv. típica
0,220	0,322
0,277	0,412
0,168	0,388



Retención
Retención aguda
Retención tardía

Mínimo	Percentil 25	Mediana	Percentil 75	Máximo
0,000	0,000	0,000	0,000	1,833
0,000	0,000	0,000	0,000	2,250
0,000	0,000	0,000	0,000	1,000

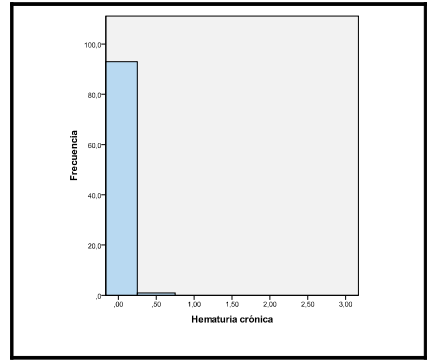
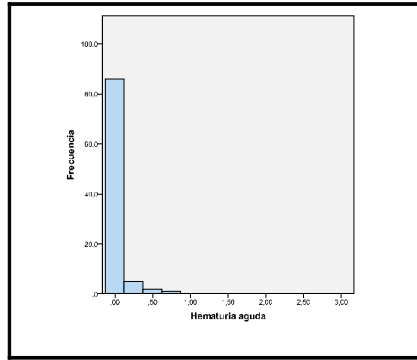
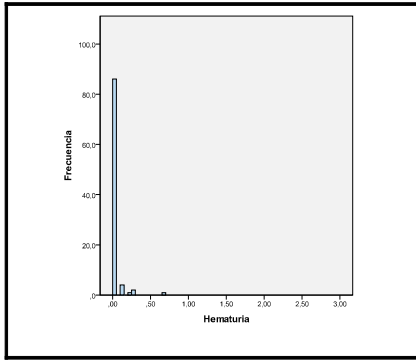
Media	Desv. típica
0,056	0,261
0,061	0,317
0,053	0,226



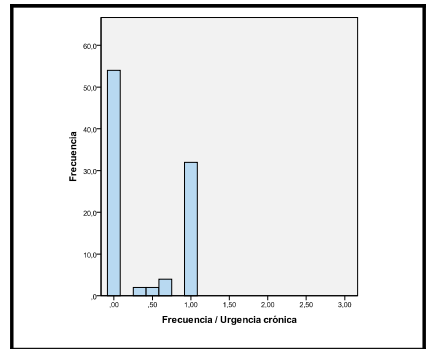
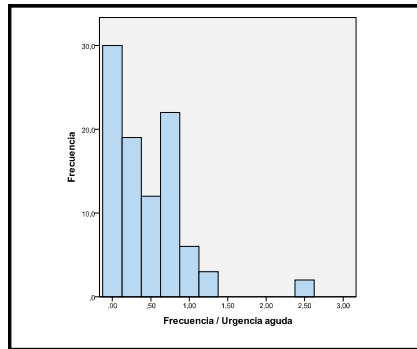
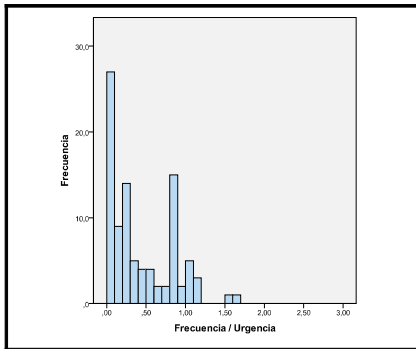
Hematuria
Hematuria aguda
Hematuria tardía

Mínimo	Percentil 25	Mediana	Percentil 75	Máximo
0,000	0,000	0,000	0,000	0,667
0,000	0,000	0,000	0,000	0,750
0,000	0,000	0,000	0,000	0,500

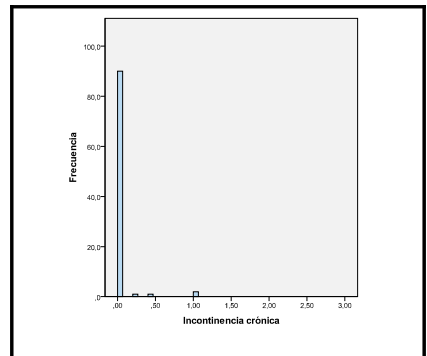
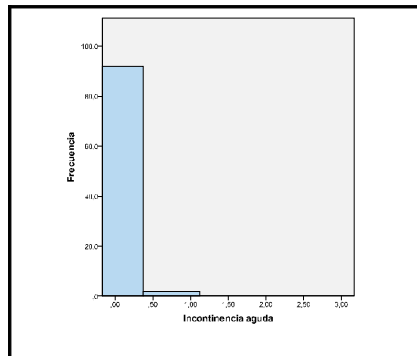
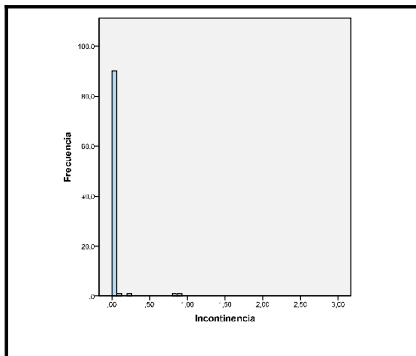
Media	Desv. típica
0,021	0,085
0,032	0,117
0,005	0,052



	Mínimo	Percentil 25	Mediana	Percentil 75	Máximo	Media	Desv. típica
Frecuencia / Urgencia	0,000	0,000	0,286	0,839	1,667	0,418	0,412
Frecuencia / Urgencia aguda	0,000	0,000	0,250	0,750	2,500	0,447	0,475
Frecuencia / Urgencia tardía	0,000	0,000	0,000	1,000	1,000	0,387	0,469



	Mínimo	Percentil 25	Mediana	Percentil 75	Máximo	Media	Desv. típica
Incontinencia	0,000	0,000	0,000	0,000	0,875	0,022	0,128
Incontinencia aguda	0,000	0,000	0,000	0,000	0,750	0,016	0,109
Incontinencia tardía	0,000	0,000	0,000	0,000	1,000	0,03	0,15



A partir de los 13 ítems descritos en las tablas y gráficas superiores se calculan tres variables nuevas que facilitarán los análisis que se realizarán durante el estudio. El motivo del empleo de estas tres variables así como la implicación en la evaluación de la toxicidad merecerá un apartado dentro de la discusión.

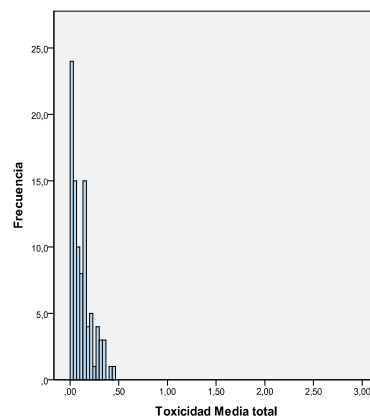
Toxicidad Media_{total}

La Toxicidad Mediatotal se calcula a partir de la siguiente fórmula, desestimando el uso de las variables Impotencia_{total} y Estenosis Uretral_{total} debido a que ninguno de los pacientes analizados ha presentado dichas toxicidades. Del mismo modo, las variables Proctitis_{total}, Sangrado rectal_{total}, Disuria_{total}, Hematuria_{total} y Frecuencia/Urgencia_{total} tienen doble peso en la fórmula ya que se considera que dichas toxicidades tienen una importancia mayor.

$$\begin{aligned}
 Toxicidad\ Media_{total} = & \frac{Diarrea_{total} + 2 \cdot Proctitis_{total} + 2 \cdot Sangrado\ rectal_{total}}{N^{\circ}\ toxicidades\ válidas} + \\
 & + \frac{Dolor\ rectal_{total} + 2 \cdot Disuria_{total} + Retención_{total} + 2 \cdot Hematuria_{total}}{N^{\circ}\ toxicidades\ válidas} + \\
 & + \frac{Fisura\ anal_{total} + 2 \cdot Frecuencia\ /Urgencia_{total} + Incontinencia_{total}}{N^{\circ}\ toxicidades\ válidas}
 \end{aligned}$$

Mínimo	Percentil 25	Mediana	Percentil 75	Máximo
0,000	0,029	0,097	0,160	0,450

Media	Desv. típica
0,117	0,11



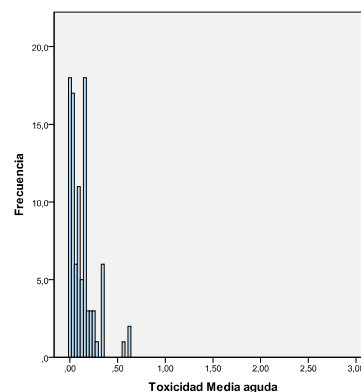
Toxicidad Media_{aguda}

La Toxicidad Media total se calcula a partir de la siguiente fórmula, desestimando el uso de las variables Impotencia_{aguda} y Estenosis Uretral_{aguda} debido a que ninguno de los pacientes analizados ha presentado dichas toxicidades. Del mismo modo, las variables Proctitis_{aguda}, Sangrado rectal_{agudo}, Disuria_{aguda}, Hematuria_{aguda} y Frecuencia/Urgencia_{aguda} tienen doble peso en la fórmula ya que se considera que dichas toxicidades tienen una importancia mayor.

$$\begin{aligned}
 \text{Toxicidad Media}_{aguda} = & \frac{\text{Diarrea}_{aguda} + 2 \cdot \text{Proctitis}_{aguda}}{N^{\circ} \text{ toxicidades válidas}} + \\
 & + \frac{2 \cdot \text{Sangrado rectal}_{agudo} + \text{Dolor rectal}_{agudo} + 2 \cdot \text{Disuria}_{aguda}}{N^{\circ} \text{ toxicidades válidas}} + \\
 & + \frac{\text{Retención}_{aguda} + 2 \cdot \text{Hematuria}_{aguda} + \text{Fisura anal}_{aguda}}{N^{\circ} \text{ toxicidades válidas}} + \\
 & + \frac{2 \cdot \text{Frecuencia / Urgencia}_{aguda} + \text{Incontinencia}_{aguda}}{N^{\circ} \text{ toxicidades válidas}}
 \end{aligned}$$

Mínimo	Percentil 25	Mediana	Percentil 75	Máximo
0,000	0,031	0,094	0,156	0,625

Media	Desv. típica
0,120	0,128



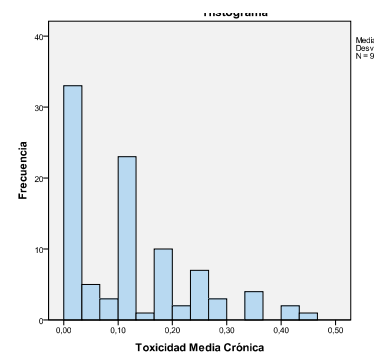
Toxicidad Media_{tardía}

La Toxicidad Mediatotal se calcula a partir de la siguiente fórmula, desestimando el uso de las variables Impotencia_{crónica} y Estenosis Uretral_{crónica} debido a que ninguno de los pacientes analizados ha presentado dichas toxicidades. Del mismo modo, las variables Proctitis_{crónica}, Sangrado rectal_{crónico}, Disuria_{crónica}, Hematuria_{crónica} y Frecuencia/Urgencia_{crónica} tienen doble peso en la fórmula ya que se considera que dichas toxicidades tienen una importancia mayor.

$$\begin{aligned}
 \text{Toxicidad Media}_{\text{crónica}} = & \frac{\text{Diarrea}_{\text{tardía}} + 2 \cdot \text{Proctitis}_{\text{crónica}}}{\text{N}^{\circ} \text{ toxicidades válidas}} + \\
 & + \frac{2 \cdot \text{Sangrado rectal}_{\text{tardío}} + \text{Dolor rectal}_{\text{tardío}} + 2 \cdot \text{Disuria}_{\text{tardía}}}{\text{N}^{\circ} \text{ toxicidades válidas}} + \\
 & + \frac{\text{Retención}_{\text{tardía}} + 2 \cdot \text{Hematuria}_{\text{tardía}} + \text{Fisura anal}_{\text{tardía}}}{\text{N}^{\circ} \text{ toxicidades válidas}} + \\
 & + \frac{2 \cdot \text{Frecuencia / Urgencia}_{\text{crónica}} + \text{Incontinencia}_{\text{crónica}}}{\text{N}^{\circ} \text{ toxicidades válidas}}
 \end{aligned}$$

Mínimo	Percentil 25	Mediana	Percentil 75	Máximo
0,000	0,000	0,125	0,188	0,460

Media	Desv. típica
0,118	0,115



4.PLANIFICACIÓN DE LA RADIOTERAPIA

En todos los pacientes del presente estudio se realizó la TAC de planificación con el recto vacío de heces y gases. A todos los pacientes se les realizó esta prueba en el mismo equipo, un Toshiba Xvision/EX[®]. La técnica de TC para todos los tratamientos de próstata es:

120 KV --> tube voltaje FOV: LL 150 mA --> tube current 210 mAs

Pitch = (Movimiento camilla (mm) * ciclo 360°) / Grosor de corte (mm) --> 10 mm/rot. Siendo los cortes reconstruidos cada 3 mm.

Previa la realización de la TAC se le administró al paciente laxantes y se le recomienda una dieta pobre en residuos en la semana previa a la realización de la prueba ¹⁴⁹. En el Anexo 2 se adjunta la dieta pobre en residuos que se le administra al paciente. El tratamiento dietético se basa en evitar aquellos alimentos que incrementen la producción de gas intestinal o aquellos que se ha demostrado en el paciente que están relacionados con la producción de gas o meteorismos. Se insta al paciente a que vacíe su vejiga antes de realizar el procedimiento. El paciente continuó con esta dieta junto con los laxantes durante el tratamiento y se le recomendó defecar y expulsar gases previamente a la administración de cada fracción, ya que el contenido rectal puede desplazar la próstata respecto a la posición planificada con el recto vacío, con lo que aumentarán las posibilidades de toxicidad rectal Grado 2 o mayor¹⁵⁰. En nuestra institución realizamos un uretrograma previo al TAC, determinando el centro del TAC a 3 cm por encima de la marca de referencia del uretrograma, con el fin de que no coincida con la base del pene. Una vez conocido el límite del uretrograma, introducimos el contraste radiopaco dentro de vejiga (50cc en una dilución de 8cc de contraste con 42cc de suero fisiológico). En los casos que no se realizó uretrograma, se empleó contraste endovenoso para una mejor visualización de la vejiga. Desde enero de 2008 en los pacientes T3b se sustituyó el uretrograma por la fusión de imagen con RMN. Para ello se utilizó un software PCRT3D[®] con algoritmo de fusión CT-RMN iterativo basado en transformaciones de las imágenes 3D utilizando métrica de vóxeles. El algoritmo permite utilizar las

siguientes transformaciones de las imágenes: rotaciones, traslaciones, cambios de escala y cizallas, de forma independiente en los 3 ejes. La opción empleada en nuestro centro es la denominada "Por Defecto", que sólo emplea rotaciones, traslaciones y cambios de escala.

Adquisición de imágenes

Para la planificación de un tratamiento de cáncer de próstata generalmente se usa la TAC, si bien algunos centros están introduciendo la planificación con RMN¹⁹ o bien la fusión TAC con RMN²⁰, ya que la RMN es la técnica más precisa a la hora de la definición de las partes blandas, de localizar con exactitud el ápex prostático^{151,152}, las bandeletas neurovasculares y otras estructuras como la arteria pudenda interna (mediante angiografía por RNM)^{153,154}, añadiendo además información sobre el GTV real dentro de la glándula por medio de la espectroscopia¹⁹. Por lo que la futura sustitución en la planificación prostática de la imagen TAC por la RNM es un debate abierto en estos momentos.

Cuando el ápex es definido por TAC en comparación con la RMN, su posición puede variar entre 3 y 6 mm según autores^{155,156,157}. Una clara alternativa cuando no se dispone de RMN de planificación es la realización de un uretrograma. Consiste en introducir de 10 a 20 cc de contraste radiopaco lentamente en la uretra usando un angio-catéter de 14, a continuación inmediatamente clampamos el angio-cateter para evitar fugas y visualizamos mediante escopia. El ápex prostático está localizado entre 10 y 15 mm por encima del pico del uretrograma. Anatómicamente el ápex de la próstata está entre 13 y 18 mm por encima del bulbo del pene¹⁵⁸.

Con la TAC se sobredimensiona el volumen blanco, siendo el GTV definido por TAC 2 veces más grande que el volumen patológico prostático¹⁵⁹. Además, la TAC sobreestima el volumen prostático un 50% respecto a la ecografía transrectal y también hay una tendencia a sobrestimar el volumen prostático cuando lo definimos con TAC sin contraste comparado a RNM, un 32%. Las mayores diferencias se encontraron a la hora de definir el límite posterior (hacia el recto) donde se sobredimensionaba una media de 7 mm y el límite inferior (5 mm de media)^{160,161}.

4.1.Sistemas de inmovilización empleados

De los estudios existentes sobre motilidad prostática anteriormente citados, se puede concluir que la movilidad prostática es menor en decúbito supino que en prono pero existen otros factores a tener en cuenta a la hora de diseñar o emplear un sistema de contención que nos permita asegurar la reproducción eficaz diaria del isocentro.

En primer lugar debemos de tener en cuenta la movilidad INTRAFRACCIÓN causada por los movimientos del paciente sobre la mesa de tratamiento o de la próstata por sí misma como anteriormente he señalado. En segundo lugar habrá que considerar los movimientos INTERFRACCIONES causados por el posicionamiento diario.

Estos aspectos han sido estudiados a fondo por algunos autores como Herman¹⁶² utilizando marcadores intraprostáticos fiduciaros (fiducial markers), Bentel¹⁶³ que empleó cunas alfa, Malone¹⁶⁴ posicionando en decúbito prono, Baumert¹⁶⁵ utilizando inmovilizador de pies en decúbito supino, y Nutting¹⁶⁶ con cunas de vacío e inmovilizador de pies en decúbito supino o Kneebone¹⁶⁷ en decúbito prono y supino con diversos sistemas de inmovilización. Estos dos últimos autores en ensayos aleatorizados.

Aunque existen algunos otros métodos como el balón intrarrectal relleno con 60 cc de aire (introducido diariamente en el recto previamente a la radioterapia, propugnado por Patel¹⁶⁸), que aunque parecen ofrecer resultados sugerentes su escasa experiencia no hace que se puedan tomar en consideración, y de hecho no se plateó su usos en nuestra institución a la hora de iniciar los tratamientos verificados mediante visión portal.

De la lectura detallada de estos autores se puede concluir que aún no existiendo unanimidad entre los mismos si existen algunas sugerencias que se pueden extraer como:

- La base de una buena inmovilización es su confortabilidad.
- En la posición en decúbito supino no hay diferencias entre el utilizar cunas alfa o termoplásticos o inmovilizador de pies.

- La posición en decúbito prono con termoplásticos reproduce mejor el isocentro.
- La movilidad prostática intrafracción es mayor en decúbito prono (Kitamura⁸).

En nuestro centro utilizamos de una manera estándar para la inmovilización el decúbito supino con inmovilizador de pies, valorándose el prono cuando los HDV en recto nos ofrecen resultados por encima de la tolerancia para un PTV de 1-1,5 cm en próstata y vesículas seminales. Ninguno de los pacientes incluido en este estudio fue tratado en decúbito prono.

Así, realizamos la TAC a todos los pacientes con un inmovilizador de pies y un rodillo de espuma de 15cm por debajo de las rodillas, en decúbito supino sobre una mesa rígida, con los brazos cruzados sobre el tórax, realizando cortes de 0,3cm desde crestas iliacas hasta el final del periné^{33,169}. De esta manera conocemos que el final de la próstata está aproximadamente de 1,5 a 2 cm por debajo del centro (de 5 a 7 cortes de TAC) y tatuamos el centro del TAC en una zona estable, y no en la base del pene.

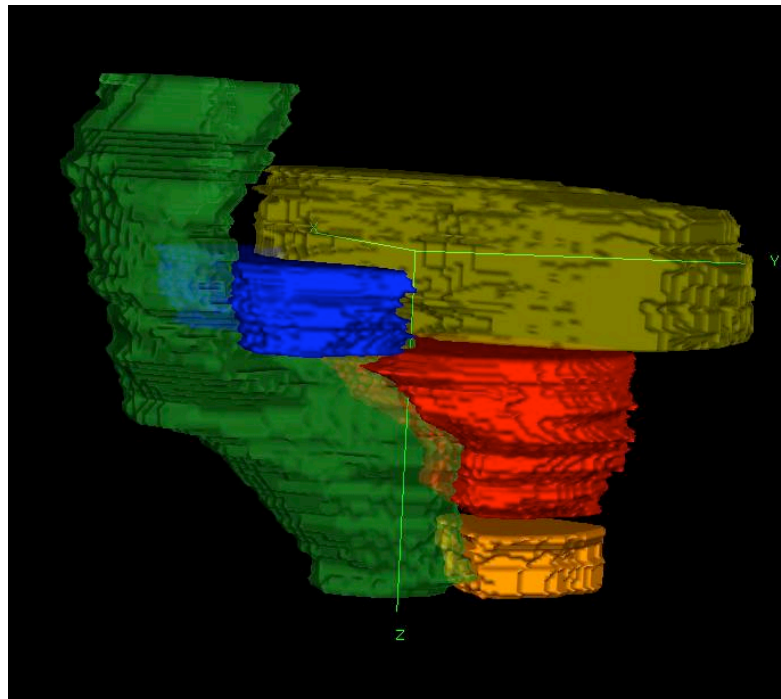
4.2.Delimitación de contornos de órganos críticos.

A la hora de planificar el tratamiento se contornó el CTV (que incluye, según los grupos de riesgo: la próstata, las vesículas seminales) y el tejido sano circundante: recto, vejiga, bulbo del pene y cabezas femorales.

CTV

Por regla general, la planificación del tratamiento se realiza sobre imágenes de TAC, pero la RMN presenta una mayor resolución en la definición de partes blandas, permitiendo mostrar con mayor detalle los márgenes prostáticos y la extensión del tumor, utilizándose en nuestro centro desde noviembre de 2008 . Las imágenes TAC permiten delinear fácilmente la zona proximal y media de la próstata y las vesículas seminales. La interfase vejiga-próstata y recto-próstata se delimitan con mayor dificultad en las imágenes de TAC; así, en el estudio de *Roach*⁵⁶, el límite posterior de la próstata estaba sobreestimado una media de 7 mm. (hacia el recto), cuando se delimita sobre TAC.

El ápex (límite inferior de la próstata) es difícil de distinguir de las estructuras normales adyacentes (como el diafragma urogenital) en las imágenes de TAC. En un estudio de *Cox et al*¹⁷⁰ contornearon el ápex de la próstata sobre imágenes de TAC, encontrando que la concordancia en el corte de TAC en el cual situaban el ápex los distintos observadores, era sólo del 30%. El ápex prostático delimitado mediante TAC, se encuentra entre 3 y 6 mm más inferior que cuando es delimitado con RMN. Este incremento en el límite inferior del ápex se traduce en un incremento en la dosis recibida por el recto, la uretra y el bulbo del pene⁵⁶. *Sandler et al*¹⁷¹ establecieron que la utilización de marcadores prostáticos implantados bajo control ecográfico, permitían una localización más precisa del ápex que mediante TAC o uretrografía retrógrada. También se puede localizar el ápex mediante uretrografía retrógrada o mediante RMN. La RMN permite localizar el ápex de una forma más precisa, comparado con el TAC y la uretrografía.¹⁷²



Delimitación de estructuras en Precise Plan[©]

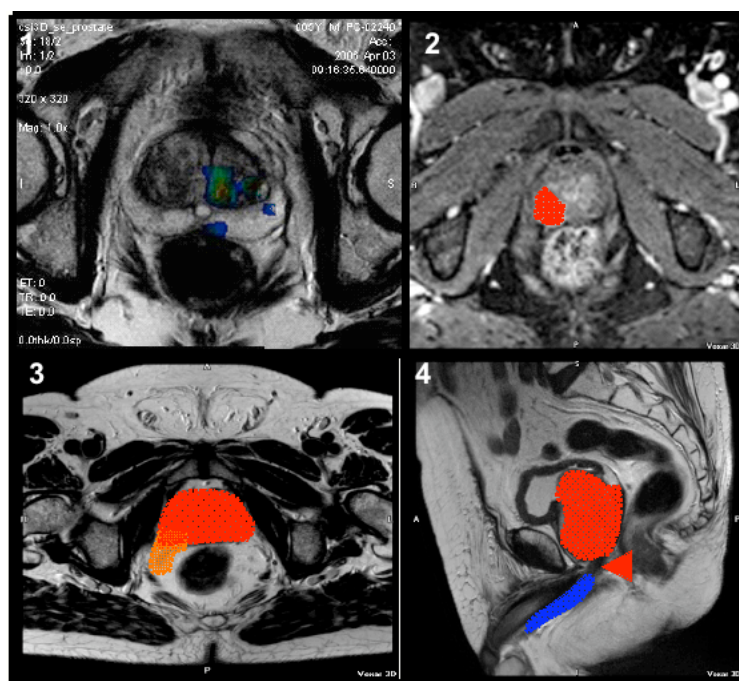


Figura 1. Imagen 1:Espectroscopia de H^{+1} por RM. Secuencia volumétrica con codificación en color de la distribución de los metabolitos; relación colina/citrato; las zonas azules representan un aumento patológico de esta relación que sugieren afectación por adenocarcinoma (aumento de la colina y disminución del citrato). Imagen 2: Delimitación del GTV intraprostático mediante estudio de perfusión prostática con Gadolinio intravenoso. Imagen 3: Infiltración tumoral del haz neurovascular T3a. Imagen 4: bulbo peneano.

Oozeer¹⁷³ estudió la variación en los contornos de 12 pacientes tratados por carcinoma de próstata, delineados por dos radioterapeutas. Las diferencias en el volumen de la próstata contorneada por cada radioterapeuta fue del 38 +/- 7 %. Estas diferencias se encontraban principalmente en el ápex y en la interfase entre la próstata y el recto. En un estudio de *Parker et al*¹⁷⁴, el GTV de cada paciente era contorneado por tres radioterapeutas, sobre imágenes axiales de TAC y sobre imágenes de fusión TAC-RMN. Encontraron que la variación interobservador en el contorno de la próstata era menor cuando se delimitaba sobre la RM que cuando se hacía sobre TAC. Las mayores discrepancias se encontraron en el límite apical posterior de la próstata. Por lo general las principales discrepancias interobservador se encuentran en el ápex y en el límite posterior de la próstata.^{175,176,177} Por estos motivos, y con

el fin de eliminar esta variabilidad interobservador, todos los pacientes han sido contorneados por un único radioterapeuta.

4.3. Definición de volúmenes blanco en esta serie de pacientes.

Los volúmenes contorneados en cada uno de los pacientes han sido:

4.3.1. GTV (Gross tumor volume): En el adenocarcinoma de próstata no suele ser visualizado a no ser que se utilice RMN o un escáner con Prostascint¹⁷⁸. Con RMN el GTV puede ser definido bien por espectroscopia¹⁷⁹ o bien determinando la probabilidad de malignidad de las áreas de poca intensidad de señal utilizando la ecuación de regresión de *Cruz et al.*, si bien estos modelos de determinación del GTV están en proceso de desarrollo¹⁸⁰ con la intención de realizar escalada de dosis dentro de la próstata. Por tanto, utilizando el TAC de simulación, el GTV no se suele contornear de forma separada, sino que la estructura contorneada es el CTV.

4.3.2. CTV (Clinical target volume): Corresponde al GTV + enfermedad microscópica, y vendrá determinado por los factores de riesgo del paciente y el grupo de riesgo en que lo incluyamos (bajo, intermedio o alto). Esto determinará el que incluyamos además de la próstata a las vesículas seminales bien en su porción proximal y/o distal, o a los ganglios linfáticos periprostáticos. Así:

-Bajo riesgo:

CTV1=próstata.

CTV2= próstata+/- porción proximal de las vesículas seminales.

-Riesgo Intermedio:

CTV1= próstata+/- porción proximal de las vesículas seminales.

CTV2= CTV1+porción distal de vesículas seminales.

-Alto riesgo:

CTV1=próstata+enfermedad extracapsular si la hay y porción proximal de las vesículas seminales.

CTV2=CTV1+porción distal de vesículas seminales +/- ganglios linfáticos periprostáticos^{181,182}.

Basándonos en el estudio 94-13 de la RTOG, en los casos de alto riesgo cabe considerar incluir dentro del CTV la cobertura de los linfáticos pélvicos fuera de las áreas periprostáticas y periseminales, si bien esto puede suponer un conflicto con la escalada de dosis, por lo que distintos autores continúan sin recomendarlo claramente para todos los casos a no ser que se realice con IMRT^{183 184 185}.

ITV (internal target volume): CTV + Margen Interno, producido por los movimientos del propio órgano, debidos a la modificación del volumen rectal y vesical.

PTV (Planning target volume): ITV+ Set-Up o margen debido a la incertidumbre que existe durante el posicionamiento, teniendo en cuenta que el margen interno y el set-up no podrán sumarse, sino que habrá que llegar a una solución intermedia.

Los movimientos interfractionales requieren un margen adicional de 1.1 cm para asegurar que el CTV está cubierto por el PTV el 95% del tiempo. Para reducir esta incertidumbre podemos emplear métodos de inmovilización o/y métodos de localización prostática. Los métodos de inmovilización de la próstata se realizarían mediante el balón rectal, dieta pobre en residuos, laxantes, manteniendo estable el volumen vesical y no realizando respiraciones profundas. Los métodos de localización prostática se emplean para conocer su posición cada día, utilizando marcas fiduciales intraprostáticas, ecografías o TACs diarios dentro de la sala de tratamiento, o con sistemas que integran la imagen TAC en el acelerador (dispositivos Cone-beam), técnicas que forman parte de la IGRT^{186,187,188,189}. Basándonos en la hipótesis que cuanto mejores sean nuestros métodos de localización e inmovilización, menor podrá ser el margen que demos al PTV y podremos

administrar dosis más altas con más seguridad, hemos reducido el margen posterior de 0,8cm a 0,6cm en los pacientes verificados mediante Cone Beam. El movimiento intrafraccional o durante la administración de la radioterapia, es mínimo, si bien se puede incrementar utilizando el posicionamiento en prono^{8,190,191}.

Zelefsky, define el PTV para los casos de cáncer de próstata localizados, como el CTV (próstata+vesículas seminales) + 1 cm de margen excepto a nivel de recto, donde el margen es 0,6 cm, utilizando el posicionamiento en prono con inmovilizador termoplástico¹⁹². Por tanto, en cada centro, en función de las técnicas que utilicen, se van a describir unas recomendaciones sobre márgenes para establecer el PTV.

AUTORES	Márgenes
Fox Chase Cancer Center Lattanzi,2000	con ecografía 5mm A-P y 8mm en las demás direcciones
Memorial Sloan Kettering Cancer Center Zelefsky, 1998	1 cm (0,6 post) (el recto se protege en su totalidad después de los 72 Gy)
University of Viena Gerstner, 1999 (Alemán)	1 cm (0,5 post) (balón rectal)
University of Michigan McLaughlin, 1999	Próstata + vvss + 0,8 cm
RTOG 94-06 Michalski, 2000	5-10 mm próstata con/sin vvss
Little 2003	Margen lateral 5,6mm Margen A-P sup-inf 10.4 mm
Dawson 1998	Margen lateral 5,6mm Margen A-P 12,4mm Margen sup-inf 10.3mm

4.3.3.Órganos de riesgo

-El recto fue contorneado desde la flexura recto-sigmoidea hasta el primer corte de TAC por encima del borde anal. Se delimitó toda la circunferencia rectal, con el recto vacío. Esta definición de la extensión anatómica del recto, es recogida por diversos autores^{193,194}. En algunos centros el recto es definido desde las tuberosidades isquiáticas hasta 11 cm por encima de las mismas¹⁹⁵. Las diferencias en la interpretación de la extensión cráneo-caudal del recto, como órgano de riesgo dosis limitante, puede llevar a una disminución en la dosis sobre la próstata, con el consiguiente efecto sobre el control tumoral¹⁹⁶, dada la gran variabilidad que puede aparecer en los HDVs. Para poder comparar e interpretar HDVs, tanto intra- como inter- instituciones es necesario tener consensuados unos límites anatómicos del recto^{197,198}

-La vejiga se delimitó en toda su circunferencia. El desplazamiento de la próstata durante un tratamiento con radioterapia es más pronunciado en pacientes que presentan un mayor volumen rectal o vesical en el TAC de planificación. Así, un volumen vesical > 40cc, puede producir desplazamientos en la próstata y vesículas seminales mayores de 3 mm⁴. Por esta razón autores como Zelefsky³² han optado por realizar el TAC de planificación con la vejiga vacía y sin contraste, instando al paciente a que la vacía antes de cada sesión, ya que posicionan al paciente en prono y las variaciones del volumen vesical serán más trascendentes. En nuestro centro realizamos la TAC de planificación en supino y con contraste endovesical, por lo que recomendamos que el paciente que se trate con la vejiga llena para reproducir en lo posible las condiciones de la simulación. Una opción para mantener el contenido vesical estable es que el paciente vacíe su vejiga y posteriormente beba la misma cantidad de líquido media hora antes del tratamiento¹⁹⁹. Por ello a todos los pacientes de esta serie se le instruyó para que orinaran y bebieran 3 vasos de agua 30 minutos ántes de la administración del tratamiento. Generalmente los tratamientos son administrados con la vejiga llena para disminuir la toxicidad y actualmente se está investigando el uso de ecógrafos tipo Bladderscan para registrar y corregir las variaciones del volumen vesical., si bien este dispositivo no ha

sido empleado en este estudio para comprobar el llenado vesical. Hay que señalar que la mayor dificultad a la hora de contornear la vejiga se encuentra en la transición vejiga-base de la próstata²⁰⁰.

-El bulbo del pene es una estructura de gran importancia en el mantenimiento de la función eréctil. Distintos autores han establecido una relación entre la dosis recibida por el bulbo del pene, y la pérdida de potencia tras el tratamiento con radioterapia^{201,202}. El estudio de *Fisch et al*²⁰³. establece un alto riesgo de impotencia cuando el D₇₀ es de 70 Gy o superior (p= 0.03), considerando una dosis de seguridad para mantener la potencia cuando D₇₀ < 40 Gy.

El bulbo se localiza inmediatamente inferior al diafragma urogenital, siendo mejor identificado en RMN o mediante un uretrograma. Sólo se ha tenido en cuenta como órgano de riesgo limitante de dosis en los pacientes con una función sexual preservada ántes del inicio de la radioterapia o del bloqueo androgénico.

-Cabezas femorales: delimitamos la cabeza femoral y el cuello anatómico del fémur hasta el trocánter menor. Se delimitan ambas cabezas femorales de manera independiente. El límite dosis/volumen para esta estructura fue D₅₂<95%.

5.DOSIS DE TRATAMIENTO ADMINISTRADAS

La escalada de dosis con técnicas de radioterapia conformacional 3D (3DRTE) y con IMRT ha permitido aumentar la dosis de tratamiento sin incrementar la toxicidad. Diversos estudios aleatorizados de escalada de dosis han demostrado que existe una relación dosis respuesta en el cáncer de próstata y que el aumento de la dosis se traduce en un aumento del control de la enfermedad^{204,205}. Estos estudios han mostrado que dosis sobre 76-78 Gy son necesarias para maximizar el potencial curativo sobre el cáncer de próstata. Este beneficio parece ser más evidente en los pacientes de riesgo intermedio.

Por otro lado, existen ensayos aleatorizados de combinación de radioterapia y supresión androgénica²⁰⁶ que han confirmado un beneficio en control bioquímico y en la supervivencia libre de metástasis. Además, en el estudio de *Bolla et al*²⁰⁷ se observa un aumento significativo en la supervivencia global y causa específica.

El fraccionamiento habitualmente utilizado es el convencional de 180-200 cGy por día. Sin embargo, estudios de radiobiológicos indican que esquemas de hipofraccionamiento del orden de 250 cGy²⁰⁸ por fracción o 300 cGy²⁰⁹ por fracción pueden ser utilizados. En la serie de la presente tesis el fraccionamiento administrado ha sido de 200cGy/día a ritmo de 5 días a la semana.

Las dosis alcanzadas son altamente variables dependiendo de los centros y de la técnica utilizada. Así tenemos esquemas de IMRT de 86 Gy³² o de 79.2 Gy²¹⁰ con 3DRTE, entre otros.



Figura 2. Ejemplo de planificación mediante TAC, determinando órganos de riesgo, CTV y PTV.

En nuestro centro, los pacientes de bajo riesgo son tratados con 3DRTE exclusiva, dosis total de 76 Gy a (PTV₁: próstata, 76 Gy; PTV₂: vvss, 56 Gy). Los pacientes de riesgo intermedio y alto reciben tratamiento combinado de RTC3D y bloqueo androgénico (6 meses en riesgo intermedio y 2 años en alto riesgo). Dosis total de 3DRTE de 76 Gy (PTV₁: próstata + proximal vvss, 76 Gy; PTV₂: vvss completas, 60 Gy excepto T3b, 70 Gy). Así las dosis administradas en ambos grupos han sido similares, si bien el margen para la creación de los PTV, como he comentado anteriormente, ha sido diferente.

ESQUEMA DEL PROTOCOLO DE INMOVILIZACIÓN, SIMULACIÓN Y CONTORNEO SEGUIDO EN EL C.H.P.C. PARA LOS PACIENTES DE LA PRESENTE TESIS

Dieta laxante suave+Simeticona+Polietilenglicol 1 semana ántes de la TAC de planificación.	
Defecar, orinar y expulsar los gases, posteriormente beber 3 vasos de agua 30 min ántes de la TAC.	
Decúbito supino sobre mesa rígida, pies juntos sobre inmovilizador de pies, rodillo de espuma de 15cm por debajo de las rodillas, brazos cruzados sobre el pecho.	
Uretrografía / Contraste I.V. si se va a fusionar con RMN.	
TAC mediante cortes de 0,3cm desde crestas iliacas hasta el final del periné.	
Contorneo del recto desde la flexura recto-sigmoidea hasta el primer corte de TAC por encima del borde anal. Se delimitó toda la circunferencia rectal, con el recto vacío.	
Delimitación de la vejiga en toda sus circunferencia.	
Delimitación del bulbo del pene en función de la RMN o de los límites del uretrograma.	
Delimitación de ambas cabezas y cuellos femorales de manera independiente incluyendo los cuellos anatómicos de los fémures hasta los trocánteres menores.	
CTV1:	Bajo riesgo= próstata.
	Riesgo Intermedio= próstata+/- porción proximal de las vesículas seminales.
	Alto Riesgo=próstata+enfermedad extracapsular si la hay y porción proximal de las vesículas seminales.

CTV2:	Bajo riesgo=próstata+/- porción proximal de las vesículas seminales.	
	Riesgo intermedio=CTV1+porción distal de vesículas seminales.	
	Alto riesgo=CTV1+porción distal de vesículas seminales +/- ganglios linfáticos periprostáticos.	
PTV 2	CTV2+6-8mm <i>DOSIS</i>	Bajo riesgo: 56Gy
		Riesgo intermedio: 56Gy
		Alto Riesgo: T3a 60 Gy T3b 70 Gy
PTV1	CTV1+6-8mm <i>DOSIS</i> 76 Gy	

6.CARACTERÍSTICAS DE LOS EQUIPOS EMPLEADOS PARA LOS TRATAMIENTOS.

Los pacientes verificados mediante visión portal fueron tratados en un acelerador lineal ELEKTA® modelo PRECISE® mientras que los pacientes verificados mediante Cone-Beam fueron tratados en un acelerador ELEKTA® modelo SYNERGY®. Des este modo, con objeto de valorar la posibilidad de realizar los tratamientos de los pacientes de Radioterapia en cualquiera de los dos aceleradores lineales del Consorcio Hospitalario Provincial de Castellón (Elekta Precise® y Synergy®) indistintamente, dado que ambos son geoméricamente iguales y que disponen de las mismas energías nominales de fotones y electrones, se ha evaluado su similitud dosimétrica y la repercusión clínica de las diferencias observadas.

6.1. Dosimetría de referencia de ambos aceleradores

6.1.1.Las mediciones realizadas han sido:

- Rendimientos en profundidad para campos abiertos de 5x5, 10x10, 20x20 y 40x40, a DFS=100cm, para 6 y 18 MV.

- Perfiles de dosis para campos abiertos de 10x10, 20x20 y 30x30, en las profundidades del máximo, 5, 10 y 20 cm, a DFS=100cm, para 6 y 18 MV.
- Perfiles de dosis para campos con cuña de 40x40, en las profundidades del máximo, 5, 10 y 20 cm, a DFS=100cm, para 6 y 18 MV.
- Factores campo abierto y con cuña medidos en la profundidad del máximo, a DFS=100cm, para 6 y 18 MV.
- Tablas de rendimientos en profundidad y de dosis superficial para todas las energías de electrones.
- Factores aplicador para todas las energías de electrones.

6.1.2.Las conclusiones sobre estas mediciones han sido:

•Campos abiertos de 6 MV:

Para los rendimientos en profundidad las discrepancias están dentro del 0,5% de la dosis en el máximo para las profundidades clínicas, los factores campo dentro del 0,9% y los perfiles, en la zona útil del haz, están dentro del 1% de la dosis en el eje central.

Si se considera estos factores independientes entre sí, cabe esperar una diferencia máxima de 1,4% en la zona útil del haz, lo cual no se considera relevante clínicamente.

•Campos con cuña de 6 MV:

La diferencia en el factor campo de la cuña es del 8% y los perfiles presentan una diferencia de hasta el 10% a 10 cm del eje central.

Se considera que las diferencias son muy relevantes clínicamente, tanto en las unidades monitoras como en la distribución de dosis, por lo que para cambiar el tratamiento de acelerador se requeriría recálculo de las unidades monitoras y aprobación de la distribución de isodosis.

• Campos abiertos de 18 MV:

Para los rendimientos en profundidad las discrepancias están dentro del 0,5% de la dosis en el máximo para las profundidades clínicas y los factores

campo dentro del 0,3%.

Los perfiles hasta el tamaño 10x10, en la zona útil del haz, están dentro del 1% de la dosis en el eje central; para campos mayores de 10x10 las discrepancias llegan al 3%.

Si se considera estos factores independientes entre sí, cabe esperar una diferencia máxima de 1,2% en la zona útil del haz para campos hasta 10x10 y de 3% para campos mayores de 10x10.

Por ello se considera que las diferencias no son relevantes clínicamente en campos en los que ninguna mandíbula (X1, X2, Y1 e Y2) exceda de 5 cm.

Por el contrario, cuando alguna de las mandíbulas excede de 5 cm habría que aprobar la distribución de isodosis.

• ***Campos con cuña de 18 MV:***

La diferencia en el factor campo de la cuña es del 8% y los perfiles presentan una diferencia de hasta el 12% a 10 cm del eje central.

Se considera que las diferencias son muy relevantes clínicamente, tanto en las unidades monitoras como en la distribución de dosis, por lo que para cambiar el tratamiento de acelerador se requeriría recálculo de las unidades monitoras y aprobación de la distribución de isodosis.

• ***Campos de electrones:***

La diferencia en los factores aplicador es del 2% entre ambos aceleradores. En cuanto a los rendimientos en profundidad, las diferencias no son relevantes para 4, 6 y 9 MeV, ni para 12 MeV salvo con el aplicador 6x6.

Por ello se requiere siempre recalcular las unidades monitoras salvo para el aplicador 10x10.

Además se requiere revisar si la profundidad de la isodosis de pauta es adecuada, y la necesidad de bolus y su espesor, para energías de 15, 18 y 20 MeV y para 12 MeV con aplicador 6x6.

Así podríamos concluir que solo se requiere un recálculo dosimétrico para poder tratar a un paciente en un acelerador u otro ambos para los campos con cuña, dado que estas son diferentes en ambos modelos.

Los campos de tratamiento en ambos aceleradores fueron conformados mediante equipos multilánimas de 1cm de similares características.

7.TÉCNICA DE TRATAMIENTO EMPLEADA

La planificación de la próstata se lleva a cabo mediante 7 campos conformados. La conformación del colimador multiláminas reproduce un contorno de ayuda diseñado a partir del punto de vista que el haz posee del PTV con un margen exterior de 8 mm.

La distribución de orientaciones, ángulos y pesos de los haces con respecto a la radiación que recibe el punto de normalización del plan de tratamiento es la siguiente:

número	orientación	ángulo de <i>gantry</i>	peso (total: 100 %)
1	AP	0°	8 %
2	LI	90°	23 %
3	OPI	140°	12 %
4	OAI	60°	11 %
5	OAD	300°	11 %
6	OPD	220°	12 %
7	LD	270°	23 %

Se renormalizará adecuadamente. De esta forma se debe conseguir que los PTVs íntegros queden incluidos dentro de la superficie de isodosis del 95%. Así como el resto de criterios ICRU para la planificación y optimización de los tratamientos con radioterapia externa.

El Servicio de Radiofísica del Consorcio Hospitalario Provincial de Castellón realizó todas las dosimetría y fueron evaluadas por el radioterapeuta responsable en cada caso, pudiéndola este aceptar, o no. En el segundo

caso se abrió un diálogo a fin de conseguir la mejor dosimetría posible. Una vez aceptada se imprimió un informe dosimétrico, el cual se adjuntó a la ficha de tratamiento. También el Servicio de Radiofísica envió el plan, o planes, de tratamiento a la unidad de tratamiento, el TC con sus estructuras e isocentro al XVI[®] (en el caso del SYNERGY[®]) y las RDRs (radiografías de reconstrucción digital) a sendas estaciones de los aceleradores.

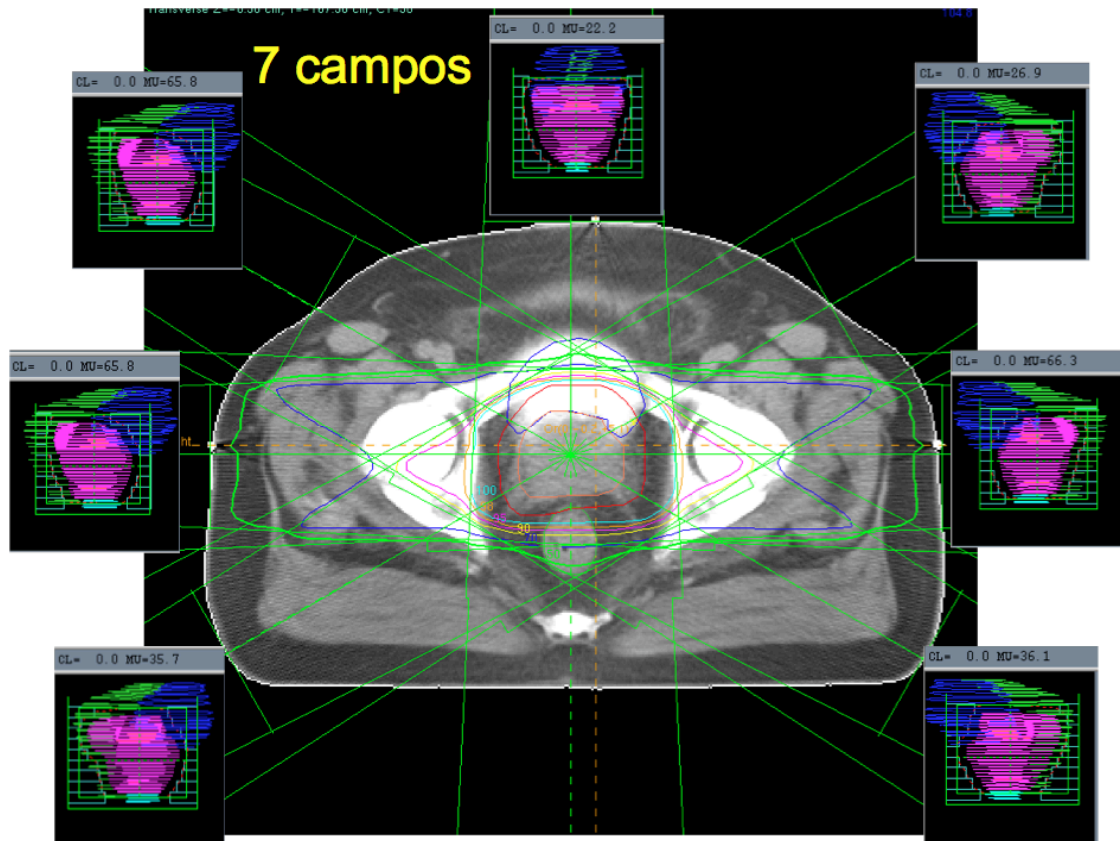


Figura 3. Ejemplo de dosimetría con 7 campos (0°-90°-140°-60°-300°-220°-270°).

8.PROTOCOLO ASISTENCIAL DEL C.H.P.C. PARA VERIFICACIÓN DE IMÁGENES MEDIANTE EL SISTEMA XVI® DEL SYNERGY® EN LOS TRATAMIENTOS DE CÁNCER DE PRÓSTATA.

8.1.Creación del recuadro de alineación.

En los pacientes destinados a ser verificados mediante Cone-Beam CT, se crea en el inicio del tratamiento, tras importar al paciente con sus imágenes en la estación del XVI® (sistema de imagen del acelerador SYNERGY®) un recuadro de alineación también denominado “BOX” o “CLIP-BOX”. Éste debe incluir siempre el CTV y dependiendo de si lleva o no marcadores fiduciaros variará su diseño:

- Paciente sin marcadores fiduciaros: se englobará parte las cabezas femorales, parte de la vejiga y parte del recto. El criterio de registro automático a usar es el “Grey Value”. Ninguna rotación debe superar los 3°.

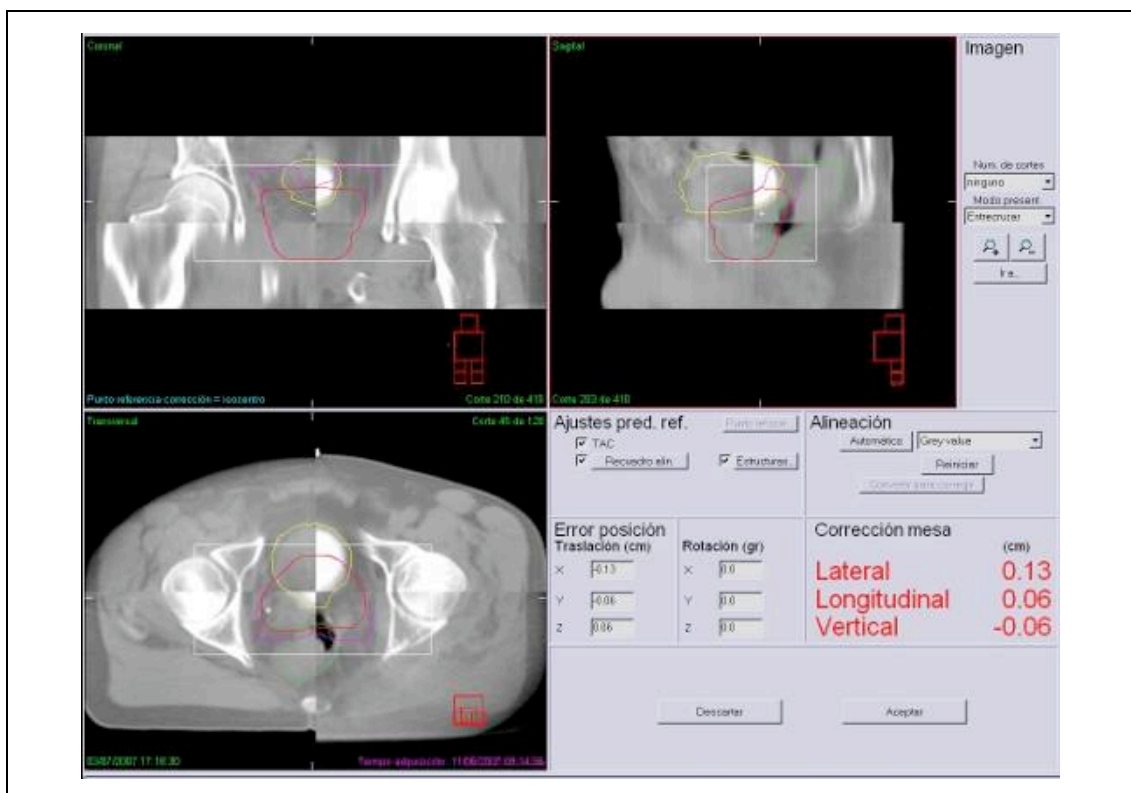


Figura 4. Recuadro de alineación para paciente con ca. prostático sin marcadores fiduciaros.

- Paciente con marcadores fiduciales: se englobará sólo el CTV, excluyendo en lo posible la vejiga. El criterio de registro automático a usar es el *Grey Value*. Ninguna rotación debe superar los 3°, pero con un resultado entre 3°-5° se deben poner éstas a cero y acabar de realizar el registro manualmente .
- En ambos casos, **siempre** se realizará una comprobación en modo manual de la coincidencia de las estructuras.

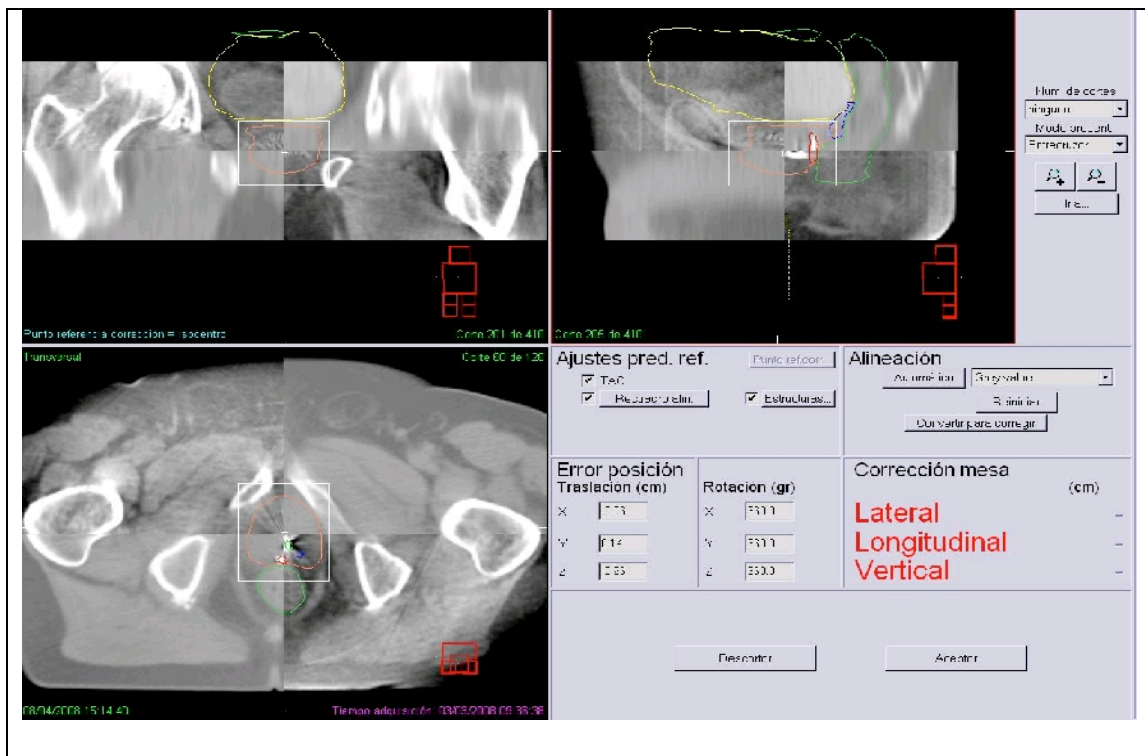


Figura 5. Recuadro de alineación para paciente con ca. prostático con marcadores fiduciales.

8.2. Análisis en el resultado del registro.

Los criterios para verificar el registro son:

- Verificar que el recto se encuentra en las mismas condiciones que en las del TC de planificación. En caso contrario poner sonda rectal para eliminar aires y/o acompañar al paciente al lavabo.

- Verificar que la vejiga se encuentra en las mismas condiciones que en las del TC de planificación. En caso contrario invitarle a beber más agua y/o esperar el tiempo necesario.
- Para los pacientes sin marcadores fiduciaros hay que verificar que ninguna rotación supera los 3°. En caso contrario asegurar que el paciente tratado es el correcto, su inmovilización, su posicionamiento y repetir la adquisición del CBCT. Si persiste, levantar al paciente de la mesa de tratamiento y volverlo a posicionar.
- Para los pacientes con marcadores fiduciaros hay que verificar que ninguna rotación supera los 5°. En caso contrario actuar según el punto anterior.
- Verificar la no migración de los marcadores fiduciaros. Semanalmente se tomarán dos imágenes 2D, tal como se describe en la siguiente tabla y fig. 8. La primera se realizará en el inicio, la cual se puede comparar con su respectiva RDR.

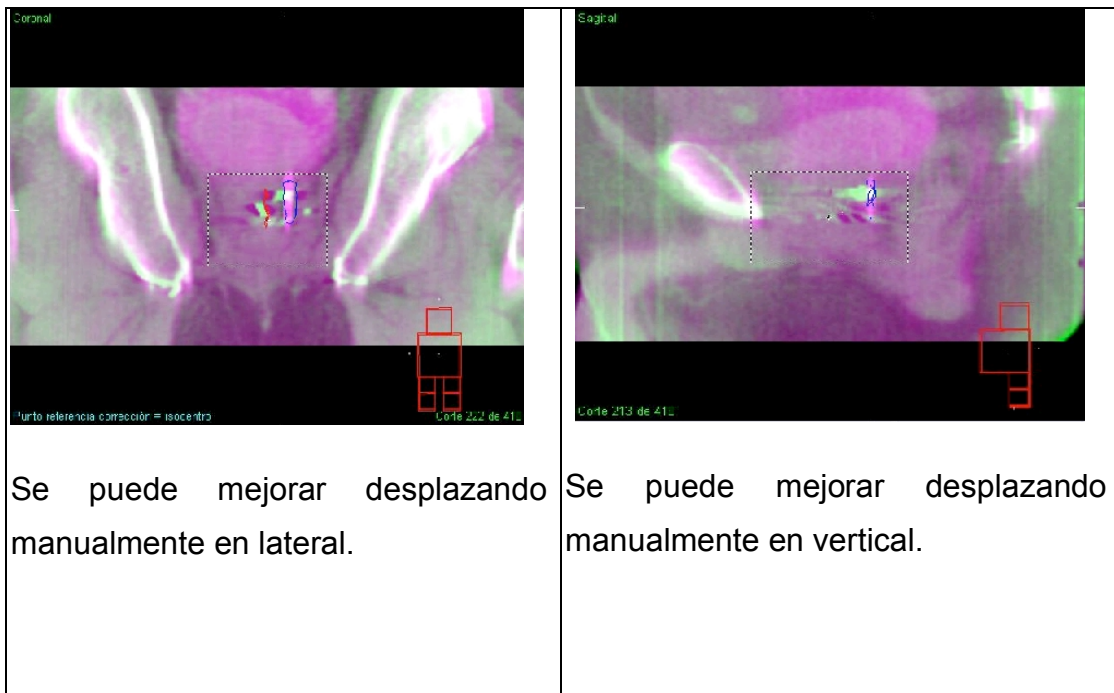


Figura 6. Ejemplo en el que tras aplicar la corrección automática con Grey Value, se puede poner a cero las rotaciones y acabar el registro manualmente, mejorándolo notablemente.

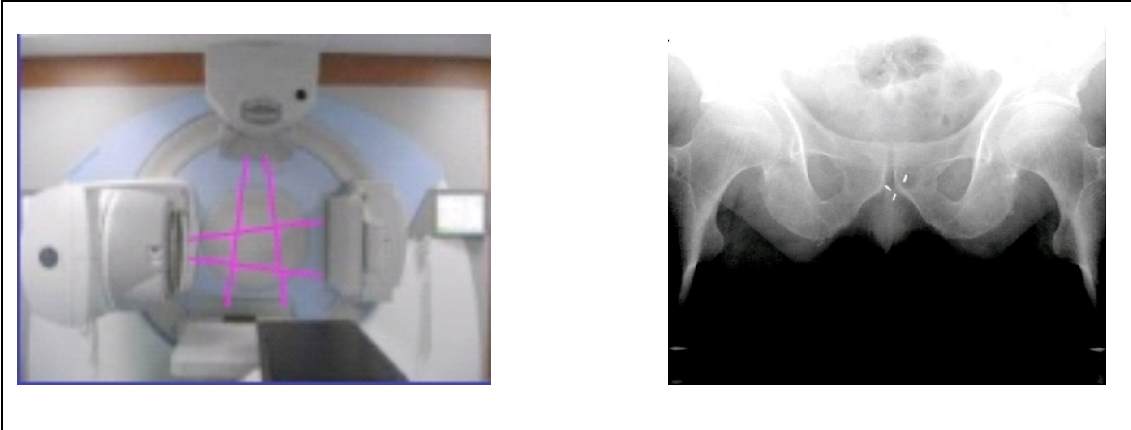

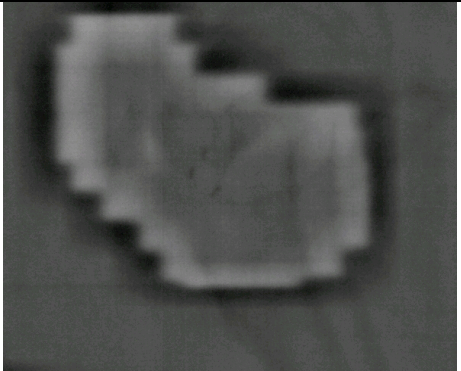
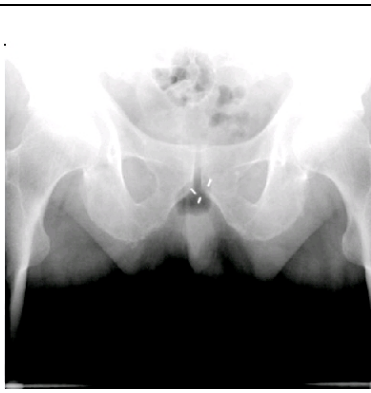
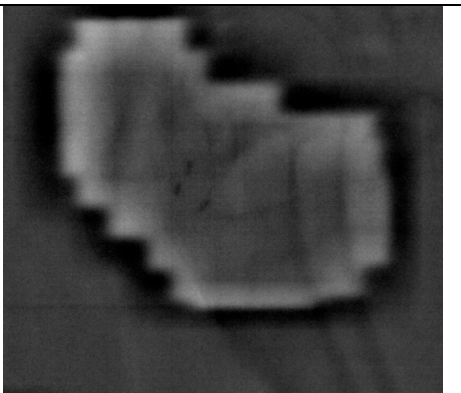


Fig. 7. Posición en el Synergy® para la adquisición de las imágenes 2D para la verificación de la no migración de los marcadores fiduciaros.

Tabla del protocolo de imágenes de verificación , proyecciones y ángulos.

Características	2D kV	2D MV
Gantry (°)	270	270
Colimador	S20	Imagen doble
Proyección	AP	LAT
Inicio		
Semanalmente		

8.3. Administración del tratamiento.

La primera semana de tratamiento (los primeros cinco días, que no tienen porqué coincidir con una semana real) se realizará, siempre antes de la administración del tratamiento, un Cone-Beam CT diario con el que se determinarán los desplazamientos en “x”, “y” y “z”. Se aceptará un desplazamiento máximo de 3 mm en cada uno de esos parámetros. Si existe un desplazamiento mayor de 3 milímetros en uno o más de los parámetros se realizará la corrección necesaria (**corrección on-line**), se repetirá el Cone-Beam CT, se verificará que las traslaciones han quedado por debajo de a 3 mm y se administrará el tratamiento. El objetivo de este segundo Cone-Beam CT es evaluar los errores residuales, confirmando que la corrección se ha llevado a cabo de forma correcta, pues la suma de la incertidumbre aleatoria (la residual) debe tender a cero (por definición).

Sea necesaria, o no, la corrección *on-line* se deben anotar los valores de “x”, “y”, “z” en todos y cada uno de los Cone-Beam CT realizados (ver anexo 3.2).

En el caso de que sea necesario realizar corrección *on-line* durante los cinco primeros días de tratamiento sólo se repintarán las cruces de referencia el primer día de tratamiento (no el primer día que sea necesario corregir).

Para la sexta sesión de tratamiento se efectuará una corrección off-line para cada tratamiento. Se avisará al Servicio de Radiofísica, que supervisará las correcciones anotadas, el cálculo de los promedios y de las desviaciones estándar (SD) de los Cone-Beam CT del 2º al 5º día de tratamiento. Se imprimirá el resultado y se adjuntará a la ficha de tratamiento (ver anexo 2.2).

Si el resultado obtenido es un desplazamiento inferior a 1 mm en cualquiera de los ejes, no llevará a cabo la corrección off-line (ya que la precisión de la mesa es también de 1 mm y no justifica realizar tan pequeño desplazamiento). Para el resto de casos se hace el desplazamiento pertinente y se repintan las cruces. Esos centros de tratamiento definitivos se tatúan en rojo.

Los Cone-Beam CT de la primera semana de tratamiento se usan para catalogar al paciente dentro de una categoría de estabilidad:

1. Paciente estable: todo aquel que no ha requerido ninguna corrección *on-line* o corrección *on-line* sólo el primer día de tratamiento.
2. Paciente con estabilidad media: aquellos que han requerido corrección *on-line* dos días siempre y cuando uno de esos dos haya sido el primer día de tratamiento o aquellos que han requerido una única corrección *on-line* los días del segundo al quinto de tratamiento.
3. Paciente inestable: el resto de los supuestos.

La realización de controles con Cone-Beam CT a partir de la segunda semana de tratamiento va a depender del grado de estabilidad en el que hayamos catalogado al paciente de la siguiente forma:

1. Pacientes estables: un Cone-Beam CT semanal que se realizará los miércoles.
2. Pacientes con estabilidad media: dos Cone-Beam CT semanales. Los pacientes de esta categoría se repartirán en dos grupos que son martes/viernes y lunes/jueves.
3. Pacientes inestables: Cone-Beam CT diario.

Los tipos de imagen que se deben adquirir se anotarán adecuadamente en la hoja de tratamiento (ver anexo 3.1).

Si al poner en marcha el procedimiento se observase que la mayoría de los pacientes son catalogados como estables se modificará el protocolo de tal manera que se reparta dicho grupo entre lunes, miércoles y jueves y los de estabilidad media martes/viernes.

Se hará corrección *on-line* siempre que se obtenga una alteración en cualquier parámetro mayor de 3 mm, independientemente de que el Cone-Beam CT sea diario, bisemanal o semanal. Si un paciente considerado como estable o con estabilidad media requiere corrección *on-line* en cada Cone-Beam CT que se le realiza o, por el contrario, un paciente catalogado como inestable no requiere ninguna corrección *on-line* a partir de la segunda

semana de tratamiento, habrá que considerar el cambio de categoría de dichos pacientes.

Bajo la supervisión de Radiofísica y/o Radioterapia se pueden efectuar sucesivas correcciones *off-line* a partir de la segunda semana de tratamiento. En este caso quedará reflejado en la hoja correspondiente (ver anexo 3.2).

9.MÉTODOS ESTADÍSTICOS EMPLEADOS PARA EL ANÁLISIS DE RESULTADOS.

Una vez determinados los resultados de toxicidad de ambas series de pacientes se procedió al análisis estadístico empleando la t de student para comparar medias, Anova de un factor para comparar medias, pruebas no paramétricas para comparar medianas de variables independientes con 2 categorías, pruebas no paramétricas para comparar medianas de variables independientes con más de 2 categorías, test X^2 para asociación de variables cualitativas, pruebas de normalidad, pruebas de homocedasticidad, transformaciones de Box-Cox.

Para interpretarlo, se ha fijado como nivel de confianza de 95%, y por tanto, el tener un valor p inferior a 0.05 ha implicado la significación estadística.

El análisis estadístico se ha realizado mediante el software SPSS® (Statistical Package for the Social Sciences) versión 18 de IBM®.

Dada la complejidad del estudio estadístico realizado y su trascendencia en este trabajo, hemos decidido incluirlo en su totalidad. A su vez, a continuación, se procede a una descripción de los métodos estadísticos empleados. Tras la exposición del estudio en el apartado de resultados, se ha añadido otro apartado con un resumen de estos junto con tablas síntesis que permiten una visión global del mismo.

9.1 Descripción de los métodos estadísticos empleados.

9.1.1 Prueba t de Student para comparar medias

Para proceder a valorar la influencia de una variable cuantitativa (variable dependiente) sobre una variable cualitativa (variable independiente) se usará la prueba t para muestras independientes.

El objetivo de la prueba t de Student es determinar si existe una diferencia estadísticamente significativa en los promedios de la variable dependiente para dos grupos definidos mediante una variable cuantitativa.

Las asunciones a tener en cuenta para considerar como válido el resultado de la prueba son las siguientes:

- **Normalidad:** La variable dependiente sigue una distribución Normal en cada grupo.
- **Homocedasticidad:** La dispersión de la variable dependiente en ambos grupos es homogénea.
- **Independencia:** Los dos grupos a comparar son muestras aleatorias independientes.

El supuesto de independencia se considera asumible dada la naturaleza de los datos.

El supuesto de normalidad se comprobará mediante el test de Kolmogorov-Smirnov con corrección de la significación de Lilliefors y el test de Shapiro-Wilk.

El supuesto de homocedasticidad se comprobará mediante el test de Levene basado en la mediana.

El estadístico de la prueba t es el siguiente:

$$t = \frac{\bar{X}_1 - \bar{X}_2}{\sqrt{\frac{(n_1 - 1) \cdot \hat{S}_1^2 + (n_2 - 1) \cdot \hat{S}_2^2}{n_1 + n_2 - 2} \cdot \left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2} \right)}}$$

9.1.2 ANOVA de un factor para comparar medias

Para proceder a valorar la influencia de una variable cuantitativa (variable dependiente) sobre una variable cualitativa (variable independiente) con más de dos categorías, se usará la prueba ANOVA para un factor.

El objetivo del análisis ANOVA es determinar si existe una diferencia estadísticamente significativa en los promedios de la variable dependiente para distintos grupos definidos por la variable independiente.

Las suposiciones a tener en cuenta para considerar como válido el resultado de la prueba son las siguientes:

- **Normalidad:** La variable estudiada sigue una distribución Normal en cada grupo.
- **Homocedasticidad:** La dispersión de la variable estudiada en ambos grupos es homogénea.
- **Independencia:** Los dos grupos a comparar son muestras aleatorias independientes.

El supuesto de independencia se considera asumible dada la naturaleza de los datos.

El supuesto de normalidad se comprobará mediante el test de Kolmogorov-Smirnov con corrección de la significación de Lilliefors y el test de Shapiro-Wilk.

El supuesto de homocedasticidad se comprobará mediante el test de Levene basado en la mediana.

El estadístico del análisis ANOVA es el siguiente:

$$F = \frac{N - k}{k - 1} \cdot \frac{\sum_{i=1}^k n_i \cdot (\bar{y}_i - \bar{y})^2}{\sum_{i=1}^k \sum_{j=1}^{n_i} (y_{ij} - \bar{y}_i)^2}$$

9.1.3 Pruebas no paramétricas para variables independientes con 2 categorías

Para proceder a valorar la influencia de una variable cuantitativa (variable dependiente) sobre una variable cualitativa (variable independiente), con tan solo dos categorías, cuando los datos no soporten las hipótesis de normalidad y/o heterocedasticidad se hará uso de contrastes no paramétricos. Estos contrastes reciben el nombre de no paramétricos porque las hipótesis contrastadas no hacen referencia a ningún parámetro poblacional. Para aplicar estos contrastes no es necesario especificar la distribución de la población analizada.

Las pruebas no paramétricas que se usarán son:

- **Prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes:** Es el equivalente no paramétrico de la prueba t. La prueba de Mann-Whitney contrasta si las dos poblaciones muestreadas son equivalentes en su posición, pero no si se diferencian en forma o dispersión. Para realizar el contraste se ordenan conjuntamente las observaciones de las dos muestras, de menor a mayor, y se les asignan rangos de 1 a n_3+n_1 , donde n_3 y n_1 son los tamaños muestrales de cada una de las poblaciones. Si la tendencia central de ambas poblaciones es la misma, los rangos deberían distribuirse aleatoriamente entre las dos muestras y el rango medio correspondiente a las observaciones de una muestra debería ser muy similar al correspondiente a las observaciones de la otra. El estadístico de la prueba U de Mann-Whitney se construye a partir de la suma de rangos de una de las muestras, R_i , elegida arbitrariamente, es decir, calcula el número de veces que una puntuación del grupo 1 precede a una puntuación del grupo 2 y viceversa:

$$U_i = n_1 \cdot n_2 + \frac{n_i \cdot (n_i + 1)}{2} - R_i \quad \text{donde } i = 1, 2$$

Para tamaños de muestra pequeños la distribución del estadístico U, bajo el supuesto de que la hipótesis nula sea cierta, es discreta y está tabulada. Si los tamaños son suficientemente grandes la distribución del estadístico se aproxima a la $N\left(\mu_U = \frac{n_1 \cdot n_2}{2}, \sigma_U^2 = \frac{n_1 \cdot n_2 \cdot (n_1 + n_2 + 1)}{12}\right)$ y el estadístico de la prueba es:

$$Z = \frac{U - \mu_U}{\sigma_U}$$

- **Prueba de Kolmogorov-Smirnov para muestras independientes:** Esta prueba se utiliza para contrastar la hipótesis nula de que dos muestras independientes de tamaños n_3 y n_1 proceden de la misma población. El contraste se basa en las diferencia máxima absoluta entre las frecuencias relativas acumuladas para ambas muestras. El estadístico de prueba es:

$$D_{n_1, n_2} = \max |F_{n_1}(\cdot) - F_{n_2}(\cdot)|$$

9.1.4 Pruebas no paramétricas para variables independientes con más de 2 categorías

Para proceder a valorar la influencia de una variable cuantitativa (variable dependiente) sobre una variable cualitativa (variable independiente), con más de dos categorías, cuando los datos no soporten las hipótesis de normalidad y/o heterocedasticidad se hará uso de contrastes no paramétricos.

Las pruebas no paramétricas que se usarán son:

- **Prueba de Kruskal-Wallis para muestras independientes:** Este contraste permite decidir si puede aceptarse la hipótesis de que k muestras independientes proceden de la misma población o de poblaciones idénticas con la misma mediana. El único supuesto necesario es que las distribuciones subyacentes de las variables sean continuas y que éstas hayan sido medidas por lo menos en una escala ordinal. Sea n_i el tamaño muestral del grupo i y n el total de observaciones, para el cálculo del estadístico de prueba se ordenan todas las observaciones de menor a mayor y se les asignan rangos desde 1 hasta n. A continuación se obtiene la suma de los rangos correspondientes a los elementos de cada muestra, R_i , y se halla el rango promedio. Si la hipótesis nula es cierta, es de esperar que el rango promedio sea aproximadamente igual para ambas muestras; cuando dichos promedios sean muy diferentes es un indicio de que la hipótesis nula es falsa. El estadístico de prueba es:

$$H = \frac{12}{n \cdot (n+1)} \cdot \sum_{j=1}^k \frac{R_j^2}{n_j} - 3 \cdot (n+1)$$

Si la hipótesis nula es cierta y los tamaños muestrales son mayores que 5, el estadístico H se distribuye aproximadamente como χ^2 con k-1 grados de libertad.

- **Prueba de la mediana para muestras independientes:** Mediante esta prueba se contrasta la hipótesis nula de que k muestras independientes de tamaños n_3, n_1, \dots, n_i proceden de la misma población o de poblaciones con medianas iguales. Para este contraste se requiere que la variable sea medible por lo menos en una escala ordinal y es particularmente útil cuando se sabe que las muestras no pueden contener observaciones extremas. Para hallar el valor del estadístico de prueba se ordenan las n ($n = n_3 + n_1 + \dots + n_i$) observaciones de menor a mayor y se determina el valor de la mediana común. A continuación, cada una de las observaciones originales se asigna a una de dos categorías: a la categoría 1 si es superior a la mediana común o a la categoría 2 si es inferior o igual. Así, el estadístico de prueba es:

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^2 \sum_{j=1}^k \frac{(n_{ij} - E_{ij})^2}{E_{ij}}$$

siendo E_{ij} la frecuencia esperada bajo el supuesto de que la hipótesis nula es cierta, calculada como producto de las frecuencias marginales dividido por n . Si la hipótesis nula es cierta el estadístico de prueba se distribuye aproximadamente como una χ^2 con $k-1$ grados de libertad.

9.1.5 Test χ^2 de asociación de variables cualitativas

Para proceder a valorar la asociación entre dos variables cualitativas se usará el test χ^2 .

El objetivo del test χ^2 es determinar si existe una asociación estadísticamente significativa entre dos variables cualitativas con dos o más categorías cada una.

Las suposiciones a tener en cuenta para considerar como válido el resultado de la prueba es que el tamaño muestral sea suficientemente grande, es decir, todas las frecuencias esperadas sean mayores que 5. En la práctica se tolera un máximo del 20% de frecuencias inferiores a 5.

Para la aplicación del test es necesario calcular las frecuencias esperadas (aquellas que deberían haberse observado si la hipótesis de independencia fuese cierta), y compararlas con las frecuencias observadas en la realidad. De modo general, para una tabla $r \times k$ (r filas y k columnas, el estadístico del test χ^2 es el siguiente:

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^r \sum_{j=1}^k \frac{(O_{ij} - E_{ij})^2}{E_{ij}}$$

donde O_{ij} denota a las frecuencias observadas y E_{ij} denota a las frecuencias esperadas o teóricas.

Así, el estadístico χ^2 mide la diferencia entre el valor que debiera resultar si las dos variables fuesen independientes y el que se ha observado en la realidad. Cuanto mayor sea esa diferencia (y, por lo tanto, el valor del estadístico), mayor será la relación entre ambas variables. El hecho de que las diferencias entre los valores observados y esperados estén elevadas al cuadrado convierte cualquier diferencia en positiva. El test χ^2 es así un test no dirigido (test de planteamiento bilateral), que nos indica si existe o no relación entre dos factores pero no en qué sentido se produce tal asociación.

9.1.6 Pruebas de Normalidad

La normalidad de los datos se comprobará mediante el test de Kolmogorov-Smirnov con corrección de la significación de Lilliefors y el test de Shapiro-Wilk.

- El **test de Kolmogorov-Smirnov** se basa en la comparación de la función de distribución acumulada de los datos observados con la de una distribución normal. El estadístico de la prueba es la máxima diferencia:

$$D = \max |F_n(x) - F_0(x)|$$

siendo $F_n(x)$ la función de distribución muestral y $F_0(x)$ la función correspondiente a la población normal.

La distribución del estadístico de Kolmogorov-Smirnov es independiente de la distribución poblacional especificada en la hipótesis nula y los valores críticos de este estadístico están tabulados. Si la distribución postulada es la normal y se estiman sus parámetros, los valores críticos se obtienen aplicando la corrección de significación propuesta por Lilliefors.

- El **test de Shapiro-Wilk** también es útil para contrastar la normalidad de los datos cuando el tamaño muestral es como máximo de 50. Para efectuarla se calcula la media y la varianza muestral y se ordenan las observaciones de menor a mayor. A continuación se calculan las diferencias entre: el primero y el último; el segundo y el penúltimo; el tercero y el antepenúltimo, etc. y se corrigen con unos coeficientes tabulados por Shapiro y Wilk. El estadístico de la prueba es:

$$W = \frac{D^2}{n \cdot S^2}$$

donde D es la suma de las diferencias corregidas. Se rechazará la hipótesis nula de normalidad si el estadístico W es menor que el valor crítico proporcionado por la tabla elaborada por los autores para el tamaño muestral y el nivel de significación dado.

9.1.7 Pruebas de Homocedasticidad

La homocedasticidad se comprobará mediante el test de Levene basado en la mediana.

- El **test de Levene** se usa para contrastar si dos muestras tienen la misma varianza, es decir, si existe homogeneidad en las varianzas, y consiste en efectuar un análisis de la varianza sobre las diferencias en valor absoluto entre las observaciones y la mediana (u otra medida de tendencia central) para cada grupo. La elección del estadístico de centralidad de los grupos determina la robustez y la potencia del test. Por robustez se entiende la habilidad del test para no detectar erróneamente varianzas distintas, cuando la distribución no es normal y las varianzas son realmente iguales. La potencia significa la habilidad del test para señalar varianzas distintas, cuando efectivamente lo son. La recomendación general es el test basado en la mediana, ya que proporciona una buena robustez para la mayoría de distribuciones no normales y una potencia aceptable.

9.1.8 Transformaciones de Box-Cox

La familia de transformaciones más utilizada para resolver la falta de normalidad y/o de heterocedasticidad es la familia de Box-Cox. En su definición depende de dos parámetros a determinar, λ y m , y viene dada por:

$$y'(\lambda, m) = \begin{cases} \frac{(y + m)^\lambda - 1}{\lambda \cdot \tilde{y}^{\lambda-1}}, & \text{si } \lambda \neq 0 \\ \ln(y + m), & \text{si } \lambda = 0 \end{cases} \quad \text{donde } \tilde{y} = \sqrt[n]{y_1 \cdot \dots \cdot y_n}$$

El método que se empleará para determinar los parámetros λ y m es el de máxima verosimilitud.

RESULTADOS

1 INTRODUCCIÓN Y OBJETIVO DEL ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El objetivo de este estudio es comparar la toxicidad de dos tratamientos, el tratamiento IGRT y el tratamiento 3DRTE, en función del ámbito temporal de prevalencia de la toxicidad, considerando ámbito total al periodo completo de seguimiento de un paciente; ámbito temporal agudo, a los 6 meses posteriores a la finalización del tratamiento; y ámbito temporal tardío, al periodo posterior al considerado como agudo. Para ello se usa una muestra de 94 pacientes.

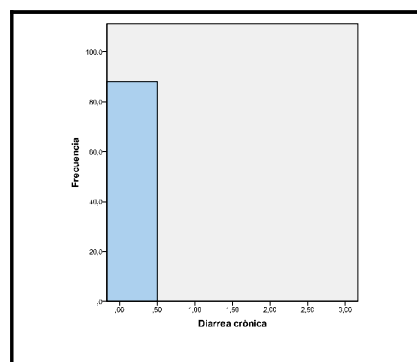
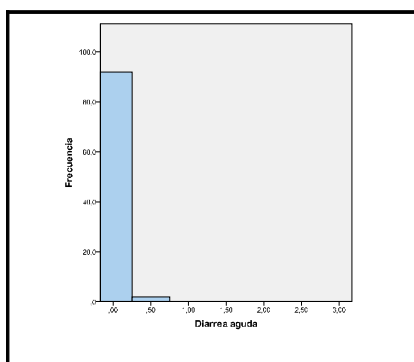
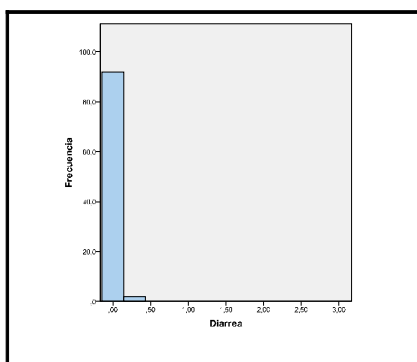
1.1 Toxicidades

La base de datos cuenta, para cada paciente, con la evaluación de la toxicidad del tratamiento recibido durante un periodo variable de seguimiento (entre 6 y 54 meses). Esta evaluación de la toxicidad se mide mediante el uso de 13 ítems recogidas dentro de la clasificación CTCAE.4 -diarrea, proctitis, fístula anal, sangrado rectal, dolor rectal/tenesmo, fisura anal, disuria, retención, hematuria, impotencia, frecuencia/urgencia, incontinencia y estenosis uretral- cada uno de ellos valorado en una escala de 0 a 4. Las variables estenosis uretral y fístula anal no se han presentado en esta serie por lo que si bien se han tenido en cuenta para el cálculo de la toxicidad global, no ha sido necesario el cálculo estadístico. Dada la heterogeneidad de los pacientes la impotencia tampoco se ha tenido en cuenta para el análisis estadístico. Teniendo en cuenta todos estos datos, se calculan las siguientes variables para cada uno de los ítems:

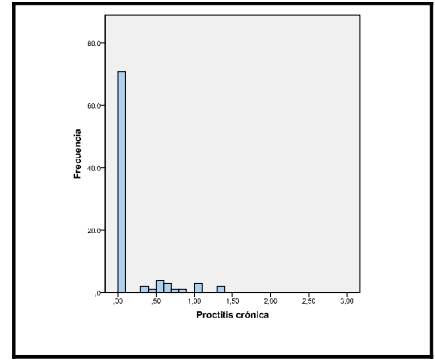
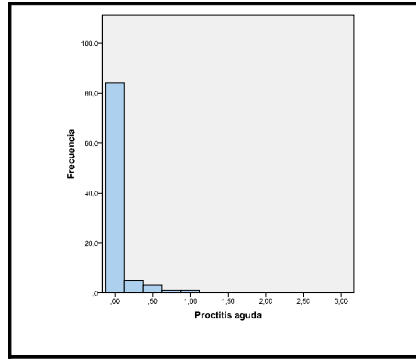
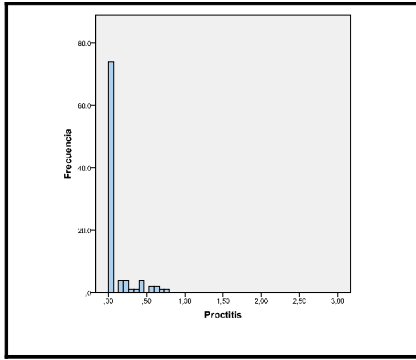
- ÍTEM total: media de todas las evaluaciones tomadas del ítem ÍTEM_i durante el periodo de seguimiento, calculado para cada paciente.
- ÍTEM aguda: media de las evaluaciones tomadas del ítem ÍTEM_i durante los 6 meses posteriores a la finalización del tratamiento, calculado para cada paciente.
- ÍTEM tardía: media de las evaluaciones tomadas del ítem ÍTEM_i a partir de los 6 meses posteriores a la finalización del tratamiento, calculado para cada paciente.

Los descriptivos y las gráficas que se obtienen de estas nuevas variables son los siguientes:

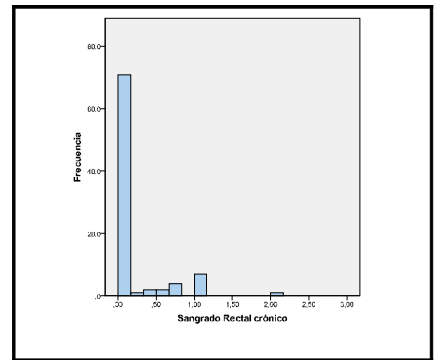
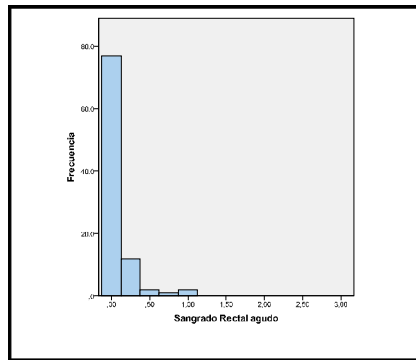
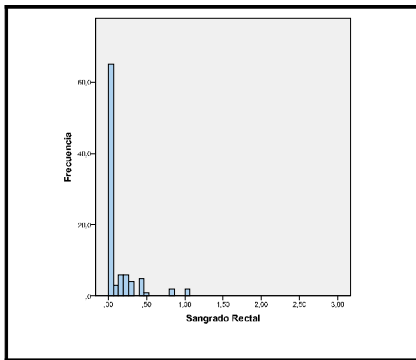
	Mínimo	Percentil 25	Mediana	Percentil 75	Máximo	Media	Desv. típica
Diarrea	0,000	0,000	0,000	0,000	0,286	0,006	0,041
Diarrea aguda	0,000	0,000	0,000	0,000	0,500	0,011	0,073
Diarrea tardía	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000



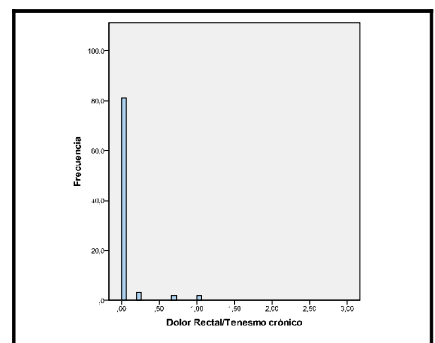
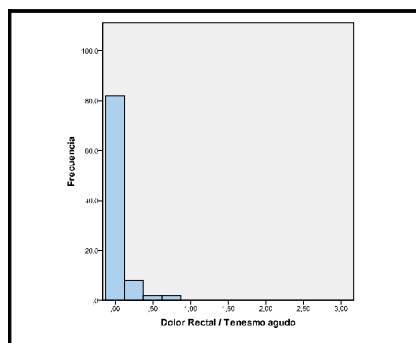
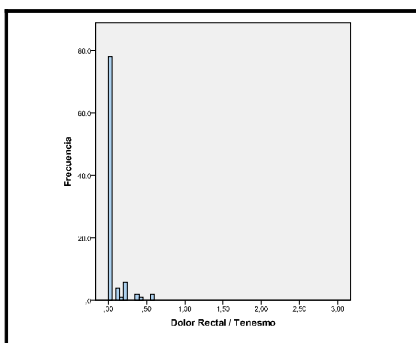
	Mínimo	Percentil 25	Mediana	Percentil 75	Máximo	Media	Desv. típica
Proctitis	0,000	0,000	0,000	0,000	0,750	0,086	0,184
Proctitis aguda	0,000	0,000	0,000	0,000	1,000	0,051	0,162
Proctitis tardía	0,000	0,000	0,000	0,000	1,333	0,146	0,323



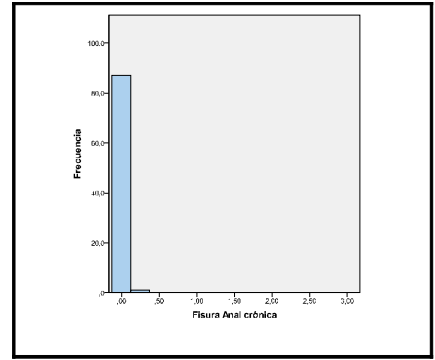
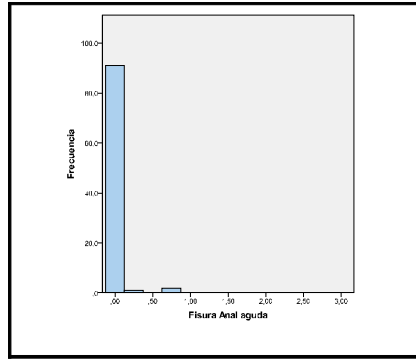
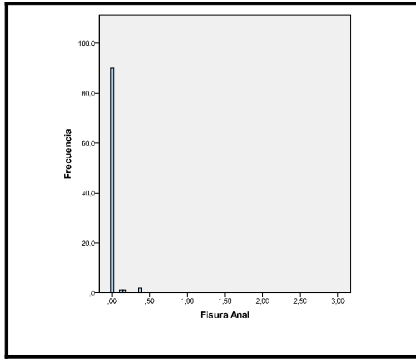
	Mínimo	Percentil 25	Mediana	Percentil 75	Máximo	Media	Desv. típica
Sangrado Rectal	0,000	0,000	0,000	0,14	1,000	0,11	0,21
Sangrado Rectal agudo	0,000	0,000	0,000	0,000	1,000	0,07	0,19
Sangrado Rectal tardío	0,000	0,000	0,000	0,000	2,000	0,158	0,36



	Mínimo	Percentil 25	Mediana	Percentil 75	Máximo	Media	Desv. típica
Dolor Rectal / Tenesmo	0,000	0,000	0,000	0,000	0,571	0,045	0,118
Dolor Rectal / Tenesmo agudo	0,000	0,000	0,000	0,000	0,750	0,051	0,145
Dolor Rectal / Tenesmo tardío	0,000	0,000	0,000	0,000	1,000	0,042	0,175



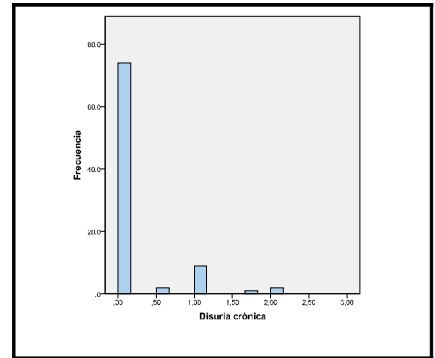
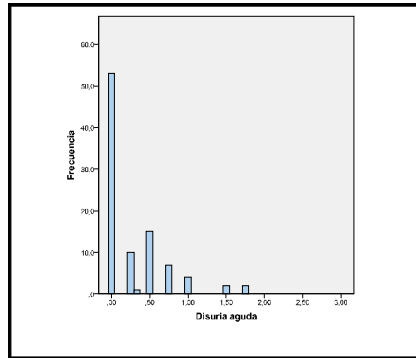
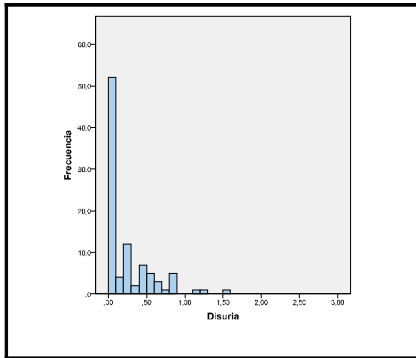
	Mínimo	Percentil 25	Mediana	Percentil 75	Máximo	Media	Desv. típica
Fisura Anal	0,000	0,000	0,000	0,000	0,375	0,011	0,058
Fisura Anal aguda	0,000	0,000	0,000	0,000	0,750	0,019	0,111
Fisura Anal tardía	0,000	0,000	0,000	0,000	0,250	0,003	0,026



Disuria
Disuria aguda
Disuria tardía

Mínimo	Percentil 25	Mediana	Percentil 75	Máximo
0,000	0,000	0,000	0,333	1,333
0,000	0,000	0,000	0,500	1,750
0,000	0,000	0,000	0,000	1,667

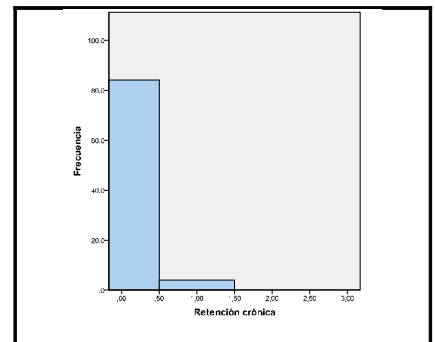
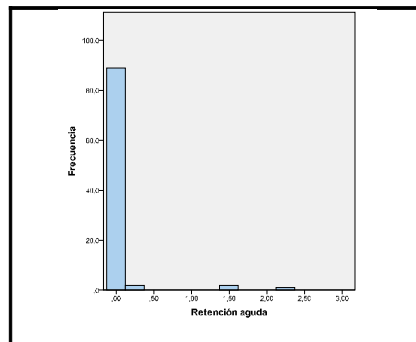
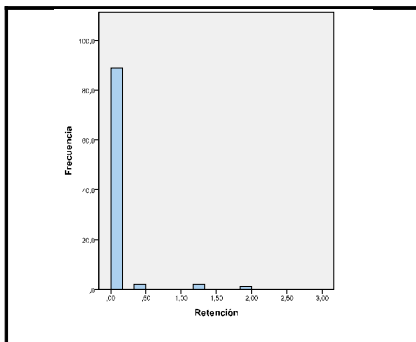
Media	Desv. típica
0,220	0,322
0,277	0,412
0,168	0,388



Retención
Retención aguda
Retención tardía

Mínimo	Percentil 25	Mediana	Percentil 75	Máximo
0,000	0,000	0,000	0,000	1,833
0,000	0,000	0,000	0,000	2,250
0,000	0,000	0,000	0,000	1,000

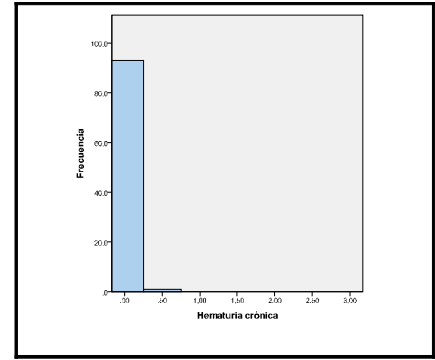
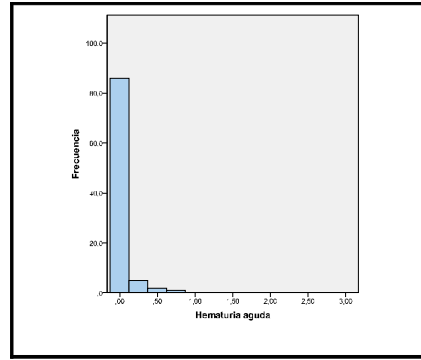
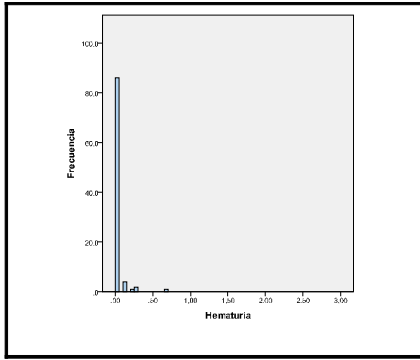
Media	Desv. típica
0,056	0,261
0,061	0,317
0,053	0,226



Hematuria
Hematuria aguda
Hematuria tardía

Mínimo	Percentil 25	Mediana	Percentil 75	Máximo
0,000	0,000	0,000	0,000	0,667
0,000	0,000	0,000	0,000	0,750
0,000	0,000	0,000	0,000	0,500

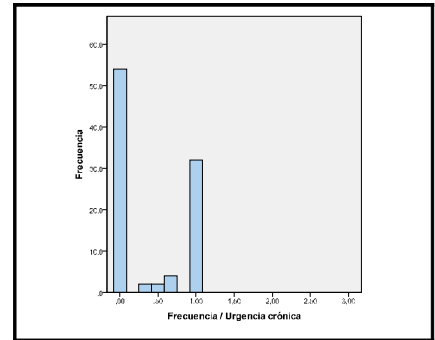
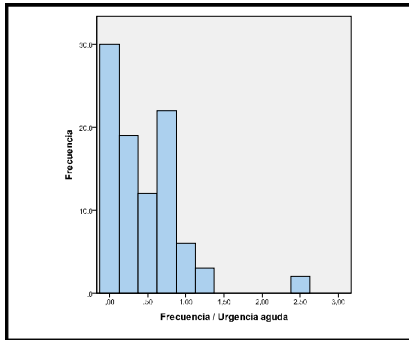
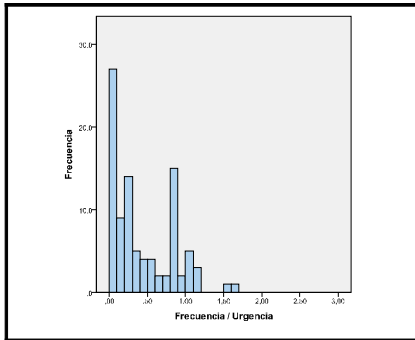
Media	Desv. típica
0,021	0,085
0,032	0,117
0,005	0,052



Frecuencia / Urgencia
Frecuencia / Urgencia aguda
Frecuencia / Urgencia tardía

Mínimo	Percentil 25	Mediana	Percentil 75	Máximo
0,000	0,000	0,286	0,839	1,667
0,000	0,000	0,250	0,750	2,500
0,000	0,000	0,000	1,000	1,000

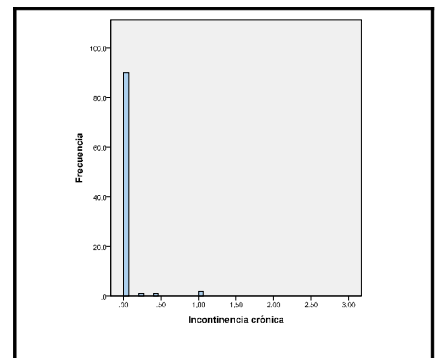
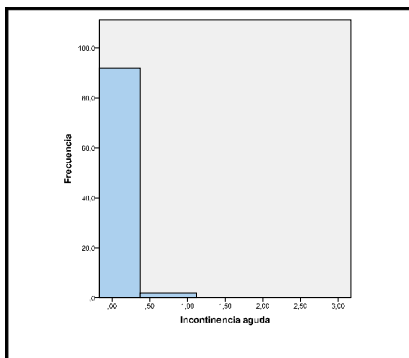
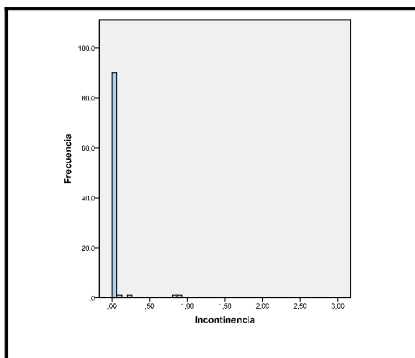
Media	Desv. típica
0,418	0,412
0,447	0,475
0,387	0,469



Incontinencia
Incontinencia aguda
Incontinencia tardía

Mínimo	Percentil 25	Mediana	Percentil 75	Máximo
0,000	0,000	0,000	0,000	0,875
0,000	0,000	0,000	0,000	0,750
0,000	0,000	0,000	0,000	1,000

Media	Desv. típica
0,022	0,128
0,016	0,109
0,03	0,15



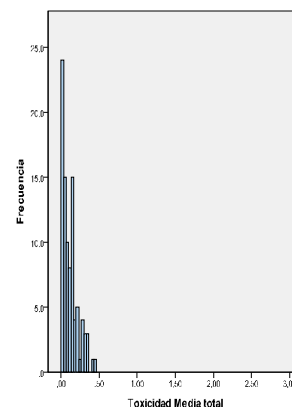
A partir de los 13 ítems descritos en las tablas y gráficas superiores se calculan tres variables nuevas que facilitaran los análisis que se realizarán durante el estudio.

1.1.1 Toxicidad Media_{total}

La Toxicidad Media_{total} se calcula a partir de la siguiente fórmula, desestimando el uso de las variables Impotencia_{total} dado que no se recogido en todos los pacientes durante el seguimiento y Estenosis Uretral_{total} debido a que ninguno de los pacientes analizados ha presentado dicha toxicidades. Del mismo modo, las variables Proctitis_{total}, Sangrado rectal_{total}, Disuria_{total}, Hematuria_{total} y Frecuencia/Urgencia_{total} tienen doble peso en la fórmula ya que se considera que dichas toxicidades tienen una importancia mayor, dada su trascendencia en las actividades de la vida diaria.

$$\begin{aligned} \text{Toxicidad Media}_{total} = & \frac{\text{Diarrea}_{total} + 2 \cdot \text{Proctitis}_{total} + \text{Fístula anal}_{total} + 2 \cdot \text{Sangrado rectal}_{total}}{N^{\circ} \text{ toxicidades válidas}} + \\ & + \frac{\text{Dolor rectal}_{total} + 2 \cdot \text{Disuria}_{total} + \text{Retención}_{total} + 2 \cdot \text{Hematuria}_{total}}{N^{\circ} \text{ toxicidades válidas}} + \\ & + \frac{\text{Fisura anal}_{total} + 2 \cdot \text{Frecuencia / Urgencia}_{total} + \text{Incontinencia}_{total}}{N^{\circ} \text{ toxicidades válidas}} \end{aligned}$$

Mínimo	Percentil 25	Mediana	Percentil 75	Máximo	Media	Desv. típica
0,000	0,029	0,097	0,160	0,450	0,117	0,11



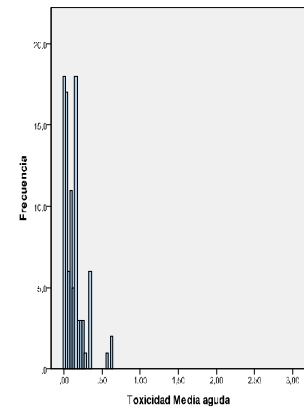
1.1.2 Toxicidad Media aguda

La Toxicidad Media total se calcula a partir de la siguiente fórmula, desestimando el uso de las variables Impotencia_{aguda} y Estenosis Uretral_{aguda}. Del mismo modo, las variables Proctitis_{aguda}, Sangrado rectal_{agudo}, Disuria_{aguda}, Hematuria_{aguda} y Frecuencia/Urgencia_{aguda} tienen doble peso en la fórmula ya que se considera que dichas toxicidades tienen una importancia mayor.

$$\begin{aligned} \text{Toxicidad Media}_{aguda} = & \frac{\text{Diarrea}_{aguda} + 2 \cdot \text{Proctitis}_{aguda} + \text{Fístula anal}_{aguda}}{N^{\circ} \text{ toxicidades válidas}} + \\ & + \frac{2 \cdot \text{Sangrado rectal}_{agudo} + \text{Dolor rectal}_{agudo} + 2 \cdot \text{Disuria}_{aguda}}{N^{\circ} \text{ toxicidades válidas}} + \\ & + \frac{\text{Retención}_{aguda} + 2 \cdot \text{Hematuria}_{aguda} + \text{Fisura anal}_{aguda}}{N^{\circ} \text{ toxicidades válidas}} + \\ & + \frac{2 \cdot \text{Frecuencia / Urgencia}_{aguda} + \text{Incontinencia}_{aguda}}{N^{\circ} \text{ toxicidades válidas}} \end{aligned}$$

Mínimo	Percentil 25	Mediana	Percentil 75	Máximo
0,000	0,031	0,094	0,156	0,625

Media	Desv. típica
0,120	0,128



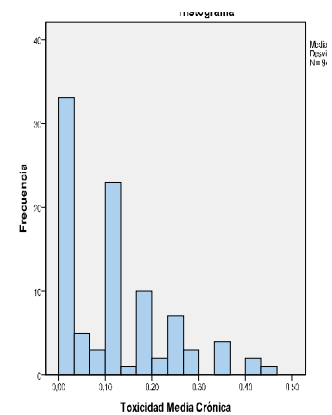
1.1.3 Toxicidad Media_{tardía}

La Toxicidad Media total se calcula a partir de la siguiente fórmula, desestimando el uso de las variables Impotencia_{tardía} y Estenosis Uretral_{tardía}. Del mismo modo, las variables Proctitis_{tardía}, Sangrado rectal_{tardío}, Disuria_{tardía}, Hematuria_{tardía} y Frecuencia/Urgencia_{tardía} tienen doble peso en la fórmula ya que se considera que dichas toxicidades tienen una importancia mayor.

$$\begin{aligned}
 \text{Toxicidad Media}_{\text{crónica}} = & \frac{\text{Diarrea}_{\text{crónica}} + 2 \cdot \text{Proctitis}_{\text{crónica}} + \text{Fístula anal}_{\text{crónica}}}{N^{\circ} \text{ toxicidades válidas}} + \\
 & + \frac{2 \cdot \text{Sangrado rectal}_{\text{crónico}} + \text{Dolor rectal}_{\text{crónico}} + 2 \cdot \text{Disuria}_{\text{crónica}}}{N^{\circ} \text{ toxicidades válidas}} + \\
 & + \frac{\text{Retención}_{\text{crónica}} + 2 \cdot \text{Hematuria}_{\text{crónica}} + \text{Fisura anal}_{\text{crónica}}}{N^{\circ} \text{ toxicidades válidas}} + \\
 & + \frac{2 \cdot \text{Frecuencia / Urgencia}_{\text{crónica}} + \text{Incontinencia}_{\text{crónica}}}{N^{\circ} \text{ toxicidades válidas}}
 \end{aligned}$$

Mínimo	Percentil 25	Mediana	Percentil 75	Máximo
0,000	0,000	0,125	0,188	0,460

Media	Desv. típica
0,118	0,115



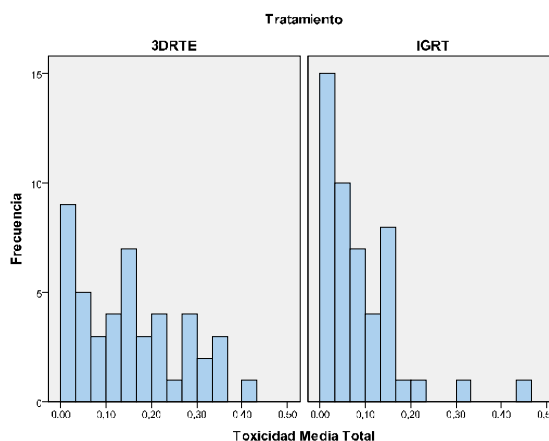
2 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

2.1 Influencia del tratamiento 3DRTE / IGRT sobre la toxicidad

2.1.1 Influencia del Tratamiento 3DRTE / IGRT sobre la Toxicidad Media_{total}

Dado que la variable Toxicidad Media_{total} es una variable cuantitativa y la variable Tratamiento es cualitativa, se usará el test t de Student para comparar medias. En primer lugar, se calculará el valor de dicha media para cada uno de los tratamientos:

Toxicidad Media _{total}	Tratamiento	
	3DRTE	IGRT
	0,150	0,080



A continuación se comprobarán las hipótesis de normalidad y homocedasticidad.

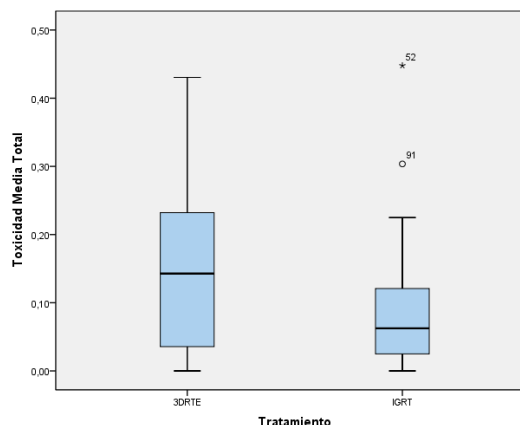
Pruebas de Normalidad y Homocedasticidad

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	Grados de libertad	p-valor	Estadístico	Grados de libertad	p-valor
3DRTE	0,102	46	0,200*	0,943	46	0,024
IGRT	0,163	48	0,003	0,815	48	0,000

a. Corrección de la significación de Lilliefors

* Este es un límite inferior de la significatividad verdadera

Prueba de Levene basada en la mediana			
Estadístico	Grados de libertad 1	Grados de libertad 2	p-valor
7,654	1	92	0,007



En el test de Kolmogorov-Smirnov para el tratamiento 3DRTE tan sólo se obtiene el límite inferior de la significatividad verdadera, el cual indicaría que la Toxicidad Media_{total} en dicho tratamiento es significativamente normal. No obstante, dado que el resto de p-valores son inferiores a 0,05, se puede decir que existe evidencia estadística suficiente para afirmar que la variable Toxicidad Media_{total} no sigue una distribución normal en todos los grupos de tratamiento.

Dado que el p-valor del test de Levene basado en la mediana es 0,007 inferior a 0,05, existe evidencia estadística suficiente para afirmar que las varianzas de la variable Toxicidad Media_{total} son distintas para cada uno de los tratamientos, es decir, existe heterocedasticidad.

Finalmente, la variable Toxicidad Media_{total} no verifica todos los supuestos necesarios para realizar una prueba t de comparación de medias, por lo que será necesario realizar una transformación de los datos.

▪ **Transformaciones de Box-Cox**

Fijando el valor de m en 0,1, con el fin de que todos los valores de la variable Toxicidad Media_{total} sean mayores que 0, se obtiene un valor del parámetro λ igual a -0,26, con lo que la fórmula que define la Toxicidad Media_{total} transformada será:

$$Toxicidad\ Media_{total\ i} = \frac{(Toxicidad\ Media_{total\ i} + 0,1)^{-0,26} - 1}{-0,26 \cdot g^{-0,26-1}}$$

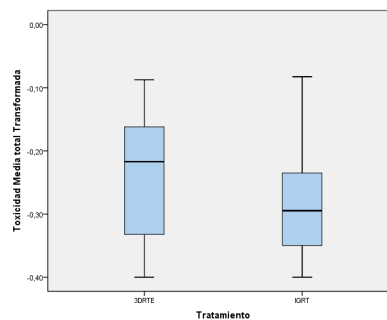
tal que $g = \sqrt[n]{(Toxicidad\ Media_{total\ 1} + 0,1) \cdot \dots \cdot (Toxicidad\ Media_{total\ n} + 0,1)}$

Comprobemos pues la normalidad y homocedasticidad de la variable transformada:

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	Grados de libertad	p-valor	Estadístico	Grados de libertad	p-valor
3DRTE	0,122	46	0,084	0,934	46	0,012
IGRT	0,124	48	0,060	0,945	48	0,024

- a. Corrección de la significación de Lilliefors
- * Este es un límite inferior de la significatividad verdadera

Prueba de Levene basada en la mediana			
Estadístico	Grados de libertad 1	Grados de libertad 2	p-valor
1,750	1	92	0,189

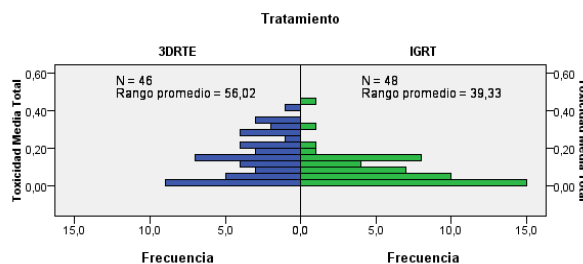


Y con esta transformación continuamos sin poder aplicar el test t de Student para variables normales y homocedásticas, aunque este último supuesto si se cumple en nuestro caso.

▪ **Prueba no paramétricas para variables independientes con 2 categorías**

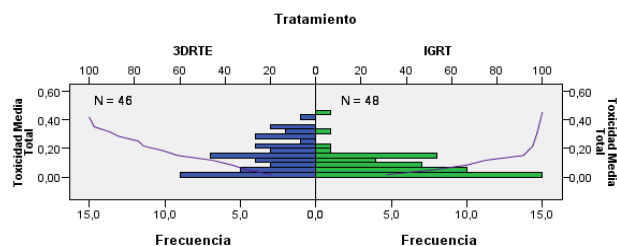
Prueba U de Mann-Whitney

N total	94
U de Mann-Whitney	712,000
W de Wilcoxon	1.888,000
Estadístico	712,000
Error típico	131,955
Estadístico estandarizado	-2,971
p-valor	0,003



Prueba de Kolmogorov-Smirnov

N total		94
Máximas diferencias extremas	Absoluta	0,359
	Positivo	0,359
	Negativo	-0,021
Estadístico		1,738
p-valor		0,005

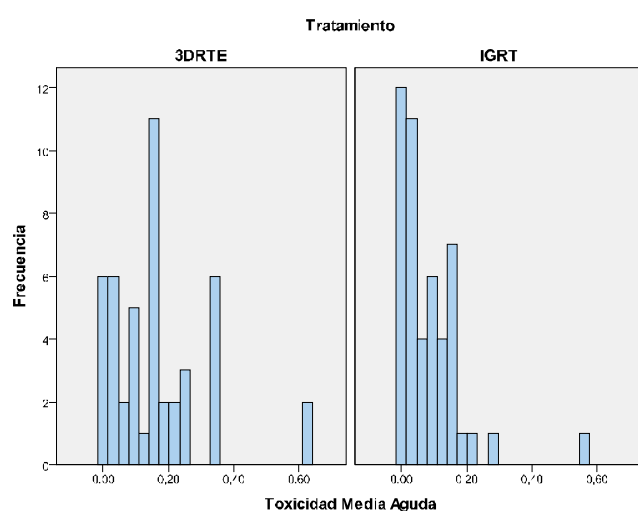


Como se observa, existe evidencia estadística suficiente para rechazar la hipótesis nula y afirmar que existe diferencia en la toxicidad del tratamiento 3DRTE y del tratamiento IGRT a lo largo del total seguimiento de los pacientes.

2.1.2 Influencia del Tratamiento sobre la Toxicidad Media_{aguda}

Dado que la variable Toxicidad Media_{aguda} es una variable cuantitativa y la variable Tratamiento es cualitativa, se usará el test t de Student para comparar medias. En primer lugar, se calculará el valor de la media para cada tratamiento:

Toxicidad Media_{aguda}	Tratamiento	
	3DRTE	IGRT
	0,161	0,081



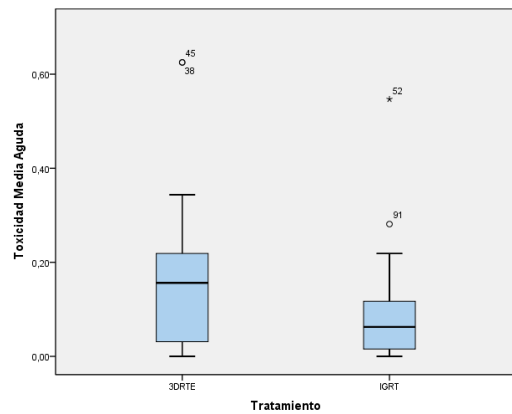
A continuación se comprobarán las hipótesis de normalidad y homocedasticidad.

■ Pruebas de Normalidad y Homocedasticidad

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	Grados de libertad	p-valor	Estadístico	Grados de libertad	p-valor
3DRTE	0,188	46	0,000	0,857	46	0,000
IGRT	0,199	48	0,000	0,741	48	0,000

a. Corrección de la significación de Lilliefors

Prueba de Levene basada en la mediana			
Estadístico	Grados de libertad 1	Grados de libertad 2	p-valor
4,202	1	92	0,043



Como se observa en la tabla superior, los cuatro p-valores calculados, tanto para el tratamiento 3DRTE como para el tratamiento IGRT, son inferiores a 0,05, con lo que se puede afirmar que existe evidencia estadística suficiente que confirma la no normalidad de la variable Toxicidad Media_{aguda} para ninguno de los grupos de tratamiento.

Así mismo, dado que el p-valor del test de Levene basado en la mediana es 0,043, inferior a 0,05, existe evidencia estadística suficiente para afirmar que las varianzas de la variable Toxicidad Media_{aguda} son distintas para cada uno de los tratamientos, es decir, existe heterocedasticidad.

Por lo tanto, la variable Toxicidad Media_{aguda} no verifica todos los supuestos necesarios para realizar una prueba t de comparación de medias, por lo que será necesario realizar una transformación de los datos.

■ Transformaciones de Box-Cox

Fijando el valor de m en 0,1, para que todos los valores de la variable Toxicidad Media_{aguda} sean mayores que 0, se obtiene un valor del parámetro λ igual a -0,42, con lo que la fórmula que define la Toxicidad Media_{aguda} transformada será:

$$Toxicidad\ Media_{aguda\ i} = \frac{(Toxicidad\ Media_{aguda\ i} + 0,1)^{-0,42} - 1}{-0,42 \cdot g^{-0,42-1}}$$

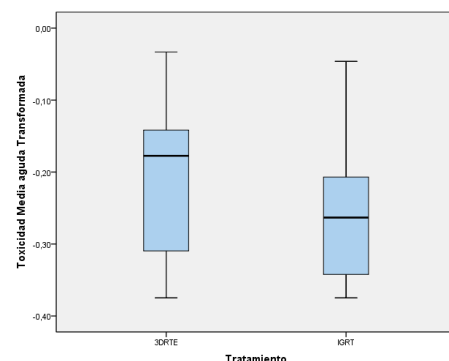
$$\text{tal que } g = \sqrt[n]{(Toxicidad\ Media_{aguda\ 1} + 0,1) \cdot \dots \cdot (Toxicidad\ Media_{aguda\ n} + 0,1)}$$

Comprobemos pues la normalidad y homocedasticidad de la variable transformada:

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	Grados de libertad	p-valor	Estadístico	Grados de libertad	p-valor
3DRTE	0,190	46	0,000	0,934	46	0,011
IGRT	0,166	48	0,002	0,920	48	0,003

a. Corrección de la significación de Lilliefors

Prueba de Levene basada en la mediana			
Estadístico	Grados de libertad 1	Grados de libertad 2	p-valor
0,091	1	92	0,763

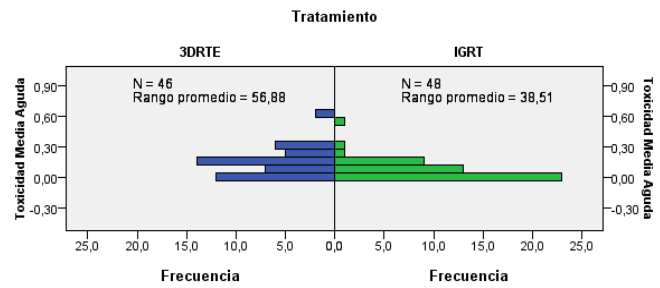


Y con esta transformación continuamos sin poder aplicar el test t de Student para variables normales y homocedásticas, aunque este último supuesto si se cumple en nuestro caso.

▪ Prueba no paramétricas para variables independientes con 2 categorías

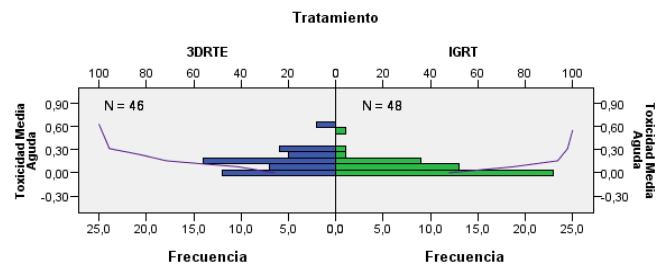
Prueba U de Mann-Whitney

N total	94
U de Mann-Whitney	672,500
W de Wilcoxon	1.848,500
Estadístico	672,500
Error típico	131,951
Estadístico estandarizado	-3,295
p-valor	0,001



Prueba de Kolmogorov-Smirnov

N total	94	
Máximas diferencias extremas	Absoluta	0,399
	Positivo	0,399
	Negativo	0,000
Estadístico	1,932	
p-valor	0,001	

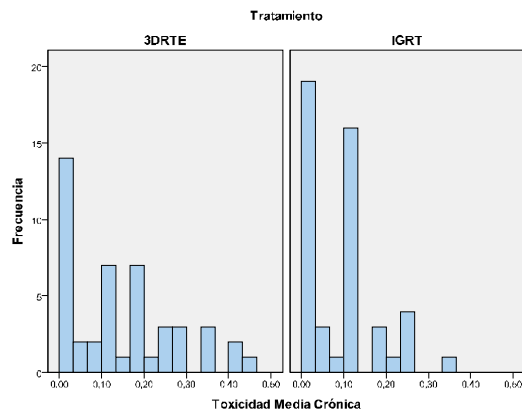


El p-valor asociado a ambas pruebas no paramétricas es suficientemente pequeño como para rechazar la hipótesis nula y afirmar que existe diferencia en la toxicidad aguda del tratamiento 3DRTE y del tratamiento IGRT a lo largo del seguimiento de los pacientes en el periodo agudo. Y se puede confirmar que esta diferencia es debida a una menor toxicidad aguda del tratamiento IGRT.

2.1.3 Influencia del Tratamiento sobre la Toxicidad Media_{tardía}

Dado que la variable Toxicidad Media_{tardía} es una variable cuantitativa y la variable Tratamiento (Tipo de Tratamiento) es cualitativa, se usará el test t de Student para comparar medias. En primer lugar, se calculará el valor de dicha media para cada uno de los tratamientos:

Toxicidad Media_{tardía}	Tratamiento	
	3DRTE	IGRT
	0,15	0,09



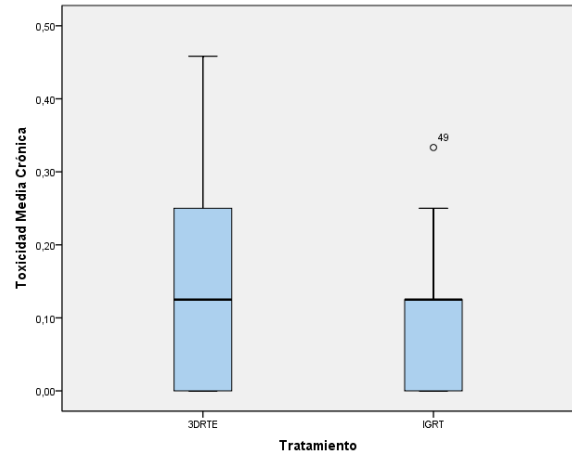
A continuación se comprobarán las hipótesis de normalidad y homocedasticidad.

▪ **Pruebas de Normalidad y Homocedasticidad**

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	Grados de libertad	p-valor	Estadístico	Grados de libertad	p-valor
3DRTE	0,132	46	0,044	0,909	46	0,002
IGRT	0,239	48	0,000	0,848	48	0,000

a. Corrección de la significación de Lilliefors

Prueba de Levene basada en la mediana			
Estadístico	Grados de libertad 1	Grados de libertad 2	p-valor
4,502	1	92	0,037



Como se observa en la tabla superior, los cuatro p-valores calculados son inferiores a 0,05. Así, se puede afirmar que existe evidencia estadística suficiente para confirmar la no normalidad de la variable Toxicidad Media_{tardía} para ninguno de los grupos de tratamiento.

Dado que el p-valor del test de Levene basado en la mediana es 0,037, inferior a 0,05, existe evidencia estadística suficiente para afirmar que las varianzas de la variable Toxicidad Media_{tardía} son distintas para cada uno de los tratamientos, es decir, no existe homocedasticidad.

Sin embargo, la variable Toxicidad Media_{tardía} no verifica todos los supuestos necesarios para realizar una prueba t de comparación de medias, por lo que será necesario realizar una transformación de los datos.

▪ **Transformaciones de Box-Cox**

Fijando el valor de m en 0,1, con el fin de que todos los valores de la variable Toxicidad Media_{tardía} sean mayores que 0, se obtiene un valor del parámetro λ igual a -0,10, con lo que la fórmula que define la Toxicidad Media_{tardía} transformada será:

$$Toxicidad\ Media_{crónica\ i} = \frac{(Toxicidad\ Media_{crónica\ i} + 0,1)^{-0,10} - 1}{-0,10 \cdot g^{-0,10-1}}$$

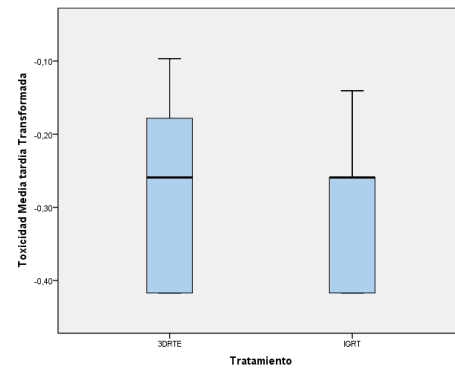
$$\text{tal que } g = \sqrt[n]{(Toxicidad\ Media_{crónica\ 1} + 0,1) \cdot \dots \cdot (Toxicidad\ Media_{crónica\ n} + 0,1)}$$

Comprobemos pues la normalidad y homocedasticidad de la variable transformada:

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	Grados de libertad	p-valor	Estadístico	Grados de libertad	p-valor
3DRTE	0,173	46	0,001	0,894	46	0,001
IGRT	0,266	48	0,000	0,825	48	0,000

a. Corrección de la significación de Lilliefors

Prueba de Levene basada en la mediana			
Estadístico	Grados de libertad 1	Grados de libertad 2	p-valor
0,336	1	92	0,564



Para el análisis de normalidad de la variable Toxicidad Media_{tardía} transformada se obtienen p-valores inferiores a 0,05, por lo que se puede decir que existe evidencia estadística suficiente para afirmar que la variable Toxicidad Media_{tardía} transformada no se distribuye normalmente.

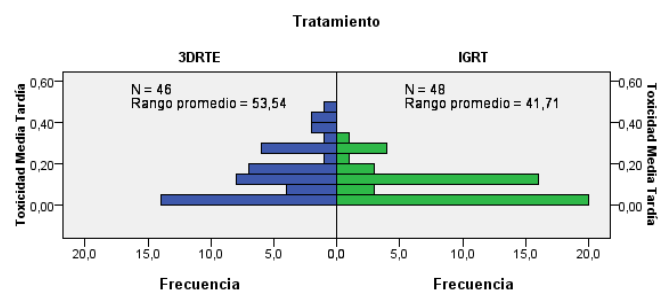
En cuanto a la prueba de homocedasticidad, como se puede observar, el p-valor del test de Levene basado en la mediana es 0,564, por lo tanto claramente no existe evidencia estadística que confirme la no homogeneidad de las varianzas de la variable Toxicidad Media_{tardía} con respecto a los dos tratamientos estudiados, es decir, existe homocedasticidad.

Finalmente, aun usando las transformaciones de Box-Cox, no se ha logrado normalizar la variable Toxicidad Media_{tardía}, por lo que se procederá a usar pruebas no paramétricas para la comparación de la toxicidad en función del tratamiento empleado en cada paciente.

▪ **Prueba no paramétricas para variables independientes con 2 categorías**

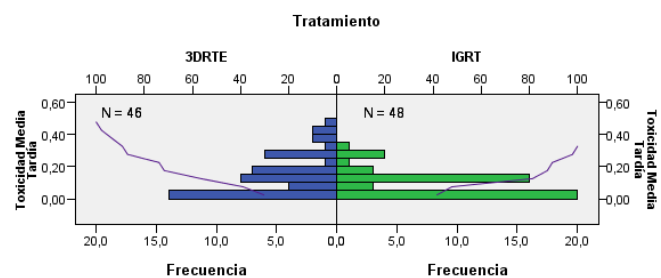
Prueba U de Mann-Whitney

N total	88
U de Mann-Whitney	826,000
W de Wilcoxon	2002,000
Estadístico	826,000
Error típico	128,893
Estadístico estandarizado	-2,157
p-valor	0,031



Prueba de Kolmogorov-Smirnov

N total	94	
Máximas diferencias extremas	Absoluta	0,269
	Positivo	0,269
	Negativo	0,000
Estadístico	1,304	
p-valor	0,067	



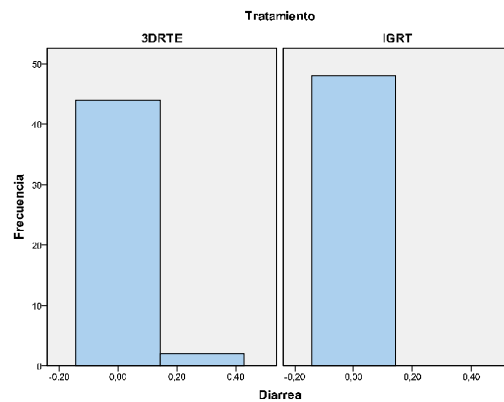
En las dos pruebas no paramétricas aplicadas a los datos se obtienen p-valores muy ajustados a la significatividad establecida para este estudio ($\alpha = 0,05$). Por lo que, aunque con menor significatividad que en los casos anteriores de Toxicidad Media_{total} y Toxicidad Media_{aguda}, podemos rechazar la hipótesis nula, es decir, existe evidencia estadística suficiente para afirmar que existe diferencia en la toxicidad tardía del tratamiento 3DRTE y el tratamiento IGRT a lo largo del seguimiento durante el periodo tardío.

2.2 Influencia del tratamiento sobre los distintos ítems de toxicidad

2.2.1 Influencia del Tratamiento sobre la Diarrea_{total}

Dado que la variable Diarrea_{total} es una variable cuantitativa y la variable Tratamiento es cualitativa, se usará el test t de Student para comparar medias. En primer lugar, se calculará el valor de dicha media para cada uno de los tratamientos:

	Tratamiento	
	3DRTE	IGRT
Diarrea _{total}	0,010	0,000

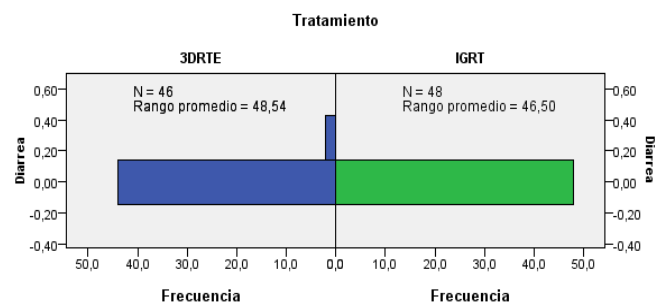


Como se ve en el histograma, cuando la variable Tratamiento es IGRT, la Diarrea_{total} se mantiene constante, por lo que se rechaza directamente la hipótesis de normalidad y la posibilidad de lograrla mediante una transformación de Box-Cox. Así, se procede a realizar pruebas no paramétricas para comprobar si existe influencia del tratamiento sobre la Diarrea_{total}.

▪ Prueba no paramétricas para variables independientes con 2 categorías

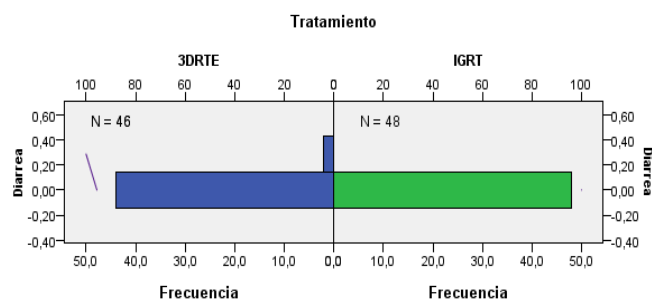
Prueba U de Mann-Whitney

N total	94
U de Mann-Whitney	1.056,000
W de Wilcoxon	2.232,000
Estadístico	1.056,000
Error típico	33,047
Estadístico estandarizado	-1,452
p-valor	0,146



Prueba de Kolmogorov-Smirnov

N total		94
Máximas diferencias extremas	Absoluta	0,043
	Positivo	0,043
	Negativo	0,000
Estadístico		0,211
p-valor		1,000

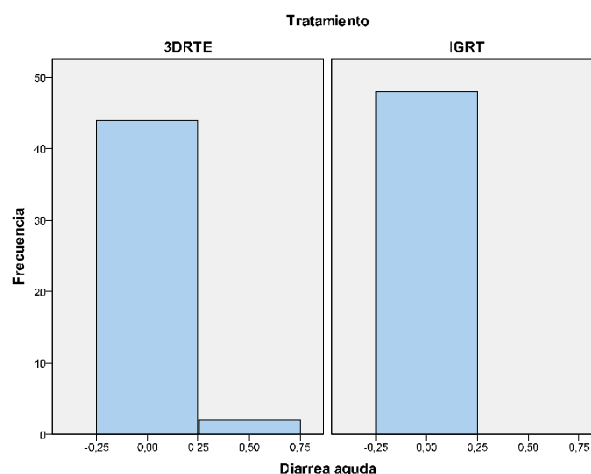


Como demuestran los tests no paramétricos aplicados, no podemos rechazar la hipótesis nula, es decir, no existe evidencia estadística suficiente para afirmar que existe diferencia en la Diarrea del tratamiento 3DRTE y del tratamiento IGRT a lo largo del total seguimiento de los pacientes.

2.2.2 Influencia del Tratamiento sobre la Diarrea aguda

Dado que la variable Diarrea_{aguda} es una variable cuantitativa y la variable Tratamiento es cualitativa, se usará el test t de Student para comparar medias. En primer lugar, se calculará el valor de dicha media para cada uno de los tratamientos:

	Tratamiento	
	3DRTE	IGRT
Diarrea_{aguda}	0,022	0,000

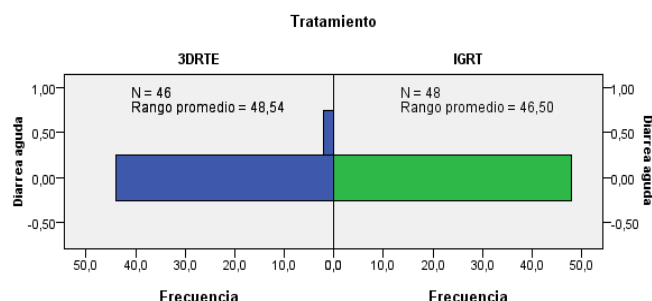


Como se observa en el histograma, cuando la variable Tratamiento es IGRT, la Diarrea_{aguda} se mantiene constante, por lo que se rechaza directamente la hipótesis de normalidad y la posibilidad de lograrla mediante una transformación de Box-Cox. Así, se procede a realizar pruebas no paramétricas para comprobar si existe influencia del tratamiento sobre la Diarrea_{aguda}.

▪ Prueba no paramétricas para variables independientes con 2 categorías

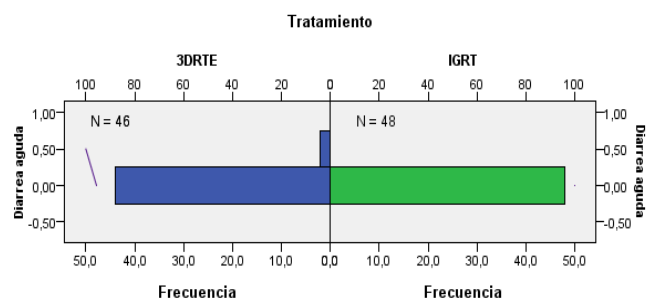
Prueba U de Mann-Whitney

N total	94
U de Mann-Whitney	1.056,000
W de Wilcoxon	2.232,000
Estadístico	1.056,000
Error típico	33,047
Estadístico estandarizado	-1,452
p-valor	0,146



Prueba de Kolmogorov-Smirnov

N total		94
Máximas diferencias extremas	Absoluta	0,043
	Positivo	0,043
	Negativo	0,000
Estadístico		0,211
p-valor		1,000



El p-valor asociado a ambas pruebas no paramétricas es suficientemente grande como para aceptar la hipótesis nula y afirmar que no existe diferencia en la Diarrea aguda del tratamiento 3DRTE y del tratamiento IGRT a lo largo del seguimiento de los pacientes en el periodo agudo.

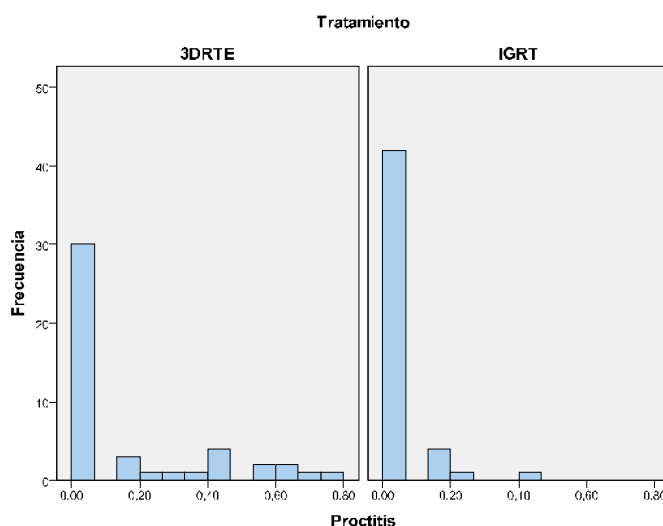
2.2.3 Influencia del Tratamiento sobre la Diarrea tardía

Dado que la variable Diarrea_{tardía} no se ha presentado, no se ha realizado el análisis estadístico.

2.2.4 Influencia del Tratamiento sobre la Proctitis total

Dado que la variable Proctitis_{total} es una variable cuantitativa y la variable Tratamiento es cualitativa, se usará el test t de Student para comparar medias. En primer lugar, se calculará el valor de dicha media para cada uno de los tratamientos:

Proctitis_{total}	Tratamiento	
	3DRTE	IGRT
	0,150	0,030



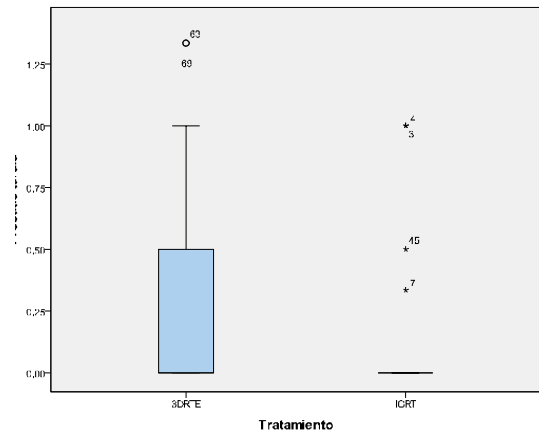
A continuación se comprobarán las hipótesis de normalidad y homocedasticidad.

■ Pruebas de Normalidad y Homocedasticidad

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	Grados de libertad	p-valor	Estadístico	Grados de libertad	p-valor
3DRTE	0,389	46	0,000	0,676	46	0,000
IGRT	0,51	48	0,000	0,39	48	0,000

a. Corrección de la significación de Lilliefors

Prueba de Levene basada en la mediana			
Estadístico	Grados de libertad 1	Grados de libertad 2	p-valor
14,979	1	92	0,001



Debido a que los p-valores calculados con ambas pruebas de normalidad de los datos son aproximadamente cero, podemos afirmar que la variable $Proctitis_{total}$ no sigue una distribución normal, así mismo por el test de Levene, la variable tampoco es homocedástica con respecto al tratamiento aplicado. Así será necesario realizar una transformación de los datos.

■ Transformaciones de Box-Cox

Fijando el valor de m en 0,1, con el fin de que todos los valores de la variable $Proctitis_{total}$ sean mayores que 0, se obtiene un valor del parámetro λ igual a -2,9, con lo que la fórmula que define la $Proctitis_{total}$ transformada será:

$$Proctitis_{total\ i}^{\lambda} = \frac{(Proctitis_{total\ i} + 0,1)^{-2,6} - 1}{-2,6 \cdot g^{-2,6-1}}$$

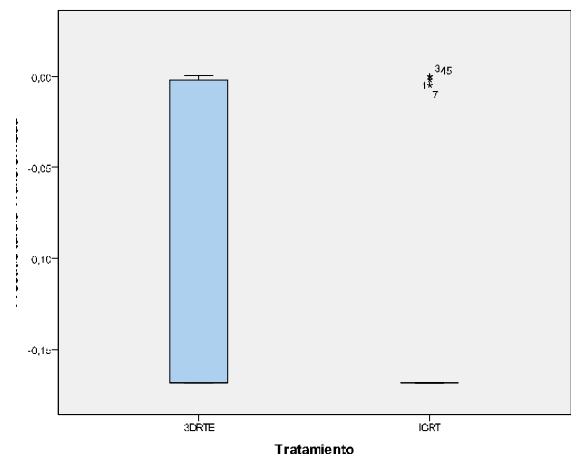
tal que $g = \sqrt[n]{(Proctitis_{total\ 1} + 0,1) \cdot \dots \cdot (Proctitis_{total\ n} + 0,1)}$

Comprobemos pues la normalidad y homocedasticidad de la variable transformada:

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	Grados de libertad	p-valor	Estadístico	Grados de libertad	p-valor
3DRTE	0,417	46	0,000	0,615	46	0,000
IGRT	0,52	48	0,000	0,394	48	0,000

a. Corrección de la significación de Lilliefors

Prueba de Levene basada en la mediana			
Estadístico	Grados de libertad 1	Grados de libertad 2	p-valor
7,383	1	92	0,008

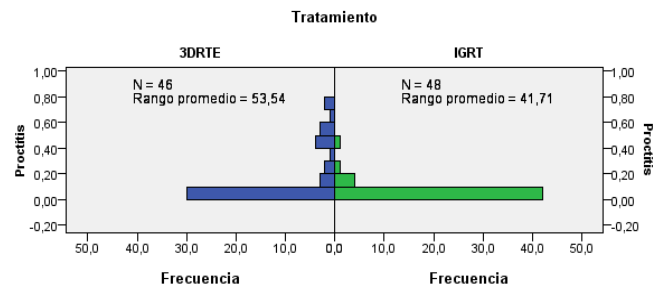


Y con esta transformación continuamos sin poder aplicar el test t de Student para variables normales y homocedásticas, con lo que se procederá a aplicar pruebas no paramétricas para comprobar si existe influencia del Tratamiento sobre la $Proctitis_{total}$.

▪ Prueba no paramétricas para variables independientes con 2 categorías

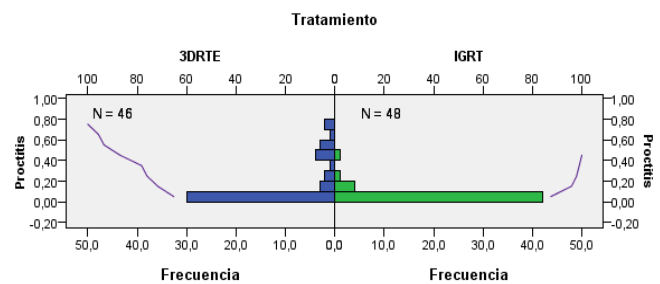
Prueba U de Mann-Whitney

N total	94
U de Mann-Whitney	826,000
W de Wilcoxon	2002,000
Estadístico	826,000
Error típico	98,098
Estadístico estandarizado	-2,834
p-valor	0,005



Prueba de Kolmogorov-Smirnov

N total	94	
Máximas diferencias extremas	Absoluta	0,262
	Positivo	0,262
	Negativo	0,000
Estadístico	1,269	
p-valor	0,080	

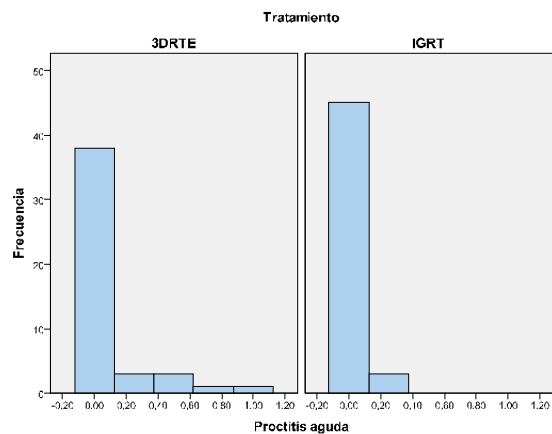


A la hora de evaluar la asociación entre el tratamiento y la Proctitis_{total} nos encontramos con dos p-valores completamente diferentes, el p-valor asociado a la prueba de Mann-Whitney nos indica que debemos rechazar la hipótesis nula, sin embargo la prueba de Kolmogorov-Smirnov nos indica lo contrario. No obstante, el primero de estos tests es más apropiado cuando la muestra es relativamente grande, por lo que tomaremos como válido el p-valor del test de Mann-Whitney. Así, podemos rechazar la hipótesis nula y afirmar que existe diferencia en la Proctitis total del tratamiento 3DRTE y del tratamiento IGRT a lo largo del seguimiento de los pacientes en el periodo agudo. Y se puede confirmar que esta diferencia es debida a una menor Proctitis_{total} del tratamiento IGRT.

2.2.5 Influencia del Tratamiento sobre la Proctitis aguda

Dado que la variable Proctitis_{aguda} es una variable cuantitativa y la variable Tratamiento es cualitativa, se usará el test t de Student para comparar medias. En primer lugar, se calculará el valor de dicha media para cada uno de los tratamientos:

	Tratamiento	
	3DRTE	IGRT
Proctitis _{aguda}	0,087	0,016



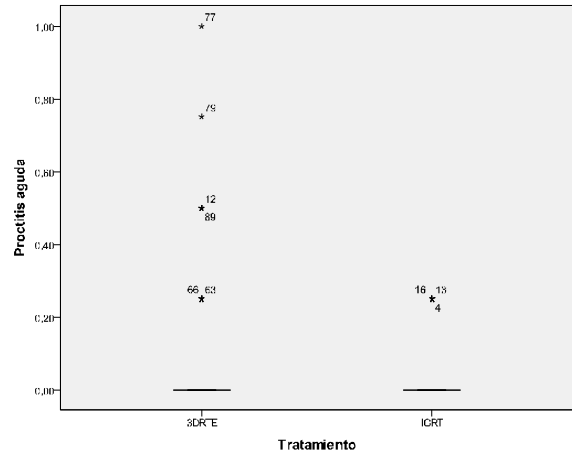
A continuación se comprobarán las hipótesis de normalidad y homocedasticidad.

▪ **Pruebas de Normalidad y Homocedasticidad**

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	Grados de libertad	p-valor	Estadístico	Grados de libertad	p-valor
3DRTE	0,481	46	0,000	0,466	46	0,000
IGRT	0,54	48	0,000	0,261	48	0,000

a. Corrección de la significación de Lilliefors

Prueba de Levene basada en la mediana			
Estadístico	Grados de libertad 1	Grados de libertad 2	p-valor
4,723	1	92	0,032



Como se observa en la tabla superior, los cuatro p-valores calculados, tanto para el tratamiento 3DRTE como para el tratamiento IGRT, son aproximadamente cero, con lo que se puede afirmar que existe evidencia estadística suficiente que confirma la no normalidad de la variable Proctitis_{aguda} para ninguno de los grupos de tratamiento.

Así mismo, dado que el p-valor del test de Levene basado en la mediana es 0,032, inferior a 0,05, existe evidencia estadística suficiente para afirmar que las varianzas de la variable Proctitis_{aguda} son distintas para cada uno de los tratamientos, es decir, existe heterocedasticidad.

Por lo tanto, la variable Proctitis_{aguda} no verifica todos los supuestos necesarios para realizar una prueba t de comparación de medias, por lo que será necesario realizar una transformación de los datos.

▪ **Transformaciones de Box-Cox**

Fijando el valor de m en 0,1, con el fin de que todos los valores de la variable Proctitis_{aguda} sean mayores que 0, se obtiene un valor del parámetro λ igual a -5,4, con lo que la fórmula que define la Proctitis_{aguda} transformada será:

$$Proctitis_{aguda\ i}^{\lambda} = \frac{(Proctitis_{aguda\ i} + 0,1)^{-5,4} - 1}{-5,4 \cdot g^{-5,4-1}}$$

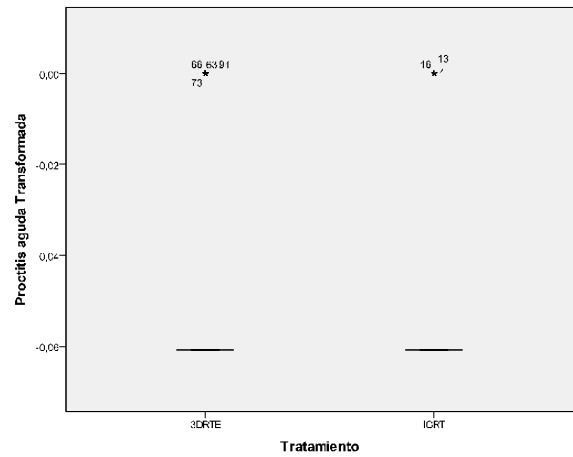
tal que $g = \sqrt[n]{(Proctitis_{aguda\ 1} + 0,1) \cdot \dots \cdot (Proctitis_{aguda\ n} + 0,1)}$

Comprobemos pues la normalidad y homocedasticidad de la variable transformada:

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	Grados de libertad	p-valor	Estadístico	Grados de libertad	p-valor
3DRTE	0,501	46	0,000	0,460	46	0,000
IGRT	0,538	48	0,000	0,261	48	0,000

a. Corrección de la significación de Lilliefors

Prueba de Levene basada en la mediana			
Estadístico	Grados de libertad 1	Grados de libertad 2	p-valor
2,851	1	92	0,095

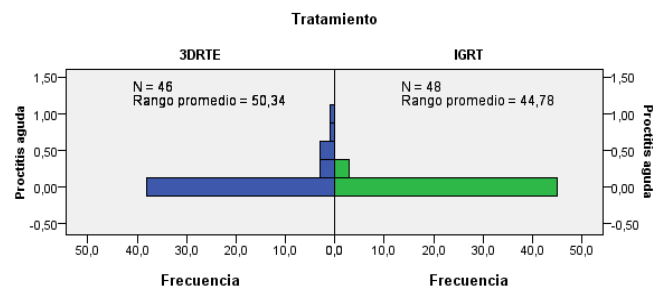


Y con esta transformación continuamos sin poder aplicar el test t de Student para variables normales y homocedásticas, aunque esta última sí se cumple, con lo que se procederá a aplicar pruebas no paramétricas para comprobar si existe influencia del Tratamiento sobre la Proctitis_{aguda}.

▪ Prueba no paramétricas para variables independientes con 2 categorías

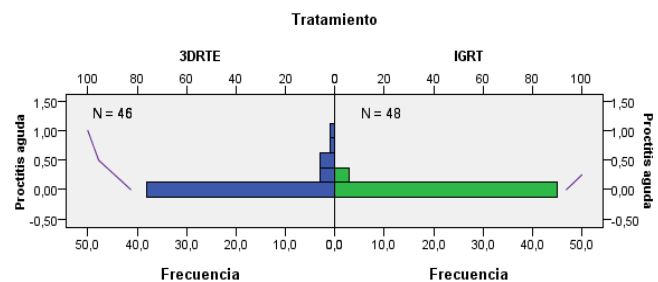
Prueba U de Mann-Whitney

N total	94
U de Mann-Whitney	973,000
W de Wilcoxon	2149,000
Estadístico	973,000
Error típico	73,770
Estadístico estandarizado	-1,769
p-valor	0,077



Prueba de Kolmogorov-Smirnov

N total	94	
Máximas diferencias extremas	Absoluta	0,111
	Positivo	0,111
	Negativo	0,000
Estadístico	0,540	
p-valor	0,933	

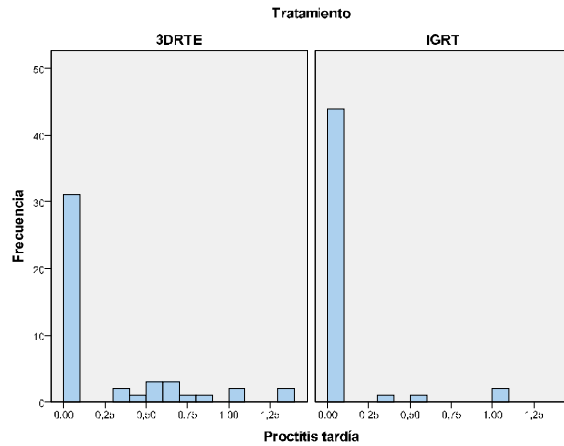


Viendo el resultado de ambos tests, con p-valores superiores a 0,05, no tenemos evidencia estadística suficiente para rechazar la hipótesis nula. Por tanto, no existe diferencia en la Proctitis aguda del tratamiento 3DRTE y del tratamiento IGRT a lo largo del seguimiento de los pacientes en el periodo agudo.

2.2.6 Influencia del Tratamiento sobre la Proctitis tardía

Dado que la variable Proctitis_{tardía} es una variable cuantitativa y la variable Tratamiento es cualitativa, se usará el test t de Student para comparar medias. En primer lugar, se calculará el valor de dicha media para cada uno de los tratamientos:

	Tratamiento	
	3DRTE	IGRT
Proctitis _{tardía}	0,237	0,059



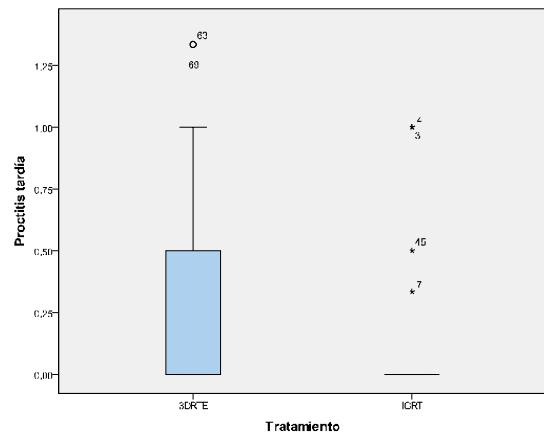
A continuación se comprobarán las hipótesis de normalidad y homocedasticidad.

Pruebas de Normalidad y Homocedasticidad

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	Grados de libertad	p-valor	Estadístico	Grados de libertad	p-valor
3DRTE	0,403	46	0,000	0,667	46	0,000
IGRT	0,52	48	0,000	0,3	48	0,000

a. Corrección de la significación de Lilliefors

Prueba de Levene basada en la mediana			
Estadístico	Grados de libertad 1	Grados de libertad 2	p-valor
7,61	1	86	0,01



Como se observa en la tabla superior, los cuatro p-valores calculados son inferiores a 0,05. Así, se puede afirmar que existe evidencia estadística suficiente para confirmar la no normalidad de la variable Proctitis_{tardía} para ninguno de los grupos de tratamiento.

Sin embargo, la variable Proctitis_{tardía} no verifica todos los supuestos necesarios para realizar una prueba t de comparación de medias, por lo que será necesario realizar una transformación de los datos.

Transformaciones de Box-Cox

Fijando el valor de m en 0,1, con el fin de que todos los valores de la variable Proctitis_{tardía} sean mayores que 0, se obtiene un valor del parámetro λ igual a -2,3, con lo que la fórmula que define la Proctitis_{tardía} transformada será:

$$Proctitis_{crónica\ i} = \frac{(Proctitis_{crónica\ i} + 0,1)^{-2,3} - 1}{-2,3 \cdot g}$$

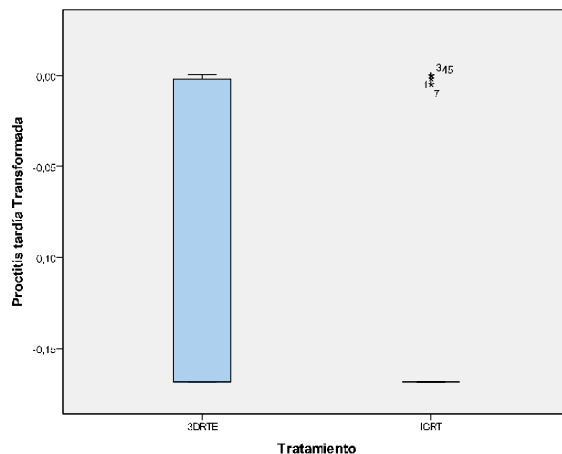
$$\text{tal que } g = \sqrt[n]{(Proctitis_{crónica\ 1} + 0,1) \cdot \dots \cdot (Proctitis_{crónica\ n} + 0,1)}$$

Comprobemos pues la normalidad y homocedasticidad de la variable transformada:

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	Grados de libertad	p-valor	Estadístico	Grados de libertad	p-valor
3DRTE	0,428	46	0,000	0,595	46	0,000
IGRT	0,53	42	0,000	0,31	42	0,000

a. Corrección de la significación de Lilliefors

Prueba de Levene basada en la mediana			
Estadístico	Grados de libertad 1	Grados de libertad 2	p-valor
9,265	1	86	0,003

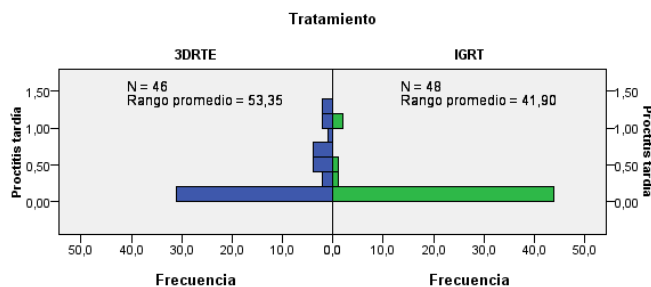


Y con esta transformación continuamos sin poder aplicar el test t de Student para variables normales y homocedásticas, con lo que se procederá a aplicar pruebas no paramétricas para comprobar si existe influencia del Tratamiento sobre la Proctitis_{tardía}.

▪ Prueba no paramétricas para variables independientes con 2 categorías

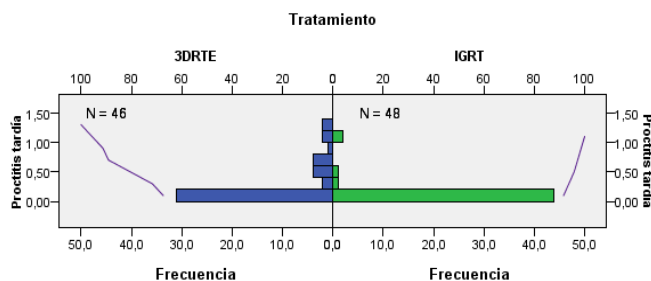
Prueba U de Mann-Whitney

N total	94
U de Mann-Whitney	835,000
W de Wilcoxon	2011,000
Estadístico	835,000
Error típico	92,731
Estadístico estandarizado	-2,901
p-valor	0,004



Prueba de Kolmogorov-Smirnov

N total	94	
Máximas diferencias extremas	Absoluta	0,243
	Positivo	0,243
	Negativo	0,000
Estadístico	1,177	
p-valor	0,125	

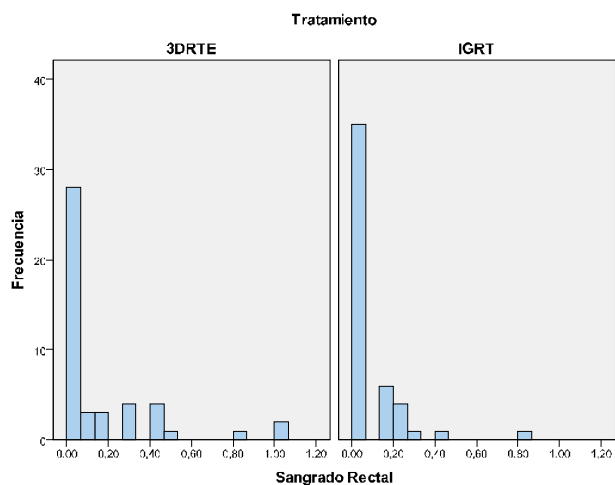


Como ya se ha explicado con anterioridad, para muestras más grandes, resulta más fiable la prueba de Mann-Whitney, por lo que en este test podemos rechazar la hipótesis nula con un p-valor de 0,004, es decir, existe evidencia estadística suficiente para afirmar que existe diferencia en la Proctitis_{tardía} del tratamiento 3DRTE y el tratamiento IGRT a lo largo del seguimiento durante el periodo tardío.

2.2.7 Influencia del Tratamiento sobre el Sangrado Rectal_{total}

Como la variable Sangrado Rectal_{total} es una variable cuantitativa y la variable Tratamiento es cualitativa, se usará el test t de Student para comparar medias. Primero se calcula el valor de dicha media para cada uno de los tratamientos:

	Tratamiento	
	3DRTE	IGRT
Sangrado Rectal _{total}	0,153	0,067



A continuación se comprobarán las hipótesis de normalidad y homocedasticidad.

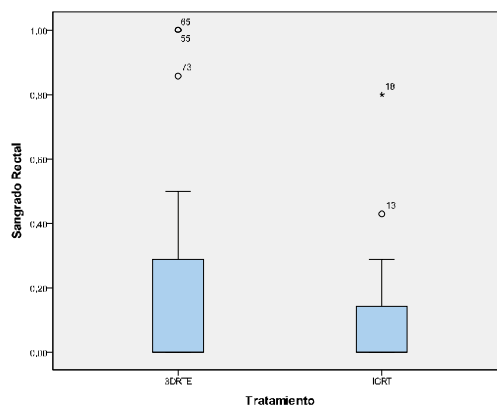
Pruebas de Normalidad y Homocedasticidad

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	Grados de libertad	p-valor	Estadístico	Grados de libertad	p-valor
3DRTE	0,329	46	0,000	0,647	46	0,000
IGRT	0,435	48	0,000	0,53	48	0,000

a. Corrección de la significación de Lilliefors

* Este es un límite inferior de la significatividad verdadera

Prueba de Levene basada en la mediana			
Estadístico	Grados de libertad 1	Grados de libertad 2	p-valor
3,9	1	92	0,051



A partir de la tabla superior, existe evidencia estadística suficiente para rechazar la hipótesis nula y afirmar que la variable Sangrado Rectal_{total} no sigue una distribución normal aunque sí presenta homocedasticidad con respecto al tratamiento.

Finalmente, la variable Sangrado Rectal_{total} no verifica todos los supuestos necesarios para realizar una prueba t de comparación de medias, por lo que será necesario realizar una transformación de los datos.

Transformaciones de Box-Cox

Fijando el valor de m en 0,1, con el fin de que todos los valores de la variable Sangrado Rectal_{total} sean mayores que 0, se obtiene un valor del parámetro λ igual a -1,7 con lo que la fórmula que define el Sangrado Rectal_{total} transformado será:

$$\text{Sangrado Rectal}_{\text{total } i}^{\lambda} = \frac{(\text{Sangrado Rectal}_{\text{total } i} + 0,1)^{-1,7} - 1}{-1,7 \cdot g^{-1,7-1}}$$

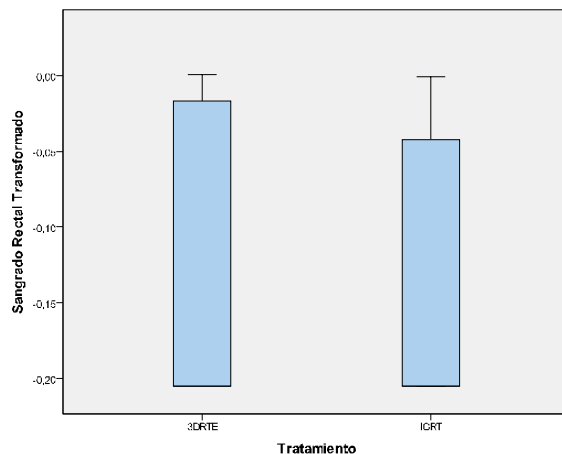
$$\text{tal que } g = \sqrt[n]{(\text{Sangrado Rectal}_{\text{total } 1} + 0,1) \cdot \dots \cdot (\text{Sangrado Rectal}_{\text{total } n} + 0,1)}$$

Comprobemos pues la normalidad y homocedasticidad de la variable transformada:

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	Grados de libertad	p-valor	Estadístico	Grados de libertad	p-valor
3DRTE	0,393	46	0,000	0,67	46	0,000
IGRT	0,46	48	0,000	0,58	48	0,000

a. Corrección de la significación de Lilliefors

Prueba de Levene basada en la mediana			
Estadístico	Grados de libertad 1	Grados de libertad 2	p-valor
1,909	1	92	0,170

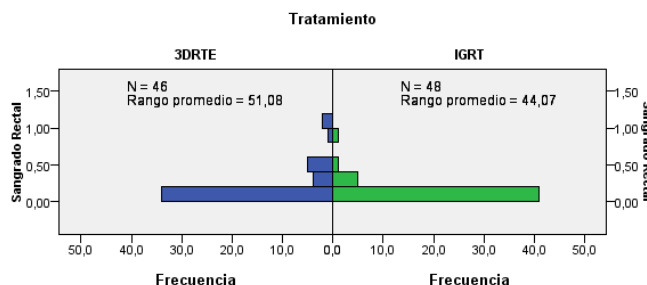


Y con esta transformación continuamos sin poder aplicar el test t de Student para variables normales y homocedásticas, aunque sí es homocedástica, con lo que se procederá a aplicar pruebas no paramétricas para comprobar si existe influencia del Tratamiento sobre el Sangrado Rectal_{total}.

▪ Prueba no paramétricas para variables independientes con 2 categorías

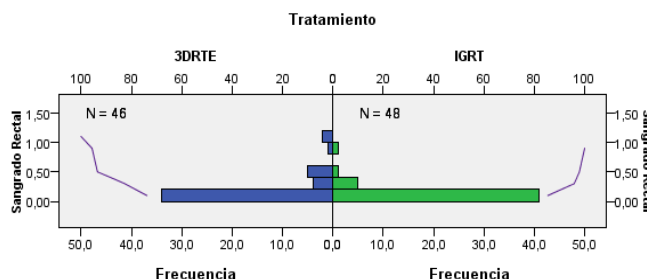
Prueba U de Mann-Whitney

N total	94
U de Mann-Whitney	939,500
W de Wilcoxon	2115,500
Estadístico	939,500
Error típico	110,495
Estadístico estandarizado	-1,489
p-valor	0,137



Prueba de Kolmogorov-Smirnov

N total	94	
Máximas diferencias extremas	Absoluta	0,198
	Positivo	0,198
	Negativo	0,000
Estadístico	0,961	
p-valor	0,314	

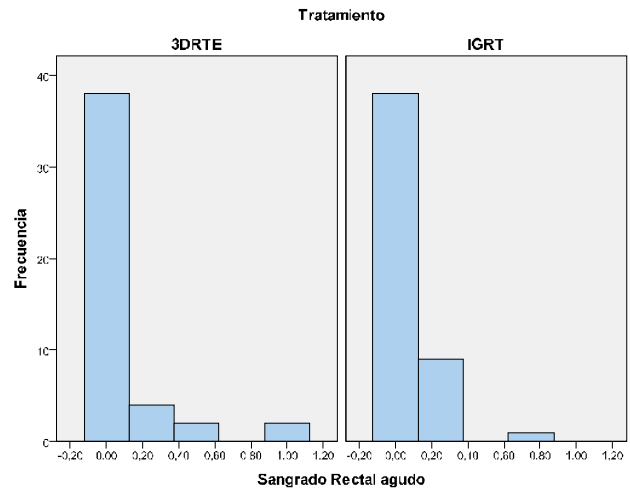


Como demuestran los tests no paramétricos aplicados, no podemos rechazar la hipótesis nula, es decir, no existe evidencia estadística suficiente para afirmar que existe diferencia en el Sangrado Rectal del tratamiento 3DRTE y del tratamiento IGRT a lo largo del total seguimiento de los pacientes.

2.2.8 Influencia del Tratamiento sobre el Sangrado Rectal agudo

Dado que la variable Sangrado Rectal_{agudo} es una variable cuantitativa y la variable Tratamiento es cualitativa, se usará el test t de Student para comparar medias. En primer lugar, se calculará el valor de dicha media para cada tratamiento:

	Tratamiento	
	3DRTE	IGRT
Sangrado Rectal _{agudo}	0,087	0,063



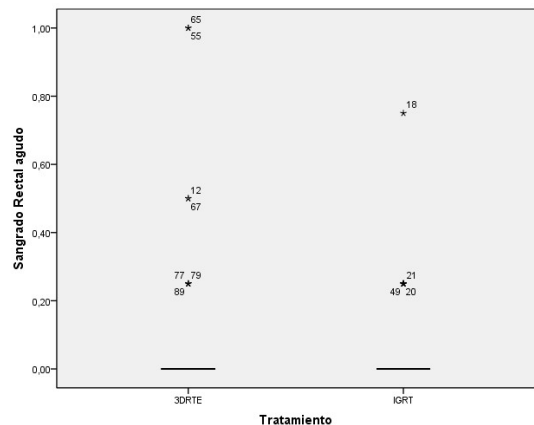
A continuación se comprobarán las hipótesis de normalidad y homocedasticidad.

Pruebas de Normalidad y Homocedasticidad

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	Grados de libertad	p-valor	Estadístico	Grados de libertad	p-valor
3DRTE	0,437	46	0,000	0,434	46	0,000
IGRT	0,46	48	0,000	0,49	48	0,000

- a. Corrección de la significación de Lilliefors
 * Este es un límite inferior de la significatividad verdadera

Prueba de Levene basada en la mediana			
Estadístico	Grados de libertad 1	Grados de libertad 2	p-valor
0,387	1	92	0,535



A partir de la tabla superior, existe evidencia estadística suficiente para rechazar la hipótesis nula y afirmar que la variable Sangrado Rectal_{agudo} no sigue una distribución normal. Pero sí presenta homocedasticidad con respecto al tratamiento.

Finalmente, la variable Sangrado Rectal_{agudo} no verifica todos los supuestos necesarios para realizar una prueba t de comparación de medias, por lo que será necesario realizar una transformación de los datos.

Transformaciones de Box-Cox

Fijando el valor de m en 0,1, para que todos los valores de la variable Sangrado Rectal_{agudo} sean mayores que 0, se obtiene un valor del parámetro λ igual a -3,3, con lo que la fórmula que define el Sangrado Rectal_{agudo} transformado será:

$$\text{Sangrado Rectal}_{\text{agudo } i}^{\lambda} = \frac{(\text{Sangrado Rectal}_{\text{agudo } i} + 0,1)^{-3,3} - 1}{-3,3 \cdot g^{-3,3-1}}$$

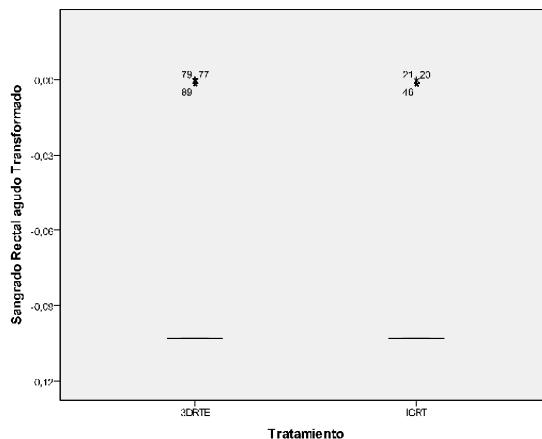
$$\text{tal que } g = \sqrt[n]{(\text{Sangrado Rectal}_{\text{agudo } 1} + 0,1) \dots (\text{Sangrado Rectal}_{\text{agudo } n} + 0,1)}$$

Comprobemos pues la normalidad y homocedasticidad de la variable transformada:

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	Grados de libertad	p-valor	Estadístico	Grados de libertad	p-valor
3DRTE	0,501	46	0,000	0,461	46	0,000
IGRT	0,49	48	0,000	0,5	48	0,000

a. Corrección de la significación de Lilliefors

Prueba de Levene basada en la mediana			
Estadístico	Grados de libertad 1	Grados de libertad 2	p-valor
0,165	1	92	0,685

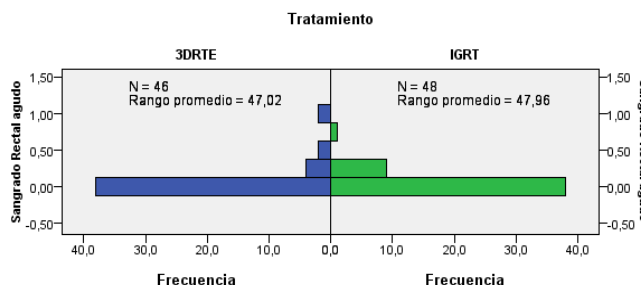


Y con esta transformación continuamos sin poder aplicar el test t de Student para variables normales y homocedásticas, aunque sí es homocedástica con lo que se procederá a aplicar pruebas no paramétricas para comprobar si existe influencia del Tratamiento sobre el Sangrado Rectal_{agudo}.

▪ Prueba no paramétricas para variables independientes con 2 categorías

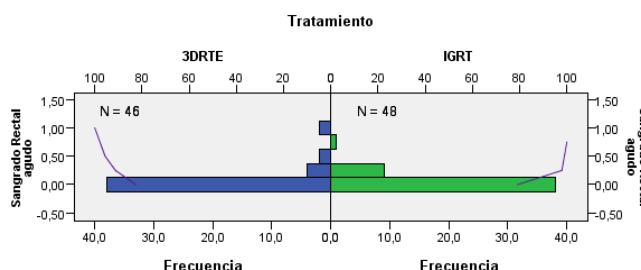
Prueba U de Mann-Whitney

N total	94
U de Mann-Whitney	1126,000
W de Wilcoxon	2302,000
Estadístico	1126,000
Error típico	90,531
Estadístico estandarizado	0,011
p-valor	0,808



Prueba de Kolmogorov-Smirnov

N total	94	
Máximas diferencias extremas	Absoluta	0,066
	Positivo	0,066
	Negativo	-0,034
Estadístico	0,320	
p-valor	1,000	

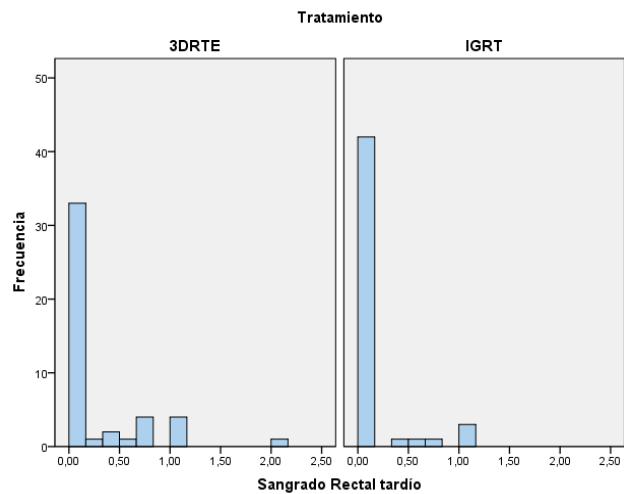


El p-valor asociado a ambas pruebas no paramétricas indica que no podemos rechazar la hipótesis nula. Por lo tanto, no podemos afirmar que existe diferencia en el Sangrado Rectal_{agudo} del tratamiento 3DRTE y del tratamiento IGRT a lo largo del seguimiento de los pacientes en el periodo agudo.

2.2.9 Influencia del Tratamiento sobre el Sangrado Rectal tardío

Dado que la variable Sangrado Rectal_{tardío} es una variable cuantitativa y la variable Tratamiento es cualitativa, se usará el test t de Student para comparar medias. En primer lugar, se calculará el valor de dicha media para cada tratamiento:

Sangrado Rectal_{tardío}	Tratamiento	
	3DRTE	IGRT
	0,226	0,09



A continuación se comprobarán las hipótesis de normalidad y homocedasticidad.

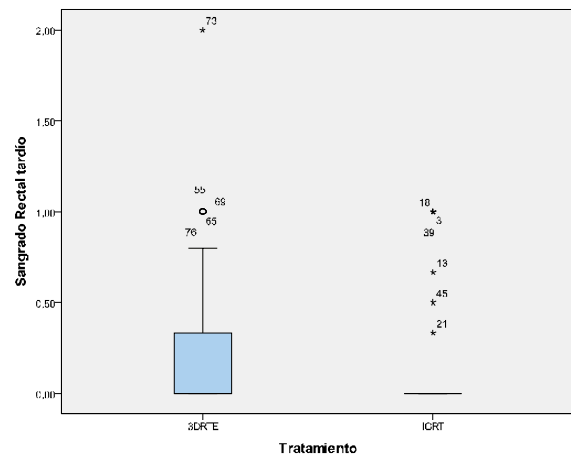
Pruebas de Normalidad y Homocedasticidad

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	Grados de libertad	p-valor	Estadístico	Grados de libertad	p-valor
3DRTE	0,397	46	0,000	0,600	46	0,000
IGRT	0,51	48	0,000	0,39	48	0,000

a. Corrección de la significación de Lilliefors

* Este es un límite inferior de la significatividad verdadera

Prueba de Levene basada en la mediana			
Estadístico	Grados de libertad 1	Grados de libertad 2	p-valor
3,240	1	86	0,075



A partir de la tabla superior, existe evidencia estadística suficiente para rechazar la hipótesis nula y afirmar que la variable Sangrado Rectal_{tardío} no sigue una distribución normal. Pero sí presenta homocedasticidad con respecto al tratamiento.

Finalmente, la variable Sangrado Rectal_{tardío} no verifica todos los supuestos necesarios para realizar una prueba t de comparación de medias, por lo que será necesario realizar una transformación de los datos.

Transformaciones de Box-Cox

Fijando el valor de m en 0,1, para que todos los valores de la variable Sangrado Rectal_{tardío} sean mayores que 0, se obtiene un valor del parámetro λ igual a -2,2, con lo que la fórmula que define el Sangrado Rectal_{tardío} transformado será:

$$\text{Sangrado Rectal}_{\text{tardío } i}' = \frac{(\text{Sangrado Rectal}_{\text{tardío } i} + 0,1)^{-2,2} - 1}{-2,2 \cdot g^{-2,2-1}}$$

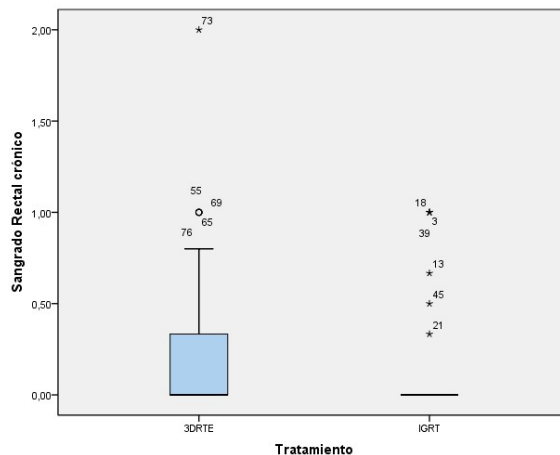
$$\text{tal que } g = \sqrt[n]{(\text{Sangrado Rectal}_{\text{tardío } 1} + 0,1) \cdot \dots \cdot (\text{Sangrado Rectal}_{\text{tardío } n} + 0,1)}$$

Comprobemos pues la normalidad y homocedasticidad de la variable transformada:

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	Grados de libertad	p-valor	Estadístico	Grados de libertad	p-valor
3DRTE	0,439	46	0,000	0,59	46	0,000
IGRT	0,52	42	0,000	0,39	42	0,000

a. Corrección de la significación de Lilliefors

Prueba de Levene basada en la mediana			
Estadístico	Grados de libertad 1	Grados de libertad 2	p-valor
4,477	1	86	0,037

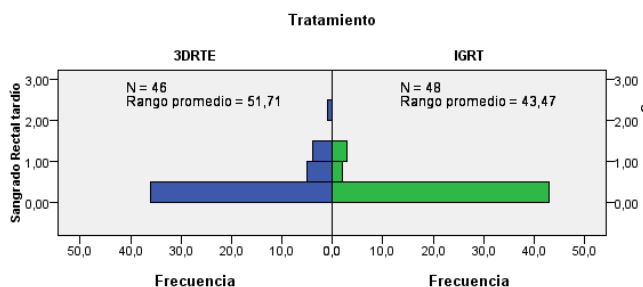


Y con esta transformación continuamos sin poder aplicar el test t de Student para variables normales y homocedásticas, aunque sí es homocedástica, con lo que se procederá a aplicar pruebas no paramétricas para comprobar si existe influencia del Tratamiento sobre el Sangrado Rectal_{lardi}.

▪ Prueba no paramétricas para variables independientes con 2 categorías

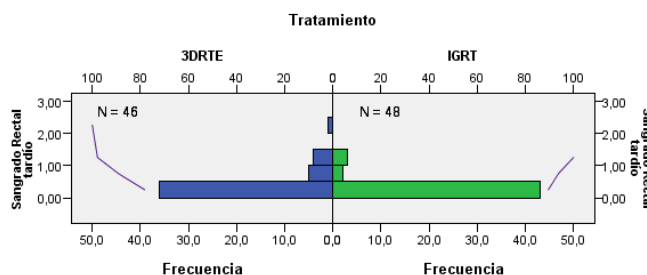
Prueba U de Mann-Whitney

N total	94
U de Mann-Whitney	910,500
W de Wilcoxon	2086,500
Estadístico	910,500
Error típico	94,571
Estadístico estandarizado	-2,046
p-valor	0,041



Prueba de Kolmogorov-Smirnov

N total	94	
Máximas diferencias extremas	Absoluta	0,179
	Positivo	0,179
	Negativo	0,000
Estadístico	0,869	
p-valor	0,437	

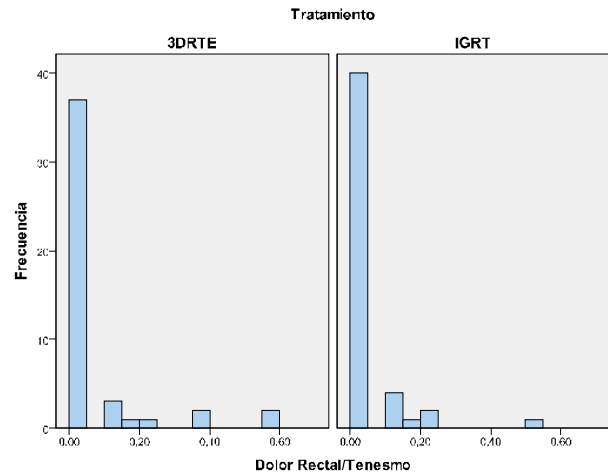


Nos encontramos en la misma situación anterior, con dos p-valores que nos indican respuestas distintas, por lo que haremos prevalecer al test de Mann-Whitney, ya que nos encontramos con un tamaño muestral de 94 pacientes. Así, con un p-valor de 0,041, podemos rechazar la hipótesis nula, es decir, existe evidencia estadística suficiente para afirmar que existe diferencia en el Sangrado Rectal_{lardi} del tratamiento 3DRTE y del tratamiento IGRT.

2.2.10 Influencia del Tratamiento sobre el Dolor Rectal / Tenesmo total

Dado que la variable Dolor Rectal / Tenesmo_{total} es una variable cuantitativa y la variable Tratamiento es cualitativa, se usará el test t de Student para comparar medias. En primer lugar, se calculará el valor de la media para cada tratamiento:

	Tratamiento	
	3DRTE	IGRT
Dolor Rectal / Tenesmo _{total}	0,057	0,034



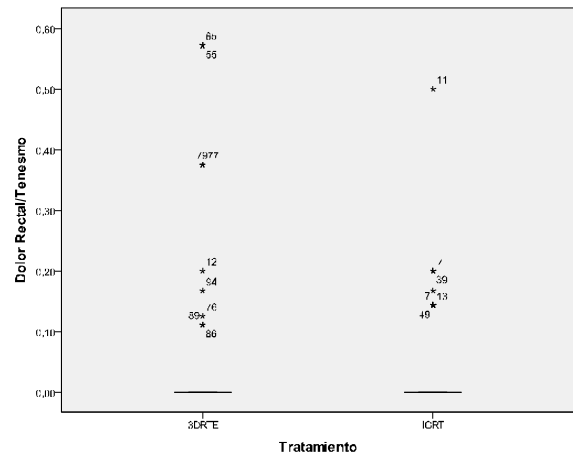
A continuación se comprobarán las hipótesis de normalidad y homocedasticidad.

Pruebas de Normalidad y Homocedasticidad

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	Grados de libertad	p-valor	Estadístico	Grados de libertad	p-valor
3DRTE	0,460	46	0,000	0,466	46	0,000
IGRT	0,48	48	0,000	0,43	48	0,000

a. Corrección de la significación de Lilliefors

Prueba de Levene basada en la mediana			
Estadístico	Grados de libertad 1	Grados de libertad 2	p-valor
0,859	1	92	0,356



A partir de la tabla superior, existe evidencia estadística suficiente para rechazar la hipótesis nula y afirmar que la variable Dolor Rectal/Tenesmo_{total} no sigue una distribución normal. Pero sí presenta homocedasticidad respecto al tratamiento.

Finalmente, la variable Dolor Rectal/Tenesmo_{total} no verifica todos los supuestos necesarios para realizar una prueba t de comparación de medias, por lo que será necesario realizar una transformación de los datos.

Transformaciones de Box-Cox

Fijando el valor de m en 0,1, para que todos los valores de la variable Dolor Rectal/Tenesmo_{total} sean positivos, se obtiene un valor del parámetro λ igual a -4,5, con lo que la fórmula que define el Dolor Rectal/Tenesmo_{total} transformado será:

$$Dolor\ Rectal/Tenesmo_{total\ i} = \frac{(Dolor\ Rectal/Tenesmo_{total\ i} + 0,1)^{-4,5} - 1}{-4,5 \cdot g^{-4,5-1}}$$

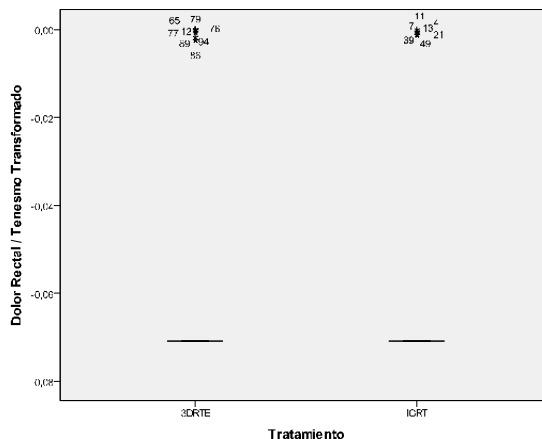
$$\text{tal que } g = \sqrt[n]{(Dolor\ Rectal/Tenesmo_{total\ 1} + 0,1) \cdot \dots \cdot (Dolor\ Rectal/Tenesmo_{total\ n} + 0,1)}$$

Comprobemos pues la normalidad y homocedasticidad de la variable transformada:

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	Grados de libertad	p-valor	Estadístico	Grados de libertad	p-valor
3DRTE	0,491	46	0,000	0,489	46	0,000
IGRT	0,5	48	0,000	0,45	48	0,000

a. Corrección de la significación de Lilliefors

Prueba de Levene basada en la mediana			
Estadístico	Grados de libertad 1	Grados de libertad 2	p-valor
0,13	1	92	0,719

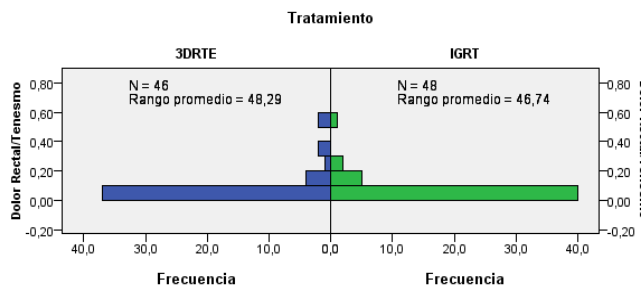


Y con esta transformación continuamos sin poder aplicar el test t de Student para variables normales y homocedásticas, con lo que se procederá a aplicar pruebas no paramétricas para comprobar si existe influencia del Tratamiento sobre el Dolor Rectal / Tenesmo_{total}.

▪ Prueba no paramétricas para variables independientes con 2 categorías

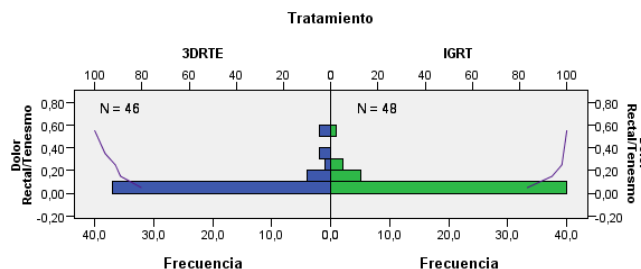
Prueba U de Mann-Whitney

N total	94
U de Mann-Whitney	1067,500
W de Wilcoxon	2243,500
Estadístico	1067,500
Error típico	88,715
Estadístico estandarizado	-0,411
p-valor	0,681



Prueba de Kolmogorov-Smirnov

N total	94	
Máximas diferencias extremas	Absoluta	0,066
	Positivo	0,066
	Negativo	-0,036
Estadístico	0,320	
p-valor	1,000	

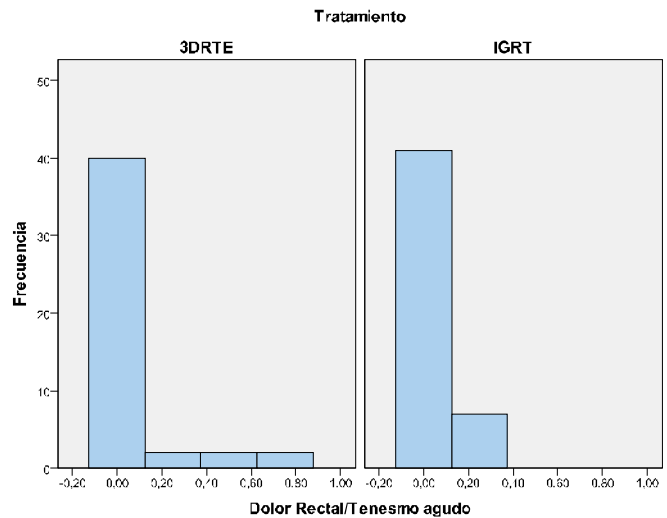


El p-valor asociado a ambas pruebas no paramétricas indica que no podemos rechazar la hipótesis nula. Por lo tanto, no podemos afirmar que existe diferencia en el Dolor Rectal/Tenesmo_{total} del tratamiento 3DRTE y del tratamiento IGRT a lo largo de todo el seguimiento de los pacientes.

2.2.11 Influencia del Tratamiento sobre el Dolor Rectal / Tenesmo agudo

Dado que la variable Dolor Rectal / Tenesmo_{agudo} es una variable cuantitativa y la variable Tratamiento es cualitativa, se usará el test t de Student para comparar medias. En primer lugar, se calculará el valor de la media para cada tratamiento:

	Tratamiento	
	3DRTE	IGRT
Dolor Rectal / Tenesmo _{agudo}	0,065	0,030



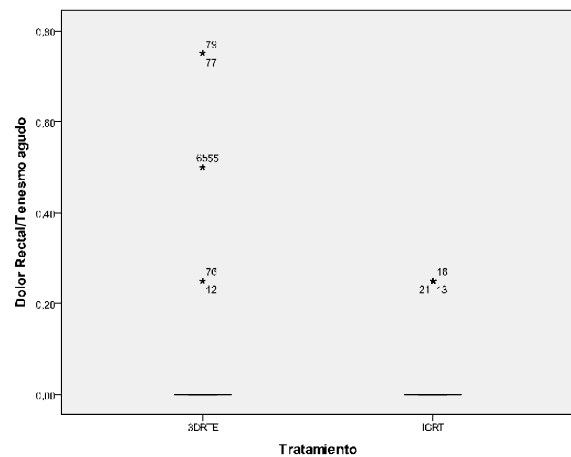
A continuación se comprobarán las hipótesis de normalidad y homocedasticidad.

Pruebas de Normalidad y Homocedasticidad

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	Grados de libertad	p-valor	Estadístico	Grados de libertad	p-valor
3DRTE	0,507	46	0,000	0,399	46	0,000
IGRT	0,51	48	0,000	0,42	48	0,000

a. Corrección de la significación de Lilliefors

Prueba de Levene basada en la mediana			
Estadístico	Grados de libertad 1	Grados de libertad 2	p-valor
0,927	1	92	0,338



A partir de la tabla superior, existe evidencia estadística suficiente para rechazar la hipótesis nula y afirmar que la variable Dolor Rectal/Tenesmo_{agudo} no sigue una distribución normal aunque sí presenta homocedasticidad respecto al tratamiento.

Finalmente, la variable Dolor Rectal/Tenesmo_{agudo} no verifica todos los supuestos necesarios para realizar una prueba t de comparación de medias, por lo que será necesario realizar una transformación de los datos.

Transformaciones de Box-Cox

Fijando el valor de m en 0,1, para que todos los valores de la variable Dolor Rectal/Tenesmo_{agudo} sean positivos, se obtiene un valor del parámetro λ igual a -4,9, y la fórmula que define el Dolor Rectal/Tenesmo_{agudo} transformado será:

$$Dolor\ Rectal/Tenesmo_{agudo\ i} = \frac{(Dolor\ Rectal/Tenesmo_{agudo\ i} + 0,1)^{-4,9} - 1}{-4,9 \cdot g^{-4,9 - 1}}$$

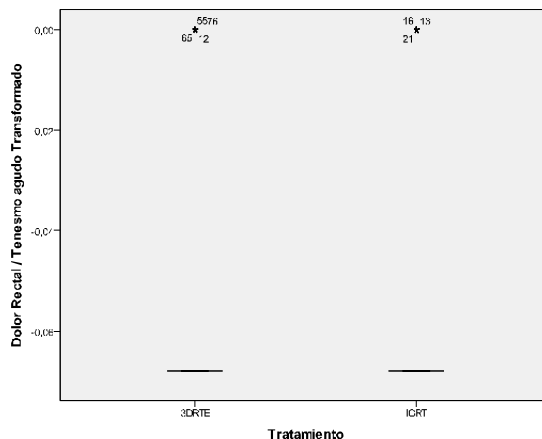
$$\text{tal que } g = \sqrt[n]{(Dolor\ Rectal/Tenesmo_{agudo\ 1} + 0,1) \cdot \dots \cdot (Dolor\ Rectal/Tenesmo_{agudo\ n} + 0,1)}$$

Comprobemos pues la normalidad y homocedasticidad de la variable transformada:

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	Grados de libertad	p-valor	Estadístico	Grados de libertad	p-valor
3DRTE	0,519	46	0,000	0,398	46	0,000
IGRT	0,513	48	0,000	0,421	48	0,000

a. Corrección de la significación de Lilliefors

Prueba de Levene basada en la mediana			
Estadístico	Grados de libertad 1	Grados de libertad 2	p-valor
0,045	1	92	0,833

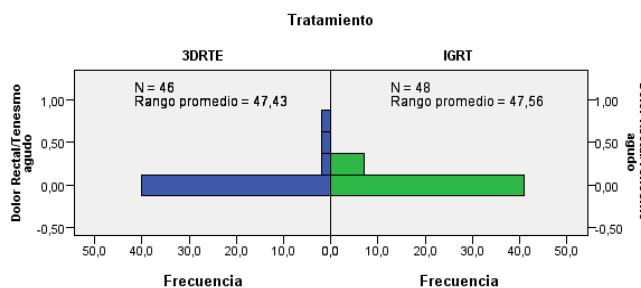


Y con esta transformación continuamos sin poder aplicar el test t de Student para variables normales y homocedásticas, con lo que se procederá a aplicar pruebas no paramétricas para comprobar si existe influencia del Tratamiento sobre el Dolor Rectal / Tenesmo_{agudo}.

▪ Prueba no paramétricas para variables independientes con 2 categorías

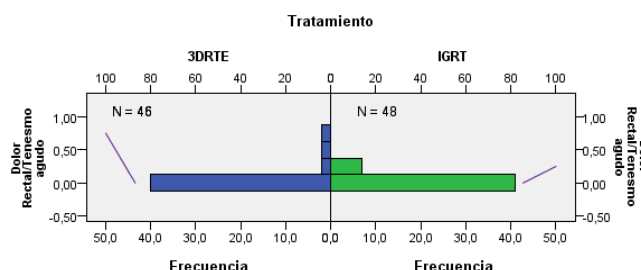
Prueba U de Mann-Whitney

N total	94
U de Mann-Whitney	1107,000
W de Wilcoxon	2283,000
Estadístico	1007,000
Error típico	79,250
Estadístico estandarizado	-0,038
p-valor	0,970



Prueba de Kolmogorov-Smirnov

N total	94	
Máximas diferencias extremas	Absoluta	0,087
	Positivo	0,087
	Negativo	-0,015
Estadístico	0,421	
p-valor	0,994	

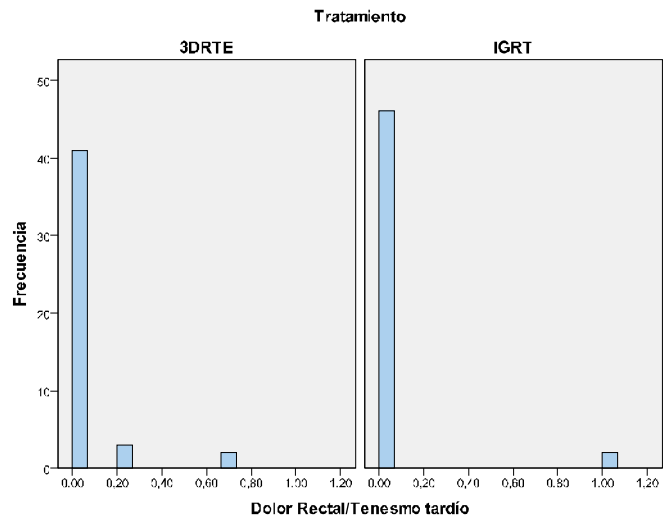


El p-valor asociado a ambas pruebas no paramétricas indica que no podemos rechazar la hipótesis nula. Por lo tanto, no podemos afirmar que existe diferencia en el Dolor Rectal/Tenesmo_{agudo} del tratamiento 3DRTE y del tratamiento IGRT a lo largo del seguimiento de los pacientes en el periodo agudo.

2.2.12 Influencia del Tratamiento sobre el Dolor Rectal / Tenesmo tardío

Dado que la variable Dolor Rectal / Tenesmo_{tardío} es una variable cuantitativa y la variable Tratamiento es cualitativa, se usará el test t de Student para comparar medias. En primer lugar, se calculará el valor de la media para cada tratamiento:

	Tratamiento	
	3DRTE	IGRT
Dolor Rectal / Tenesmo _{tardío}	0,043	0,04



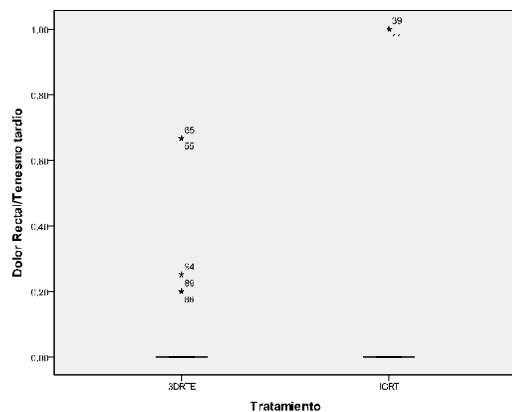
A continuación se comprobarán las hipótesis de normalidad y homocedasticidad.

Pruebas de Normalidad y Homocedasticidad

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	Grados de libertad	p-valor	Estadístico	Grados de libertad	p-valor
3DRTE	0,508	46	0,000	0,332	46	0,000
IGRT	0,540	48	0,000	0,204	48	0,000

a. Corrección de la significación de Lilliefors

Prueba de Levene basada en la mediana			
Estadístico	Grados de libertad 1	Grados de libertad 2	p-valor
0,002	1	86	0,968



A partir de la tabla superior, existe evidencia estadística suficiente para rechazar la hipótesis nula y afirmar que la variable Dolor Rectal/Tenesmo_{tardío} no sigue una distribución normal. Pero sí presenta homocedasticidad respecto al tratamiento.

Finalmente, la variable Dolor Rectal/Tenesmo_{tardío} no verifica todos los supuestos necesarios para realizar una prueba t de comparación de medias, por lo que será necesario realizar una transformación de los datos.

Transformaciones de Box-Cox

Fijando el valor de m en 0,1, para que todos los valores de la variable Dolor Rectal/Tenesmo_{tardío} sean positivos, se obtiene un valor del parámetro λ igual a -2,4, así la fórmula que define el Dolor Rectal/Tenesmo_{tardío} transformado será:

$$Dolor\ Rectal/Tenesmo_{tardío\ i} = \frac{(Dolor\ Rectal/Tenesmo_{tardío\ i} + 0,1)^{-2,4} - 1}{-2,4 \cdot g^{-2,4-1}}$$

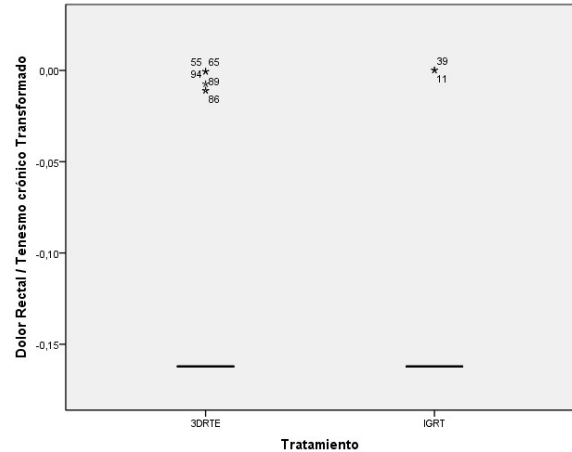
$$\text{tal que } g = \sqrt[n]{(Dolor\ Rectal/Tenesmo_{tardío\ 1} + 0,1) \cdot \dots \cdot (Dolor\ Rectal/Tenesmo_{tardío\ n} + 0,1)}$$

Comprobemos pues la normalidad y homocedasticidad de la variable transformada:

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	Grados de libertad	p-valor	Estadístico	Grados de libertad	p-valor
3DRTE	0,526	46	0,000	0,37	46	0,000
IGRT	0,540	42	0,000	0,2	42	0,000

a. Corrección de la significación de Lilliefors

Prueba de Levene basada en la mediana			
Estadístico	Grados de libertad 1	Grados de libertad 2	p-valor
1,413	1	86	0,238

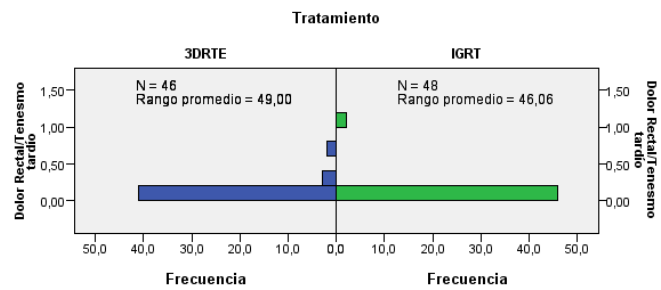


Y con esta transformación continuamos sin poder aplicar el test t de Student para variables normales y homocedásticas, aunque sí es homocedástica, con lo que se procederá a aplicar pruebas no paramétricas para comprobar si existe influencia del Tratamiento sobre el Dolor Rectal / Tenesmo_{tardío}.

▪ Prueba no paramétricas para variables independientes con 2 categorías

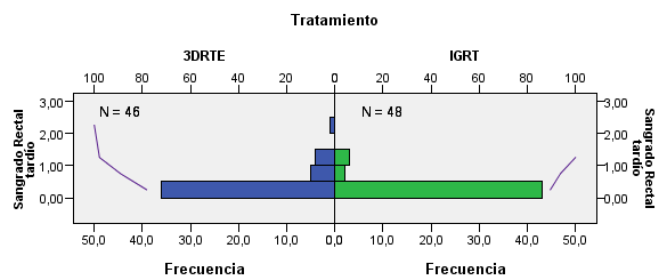
Prueba U de Mann-Whitney

N total	94
U de Mann-Whitney	1035,000
W de Wilcoxon	2211,000
Estadístico	1035,000
Error típico	60,178
Estadístico estandarizado	-1,147
p-valor	0,252



Prueba de Kolmogorov-Smirnov

N total	94	
Máximas diferencias extremas	Absoluta	0,179
	Positivo	0,179
	Negativo	0,000
Estadístico	0,869	
p-valor	0,437	

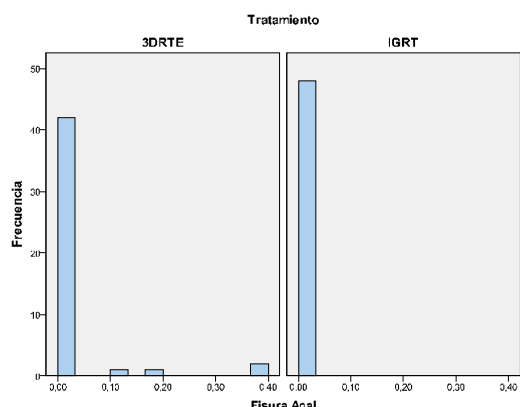


El p-valor asociado a ambas pruebas no paramétricas indica que no podemos rechazar la hipótesis nula. Por lo tanto, no podemos afirmar que existe diferencia en el Sangrado Rectal_{tardío} del tratamiento 3DRTE y del tratamiento IGRT a lo largo del seguimiento de los pacientes en el periodo tardío.

2.2.13 Influencia del Tratamiento sobre la Fisura Anal_{total}

Dado que la variable Fisura Anal_{total} es una variable cuantitativa y la variable Tratamiento es cualitativa, se usará el test t de Student para comparar medias. En primer lugar, se calculará el valor de dicha media para cada uno de los tratamientos:

Fisura Anal_{total}	Tratamiento	
	3DRTE	IGRT
	0,023	0,000

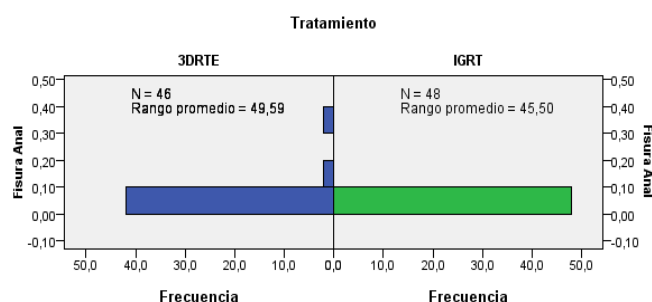


Como se observa en el histograma, cuando la variable Tratamiento es IGRT, la Fisura Anal_{total} se mantiene constante, por lo que se rechaza directamente la hipótesis de normalidad y la posibilidad de lograrla mediante una transformación de Box-Cox. Así, se procede a realizar pruebas no paramétricas para comprobar si existe influencia del tratamiento sobre la Fisura Anal_{total}.

■ Prueba no paramétricas para variables independientes con 2 categorías

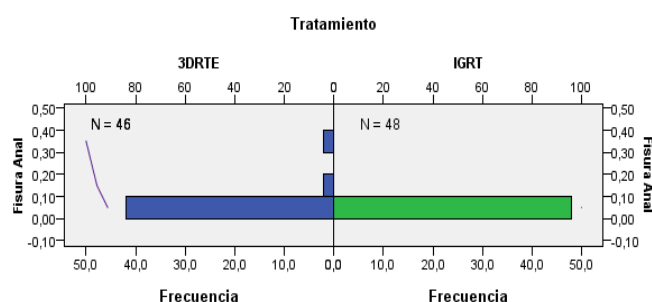
Prueba U de Mann-Whitney

N total	94
U de Mann-Whitney	1.008,000
W de Wilcoxon	2.184,000
Estadístico	1.008,000
Error típico	46,238
Estadístico estandarizado	-2,076
p-valor	0,038



Prueba de Kolmogorov-Smirnov

N total	94	
Máximas diferencias extremas	Absoluta	0,087
	Positivo	0,087
	Negativo	0,000
Estadístico	0,421	
p-valor	0,994	

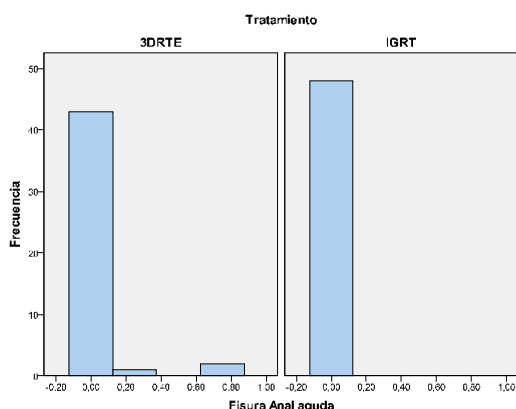


Nos encontramos en la misma situación anterior, con dos p-valores que nos indican respuestas distintas, por lo que haremos prevalecer al test de Mann-Whitney, ya que nos encontramos con un tamaño muestral de 94 pacientes. Así, con un p-valor de 0,038, podemos rechazar la hipótesis nula, es decir, existe evidencia estadística suficiente para afirmar que existe diferencia en la Fisura Anal del tratamiento 3DRTE y del tratamiento IGRT a lo largo del total seguimiento de los pacientes.

2.2.14 Influencia del Tratamiento sobre la Fisura Anal aguda

Dado que la variable Fisura Anal_{aguda} es una variable cuantitativa y la variable Tratamiento es cualitativa, se usará el test t de Student para comparar medias. En primer lugar, se calculará el valor de dicha media para cada uno de los tratamientos:

	Tratamiento	
	3DRTE	IGRT
Fisura Anal _{aguda}	0,038	0,000

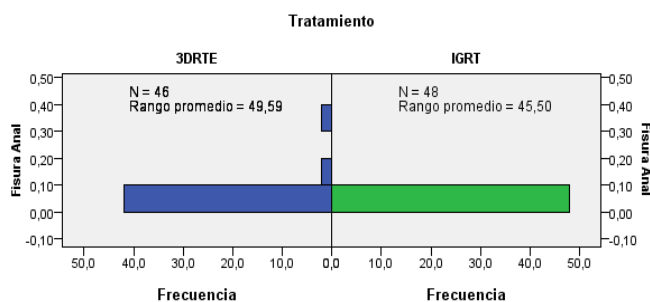


Como se observa en el histograma, cuando la variable Tratamiento es IGRT, la Fisura Anal_{aguda} se mantiene constante, por lo que se rechaza directamente la hipótesis de normalidad y la posibilidad de lograrla mediante una transformación de Box-Cox. Así, se procede a realizar pruebas no paramétricas para comprobar si existe influencia del tratamiento sobre la Fisura Anal_{aguda}.

Prueba no paramétricas para variables independientes con 2 categorías

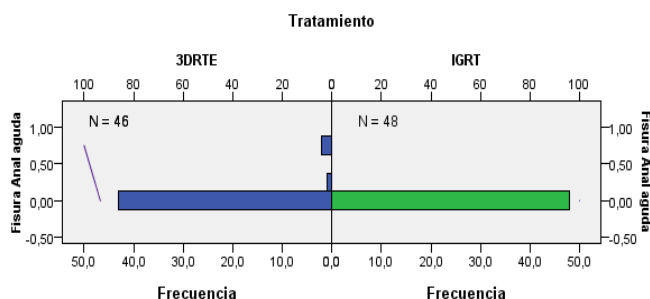
Prueba U de Mann-Whitney

N total	94
U de Mann-Whitney	1.032,000
W de Wilcoxon	2.208,000
Estadístico	1.032,000
Error típico	40,259
Estadístico estandarizado	-1,788
p-valor	0,074



Prueba de Kolmogorov-Smirnov

N total	94	
Máximas diferencias extremas	Absoluta	0,065
	Positivo	0,065
	Negativo	0,000
Estadístico	0,316	
p-valor	1,000	

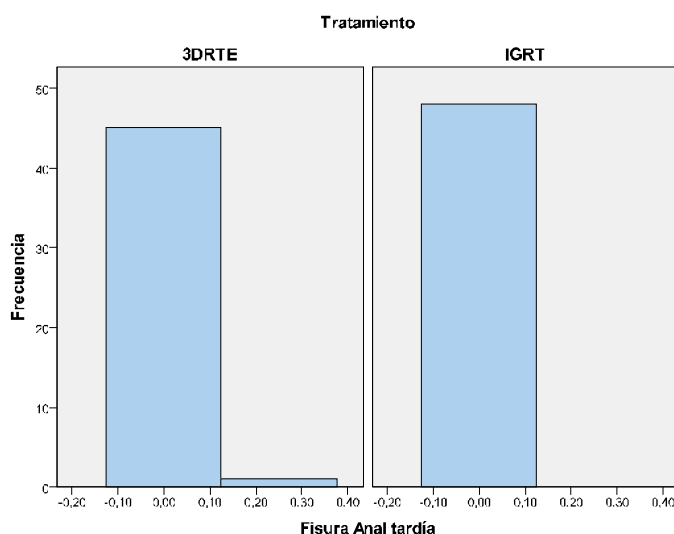


El p-valor asociado a ambas pruebas no paramétricas indica que no podemos rechazar la hipótesis nula. Por lo tanto, no podemos afirmar que existe diferencia en el Fisura Anal_{aguda} del tratamiento 3DRTE y del tratamiento IGRT a lo largo del seguimiento de los pacientes en el periodo agudo.

2.2.15 Influencia del Tratamiento sobre la Fisura Anal tardía

Dado que la variable Fisura Anal_{tardía} es una variable cuantitativa y la variable Tratamiento es cualitativa, se usará el test t de Student para comparar medias. En primer lugar, se calculará el valor de dicha media para cada uno de los tratamientos:

	Tratamiento	
	3DRTE	IGRT
Fisura Anal _{tardía}	0,005	0,000

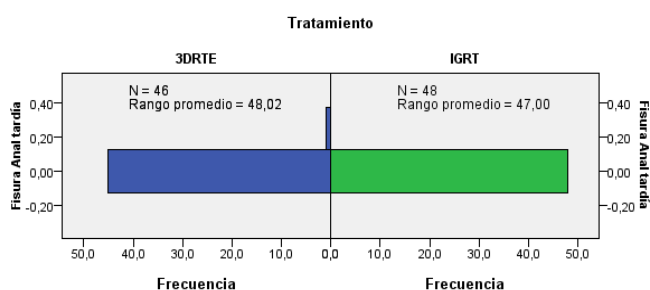


Como se observa en el histograma, cuando la variable Tratamiento es IGRT, la Fisura Anal_{tardía} se mantiene constante, por lo que se rechaza directamente la hipótesis de normalidad y la posibilidad de lograrla mediante una transformación de Box-Cox. Así, se procede a realizar pruebas no paramétricas para comprobar si existe influencia del tratamiento sobre la Fisura Anal_{tardía}.

Prueba no paramétricas para variables independientes con 2 categorías

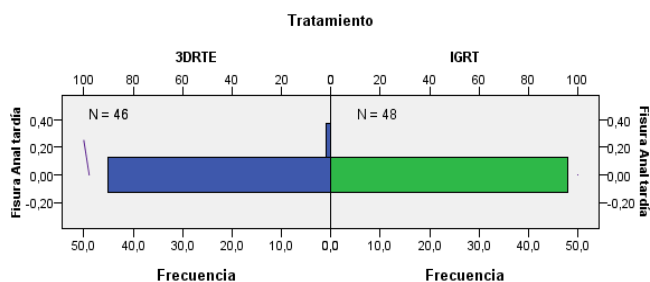
Prueba U de Mann-Whitney

N total	94
U de Mann-Whitney	1080,000
W de Wilcoxon	2256,000
Estadístico	1080,000
Error típico	23,495
Estadístico estandarizado	-1,022
p-valor	0,307



Prueba de Kolmogorov-Smirnov

N total	94	
Máximas diferencias extremas	Absoluta	0,022
	Positivo	0,022
	Negativo	0,000
Estadístico	0,105	
p-valor	1,000	

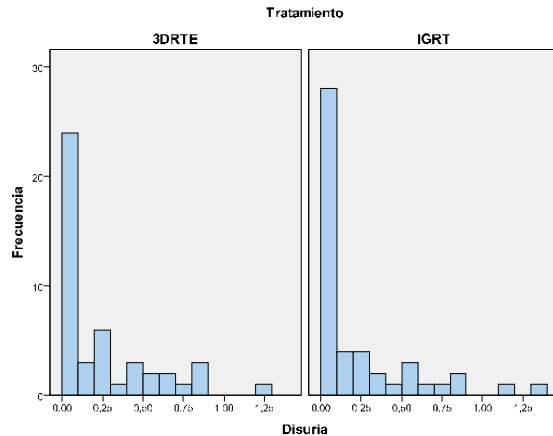


El p-valor asociado a ambas pruebas no paramétricas indica que no podemos rechazar la hipótesis nula. Por lo tanto, no podemos afirmar que existe diferencia en el Fisura Anal_{tardía} del tratamiento 3DRTE y del tratamiento IGRT a lo largo del seguimiento de los pacientes en el periodo tardía.

2.2.16 Influencia del Tratamiento sobre la Disuria_{total}

Dado que la variable Disuria_{total} es una variable cuantitativa y la variable Tratamiento es cualitativa, se usará el test t de Student para comparar medias. En primer lugar, se calculará el valor de dicha media para cada uno de los tratamientos:

	Tratamiento	
	3DRTE	IGRT
Disuria _{total}	0,234	0,206



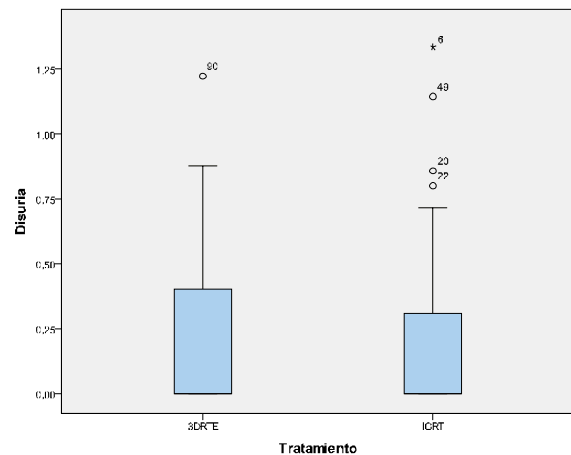
A continuación se comprobarán las hipótesis de normalidad y homocedasticidad.

Pruebas de Normalidad y Homocedasticidad

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	Grados de libertad	p-valor	Estadístico	Grados de libertad	p-valor
3DRTE	0,291	46	0,000	0,765	46	0,000
IGRT	0,318	48	0,000	0,691	48	0,000

a. Corrección de la significación de Lilliefors

Prueba de Levene basada en la mediana			
Estadístico	Grados de libertad 1	Grados de libertad 2	p-valor
0,182	1	92	0,671



A partir de la tabla superior, existe evidencia estadística suficiente para rechazar la hipótesis nula y afirmar que la variable Disuria_{total} no sigue una distribución normal. No obstante, sí presenta homocedasticidad con respecto al tratamiento.

Finalmente, la variable Disuria_{total} no verifica todos los supuestos necesarios para realizar una prueba t de comparación de medias, por lo que será necesario realizar una transformación de los datos.

Transformaciones de Box-Cox

Fijando el valor de m en 0,1, con el fin de que todos los valores de la variable Disuria_{total} sean mayores que 0, se obtiene un valor del parámetro λ igual a -0,7, con lo que la fórmula que define la Disuria_{total} transformada será:

$$Disuria_{total\ i}^{\lambda} = \frac{(Disuria_{total\ i} + 0,1)^{-0,7} - 1}{-0,7 \cdot g^{-0,7-1}}$$

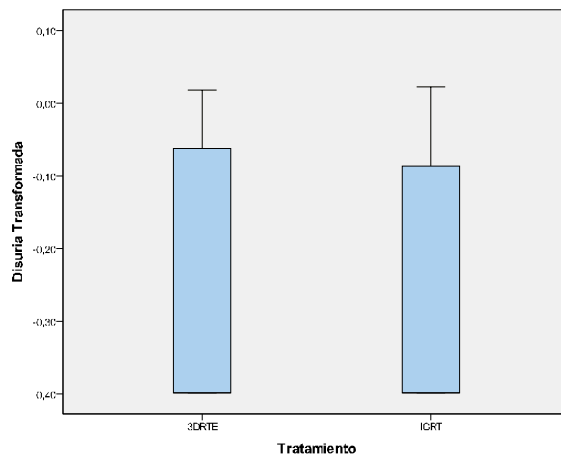
$$\text{tal que } g = \sqrt[n]{(Disuria_{total\ 1} + 0,1) \cdot \dots \cdot (Disuria_{total\ n} + 0,1)}$$

Comprobemos pues la normalidad y homocedasticidad de la variable transformada:

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	Grados de libertad	p-valor	Estadístico	Grados de libertad	p-valor
3DRTE	0,343	46	0,000	0,739	46	0,000
IGRT	0,375	48	0,000	0,720	48	0,000

a. Corrección de la significación de Lilliefors

Prueba de Levene basada en la mediana			
Estadístico	Grados de libertad 1	Grados de libertad 2	p-valor
0,410	1	92	0,524

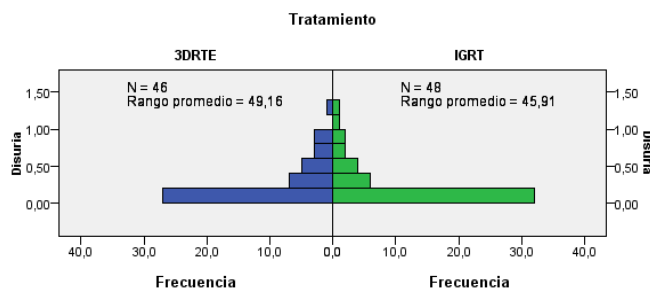


Y con esta transformación continuamos sin poder aplicar el test t de Student para variables normales y homocedásticas, aunque sí es homocedástica, con lo que se procederá a aplicar pruebas no paramétricas para comprobar si existe influencia del Tratamiento sobre la Disuria_{total}.

▪ Prueba no paramétricas para variables independientes con 2 categorías

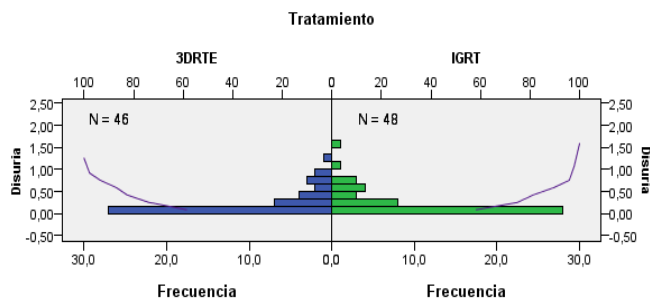
Prueba U de Mann-Whitney

N total	94
U de Mann-Whitney	1027,500
W de Wilcoxon	2203,500
Estadístico	1032,500
Error típico	120,464
Estadístico estandarizado	-0,635
p-valor	0,525



Prueba de Kolmogorov-Smirnov

N total	94	
Máximas diferencias extremas	Absoluta	0,142
	Positivo	0,142
	Negativo	-0,021
Estadístico	0,689	
p-valor	0,729	

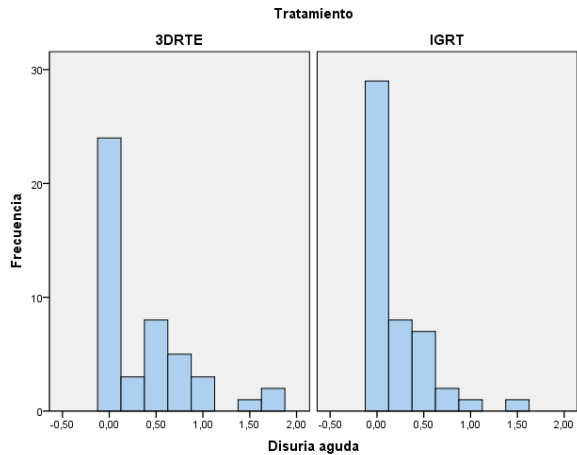


El p-valor asociado a ambas pruebas no paramétricas indica que no podemos rechazar la hipótesis nula. Por lo tanto, no podemos afirmar que existe diferencia en el Disuria_{total} del tratamiento 3DRTE y del tratamiento IGRT a lo largo del total seguimiento de los pacientes.

2.2.17 Influencia del Tratamiento sobre la Disuria aguda

Dado que la variable Disuria_{aguda} es una variable cuantitativa y la variable Tratamiento es cualitativa, se usará el test t de Student para comparar medias. En primer lugar, se calculará el valor de dicha media para cada uno de los tratamientos:

	Tratamiento	
	3DRTE	IGRT
Disuria _{aguda}	0,359	0,2



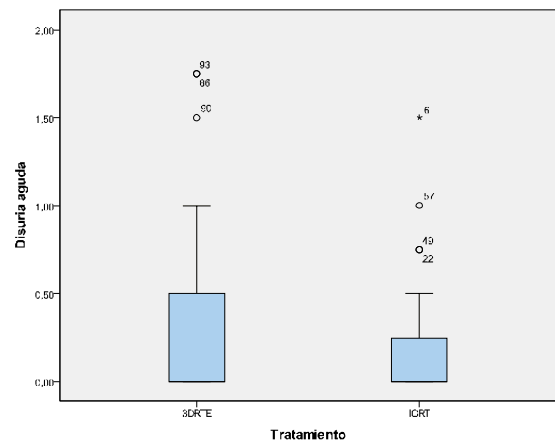
A continuación se comprobarán las hipótesis de normalidad y homocedasticidad.

Pruebas de Normalidad y Homocedasticidad

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	Grados de libertad	p-valor	Estadístico	Grados de libertad	p-valor
3DRTE	0,293	46	0,000	0,758	46	0,000
IGRT	0,34	48	0,000	0,68	48	0,000

a. Corrección de la significación de Lilliefors

Prueba de Levene basada en la mediana			
Estadístico	Grados de libertad 1	Grados de libertad 2	p-valor
3,68	1	92	0,06



A partir de la tabla superior, existe evidencia estadística suficiente para rechazar la hipótesis nula y afirmar que la variable Disuria_{aguda} no sigue una distribución normal. No obstante, si presenta homocedasticidad con respecto al tratamiento.

Finalmente, la variable Disuria_{aguda} no verifica todos los supuestos necesarios para realizar una prueba t de comparación de medias, por lo que será necesario realizar una transformación de los datos.

Transformaciones de Box-Cox

Fijando el valor de m en 0,1, con el fin de que todos los valores de la variable Disuria_{aguda} sean mayores que 0, se obtiene un valor del parámetro λ igual a -0,6, con lo que la fórmula que define la Disuria_{aguda} transformada será:

$$Disuria_{aguda\ i}' = \frac{(Disuria_{aguda\ i} + 0,1)^{-0,6} - 1}{-0,6 \cdot g^{-0,6-1}}$$

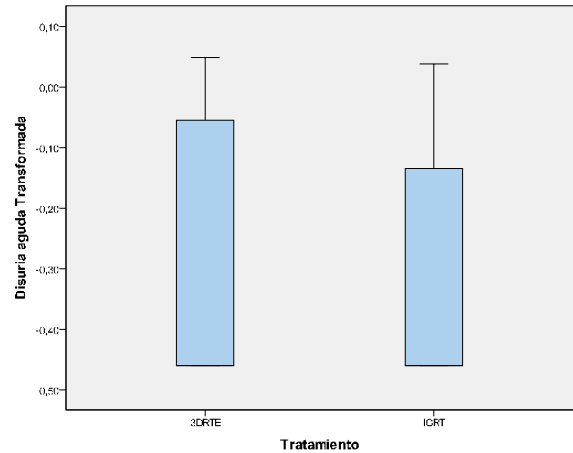
$$\text{tal que } g = \sqrt[n]{(Disuria_{aguda\ 1} + 0,1) \cdot \dots \cdot (Disuria_{aguda\ n} + 0,1)}$$

Comprobemos pues la normalidad y homocedasticidad de la variable transformada:

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	Grados de libertad	p-valor	Estadístico	Grados de libertad	p-valor
3DRTE	0,346	46	0,000	0,719	46	0,000
IGRT	0,389	48	0,000	0,696	48	0,000

a. Corrección de la significación de Lilliefors

Prueba de Levene basada en la mediana			
Estadístico	Grados de libertad 1	Grados de libertad 2	p-valor
1,479	1	92	0,227

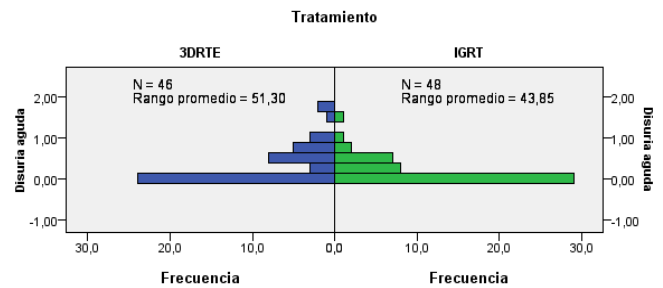


Y con esta transformación continuamos sin poder aplicar el test t de Student para variables normales y homocedásticas, aunque sí es homocedástica, con lo que se procederá a aplicar pruebas no paramétricas para comprobar si existe influencia del Tratamiento sobre la Disuria_{aguda}.

▪ Prueba no paramétricas para variables independientes con 2 categorías

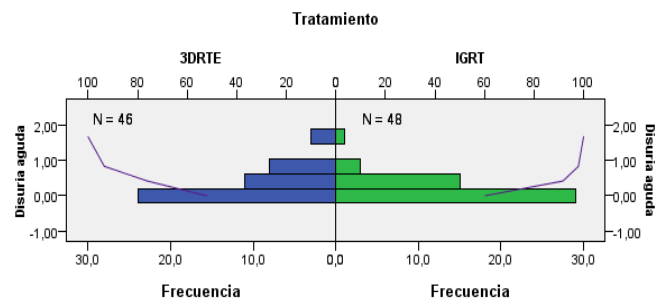
Prueba U de Mann-Whitney

N total	94
U de Mann-Whitney	929,000
W de Wilcoxon	2105,000
Estadístico	929,000
Error típico	119,334
Estadístico estandarizado	-1,466
p-valor	0,143



Prueba de Kolmogorov-Smirnov

N total	94	
Máximas diferencias extremas	Absoluta	0,184
	Positivo	0,184
	Negativo	0,000
Estadístico	0,891	
p-valor	0,405	

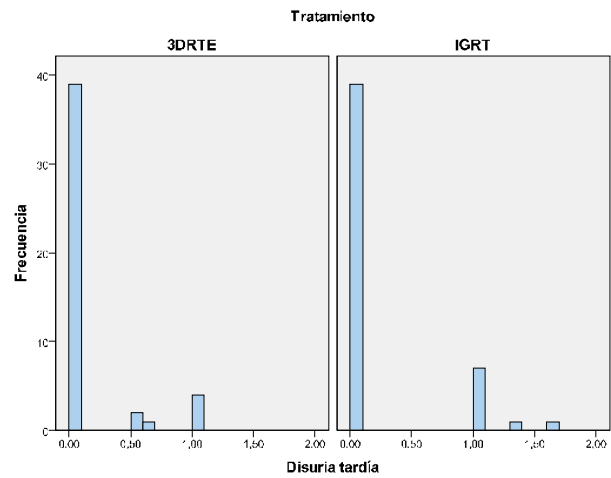


El p-valor asociado a ambas pruebas no paramétricas indica que no podemos rechazar la hipótesis nula. Por lo tanto, no podemos afirmar que existe diferencia en el Disuria_{aguda} del tratamiento 3DRTE y del tratamiento IGRT a lo largo del seguimiento de los pacientes en el periodo agudo.

2.2.18 Influencia del Tratamiento sobre la Disuria tardía

Dado que la variable Disuria_{tardía} es una variable cuantitativa y la variable Tratamiento es cualitativa, se usará el test t de Student para comparar medias. En primer lugar, se calculará el valor de dicha media para cada uno de los tratamientos:

Disuria _{tardía}	Tratamiento	
	3DRTE	IGRT
	0,125	0,208



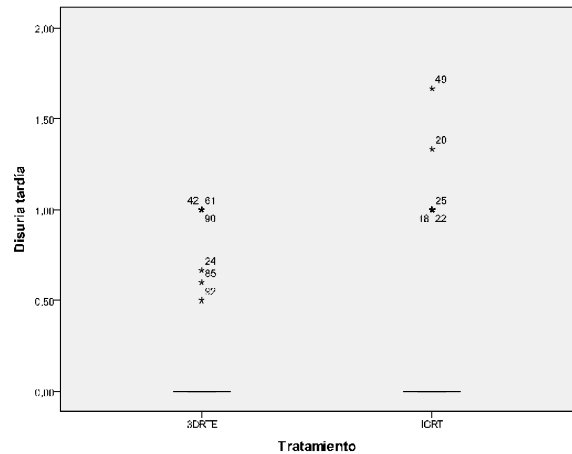
A continuación se comprobarán las hipótesis de normalidad y homocedasticidad.

Pruebas de Normalidad y Homocedasticidad

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	Grados de libertad	p-valor	Estadístico	Grados de libertad	p-valor
	3DRTE	0,505	46	0,000	0,444	46
IGRT	0,491	48	0,000	0,508	48	0,000

a. Corrección de la significación de Lilliefors

Prueba de Levene basada en la mediana			
Estadístico	Grados de libertad 1	Grados de libertad 2	p-valor
0,078	1	92	0,302



A partir de la tabla superior, existe evidencia estadística suficiente para rechazar la hipótesis nula y afirmar que la variable Disuria_{tardía} no sigue una distribución normal. No obstante, sí presenta homocedasticidad con respecto al tratamiento.

Finalmente, la variable Disuria_{tardía} no verifica todos los supuestos necesarios para realizar una prueba t de comparación de medias, por lo que será necesario realizar una transformación de los datos.

Transformaciones de Box-Cox

Fijando el valor de m en 0,1, con el fin de que todos los valores de la variable Disuria_{tardía} sean mayores que 0, se obtiene un valor del parámetro λ igual a -2,5, con lo que la fórmula que define la Disuria_{tardía} transformada será:

$$Disuria_{tardía\ i}^{\lambda} = \frac{(Disuria_{tardía\ i} + 0,1)^{-2,5} - 1}{-2,6 \cdot g^{-2,5-1}}$$

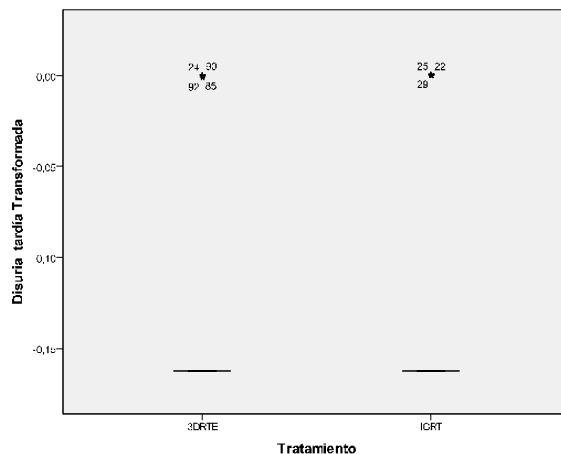
tal que $g = \sqrt[n]{(Disuria_{tardía\ 1} + 0,1) \cdot \dots \cdot (Disuria_{tardía\ n} + 0,1)}$

Comprobemos pues la normalidad y homocedasticidad de la variable transformada:

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	Grados de libertad	p-valor	Estadístico	Grados de libertad	p-valor
3DRTE	0,510	46	0,000	0,431	46	0,000
IGRT	0,495	48	0,000	0,476	48	0,000

a. Corrección de la significación de Lilliefors

Prueba de Levene basada en la mediana			
Estadístico	Grados de libertad 1	Grados de libertad 2	p-valor
0,209	1	92	0,649

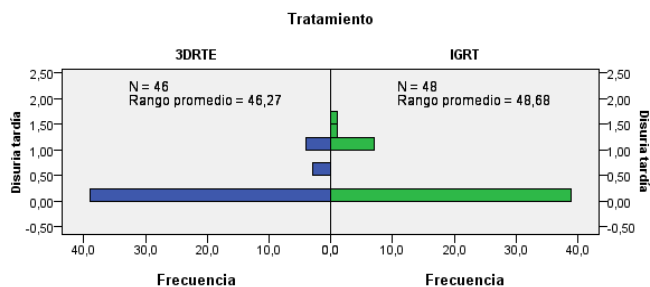


Y con esta transformación continuamos sin poder aplicar el test t de Student para variables normales y homocedásticas, aunque sí es homocedástica, con lo que se procederá a aplicar pruebas no paramétricas para comprobar si existe influencia del Tratamiento sobre la Disuria_{tardía}.

▪ Prueba no paramétricas para variables independientes con 2 categorías

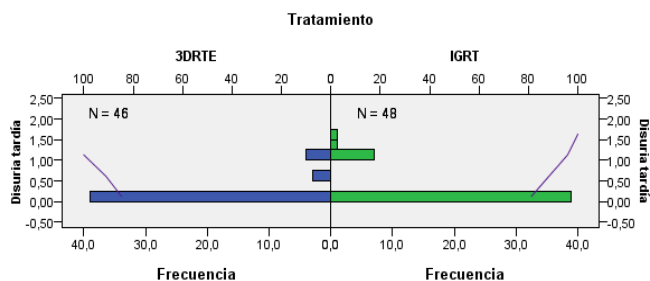
Prueba U de Mann-Whitney

N total	94
U de Mann-Whitney	1160,500
W de Wilcoxon	2336,500
Estadístico	1160,500
Error típico	86,404
Estadístico estandarizado	0,654
p-valor	0,513



Prueba de Kolmogorov-Smirnov

N total	94	
Máximas diferencias extremas	Absoluta	0,101
	Positivo	0,000
	Negativo	-0,101
Estadístico	0,187	
p-valor	0,971	

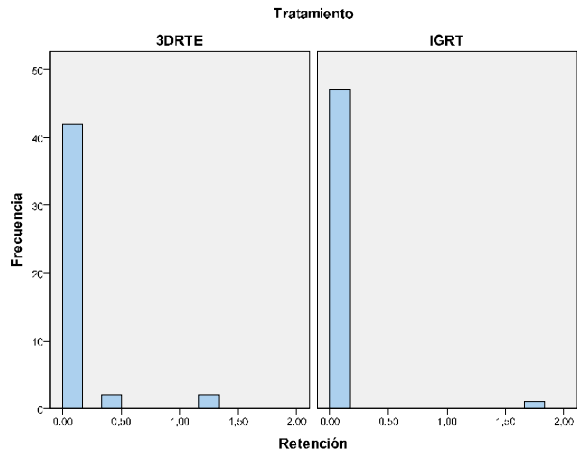


El p-valor asociado a ambas pruebas no paramétricas indica que no podemos rechazar la hipótesis nula. Por lo tanto, no podemos afirmar que existe diferencia en el Disuria_{tardía} del tratamiento 3DRTE y del tratamiento IGRT a lo largo del seguimiento de los pacientes en el periodo aguda.

2.2.19 Influencia del Tratamiento sobre la Retención_{total}

Dado que la variable Retención_{total} es una variable cuantitativa y la variable Tratamiento es cualitativa, se usará el test t de Student para comparar medias. En primer lugar, se calculará el valor de dicha media para cada uno de los tratamientos:

Retención _{total}	Tratamiento	
	3DRTE	IGRT
	0,075	0,038



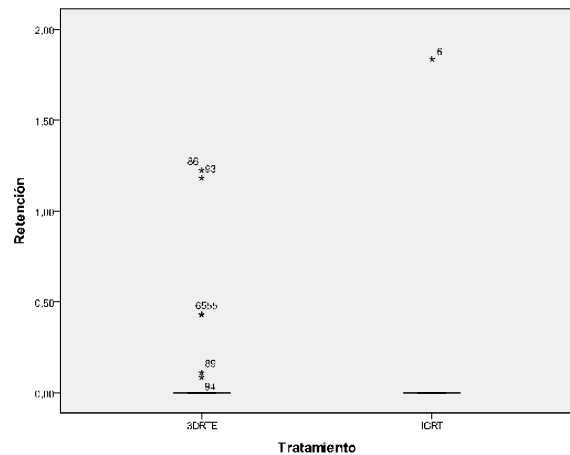
A continuación se comprobarán las hipótesis de normalidad y homocedasticidad.

Pruebas de Normalidad y Homocedasticidad

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	Grados de libertad	p-valor	Estadístico	Grados de libertad	p-valor
	3DRTE	0,484	46	0,000	0,324	46
IGRT	0,537	48	0,000	0,129	48	0,000

a. Corrección de la significación de Lilliefors

Prueba de Levene basada en la mediana			
Estadístico	Grados de libertad 1	Grados de libertad 2	p-valor
0,467	1	92	0,496



A partir de la tabla superior, existe evidencia estadística suficiente para rechazar la hipótesis nula y afirmar que la variable Retención_{total} no sigue una distribución normal. No obstante, sí presenta homocedasticidad con respecto al tratamiento.

Finalmente, la variable Retención_{total} no verifica todos los supuestos necesarios para realizar una prueba t de comparación de medias, por lo que será necesario realizar una transformación de los datos.

Transformaciones de Box-Cox

Fijando el valor de m en 0,1, con el fin de que todos los valores de la variable Retención_{total} sean mayores que 0, se obtiene un valor del parámetro λ igual a -7,3, con lo que la fórmula que define la Retención_{total} transformada será:

$$Retención_{total\ i}' = \frac{(Retención_{total\ i} + 0,1)^{-7,3} - 1}{-7,3 \cdot g^{-7,3-1}}$$

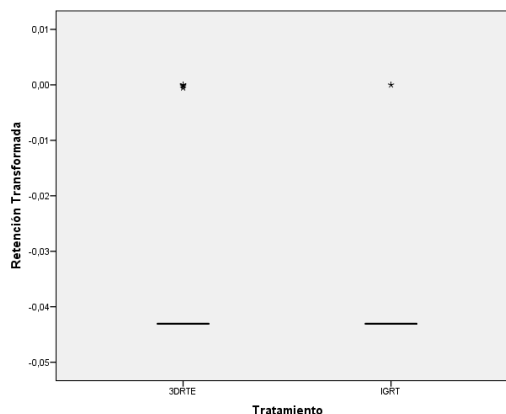
$$\text{tal que } g = \sqrt[n]{(Retención_{total\ 1} + 0,1) \cdot \dots \cdot (Retención_{total\ n} + 0,1)}$$

Comprobemos pues la normalidad y homocedasticidad de la variable transformada:

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	Grados de libertad	p-valor	Estadístico	Grados de libertad	p-valor
3DRTE	0,519	46	0,000	0,398	46	0,000
IGRT	0,537	48	0,000	0,129	48	0,000

a. Corrección de la significación de Lilliefors

Prueba de Levene basada en la mediana			
Estadístico	Grados de libertad 1	Grados de libertad 2	p-valor
4,181	1	92	0,044

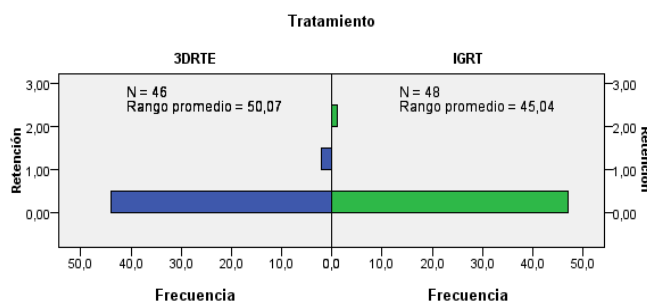


Y con esta transformación continuamos sin poder aplicar el test t de Student para variables normales y homocedásticas, aunque sí es homocedástica, con lo que se procederá a aplicar pruebas no paramétricas para comprobar si existe influencia del Tratamiento sobre la Retención_{total}.

▪ Prueba no paramétricas para variables independientes con 2 categorías

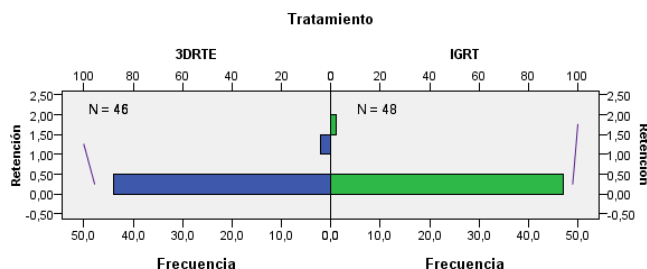
Prueba U de Mann-Whitney

N total	94
U de Mann-Whitney	986,000
W de Wilcoxon	2.162,000
Estadístico	986,000
Error típico	60,180
Estadístico estandarizado	-1,961
p-valor	0,050



Prueba de Kolmogorov-Smirnov

N total	94	
Máximas diferencias extremas	Absoluta	0,110
	Positivo	0,110
	Negativo	-0,021
Estadístico	0,531	
p-valor	0,940	

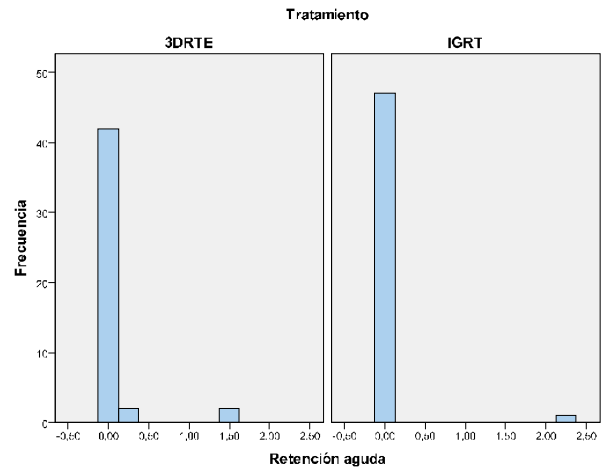


El p-valor asociado a ambas pruebas no paramétricas indica que no podemos rechazar la hipótesis nula. Por lo tanto, no podemos afirmar que existe diferencia en el Retención_{total} del tratamiento 3DRTE y del tratamiento IGRT a lo largo de todo el seguimiento de los pacientes.

2.2.20 Influencia del Tratamiento sobre la Retención aguda

Dado que la variable Retención_{aguda} es una variable cuantitativa y la variable Tratamiento es cualitativa, se usará el test t de Student para comparar medias. En primer lugar, se calculará el valor de dicha media para cada uno de los tratamientos:

	Tratamiento	
	3DRTE	IGRT
Retención _{aguda}	0,076	0,047



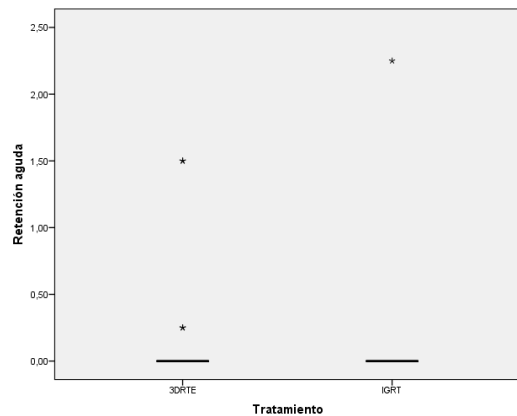
A continuación se comprobarán las hipótesis de normalidad y homocedasticidad.

Pruebas de Normalidad y Homocedasticidad

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	Grados de libertad	p-valor	Estadístico	Grados de libertad	p-valor
3DRTE	0,510	46	0,000	0,258	46	0,000
IGRT	0,537	48	0,000	0,129	48	0,000

a. Corrección de la significación de Lilliefors

Prueba de Levene basada en la mediana			
Estadístico	Grados de libertad 1	Grados de libertad 2	p-valor
0,198	1	92	0,657



A partir de la tabla superior, existe evidencia estadística suficiente para rechazar la hipótesis nula y afirmar que la variable Retención_{aguda} no sigue una distribución normal. No obstante, sí presenta homocedasticidad con respecto al tratamiento.

Finalmente, la variable Retención_{aguda} no verifica todos los supuestos necesarios para realizar una prueba t de comparación de medias, por lo que será necesario realizar una transformación de los datos.

Transformaciones de Box-Cox

Fijando el valor de m en 0,1, con el fin de que todos los valores de la variable Retención_{aguda} sean mayores que 0, se obtiene un valor del parámetro λ igual a -8,4, con lo que la fórmula que define la Retención_{aguda} transformada será:

$$Retención_{aguda\ i}' = \frac{(Retención_{aguda\ i} + 0,1)^{-8,4} - 1}{-8,4 \cdot g^{-8,4-1}}$$

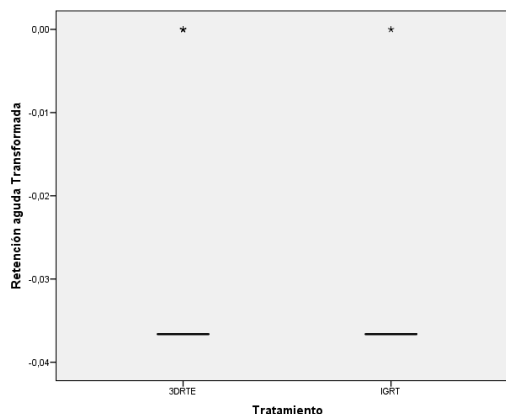
$$\text{tal que } g = \sqrt[n]{(Retención_{aguda\ 1} + 0,1) \cdot \dots \cdot (Retención_{aguda\ n} + 0,1)}$$

Comprobemos pues la normalidad y homocedasticidad de la variable transformada:

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	Grados de libertad	p-valor	Estadístico	Grados de libertad	p-valor
3DRTE	0,533	46	0,000	0,318	46	0,000
IGRT	0,537	48	0,000	0,129	48	0,000

a. Corrección de la significación de Lilliefors

Prueba de Levene basada en la mediana			
Estadístico	Grados de libertad 1	Grados de libertad 2	p-valor
2,040	1	92	0,157

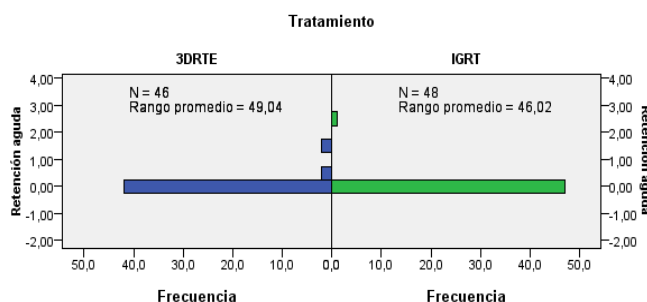


Y con esta transformación continuamos sin poder aplicar el test t de Student para variables normales y homocedásticas, aunque sí es homocedástica, con lo que se procederá a aplicar pruebas no paramétricas para comprobar si existe influencia del Tratamiento sobre la Retención_{aguda}.

▪ Prueba no paramétricas para variables independientes con 2 categorías

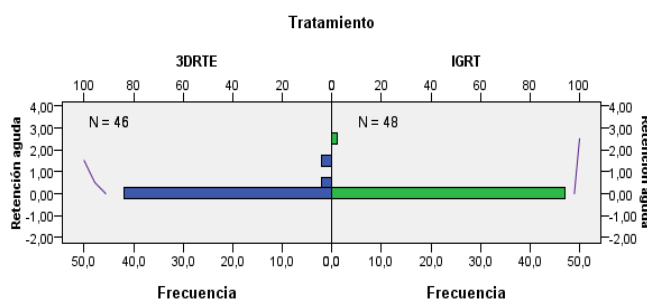
Prueba U de Mann-Whitney

N total	94
U de Mann-Whitney	1.033,000
W de Wilcoxon	2.209,000
Estadístico	1.033,000
Error típico	51,416
Estadístico estandarizado	-1,381
p-valor	0,167



Prueba de Kolmogorov-Smirnov

N total	94	
Máximas diferencias extremas	Absoluta	0,066
	Positivo	0,066
	Negativo	-0,021
Estadístico	0,320	
p-valor	1,000	

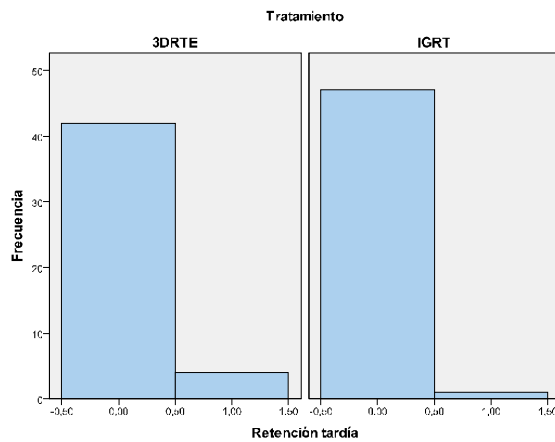


El p-valor asociado a ambas pruebas no paramétricas indica que no podemos rechazar la hipótesis nula. Por lo tanto, no podemos afirmar que existe diferencia en la Retención_{aguda} del tratamiento 3DRTE y del tratamiento IGRT a lo largo del seguimiento de los pacientes en el periodo agudo.

2.2.21 Influencia del Tratamiento sobre la Retención tardía

Dado que la variable Retención_{tardía} es una variable cuantitativa y la variable Tratamiento es cualitativa, se usará el test t de Student para comparar medias. En primer lugar, se calculará el valor de dicha media para cada uno de los tratamientos:

Retención _{tardía}	Tratamiento	
	3DRTE	IGRT
	0,087	0,021



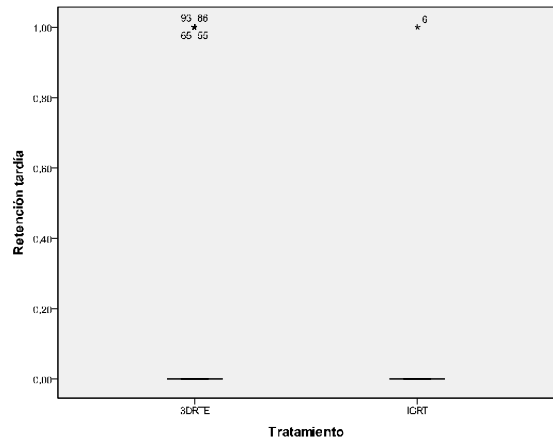
A continuación se comprobarán las hipótesis de normalidad y homocedasticidad.

Pruebas de Normalidad y Homocedasticidad

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	Grados de libertad	p-valor	Estadístico	Grados de libertad	p-valor
3DRTE	0,533	46	0,000	0,318	46	0,000
IGRT	0,537	48	0,000	0,129	48	0,000

a. Corrección de la significación de Lilliefors

Prueba de Levene basada en la mediana			
Estadístico	Grados de libertad 1	Grados de libertad 2	p-valor
2,040	1	92	0,157



A partir de la tabla superior, existe evidencia estadística suficiente para rechazar la hipótesis nula y afirmar que la variable Retención_{tardía} no sigue una distribución normal. No obstante, sí presenta homocedasticidad con respecto al tratamiento.

Finalmente, la variable Retención_{tardía} no verifica todos los supuestos necesarios para realizar una prueba t de comparación de medias, por lo que será necesario realizar una transformación de los datos.

Transformaciones de Box-Cox

Fijando el valor de m en 0,1, con el fin de que todos los valores de la variable Retención_{tardía} sean mayores que 0, se obtiene un valor del parámetro λ igual a -8,0, con lo que la fórmula que define la Retención_{tardía} transformada será:

$$Retención_{tardía\ i}' = \frac{(Retención_{tardía\ i} + 0,1)^{-8,0} - 1}{-8,0 \cdot g^{-8,0-1}}$$

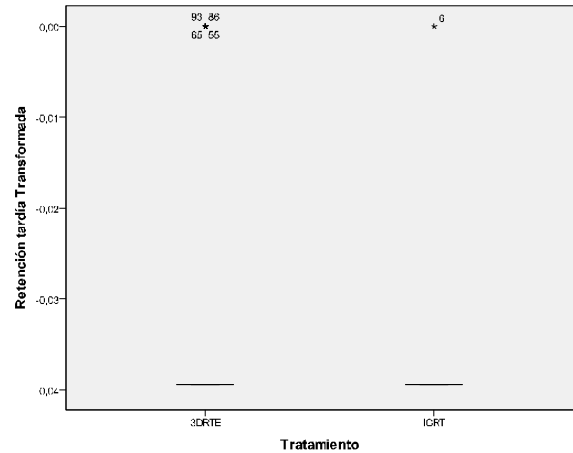
$$\text{tal que } g = \sqrt[n]{(Retención_{tardía\ 1} + 0,1) \cdot \dots \cdot (Retención_{tardía\ n} + 0,1)}$$

Comprobemos pues la normalidad y homocedasticidad de la variable transformada:

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	Grados de libertad	p-valor	Estadístico	Grados de libertad	p-valor
3DRTE	0,533	46	0,000	0,318	46	0,000
IGRT	0,537	48	0,000	0,129	48	0,000

a. Corrección de la significación de Lilliefors

Prueba de Levene basada en la mediana			
Estadístico	Grados de libertad 1	Grados de libertad 2	p-valor
2,040	1	92	0,157

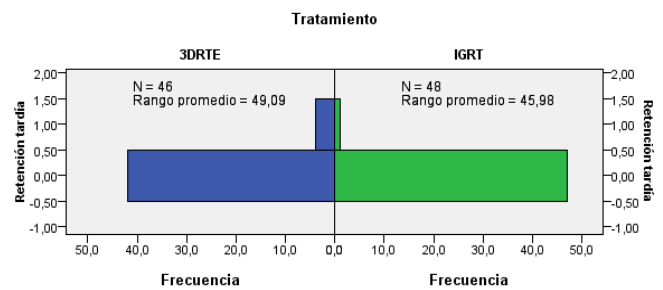


Y con esta transformación continuamos sin poder aplicar el test t de Student para variables normales, aunque sí son homocedásticas. Se procederá a aplicar pruebas no paramétricas para comprobar si existe influencia del Tratamiento sobre la Retención_{tardía}.

▪ Prueba no paramétricas para variables independientes con 2 categorías

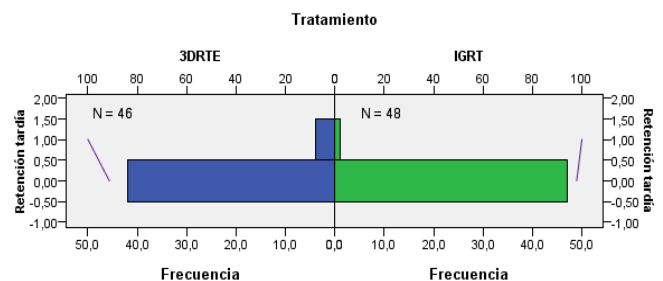
Prueba U de Mann-Whitney

N total	94
U de Mann-Whitney	1031,000
W de Wilcoxon	2207,000
Estadístico	1031,000
Error típico	51,393
Estadístico estandarizado	-1,420
p-valor	0,155



Prueba de Kolmogorov-Smirnov

N total	94	
Máximas diferencias extremas	Absoluta	0,066
	Positivo	0,066
	Negativo	0,000
Estadístico	0,320	
p-valor	1,000	

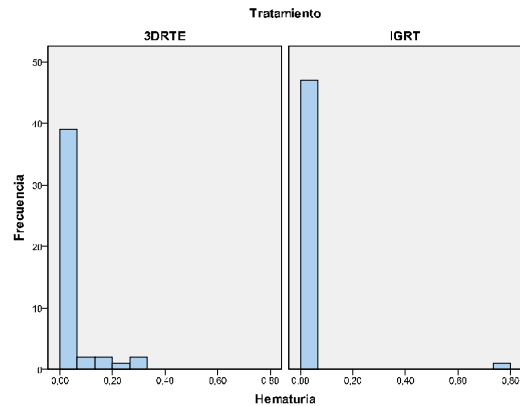


El p-valor asociado a ambas pruebas no paramétricas indica que no podemos rechazar la hipótesis nula. Por lo tanto, no podemos afirmar que existe diferencia en la Retención_{tardía} del tratamiento 3DRTE y del tratamiento IGRT a lo largo del seguimiento de los pacientes en el periodo tardío.

2.2.22 Influencia del Tratamiento sobre la Hematuria_{total}

Dado que la variable Hematuria_{total} es una variable cuantitativa y la variable Tratamiento es cualitativa, se usará el test t de Student para comparar medias. En primer lugar, se calculará el valor de dicha media para cada uno de los tratamientos:

Hematuria _{total}	Tratamiento	
	3DRTE	IGRT
	0,028	0,016



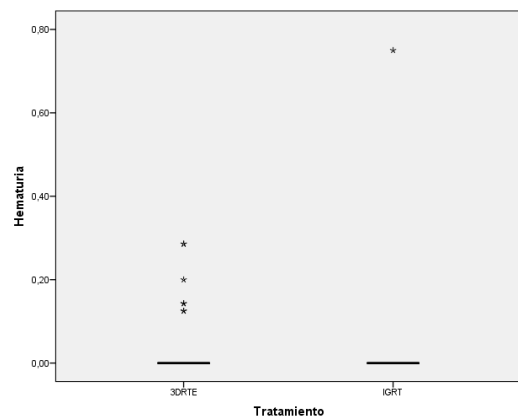
A continuación se comprobarán las hipótesis de normalidad y homocedasticidad.

Pruebas de Normalidad y Homocedasticidad

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	Grados de libertad	p-valor	Estadístico	Grados de libertad	p-valor
3DRTE	0,500	46	0,000	0,447	46	0,000
IGRT	0,537	48	0,000	0,129	48	0,000

a. Corrección de la significación de Lilliefors

Prueba de Levene basada en la mediana			
Estadístico	Grados de libertad 1	Grados de libertad 2	p-valor
0,67	1	92	0,41



A partir de la tabla superior, existe evidencia estadística suficiente para rechazar la hipótesis nula y afirmar que la variable Hematuria_{total} no sigue una distribución normal. No obstante, si presenta homocedasticidad con respecto al tratamiento.

Finalmente, la variable Hematuria_{total} no verifica todos los supuestos necesarios para realizar una prueba t de comparación de medias, por lo que será necesario realizar una transformación de los datos.

Transformaciones de Box-Cox

Fijando el valor de m en 0,1, con el fin de que todos los valores de la variable Hematuria_{total} sean mayores que 0, se obtiene un valor del parámetro λ igual a -10,2, con lo que la fórmula que define la Hematuria_{total} transformada será:

$$Hematuria_{total\ i} = \frac{(Hematuria_{total\ i} + 0,1)^{-10,2} - 1}{-10,2 \cdot g^{-10,2-1}}$$

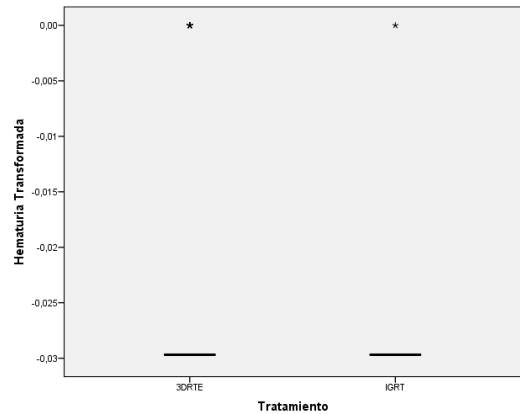
$$\text{tal que } g = \sqrt[n]{(Hematuria_{total\ 1} + 0,1) \cdot \dots \cdot (Hematuria_{total\ n} + 0,1)}$$

Comprobemos pues la normalidad y homocedasticidad de la variable transformada:

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	Grados de libertad	p-valor	Estadístico	Grados de libertad	p-valor
3DRTE	0,510	46	0,000	0,431	46	0,000
IGRT	0,537	48	0,000	0,129	48	0,000

a. Corrección de la significación de Lilliefors

Prueba de Levene basada en la mediana			
Estadístico	Grados de libertad 1	Grados de libertad 2	p-valor
5,391	1	92	0,022

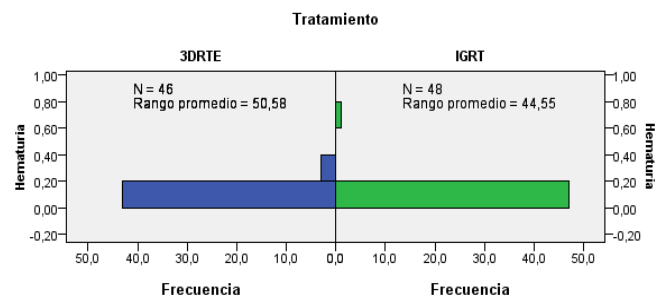


Y con esta transformación continuamos sin poder aplicar el test t de Student para variables normales y homocedásticas, con lo que se procederá a aplicar pruebas no paramétricas para comprobar si existe influencia del Tratamiento sobre la Hematuria_{total}.

▪ Prueba no paramétricas para variables independientes con 2 categorías

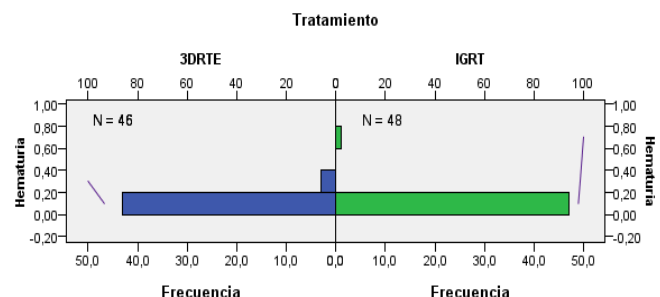
Prueba U de Mann-Whitney

N total	94
U de Mann-Whitney	962,500
W de Wilcoxon	2.138,500
Estadístico	962,500
Error típico	63,983
Estadístico estandarizado	-2,212
p-valor	0,027



Prueba de Kolmogorov-Smirnov

N total	94	
Máximas diferencias extremas	Absoluta	0,131
	Positivo	0,131
	Negativo	-0,021
Estadístico	0,637	
p-valor	0,813	

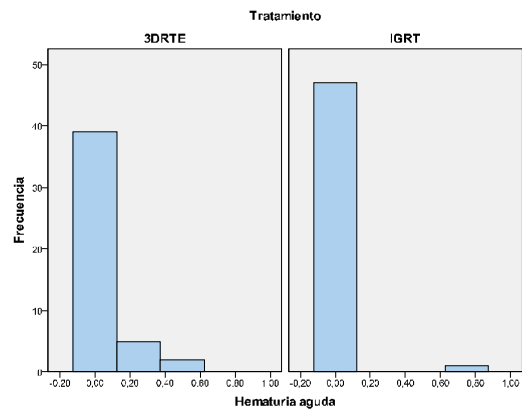


Nos encontramos en la misma situación anterior, con dos p-valores que nos indican respuestas distintas, por lo que haremos prevalecer al test de Mann-Whitney, ya que nos encontramos con un tamaño muestral de 94 pacientes. Así, con un p-valor de 0,027, podemos rechazar la hipótesis nula, es decir, existe evidencia estadística suficiente para afirmar que existe diferencia en la Hematuria_{total} de ambos tratamientos a lo largo del total seguimiento de los pacientes.

2.2.23 Influencia del Tratamiento sobre la Hematuria aguda

Dado que la variable Hematuria_{aguda} es una variable cuantitativa y la variable Tratamiento es cualitativa, se usará el test t de Student para comparar medias. En primer lugar, se calculará el valor de dicha media para cada uno de los tratamientos:

	Tratamiento	
	3DRTE	IGRT
	0,049	0,016



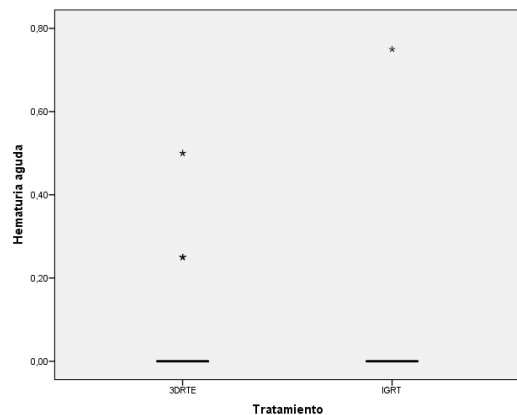
A continuación se comprobarán las hipótesis de normalidad y homocedasticidad.

■ Pruebas de Normalidad y Homocedasticidad

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	Grados de libertad	p-valor	Estadístico	Grados de libertad	p-valor
3DRTE	0,500	46	0,000	0,443	46	0,000
IGRT	0,537	48	0,000	0,129	48	0,000

a. Corrección de la significación de Lilliefors

Prueba de Levene basada en la mediana			
Estadístico	Grados de libertad 1	Grados de libertad 2	p-valor
1,911	1	92	0,170



A partir de la tabla superior, existe evidencia estadística suficiente para rechazar la hipótesis nula y afirmar que la variable Hematuria_{aguda} no sigue una distribución normal. No obstante, sí presenta homocedasticidad con respecto al tratamiento.

Finalmente, la variable Hematuria_{aguda} no verifica todos los supuestos necesarios para realizar una prueba t de comparación de medias, por lo que será necesario realizar una transformación de los datos.

■ Transformaciones de Box-Cox

Fijando el valor de m en 0,1, con el fin de que todos los valores de la variable Hematuria_{aguda} sean mayores que 0, se obtiene un valor del parámetro λ igual a -7,8, con lo que la fórmula que define la Hematuria_{aguda} transformada será:

$$Hematuria_{aguda\ i}' = \frac{(Hematuria_{aguda\ i} + 0,1)^{-7,8} - 1}{-7,8 \cdot g^{-7,8-1}}$$

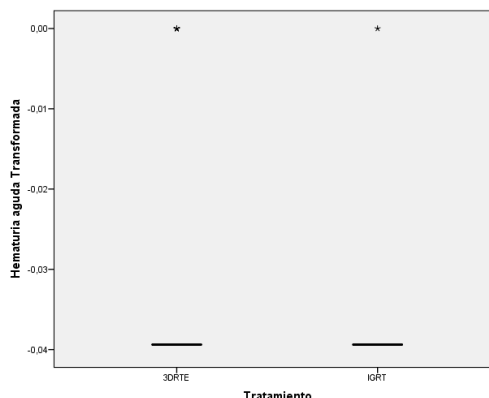
$$\text{tal que } g = \sqrt[n]{(Hematuria_{aguda\ 1} + 0,1) \cdot \dots \cdot (Hematuria_{aguda\ n} + 0,1)}$$

Comprobemos pues la normalidad y homocedasticidad de la variable transformada:

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	Grados de libertad	p-valor	Estadístico	Grados de libertad	p-valor
3DRTE	0,510	46	0,000	0,431	46	0,000
IGRT	0,537	48	0,000	0,129	48	0,000

a. Corrección de la significación de Lilliefors

Prueba de Levene basada en la mediana			
Estadístico	Grados de libertad 1	Grados de libertad 2	p-valor
5,392	1	92	0,022

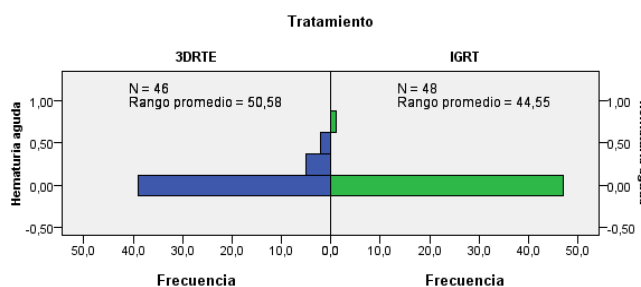


Y con esta transformación continuamos sin poder aplicar el test t de Student para variables normales y homocedásticas, con lo que se procederá a aplicar pruebas no paramétricas para comprobar si existe influencia del Tratamiento sobre la Hematuria_{aguda}.

▪ Prueba no paramétricas para variables independientes con 2 categorías

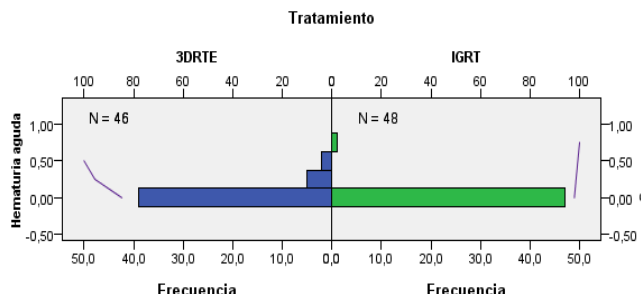
Prueba U de Mann-Whitney

N total	94
U de Mann-Whitney	962,500
W de Wilcoxon	2.138,500
Estadístico	962,500
Error típico	63,965
Estadístico estandarizado	-2,212
p-valor	0,027



Prueba de Kolmogorov-Smirnov

N total	94	
Máximas diferencias extremas	Absoluta	0,131
	Positivo	0,131
	Negativo	-0,021
Estadístico	0,637	
p-valor	0,813	

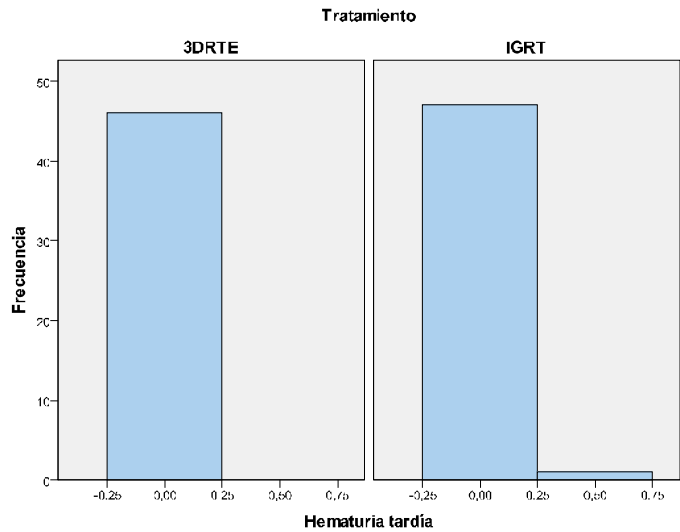


Nos encontramos en la misma situación anterior, con dos p-valores que nos indican respuestas distintas, por lo que haremos prevaler al test de Mann-Whitney, ya que nos encontramos con un tamaño muestral de 94 pacientes. Así, con un p-valor de 0,027, podemos rechazar la hipótesis nula, es decir, existe evidencia estadística suficiente para afirmar que existe diferencia en la Hematuria_{aguda} del tratamiento 3DRTE y del tratamiento IGRT a lo largo del seguimiento de los pacientes durante el periodo agudo.

2.2.24 Influencia del Tratamiento sobre la Hematuria tardía

Dado que la variable Hematuria_{tardía} es una variable cuantitativa y la variable Tratamiento es cualitativa, se usará el test t de Student para comparar medias. En primer lugar, se calculará el valor de dicha media para cada uno de los tratamientos:

	Tratamiento	
	3DRTE	IGRT
Hematuria _{tardía}	0,000	0,010

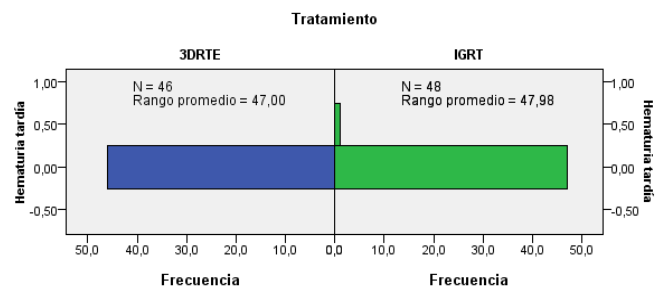


Como se observa en el histograma, cuando la variable Tratamiento es 3DRTE, la Hematuria_{tardía} se mantiene constante, por lo que se rechaza directamente la hipótesis de normalidad y la posibilidad de lograrla mediante una transformación de Box-Cox. Así, se procede a realizar pruebas no paramétricas para comprobar si existe influencia del tratamiento sobre la Hematuria_{tardía}.

Prueba no paramétricas para variables independientes con 2 categorías

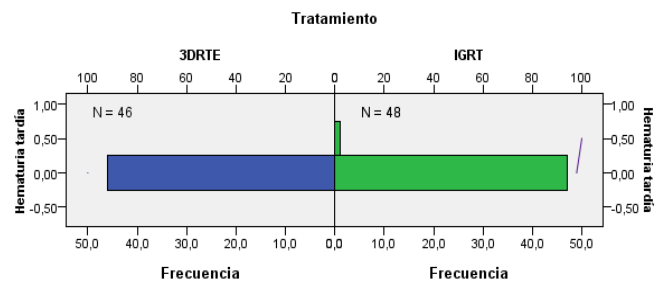
Prueba U de Mann-Whitney

N total	94
U de Mann-Whitney	1127,000
W de Wilcoxon	2303,000
Estadístico	1127,000
Error típico	23,495
Estadístico estandarizado	0,979
p-valor	0,328



Prueba de Kolmogorov-Smirnov

N total	94	
Máximas diferencias extremas	Absoluta	0,021
	Positivo	0,000
	Negativo	-0,021
Estadístico	0,101	
p-valor	1,000	

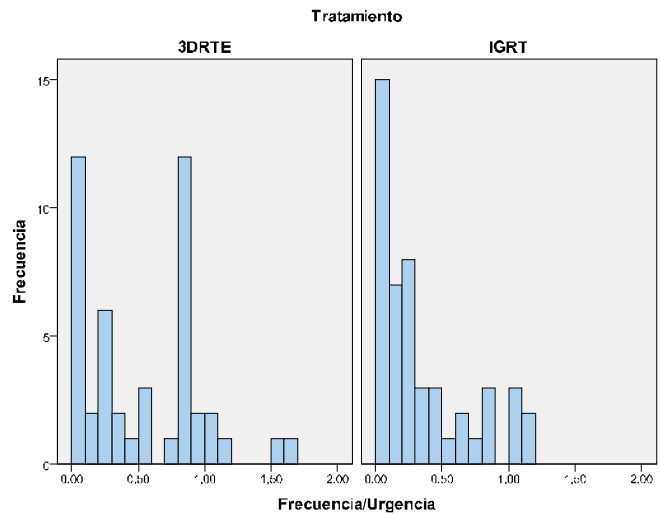


Los p-valores asociados a ambos contrastes son muy superiores a 0,05, por lo tanto, no podemos rechazar la hipótesis nula, es decir, no existe evidencia estadística suficiente para afirmar que existe diferencia en la Hematuria_{aguda} del tratamiento 3DRTE y del tratamiento IGRT a lo largo del seguimiento de los pacientes durante el periodo agudo.

2.2.25 Influencia del Tratamiento sobre la Frecuencia / Urgencia total

Dado que la variable Frecuencia / Urgencia_{total} es una variable cuantitativa y la variable Tratamiento es cualitativa, se usará el test t de Student para comparar medias. En primer lugar, se calculará el valor de la media para cada tratamiento:

	Tratamiento	
	3DRTE	IGRT
Frecuencia / Urgencia _{total}	0,52	0,32



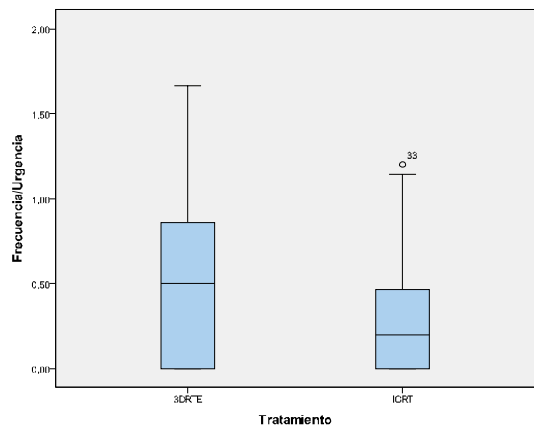
A continuación se comprobarán las hipótesis de normalidad y homocedasticidad.

Pruebas de Normalidad y Homocedasticidad

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	Grados de libertad	p-valor	Estadístico	Grados de libertad	p-valor
3DRTE	0,173	46	0,001	0,887	46	0,000
IGRT	0,238	48	0,000	0,826	48	0,000

a. Corrección de la significación de Lilliefors

Prueba de Levene basada en la mediana			
Estadístico	Grados de libertad 1	Grados de libertad 2	p-valor
7,051	1	92	0,009



A partir de la tabla superior, existe evidencia estadística suficiente para rechazar la hipótesis nula y afirmar que la variable Frecuencia/Urgencia_{total} no sigue una distribución normal y no presenta homocedasticidad con respecto al tratamiento.

Finalmente, la variable Frecuencia/Urgencia_{total} no verifica todos los supuestos necesarios para realizar una prueba t de comparación de medias, por lo que será necesario realizar una transformación de los datos.

Transformaciones de Box-Cox

Fijando el valor de m en 0,1, para que todos los valores de la variable Frecuencia/Urgencia_{total} sean positivos, se obtiene un valor del parámetro λ igual a 0,1, con lo que la fórmula que define la Frecuencia/Urgencia_{total} transformada será:

$$Frecuencia/Urgencia_{total\ i} = \frac{(Frecuencia/Urgencia_{total\ i} + 0,1)^{0,1} - 1}{0,1 \cdot g^{0,1-1}}$$

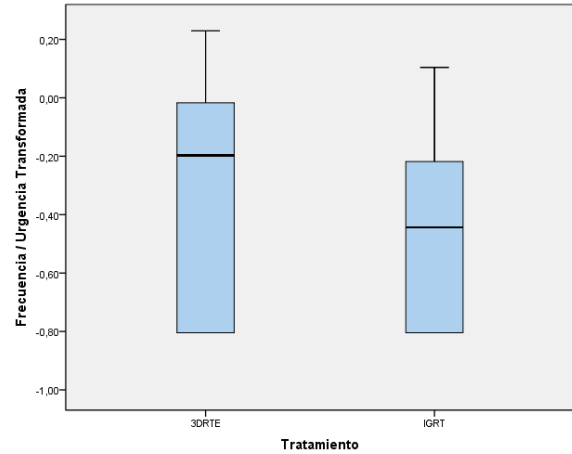
$$\text{tal que } g = \sqrt[n]{(Frecuencia/Urgencia_{total\ 1} + 0,1) \cdot \dots \cdot (Frecuencia/Urgencia_{total\ n} + 0,1)}$$

Comprobemos pues la normalidad y homocedasticidad de la variable transformada:

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	Grados de libertad	p-valor	Estadístico	Grados de libertad	p-valor
3DRTE	0,201	46	0,000	0,849	46	0,000
IGRT	0,199	48	0,000	0,890	48	0,000

a. Corrección de la significación de Lilliefors

Prueba de Levene basada en la mediana			
Estadístico	Grados de libertad 1	Grados de libertad 2	p-valor
1,713	1	92	0,194

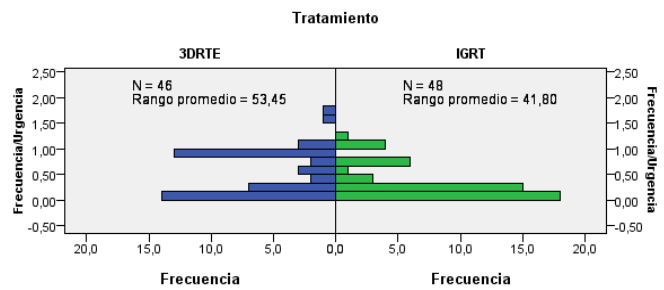


Y con esta transformación continuamos sin poder aplicar el test t de Student para variables normales y homocedásticas, con lo que se procederá a aplicar pruebas no paramétricas para comprobar si existe influencia del Tratamiento sobre la Frecuencia / Urgencia_{total}.

▪ Prueba no paramétricas para variables independientes con 2 categorías

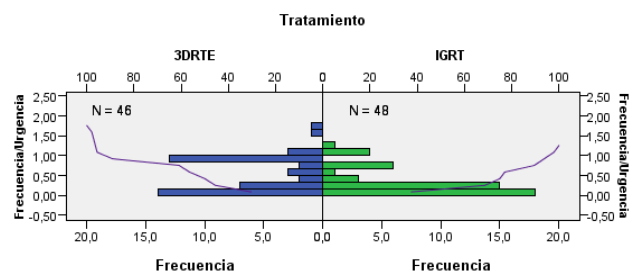
Prueba U de Mann-Whitney

N total	94
U de Mann-Whitney	830,500
W de Wilcoxon	2006,500
Estadístico	830,500
Error típico	130,519
Estadístico estandarizado	-2,095
p-valor	0,036



Prueba de Kolmogorov-Smirnov

N total	94	
Máximas diferencias extremas	Absoluta	0,300
	Positivo	0,300
	Negativo	-0,016
Estadístico	1,453	
p-valor	0,029	

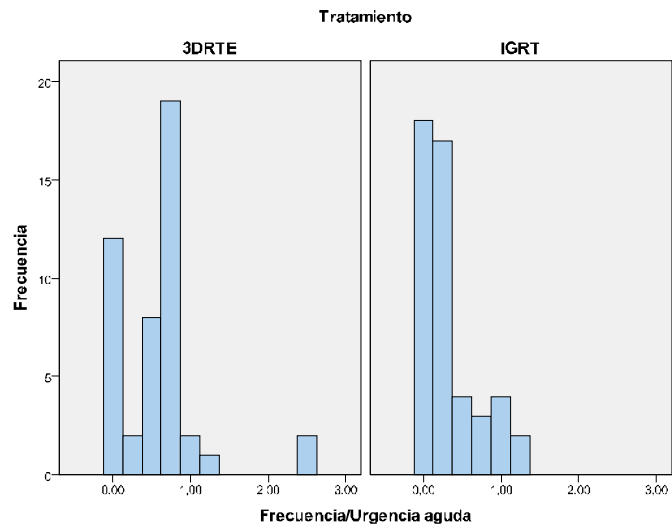


Como demuestran los tests no paramétricos aplicados, podemos rechazar la hipótesis nula, es decir, existe evidencia estadística suficiente para afirmar que existe diferencia en la Frecuencia/Urgencia del tratamiento 3DRTE y del tratamiento IGRT a lo largo del total seguimiento de los pacientes.

2.2.26 Influencia del Tratamiento sobre la Frecuencia / Urgencia _{aguda}

Dado que la variable Frecuencia / Urgencia_{aguda} es una variable cuantitativa y la variable Tratamiento es cualitativa, se usará el test t de Student para comparar medias. En primer lugar, se calculará el valor de la media para cada tratamiento:

	Tratamiento	
	3DRTE	IGRT
Frecuencia / Urgencia _{aguda}	0,587	0,31



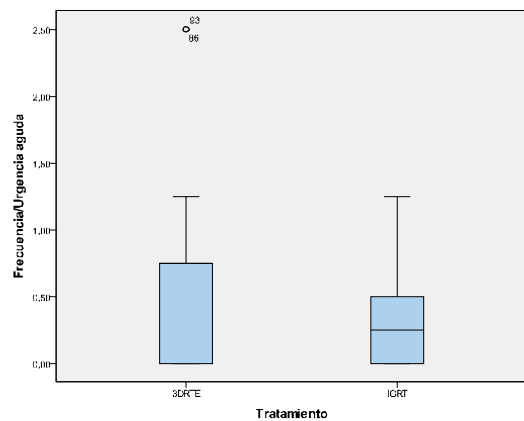
A continuación se comprobarán las hipótesis de normalidad y homocedasticidad.

Pruebas de Normalidad y Homocedasticidad

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	Grados de libertad	p-valor	Estadístico	Grados de libertad	p-valor
3DRTE	0,272	46	0,000	0,759	46	0,000
IGRT	0,3	48	0,000	0,79	48	0,000

a. Corrección de la significación de Lilliefors

Prueba de Levene basada en la mediana			
Estadístico	Grados de libertad 1	Grados de libertad 2	p-valor
2,18	1	92	0,14



A partir de la tabla superior, existe evidencia estadística suficiente para rechazar la hipótesis nula y afirmar que la variable Frecuencia/Urgencia_{aguda} no sigue una distribución normal. Pero si presenta homocedasticidad respecto al tratamiento.

Finalmente, la variable Frecuencia/Urgencia_{aguda} no verifica todos los supuestos necesarios para realizar una prueba t de comparación de medias, por lo que será necesario realizar una transformación de los datos.

Transformaciones de Box-Cox

Fijando el valor de m en 0,1, para que todos los valores de la variable Frecuencia/Urgencia_{aguda} sean positivos, se obtiene un valor del parámetro λ igual a 0,1, con lo que la fórmula que define la Frecuencia/Urgencia_{aguda} transformada será:

$$Frecuencia/Urgencia_{aguda\ i} = \frac{(Frecuencia/Urgencia_{aguda\ i} + 0,1)^{0,1} - 1}{0,1 \cdot g^{0,1-1}}$$

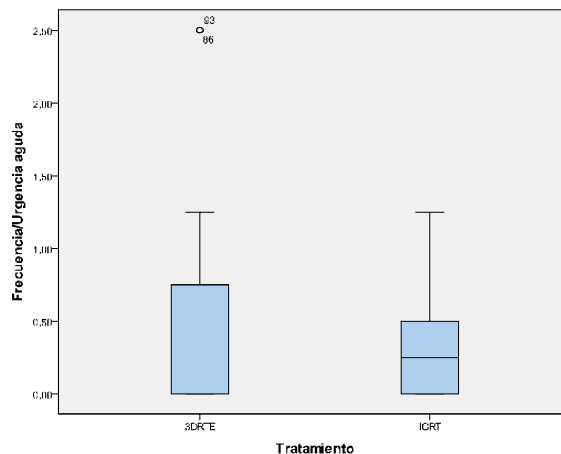
$$\text{tal que } g = \sqrt[n]{(Frecuencia/Urgencia_{aguda\ 1} + 0,1) \cdot \dots \cdot (Frecuencia/Urgencia_{aguda\ n} + 0,1)}$$

Comprobemos pues la normalidad y homocedasticidad de la variable transformada:

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	Grados de libertad	p-valor	Estadístico	Grados de libertad	p-valor
3DRTE	0,305	46	0,000	0,765	46	0,000
IGRT	0,253	48	0,000	0,832	48	0,000

a. Corrección de la significación de Lilliefors

Prueba de Levene basada en la mediana			
Estadístico	Grados de libertad 1	Grados de libertad 2	p-valor
0,010	1	92	0,921

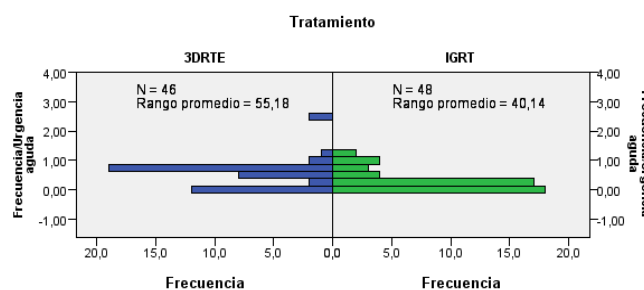


Y con esta transformación continuamos sin poder aplicar el test t de Student para variables normales y homocedásticas, con lo que se procederá a aplicar pruebas no paramétricas para comprobar si existe influencia del Tratamiento sobre la Frecuencia / Urgencia_{aguda}.

▪ Prueba no paramétricas para variables independientes con 2 categorías

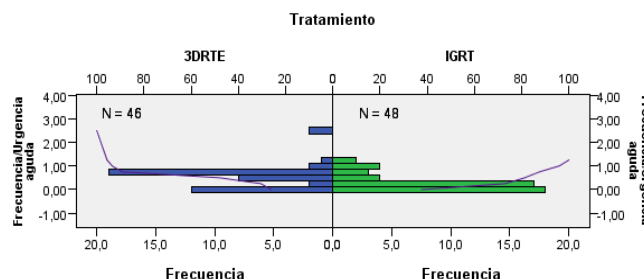
Prueba U de Mann-Whitney

N total	94
U de Mann-Whitney	750,500
W de Wilcoxon	1926,500
Estadístico	750,500
Error típico	128,466
Estadístico estandarizado	-2,752
p-valor	0,006



Prueba de Kolmogorov-Smirnov

N total	94	
Máximas diferencias extremas	Absoluta	0,425
	Positivo	0,425
	Negativo	-0,016
Estadístico	2,059	
p-valor	0,000	

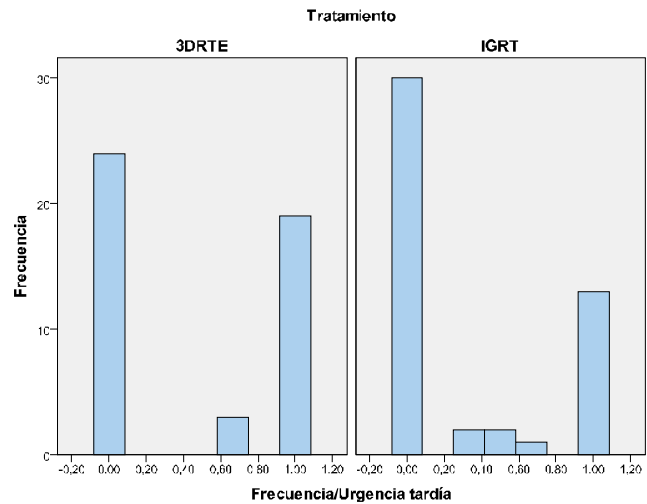


Teniendo en cuenta ambos tests, podemos rechazar la hipótesis nula, es decir, existe evidencia estadística suficiente para afirmar que existe diferencia en la Frecuencia/Urgencia_{aguda} del tratamiento 3DRTE y del tratamiento IGRT a lo largo del seguimiento de los pacientes durante el periodo agudo.

2.2.27 Influencia del Tratamiento sobre la Frecuencia / Urgencia tardía

Dado que la variable Frecuencia / Urgencia_{tardía} es una variable cuantitativa y la variable Tratamiento es cualitativa, se usará el test t de Student para comparar medias. En primer lugar, se calculará el valor de la media para cada tratamiento:

	Tratamiento	
	3DRTE	IGRT
Frecuencia / Urgencia _{tardía}	0,457	0,319



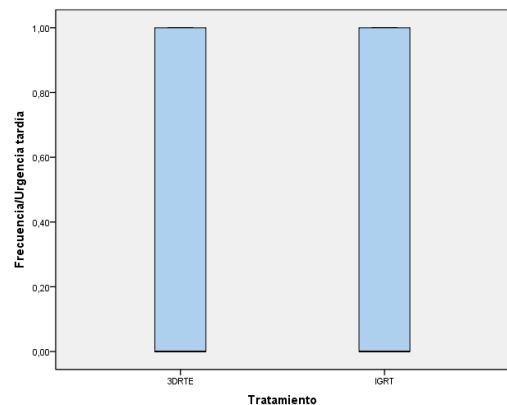
A continuación se comprobarán las hipótesis de normalidad y homocedasticidad.

Pruebas de Normalidad y Homocedasticidad

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	Grados de libertad	p-valor	Estadístico	Grados de libertad	p-valor
3DRTE	0,347	46	0,000	0,669	46	0,000
IGRT	0,389	48	0,000	0,651	48	0,000

a. Corrección de la significación de Lilliefors

Prueba de Levene basada en la mediana			
Estadístico	Grados de libertad 1	Grados de libertad 2	p-valor
2,029	1	92	0,158



A partir de la tabla superior, existe evidencia estadística suficiente para rechazar la hipótesis nula y afirmar que la variable Frecuencia/Urgencia_{tardía} no sigue una distribución normal. Pero sí presenta homocedasticidad respecto al tratamiento.

Finalmente, la variable Frecuencia/Urgencia_{tardía} no verifica todos los supuestos necesarios para realizar una prueba t de comparación de medias, por lo que será necesario realizar una transformación de los datos.

Transformaciones de Box-Cox

Fijando el valor de m en 0,1, para que todos los valores de la variable Frecuencia/Urgencia_{tardía} sean positivos, se obtiene un valor del parámetro λ igual a -0,1, con lo que la fórmula que define la Frecuencia/Urgencia_{tardía} transformada será:

$$Frecuencia/Urgencia_{tardía\ i}' = \frac{(Frecuencia/Urgencia_{tardía\ i} + 0,1)^{-0,1} - 1}{-0,1 \cdot g^{-0,1-1}}$$

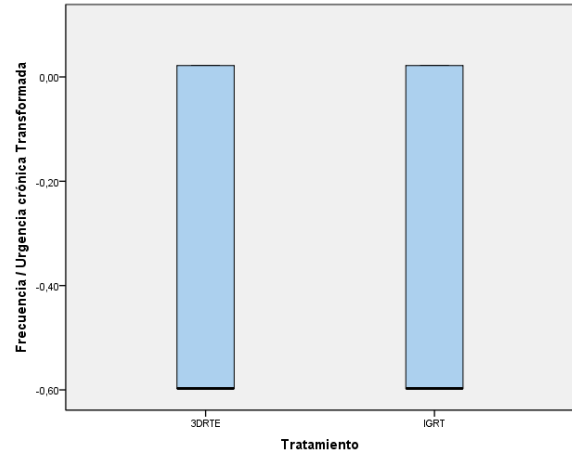
$$\text{tal que } g = \sqrt[n]{(Frecuencia/Urgencia_{tardía\ 1} + 0,1) \cdot \dots \cdot (Frecuencia/Urgencia_{tardía\ n} + 0,1)}$$

Comprobemos pues la normalidad y homocedasticidad de la variable transformada:

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	Grados de libertad	p-valor	Estadístico	Grados de libertad	p-valor
3DRTE	0,35	46	0,000	0,65	46	0,000
IGRT	0,400	42	0,000	0,65	42	0,000

a. Corrección de la significación de Lilliefors

Prueba de Levene basada en la mediana			
Estadístico	Grados de libertad 1	Grados de libertad 2	p-valor
0,455	1	86	0,22

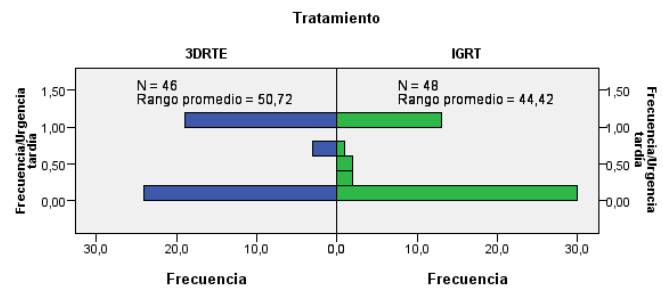


Y con esta transformación continuamos sin poder aplicar el test t de Student para variables normales y homocedásticas, con lo que se procederá a aplicar pruebas no paramétricas para comprobar si existe influencia del Tratamiento sobre la Frecuencia / Urgencia_{tardía}.

▪ Prueba no paramétricas para variables independientes con 2 categorías

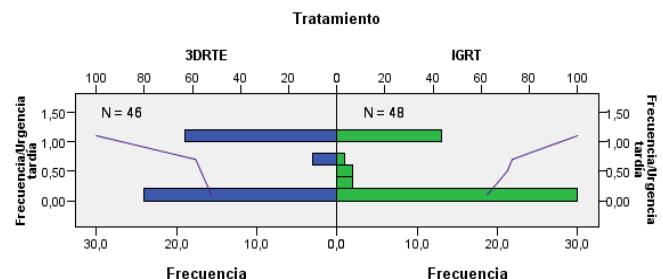
Prueba U de Mann-Whitney

N total	94
U de Mann-Whitney	956,000
W de Wilcoxon	2132,000
Estadístico	956,000
Error típico	116,088
Estadístico estandarizado	-1,275
p-valor	0,202



Prueba de Kolmogorov-Smirnov

N total	94	
Máximas diferencias extremas	Absoluta	0,187
	Positivo	0,187
	Negativo	0,000
Estadístico	0,904	
p-valor	0,387	

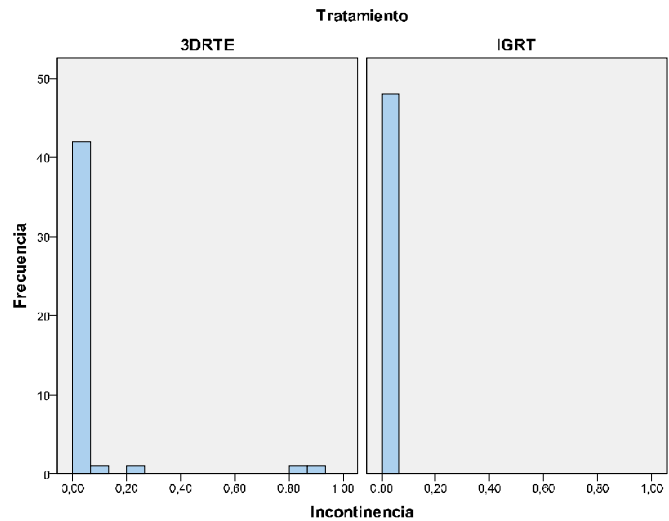


El p-valor asociado a ambas pruebas no paramétricas indica que no podemos rechazar la hipótesis nula. Por lo tanto, no podemos afirmar que existe diferencia en la Frecuencia/Urgencia_{tardía} del tratamiento 3DRTE y del tratamiento IGRT a lo largo del seguimiento de los pacientes en el periodo tardío.

2.2.28 Influencia del Tratamiento sobre la Incontinencia_{total}

Dado que la variable Incontinencia_{total} es una variable cuantitativa y la variable Tratamiento es cualitativa, se usará el test t de Student para comparar medias. En primer lugar, se calculará el valor de dicha media para cada uno de los tratamientos:

	Tratamiento	
	3DRTE	IGRT
Incontinencia _{total}	0,045	0,000

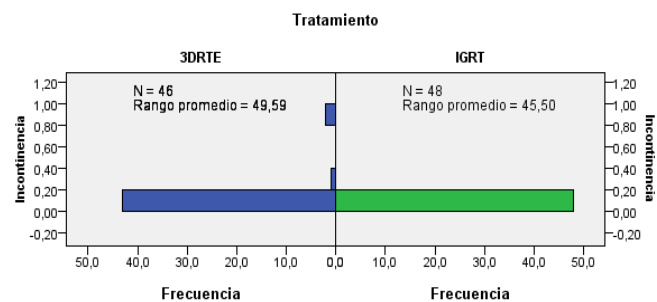


Como se observa en el histograma, cuando la variable Tratamiento es IGRT, la Incontinencia_{total} se mantiene constante, por lo que se rechaza directamente la hipótesis de normalidad y la posibilidad de lograrla mediante una transformación de Box-Cox. Así, se procede a realizar pruebas no paramétricas para comprobar si existe influencia del tratamiento sobre la Incontinencia_{total}.

▪ Prueba no paramétricas para variables independientes con 2 categorías

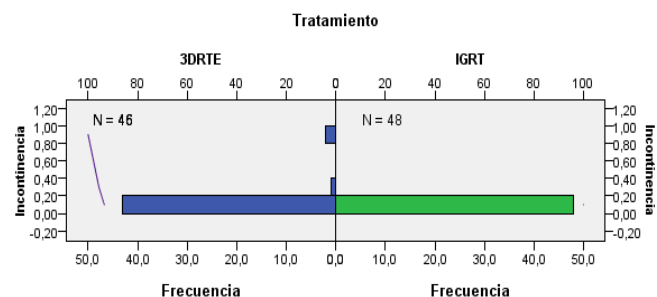
Prueba U de Mann-Whitney

N total	94
U de Mann-Whitney	1.008,000
W de Wilcoxon	2.184,000
Estadístico	1.008,000
Error típico	46,239
Estadístico estandarizado	-2,076
p-valor	0,038



Prueba de Kolmogorov-Smirnov

N total	94	
Máximas diferencias extremas	Absoluta	0,087
	Positivo	0,087
	Negativo	0,000
Estadístico	0,421	
p-valor	0,994	

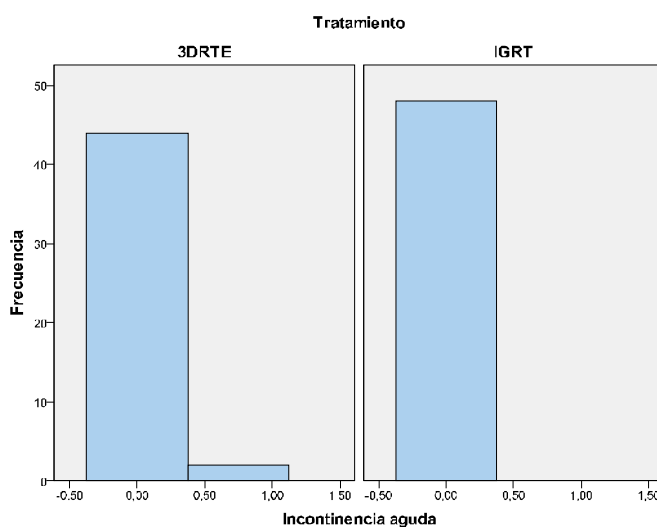


Nos encontramos en la misma situación anterior, con dos p-valores que nos indican respuestas distintas, por lo que haremos prevalecer al test de Mann-Whitney, ya que nos encontramos con un tamaño muestral de 94 pacientes. Así, con un p-valor de 0,038, podemos rechazar la hipótesis nula, es decir, existe evidencia estadística suficiente para afirmar que existe diferencia en la Incontinencia del tratamiento 3DRTE y del tratamiento IGRT a lo largo del total seguimiento de los pacientes.

2.2.29 Influencia del Tratamiento sobre la Incontinencia aguda

Dado que la variable Incontinencia_{aguda} es una variable cuantitativa y la variable Tratamiento es cualitativa, se usará el test t de Student para comparar medias. En primer lugar, se calculará el valor de dicha media para cada uno de los tratamientos:

Incontinencia _{aguda}	Tratamiento	
	3DRTE	IGRT
	0,033	0,000

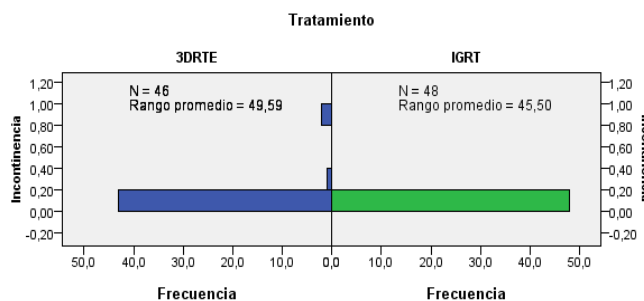


Como se observa en el histograma, cuando la variable Tratamiento es IGRT, la Incontinencia_{aguda} se mantiene constante, por lo que se rechaza directamente la hipótesis de normalidad y la posibilidad de lograrla mediante una transformación de Box-Cox. Así, se procede a realizar pruebas no paramétricas para comprobar si existe influencia del tratamiento sobre la Incontinencia_{aguda}.

Prueba no paramétricas para variables independientes con 2 categorías

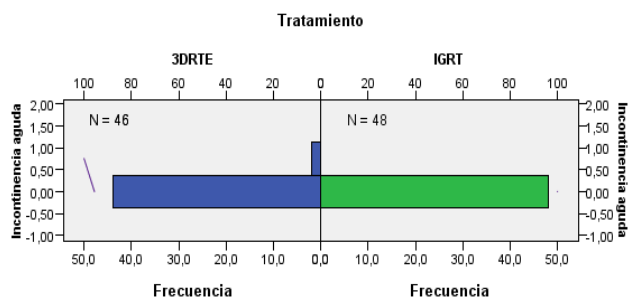
Prueba U de Mann-Whitney

N total	94
U de Mann-Whitney	1.056,000
W de Wilcoxon	2.232,000
Estadístico	1.056,000
Error típico	33,047
Estadístico estandarizado	-1,452
p-valor	0,146



Prueba de Kolmogorov-Smirnov

N total	94	
Máximas diferencias extremas	Absoluta	0,043
	Positivo	0,043
	Negativo	0,000
Estadístico	0,211	
p-valor	1,000	

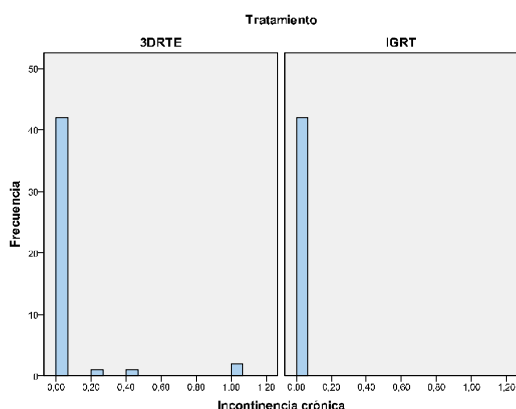


El p-valor asociado a ambas pruebas no paramétricas indica que no podemos rechazar la hipótesis nula. Por lo tanto, no podemos afirmar que existe diferencia en la Incontinencia_{aguda} del tratamiento 3DRTE y del tratamiento IGRT a lo largo del seguimiento de los pacientes en el periodo agudo.

2.2.30 Influencia del Tratamiento sobre la Incontinencia tardía

Dado que la variable Incontinencia_{tardía} es una variable cuantitativa y la variable Tratamiento es cualitativa, se usará el test t de Student para comparar medias. En primer lugar, se calculará el valor de dicha media para cada uno de los tratamientos:

Incontinencia _{tardía}	Tratamiento	
	3DRTE	IGRT
	0,058	0,000

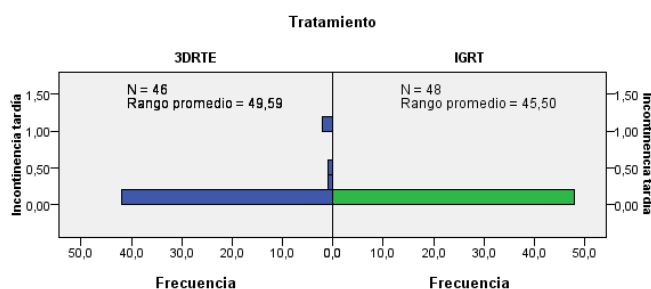


Como se observa en el histograma, cuando la variable Tratamiento es IGRT, la Incontinencia_{tardía} se mantiene constante, por lo que se rechaza directamente la hipótesis de normalidad y la posibilidad de lograrla mediante una transformación de Box-Cox. Así, se procede a realizar pruebas no paramétricas para comprobar si existe influencia del tratamiento sobre la Incontinencia_{tardía}.

Prueba no paramétricas para variables independientes con 2 categorías

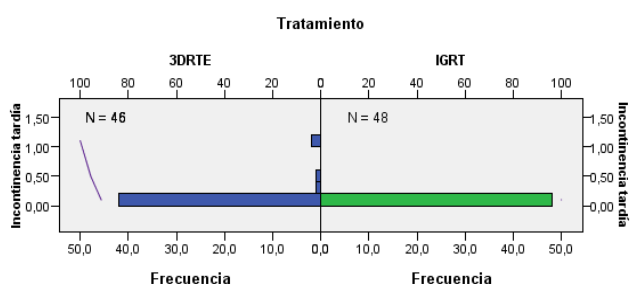
Prueba U de Mann-Whitney

N total	94
U de Mann-Whitney	1008,000
W de Wilcoxon	2184,000
Estadístico	1008,000
Error típico	46,238
Estadístico estandarizado	-2,076
p-valor	0,038



Prueba de Kolmogorov-Smirnov

N total	94	
Máximas diferencias extremas	Absoluta	0,087
	Positivo	0,087
	Negativo	0,000
Estadístico	0,421	
p-valor	0,994	



El p-valor asociado a ambas pruebas no paramétricas indica que no podemos rechazar la hipótesis nula. Por lo tanto, no podemos afirmar que existe diferencia en la Incontinencia_{tardía} del tratamiento 3DRTE y del tratamiento IGRT a lo largo del seguimiento de los pacientes en el periodo tardío.

2.2.31 Influencia del Tratamiento sobre la Estenosis Uretral _{total}

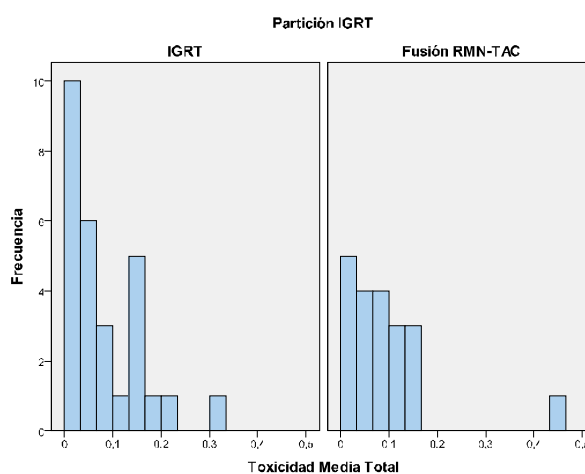
Dado que la variable Estenosis Uretral_{total} es una variable cuantitativa y la variable Tratamiento es cualitativa, se usaría el test t de Student para comparar medias, pero dado que no han aparecido casos en esta serie con este efecto secundario, no se ha incluido en el estudio estadístico.

2.3 Influencia de los tratamientos IGRT y Fusión RMN-TAC sobre la toxicidad

2.3.1 Influencia de los tratamientos IGRT y Fusión RMN-TAC sobre la Toxicidad Media _{total}

Dado que la variable Toxicidad Media_{total} es una variable cuantitativa y la variable ParticiónIGRT es cualitativa, se usará el test t de Student para comparar medias. El término Partición IGRT va en referencia al porcentaje de pacientes del grupo IGRT que han sido calculados empleando uretrografía (IGRT) y en los que se ha empleado la fusión con RMN para definir las estructuras en el proceso de planificación(Fusión RMN-TAC). En primer lugar, se calculará el valor de dicha media para cada uno de los tratamientos:

	ParticiónIGRT	
	IGRT uretrografía	Fusión RMN-TAC
Toxicidad Media_{total}	0,080	0,089



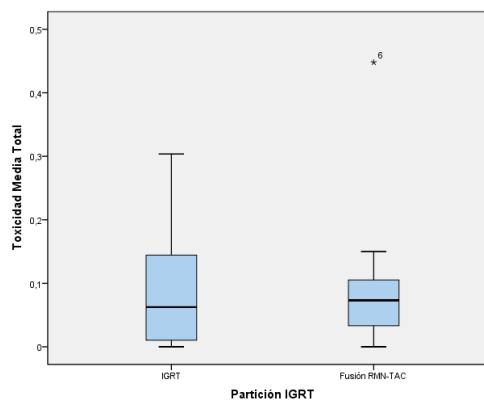
A continuación se comprobarán las hipótesis de normalidad y homocedasticidad.

■ Pruebas de Normalidad y Homocedasticidad

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	Grados de libertad	p-valor	Estadístico	Grados de libertad	p-valor
IGRT uretrografía	0,160	28	0,064	0,887	28	0,006
Fusión RMN-TAC	0,229	20	0,007	0,696	20	0,000

a. Corrección de la significación de Lilliefors

Prueba de Levene basada en la mediana			
Estadístico	Grados de libertad 1	Grados de libertad 2	p-valor
0,059	1	46	0,809



Como se observa en la tabla anterior, casi todos los p-valores calculados son inferiores a 0,05, con lo que se puede

afirmar que existe evidencia estadística suficiente para rechazar la hipótesis nula, es decir, para aceptar la no normalidad de la variable Toxicidad Media_{total} para ninguno de los grupos de tratamiento.

Dado que el p-valor del test de Levene basado en la mediana es 0,803 superior a 0,05, existe evidencia estadística suficiente para afirmar que existe homocedasticidad.

▪ **Transformaciones de Box-Cox**

Fijando el valor de m en 0,1, para que todos los valores de la variable Toxicidad Media_{aguda} sean positivos, se obtiene un valor del parámetro λ igual a -0,42, con lo que la fórmula que define la Toxicidad Media_{aguda} transformada será:

$$Toxicidad\ Media_{total\ i} = \frac{(Toxicidad\ Media_{total\ i} + 0,1)^{-0,26} - 1}{-0,26 \cdot g^{-0,26-1}}$$

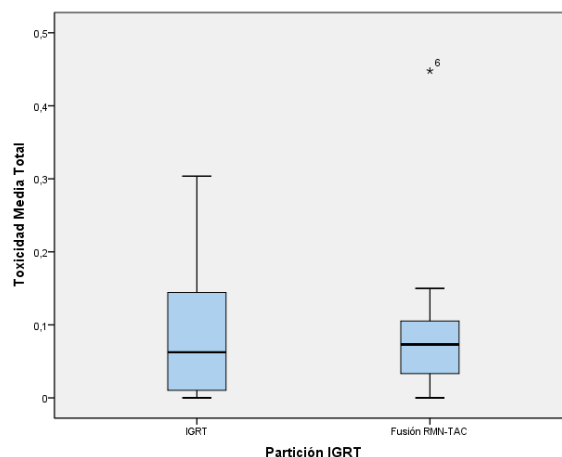
$$\text{tal que } g = \sqrt[n]{(Toxicidad\ Media_{total\ 1} + 0,1) \cdot \dots \cdot (Toxicidad\ Media_{total\ n} + 0,1)}$$

Comprobemos pues la normalidad y homocedasticidad de la variable transformada:

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	Grados de libertad	p-valor	Estadístico	Grados de libertad	p-valor
IGRT uretrografía	0,143	28	0,147	0,927	28	0,051
Fusión RMN-TAC	0,124	20	0,200*	0,920	20	0,101

a. Corrección de la significación de Lilliefors
 *. Este es un límite inferior de la significación verdadera.

Prueba de Levene basada en la mediana			
Estadístico	Grados de libertad 1	Grados de libertad 2	p-valor
0,771	1	46	0,403



Y con esta transformación, como se puede ver en las tablas superiores, la variable es normal y homocedástica, así que podemos aplicar el test t de Student.

▪ **Prueba t de Student para comparar medias**

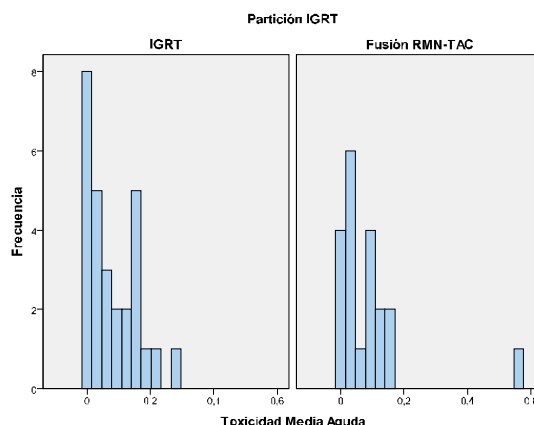
Prueba t para la igualdad de medias						
t	Grados de libertad	p-valor	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% IC para la diferencia	
					Inferior	Superior
-0,425	46	0,673	0,009	0,022	-0,054	0,036

Un p-valor de 0,673 nos indica que no tenemos evidencia estadística suficiente para rechazar la hipótesis nula, es decir, hay homogeneidad en la Toxicidad Media_{total} para los distintos tratamientos aplicados.

2.3.2 Influencia del Tratamiento sobre la Toxicidad Media _{aguda}

Dado que la variable Toxicidad Media_{aguda} es una variable cuantitativa y la variable Partición IGRT es cualitativa, se usará el test t de Student para comparar medias. En primer lugar, se calculará el valor de la media para cada tratamiento:

Toxicidad Media _{aguda}	Tratamiento	
	IGRT uretrografía	Fusión RMN-TAC
	0,079	0,084



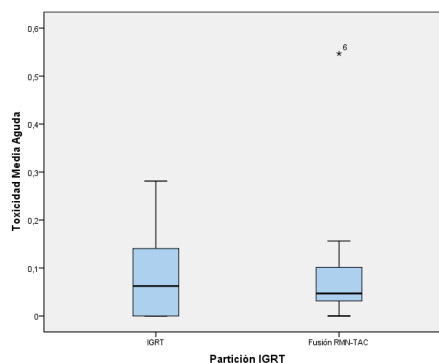
A continuación se comprobarán las hipótesis de normalidad y homocedasticidad.

Pruebas de Normalidad y Homocedasticidad

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	Grados de libertad	p-valor	Estadístico	Grados de libertad	p-valor
IGRT uretrografía	0,193	28	0,009	0,885	28	0,005
Fusión RMN-TAC	0,267	20	0,001	0,603	20	0,000

a. Corrección de la significación de Lilliefors

Prueba de Levene basada en la mediana			
Estadístico	Grados de libertad 1	Grados de libertad 2	p-valor
0,013	1	46	0,910



Como se observa en la tabla superior, todos los p-valores calculados son inferiores a 0,05, con lo que se puede afirmar que existe evidencia estadística suficiente para rechazar la hipótesis nula, es decir, para aceptar la no normalidad de la variable Toxicidad Media_{aguda} para ninguno de los grupos de tratamiento.

Sin embargo, el p-valor del test de Levene basado en la mediana es 0,910, superior a 0,05, y no existe evidencia estadística suficiente para afirmar que las varianzas de la variable Toxicidad Media_{aguda} son distintas para cada uno de los tratamientos, es decir, existe homocedasticidad.

Por lo tanto, la variable Toxicidad Media_{aguda} no verifica todos los supuestos necesarios para realizar una prueba t de comparación de medias, por lo que será necesario realizar una transformación de los datos.

Transformaciones de Box-Cox

Fijando el valor de m en 0,1, para que todos los valores de la variable Toxicidad Media_{aguda} sean positivos, se obtiene un valor del parámetro λ igual a -0,42, con lo que la fórmula que define la Toxicidad Media_{aguda} transformada será:

$$Toxicidad\ Media_{aguda\ i} = \frac{(Toxicidad\ Media_{aguda\ i} + 0,1)^{-0,42} - 1}{-0,42 \cdot g^{-0,42-1}}$$

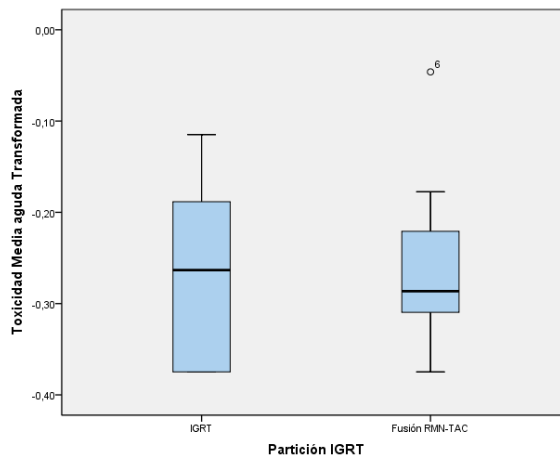
$$\text{tal que } g = \sqrt[n]{(Toxicidad\ Media_{aguda\ 1} + 0,1) \cdot \dots \cdot (Toxicidad\ Media_{aguda\ n} + 0,1)}$$

Comprobemos pues la normalidad y homocedasticidad de la variable transformada:

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	Grados de libertad	p-valor	Estadístico	Grados de libertad	p-valor
IGRT uretrografía	0,297	28	0,000	0,803	28	0,000
Fusión RMN-TAC	0,268	20	0,001	0,834	20	0,003

a. Corrección de la significación de Lilliefors

Prueba de Levene basada en la mediana			
Estadístico	Grados de libertad 1	Grados de libertad 2	p-valor
1,703	1	46	0,198

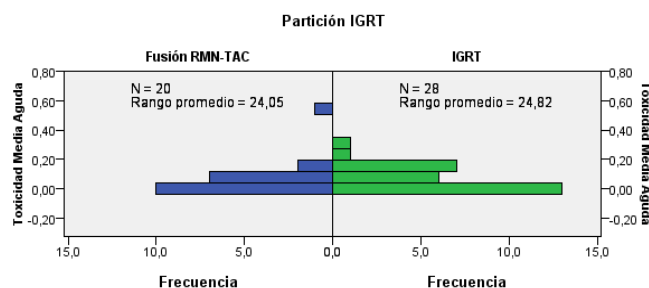


Y con esta transformación continuamos sin poder aplicar el test t de Student para variables normales y homocedásticas, aunque este último supuesto sí se cumple en nuestro caso.

▪ Prueba no paramétricas para variables independientes con 2 categorías

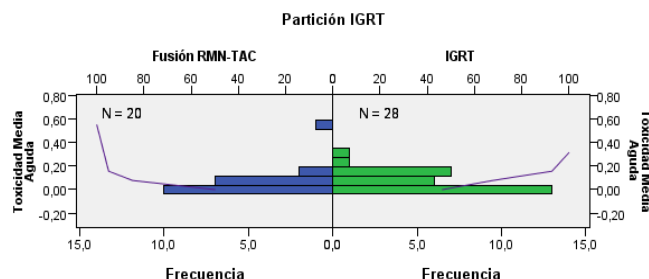
Prueba U de Mann-Whitney

N total	48
U de Mann-Whitney	271,000
W de Wilcoxon	481,000
Estadístico	271,000
Error típico	47,075
Estadístico estandarizado	-0,191
p-valor	0,848



Prueba de Kolmogorov-Smirnov

N total	48	
Máximas diferencias extremas	Absoluta	0,171
	Positivo	0,086
	Negativo	-0,171
Estadístico	0,586	
p-valor	0,883	

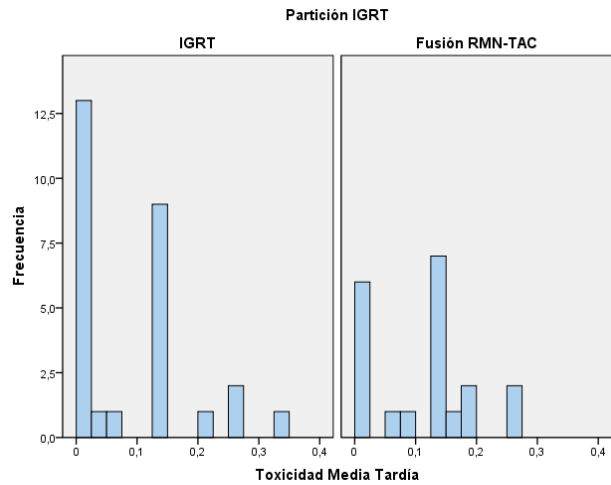


El p-valor asociado a ambas pruebas no paramétricas es superior a 0,05, por lo tanto, no podemos rechazar la hipótesis nula. Es decir, no existe diferencia en la toxicidad aguda de los tratamientos IGRT y fusión RMN-TAC a lo largo del seguimiento de los pacientes en el periodo agudo.

2.3.3 Influencia del Tratamiento sobre la Toxicidad Media _{tardía}

Dado que la variable Toxicidad Media _{tardía} es una variable cuantitativa y la variable Partición IGRT (planificación mediante uretrografía vs fusión PET-TAC) es cualitativa, se usará el test t de Student para comparar medias. En primer lugar, se calculará el valor de dicha media para cada uno de los tratamientos:

Toxicidad Media _{tardía}	Tratamiento	
	IGRT uretrografía	Fusión RMN-TAC
	0,081	0,104



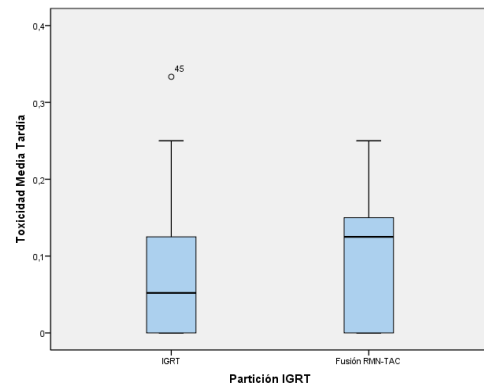
A continuación se comprobarán las hipótesis de normalidad y homocedasticidad.

Pruebas de Normalidad y Homocedasticidad

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	Grados de libertad	p-valor	Estadístico	Grados de libertad	p-valor
IGRT	0,269	28	0,000	0,801	28	0,000
Fusión RMN-TAC	0,202	20	0,032	0,887	20	0,024

a. Corrección de la significación de Lilliefors

Prueba de Levene basada en la mediana			
Estadístico	Grados de libertad 1	Grados de libertad 2	p-valor
0,705	1	46	0,405



Como se observa en la tabla superior, todos los p-valores son inferiores a 0,05 por lo que tenemos evidencia estadística suficiente para rechazar la normalidad de la variable Toxicidad Media _{tardía} para los dos grupos de tratamiento.

El p-valor del test de Levene es 0,405, superior a 0,05, y no existe evidencia estadística suficiente para afirmar que las varianzas de la variable Toxicidad Media _{tardía} son distintas para cada tratamiento, es decir, existe homocedasticidad.

Por lo tanto, la variable Toxicidad Media _{aguda} no verifica todos los supuestos necesarios para realizar una prueba t de comparación de medias, por lo que será necesario realizar una transformación de los datos.

Transformaciones de Box-Cox

Fijando el valor de m en 0,1, para que todos los valores de la variable Toxicidad Media _{aguda} sean positivos, se obtiene un valor del parámetro λ igual a -0,42, con lo que la fórmula que define la Toxicidad Media _{aguda} transformada será:

$$Toxicidad\ Media_{tardía\ i} = \frac{(Toxicidad\ Media_{tardía\ i} + 0,1)^{-0,1} - 1}{-0,1 \cdot g^{-0,1-1}}$$

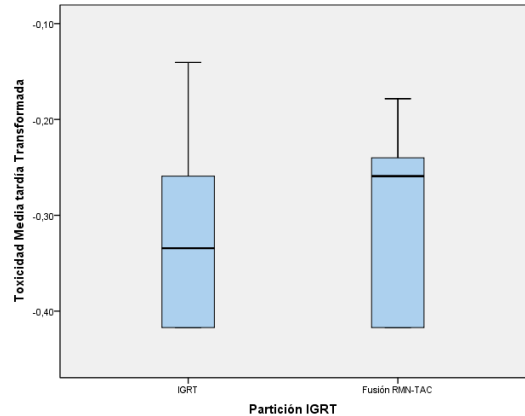
$$\text{tal que } g = \sqrt[n]{(Toxicidad\ Media_{tardía\ 1} + 0,1) \dots (Toxicidad\ Media_{tardía\ n} + 0,1)}$$

Comprobemos pues la normalidad y homocedasticidad de la variable transformada:

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	Grados de libertad	p-valor	Estadístico	Grados de libertad	p-valor
IGRT	0,297	28	0,000	0,803	28	0,000
Fusión RMN-TAC	0,268	20	0,001	0,834	20	0,003

a. Corrección de la significación de Lilliefors

Prueba de Levene basada en la mediana			
Estadístico	Grados de libertad 1	Grados de libertad 2	p-valor
1,703	1	46	0,198

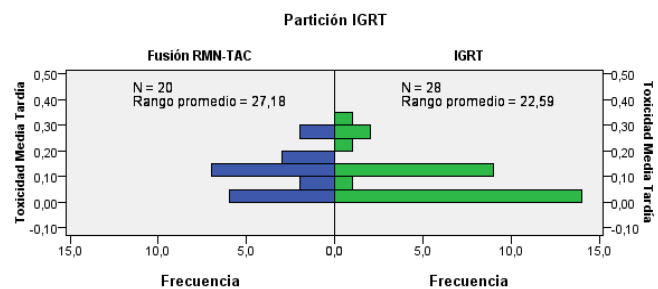


Y con esta transformación continuamos sin poder aplicar el test t de Student para variables normales y homocedásticas, aunque este último supuesto sí se cumple en nuestro caso.

▪ Prueba no paramétricas para variables independientes con 2 categorías

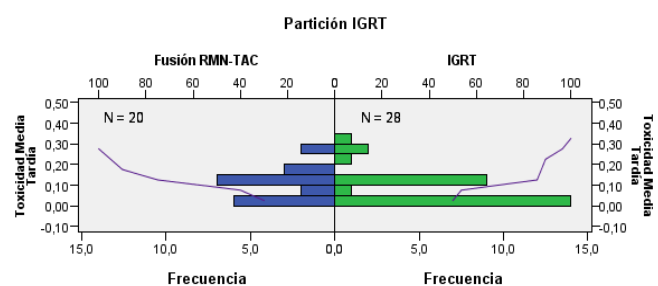
Prueba U de Mann-Whitney

N total	48
U de Mann-Whitney	333,500
W de Wilcoxon	543,500
Estadístico	333,500
Error típico	45,543
Estadístico estandarizado	1,175
p-valor	0,240



Prueba de Kolmogorov-Smirnov

N total	48	
Máximas diferencias extremas	Absoluta	0,200
	Positivo	0,200
	Negativo	-0,043
Estadístico	0,683	
p-valor	0,739	



El p-valor asociado a ambas pruebas no paramétricas es superior a 0,05, por lo tanto, no podemos rechazar la hipótesis nula. Es decir, no existe diferencia en la toxicidad tardía de los tratamientos IGRT y fusión RMN-TAC a lo largo del seguimiento de los pacientes en el periodo tardío.

2.4 Influencia de los tratamientos IGRT y Fusión RMN-TAC sobre los distintos ítems de toxicidad

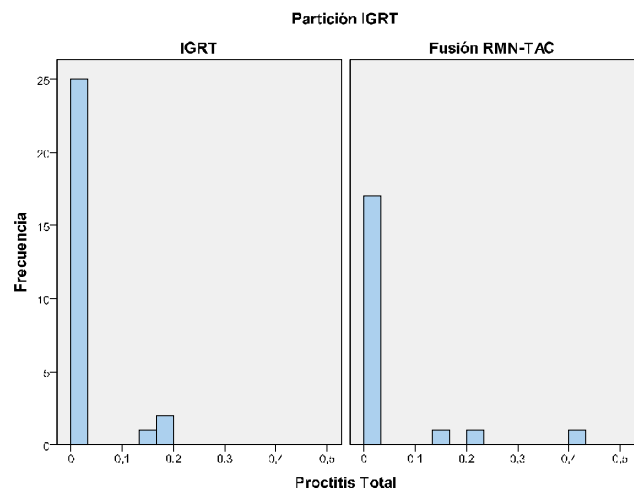
2.4.1 Influencia del Tratamiento sobre la Diarrea

Como la variable Diarrea es una variable cuantitativa y la variable ParticiónIGRT es cualitativa, se usaría el test t de Student para comparar medias. Aquí de nuevo compararemos la toxicidad recogida entre los dos grupos de pacientes en los que se ha empleado la verificación mediante Cone-Beam, diferenciando si se ha realizado fusión de imagen con RMN o Uretrografía. Pero esta toxicidad no ha aparecido en ninguno de los grupos y no se ha realizado análisis estadístico.

2.4.2 Influencia del Tratamiento sobre la Proctitis_{total}

Dado que la variable Proctitis_{total} es una variable cuantitativa y la variable ParticiónIGRT es cualitativa, se usará el test t de Student para comparar medias. En primer lugar, se calculará el valor de dicha media para cada uno de los tratamientos:

Proctitis _{total}	ParticiónIGRT	
	IGRT uretrografía	Fusión RMN-TAC
	0,017	0,037



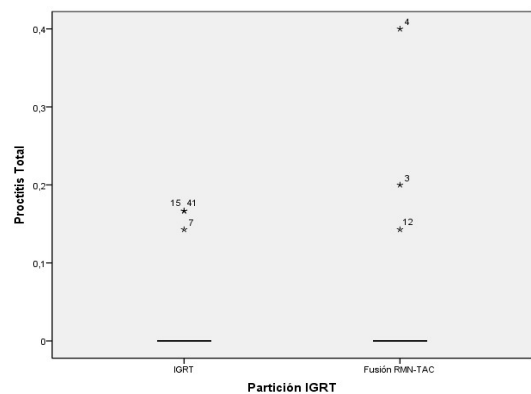
A continuación se comprobarán las hipótesis de normalidad y homocedasticidad.

Pruebas de Normalidad y Homocedasticidad

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	Grados de libertad	p-valor	Estadístico	Grados de libertad	p-valor
IGRT	0,526	28	0,000	0,367	28	0,000
Fusión RMN-TAC	0,494	20	0,000	0,437	20	0,000

a. Corrección de la significación de Lilliefors

Prueba de Levene basada en la mediana			
Estadístico	Grados de libertad 1	Grados de libertad 2	p-valor
0,835	1	46	0,366



Debido a que los p-valores calculados con ambas pruebas de normalidad de los datos son aproximadamente cero, podemos afirmar que la variable Proctitis_{total} no sigue una distribución normal, aunque por el test de Levene, la variable es homocedástica con respecto al tratamiento aplicado. Así será necesario realizar una transformación de los datos.

▪ **Transformaciones de Box-Cox**

Fijando el valor de m en 0,1, con el fin de que todos los valores de la variable Proctitis_{total} sean mayores que 0, se obtiene un valor del parámetro λ igual a -2,9, con lo que la fórmula que define la Proctitis_{total} transformada será:

$$Proctitis_{total\ i} = \frac{(Proctitis_{total\ i} + 0,1)^{-2,6} - 1}{-2,6 \cdot g^{-2,6-1}}$$

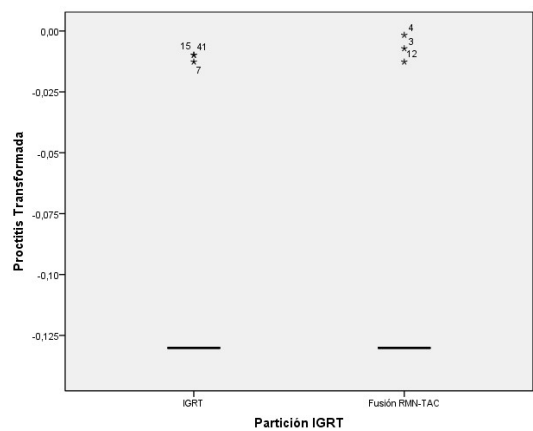
tal que $g = \sqrt[n]{(Proctitis_{total\ 1} + 0,1) \cdot \dots \cdot (Proctitis_{total\ n} + 0,1)}$

Comprobemos pues la normalidad y homocedasticidad de la variable transformada:

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	Grados de libertad	p-valor	Estadístico	Grados de libertad	p-valor
IGRT	0,526	28	0,000	0,362	28	0,000
Fusión RMN-TAC	0,509	20	0,000	0,440	20	0,000

a. Corrección de la significación de Lilliefors

Prueba de Levene basada en la mediana			
Estadístico	Grados de libertad 1	Grados de libertad 2	p-valor
0,224	1	46	0,638

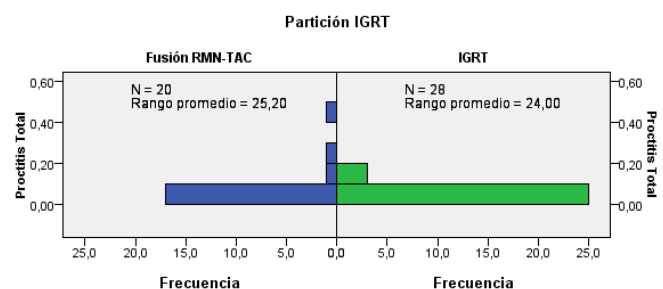


Así tampoco podemos aplicar el test t de Student para variables normales y homocedásticas. Por ello se usarán pruebas no paramétricas para comprobar si hay influencia de los tratamientos IGRT y fusión RMN-TAC sobre la Proctitis_{total}.

▪ **Prueba no paramétricas para variables independientes con 2 categorías**

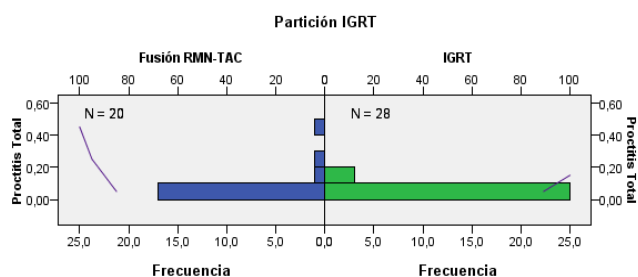
Prueba U de Mann-Whitney	
--------------------------	--

N total	48
U de Mann-Whitney	294,000
W de Wilcoxon	504,000
Estadístico	294,000
Error típico	27,472
Estadístico estandarizado	0,510
p-valor	0,610



Prueba de Kolmogorov-Smirnov

N total		48
Máximas diferencias extremas	Absoluta	0,100
	Positivo	0,100
	Negativo	0,000
Estadístico		0,342
p-valor		1,000

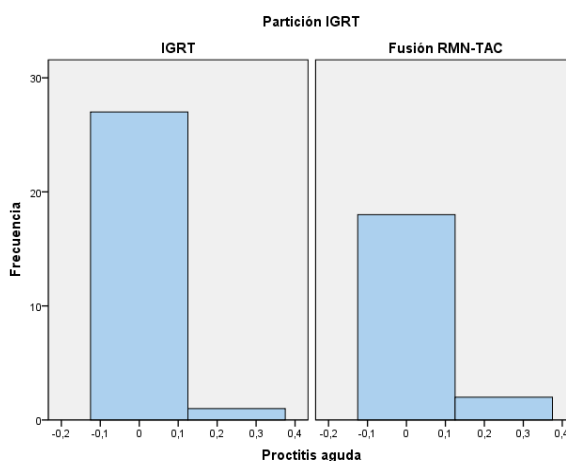


Tanto el test U de Mann-Whitney como el de Kolmogorov-Smirnov obtienen p-valores muy superiores a 0,05, por lo tanto, no tenemos evidencia estadística suficiente para rechazar la hipótesis nula. Es decir, aceptamos el hecho de que no existe influencia de los tratamientos IGRT y Fusión RMN-TAC sobre la Proctitis_{total}.

2.4.3 Influencia del Tratamiento sobre la Proctitis aguda

Dado que la variable Proctitis_{aguda} es una variable cuantitativa y la variable ParticiónIGRT es cualitativa, se usará el test t de Student para comparar medias. En primer lugar, se calculará el valor de la media para cada tratamiento:

Proctitis_{aguda}	ParticiónIGRT	
	IGRT uretrografía	Fusión RMN-TAC
	0,009	0,025



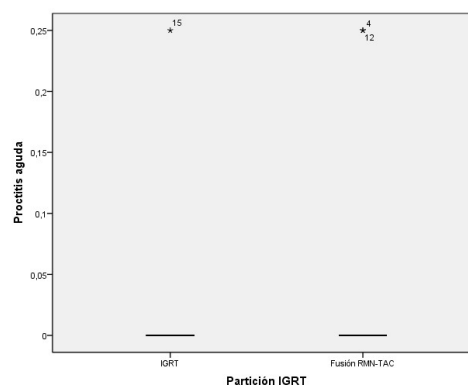
A continuación se comprobarán las hipótesis de normalidad y homocedasticidad.

Pruebas de Normalidad y Homocedasticidad

	Kolmogorov-Smirnov^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	Grados de libertad	p-valor	Estadístico	Grados de libertad	p-valor
3DRTE	0,539	28	0,000	0,188	28	0,000
IGRT	0,527	20	0,000	0,351	20	0,000

a. Corrección de la significación de Lilliefors

Prueba de Levene basada en la mediana			
Estadístico	Grados de libertad 1	Grados de libertad 2	p-valor
0,802	1	46	0,375



Como se observa en la tabla superior, los cuatro p-valores calculados, tanto para el tratamiento IGRT como para el

tratamiento Fusión RMN-TAC son aproximadamente cero, con lo que se puede afirmar que existe evidencia estadística suficiente que confirma la no normalidad de la variable Proctitis_{aguda} para ninguno de los grupos de tratamiento.

Así mismo, dado que el p-valor del test de Levene basado en la mediana es 0,375, superior a 0,05, no existe evidencia estadística suficiente para afirmar que las varianzas de la variable Proctitis_{aguda} son distintas para cada uno de los tratamientos, es decir, existe homocedasticidad.

Por lo tanto, la variable Proctitis_{aguda} no verifica todos los supuestos necesarios para realizar una prueba t de comparación de medias, por lo que será necesario realizar una transformación de los datos.

▪ **Transformaciones de Box-Cox**

Fijando el valor de m en 0,1, con el fin de que todos los valores de la variable Proctitis_{aguda} sean mayores que 0, se obtiene un valor del parámetro λ igual a -5,4, con lo que la fórmula que define la Proctitis_{aguda} transformada será:

$$Proctitis_{aguda\ i} = \frac{(Proctitis_{aguda\ i} + 0,1)^{-5,4} - 1}{-5,4 \cdot g^{-5,4-1}}$$

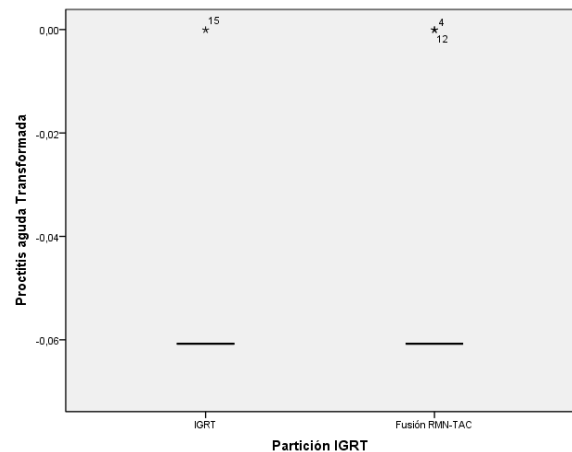
tal que $g = \sqrt[n]{(Proctitis_{aguda\ 1} + 0,1) \cdot \dots \cdot (Proctitis_{aguda\ n} + 0,1)}$

Comprobemos pues la normalidad y homocedasticidad de la variable transformada:

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	Grados de libertad	p-valor	Estadístico	Grados de libertad	p-valor
3DRTE	0,539	28	0,000	0,188	28	0,000
IGRT	0,527	20	0,000	0,351	20	0,000

a. Corrección de la significación de Lilliefors

Prueba de Levene basada en la mediana			
Estadístico	Grados de libertad 1	Grados de libertad 2	p-valor
0,802	1	46	0,375

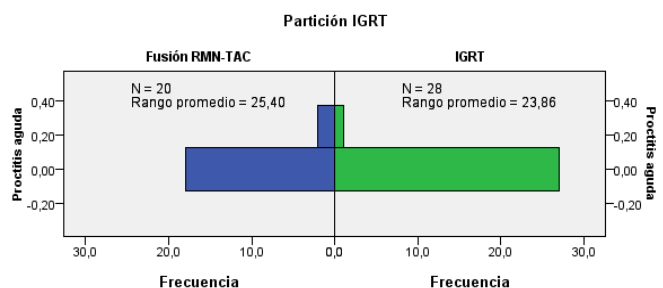


Y con esta transformación continuamos sin poder aplicar el test t de Student para variables normales y homocedásticas, aunque esta última condición sí se cumple, con lo que se procederá a aplicar pruebas no paramétricas para comprobar si existe influencia del Tratamiento sobre la Proctitis_{aguda}.

▪ **Prueba no paramétrica para variables independientes con 2 categorías**

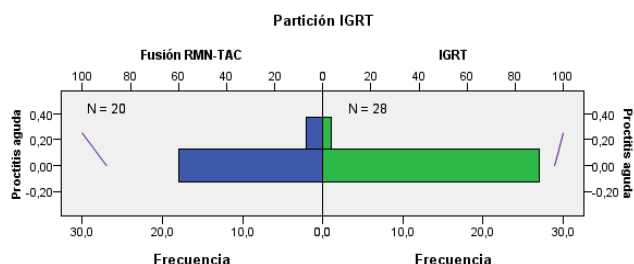
Prueba U de Mann-Whitney

N total	48
U de Mann-Whitney	298,000
W de Wilcoxon	508,000
Estadístico	298,000
Error típico	20,053
Estadístico estandarizado	0,898
p-valor	0,369



Prueba de Kolmogorov-Smirnov

N total		48
Máximas diferencias extremas	Absoluta	0,064
	Positivo	0,064
	Negativo	0,000
Estadístico		0,220
p-valor		1,000

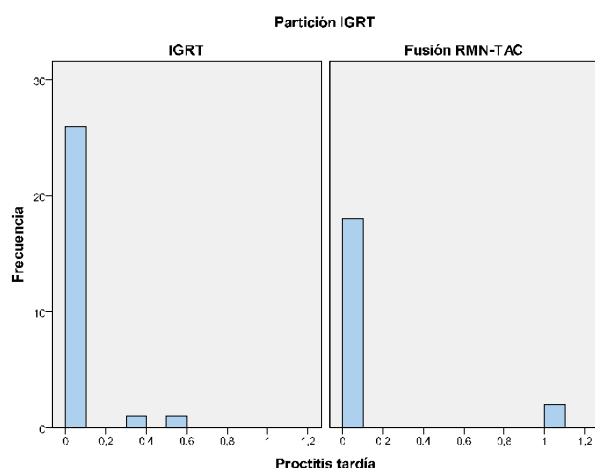


Viendo el resultado de ambos tests, con p-valores superiores a 0,05, no tenemos evidencia estadística suficiente para rechazar la hipótesis nula. Por tanto, no existe diferencia en la Proctitis_{aguda} del tratamiento IGRT y del tratamiento Fusión RMN-TAC a lo largo del seguimiento de los pacientes en el periodo agudo.

2.4.4 Influencia del Tratamiento sobre la Proctitis tardía

Dado que la variable Proctitis_{tardía} es una variable cuantitativa y la variable ParticiónIGRT es cualitativa, se usará el test t de Student para comparar medias. En primer lugar, se calculará el valor de la media para cada uno de los tratamientos:

Proctitis_{tardía}	ParticiónIGRT	
	IGRT uretrografía	Fusión RMN-TAC
	0,030	0,100



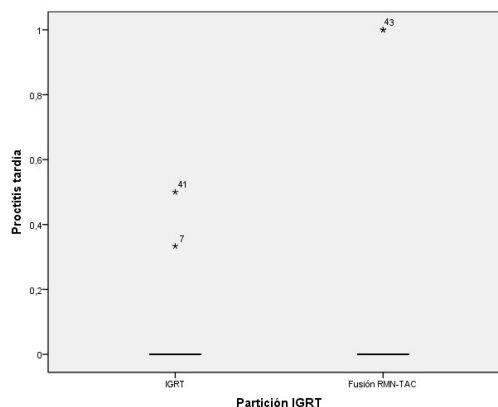
A continuación se comprobarán las hipótesis de normalidad y homocedasticidad.

Pruebas de Normalidad y Homocedasticidad

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	Grados de libertad	p-valor	Estadístico	Grados de libertad	p-valor
3DRTE	0,534	28	0,000	0,294	28	0,000
IGRT	0,527	20	0,000	0,351	20	0,000

a. Corrección de la significación de Lilliefors

Prueba de Levene basada en la mediana			
Estadístico	Grados de libertad 1	Grados de libertad 2	p-valor
1,293	1	46	0,271



Como se observa en la tabla superior, los cuatro p-valores calculados son inferiores a 0,05. Así, se puede afirmar que

existe evidencia estadística suficiente para confirmar la no normalidad de la variable Proctitis_{tardía} para ninguno de los grupos de tratamiento.

Sin embargo, atendiendo a la prueba de Levene, la variable es homocedástica, ya que el p-valor es de 0,271.

La variable Proctitis_{tardía} no verifica todos los supuestos necesarios para realizar una prueba t de comparación de medias, por lo que será necesario realizar una transformación de los datos.

▪ **Transformaciones de Box-Cox**

Fijando el valor de m en 0,1, con el fin de que todos los valores de la variable Proctitis_{tardía} sean mayores que 0, se obtiene un valor del parámetro λ igual a -2,3, con lo que la fórmula que define la Proctitis_{tardía} transformada será:

$$Proctitis_{crónica\ i} = \frac{(Proctitis_{crónica\ i} + 0,1)^{-2,3} - 1}{-2,3 \cdot g^{-2,3-1}}$$

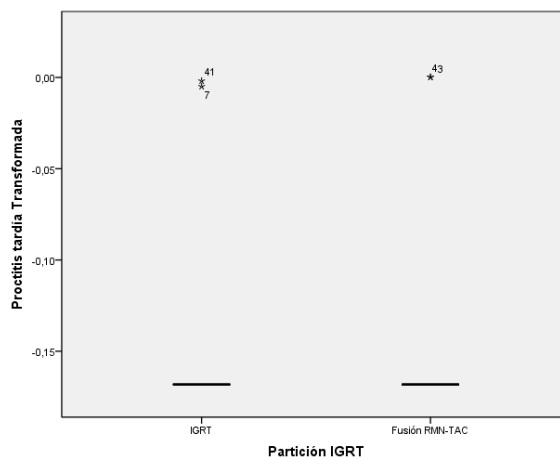
tal que $g = \sqrt[n]{(Proctitis_{crónica\ 1} + 0,1) \cdot \dots \cdot (Proctitis_{crónica\ n} + 0,1)}$

Comprobemos pues la normalidad y homocedasticidad de la variable transformada:

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	Grados de libertad	p-valor	Estadístico	Grados de libertad	p-valor
IGRT	0,536	28	0,000	0,288	28	0,000
Fusión RMN-TAC	0,527	20	0,000	0,351	20	0,000

a. Corrección de la significación de Lilliefors

Prueba de Levene basada en la mediana			
Estadístico	Grados de libertad 1	Grados de libertad 2	p-valor
0,136	1	46	0,714

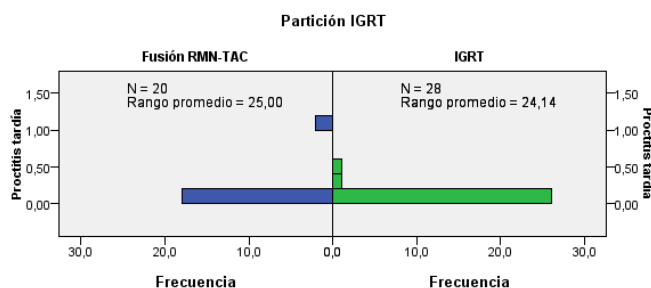


Y con esta transformación continuamos sin poder aplicar el test t de Student para variables normales y homocedásticas, con lo que se procederá a aplicar pruebas no paramétricas para comprobar si existe influencia del Tratamiento sobre la Proctitis_{tardía}.

▪ **Prueba no paramétricas para variables independientes con 2 categorías**

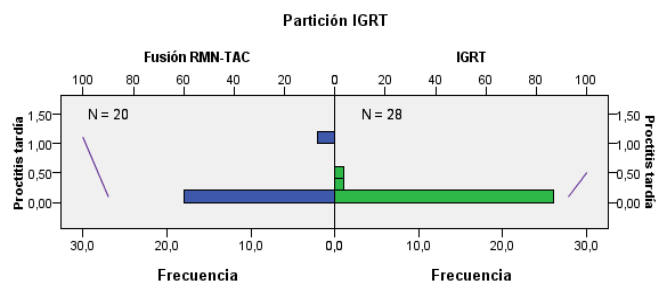
Prueba U de Mann-Whitney

N total	48
U de Mann-Whitney	290,000
W de Wilcoxon	500,000
Estadístico	290,000
Error típico	22,921
Estadístico estandarizado	0,436
p-valor	0,663



Prueba de Kolmogorov-Smirnov

N total		48
Máximas diferencias extremas	Absoluta	0,100
	Positivo	0,100
	Negativo	0,000
Estadístico		0,342
p-valor		1,000

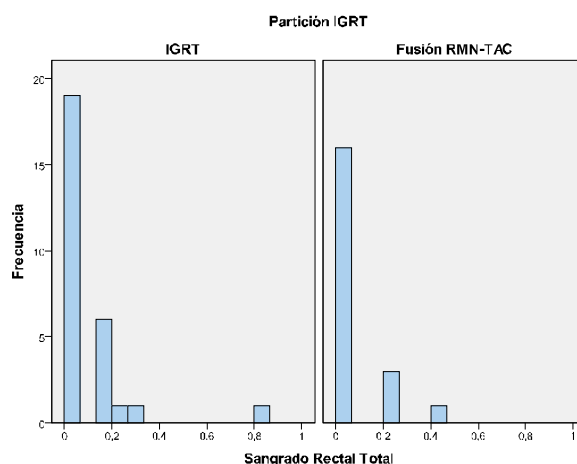


En ambas pruebas se obtienen p-valoros superiores a 0,05, es decir, no existe evidencia estadística suficiente para afirmar que existe diferencia en la Proctitis_{tardía} del tratamiento IGRT y el tratamiento Fusión RMN-TAC a lo largo del seguimiento durante el periodo tardío.

2.4.5 Influencia del Tratamiento sobre el Sangrado Rectal total

Dado que la variable Sangrado Rectal_{total} es una variable cuantitativa y la variable ParticiónIGRT es cualitativa, se usará el test t de Student para comparar medias. En primer lugar, se calculará el valor de dicha media para cada uno de los tratamientos:

Sangrado Rectal_{total}	ParticiónIGRT	
	IGRT uretrografía	Fusión RMN-TAC
	0,078	0,051



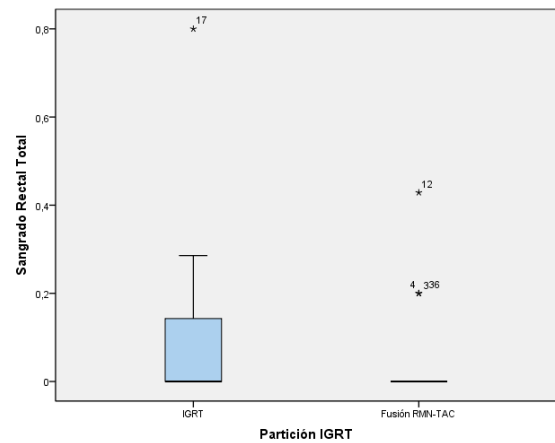
A continuación se comprobarán las hipótesis de normalidad y homocedasticidad.

■ Pruebas de Normalidad y Homocedasticidad

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	Grados de libertad	p-valor	Estadístico	Grados de libertad	p-valor
IGRT	0,362	28	0,000	0,526	28	0,000
Fusión RMN-TAC	0,473	20	0,000	0,517	20	0,000

a. Corrección de la significación de Lilliefors

Prueba de Levene basada en la mediana			
Estadístico	Grados de libertad 1	Grados de libertad 2	p-valor
0,394	1	46	0,533



A partir de la tabla superior, existe evidencia estadística suficiente para rechazar la hipótesis nula y afirmar que la variable Sangrado Rectal_{total} no sigue una distribución normal aunque sí presenta homocedasticidad con respecto al tratamiento.

Finalmente, la variable Sangrado Rectal_{total} no verifica todos los supuestos necesarios para realizar una prueba t de comparación de medias, por lo que será necesario realizar una transformación de los datos.

■ Transformaciones de Box-Cox

Fijando el valor de m en 0,1, con el fin de que todos los valores de la variable Sangrado Rectal_{total} sean mayores que 0, se obtiene un valor del parámetro λ igual a -1,7 con lo que la fórmula que define el Sangrado Rectal_{total} transformado será:

$$Sangrado\ Rectal_{total\ i} = \frac{(Sangrado\ Rectal_{total\ i} + 0,1)^{-1,7} - 1}{-1,7 \cdot g^{-1,7-1}}$$

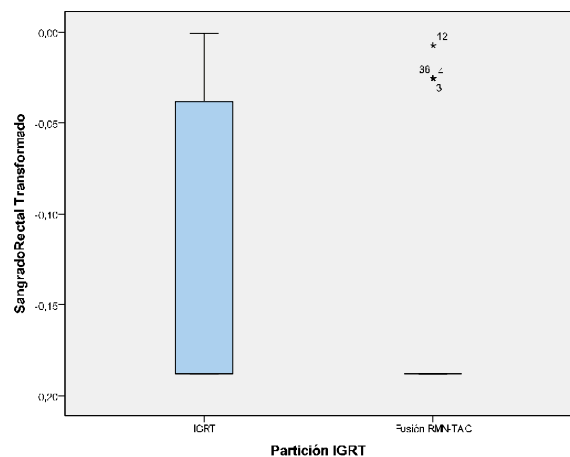
$$tal\ que\ g = \sqrt[n]{(Sangrado\ Rectal_{total\ 1} + 0,1) \cdot \dots \cdot (Sangrado\ Rectal_{total\ n} + 0,1)}$$

Comprobemos pues la normalidad y homocedasticidad de la variable transformada:

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	Grados de libertad	p-valor	Estadístico	Grados de libertad	p-valor
IGRT	0,428	28	0,000	0,628	28	0,000
Fusión RMN-TAC	0,487	20	0,000	0,508	20	0,000

a. Corrección de la significación de Lilliefors

Prueba de Levene basada en la mediana			
Estadístico	Grados de libertad 1	Grados de libertad 2	p-valor
0,690	1	46	0,411

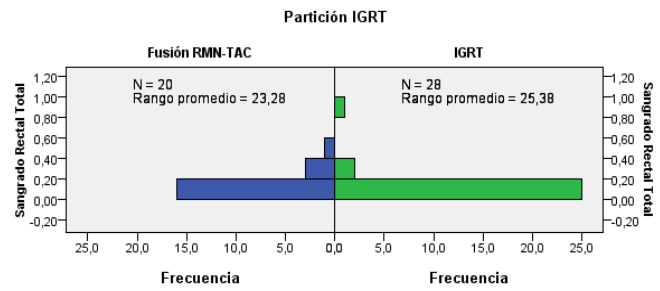


Y con esta transformación continuamos sin poder aplicar el test t de Student para variables normales y homocedásticas, aunque sí es homocedástica, con lo que se procederá a aplicar pruebas no paramétricas para comprobar si existe influencia de Partición IGRT sobre el Sangrado Rectal_{total}.

▪ Prueba no paramétricas para variables independientes con 2 categorías

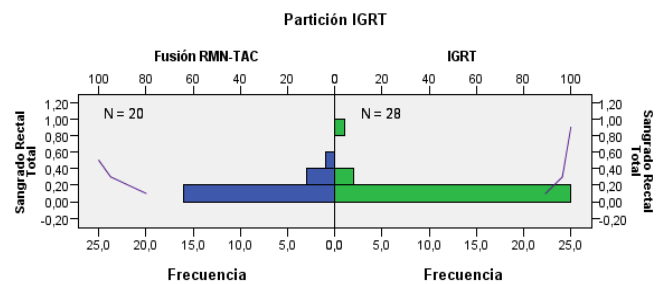
Prueba U de Mann-Whitney

N total	48
U de Mann-Whitney	255,500
W de Wilcoxon	465,500
Estadístico	255,500
Error típico	37,388
Estadístico estandarizado	-0,655
p-valor	0,512



Prueba de Kolmogorov-Smirnov

N total	48	
Máximas diferencias extremas	Absoluta	0,121
	Positivo	0,093
	Negativo	-0,121
Estadístico	0,415	
p-valor	0,995	

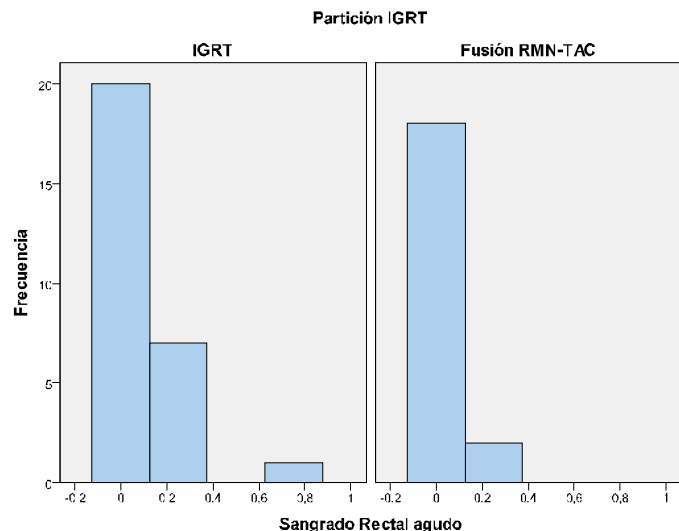


Como demuestran los tests no paramétricos aplicados, no podemos rechazar la hipótesis nula, es decir, no existe evidencia estadística suficiente para afirmar que existe diferencia en el Sangrado Rectal del tratamiento IGRT y del tratamiento Fusión RMN-TAC a lo largo del total seguimiento de los pacientes.

2.4.6 Influencia del Tratamiento sobre el Sangrado Rectal agudo

Dado que la variable Sangrado Rectal_{agudo} es una variable cuantitativa y la variable ParticiónIGRT es cualitativa, se usará el test t de Student para comparar medias. En primer lugar, se calculará el valor de dicha media para cada uno de los tratamientos:

Sangrado Rectal_{agudo}	ParticiónIGRT	
	IGRT uretrografía	Fusión RMN-TAC
	0,089	0,025



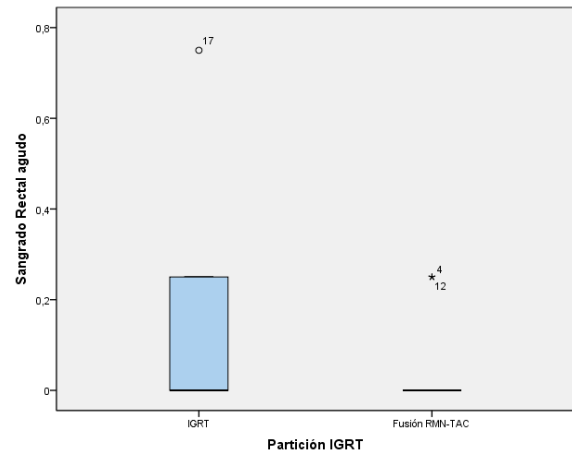
A continuación se comprobarán las hipótesis de normalidad y homocedasticidad.

▪ **Pruebas de Normalidad y Homocedasticidad**

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	Grados de libertad	p-valor	Estadístico	Grados de libertad	p-valor
IGRT	0,415	28	0,000	0,567	28	0,000
Fusión RMN-TAC	0,527	20	0,000	0,351	20	0,000

a. Corrección de la significación de Lilliefors

Prueba de Levene basada en la mediana			
Estadístico	Grados de libertad 1	Grados de libertad 2	p-valor
2,494	1	46	0,121



A partir de la tabla superior, existe evidencia estadística suficiente para rechazar la hipótesis nula y afirmar que la variable Sangrado Rectal_{agudo} no sigue una distribución normal. No obstante, sí presenta homocedasticidad con respecto al tratamiento.

Finalmente, la variable Sangrado Rectal_{agudo} no verifica todos los supuestos necesarios para realizar una prueba t de comparación de medias, por lo que será necesario realizar una transformación de los datos.

▪ **Transformaciones de Box-Cox**

Fijando el valor de m en 0,1, para que todos los valores de la variable Sangrado Rectal_{agudo} sean mayores que 0, se obtiene un valor del parámetro λ igual a -3,3, con lo que la fórmula que define el Sangrado Rectal_{agudo} transformado será:

$$Sangrado\ Rectal_{agudo\ i}' = \frac{(Sangrado\ Rectal_{agudo\ i} + 0,1)^{-3,3} - 1}{-3,3 \cdot g^{-3,3-1}}$$

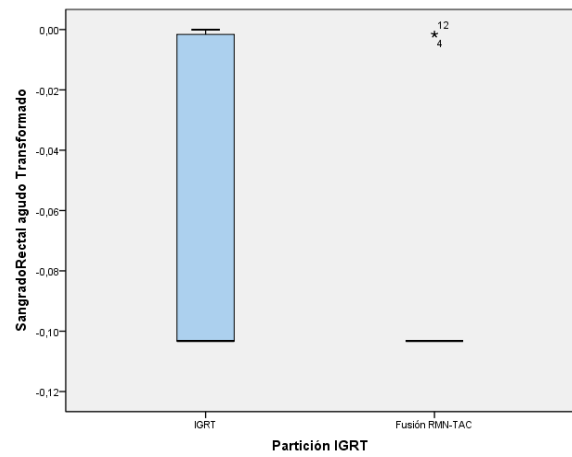
$$\text{tal que } g = \sqrt[n]{(Sangrado\ Rectal_{agudo\ 1} + 0,1) \cdot \dots \cdot (Sangrado\ Rectal_{agudo\ n} + 0,1)}$$

Comprobemos pues la normalidad y homocedasticidad de la variable transformada:

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	Grados de libertad	p-valor	Estadístico	Grados de libertad	p-valor
IGRT	0,447	28	0,000	0,570	28	0,000
Fusión RMN-TAC	0,527	20	0,000	0,351	20	0,000

a. Corrección de la significación de Lilliefors

Prueba de Levene basada en la mediana			
Estadístico	Grados de libertad 1	Grados de libertad 2	p-valor
2,471	1	46	0,123

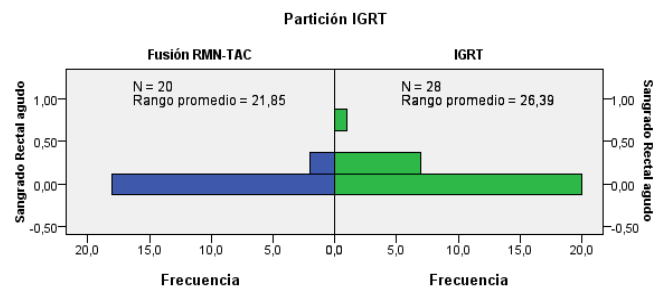


Y con esta transformación continuamos sin poder aplicar el test t de Student para variables normales y homocedásticas, aunque sí es homocedástica con lo que se procederá a aplicar pruebas no paramétricas para comprobar si existe influencia del Tratamiento sobre el Sangrado Rectal_{agudo}.

▪ **Prueba no paramétricas para variables independientes con 2 categorías**

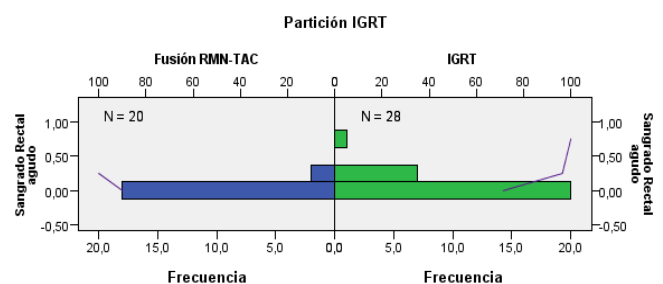
Prueba U de Mann-Whitney

N total	48
U de Mann-Whitney	227,000
W de Wilcoxon	437,000
Estadístico	227,000
Error típico	33,727
Estadístico estandarizado	-1,571
p-valor	0,116



Prueba de Kolmogorov-Smirnov

N total	48	
Máximas diferencias extremas	Absoluta	0,186
	Positivo	0,000
	Negativo	-0,186
Estadístico	0,634	
p-valor	0,816	

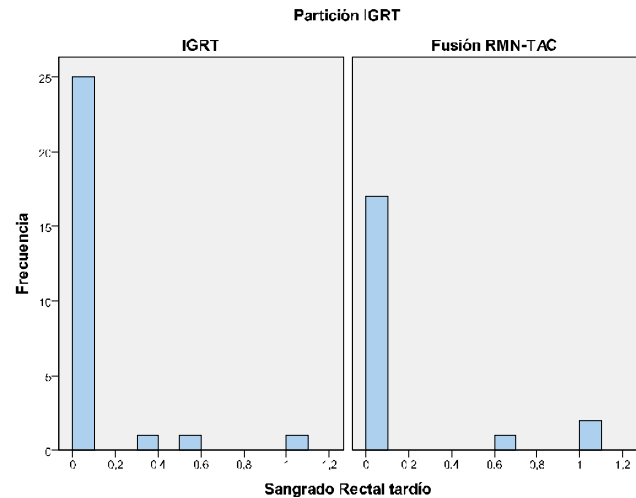


El p-valor asociado a ambas pruebas no paramétricas indica que no podemos rechazar la hipótesis nula. Por lo tanto, no podemos afirmar que existe diferencia en el Sangrado Rectal_{agudo} del tratamiento IGRT y del tratamiento Fusión RMN-TAC a lo largo del seguimiento de los pacientes en el periodo agudo.

2.4.7 Influencia del Tratamiento sobre el Sangrado Rectal tardío

Dado que la variable Sangrado Rectal_{tardío} es una variable cuantitativa y la variable ParticiónIGRT es cualitativa, se usará el test t de Student para comparar medias. En primer lugar, se calculará el valor de la media para cada tratamiento:

Sangrado Rectal_{tardío}	ParticiónIGRT	
	IGRT uretrografía	Fusión RMN-TAC
	0,065	0,133



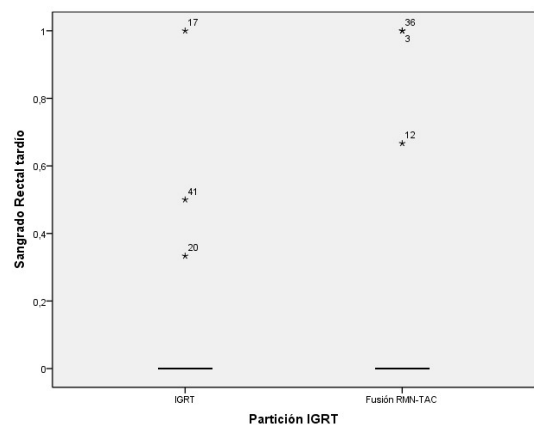
A continuación se comprobarán las hipótesis de normalidad y homocedasticidad.

Pruebas de Normalidad y Homocedasticidad

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	Grados de libertad	p-valor	Estadístico	Grados de libertad	p-valor
IGRT	0,513	28	0,000	0,354	28	0,000
Fusión RMN-TAC	0,506	20	0,000	0,446	20	0,000

a. Corrección de la significación de Lilliefors

Prueba de Levene basada en la mediana			
Estadístico	Grados de libertad 1	Grados de libertad 2	p-valor
0,742	1	46	0,393



A partir de la tabla superior, existe evidencia estadística suficiente para rechazar la hipótesis nula y afirmar que la variable Sangrado Rectal_{tardío} no sigue una distribución normal. Pero sí presenta homocedasticidad con respecto al tratamiento.

Finalmente, la variable Sangrado Rectal_{tardío} no verifica todos los supuestos necesarios para realizar una prueba t de comparación de medias, por lo que será necesario realizar una transformación de los datos.

Transformaciones de Box-Cox

Fijando el valor de m en 0,1, para que todos los valores de la variable Sangrado Rectal_{tardío} sean mayores que 0, se obtiene un valor del parámetro λ igual a -2,2, con lo que la fórmula que define el Sangrado Rectal_{tardío} transformado será:

$$\text{Sangrado Rectal}_{tardío i}' = \frac{(\text{Sangrado Rectal}_{tardío i} + 0,1)^{-2,2} - 1}{-2,2 \cdot g^{-2,2-1}}$$

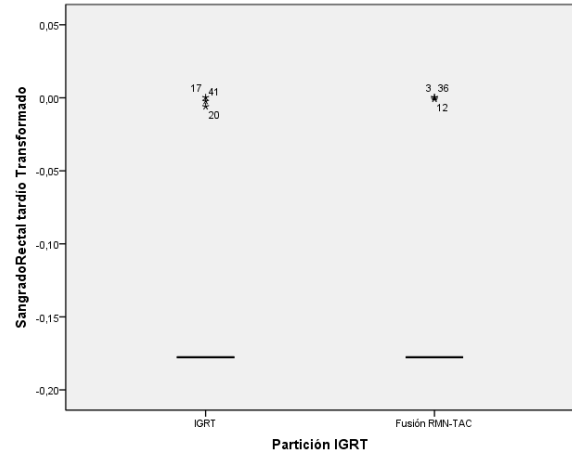
$$\text{tal que } g = \sqrt[n]{(\text{Sangrado Rectal}_{tardío 1} + 0,1) \cdot \dots \cdot (\text{Sangrado Rectal}_{tardío n} + 0,1)}$$

Comprobemos pues la normalidad y homocedasticidad de la variable transformada:

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	Grados de libertad	p-valor	Estadístico	Grados de libertad	p-valor
IGRT	0,526	28	0,000	0,363	28	0,000
Fusión RMN-TAC	0,509	20	0,000	0,433	20	0,000

a. Corrección de la significación de Lilliefors

Prueba de Levene basada en la mediana			
Estadístico	Grados de libertad 1	Grados de libertad 2	p-valor
0,205	1	46	0,653

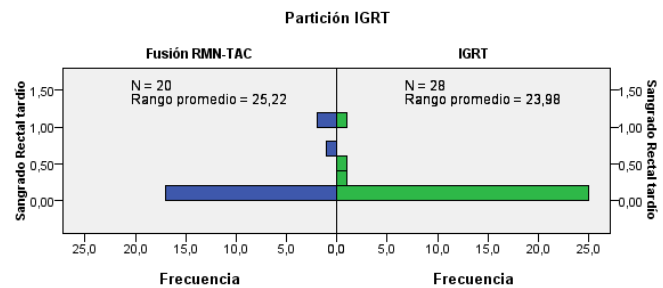


Y con esta transformación continuamos sin poder aplicar el test t de Student para variables normales y homocedásticas, aunque sí es homocedástica, con lo que se procederá a aplicar pruebas no paramétricas para comprobar si existe influencia de los tratamientos IGRT Fusión RMN-TAC sobre el Sangrado Rectal_{tardío}.

▪ Prueba no paramétricas para variables independientes con 2 categorías

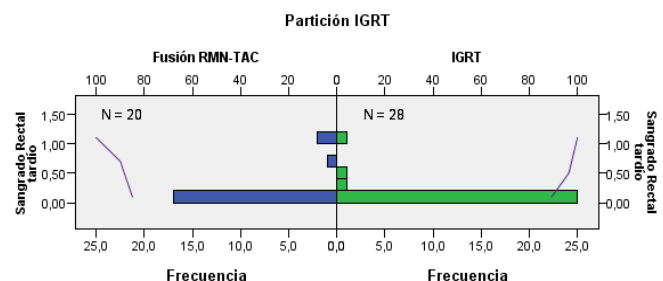
Prueba U de Mann-Whitney

N total	48
U de Mann-Whitney	294,500
W de Wilcoxon	504,500
Estadístico	294,500
Error típico	27,468
Estadístico estandarizado	0,528
p-valor	0,598



Prueba de Kolmogorov-Smirnov

N total	48	
Máximas diferencias extremas	Absoluta	0,114
	Positivo	0,114
	Negativo	0,000
Estadístico	0,390	
p-valor	0,998	

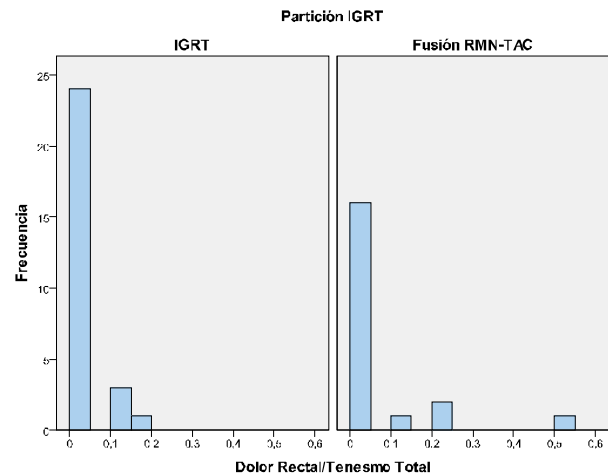


Los p-valores asociados a ambos tests no paramétricos son superiores a 0,05, por lo que no podemos rechazar la hipótesis nula, es decir, no existe evidencia estadística suficiente para afirmar que existe diferencia en el Sangrado Rectal_{tardío} del tratamiento IGRT y del tratamiento Fusión RMN-TAC.

2.4.8 Influencia del Tratamiento sobre el Dolor Rectal / Tenesmo total

Dado que la variable Dolor Rectal / Tenesmo_{total} es una variable cuantitativa y la variable ParticiónIGRT es cualitativa, se usará el test t de Student para comparar medias. En primer lugar, se calculará el valor de la media para cada tratamiento:

Dolor Rectal / Tenesmo _{total}	ParticiónIGRT	
	IGRT uretrografía	Fusión RMN-TAC
	0,021	0,052



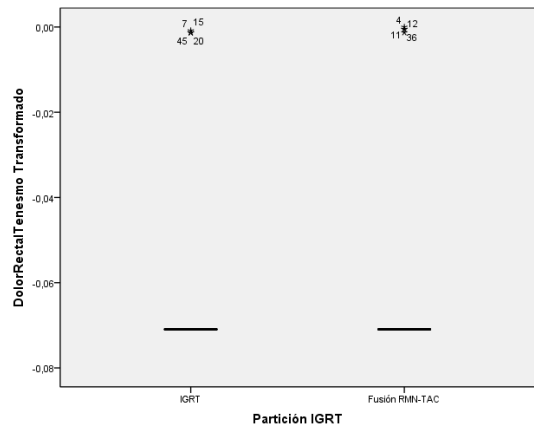
A continuación se comprobarán las hipótesis de normalidad y homocedasticidad.

Pruebas de Normalidad y Homocedasticidad

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	Grados de libertad	p-valor	Estadístico	Grados de libertad	p-valor
	IGRT	0,512	28	0,000	0,431	28
Fusión RMN-TAC	0,462	20	0,000	0,493	20	0,000

a. Corrección de la significación de Lilliefors

Prueba de Levene basada en la mediana			
Estadístico	Grados de libertad 1	Grados de libertad 2	p-valor
1,375	1	46	0,247



A partir de la tabla superior, existe evidencia estadística suficiente para rechazar la hipótesis nula y afirmar que la variable Dolor Rectal/Tenesmo_{total} no sigue una distribución normal. Pero sí presenta homocedasticidad respecto al tratamiento.

Finalmente, la variable Dolor Rectal/Tenesmo_{total} no verifica todos los supuestos necesarios para realizar una prueba t de comparación de medias, por lo que será necesario realizar una transformación de los datos.

Transformaciones de Box-Cox

Fijando el valor de m en 0,1, para que todos los valores de la variable Dolor Rectal/Tenesmo_{total} sean positivos, se obtiene un valor del parámetro λ igual a -4,5, con lo que la fórmula que define el Dolor Rectal/Tenesmo_{total} transformado será:

$$Dolor\ Rectal/Tenesmo_{total\ i} = \frac{(Dolor\ Rectal/Tenesmo_{total\ i} + 0,1)^{-4,5} - 1}{-4,5 \cdot g^{-4,5-1}}$$

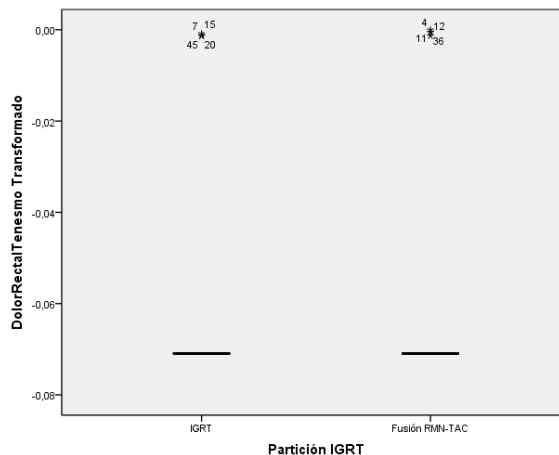
$$\text{tal que } g = \sqrt[n]{(Dolor\ Rectal/Tenesmo_{total\ 1} + 0,1) \cdot \dots \cdot (Dolor\ Rectal/Tenesmo_{total\ n} + 0,1)}$$

Comprobemos pues la normalidad y homocedasticidad de la variable transformada:

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	Grados de libertad	p-valor	Estadístico	Grados de libertad	p-valor
IGRT	0,513	28	0,000	0,420	28	0,000
Fusión RMN-TAC	0,487	20	0,000	0,497	20	0,000

a. Corrección de la significación de Lilliefors

Prueba de Levene basada en la mediana			
Estadístico	Grados de libertad 1	Grados de libertad 2	p-valor
0,278	1	46	0,600

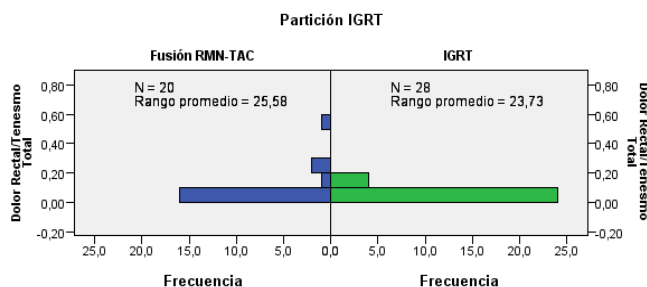


Y con esta transformación continuamos sin poder aplicar el test t de Student para variables normales y homocedásticas, con lo que se procederá a aplicar pruebas no paramétricas para comprobar si existe influencia de los tratamientos sobre el Dolor Rectal / Tenesmo_{total}.

▪ Prueba no paramétricas para variables independientes con 2 categorías

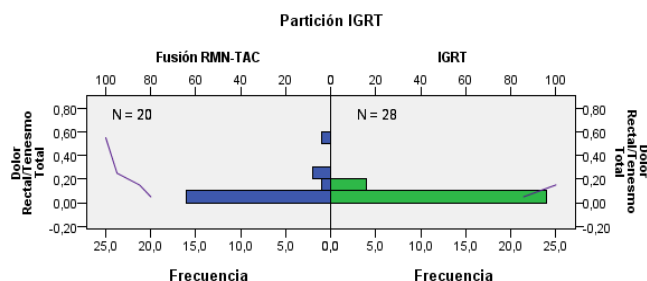
Prueba U de Mann-Whitney

N total	48
U de Mann-Whitney	301,500
W de Wilcoxon	511,500
Estadístico	301,500
Error típico	31,020
Estadístico estandarizado	0,693
p-valor	0,488



Prueba de Kolmogorov-Smirnov

N total	48	
Máximas diferencias extremas	Absoluta	0,150
	Positivo	0,150
	Negativo	0,000
Estadístico	0,512	
p-valor	0,955	

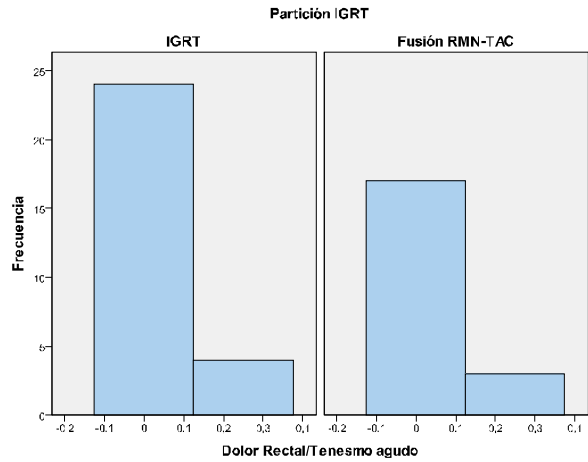


El p-valor asociado a ambas pruebas no paramétricas indica que no podemos rechazar la hipótesis nula. Por lo tanto, no podemos afirmar que existe diferencia en el Dolor Rectal/Tenesmo_{total} del tratamiento IGRT y del tratamiento Fusión RMN-TAC a lo largo de todo el seguimiento de los pacientes.

2.4.9 Influencia del Tratamiento sobre el Dolor Rectal / Tenesmo _{agudo}

Dado que la variable Dolor Rectal / Tenesmo_{agudo} es una variable cuantitativa y la variable ParticiónIGRT es cualitativa, se usará el test t de Student para comparar medias. En primer lugar, se calculará el valor de la media para cada tratamiento:

Dolor Rectal / Tenesmo_{agudo}	ParticiónIGRT	
	IGRT	Fusión RMN-TAC
	0,036	0,038



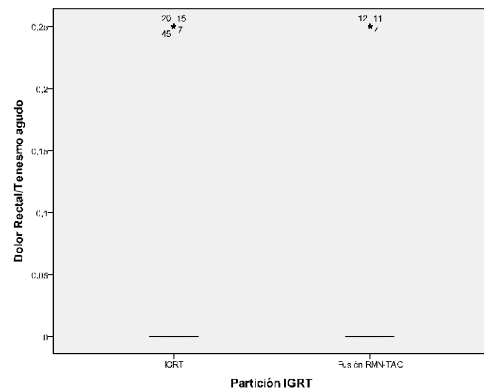
A continuación se comprobarán las hipótesis de normalidad y homocedasticidad.

Pruebas de Normalidad y Homocedasticidad

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	Grados de libertad	p-valor	Estadístico	Grados de libertad	p-valor
IGRT	0,513	28	0,000	0,419	28	0,000
Fusión RMN-TAC	0,509	20	0,000	0,433	20	0,000

a. Corrección de la significación de Lilliefors

Prueba de Levene basada en la mediana			
Estadístico	Grados de libertad 1	Grados de libertad 2	p-valor
0,927	1	92	0,338



A partir de la tabla superior, existe evidencia estadística suficiente para afirmar que la variable Dolor Rectal/Tenesmo_{agudo} no sigue una distribución normal aunque sí presenta homocedasticidad con respecto al tratamiento.

Finalmente, la variable Dolor Rectal/Tenesmo_{agudo} no verifica todos los supuestos necesarios para realizar una prueba t de comparación de medias, por lo que será necesario realizar una transformación de los datos.

Transformaciones de Box-Cox

Fijando el valor de m en 0,1, para que todos los valores de la variable Dolor Rectal/Tenesmo_{agudo} sean positivos, se obtiene un valor del parámetro λ igual a -4,9, y la fórmula que define el Dolor Rectal/Tenesmo_{agudo} transformado será:

$$Dolor\ Rectal/Tenesmo_{agudo\ i} = \frac{(Dolor\ Rectal/Tenesmo_{agudo\ i} + 0,1)^{-4,9} - 1}{-4,9 \cdot g^{-4,9-1}}$$

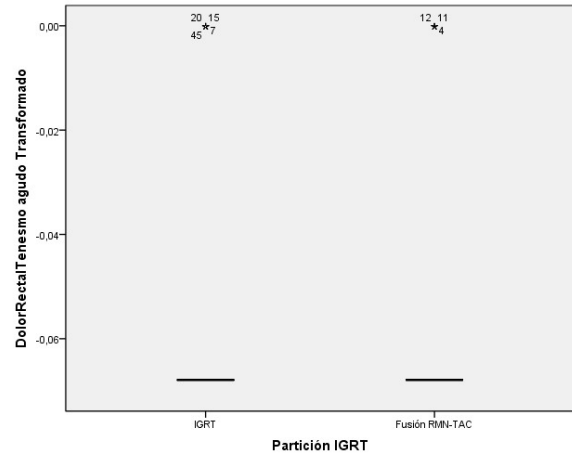
$$\text{tal que } g = \sqrt[n]{(Dolor\ Rectal/Tenesmo_{agudo\ 1} + 0,1) \cdot \dots \cdot (Dolor\ Rectal/Tenesmo_{agudo\ n} + 0,1)}$$

Comprobemos pues la normalidad y homocedasticidad de la variable transformada:

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	Grados de libertad	p-valor	Estadístico	Grados de libertad	p-valor
IGRT	0,513	28	0,000	0,419	28	0,000
Fusión RMN-TAC	0,509	20	0,000	0,433	20	0,000

a. Corrección de la significación de Lilliefors

Prueba de Levene basada en la mediana			
Estadístico	Grados de libertad 1	Grados de libertad 2	p-valor
0,005	1	46	0,946

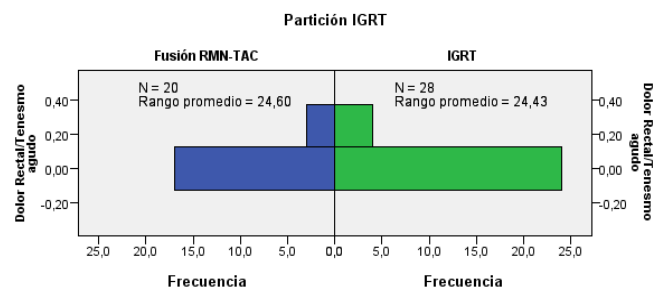


Y con esta transformación continuamos sin poder aplicar el test t de Student para variables normales y homocedásticas, con lo que se procederá a aplicar pruebas no paramétricas para comprobar si existe influencia del Tratamiento sobre el Dolor Rectal / Tenesmo_{agudo}.

▪ Prueba no paramétricas para variables independientes con 2 categorías

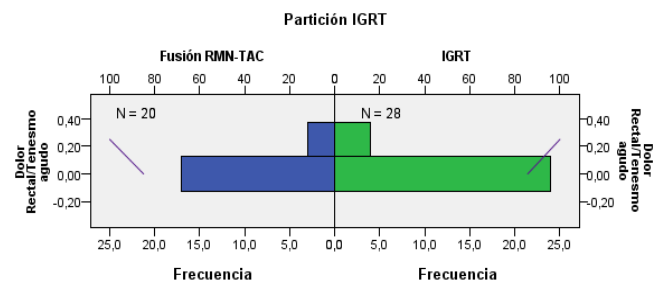
Prueba U de Mann-Whitney

N total	48
U de Mann-Whitney	282,000
W de Wilcoxon	492,000
Estadístico	282,000
Error típico	29,239
Estadístico estandarizado	0,068
p-valor	0,945



Prueba de Kolmogorov-Smirnov

N total	48	
Máximas diferencias extremas	Absoluta	0,007
	Positivo	0,007
	Negativo	0,000
Estadístico	0,024	
p-valor	1,000	

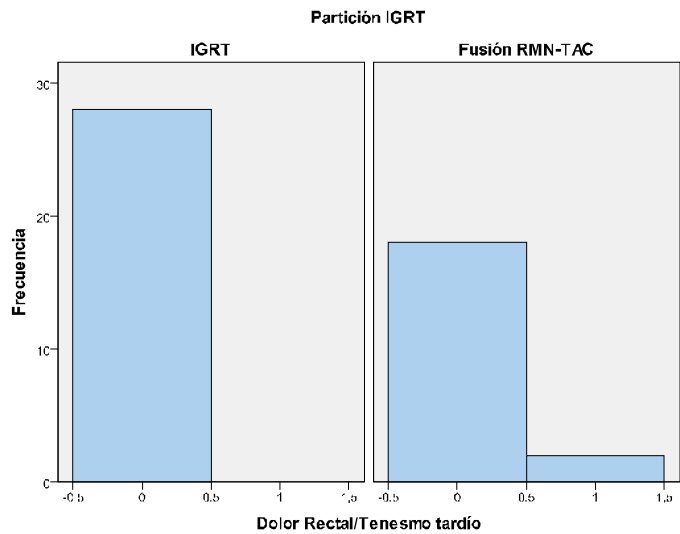


El p-valor asociado a ambas pruebas no paramétricas indica que no podemos rechazar la hipótesis nula. Por lo tanto, no podemos afirmar que existe diferencia en el Dolor Rectal/Tenesmo_{agudo} del tratamiento IGRT y del tratamiento Fusión RMN-TAC a lo largo del seguimiento de los pacientes en el periodo agudo.

2.4.10 Influencia del Tratamiento sobre el Dolor Rectal / Tenesmo tardío

Dado que la variable Dolor Rectal / Tenesmo_{tardío} es una variable cuantitativa y la variable ParticiónIGRT es cualitativa, se usará el test t de Student para comparar medias. En primer lugar, se calculará el valor de dicha media para cada uno de los tratamientos:

	ParticiónIGRT	
	IGRT uretrografía	Fusión RMN-TAC
Dolor Rectal / Tenesmo _{tardío}	0,000	0,100

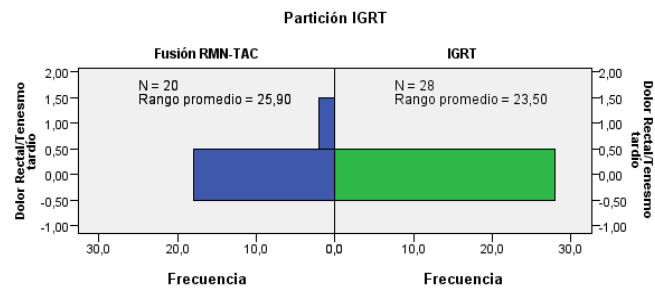


La variable DolorRectal/Tenesmo_{Tardío} es constante (nula) para todos los pacientes del grupo IGRT, razón por la que esta variable no es normal ni podremos conseguir que lo sea mediante transformación. Por eso, aplicamos directamente pruebas no paramétricas.

Prueba no paramétricas para variables independientes con 2 categorías

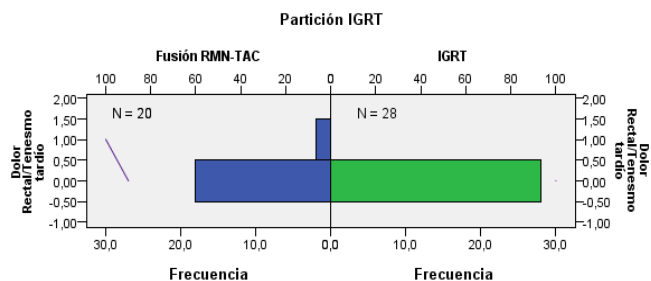
Prueba U de Mann-Whitney

N total	48
U de Mann-Whitney	308,000
W de Wilcoxon	518,000
Estadístico	308,000
Error típico	16,554
Estadístico estandarizado	1,691
p-valor	0,091



Prueba de Kolmogorov-Smirnov

N total	48	
Máximas diferencias extremas	Absoluta	0,100
	Positivo	0,100
	Negativo	0,000
Estadístico	0,342	
p-valor	1,000	



El p-valor asociado a ambas pruebas no paramétricas indica que no podemos rechazar la hipótesis nula. Por lo tanto, no podemos afirmar que existe diferencia en el Sangrado Rectal_{tardío} del tratamiento IGRT y del tratamiento Fusión RMN-TAC a lo largo del seguimiento de los pacientes en el periodo tardío.

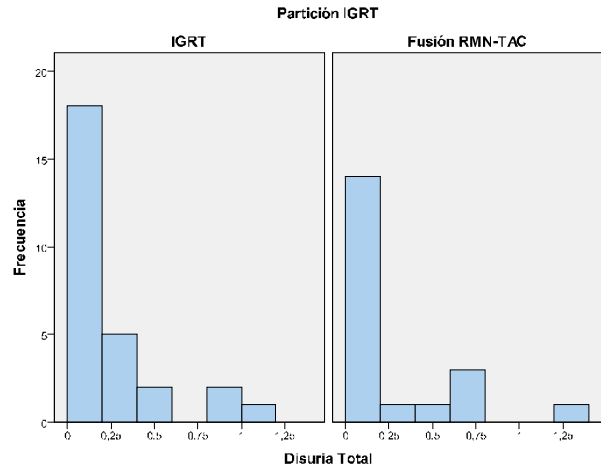
2.4.11 Influencia del Tratamiento sobre la Fisura Anal

Dado que la variable Fisura Anal no se ha presentado en estos grupos, no se ha realizado el análisis estadístico.

2.4.12 Influencia del Tratamiento sobre la Disuria _{total}

Dado que la variable Disuria_{total} es una variable cuantitativa y la variable ParticiónIGRT es cualitativa, se usará el test t de Student para comparar medias. En primer lugar, se calculará el valor de dicha media para cada uno de los tratamientos:

Disuria _{total}	ParticiónIGRT	
	IGRT uretrografía	Fusión RMN-TAC
	0,207	0,204



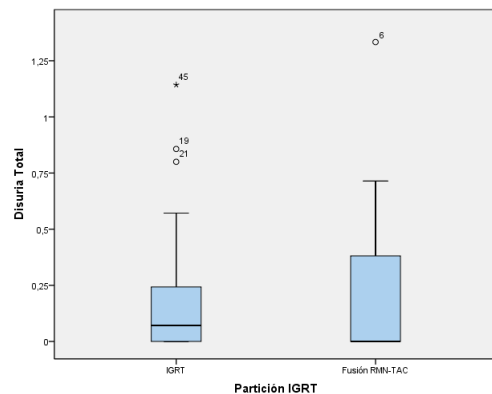
A continuación se comprobarán las hipótesis de normalidad y homocedasticidad.

Pruebas de Normalidad y Homocedasticidad

IGRT	Kolmogorov-Smirnov ^a			IGRT	Shapiro-Wilk		
	Estadístico	Grados de libertad	p-valor		Estadístico	Grados de libertad	p-valor
	0,259	28	0,000		0,720	28	0,000
Fusión RMN-TAC	0,411	20	0,000	Fusión RMN-TAC	0,634	20	0,000

a. Corrección de la significación de Lilliefors

Prueba de Levene basada en la mediana			
Estadístico	Grados de libertad 1	Grados de libertad 2	p-valor
0,001	1	46	0,969



A partir de la tabla superior, existe evidencia estadística suficiente para rechazar la hipótesis nula y afirmar que la variable Disuria_{total} no sigue una distribución normal. No obstante, sí presenta homocedasticidad con respecto al tratamiento.

Finalmente, la variable Disuria_{total} no verifica todos los supuestos necesarios para realizar una prueba t de comparación de medias, por lo que será necesario realizar una transformación de los datos.

Transformaciones de Box-Cox

Fijando el valor de m en 0,1, con el fin de que todos los valores de la variable Disuria_{total} sean mayores que 0, se obtiene un valor del parámetro λ igual a -0,7, con lo que la fórmula que define la Disuria_{total} transformada será:

$$Disuria_{total\ i}' = \frac{(Disuria_{total\ i} + 0,1)^{-0,7} - 1}{-0,7 \cdot g^{-0,7-1}}$$

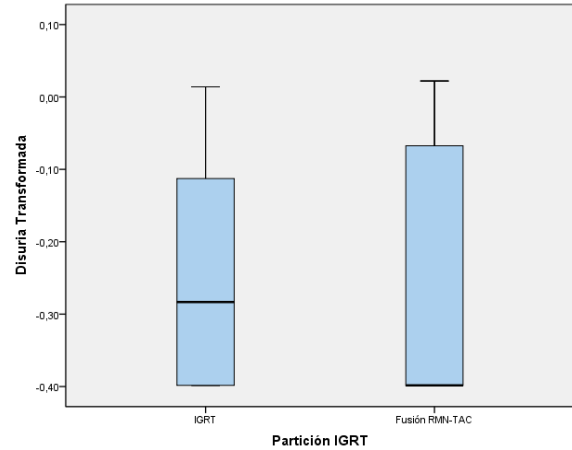
$$\text{tal que } g = \sqrt[n]{(Disuria_{total\ 1} + 0,1) \cdot \dots \cdot (Disuria_{total\ n} + 0,1)}$$

Comprobemos pues la normalidad y homocedasticidad de la variable transformada:

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	Grados de libertad	p-valor	Estadístico	Grados de libertad	p-valor
IGRT	0,327	28	0,000	0,772	28	0,000
Fusión RMN-TAC	0,437	20	0,000	0,616	20	0,000

a. Corrección de la significación de Lilliefors

Prueba de Levene basada en la mediana			
Estadístico	Grados de libertad 1	Grados de libertad 2	p-valor
1,529	1	46	0,223

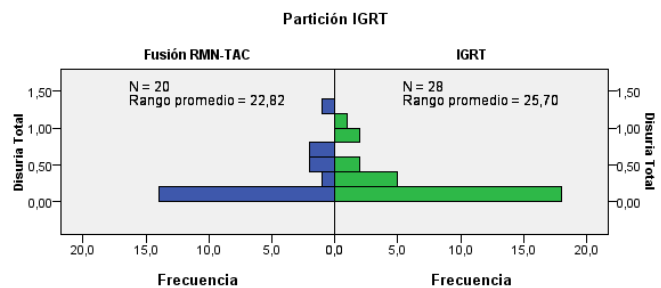


Y con esta transformación continuamos sin poder aplicar el test t de Student para variables normales y homocedásticas, aunque sí es homocedástica, con lo que se procederá a aplicar pruebas no paramétricas para comprobar si existe influencia del Tratamiento sobre la Disuria_{total}.

▪ Prueba no paramétricas para variables independientes con 2 categorías

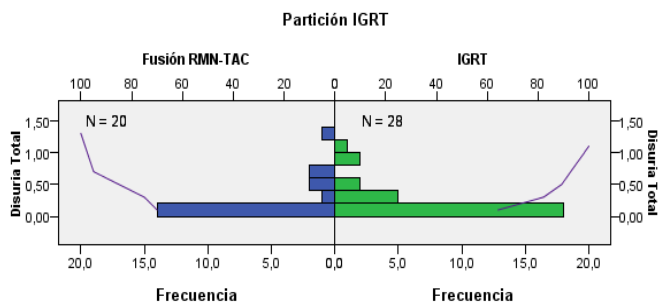
Prueba U de Mann-Whitney

N total	48
U de Mann-Whitney	246,500
W de Wilcoxon	456,500
Estadístico	246,500
Error típico	42,801
Estadístico estandarizado	-0,783
p-valor	0,434



Prueba de Kolmogorov-Smirnov

N total	48	
Máximas diferencias extremas	Absoluta	0,200
	Positivo	0,093
	Negativo	-0,200
Estadístico	0,683	
p-valor	0,739	

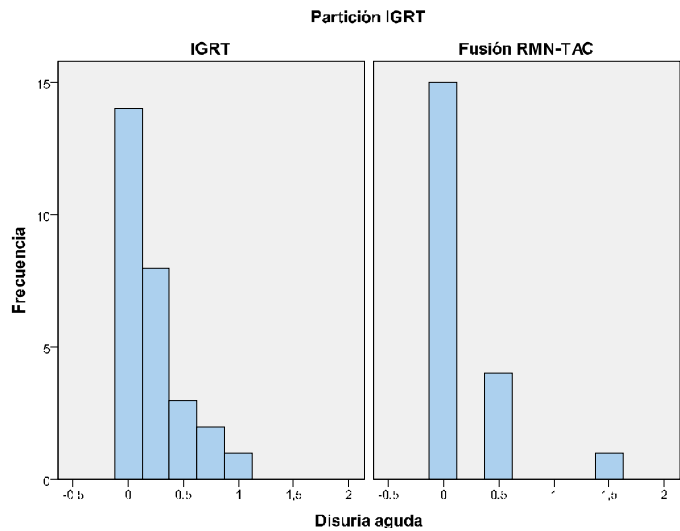


El p-valor asociado a ambas pruebas no paramétricas indica que no podemos rechazar la hipótesis nula. Por lo tanto, no podemos afirmar que existe diferencia en el Disuria_{total} del tratamiento IGRT y del tratamiento Fusión RMN-TAC a lo largo del total seguimiento de los pacientes.

2.4.13 Influencia del Tratamiento sobre la Disuria aguda

Dado que la variable Disuria_{aguda} es una variable cuantitativa y la variable ParticiónIGRT es cualitativa, se usará el test t de Student para comparar medias. En primer lugar, se calculará el valor de dicha media para cada uno de los tratamientos:

Disuria _{aguda}	ParticiónIGRT	
	IGRT uretrografía	Fusión RMN-TAC
	0,214	0,175



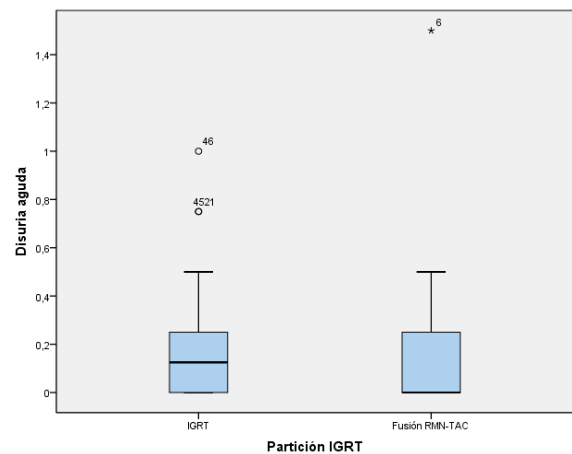
A continuación se comprobarán las hipótesis de normalidad y homocedasticidad.

Pruebas de Normalidad y Homocedasticidad

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	Grados de libertad	p-valor	Estadístico	Grados de libertad	p-valor
	IGRT	0,279	28	0,000	0,769	28
Fusión RMN-TAC	0,431	20	0,000	0,534	20	0,000

a. Corrección de la significación de Lilliefors

Prueba de Levene basada en la mediana			
Estadístico	Grados de libertad 1	Grados de libertad 2	p-valor
0,226	1	46	0,637



A partir de la tabla superior, existe evidencia estadística suficiente para rechazar la hipótesis nula y afirmar que la variable Disuria_{aguda} no sigue una distribución normal. No obstante, si presenta homocedasticidad con respecto al tratamiento.

Finalmente, la variable Disuria_{aguda} no verifica todos los supuestos necesarios para realizar una prueba t de comparación de medias, por lo que será necesario realizar una transformación de los datos.

Transformaciones de Box-Cox

Fijando el valor de m en 0,1, con el fin de que todos los valores de la variable Disuria_{aguda} sean mayores que 0, se obtiene un valor del parámetro λ igual a -0,6, con lo que la fórmula que define la Disuria_{aguda} transformada será:

$$Disuria_{aguda\ i}^{\lambda} = \frac{(Disuria_{aguda\ i} + 0,1)^{-0,6} - 1}{-0,6 \cdot g^{-0,6-1}}$$

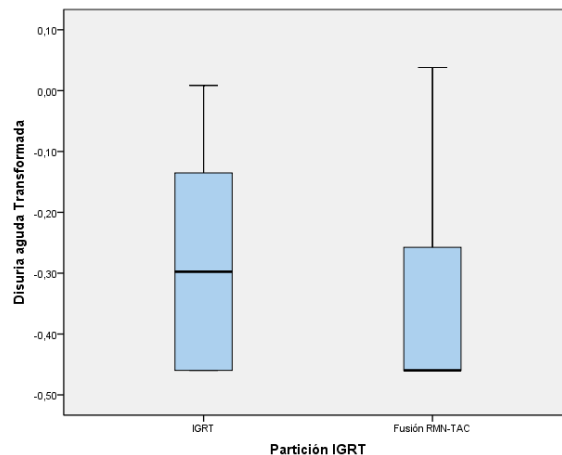
tal que $g = \sqrt[n]{(Disuria_{aguda\ 1} + 0,1) \cdot \dots \cdot (Disuria_{aguda\ n} + 0,1)}$

Comprobemos pues la normalidad y homocedasticidad de la variable transformada:

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	Grados de libertad	p-valor	Estadístico	Grados de libertad	p-valor
IGRT	0,332	28	0,000	0,743	28	0,000
Fusión RMN-TAC	0,462	20	0,000	0,570	20	0,000

a. Corrección de la significación de Lilliefors

Prueba de Levene basada en la mediana			
Estadístico	Grados de libertad 1	Grados de libertad 2	p-valor
4,535	1	46	0,039

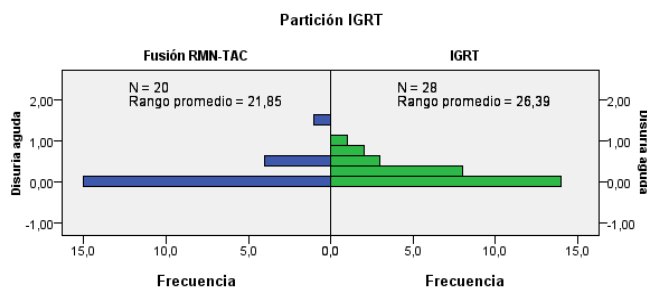


Y con esta transformación continuamos sin poder aplicar el test t de Student para variables normales y homocedásticas, con lo que se procederá a aplicar pruebas no paramétricas para comprobar si existe influencia del Tratamiento sobre la Disuria_{aguda}.

▪ Prueba no paramétricas para variables independientes con 2 categorías

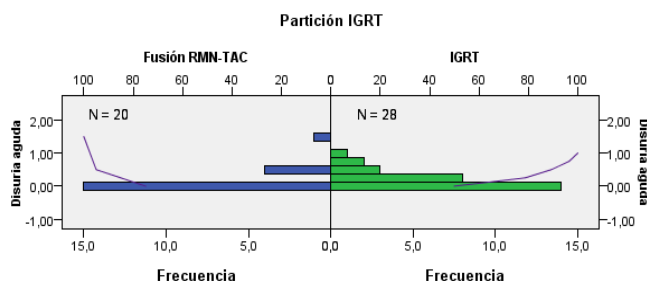
Prueba U de Mann-Whitney

N total	48
U de Mann-Whitney	227,000
W de Wilcoxon	437,000
Estadístico	227,000
Error típico	42,015
Estadístico estandarizado	-1,261
p-valor	0,207



Prueba de Kolmogorov-Smirnov

N total	48	
Máximas diferencias extremas	Absoluta	0,250
	Positivo	0,050
	Negativo	-0,250
Estadístico	0,854	
p-valor	0,459	

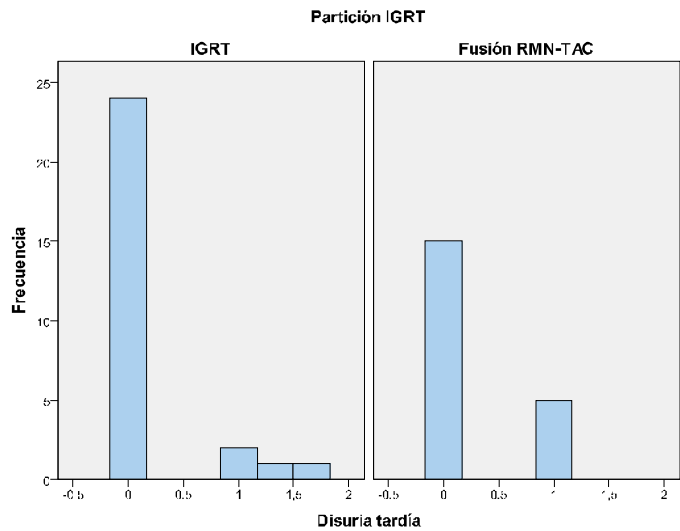


El p-valor asociado a ambas pruebas no paramétricas indica que no podemos rechazar la hipótesis nula. Por lo tanto, no podemos afirmar que existe diferencia en la Disuria_{aguda} del tratamiento IGRT y del tratamiento Fusión RMN-TAC a lo largo del seguimiento de los pacientes en el periodo agudo.

2.4.14 Influencia del Tratamiento sobre la Disuria tardía

Dado que la variable Disuria_{tardía} es una variable cuantitativa y la variable ParticiónIGRT es cualitativa, se usará el test t de Student para comparar medias. En primer lugar, se calculará el valor de dicha media para cada uno de los tratamientos:

	ParticiónIGRT	
	IGRT uretrografía	Fusión RMN-TAC
	0,179	0,250



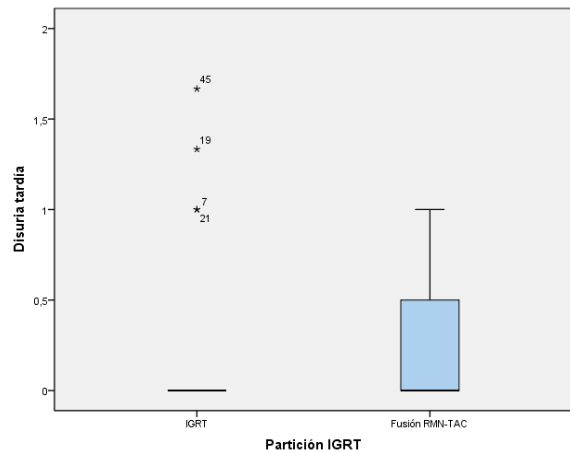
A continuación se comprobarán las hipótesis de normalidad y homocedasticidad.

Pruebas de Normalidad y Homocedasticidad

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	Grados de libertad	p-valor	Estadístico	Grados de libertad	p-valor
IGRT	0,509	28	0,000	0,443	28	0,000
Fusión RMN-TAC	0,463	20	0,000	0,544	20	0,000

a. Corrección de la significación de Lilliefors

Prueba de Levene basada en la mediana			
Estadístico	Grados de libertad 1	Grados de libertad 2	p-valor
0,291	1	46	0,592



A partir de la tabla superior, existe evidencia estadística suficiente para rechazar la hipótesis nula y afirmar que la variable Disuria_{tardía} no sigue una distribución normal. No obstante, sí presenta homocedasticidad con respecto a los tratamientos.

Finalmente, la variable Disuria_{tardía} no verifica todos los supuestos necesarios para realizar una prueba t de comparación de medias, por lo que será necesario realizar una transformación de los datos.

Transformaciones de Box-Cox

Fijando el valor de m en 0,1, con el fin de que todos los valores de la variable Disuria_{tardía} sean mayores que 0, se obtiene un valor del parámetro λ igual a -2,5, con lo que la fórmula que define la Disuria_{tardía} transformada será:

$$Disuria_{tardía\ i}' = \frac{(Disuria_{tardía\ i} + 0,1)^{-2,5} - 1}{-2,6 \cdot g^{-2,5-1}}$$

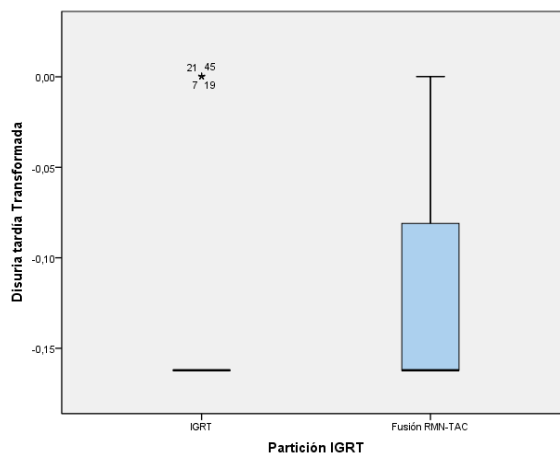
tal que $g = \sqrt[n]{(Disuria_{tardía\ 1} + 0,1) \cdot \dots \cdot (Disuria_{tardía\ n} + 0,1)}$

Comprobemos pues la normalidad y homocedasticidad de la variable transformada:

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	Grados de libertad	p-valor	Estadístico	Grados de libertad	p-valor
IGRT	0,513	28	0,000	0,420	28	0,000
Fusión RMN-TAC	0,463	20	0,000	0,544	20	0,000

a. Corrección de la significación de Lilliefors

Prueba de Levene basada en la mediana			
Estadístico	Grados de libertad 1	Grados de libertad 2	p-valor
0,856	1	46	0,360

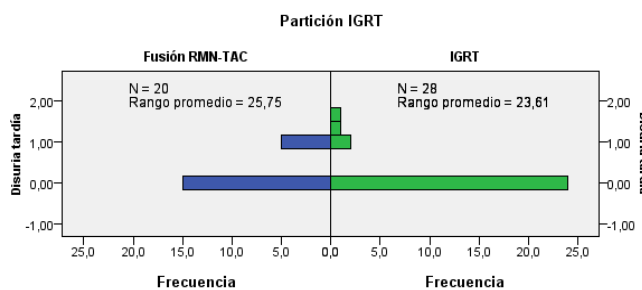


Y con esta transformación continuamos sin poder aplicar el test t de Student para variables normales y homocedásticas, aunque sí es homocedástica, con lo que se procederá a aplicar pruebas no paramétricas para comprobar si existe influencia del Tratamiento sobre la Disuria_{tardía}.

▪ Prueba no paramétricas para variables independientes con 2 categorías

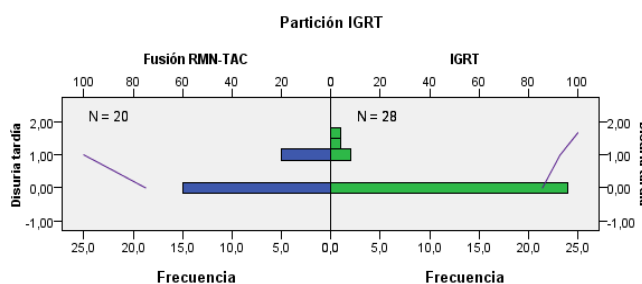
Prueba U de Mann-Whitney

N total	48
U de Mann-Whitney	305,000
W de Wilcoxon	515,000
Estadístico	305,500
Error típico	32,457
Estadístico estandarizado	0,770
p-valor	0,441



Prueba de Kolmogorov-Smirnov

N total	48	
Máximas diferencias extremas	Absoluta	0,107
	Positivo	0,107
	Negativo	-0,071
Estadístico	0,366	
p-valor	0,999	

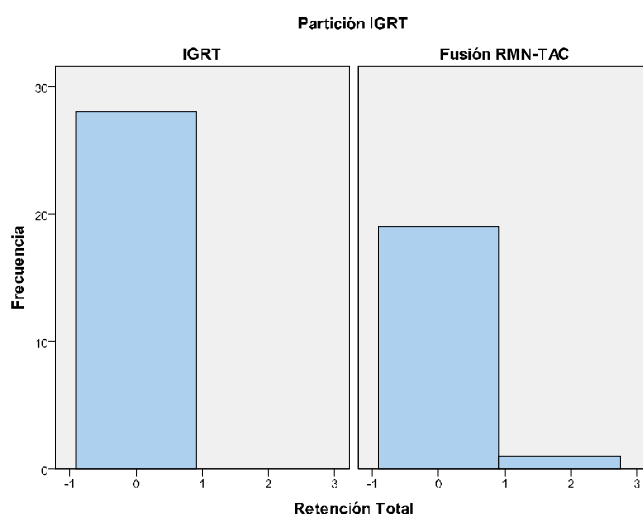


El p-valor asociado a ambas pruebas no paramétricas indica que no podemos rechazar la hipótesis nula. Por lo tanto, no podemos afirmar que existe diferencia en la Disuria_{tardía} del tratamiento IGRT y del tratamiento Fusión RMN-TAC a lo largo del seguimiento de los pacientes en el periodo tardío

2.4.15 Influencia del Tratamiento sobre la Retención_{total}

Dado que la variable Retención_{total} es una variable cuantitativa y la variable ParticiónIGRT es cualitativa, se usará el test t de Student para comparar medias. En primer lugar, se calculará el valor de dicha media para cada uno de los tratamientos:

Retención_{total}	ParticiónIGRT	
	IGRT uretrografía	Fusión RMN-TAC
	0,000	0,092

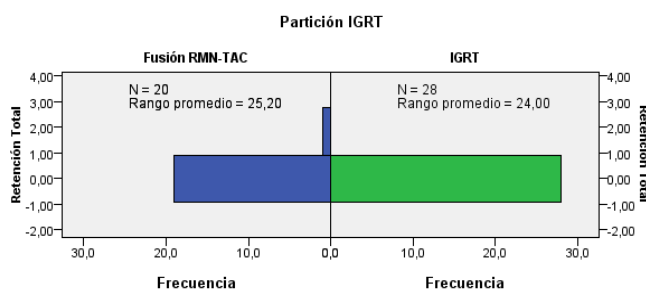


La variable Retención_{total} es constante nula cuando el tratamiento es IGRT, razón por la que la variable Retención_{total} no puede ser normal ni llegar a serlo a través de una transformación de Box-Cox. Por eso, aplicamos directamente pruebas no paramétricas.

▪ Prueba no paramétrica para variables independientes con 2 categorías

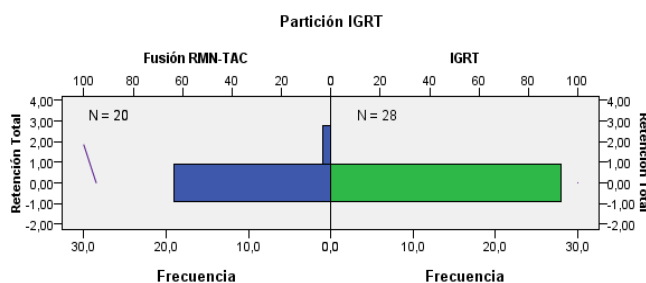
Prueba U de Mann-Whitney

N total	48
U de Mann-Whitney	294,000
W de Wilcoxon	504,000
Estadístico	294,000
Error típico	11,832
Estadístico estandarizado	1,183
p-valor	0,237



Prueba de Kolmogorov-Smirnov

N total	48	
Máximas diferencias extremas	Absoluta	0,050
	Positivo	0,050
	Negativo	0,000
Estadístico	0,171	
p-valor	1,000	

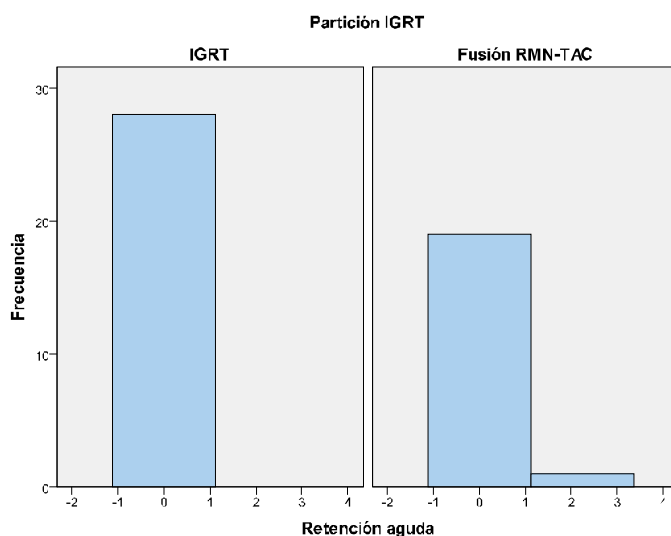


El p-valor asociado a ambas pruebas no paramétricas indica que no podemos rechazar la hipótesis nula. Por lo tanto, no podemos afirmar que existe diferencia en el Retención_{total} del tratamiento IGRT y del tratamiento Fusión RMN-TAC a lo largo de todo el seguimiento de los pacientes.

2.4.16 Influencia del Tratamiento sobre la Retención aguda

Dado que la variable Retención_{aguda} es una variable cuantitativa y la variable ParticiónIGRT es cualitativa, se usará el test t de Student para comparar medias. En primer lugar, se calculará el valor de dicha media para cada uno de los tratamientos:

Retención _{aguda}	ParticiónIGRT	
	IGRT uretrografía	Fusión RMN-TAC
	0,000	0,112

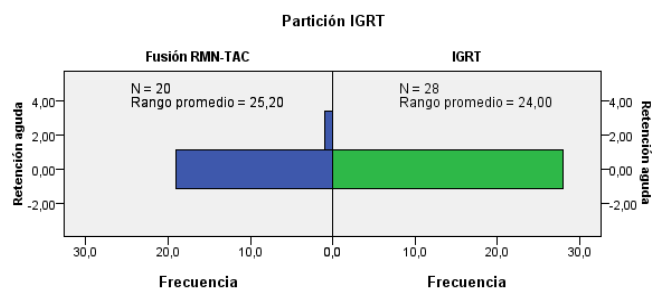


La variable Retención_{aguda} es constante nula cuando el tratamiento es IGRT, razón por la que la variable Retención_{aguda} no puede ser normal ni llegar a serlo a través de una transformación de Box-Cox. Por eso, aplicamos directamente pruebas no paramétricas.

Prueba no paramétrica para variables independientes con 2 categorías

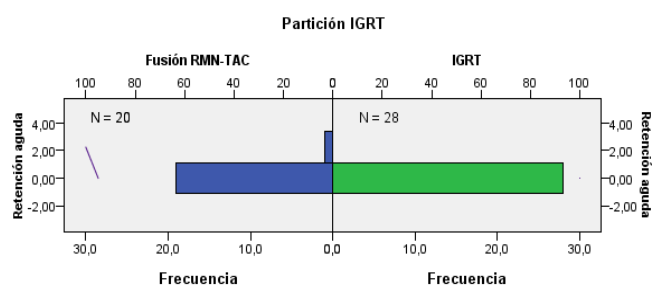
Prueba U de Mann-Whitney

N total	48
U de Mann-Whitney	294,000
W de Wilcoxon	504,000
Estadístico	294,000
Error típico	11,832
Estadístico estandarizado	1,183
p-valor	0,237



Prueba de Kolmogorov-Smirnov

N total	48	
Máximas diferencias extremas	Absoluta	0,050
	Positivo	0,050
	Negativo	0,000
Estadístico	0,171	
p-valor	1,000	

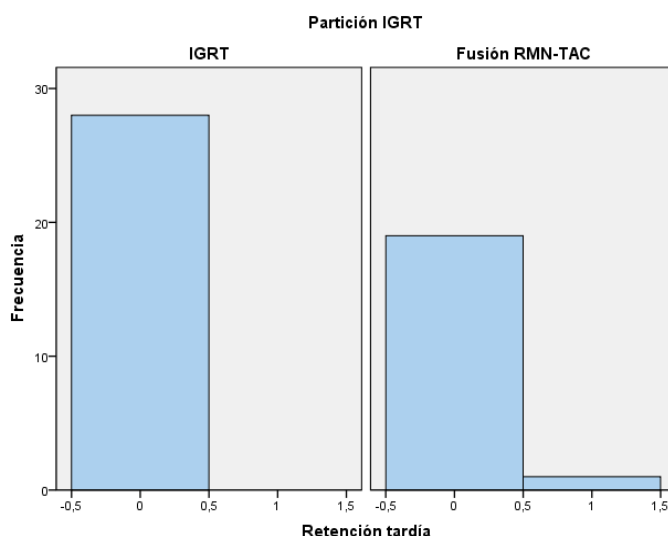


El p-valor asociado a ambas pruebas no paramétricas indica que no podemos rechazar la hipótesis nula. Por lo tanto, no podemos afirmar que existe diferencia en la Retención_{aguda} del tratamiento IGRT y del tratamiento Fusión RMN-TAC a lo largo del seguimiento de los pacientes en el periodo agudo.

2.4.17 Influencia del Tratamiento sobre la Retención tardía

Dado que la variable Retención_{tardía} es una variable cuantitativa y la variable ParticiónIGRT es cualitativa, se usará el test t de Student para comparar medias. En primer lugar, se calculará el valor de dicha media para cada uno de los tratamientos:

	ParticiónIGRT	
	IGRT uretrografía	Fusión RMN-TAC
Retención _{tardía}	0,000	0,050

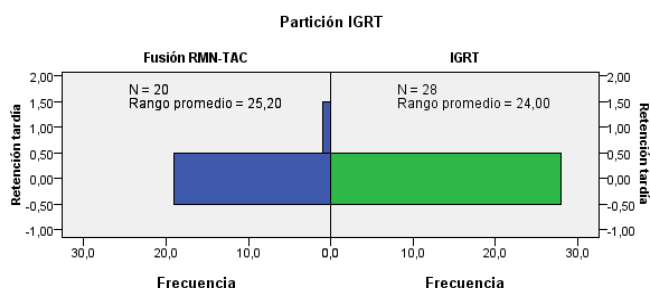


Como se ve en el histograma, la variable ParticiónIGRT es constante e igual a cero cuando el tratamiento es IGRT, razón por la que seguro que no presenta normalidad ni va a ser posible conseguirla mediante una transformación. Por eso, aplicamos directamente pruebas no paramétricas.

Prueba no paramétricas para variables independientes con 2 categorías

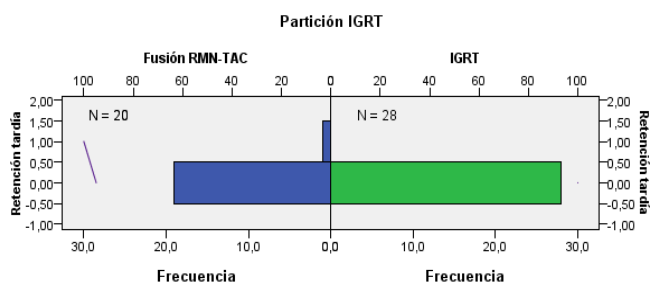
Prueba U de Mann-Whitney

N total	48
U de Mann-Whitney	294,000
W de Wilcoxon	504,000
Estadístico	294,000
Error típico	11,832
Estadístico estandarizado	1,183
p-valor	0,237



Prueba de Kolmogorov-Smirnov

N total	48	
Máximas diferencias extremas	Absoluta	0,050
	Positivo	0,050
	Negativo	0,000
Estadístico	0,171	
p-valor	1,000	

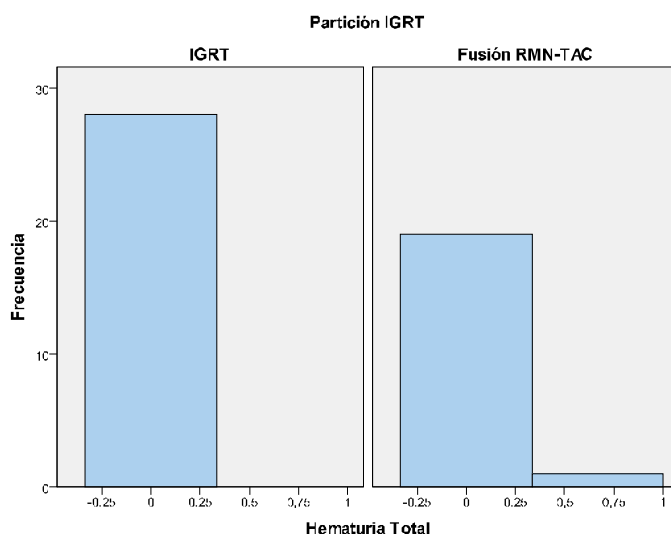


El p-valor asociado a ambas pruebas no paramétricas indica que no podemos rechazar la hipótesis nula. Por lo tanto, no podemos afirmar que existe diferencia en la Retención_{tardía} del tratamiento IGRT y del tratamiento Fusión RMN-TAC a lo largo del seguimiento de los pacientes en el periodo tardío.

2.4.18 Influencia del Tratamiento sobre la Hematuria_{total}

Dado que la variable Hematuria_{total} es una variable cuantitativa y la variable ParticiónIGRT es cualitativa, se usará el test t de Student para comparar medias. En primer lugar, se calculará el valor de dicha media para cada uno de los tratamientos:

	ParticiónIGRT	
	IGRT uretrografía	Fusión RMN-TAC
Hematuria _{total}	0,000	0,033

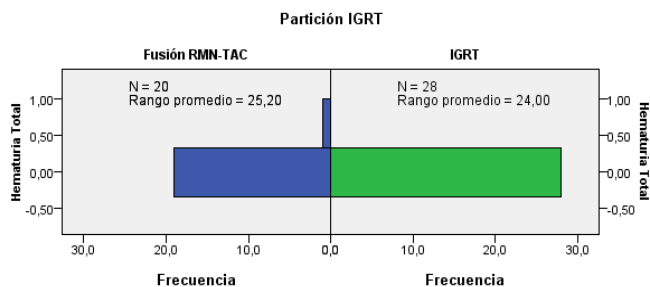


Como se ve en el histograma, la variable Hematuria_{total} es constante e igual a cero cuando el tratamiento es IGRT, razón por la que seguro que no presenta normalidad ni va a ser posible conseguirla mediante una transformación. Por eso, aplicamos directamente pruebas no paramétricas.

▪ Prueba no paramétricas para variables independientes con 2 categorías

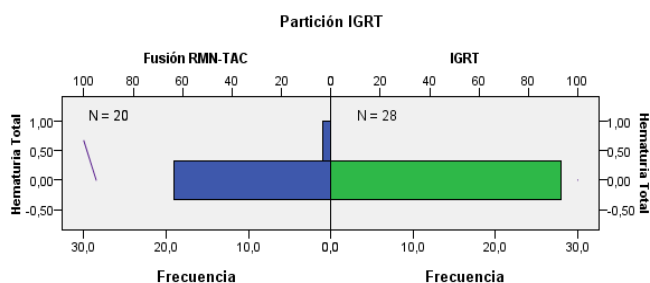
Prueba U de Mann-Whitney

N total	48
U de Mann-Whitney	294,000
W de Wilcoxon	504,000
Estadístico	294,000
Error típico	11,832
Estadístico estandarizado	1,183
p-valor	0,237



Prueba de Kolmogorov-Smirnov

N total	48	
Máximas diferencias extremas	Absoluta	0,050
	Positivo	0,050
	Negativo	-0,000
Estadístico	0,171	
p-valor	1,000	

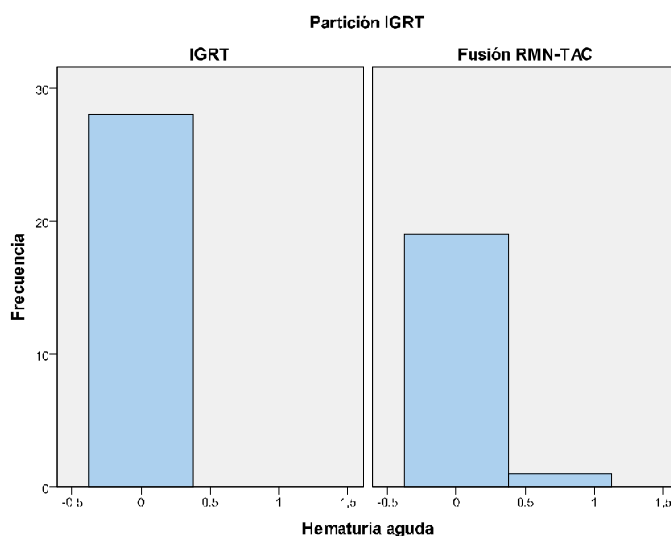


El p-valor asociado a ambas pruebas no paramétricas indica que no podemos rechazar la hipótesis nula. Por lo tanto, no podemos afirmar que existe diferencia en la Hematuria_{total} del tratamiento IGRT y del tratamiento Fusión RMN-TAC .

2.4.19 Influencia del Tratamiento sobre la Hematuria aguda

Dado que la variable Hematuria_{aguda} es una variable cuantitativa y la variable ParticiónIGRT es cualitativa, se usará el test t de Student para comparar medias. En primer lugar, se calculará el valor de dicha media para cada uno de los tratamientos:

Hematuria_{aguda}	ParticiónIGRT	
	IGRT	Fusión RMN-TAC
	0,000	0,038

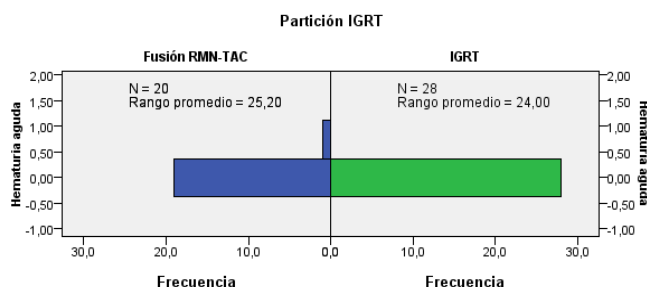


Como se ve en el histograma, la variable Hematuria_{total} es constante e igual a cero cuando el tratamiento es IGRT, razón por la que seguro que no presenta normalidad ni va a ser posible conseguirla mediante una transformación. Por eso, aplicamos directamente pruebas no paramétricas.

Prueba no paramétricas para variables independientes con 2 categorías

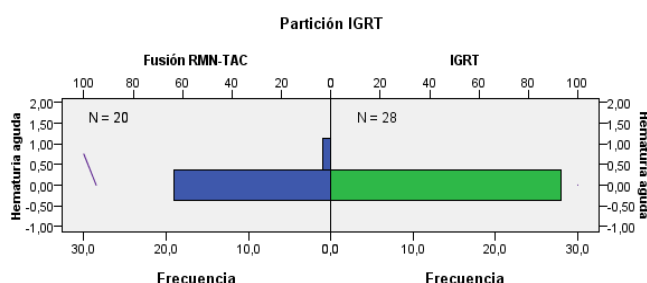
Prueba U de Mann-Whitney

N total	48
U de Mann-Whitney	294,000
W de Wilcoxon	504,000
Estadístico	294,000
Error típico	11,832
Estadístico estandarizado	1,183
p-valor	0,237



Prueba de Kolmogorov-Smirnov

N total	48	
Máximas diferencias extremas	Absoluta	0,050
	Positivo	0,050
	Negativo	0,000
Estadístico	0,171	
p-valor	1,000	

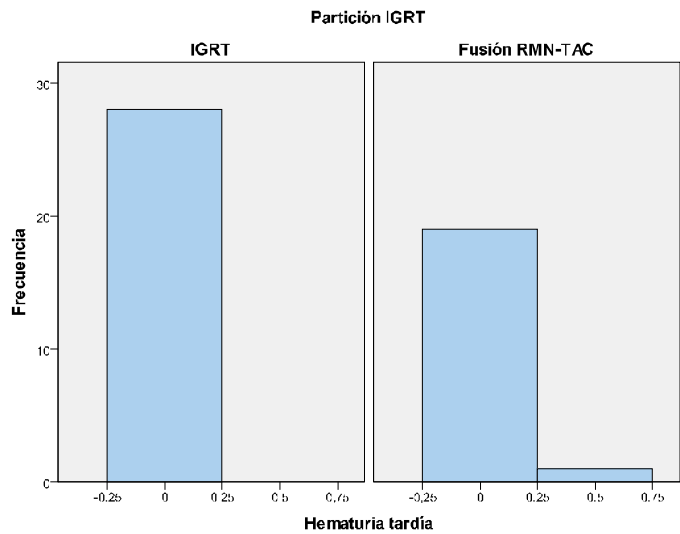


El p-valor asociado a ambas pruebas no paramétricas indica que no podemos rechazar la hipótesis nula. Por lo tanto, no podemos afirmar que existe diferencia en la Hematuria_{aguda} del tratamiento IGRT y del tratamiento Fusión RMN-TAC a lo largo del seguimiento de los pacientes durante el periodo agudo.

2.4.20 Influencia del Tratamiento sobre la Hematuria tardía

Dado que la variable Hematuria_{tardía} es una variable cuantitativa y la variable ParticiónIGRT es cualitativa, se usará el test t de Student para comparar medias. En primer lugar, se calculará el valor de dicha media para cada uno de los tratamientos:

Hematuria _{tardía}	Partición IGRT	
	IGRT uretrografía	Fusión RMN-TAC
	0,000	0,025

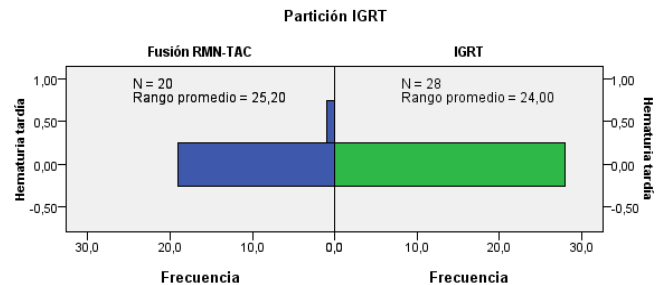


Como se observa en el histograma, cuando la variable ParticiónIGRT es IGRT, la Hematuria_{tardía} se mantiene constante, por lo que se rechaza directamente la hipótesis de normalidad y la posibilidad de lograrla mediante una transformación de Box-Cox. Así, se procede a realizar pruebas no paramétricas para comprobar si existe influencia del tratamiento sobre la Hematuria_{tardía}.

Prueba no paramétricas para variables independientes con 2 categorías

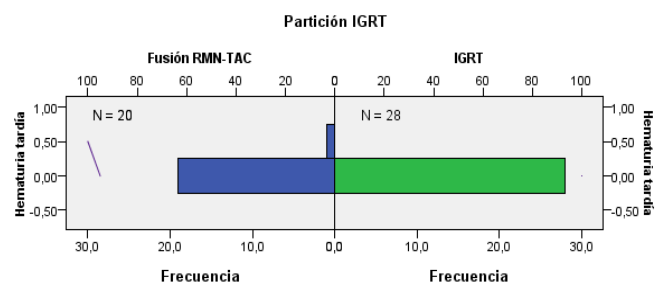
Prueba U de Mann-Whitney

N total	48
U de Mann-Whitney	294,000
W de Wilcoxon	504,000
Estadístico	294,000
Error típico	11,832
Estadístico estandarizado	1,183
p-valor	0,237



Prueba de Kolmogorov-Smirnov

N total	48	
Máximas diferencias extremas	Absoluta	0,050
	Positivo	0,050
	Negativo	0,000
Estadístico	0,171	
p-valor	1,000	

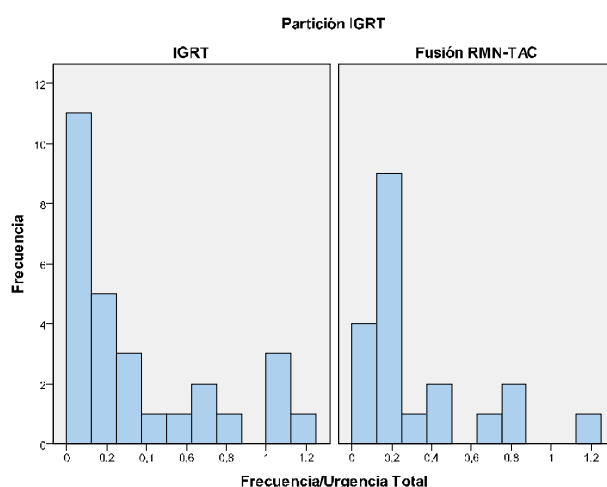


Los p-valores asociados a ambos contrastes son muy superiores a 0,05, por lo tanto, no podemos rechazar la hipótesis nula, es decir, no existe evidencia estadística suficiente para afirmar que existe diferencia en la Hematuria_{tardía} del tratamiento IGRT y del tratamiento Fusión RMN-TAC a lo largo del seguimiento de los pacientes durante el periodo tardío.

2.4.21 Influencia del Tratamiento sobre la Frecuencia / Urgencia total

Dado que la variable Frecuencia / Urgencia_{total} es una variable cuantitativa y la variable ParticiónIGRT es cualitativa, se usará el test t de Student para comparar medias. En primer lugar, se calculará el valor de la media para cada tratamiento:

	ParticiónIGRT	
	IGRT uretrografía	Fusión RMN-TAC
Frecuencia / Urgencia _{total}	0,324	0,316



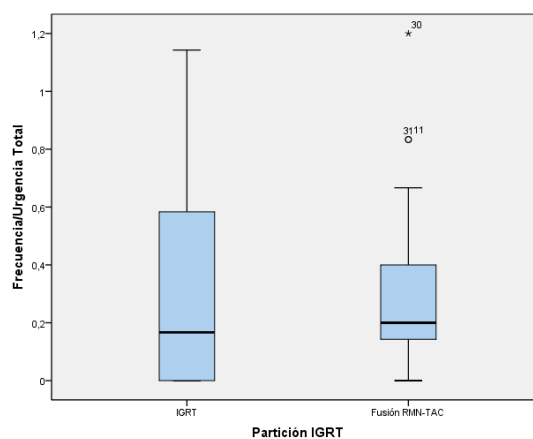
A continuación se comprobarán las hipótesis de normalidad y homocedasticidad.

Pruebas de Normalidad y Homocedasticidad

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	Grados de libertad	p-valor	Estadístico	Grados de libertad	p-valor
IGRT	0,200	28	0,006	0,811	28	0,000
Fusión RMN-TAC	0,289	20	0,000	0,816	20	0,002

a. Corrección de la significación de Lilliefors

Prueba de Levene basada en la mediana			
Estadístico	Grados de libertad 1	Grados de libertad 2	p-valor
0,938	1	46	0,338



A partir de la tabla superior, existe evidencia estadística suficiente para rechazar la hipótesis nula y afirmar que la variable Frecuencia/Urgencia_{total} no sigue una distribución normal aunque sí presenta homocedasticidad con respecto a los tratamientos IGRT/Fusión RMN-TAC.

Finalmente, la variable Frecuencia/Urgencia_{total} no verifica todos los supuestos necesarios para realizar una prueba t de comparación de medias, por lo que será necesario realizar una transformación de los datos.

Transformaciones de Box-Cox

Fijando el valor de m en 0,1, para que todos los valores de la variable Frecuencia/Urgencia_{total} sean positivos, se obtiene un valor del parámetro λ igual a 0,1, con lo que la fórmula que define la Frecuencia/Urgencia_{total} transformada será:

$$Frecuencia/Urgencia_{total\ i} = \frac{(Frecuencia/Urgencia_{total\ i} + 0,1)^{0,1} - 1}{0,1 \cdot g^{0,1-1}}$$

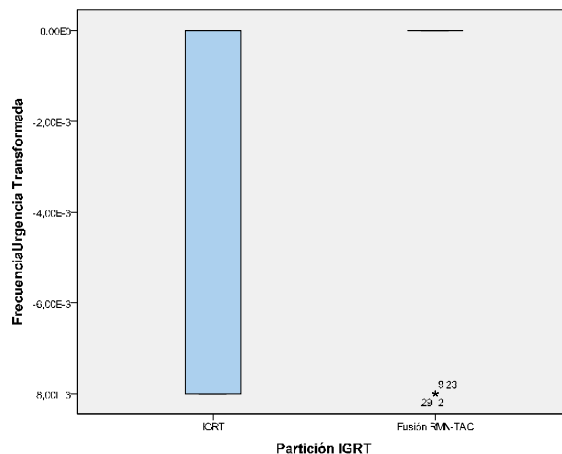
$$\text{tal que } g = \sqrt[n]{(Frecuencia/Urgencia_{total\ 1} + 0,1) \cdot \dots \cdot (Frecuencia/Urgencia_{total\ n} + 0,1)}$$

Comprobemos pues la normalidad y homocedasticidad de la variable transformada:

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	Grados de libertad	p-valor	Estadístico	Grados de libertad	p-valor
IGRT	0,392	28	0,000	0,622	28	0,000
Fusión RMN-TAC	0,487	20	0,000	0,495	20	0,000

a. Corrección de la significación de Lilliefors

Prueba de Levene basada en la mediana			
Estadístico	Grados de libertad 1	Grados de libertad 2	p-valor
2,021	1	46	0,162

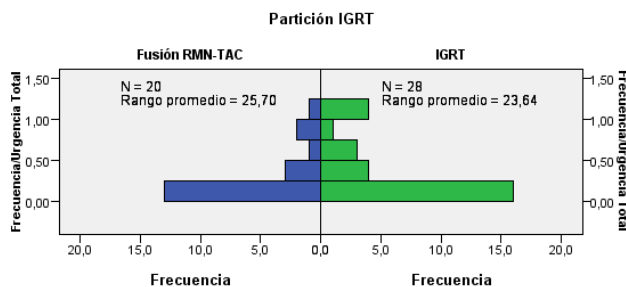


Y con esta transformación continuamos sin poder aplicar el test t de Student para variables normales y homocedásticas, con lo que se procederá a aplicar pruebas no paramétricas para comprobar si existe influencia de los tratamientos sobre la Frecuencia / Urgencia_{total}.

▪ Prueba no paramétricas para variables independientes con 2 categorías

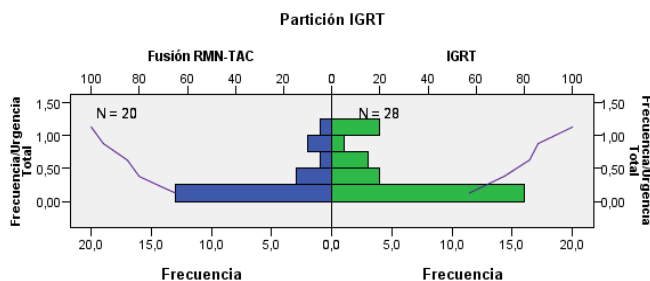
Prueba U de Mann-Whitney

N total	48
U de Mann-Whitney	304,000
W de Wilcoxon	514,000
Estadístico	304,000
Error típico	46,976
Estadístico estandarizado	0,511
p-valor	0,609



Prueba de Kolmogorov-Smirnov

N total	48	
Máximas diferencias extremas	Absoluta	0,193
	Positivo	0,193
	Negativo	-0,121
Estadístico	0,659	
p-valor	0,778	

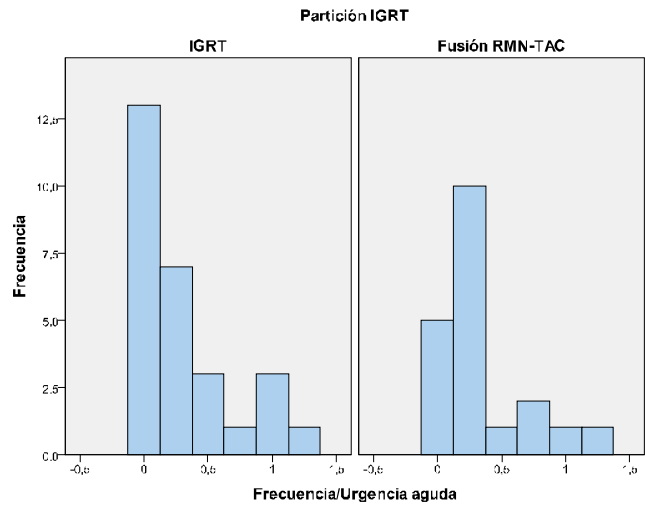


Como demuestran los tests no paramétricos aplicados, no podemos rechazar la hipótesis nula, es decir, no existe evidencia estadística suficiente para afirmar que hay diferencia en la Frecuencia/Urgencia de los tratamientos IGRT y Fusión RMN-TAC a lo largo del total seguimiento de los pacientes.

2.4.22 Influencia del Tratamiento sobre la Frecuencia / Urgencia _{aguda}

Dado que la variable Frecuencia / Urgencia_{aguda} es una variable cuantitativa y la variable ParticiónIGRT es cualitativa, se usará el test t de Student para comparar medias. En primer lugar, se calculará el valor de la media para cada tratamiento:

	ParticiónIGRT	
	IGRT uretrografía	Fusión RMN-TAC
	0,295	0,338



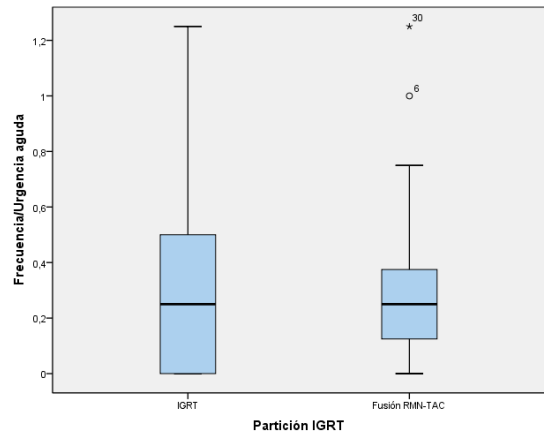
A continuación se comprobarán las hipótesis de normalidad y homocedasticidad.

Pruebas de Normalidad y Homocedasticidad

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	Grados de libertad	p-valor	Estadístico	Grados de libertad	p-valor
	IGRT	0,261	28	0,000	0,771	28
Fusión RMN-TAC	0,350	20	0,000	0,793	20	0,001

a. Corrección de la significación de Lilliefors

Prueba de Levene basada en la mediana			
Estadístico	Grados de libertad 1	Grados de libertad 2	p-valor
0,667	1	46	0,418



A partir de la tabla superior, existe evidencia estadística suficiente para rechazar la hipótesis nula y afirmar que la variable Frecuencia/Urgencia_{aguda} no sigue una distribución normal. Pero sí presenta homocedasticidad respecto al tratamiento.

Finalmente, la variable Frecuencia/Urgencia_{aguda} no verifica todos los supuestos necesarios para realizar una prueba t de comparación de medias, por lo que será necesario realizar una transformación de los datos.

Transformaciones de Box-Cox

Fijando el valor de m en 0,1, para que todos los valores de la variable Frecuencia/Urgencia_{aguda} sean positivos, se obtiene un valor del parámetro λ igual a 0,1, con lo que la fórmula que define la Frecuencia/Urgencia_{aguda} transformada será:

$$Frecuencia/Urgencia_{aguda\ i} = \frac{(Frecuencia/Urgencia_{aguda\ i} + 0,1)^{0,1} - 1}{0,1 \cdot g^{0,1-1}}$$

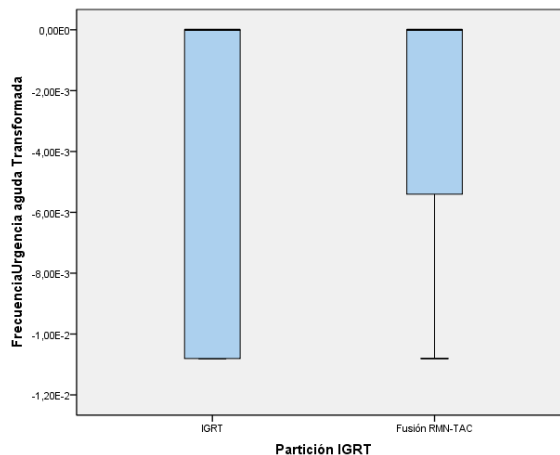
$$\text{tal que } g = \sqrt[0,1]{(Frecuencia/Urgencia_{aguda\ 1} + 0,1) \cdot \dots \cdot (Frecuencia/Urgencia_{aguda\ n} + 0,1)}$$

Comprobemos pues la normalidad y homocedasticidad de la variable transformada:

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	Grados de libertad	p-valor	Estadístico	Grados de libertad	p-valor
IGRT	0,463	28	0,000	0,637	28	0,000
Fusión RMN-TAC	0,253	20	0,000	0,544	20	0,000

a. Corrección de la significación de Lilliefors

Prueba de Levene basada en la mediana			
Estadístico	Grados de libertad 1	Grados de libertad 2	p-valor
2,300	1	46	0,136

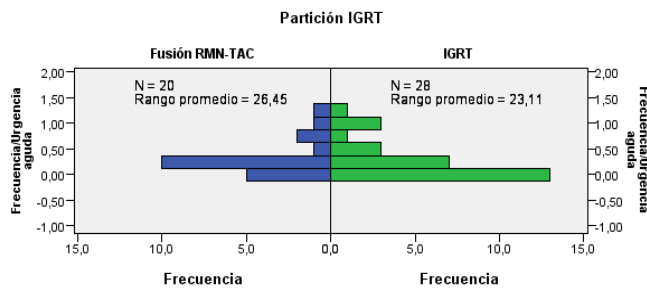


Y con esta transformación continuamos sin poder aplicar el test t de Student para variables normales y homocedásticas, con lo que se procederá a aplicar pruebas no paramétricas para comprobar si existe influencia del Tratamiento sobre la Frecuencia / Urgencia_{aguda}.

▪ Prueba no paramétricas para variables independientes con 2 categorías

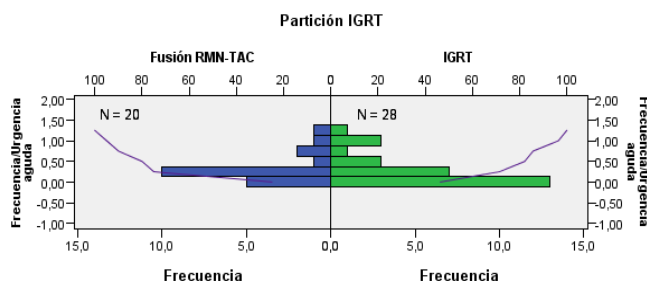
Prueba U de Mann-Whitney

N total	48
U de Mann-Whitney	319,000
W de Wilcoxon	529,000
Estadístico	319,000
Error típico	45,409
Estadístico estandarizado	0,859
p-valor	0,390



Prueba de Kolmogorov-Smirnov

N total	48	
Máximas diferencias extremas	Absoluta	0,214
	Positivo	0,214
	Negativo	-0,043
Estadístico	0,732	
p-valor	0,658	

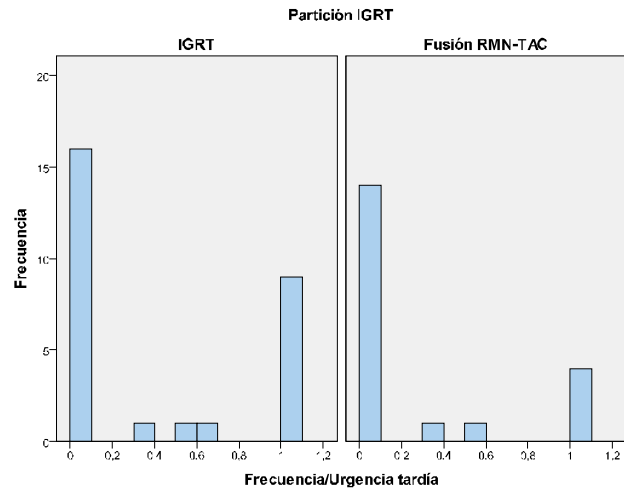


Teniendo en cuenta ambos tests, no podemos rechazar la hipótesis nula, es decir, no existe evidencia estadística suficiente para afirmar que hay diferencia en la Frecuencia/Urgencia_{aguda} de los tratamientos IGRT y Fusión RMN-TAC a lo largo del seguimiento de los pacientes durante el periodo agudo.

2.4.23 Influencia del Tratamiento sobre la Frecuencia / Urgencia tardía

Dado que la variable Frecuencia / Urgencia_{tardía} es una variable cuantitativa y la variable Partición IGRT es cualitativa, se usará el test t de Student para comparar medias. En primer lugar, se calculará el valor de la media para cada tratamiento:

Frecuencia / Urgencia_{tardía}	Partición IGRT	
	IGRT uretrografía	Fusión RMN-TAC
	0,375	0,242



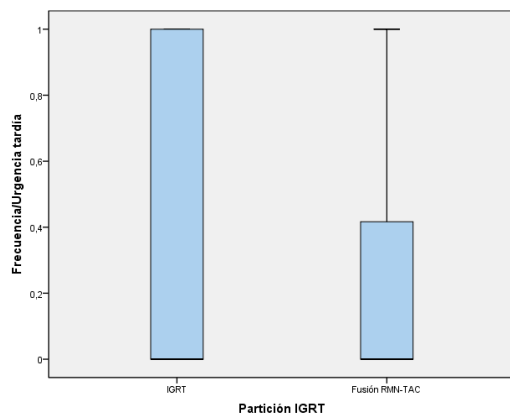
A continuación se comprobarán las hipótesis de normalidad y homocedasticidad.

Pruebas de Normalidad y Homocedasticidad

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	Grados de libertad	p-valor	Estadístico	Grados de libertad	p-valor
IGRT	0,361	28	0,000	0,679	28	0,000
Fusión RMN-TAC	0,422	20	0,000	0,603	20	0,000

a. Corrección de la significación de Lilliefors

Prueba de Levene basada en la mediana			
Estadístico	Grados de libertad 1	Grados de libertad 2	p-valor
2,053	1	46	0,310



A partir de la tabla superior, existe evidencia estadística suficiente para rechazar la hipótesis nula y afirmar que la variable Frecuencia/Urgencia_{tardía} no sigue una distribución normal. Pero sí presenta homocedasticidad respecto al tratamiento.

Finalmente, la variable Frecuencia/Urgencia_{tardía} no verifica todos los supuestos necesarios para realizar una prueba t de comparación de medias, por lo que será necesario realizar una transformación de los datos.

Transformaciones de Box-Cox

Fijando el valor de m en 0,1, para que todos los valores de la variable Frecuencia/Urgencia_{tardía} sean positivos, se obtiene un valor del parámetro λ igual a -0,1, con lo que la fórmula que define la Frecuencia/Urgencia_{tardía} transformada será:

$$Frecuencia/Urgencia_{tardía\ i} = \frac{(Frecuencia/Urgencia_{tardía\ i} + 0,1)^{-0,1} - 1}{-0,1 \cdot g^{-0,1-1}}$$

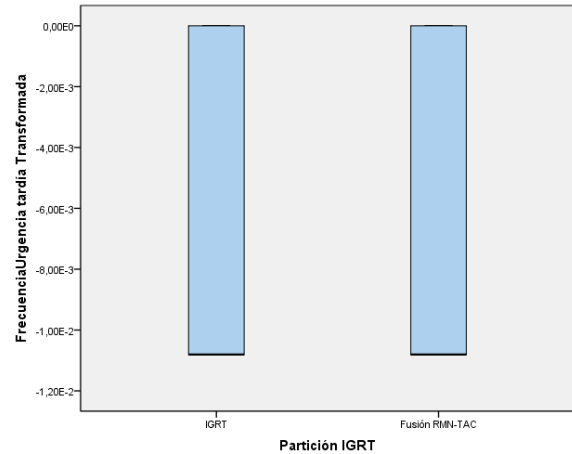
$$\text{tal que } g = \sqrt[n]{(Frecuencia/Urgencia_{tardía\ 1} + 0,1) \cdot \dots \cdot (Frecuencia/Urgencia_{tardía\ n} + 0,1)}$$

Comprobemos pues la normalidad y homocedasticidad de la variable transformada:

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	Grados de libertad	p-valor	Estadístico	Grados de libertad	p-valor
IGRT	0,374	28	0,000	0,631	28	0,000
Fusión RMN-TAC	0,438	20	0,000	0,580	20	0,000

a. Corrección de la significación de Lilliefors

Prueba de Levene basada en la mediana			
Estadístico	Grados de libertad 1	Grados de libertad 2	p-valor
0,802	1	46	0,375

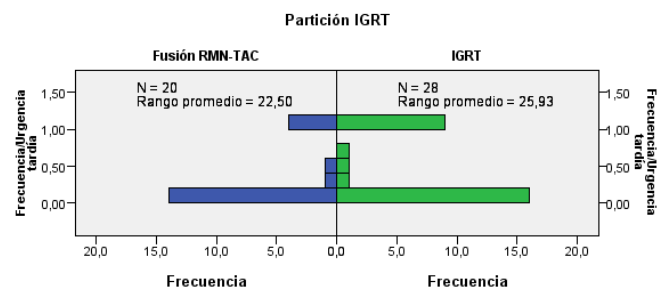


Y con esta transformación continuamos sin poder aplicar el test t de Student para variables normales y homocedásticas, con lo que se procederá a aplicar pruebas no paramétricas para comprobar si existe influencia de los tratamientos IGRT y Fusión RMN-TAC sobre la Frecuencia / Urgencia_{tardía}.

▪ Prueba no paramétricas para variables independientes con 2 categorías

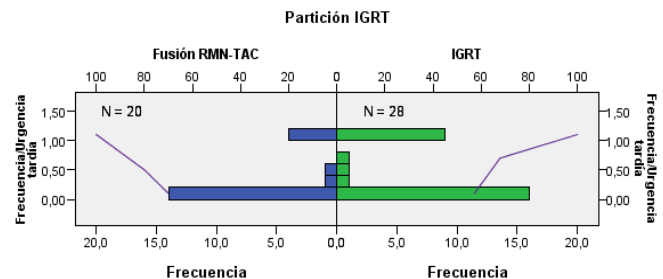
Prueba U de Mann-Whitney

N total	48
U de Mann-Whitney	240,000
W de Wilcoxon	450,000
Estadístico	240,000
Error típico	41,029
Estadístico estandarizado	-0,975
p-valor	0,330



Prueba de Kolmogorov-Smirnov

N total	48	
Máximas diferencias extremas	Absoluta	0,157
	Positivo	0,000
	Negativo	-0,157
Estadístico	0,537	
p-valor	0,936	



El p-valor asociado a ambas pruebas no paramétricas indica que no podemos rechazar la hipótesis nula. Por lo tanto, no podemos afirmar que existe diferencia en la Frecuencia/Urgencia_{tardía} del tratamiento IGRT y del tratamiento Fusión RMN-TAC a lo largo del seguimiento de los pacientes en el periodo tardío.

2.4.24 Influencia del Tratamiento sobre la Incontinencia

Dado que la variable Incontinencia no se ha descrito en estos pacientes, no se ha realizado análisis estadístico.

2.4.25 Influencia del Tratamiento sobre la Estenosis Uretral

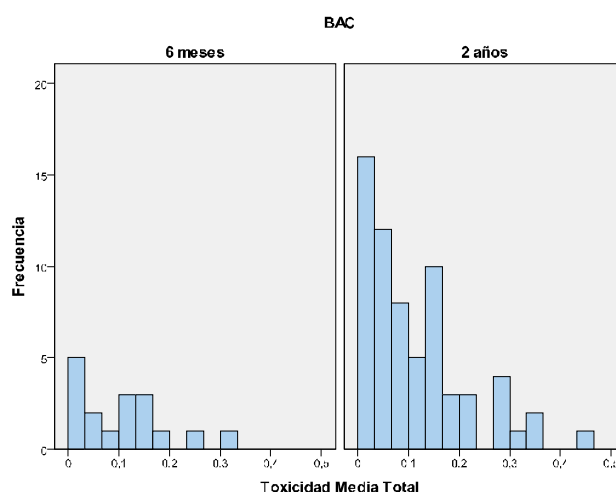
Dado que la variable Estenosis Uretral no se ha descrito en estos pacientes, no se ha realizado análisis estadístico.

2.5 Relación entre BAC y toxicidad

2.5.1 Relación entre BAC y Toxicidad Media total

Dado que la variable Toxicidad Media_{total} es una variable cuantitativa y la variable BAC es cualitativa, se usará el test t de Student para comparar medias. En primer lugar, se calculará el valor de la media para cada categoría de la variable BAC:

	BAC	
	6 meses	2 años
Toxicidad Media_{total}	0,103	0,112



A continuación se comprobarán las hipótesis de normalidad y homocedasticidad.

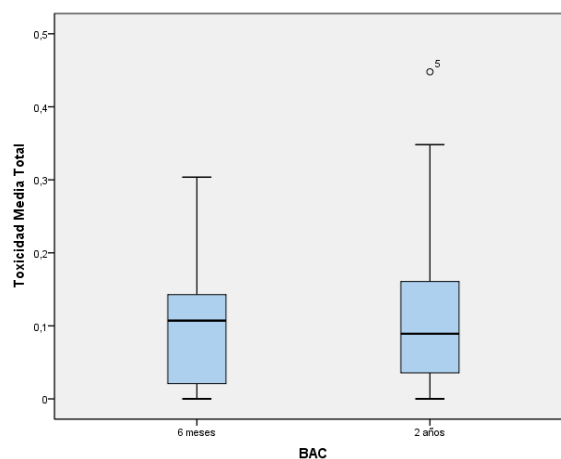
Pruebas de Normalidad y Homocedasticidad

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	Grados de libertad	p-valor	Estadístico	Grados de libertad	p-valor
6 meses	0,127	17	0,200*	0,932	17	0,239
2 años	0,153	65	0,001	0,889	65	0,000

a. Corrección de la significación de Lilliefors

* Este es un límite inferior de la significación verdadera.

Prueba de Levene basada en la mediana			
Estadístico	Grados de libertad 1	Grados de libertad 2	p-valor
0,384	1	80	0,537



Como se observa en la tabla superior, cuando la variable BAC toma el valor '2 años', los p-valores son inferiores a 0,05

tanto para la prueba de Kolmogorov-Smirnov como para la de Shapiro-Wilk, con lo que se puede afirmar que existe evidencia estadística suficiente para rechazar la hipótesis nula, es decir, para aceptar la no normalidad de la variable Toxicidad Media_{total} para el grupo '2 años'.

Dado que el p-valor del test de Levene basado en la mediana es 0,537 superior a 0,05, existe evidencia estadística suficiente para afirmar que existe homocedasticidad.

▪ **Transformaciones de Box-Cox**

Fijando el valor de m en 0,1, con el fin de que todos los valores de la variable Toxicidad Media_{aguda} sean mayores que 0, se obtiene un valor del parámetro λ igual a -0,29, con lo que la fórmula que define la Toxicidad Media_{aguda} transformada será:

$$Toxicidad\ Media_{total\ i} = \frac{(Toxicidad\ Media_{total\ i} + 0,1)^{-0,29} - 1}{-0,29 \cdot g^{-0,29-1}}$$

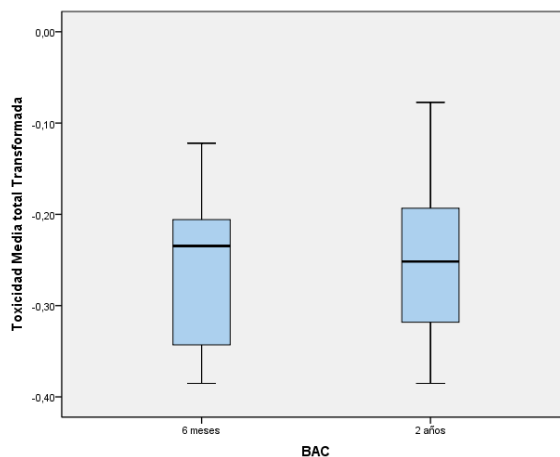
tal que $g = \sqrt[n]{(Toxicidad\ Media_{total\ 1} + 0,1) \cdot \dots \cdot (Toxicidad\ Media_{total\ n} + 0,1)}$

Comprobemos pues la normalidad y homocedasticidad de la variable transformada:

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	Grados de libertad	p-valor	Estadístico	Grados de libertad	p-valor
6 meses	0,144	17	0,200*	0,943	17	0,352
2 años	0,075	65	0,200*	0,961	65	0,041

a. Corrección de la significación de Lilliefors
 *. Este es un límite inferior de la significación verdadera.

Prueba de Levene basada en la mediana			
Estadístico	Grados de libertad 1	Grados de libertad 2	p-valor
0,138	1	80	0,711



Y con esta transformación, como se puede ver en las tablas superiores, la variable es normal y homocedástica, así que podemos aplicar el test t de Student.

▪ **Prueba t de Student para comparar medias**

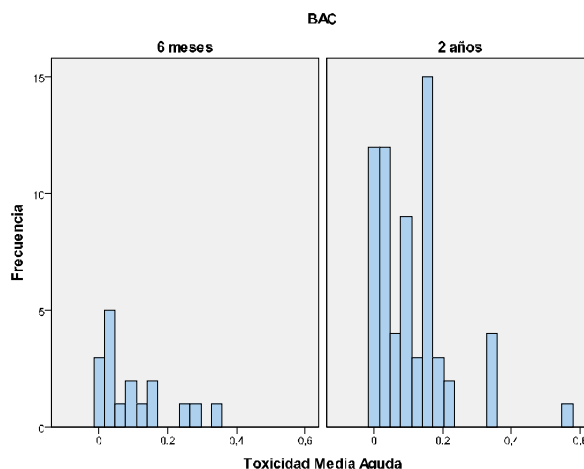
Prueba t para la igualdad de medias						
t	Grados de libertad	p-valor	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% IC para la diferencia	
					Inferior	Superior
-0,143	80	0,887	0,003	0,023	-0,049	0,042

Un p-valor de 0,887 nos indica que no tenemos evidencia estadística suficiente para rechazar la hipótesis nula, es decir, hay homogeneidad en la Toxicidad Media_{total} para los distintos tratamientos aplicados.

2.5.2 Relación entre BAC y Toxicidad Media _{aguda}

Dado que la variable Toxicidad Media_{aguda} es una variable cuantitativa y la variable BAC es cualitativa, se usará el test t de Student para comparar medias. En primer lugar, se calculará el valor de la media para cada categoría de la variable BAC:

	BAC	
	6 meses	2 años
Toxicidad Media _{aguda}	0,100	0,108



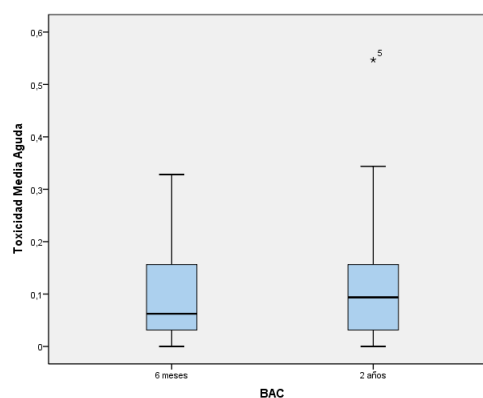
A continuación se comprobarán las hipótesis de normalidad y homocedasticidad.

Pruebas de Normalidad y Homocedasticidad

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	Grados de libertad	p-valor	Estadístico	Grados de libertad	p-valor
6 meses	0,219	17	0,029	0,850	17	0,011
2 años	0,170	65	0,000	0,838	65	0,000

a. Corrección de la significación de Lilliefors

Prueba de Levene basada en la mediana			
Estadístico	Grados de libertad 1	Grados de libertad 2	p-valor
0,012	1	80	0,914



Como se observa en la tabla superior, todos los p-valores calculados son inferiores a 0,05, con lo que se puede afirmar que existe evidencia estadística suficiente para rechazar la hipótesis nula, es decir, para aceptar la no normalidad de la variable Toxicidad Media_{aguda} para ninguno de los grupos de tratamiento.

El p-valor del test de Levene basado en la mediana es 0,914, superior a 0,05, y no existe evidencia estadística suficiente para afirmar que las varianzas de la variable Toxicidad Media_{aguda} son distintas para cada tratamiento.

Por lo tanto, la variable Toxicidad Media_{aguda} no verifica todos los supuestos necesarios para realizar una prueba t de comparación de medias, por lo que será necesario realizar una transformación de los datos.

Transformaciones de Box-Cox

Fijando el valor de m en 0,1, para que todos los valores de la variable Toxicidad Media_{aguda} sean mayores que 0, se obtiene un valor del parámetro λ igual a -0,36 con lo que la fórmula que define la Toxicidad Media_{aguda} transformada será:

$$Toxicidad\ Media_{aguda\ i} = \frac{(Toxicidad\ Media_{aguda\ i} + 0,1)^{-0,36} - 1}{-0,36 \cdot g^{-0,36-1}}$$

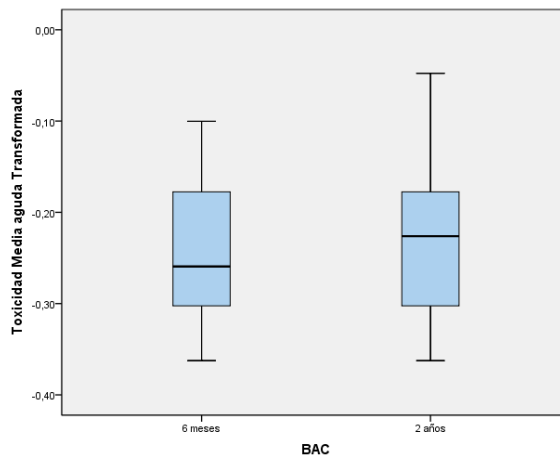
$$\text{tal que } g = \sqrt[n]{(Toxicidad\ Media_{aguda\ 1} + 0,1) \cdot \dots \cdot (Toxicidad\ Media_{aguda\ n} + 0,1)}$$

Comprobemos pues la normalidad y homocedasticidad de la variable transformada:

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	Grados de libertad	p-valor	Estadístico	Grados de libertad	p-valor
6 meses	0,206	17	0,053	0,921	17	0,156
Fusión RMN-TAC	0,144	65	0,002	0,931	65	0,001

a. Corrección de la significación de Lilliefors

Prueba de Levene basada en la mediana			
Estadístico	Grados de libertad 1	Grados de libertad 2	p-valor
0,096	1	80	0,758

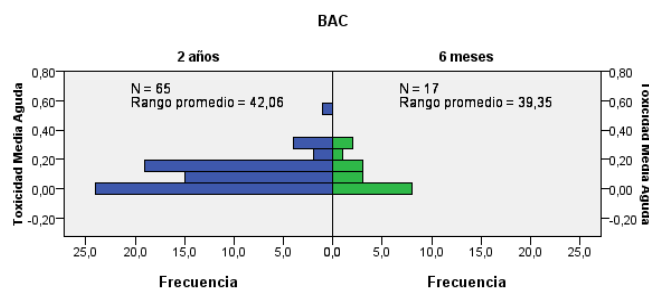


Y con esta transformación continuamos sin poder aplicar el test t de Student para variables normales y homocedásticas, aunque este último supuesto sí se cumple en nuestro caso.

▪ **Prueba no paramétricas para variables independientes con 2 categorías**

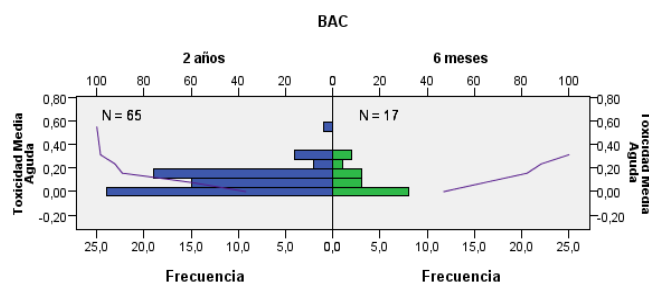
Prueba U de Mann-Whitney

N total	82
U de Mann-Whitney	589,000
W de Wilcoxon	2734,000
Estadístico	589,000
Error típico	86,376
Estadístico estandarizado	0,423
p-valor	0,673



Prueba de Kolmogorov-Smirnov

N total	82	
Máximas diferencias extremas	Absoluta	0,101
	Positivo	0,100
	Negativo	-0,101
Estadístico	0,372	
p-valor	0,999	

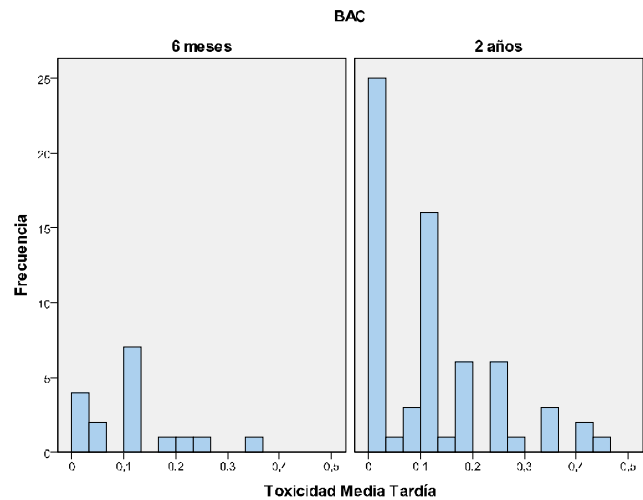


El p-valor asociado a ambas pruebas no paramétricas es superior a 0,05, por lo tanto, no podemos rechazar la hipótesis nula. Es decir, no existe diferencia en la toxicidad aguda entre las categorías de BAC a lo largo del seguimiento de los pacientes en el periodo agudo.

2.5.3 Relación entre BAC y la Toxicidad Media tardía

Dado que la variable Toxicidad Media_{tardía} es una variable cuantitativa y la variable BAC es cualitativa, se usará el test t de Student para comparar medias. En primer lugar, se calculará el valor de la media para cada categoría de la variable BAC:

	BAC	
	6 meses	2 años
Toxicidad Media _{tardía}	0,117	0,118



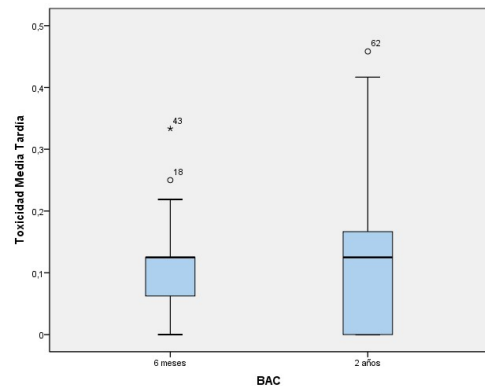
A continuación se comprobarán las hipótesis de normalidad y homocedasticidad.

Pruebas de Normalidad y Homocedasticidad

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	Grados de libertad	p-valor	Estadístico	Grados de libertad	p-valor
6 meses	0,231	17	0,016	0,902	17	0,075
2 años	0,188	65	0,000	0,856	65	0,000

a. Corrección de la significación de Lilliefors

Prueba de Levene basada en la mediana			
Estadístico	Grados de libertad 1	Grados de libertad 2	p-valor
1,903	1	80	0,169



Como se observa en la tabla superior, casi todos los p-valores son inferiores a 0,05 por lo que tenemos evidencia estadística suficiente para rechazar la normalidad de la variable Toxicidad Media_{tardía} para los dos grupos de tratamiento.

Dado que el p-valor del test de Levene basado en la mediana es 0,169, superior a 0,05, no existe evidencia estadística suficiente para afirmar que las varianzas de la variable Toxicidad Media_{tardía} son distintas para cada uno de los tratamientos, es decir, existe homocedasticidad.

Por lo tanto, la variable Toxicidad Media_{aguda} no verifica todos los supuestos necesarios para realizar una prueba t de comparación de medias, por lo que será necesario realizar una transformación de los datos.

Transformaciones de Box-Cox

Fijando el valor de m en 0,1, para que todos los valores de la variable Toxicidad Media_{aguda} sean mayores que 0, se obtiene un valor del parámetro λ igual a -0,1, con lo que la fórmula que define la Toxicidad Media_{aguda} transformada será:

$$Toxicidad\ Media_{tardía\ i} = \frac{(Toxicidad\ Media_{tardía\ i} + 0,1)^{-0,1} - 1}{-0,1 \cdot g^{-0,1-1}}$$

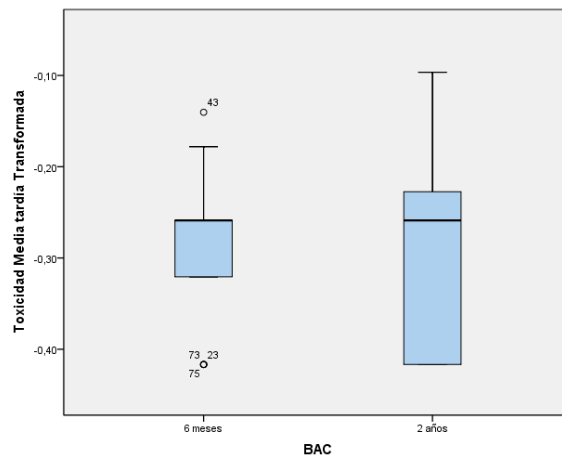
$$\text{tal que } g = \sqrt[n]{(Toxicidad\ Media_{tardía\ 1} + 0,1) \cdot \dots \cdot (Toxicidad\ Media_{tardía\ n} + 0,1)}$$

Comprobemos pues la normalidad y homocedasticidad de la variable transformada:

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	Grados de libertad	p-valor	Estadístico	Grados de libertad	p-valor
6 meses	0,265	17	0,002	0,882	17	0,034
2 años	0,231	65	0,000	0,863	65	0,000

a. Corrección de la significación de Lilliefors

Prueba de Levene basada en la mediana			
Estadístico	Grados de libertad 1	Grados de libertad 2	p-valor
1,992	1	80	0,162

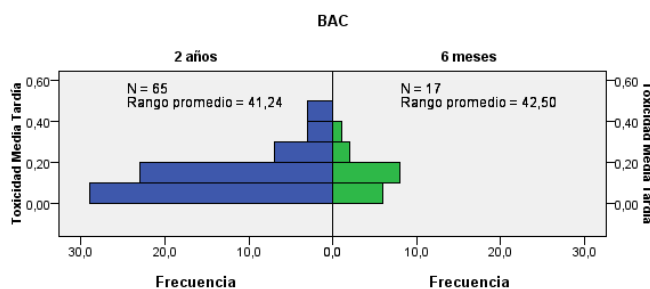


Y con esta transformación continuamos sin poder aplicar el test t de Student para variables normales y homocedásticas, aunque este último supuesto sí se cumple en nuestro caso.

▪ Prueba no paramétricas para variables independientes con 2 categorías

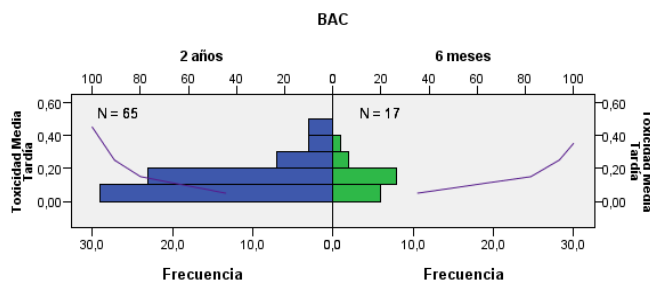
Prueba U de Mann-Whitney

N total	82
U de Mann-Whitney	535,500
W de Wilcoxon	2680,500
Estadístico	535,500
Error típico	84,950
Estadístico estandarizado	-0,200
p-valor	0,841



Prueba de Kolmogorov-Smirnov

N total	82	
Máximas diferencias extremas	Absoluta	0,149
	Positivo	0,149
	Negativo	-0,088
Estadístico	0,548	
p-valor	0,925	



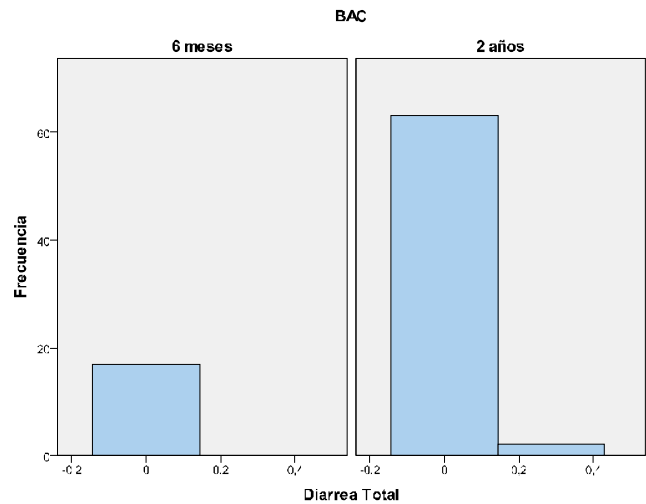
El p-valor asociado a ambas pruebas no paramétricas es superior a 0,05, por lo tanto, no podemos rechazar la hipótesis nula. Es decir, no existe diferencia en la toxicidad tardía entre las categorías de BAC a lo largo del seguimiento de los pacientes en el periodo tardío.

2.6 Relación entre BAC y los distintos ítems de toxicidad

2.6.1 Relación entre BAC y Diarrea_{total}

Dado que la variable Diarrea_{total} es una variable cuantitativa y la variable BAC es cualitativa, se usará el test t de Student para comparar medias. En primer lugar, se calculará el valor de dicha media para cada una de las categorías de la variable BAC:

	BAC	
	2 meses	6 años
Diarrea _{total}	0,000	0,009

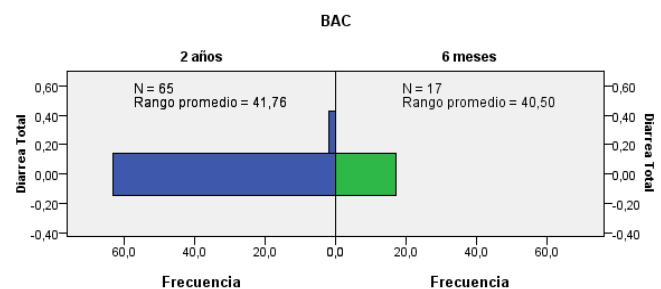


Como se observa en el histograma, cuando la variable BAC toma el valor '6 meses', la Diarrea_{total} se mantiene constante e igual a 0, por lo que se rechaza directamente la hipótesis de normalidad y la posibilidad de lograrla mediante una transformación de Box-Cox. Así, se procede a realizar pruebas no paramétricas para comprobar si existe influencia del tratamiento sobre la Diarrea_{total}.

▪ Prueba no paramétricas para variables independientes con 2 categorías

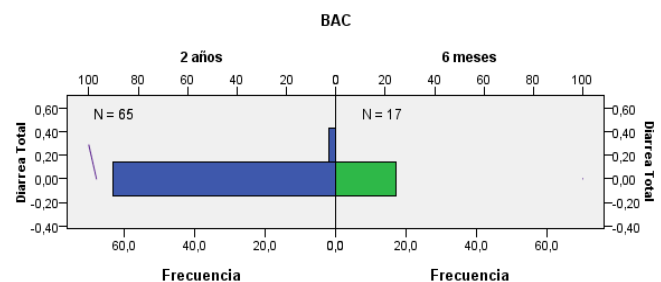
Prueba U de Mann-Whitney

N total	82
U de Mann-Whitney	569,500
W de Wilcoxon	2714,500
Estadístico	569,500
Error típico	23,360
Estadístico estandarizado	0,728
p-valor	0,467



Prueba de Kolmogorov-Smirnov

N total	82	
Máximas diferencias extremas	Absoluta	0,031
	Positivo	0,000
	Negativo	-0,031
Estadístico	0,113	
p-valor	1,000	

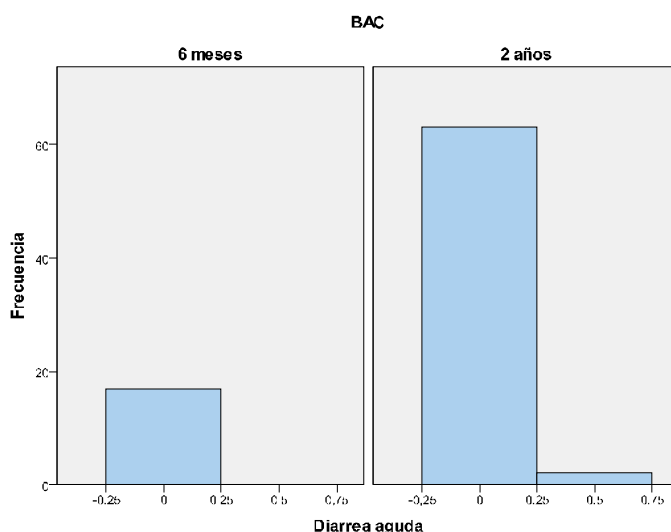


Los p-valores asociados a ambos contrastes son muy superiores a 0,05, por lo tanto, no podemos rechazar la hipótesis nula, es decir, no existe evidencia estadística suficiente para afirmar que existe diferencia en la Diarrea_{total} entre las categorías de BAC.

2.6.2 Relación entre BAC y Diarrea aguda

Dado que la variable Diarrea_{aguda} es una variable cuantitativa y la variable BAC es cualitativa, se usará el test t de Student para comparar medias. En primer lugar, se calculará el valor de dicha media para cada una de las categorías de la variable BAC:

	BAC	
	6 meses	2 años
Diarrea _{aguda}	0,000	0,015

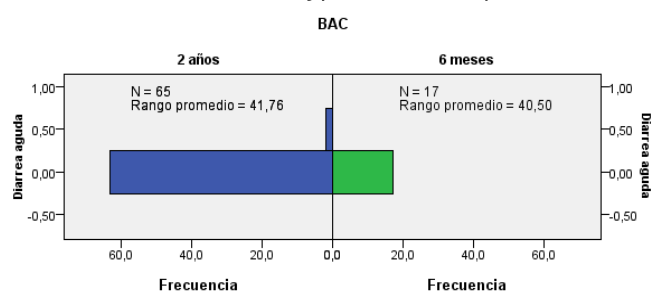


Como se observa en el histograma, cuando la variable BAC toma el valor '6 meses', la Diarrea_{aguda} se mantiene constante e igual a 0, por lo que se rechaza directamente la hipótesis de normalidad y la posibilidad de lograrla mediante una transformación de Box-Cox. Así, se procede a realizar pruebas no paramétricas para comprobar si existe influencia del tratamiento sobre la Diarrea_{aguda}.

Prueba no paramétricas para variables independientes con 2 categorías

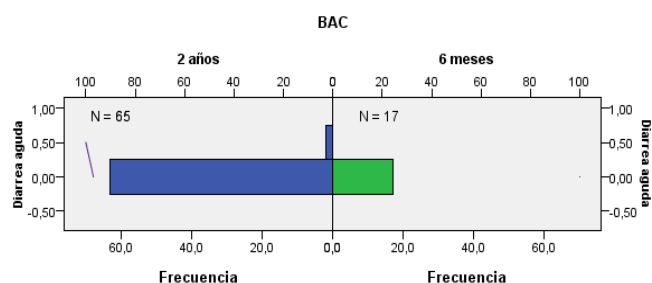
Prueba U de Mann-Whitney

N total	82
U de Mann-Whitney	569,500
W de Wilcoxon	2714,500
Estadístico	569,500
Error típico	23,360
Estadístico estandarizado	0,728
p-valor	0,467



Prueba de Kolmogorov-Smirnov

N total	82	
Máximas diferencias extremas	Absoluta	0,031
	Positivo	0,000
	Negativo	-0,031
Estadístico	0,113	
p-valor	1,000	



Los p-valores asociados a ambos contrastes son muy superiores a 0,05, por lo tanto, no podemos rechazar la hipótesis nula, es decir, no existe evidencia estadística suficiente para afirmar que existe diferencia en la Diarrea_{aguda} entre las categorías de BAC.

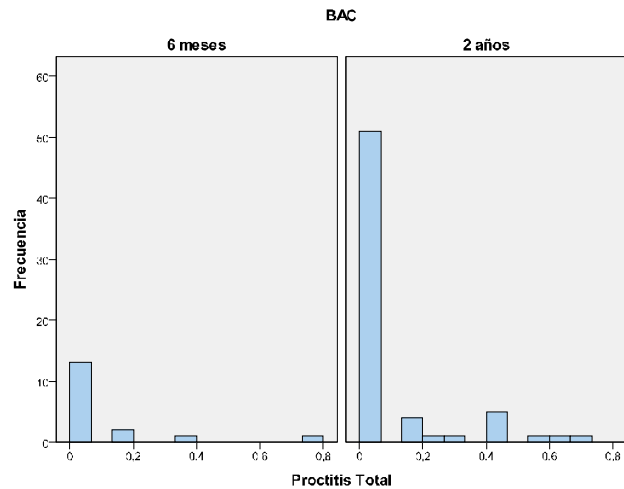
2.6.3 Relación entre BAC y Diarrea tardía

Dado que la variable Diarrea_{tardía} no aparece en ninguno de los grupos no se ha realizado análisis estadístico.

2.6.4 Relación entre BAC y Proctitis_{total}

Dado que la variable Proctitis_{total} es una variable cuantitativa y la variable BAC es cualitativa, se usará el test t de Student para comparar medias. En primer lugar, se calculará el valor de dicha media para cada una de las categorías de la variable BAC:

	BAC	
	6 meses	2 años
Proctitis _{total}	0,086	0,078



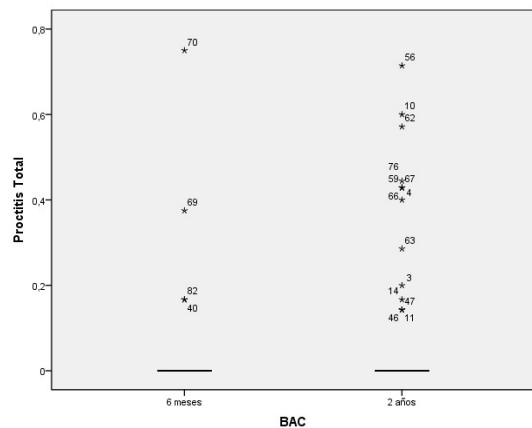
A continuación se comprobarán las hipótesis de normalidad y homocedasticidad.

Pruebas de Normalidad y Homocedasticidad

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	Grados de libertad	p-valor	Estadístico	Grados de libertad	p-valor
6 meses	0,432	17	0,000	0,514	17	0,000
2 años	0,459	65	0,000	0,522	65	0,000

a. Corrección de la significación de Lilliefors

Prueba de Levene basada en la mediana			
Estadístico	Grados de libertad 1	Grados de libertad 2	p-valor
0,023	1	80	0,880



Como los p-valores calculados con ambas pruebas de normalidad de los datos son casi nulos, podemos afirmar que la variable Proctitis_{total} no sigue una distribución normal. Aunque por el test de Levene, la variable es homocedástica con respecto a las categorías de BAC. Así será necesario realizar una transformación de los datos.

Transformaciones de Box-Cox

Fijando el valor de m en 0,1, con el fin de que todos los valores de la variable Proctitis_{total} sean mayores que 0, se obtiene un valor del parámetro λ igual a -3,1, con lo que la fórmula que define la Proctitis_{total} transformada será:

$$Proctitis_{total\ i} = \frac{(Proctitis_{total\ i} + 0,1)^{-3,1} - 1}{-3,1 \cdot g^{-3,1-1}}$$

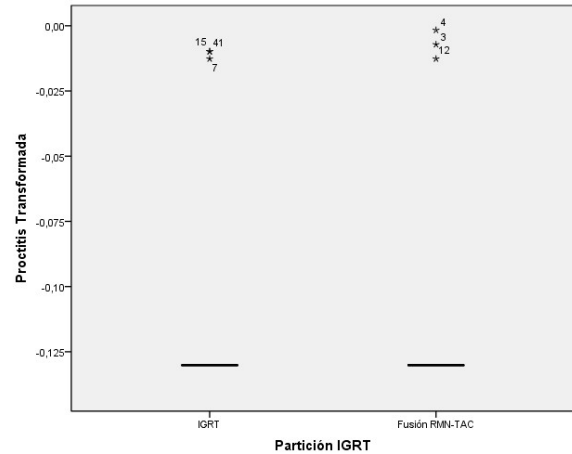
$$\text{tal que } g = \sqrt[n]{(Proctitis_{total\ 1} + 0,1) \cdot \dots \cdot (Proctitis_{total\ n} + 0,1)}$$

Comprobemos pues la normalidad y homocedasticidad de la variable transformada:

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	Grados de libertad	p-valor	Estadístico	Grados de libertad	p-valor
6 meses	0,469	17	0,000	0,540	17	0,000
2 años	0,483	65	0,000	0,513	65	0,000

a. Corrección de la significación de Lilliefors

Prueba de Levene basada en la mediana			
Estadístico	Grados de libertad 1	Grados de libertad 2	p-valor
0,028	1	80	0,868

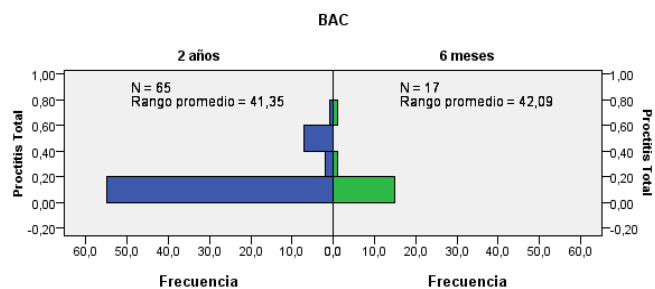


Y con esta transformación continuamos sin poder aplicar el test t de Student para variables normales y homocedásticas, con lo que se procederá a aplicar pruebas no paramétricas para comprobar si existe relación entre BAC y Proctitis_{total}.

▪ Prueba no paramétricas para variables independientes con 2 categorías

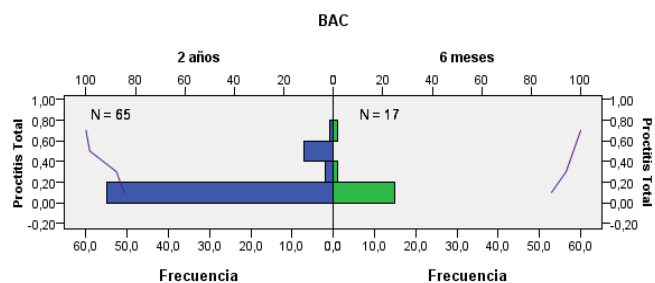
Prueba U de Mann-Whitney

N total	82
U de Mann-Whitney	542,500
W de Wilcoxon	2687,500
Estadístico	542,500
Error típico	63,313
Estadístico estandarizado	-0,158
p-valor	0,874



Prueba de Kolmogorov-Smirnov

N total	82	
Máximas diferencias extremas	Absoluta	0,066
	Positivo	0,066
	Negativo	-0,064
Estadístico	0,243	
p-valor	1,000	



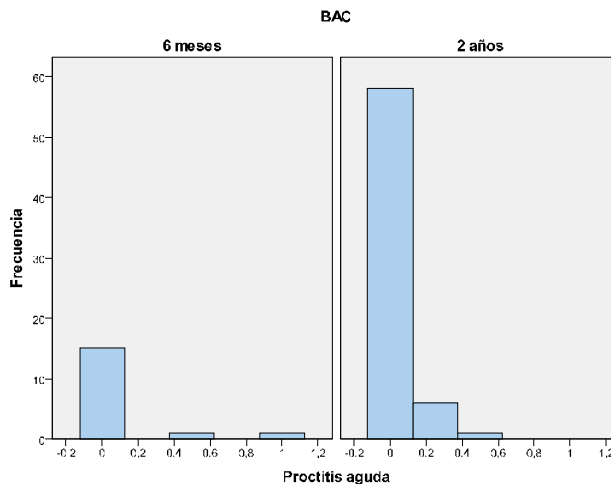
Tanto el test U de Mann-Whitney como el de Kolmogorov-Smirnov obtienen p-valoros muy superiores a 0,05, por lo tanto, no tenemos evidencia estadística suficiente para rechazar la hipótesis nula. Es decir, aceptamos el hecho de que no existe relación entre las categorías de BAC y la Proctitis_{total}.

2.6.5 Relación entre BAC y Proctitis aguda

Dado que la variable Proctitis_{aguda} es una variable cuantitativa y la variable BAC es cualitativa, se usará el test t de Student

para comparar medias. En primer lugar, se calculará el valor de la media para cada categoría de la variable BAC:

	BAC	
	6 meses	2 años
Proctitis _{aguda}	0,088	0,031



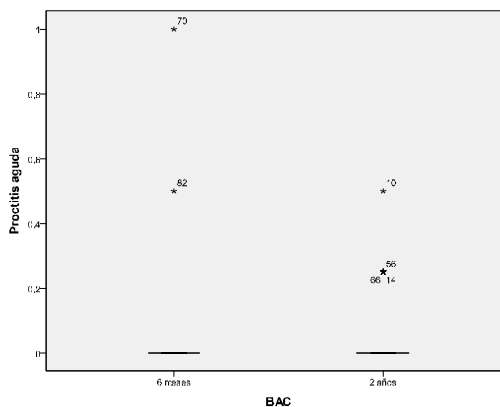
A continuación se comprobarán las hipótesis de normalidad y homocedasticidad.

▪ **Pruebas de Normalidad y Homocedasticidad**

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	Grados de libertad	p-valor	Estadístico	Grados de libertad	p-valor
6 meses	0,513	17	0,000	0,391	17	0,000
2 años	0,521	65	0,000	0,365	65	0,000

a. Corrección de la significación de Lilliefors

Prueba de Levene basada en la mediana			
Estadístico	Grados de libertad 1	Grados de libertad 2	p-valor
2,118	1	80	0,150



Como se observa en la tabla superior, los cuatro p-valores calculados, son aproximadamente cero, con lo que se puede afirmar que existe evidencia estadística suficiente que confirma la no normalidad de la variable Proctitis_{aguda} para ninguno de los grupos de tratamiento.

Así mismo, dado que el p-valor del test de Levene basado en la mediana es 0,150, superior a 0,05, no existe evidencia estadística suficiente para afirmar que las varianzas de la variable Proctitis_{aguda} son distintas para cada uno de las categorías, es decir, existe homocedasticidad.

Por lo tanto, la variable Proctitis_{aguda} no verifica todos los supuestos necesarios para realizar una prueba t de comparación de medias, por lo que será necesario realizar una transformación de los datos.

▪ **Transformaciones de Box-Cox**

Fijando el valor de m en 0,1, con el fin de que todos los valores de la variable Proctitis_{aguda} sean mayores que 0, se obtiene un valor del parámetro λ igual a -6, con lo que la fórmula que define la Proctitis_{aguda} transformada será:

$$Proctitis_{aguda\ i} = \frac{(Proctitis_{aguda\ i} + 0,1)^{-6} - 1}{-6 \cdot g^{-6-1}}$$

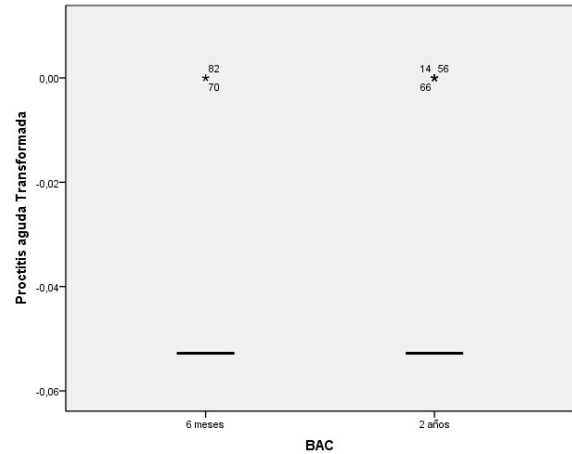
tal que $g = \sqrt[n]{(Proctitis_{aguda\ 1} + 0,1) \cdot \dots \cdot (Proctitis_{aguda\ n} + 0,1)}$

Comprobemos pues la normalidad y homocedasticidad de la variable transformada:

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	Grados de libertad	p-valor	Estadístico	Grados de libertad	p-valor
6 meses	0,521	17	0,000	0,385	17	0,000
2 años	0,527	65	0,000	0,358	65	0,000

a. Corrección de la significación de Lilliefors

Prueba de Levene basada en la mediana			
Estadístico	Grados de libertad 1	Grados de libertad 2	p-valor
0,013	1	80	0,908

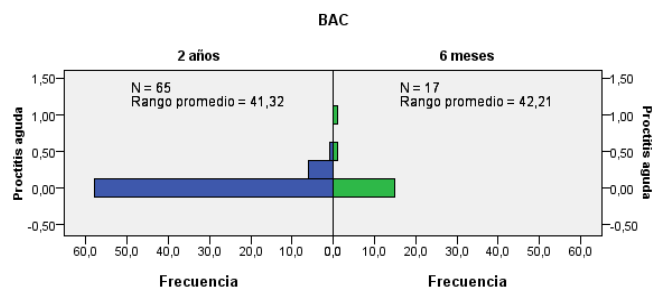


Y con esta transformación continuamos sin poder aplicar el test t de Student para variables normales y homocedásticas, aunque esta última sí se cumple, con lo que se procederá a aplicar pruebas no paramétricas para comprobar si existe relación entre BAC y Proctitis_{aguda}.

▪ Prueba no paramétricas para variables independientes con 2 categorías

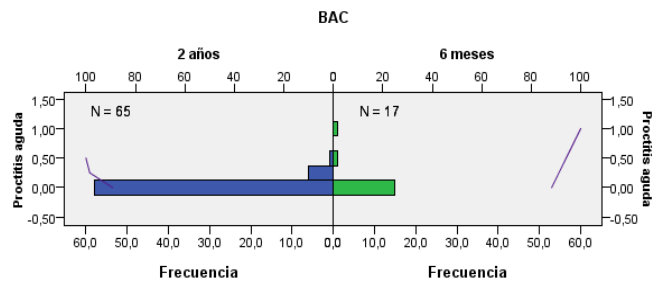
Prueba U de Mann-Whitney

N total	82
U de Mann-Whitney	540,500
W de Wilcoxon	2685,500
Estadístico	540,500
Error típico	47,410
Estadístico estandarizado	-0,253
p-valor	0,800



Prueba de Kolmogorov-Smirnov

N total	82	
Máximas diferencias extremas	Absoluta	0,102
	Positivo	0,102
	Negativo	0,000
Estadístico	0,375	
p-valor	0,999	

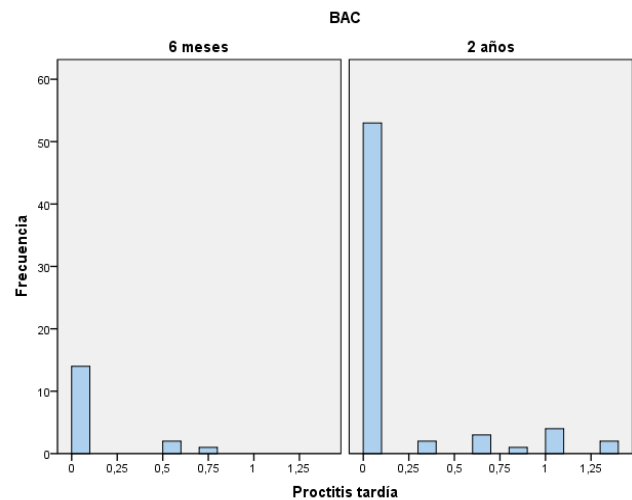


Viendo el resultado de ambos tests, con p-valor superior a 0,05, no tenemos evidencia estadística suficiente para rechazar la hipótesis nula. Por tanto, no existe relación entre BAC y Proctitis aguda.

2.6.6 Relación entre BAC y Proctitis tardía

Dado que la variable Proctitis_{tardía} es una variable cuantitativa y la variable BAC es cualitativa, se usará el test t de Student para comparar medias. En primer lugar, se calculará el valor de dicha media para cada una de las categorías de la variable BAC:

	BAC	
	6 meses	2 años
Proctitis _{tardía}	0,103	0,156



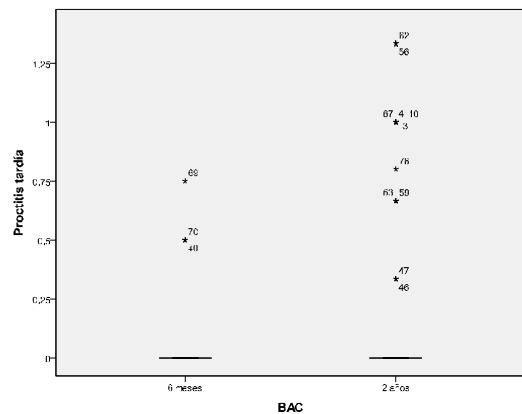
A continuación se comprobarán las hipótesis de normalidad y homocedasticidad.

Pruebas de Normalidad y Homocedasticidad

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	Grados de libertad	p-valor	Estadístico	Grados de libertad	p-valor
6 meses	0,493	17	0,000	0,498	17	0,000
2 años	0,484	65	0,000	0,494	65	0,000

a. Corrección de la significación de Lilliefors

Prueba de Levene basada en la mediana			
Estadístico	Grados de libertad 1	Grados de libertad 2	p-valor
0,334	1	80	0,565



Como se observa en la tabla superior, los cuatro p-valores calculados son inferiores a 0,05. Así, existe evidencia estadística suficiente para confirmar la no normalidad de la variable Proctitis_{tardía} para ningún nivel de BAC.

Sin embargo, atendiendo a la prueba de Levene, la variable es homocedástica, ya que el p-valor es superior a 0,271.

La variable Proctitis_{tardía} no verifica todos los supuestos necesarios para realizar una prueba t de comparación de medias, por lo que será necesario realizar una transformación de los datos.

Transformaciones de Box-Cox

Fijando el valor de m en 0,1, con el fin de que todos los valores de la variable Proctitis_{tardía} sean mayores que 0, se obtiene un valor del parámetro λ igual a -3, con lo que la fórmula que define la Proctitis_{tardía} transformada será:

$$Proctitis_{crónica\ i} = \frac{(Proctitis_{crónica\ i} + 0,1)^{-3} - 1}{-3 \cdot g^{-3-1}}$$

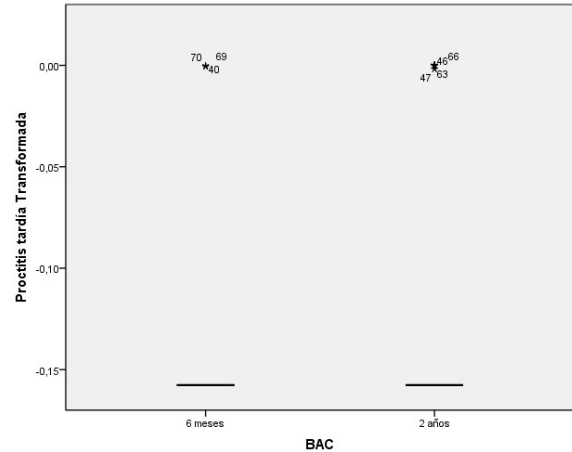
$$\text{tal que } g = \sqrt[n]{(Proctitis_{crónica\ 1} + 0,1) \cdot \dots \cdot (Proctitis_{crónica\ n} + 0,1)}$$

Comprobemos pues la normalidad y homocedasticidad de la variable transformada:

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	Grados de libertad	p-valor	Estadístico	Grados de libertad	p-valor
6 meses	0,497	17	0,000	0,471	17	0,000
2 años	0,497	65	0,000	0,473	65	0,000

a. Corrección de la significación de Lilliefors

Prueba de Levene basada en la mediana			
Estadístico	Grados de libertad 1	Grados de libertad 2	p-valor
0,006	1	80	0,938

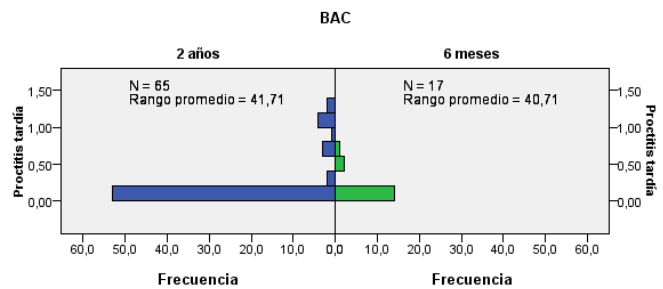


Y con esta transformación continuamos sin poder aplicar el test t de Student para variables normales y homocedásticas, con lo que se procederá a aplicar pruebas no paramétricas para comprobar si existe relación entre BAC y Proctitis_{tardía}.

▪ Prueba no paramétricas para variables independientes con 2 categorías

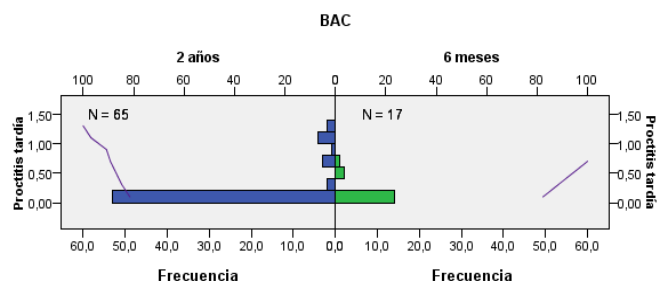
Prueba U de Mann-Whitney

N total	82
U de Mann-Whitney	566,000
W de Wilcoxon	2711,000
Estadístico	566,000
Error típico	58,930
Estadístico estandarizado	0,229
p-valor	0,819



Prueba de Kolmogorov-Smirnov

N total	82	
Máximas diferencias extremas	Absoluta	0,108
	Positivo	0,023
	Negativo	-0,108
Estadístico	0,395	
p-valor	0,998	

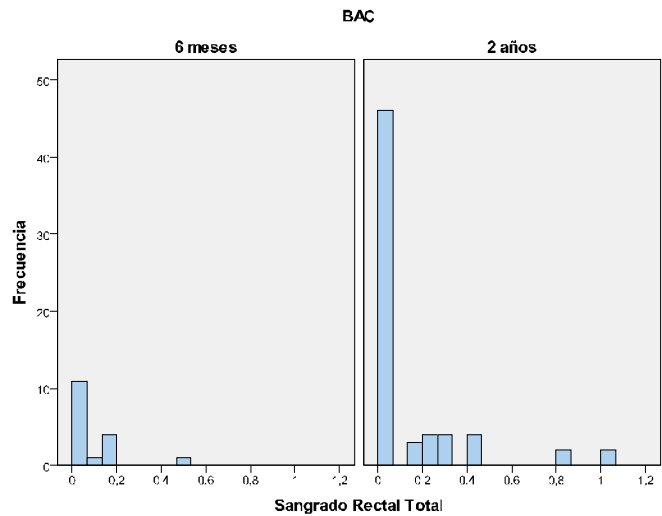


En ambas pruebas se obtienen p-valores superiores a 0,05, es decir, no existe evidencia estadística suficiente para afirmar que existe relación entre BAC y Proctitis_{tardía}.

2.6.7 Relación entre BAC y Sangrado Rectal_{total}

Dado que la variable Sangrado Rectal_{total} es una variable cuantitativa y la variable BAC es cualitativa, se usará el test t de Student para comparar medias. En primer lugar, se calculará el valor de dicha media para cada una de las categorías de la variable BAC:

	BAC	
	6 meses	2 años
Sangrado Rectal _{total}	0,073	0,119



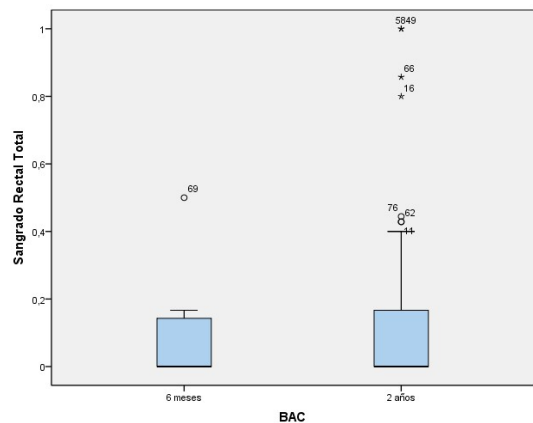
A continuación se comprobarán las hipótesis de normalidad y homocedasticidad.

Pruebas de Normalidad y Homocedasticidad

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	Grados de libertad	p-valor	Estadístico	Grados de libertad	p-valor
6 meses	0,360	17	0,000	0,526	28	0,000
2 años	0,397	20	0,000	0,517	20	0,000

a. Corrección de la significación de Lilliefors

Prueba de Levene basada en la mediana			
Estadístico	Grados de libertad 1	Grados de libertad 2	p-valor
0,573	1	80	0,451



A partir de la tabla superior, existe evidencia estadística suficiente para rechazar la hipótesis nula y afirmar que la variable Sangrado Rectal_{total} no sigue una distribución normal, pero sí presenta homocedasticidad respecto a los niveles de BAC.

Finalmente, la variable Sangrado Rectal_{total} no verifica todos los supuestos necesarios para realizar una prueba t de comparación de medias, por lo que será necesario realizar una transformación de los datos.

Transformaciones de Box-Cox

Fijando el valor de m en 0,1, con el fin de que todos los valores de la variable Sangrado Rectal_{total} sean mayores que 0, se obtiene un valor del parámetro λ igual a -2 con lo que la fórmula que define el Sangrado Rectal_{total} transformado será:

$$SangradoRectal_{total\ i} = \frac{(SangradoRectal_{total\ i} + 0,1)^{-2} - 1}{-2 \cdot g^{-2-1}}$$

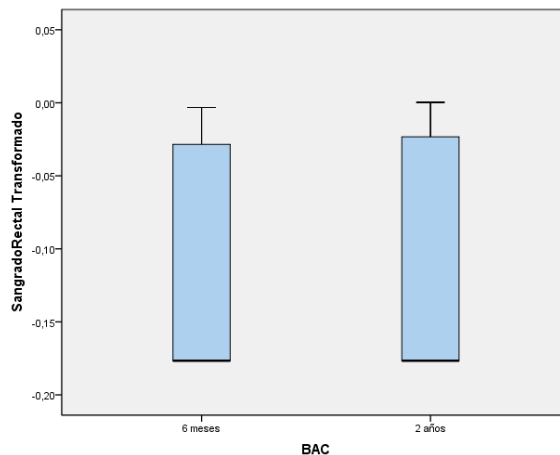
$$\text{tal que } g = \sqrt[n]{(SangradoRectal_{total\ 1} + 0,1) \cdot \dots \cdot (SangradoRectal_{total\ n} + 0,1)}$$

Comprobemos pues la normalidad y homocedasticidad de la variable transformada:

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	Grados de libertad	p-valor	Estadístico	Grados de libertad	p-valor
6 meses	0,410	17	0,000	0,645	17	0,000
2 años	0,445	65	0,000	0,592	65	0,000

a. Corrección de la significación de Lilliefors

Prueba de Levene basada en la mediana			
Estadístico	Grados de libertad 1	Grados de libertad 2	p-valor
0,077	1	80	0,783

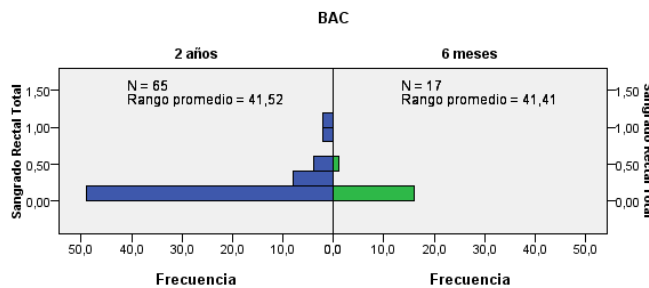


Y con esta transformación continuamos sin poder aplicar el test t de Student para variables normales y homocedásticas, aunque sí es homocedástica, con lo que se procederá a aplicar pruebas no paramétricas para comprobar si existe relación entre BAC y Sangrado Rectal_{total}.

▪ Prueba no paramétricas para variables independientes con 2 categorías

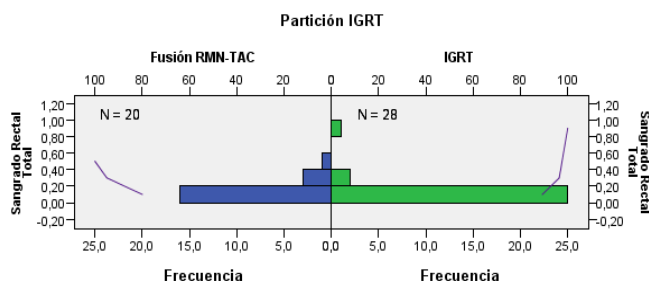
Prueba U de Mann-Whitney

N total	82
U de Mann-Whitney	554,000
W de Wilcoxon	2699,000
Estadístico	554,000
Error típico	71,227
Estadístico estandarizado	0,021
p-valor	0,983



Prueba de Kolmogorov-Smirnov

N total	82	
Máximas diferencias extremas	Absoluta	0,187
	Positivo	0,061
	Negativo	-0,187
Estadístico	0,688	
p-valor	0,732	

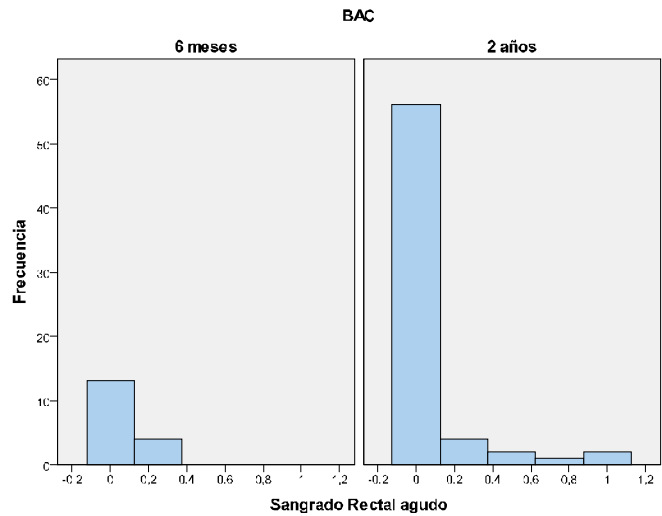


Como demuestran los tests no paramétricos aplicados, no podemos rechazar la hipótesis nula, es decir, no existe evidencia estadística suficiente para afirmar que existe relación entre BAC y Sangrado Rectal .

2.6.8 Relación entre BAC y Sangrado Rectal_{agudo}

Dado que la variable Sangrado Rectal_{agudo} es una variable cuantitativa y la variable BAC es cualitativa, se usará el test t de Student para comparar medias. Primero, se calcula el valor de la media para cada categoría de la variable BAC:

	BAC	
	6 meses	2 años
Sangrado Rectal _{agudo}	0,059	0,073



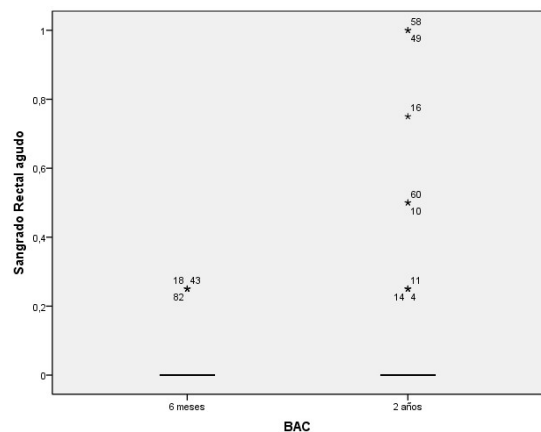
A continuación se comprobarán las hipótesis de normalidad y homocedasticidad.

Pruebas de Normalidad y Homocedasticidad

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	Grados de libertad	p-valor	Estadístico	Grados de libertad	p-valor
6 meses	0,469	17	0,000	0,533	17	0,000
2 años	0,494	65	0,000	0,390	65	0,000

a. Corrección de la significación de Lilliefors

Prueba de Levene basada en la mediana			
Estadístico	Grados de libertad 1	Grados de libertad 2	p-valor
0,069	1	80	0,793



A partir de la tabla superior, existe evidencia estadística suficiente para rechazar la hipótesis nula y afirmar que la variable Sangrado Rectal_{agudo} no sigue una distribución normal. No obstante, sí presenta homocedasticidad con respecto a los niveles de BAC.

Finalmente, la variable Sangrado Rectal_{agudo} no verifica todos los supuestos necesarios para realizar una prueba t de comparación de medias, por lo que será necesario realizar una transformación de los datos.

Transformaciones de Box-Cox

Fijando el valor de m en 0,1, con el fin de que todos los valores de la variable Sangrado Rectal_{agudo} sean mayores que 0, se obtiene un valor del parámetro λ igual a -4 con lo que la fórmula que define el Sangrado Rectal_{agudo} transformado será:

$$Sangrado Rectal_{agudo\ i} = \frac{(Sangrado Rectal_{agudo\ i} + 0,1)^{-4} - 1}{-4 \cdot g^{-4-1}}$$

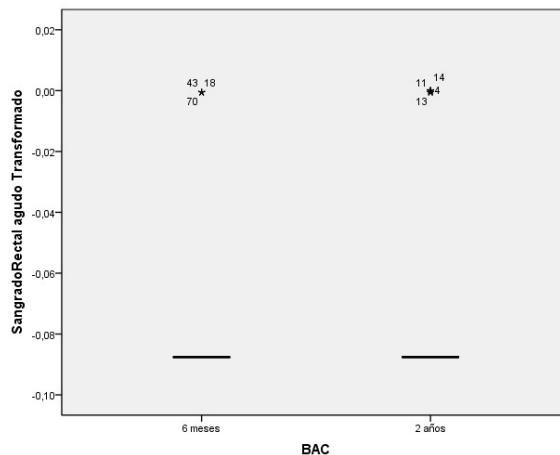
$$\text{tal que } g = \sqrt[n]{(Sangrado Rectal_{agudo\ 1} + 0,1) \cdot \dots \cdot (Sangrado Rectal_{agudo\ n} + 0,1)}$$

Comprobemos pues la normalidad y homocedasticidad de la variable transformada:

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	Grados de libertad	p-valor	Estadístico	Grados de libertad	p-valor
6 meses	0,469	17	0,000	0,533	17	0,000
2 años	0,516	65	0,000	0,410	65	0,000

a. Corrección de la significación de Lilliefors

Prueba de Levene basada en la mediana			
Estadístico	Grados de libertad 1	Grados de libertad 2	p-valor
0,921	1	80	0,340

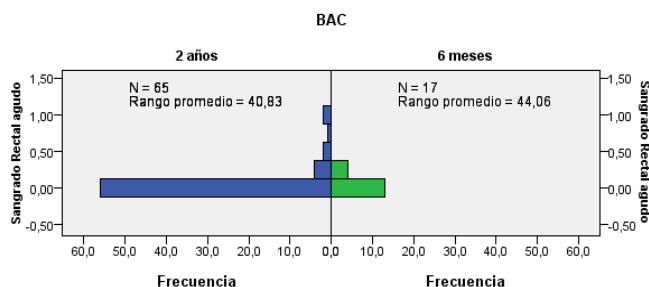


Y con esta transformación continuamos sin poder aplicar el test t de Student para variables normales y homocedásticas, aunque sí es homocedástica con lo que se procederá a aplicar pruebas no paramétricas para comprobar si existe relación entre BAC y Sangrado Rectal_{agudo}.

▪ Prueba no paramétricas para variables independientes con 2 categorías

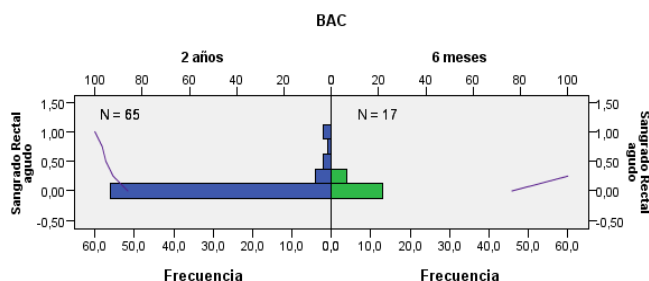
Prueba U de Mann-Whitney

N total	82
U de Mann-Whitney	509,000
W de Wilcoxon	2654,000
Estadístico	509,000
Error típico	55,519
Estadístico estandarizado	-0,784
p-valor	0,433



Prueba de Kolmogorov-Smirnov

N total	82	
Máximas diferencias extremas	Absoluta	0,097
	Positivo	0,097
	Negativo	-0,077
Estadístico	0,355	
p-valor	1,000	

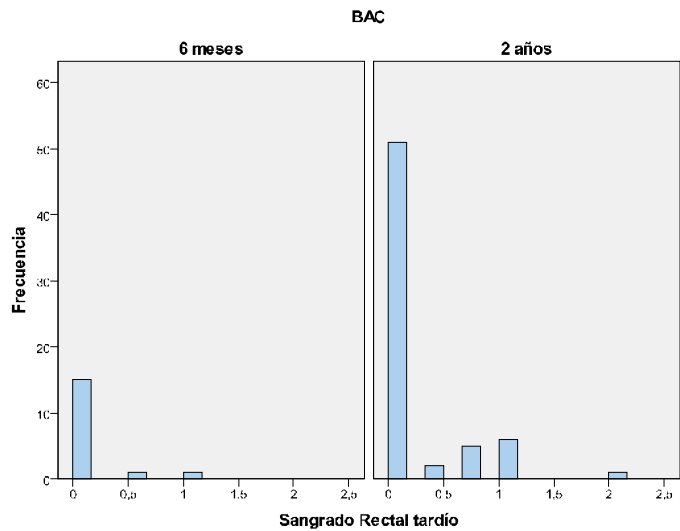


El p-valor asociado a ambas pruebas no paramétricas indica que no podemos rechazar la hipótesis nula. Por lo tanto, no podemos afirmar que existe relación entre BAC y Sangrado Rectal_{agudo}.

2.6.9 Relación entre BAC y Sangrado Rectal tardío

Dado que la variable Sangrado Rectal_{tardío} es una variable cuantitativa y la variable BAC es cualitativa, se usará el test t de Student para comparar medias. En primer lugar, se calculará el valor de la media para cada categoría de la variable BAC:

	BAC	
	6 meses	2 años
Sangrado Rectal _{tardío}	0,096	0,187



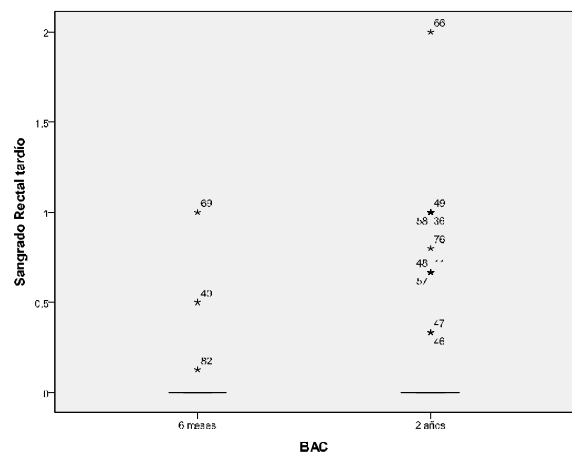
A continuación se comprobarán las hipótesis de normalidad y homocedasticidad.

Pruebas de Normalidad y Homocedasticidad

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	Grados de libertad	p-valor	Estadístico	Grados de libertad	p-valor
6 meses	0,465	17	0,000	0,432	17	0,000
2 años	0,463	65	0,000	0,528	65	0,000

a. Corrección de la significación de Lilliefors

Prueba de Levene basada en la mediana			
Estadístico	Grados de libertad 1	Grados de libertad 2	p-valor
0,779	1	80	0,380



A partir de la tabla superior, existe evidencia estadística suficiente para rechazar la hipótesis nula y afirmar que la variable Sangrado Rectal_{tardío} no sigue una distribución normal. Pero sí presenta homocedasticidad respecto a los niveles de BAC.

Finalmente, la variable Sangrado Rectal_{tardío} no verifica todos los supuestos necesarios para realizar una prueba t de comparación de medias, por lo que será necesario realizar una transformación de los datos.

Transformaciones de Box-Cox

Fijando el valor de m en 0,1, con el fin de que todos los valores de la variable Sangrado Rectal_{tardío} sean mayores que 0, se obtiene un valor del parámetro λ igual a -2, con lo que la fórmula que define el Sangrado Rectal_{tardío} transformado será:

$$\text{Sangrado Rectal}_{\text{tardío } i} = \frac{(\text{Sangrado Rectal}_{\text{tardío } i} + 0,1)^{-2} - 1}{-2 \cdot g^{-2-1}}$$

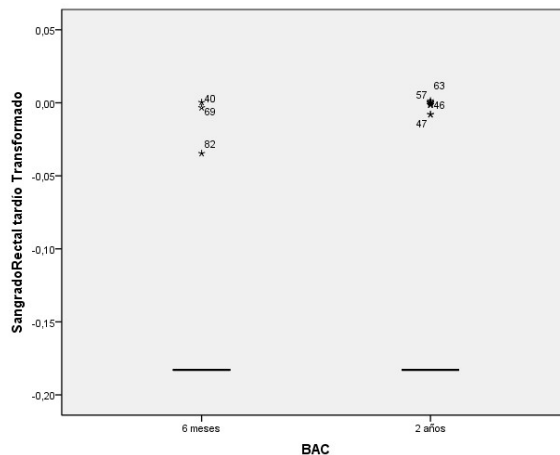
$$\text{tal que } g = \sqrt[n]{(\text{Sangrado Rectal}_{\text{tardío } 1} + 0,1) \cdot \dots \cdot (\text{Sangrado Rectal}_{\text{tardío } n} + 0,1)}$$

Comprobemos pues la normalidad y homocedasticidad de la variable transformada:

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	Grados de libertad	p-valor	Estadístico	Grados de libertad	p-valor
6 meses	0,496	17	0,000	0,485	17	0,000
2 años	0,483	65	0,000	0,510	65	0,000

a. Corrección de la significación de Lilliefors

Prueba de Levene basada en la mediana			
Estadístico	Grados de libertad 1	Grados de libertad 2	p-valor
0,203	1	80	0,654

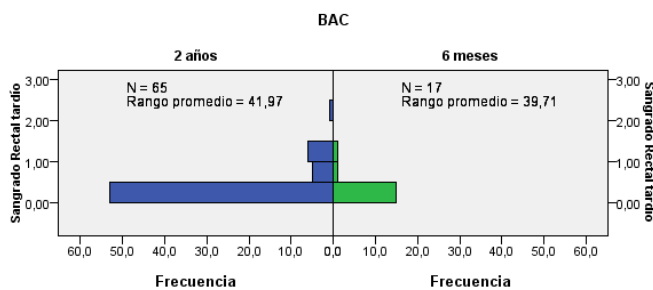


Y con esta transformación continuamos sin poder aplicar el test t de Student para variables normales y homocedásticas, aunque sí es homocedástica, con lo que se procederá a aplicar pruebas no paramétricas para comprobar si existe relación entre BAC y Sangrado Rectal_{tardío}.

▪ Prueba no paramétricas para variables independientes con 2 categorías

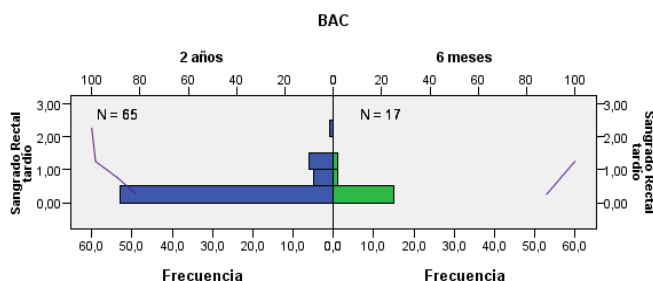
Prueba U de Mann-Whitney

N total	82
U de Mann-Whitney	583,000
W de Wilcoxon	2728,000
Estadístico	583,000
Error típico	61,894
Estadístico estandarizado	0,493
p-valor	0,622



Prueba de Kolmogorov-Smirnov

N total	82	
Máximas diferencias extremas	Absoluta	0,126
	Positivo	0,000
	Negativo	-0,126
Estadístico	0,462	
p-valor	0,983	

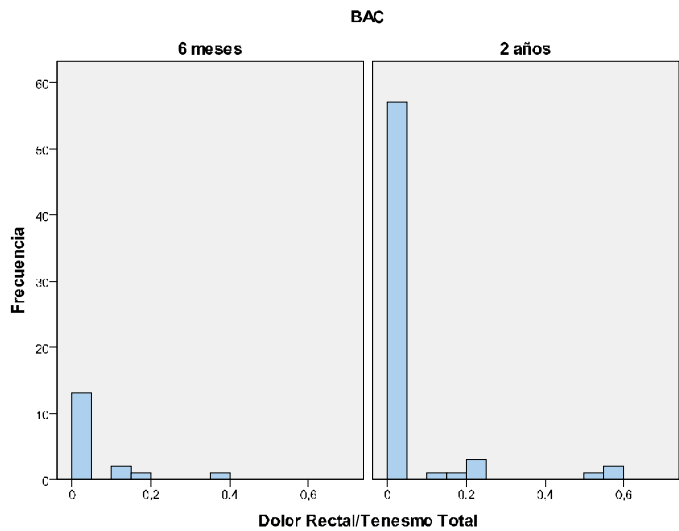


Los p-valores asociados a ambos tests no paramétricos son superiores a 0,05, por lo que no podemos rechazar la hipótesis nula, es decir, no existe evidencia estadística suficiente para afirmar que existe relación entre BAC y Sangrado Rectal_{tardío}.

2.6.10 Relación entre BAC y Dolor Rectal / Tenesmo_{total}

Dado que la variable Dolor Rectal / Tenesmo_{total} es una variable cuantitativa y la variable BAC es cualitativa, se usará el test t de Student para comparar medias. Primero, se calcula el valor de la media para cada categoría de la variable BAC:

	BAC	
	6 meses	2 años
	0,048	0,039



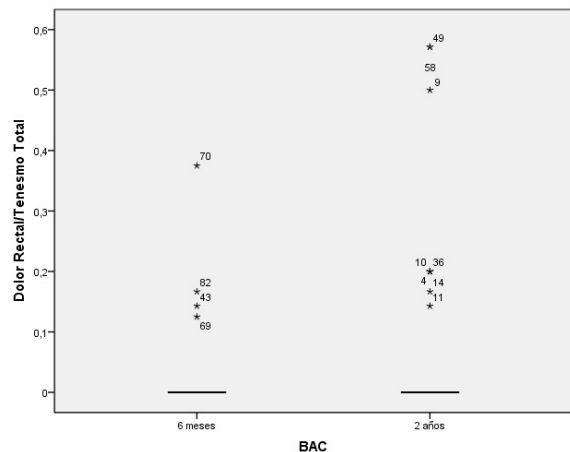
A continuación se comprobarán las hipótesis de normalidad y homocedasticidad.

Pruebas de Normalidad y Homocedasticidad

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	Grados de libertad	p-valor	Estadístico	Grados de libertad	p-valor
6 meses	0,445	17	0,000	0,550	17	0,000
2 años	0,502	65	0,000	0,359	65	0,000

a. Corrección de la significación de Lilliefors

Prueba de Levene basada en la mediana			
Estadístico	Grados de libertad 1	Grados de libertad 2	p-valor
0,066	1	80	0,798



A partir de la tabla superior, existe evidencia estadística suficiente para rechazar la hipótesis nula y afirmar que la variable Dolor Rectal/Tenesmo_{total} no sigue una distribución normal. No obstante, sí presenta homocedasticidad con respecto a los niveles de BAC.

Finalmente, la variable Dolor Rectal/Tenesmo_{total} no verifica todos los supuestos necesarios para realizar una prueba t de comparación de medias, por lo que será necesario realizar una transformación de los datos.

Transformaciones de Box-Cox

Fijando el valor de m en 0,1, para que todos los valores de la variable Dolor Rectal/Tenesmo_{total} sean positivos, se obtiene un valor del parámetro λ igual a -5, con lo que la fórmula que define el Dolor Rectal/Tenesmo_{total} transformado será:

$$Dolor\ Rectal/Tenesmo_{total\ i} = \frac{(Dolor\ Rectal/Tenesmo_{total\ i} + 0,1)^{-5} - 1}{-5 \cdot g^{-5-1}}$$

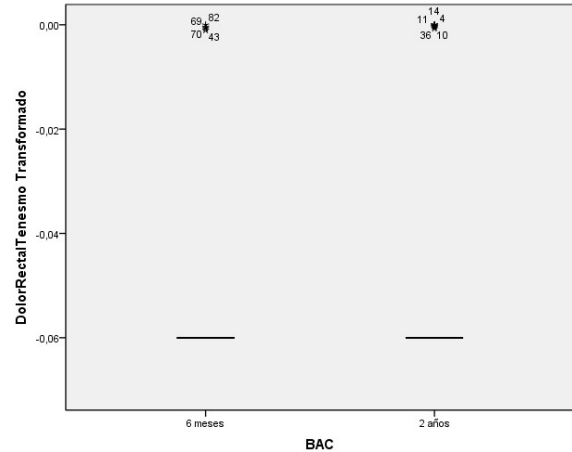
$$\text{tal que } g = \sqrt[n]{(Dolor\ Rectal/Tenesmo_{total\ 1} + 0,1) \cdot \dots \cdot (Dolor\ Rectal/Tenesmo_{total\ n} + 0,1)}$$

Comprobemos pues la normalidad y homocedasticidad de la variable transformada:

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	Grados de libertad	p-valor	Estadístico	Grados de libertad	p-valor
6 meses	0,469	17	0,000	0,535	17	0,000
2 años	0,522	65	0,000	0,385	65	0,000

a. Corrección de la significación de Lilliefors

Prueba de Levene basada en la mediana			
Estadístico	Grados de libertad 1	Grados de libertad 2	p-valor
1,322	1	80	0,254

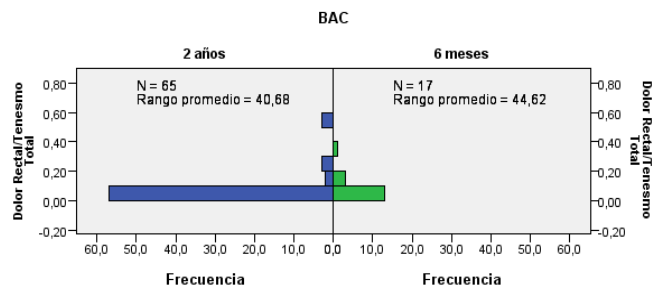


Y con esta transformación continuamos sin poder aplicar el test t de Student para variables normales y homocedásticas, con lo que se procederá a aplicar pruebas no paramétricas para comprobar si existe relación entre BAC y Dolor Rectal / Tenesmo_{total}.

▪ Prueba no paramétricas para variables independientes con 2 categorías

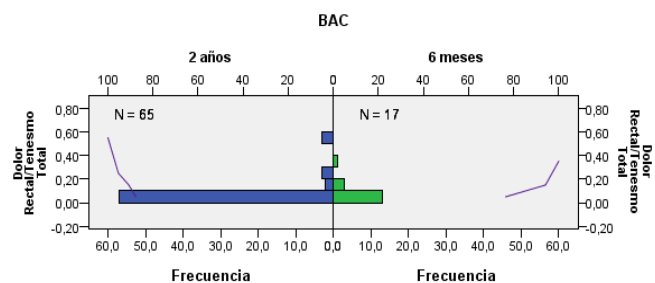
Prueba U de Mann-Whitney

N total	82
U de Mann-Whitney	499,500
W de Wilcoxon	2644,500
Estadístico	499,500
Error típico	53,740
Estadístico estandarizado	-0,986
p-valor	0,324



Prueba de Kolmogorov-Smirnov

N total	82	
Máximas diferencias extremas	Absoluta	0,112
	Positivo	0,112
	Negativo	-0,046
Estadístico	0,412	
p-valor	0,996	

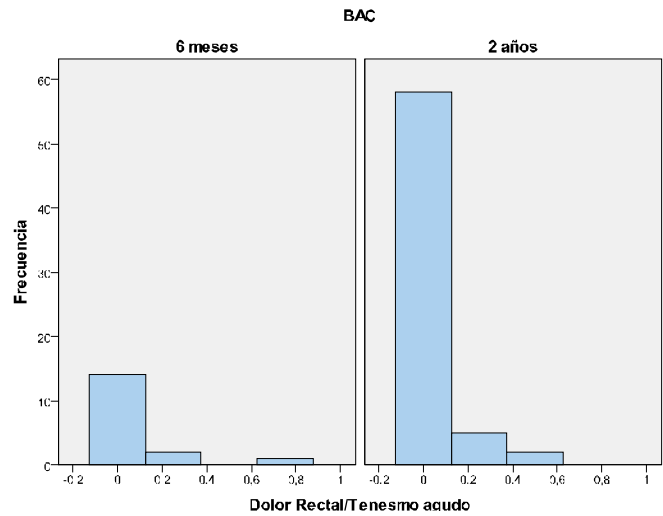


El p-valor asociado a ambas pruebas no paramétricas indica que no podemos rechazar la hipótesis nula. Por lo tanto, no podemos afirmar que existe relación entre BAC y Dolor Rectal/Tenesmo_{total}.

2.6.11 Influencia del Tratamiento sobre el Dolor Rectal / Tenesmo _{agudo}

Dado que la variable Dolor Rectal / Tenesmo_{agudo} es una variable cuantitativa y la variable BAC es cualitativa, se usará el test t de Student para comparar medias. Primero, se calcula el valor de la media para cada categoría de la variable BAC:

	BAC	
	6 meses	2 años
	0,074	0,035



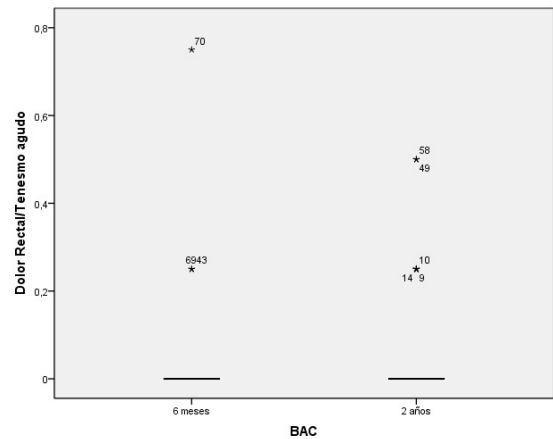
A continuación se comprobarán las hipótesis de normalidad y homocedasticidad.

Pruebas de Normalidad y Homocedasticidad

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	Grados de libertad	p-valor	Estadístico	Grados de libertad	p-valor
6 meses	0,472	17	0,000	0,450	17	0,000
2 años	0,519	65	0,000	0,362	65	0,000

a. Corrección de la significación de Lilliefors

Prueba de Levene basada en la mediana			
Estadístico	Grados de libertad 1	Grados de libertad 2	p-valor
1,227	1	80	0,271



A partir de la tabla superior, existe evidencia estadística suficiente para rechazar la hipótesis nula y afirmar que la variable Dolor Rectal/Tenesmo_{agudo} no sigue una distribución normal aunque sí presenta homocedasticidad con respecto a los niveles de BAC.

Finalmente, la variable Dolor Rectal/Tenesmo_{agudo} no verifica todos los supuestos necesarios para realizar una prueba t de comparación de medias, por lo que será necesario realizar una transformación de los datos.

Transformaciones de Box-Cox

Fijando el valor de m en 0,1, para que todos los valores de la variable Dolor Rectal/Tenesmo_{agudo} sean positivos, se obtiene un valor del parámetro λ igual a -6, y la fórmula que define el Dolor Rectal/Tenesmo_{agudo} transformado será:

$$Dolor\ Rectal/Tenesmo_{agudo\ i} = \frac{(Dolor\ Rectal/Tenesmo_{agudo\ i} + 0,1)^{-6} - 1}{-6 \cdot g^{-6-1}}$$

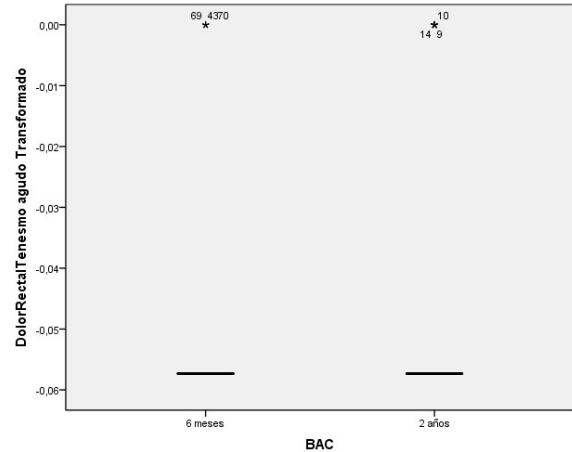
$$\text{tal que } g = \sqrt[n]{(Dolor\ Rectal/Tenesmo_{agudo\ 1} + 0,1) \cdot \dots \cdot (Dolor\ Rectal/Tenesmo_{agudo\ n} + 0,1)}$$

Comprobemos pues la normalidad y homocedasticidad de la variable transformada:

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	Grados de libertad	p-valor	Estadístico	Grados de libertad	p-valor
6 meses	0,497	17	0,000	0,470	17	0,000
2 años	0,527	65	0,000	0,358	65	0,000

a. Corrección de la significación de Lilliefors

Prueba de Levene basada en la mediana			
Estadístico	Grados de libertad 1	Grados de libertad 2	p-valor
0,585	1	80	0,447

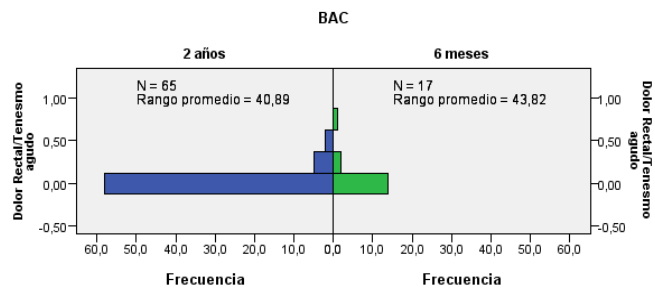


Y con esta transformación continuamos sin poder aplicar el test t de Student para variables normales y homocedásticas, con lo que se procederá a aplicar pruebas no paramétricas para comprobar si existe relación entre BAC y Dolor Rectal / Tenesmo_{agudo}.

▪ Prueba no paramétricas para variables independientes con 2 categorías

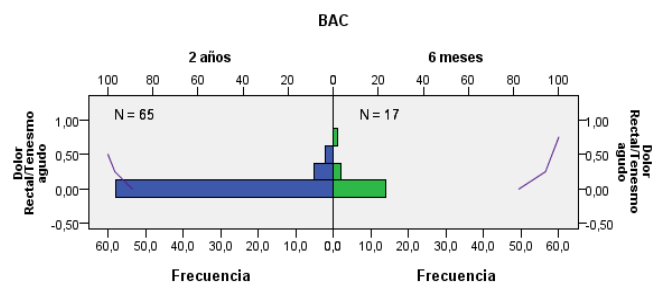
Prueba U de Mann-Whitney

N total	82
U de Mann-Whitney	513,000
W de Wilcoxon	2658,000
Estadístico	513,000
Error típico	49,644
Estadístico estandarizado	-0,796
p-valor	0,426



Prueba de Kolmogorov-Smirnov

N total	82	
Máximas diferencias extremas	Absoluta	0,069
	Positivo	0,069
	Negativo	0,000
Estadístico	0,252	
p-valor	1,000	

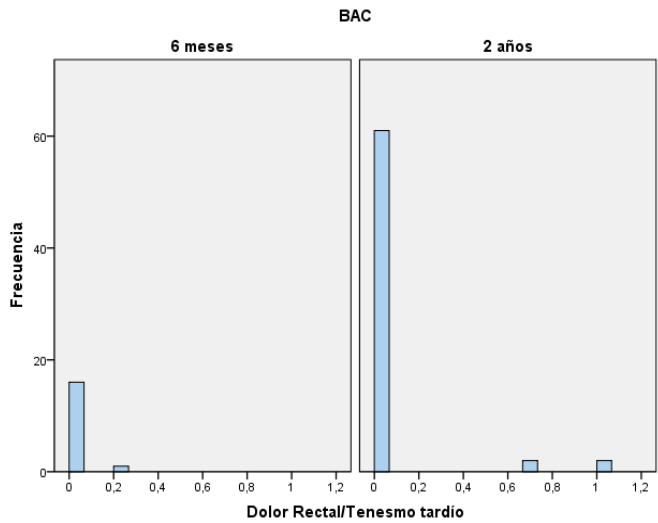


El p-valor asociado a ambas pruebas no paramétricas indica que no podemos rechazar la hipótesis nula. Por lo tanto, no podemos afirmar que existe relación entre BAC y Dolor Rectal/Tenesmo_{agudo}.

2.6.12 Relación entre BAC y Dolor Rectal / Tenesmo tardío

Dado que la variable Dolor Rectal / Tenesmo_{tardío} es una variable cuantitativa y la variable BAC es cualitativa, se usará el test t de Student para comparar medias. Primero, se calcula el valor de la media para cada categoría de la variable BAC:

	BAC	
	6 meses	2 años
	0,015	0,051



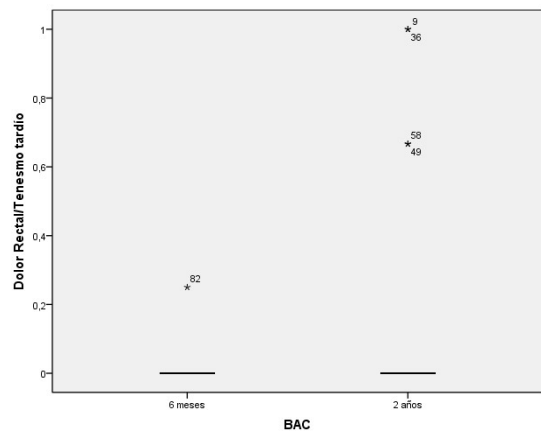
A continuación se comprobarán las hipótesis de normalidad y homocedasticidad.

Pruebas de Normalidad y Homocedasticidad

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	Grados de libertad	p-valor	Estadístico	Grados de libertad	p-valor
	6 meses	0,537	17	0,000	0,262	17
2 años	0,537	65	0,000	0,262	65	0,000

a. Corrección de la significación de Lilliefors

Prueba de Levene basada en la mediana			
Estadístico	Grados de libertad 1	Grados de libertad 2	p-valor
0,519	1	80	0,473



A partir de la tabla superior, existe evidencia estadística suficiente para rechazar la hipótesis nula y afirmar que la variable Dolor Rectal/Tenesmo_{tardío} no sigue una distribución normal aunque sí presenta homocedasticidad con respecto a los niveles de BAC.

Finalmente, la variable Dolor Rectal/Tenesmo_{tardío} no verifica todos los supuestos necesarios para realizar una prueba t de comparación de medias, por lo que será necesario realizar una transformación de los datos.

Transformaciones de Box-Cox

Fijando el valor de m en 0,1, para que todos los valores de la variable Dolor Rectal/Tenesmo_{tardío} sean positivos, se obtiene un valor del parámetro λ igual a -9, y la fórmula que define el Dolor Rectal/Tenesmo_{tardío} transformado será:

$$Dolor\ Rectal/Tenesmo_{tardío\ i} = \frac{(Dolor\ Rectal/Tenesmo_{tardío\ i} + 0,1)^{-9} - 1}{-9 \cdot g^{-9-1}}$$

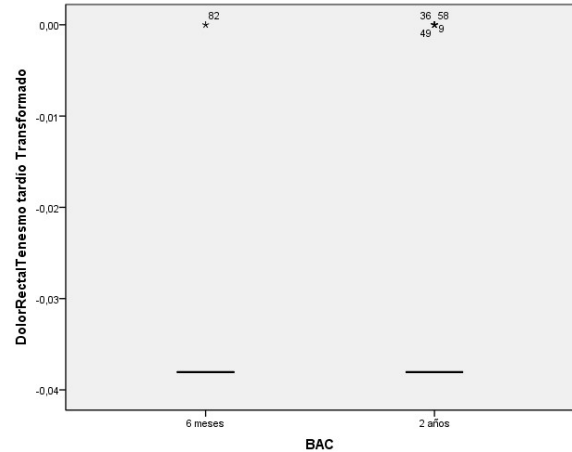
$$\text{tal que } g = \sqrt[n]{(Dolor\ Rectal/Tenesmo_{tardío\ 1} + 0,1) \cdot \dots \cdot (Dolor\ Rectal/Tenesmo_{tardío\ n} + 0,1)}$$

Comprobemos pues la normalidad y homocedasticidad de la variable transformada:

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	Grados de libertad	p-valor	Estadístico	Grados de libertad	p-valor
6 meses	0,537	17	0,000	0,262	17	0,000
2 años	0,539	65	0,000	0,258	65	0,000

a. Corrección de la significación de Lilliefors

Prueba de Levene basada en la mediana			
Estadístico	Grados de libertad 1	Grados de libertad 2	p-valor
0,002	1	80	0,967

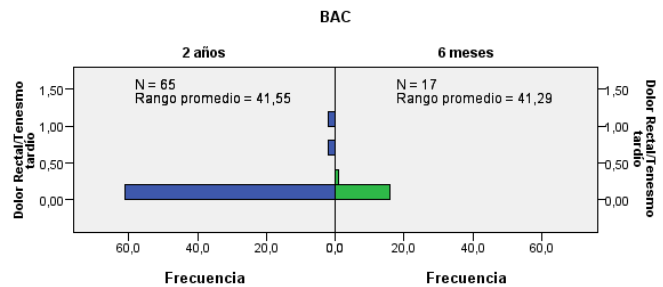


Y con esta transformación continuamos sin poder aplicar el test t de Student para variables normales y homocedásticas, con lo que se procederá a aplicar pruebas no paramétricas para comprobar si existe relación entre BAC y Dolor Rectal / Tenesmo_{tardío}.

▪ Prueba no paramétricas para variables independientes con 2 categorías

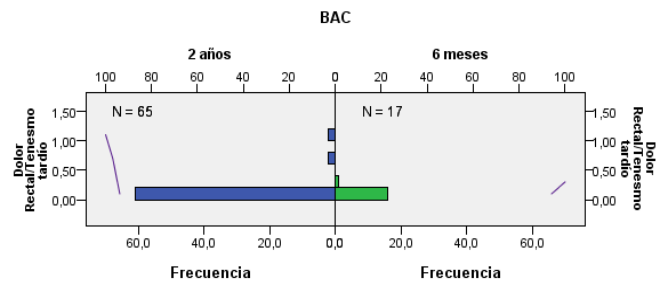
Prueba U de Mann-Whitney

N total	82
U de Mann-Whitney	556,000
W de Wilcoxon	2701,000
Estadístico	556,000
Error típico	36,257
Estadístico estandarizado	0,097
p-valor	0,923



Prueba de Kolmogorov-Smirnov

N total	82	
Máximas diferencias extremas	Absoluta	0,062
	Positivo	0,000
	Negativo	-0,062
Estadístico	0,226	
p-valor	1,000	

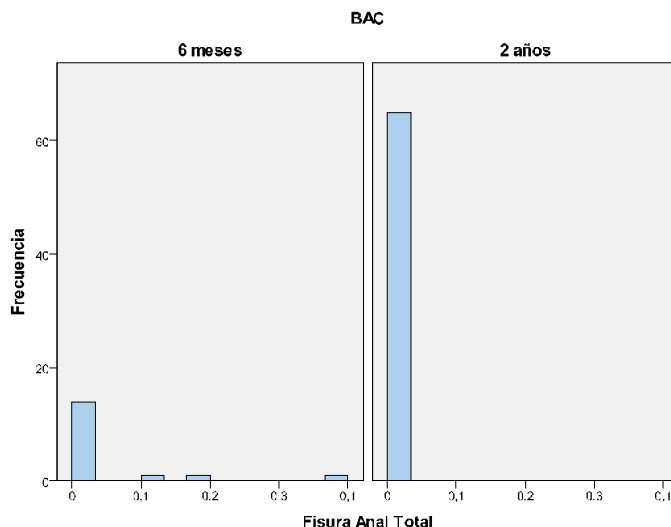


El p-valor asociado a ambas pruebas no paramétricas indica que no podemos rechazar la hipótesis nula. Por lo tanto, no podemos afirmar que existe relación entre BAC y Dolor Rectal / Tenesmo_{tardío}.

2.6.13 Relación entre BAC y Fisura Anal_{total}

Dado que la variable Fisura Anal_{total} es una variable cuantitativa y la variable BAC es cualitativa, se usará el test t de Student para comparar medias. En primer lugar, se calculará el valor de dicha media para cada una de las categorías de la variable BAC:

	BAC	
	6 meses	2 años
Fisura Anal _{total}	0,039	0,000

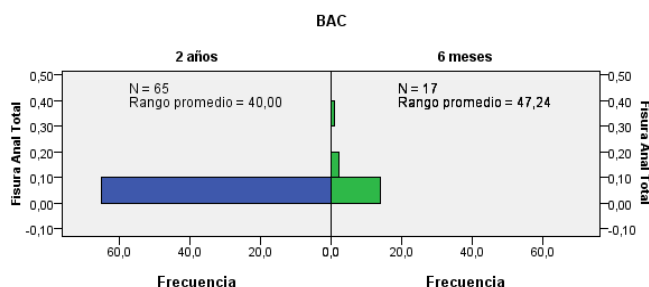


Como se observa en el histograma, cuando la variable BAC toma el valor 2 años, la Fisura Anal_{total} es constante, por lo que se rechaza directamente la hipótesis de normalidad y la posibilidad de lograrla mediante una transformación de Box-Cox. Así, se procede a realizar pruebas no paramétricas para comprobar si existe relación entre BAC y Fisura Anal_{total}.

▪ Prueba no paramétricas para variables independientes con 2 categorías

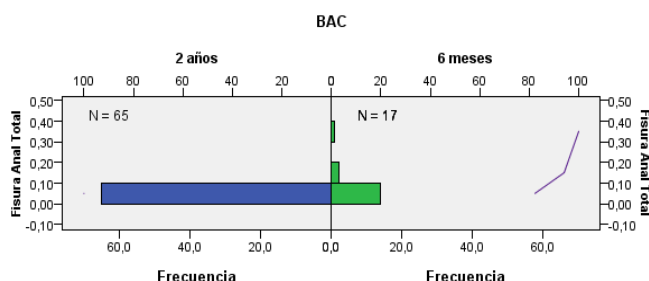
Prueba U de Mann-Whitney

N total	82
U de Mann-Whitney	455,000
W de Wilcoxon	2600,000
Estadístico	455,000
Error típico	28,436
Estadístico estandarizado	-3,429
p-valor	0,001



Prueba de Kolmogorov-Smirnov

N total	82	
Máximas diferencias extremas	Absoluta	0,176
	Positivo	0,176
	Negativo	0,000
Estadístico	0,648	
p-valor	0,795	

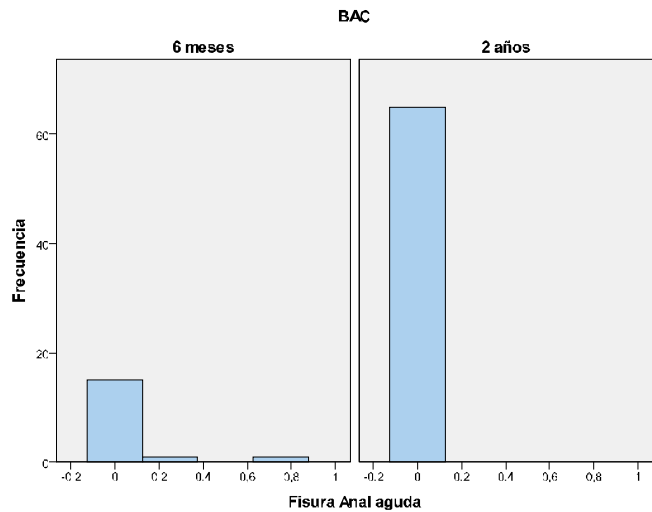


Nos encontramos en una situación contradictoria: el p-valor asociado a la prueba de Mann-Whitney nos indica que rechazamos la hipótesis nula y el p-valor asociado a la de Kolmogorov-Smirnov nos indica que no podemos rechazarla. No obstante, el primero de estos tests es más apropiado cuando la muestra es relativamente grande, por lo que tomaremos como válido el p-valor del test de Mann-Whitney. Así, podemos rechazar la hipótesis nula y afirmar que existe diferencia en la Fisura Anal_{total} entre los niveles de BAC.

2.6.14 Relación entre BAC y Fisura Anal_{aguda}

Dado que la variable Fisura Anal_{aguda} es una variable cuantitativa y la variable BAC es cualitativa, se usará el test t de Student para comparar medias. En primer lugar, se calculará el valor de dicha media para cada una de las categorías de la variable BAC:

	BAC	
	6 meses	2 años
Fisura Anal _{aguda}	0,059	0,000

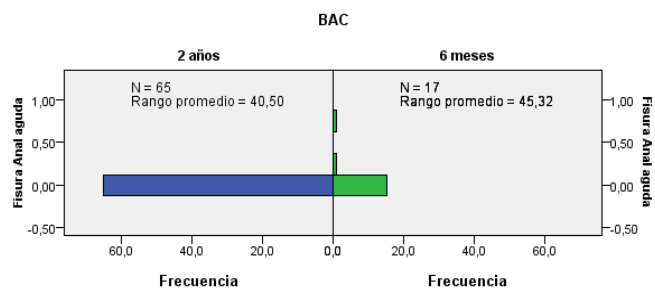


Como se ve en el histograma, cuando la variable BAC toma el valor 2 años, la Fisura Anal_{aguda} se mantiene constante, por lo que se rechaza directamente la hipótesis de normalidad y la posibilidad de lograrla mediante una transformación de Box-Cox. Así, se procede a realizar pruebas no paramétricas para comprobar si existe relación entre BAC y Fisura Anal_{aguda}.

▪ **Prueba no paramétricas para variables independientes con 2 categorías**

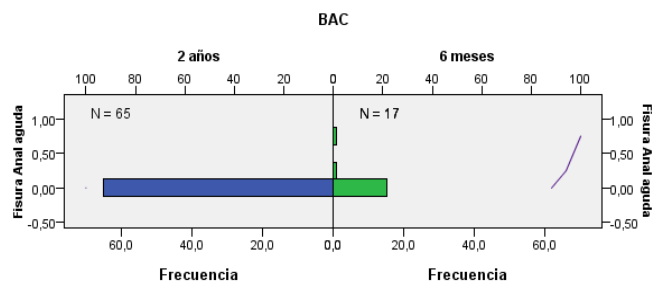
Prueba U de Mann-Whitney

N total	82
U de Mann-Whitney	487,500
W de Wilcoxon	2632,500
Estadístico	487,500
Error típico	23,362
Estadístico estandarizado	-2,782
p-valor	0,005



Prueba de Kolmogorov-Smirnov

N total	82	
Máximas diferencias extremas	Absoluta	0,118
	Positivo	0,118
	Negativo	0,000
Estadístico	0,432	
p-valor	0,992	

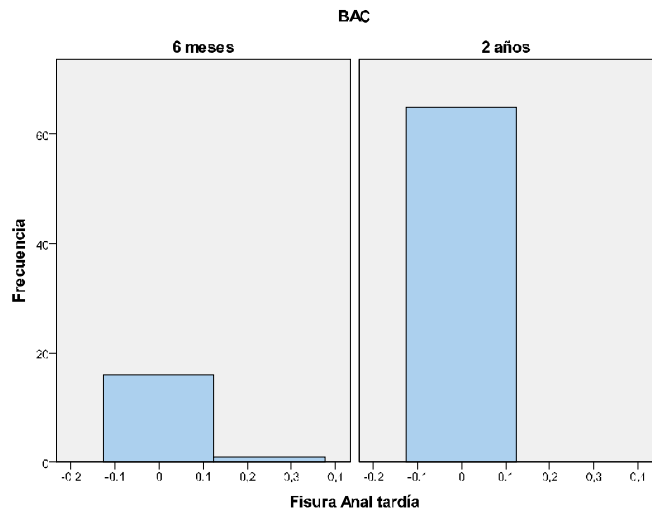


De nuevo nos encontramos en una situación contradictoria: el p-valor asociado a la prueba de Mann-Whitney nos indica que rechazamos la hipótesis nula y el p-valor asociado a la de Kolmogorov -Smirnov nos indica que no podemos rechazarla. No obstante, el primero de estos tests es más apropiado cuando la muestra es relativamente grande, por lo que tomaremos como válido el p-valor del test de Mann-Whitney. Así, podemos rechazar la hipótesis nula y afirmar que existe diferencia en la Fisura Anal_{aguda} entre los niveles de BAC.

2.6.15 Relación entre BAC y Fisura Anal tardía

Dado que la variable Fisura Anal_{tardía} es una variable cuantitativa y la variable BAC es cualitativa, se usará el test t de Student para comparar medias. En primer lugar, se calculará el valor de dicha media para cada una de las categorías de la variable BAC:

	BAC	
	6 meses	2 años
Fisura Anal _{tardía}	0,015	0,000

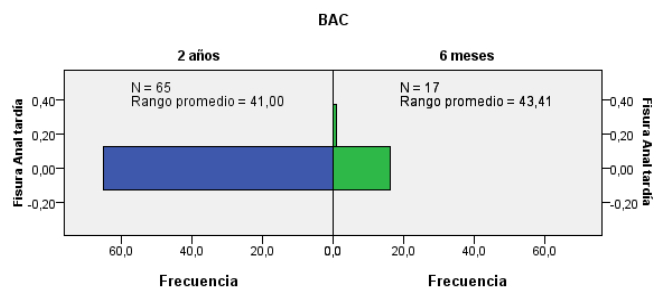


Como se ve en el histograma, cuando la variable BAC toma el valor 2 años, la Fisura Anal_{tardía} se mantiene constante, por lo que se rechaza directamente la hipótesis de normalidad y la posibilidad de lograrla mediante una transformación de Box-Cox. Así, se procede a realizar pruebas no paramétricas para comprobar si existe relación entre BAC y Fisura Anal_{tardía}.

▪ **Prueba no paramétricas para variables independientes con 2 categorías**

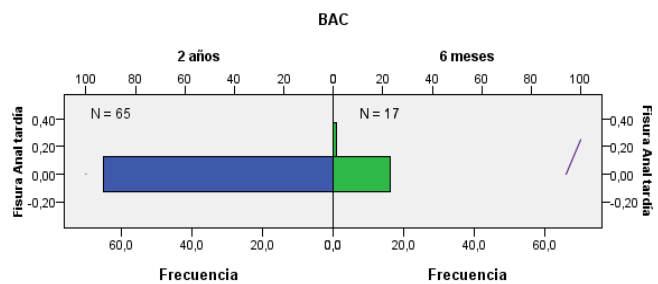
Prueba U de Mann-Whitney

N total	82
U de Mann-Whitney	520,000
W de Wilcoxon	2665,000
Estadístico	520,000
Error típico	16,621
Estadístico estandarizado	-1,955
p-valor	0,051



Prueba de Kolmogorov-Smirnov

N total	82	
Máximas diferencias extremas	Absoluta	0,059
	Positivo	0,059
	Negativo	0,000
Estadístico	0,216	
p-valor	1,000	

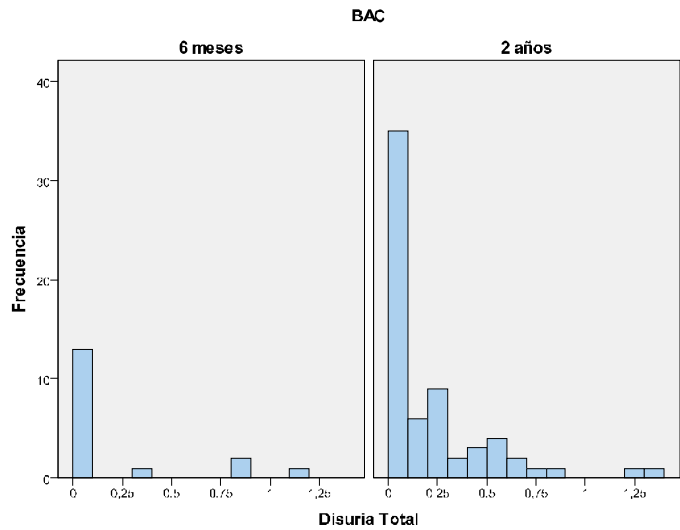


Los p-valores asociados a ambas pruebas paramétricas son inferiores a 0,05, así que no podemos rechazar la hipótesis nula, es decir, no existe evidencia estadística suficiente para afirmar que existe relación entre BAC y Fisura Anal_{aguda}.

2.6.16 Relación entre BAC y Disuria_{total}

Dado que la variable Disuria_{total} es una variable cuantitativa y la variable BAC es cualitativa, se usará el test t de Student para comparar medias. En primer lugar, se calculará el valor de la media para cada categoría de la variable BAC:

	BAC	
	6 meses	2 años
Disuria _{total}	0,188	0,198



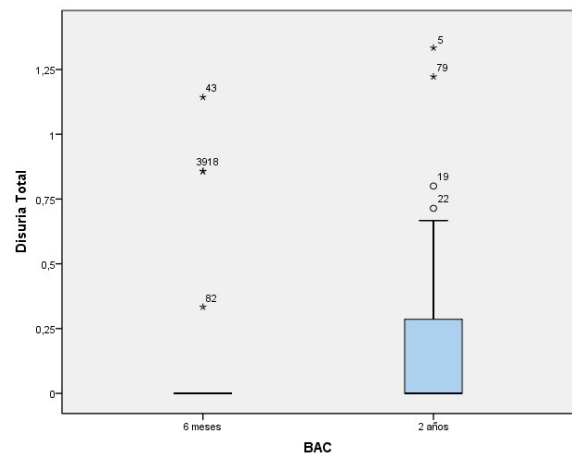
A continuación se comprobarán las hipótesis de normalidad y homocedasticidad.

Pruebas de Normalidad y Homocedasticidad

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	Grados de libertad	p-valor	Estadístico	Grados de libertad	p-valor
6 meses	0,455	17	0,000	0,560	17	0,000
2 años	0,286	65	0,000	0,717	65	0,000

a. Corrección de la significación de Lilliefors

Prueba de Levene basada en la mediana			
Estadístico	Grados de libertad 1	Grados de libertad 2	p-valor
0,015	1	80	0,903



A partir de la tabla superior, existe evidencia estadística suficiente para rechazar la hipótesis nula y afirmar que la variable Disuria_{total} no sigue una distribución normal. No obstante, sí presenta homocedasticidad respecto a los niveles de BAC.

Finalmente, la variable Disuria_{total} no verifica todos los supuestos necesarios para realizar una prueba t de comparación de medias, por lo que será necesario realizar una transformación de los datos.

Transformaciones de Box-Cox

Fijando el valor de m en 0,1, con el fin de que todos los valores de la variable Disuria_{total} sean mayores que 0, se obtiene un valor del parámetro λ igual a -0,9, con lo que la fórmula que define la Disuria_{total} transformada será:

$$Disuria_{total\ i}' = \frac{(Disuria_{total\ i} + 0,1)^{-0,9} - 1}{-0,9 \cdot g^{-0,9-1}}$$

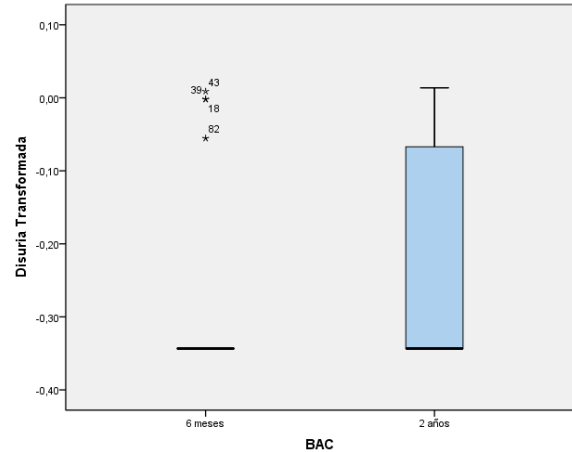
tal que $g = \sqrt[n]{(Disuria_{total\ 1} + 0,1) \cdot \dots \cdot (Disuria_{total\ n} + 0,1)}$

Comprobemos pues la normalidad y homocedasticidad de la variable transformada:

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	Grados de libertad	p-valor	Estadístico	Grados de libertad	p-valor
6 meses	0,469	17	0,000	0,550	17	0,000
2 años	0,354	65	0,000	0,732	65	0,000

a. Corrección de la significación de Lilliefors

Prueba de Levene basada en la mediana			
Estadístico	Grados de libertad 1	Grados de libertad 2	p-valor
1,803	1	80	0,183

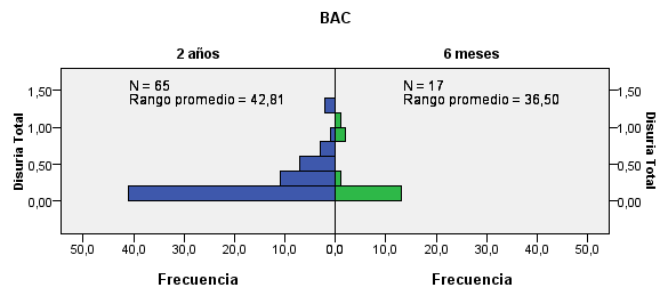


Y con esta transformación continuamos sin poder aplicar el test t de Student para variables normales y homocedásticas, aunque sí es homocedástica, con lo que se procederá a aplicar pruebas no paramétricas para comprobar si existe relación entre BAC y Disuria_{total}.

▪ Prueba no paramétricas para variables independientes con 2 categorías

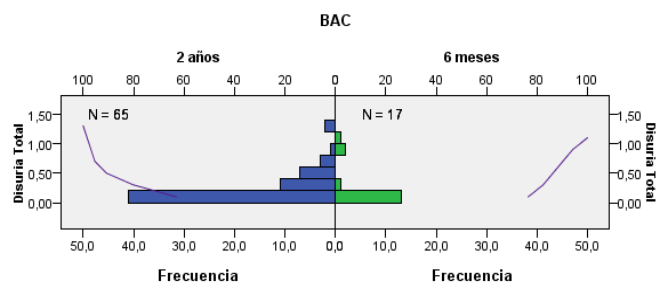
Prueba U de Mann-Whitney

N total	82
U de Mann-Whitney	637,500
W de Wilcoxon	2782,500
Estadístico	637,500
Error típico	78,142
Estadístico estandarizado	1,088
p-valor	0,277



Prueba de Kolmogorov-Smirnov

N total	48	
Máximas diferencias extremas	Absoluta	0,226
	Positivo	0,146
	Negativo	-0,226
Estadístico	0,831	
p-valor	0,495	

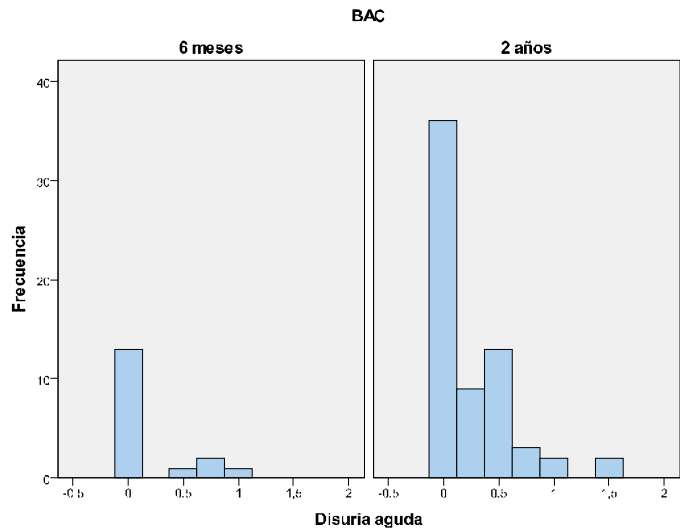


El p-valor asociado a ambas pruebas no paramétricas indica que no podemos rechazar la hipótesis nula. Por lo tanto, no podemos afirmar que existe relación entre BAC y Disuria_{total}.

2.6.17 Relación entre BAC y Disuria aguda

Dado que la variable Disuria_{aguda} es una variable cuantitativa y la variable BAC es cualitativa, se usará el test t de Student para comparar medias. En primer lugar, se calculará el valor de la media para cada categoría de la variable BAC:

	BAC	
	6 meses	2 años
Disuria _{aguda}	0,176	0,246



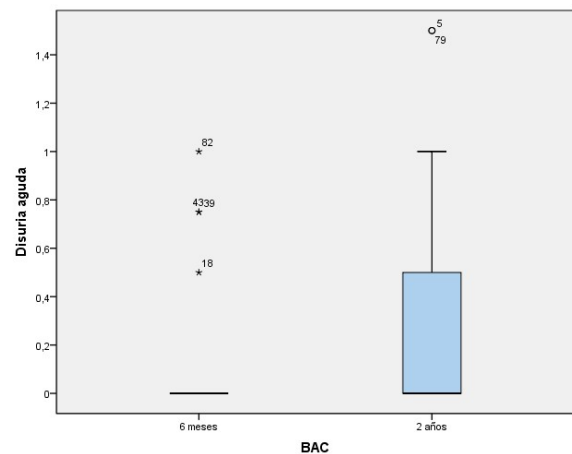
A continuación se comprobarán las hipótesis de normalidad y homocedasticidad.

Pruebas de Normalidad y Homocedasticidad

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	Grados de libertad	p-valor	Estadístico	Grados de libertad	p-valor
6 meses	0,436	17	0,000	0,577	17	0,000
2 años	0,310	65	0,000	0,720	65	0,000

a. Corrección de la significación de Lilliefors

Prueba de Levene basada en la mediana			
Estadístico	Grados de libertad 1	Grados de libertad 2	p-valor
0,528	1	80	0,469



A partir de la tabla superior, existe evidencia estadística suficiente para rechazar la hipótesis nula y afirmar que la variable Disuria_{aguda} no sigue una distribución normal. Pero sí presenta homocedasticidad con respecto a los niveles de BAC.

Finalmente, la variable Disuria_{aguda} no verifica todos los supuestos necesarios para realizar una prueba t de comparación de medias, por lo que será necesario realizar una transformación de los datos.

Transformaciones de Box-Cox

Fijando el valor de m en 0,1, con el fin de que todos los valores de la variable Disuria_{aguda} sean mayores que 0, se obtiene un valor del parámetro λ igual a -0,8, con lo que la fórmula que define la Disuria_{aguda} transformada será:

$$Disuria_{aguda\ i}' = \frac{(Disuria_{aguda\ i} + 0,1)^{-0,8} - 1}{-0,8 \cdot g^{-0,8-1}}$$

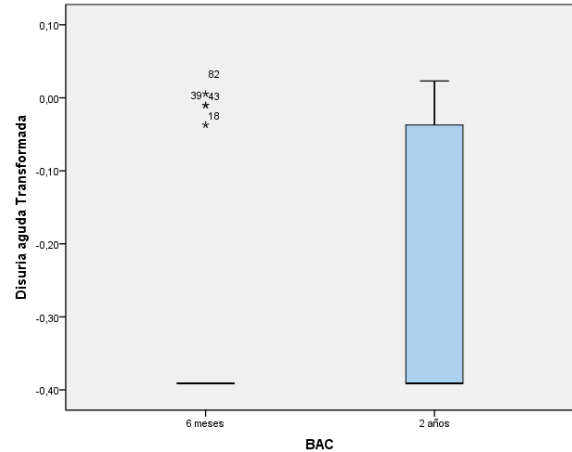
$$\text{tal que } g = \sqrt[n]{(Disuria_{aguda\ 1} + 0,1) \cdot \dots \cdot (Disuria_{aguda\ n} + 0,1)}$$

Comprobemos pues la normalidad y homocedasticidad de la variable transformada:

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	Grados de libertad	p-valor	Estadístico	Grados de libertad	p-valor
6 meses	0,469	17	0,000	0,545	17	0,000
2 años	0,365	65	0,000	0,702	65	0,000

a. Corrección de la significación de Lilliefors

Prueba de Levene basada en la mediana			
Estadístico	Grados de libertad 1	Grados de libertad 2	p-valor
1,906	1	80	0,171

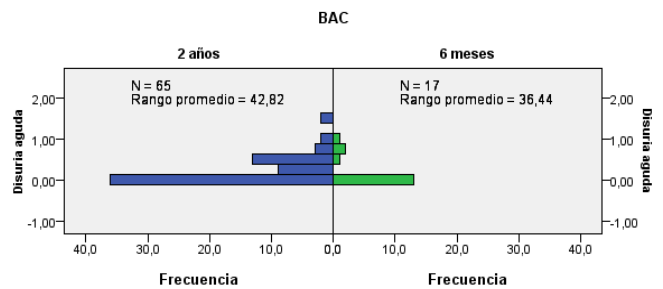


Y con esta transformación continuamos sin poder aplicar el test t de Student para variables normales y homocedásticas, con lo que se procederá a aplicar pruebas no paramétricas para comprobar si existe relación entre BAC y Disuria_{aguda}.

▪ Prueba no paramétricas para variables independientes con 2 categorías

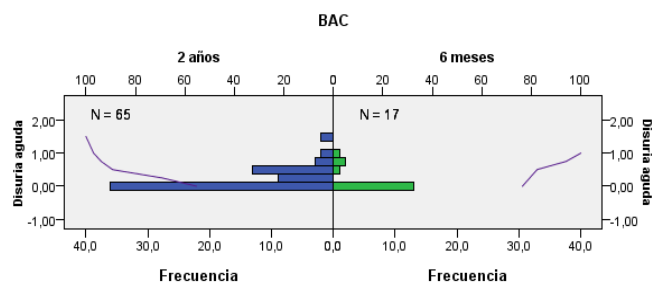
Prueba U de Mann-Whitney

N total	82
U de Mann-Whitney	638,500
W de Wilcoxon	2783,500
Estadístico	638,500
Error típico	77,218
Estadístico estandarizado	1,114
p-valor	0,265



Prueba de Kolmogorov-Smirnov

N total	82	
Máximas diferencias extremas	Absoluta	0,211
	Positivo	0,069
	Negativo	-0,211
Estadístico	0,774	
p-valor	0,587	

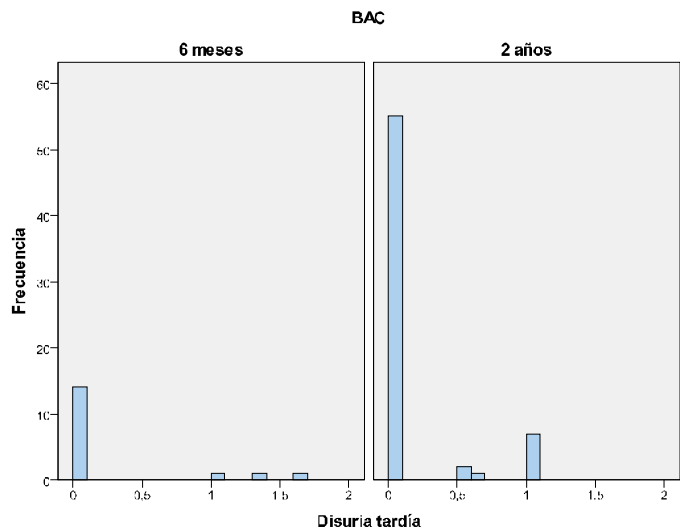


El p-valor asociado a ambas pruebas no paramétricas indica que no podemos rechazar la hipótesis nula. Por lo tanto, no podemos afirmar que existe relación entre BAC y Disuria_{aguda}.

2.6.18 Relación entre BAC y Disuria tardía

Dado que la variable Disuria_{tardía} es una variable cuantitativa y la variable BAC es cualitativa, se usará el test t de Student para comparar medias. En primer lugar, se calculará el valor de la media para cada categoría de la variable BAC:

	BAC	
	6 meses	2 años
	0,235	0,135



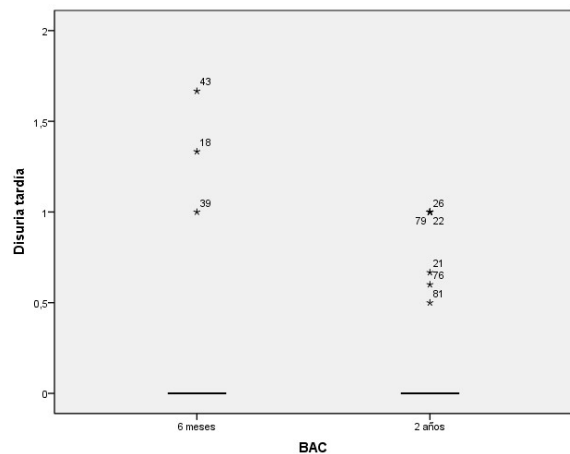
A continuación se comprobarán las hipótesis de normalidad y homocedasticidad.

Pruebas de Normalidad y Homocedasticidad

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	Grados de libertad	p-valor	Estadístico	Grados de libertad	p-valor
6 meses	0,493	17	0,000	0,500	17	0,000
2 años	0,506	65	0,000	0,442	65	0,000

a. Corrección de la significación de Lilliefors

Prueba de Levene basada en la mediana			
Estadístico	Grados de libertad 1	Grados de libertad 2	p-valor
0,946	1	80	0,334



A partir de la tabla superior, existe evidencia estadística suficiente para rechazar la hipótesis nula y afirmar que la variable Disuria_{tardía} no sigue una distribución normal. Pero sí presenta homocedasticidad con respecto a los niveles de BAC.

Finalmente, la variable Disuria_{tardía} no verifica todos los supuestos necesarios para realizar una prueba t de comparación de medias, por lo que será necesario realizar una transformación de los datos.

Transformaciones de Box-Cox

Fijando el valor de m en 0,1, con el fin de que todos los valores de la variable Disuria_{tardía} sean mayores que 0, se obtiene un valor del parámetro λ igual a -3, con lo que la fórmula que define la Disuria_{tardía} transformada será:

$$Disuria_{tardía\ i} = \frac{(Disuria_{tardía\ i} + 0,1)^{-3} - 1}{-3 \cdot g^{-3-1}}$$

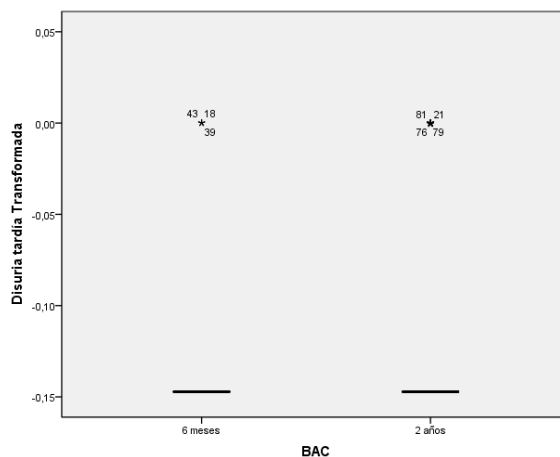
tal que $g = \sqrt[n]{(Disuria_{tardía\ 1} + 0,1) \cdot \dots \cdot (Disuria_{tardía\ n} + 0,1)}$

Comprobemos pues la normalidad y homocedasticidad de la variable transformada:

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	Grados de libertad	p-valor	Estadístico	Grados de libertad	p-valor
6 meses	0,497	17	0,000	0,470	17	0,000
2 años	0,510	65	0,000	0,432	65	0,000

a. Corrección de la significación de Lilliefors

Prueba de Levene basada en la mediana			
Estadístico	Grados de libertad 1	Grados de libertad 2	p-valor
0,051	1	80	0,821

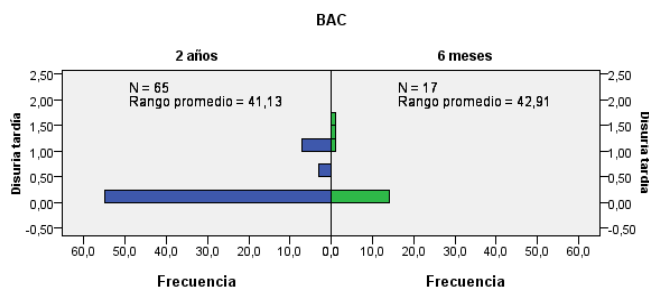


Y con esta transformación continuamos sin poder aplicar el test t de Student para variables normales y homocedásticas, aunque sí es homocedástica, con lo que se procederá a aplicar pruebas no paramétricas para comprobar si existe relación entre BAC y Disuria_{tardía}.

▪ Prueba no paramétricas para variables independientes con 2 categorías

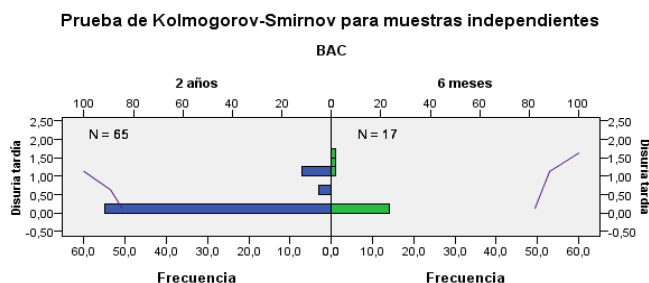
Prueba U de Mann-Whitney

N total	82
U de Mann-Whitney	528,500
W de Wilcoxon	2673,500
Estadístico	528,500
Error típico	55,520
Estadístico estandarizado	-0,432
p-valor	0,666



Prueba de Kolmogorov-Smirnov

N total	82	
Máximas diferencias extremas	Absoluta	0,118
	Positivo	0,118
	Negativo	0,000
Estadístico	0,432	
p-valor	0,992	

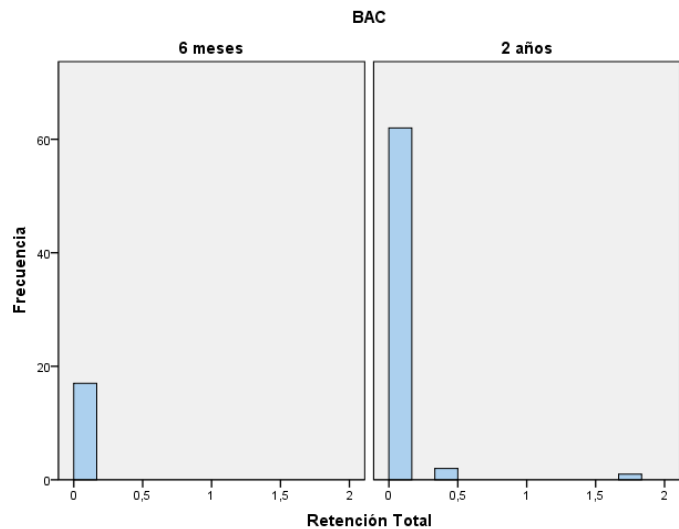


El p-valor asociado a ambas pruebas no paramétricas indica que no podemos rechazar la hipótesis nula. Por lo tanto, no podemos afirmar que existe relación entre BAC y Disuria_{tardía}.

2.6.19 Relación entre BAC y Retención_{total}

Dado que la variable Retención_{total} es una variable cuantitativa y la variable BAC es cualitativa, se usará el test t de Student para comparar medias. En primer lugar, se calculará el valor de la media para cada categoría de la variable BAC:

	BAC	
	6 meses	2 años
Retención _{total}	0,005	0,041



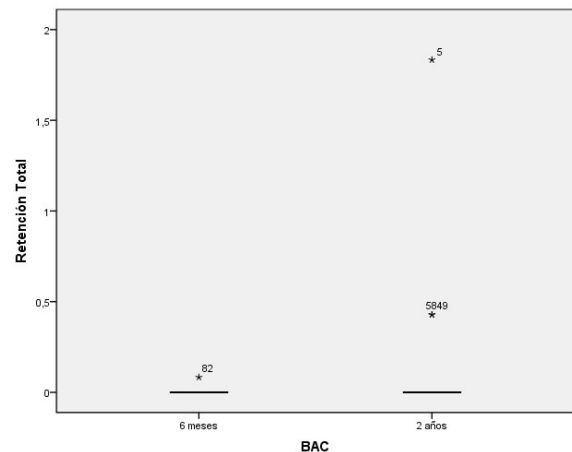
A continuación se comprobarán las hipótesis de normalidad y homocedasticidad.

Pruebas de Normalidad y Homocedasticidad

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	Grados de libertad	p-valor	Estadístico	Grados de libertad	p-valor
6 meses	0,537	17	0,000	0,262	17	0,000
2 años	0,523	65	0,000	0,170	65	0,000

a. Corrección de la significación de Lilliefors

Prueba de Levene basada en la mediana			
Estadístico	Grados de libertad 1	Grados de libertad 2	p-valor
0,396	1	80	0,531



A partir de la tabla superior, existe evidencia estadística suficiente para rechazar la hipótesis nula y afirmar que la variable Retención_{total} no sigue una distribución normal. Pero sí presenta homocedasticidad con respecto a los niveles de BAC.

Finalmente, la variable Retención_{total} no verifica todos los supuestos necesarios para realizar una prueba t de comparación de medias, por lo que será necesario realizar una transformación de los datos.

Transformaciones de Box-Cox

Fijando el valor de m en 0,1, con el fin de que todos los valores de la variable Retención_{total} sean mayores que 0, se obtiene un valor del parámetro λ igual a -12, con lo que la fórmula que define la Retención_{total} transformada será:

$$Retención_{total\ i} = \frac{(Retención_{total\ i} + 0,1)^{-12} - 1}{-12 \cdot g^{-12-1}}$$

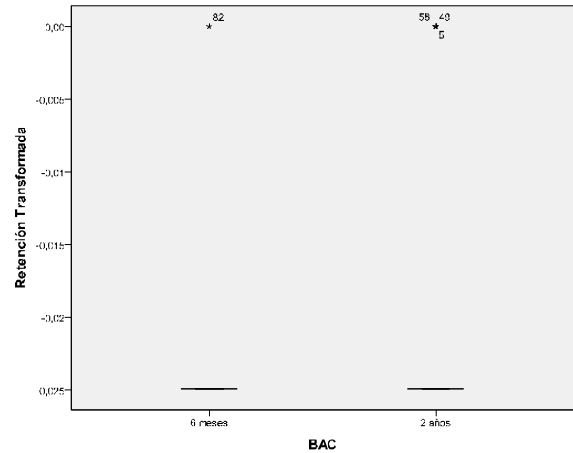
$$\text{tal que } g = \sqrt[n]{(Retención_{total\ 1} + 0,1) \cdot \dots \cdot (Retención_{total\ n} + 0,1)}$$

Comprobemos pues la normalidad y homocedasticidad de la variable transformada:

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	Grados de libertad	p-valor	Estadístico	Grados de libertad	p-valor
6 meses	0,537	17	0,000	0,262	17	0,000
2 años	0,540	65	0,000	0,215	65	0,000

a. Corrección de la significación de Lilliefors

Prueba de Levene basada en la mediana			
Estadístico	Grados de libertad 1	Grados de libertad 2	p-valor
0,045	1	80	0,832

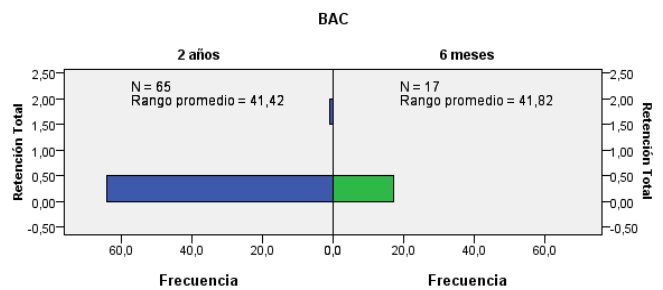


Y con esta transformación continuamos sin poder aplicar el test t de Student para variables normales y homocedásticas, aunque sí es homocedástica, con lo que se procederá a aplicar pruebas no paramétricas para comprobar si existe relación entre BAC y Retención_{total}.

▪ Prueba no paramétricas para variables independientes con 2 categorías

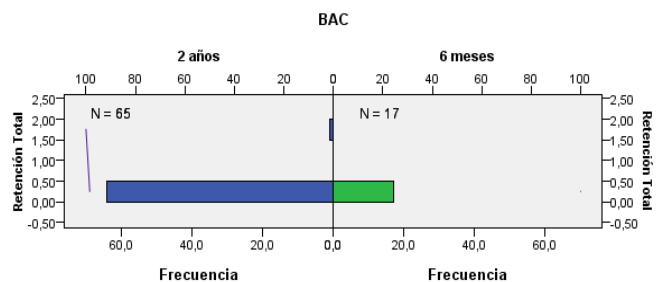
Prueba U de Mann-Whitney

N total	82
U de Mann-Whitney	547,000
W de Wilcoxon	2692,000
Estadístico	547,000
Error típico	32,632
Estadístico estandarizado	-0,169
p-valor	0,866



Prueba de Kolmogorov-Smirnov

N total	82	
Máximas diferencias extremas	Absoluta	0,046
	Positivo	0,013
	Negativo	-0,046
Estadístico	0,169	
p-valor	1,000	

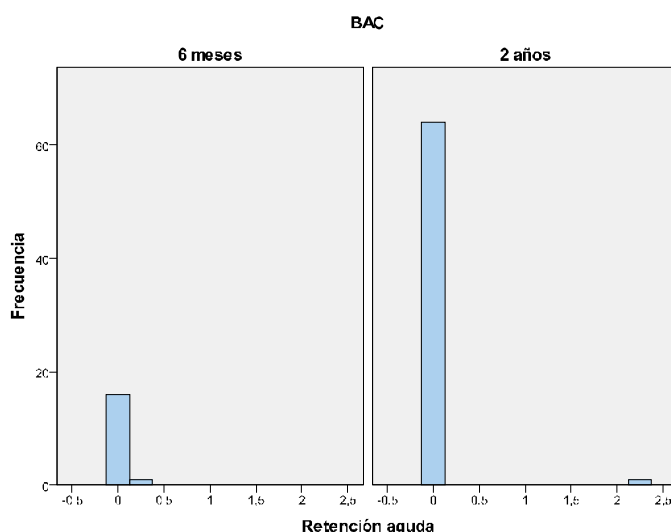


El p-valor asociado a ambas pruebas no paramétricas indica que no podemos rechazar la hipótesis nula. Por lo tanto, no podemos afirmar que existe relación entre BAC y Retención_{total}.

2.6.20 Relación entre BAC y Retención_{aguda}

Dado que la variable Retención_{aguda} es una variable cuantitativa y la variable BAC es cualitativa, se usará el test t de Student para comparar medias. En primer lugar, se calculará el valor de la media para cada categoría de la variable BAC:

	BAC	
	6 meses	2 años
Retención _{aguda}	0,015	0,035



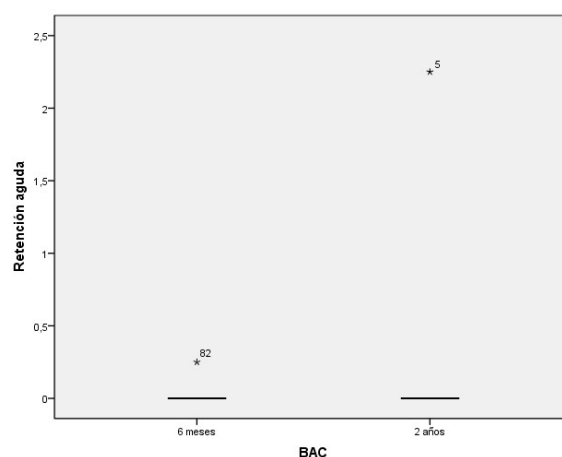
A continuación se comprobarán las hipótesis de normalidad y homocedasticidad.

Pruebas de Normalidad y Homocedasticidad

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	Grados de libertad	p-valor	Estadístico	Grados de libertad	p-valor
6 meses	0,537	17	0,000	0,262	17	0,000
2 años	0,534	65	0,000	0,104	65	0,000

a. Corrección de la significación de Lilliefors

Prueba de Levene basada en la mediana			
Estadístico	Grados de libertad 1	Grados de libertad 2	p-valor
0,085	1	80	0,772



A partir de la tabla superior, existe evidencia estadística suficiente para rechazar la hipótesis nula y afirmar que la variable Retención_{aguda} no sigue una distribución normal. Pero sí presenta homocedasticidad con respecto a los niveles de BAC.

Finalmente, la variable Retención_{aguda} no verifica todos los supuestos necesarios para realizar una prueba t de comparación de medias, por lo que será necesario realizar una transformación de los datos.

Transformaciones de Box-Cox

Fijando el valor de m en 0,1, con el fin de que todos los valores de la variable Disuria_{tardía} sean mayores que 0, se obtiene un valor del parámetro λ igual a -19, con lo que la fórmula que define la Disuria_{tardía} transformada será:

$$Retención_{aguda\ i}^{\lambda} = \frac{(Retención_{aguda\ i} + 0,1)^{-19} - 1}{-19 \cdot g^{-19-1}}$$

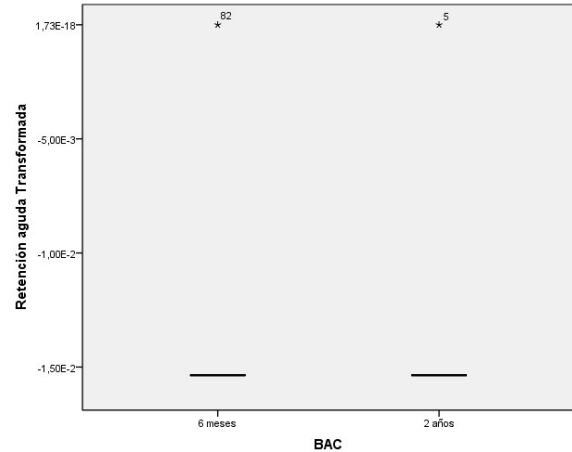
$$\text{tal que } g = \sqrt[n]{(Retención_{aguda\ 1} + 0,1) \cdot \dots \cdot (Retención_{aguda\ n} + 0,1)}$$

Comprobemos pues la normalidad y homocedasticidad de la variable transformada:

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	Grados de libertad	p-valor	Estadístico	Grados de libertad	p-valor
6 meses	0,537	17	0,000	0,262	17	0,000
2 años	0,534	65	0,000	0,104	65	0,000

a. Corrección de la significación de Lilliefors

Prueba de Levene basada en la mediana			
Estadístico	Grados de libertad 1	Grados de libertad 2	p-valor
1,056	1	80	0,307

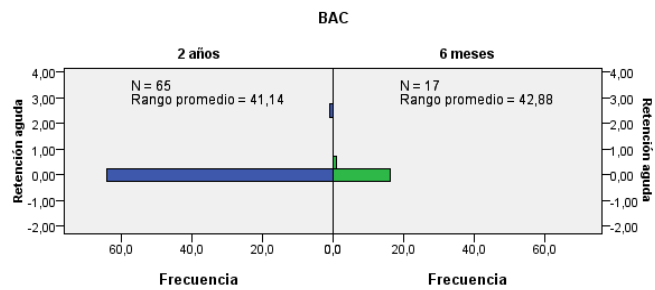


Y con esta transformación continuamos sin poder aplicar el test t de Student para variables normales y homocedásticas, aunque sí es homocedástica, con lo que se procederá a aplicar pruebas no paramétricas para comprobar si existe relación entre BAC y Disuria_{tardía}.

▪ Prueba no paramétricas para variables independientes con 2 categorías

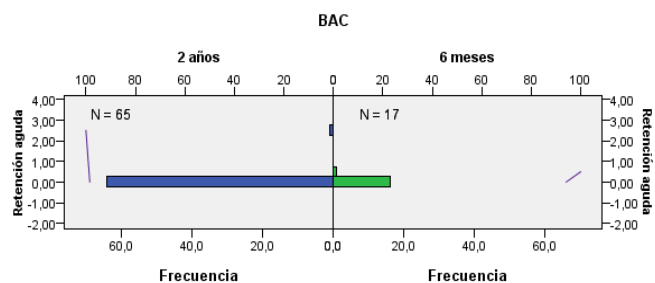
Prueba U de Mann-Whitney

N total	82
U de Mann-Whitney	529,000
W de Wilcoxon	2674,000
Estadístico	529,000
Error típico	23,362
Estadístico estandarizado	-1,006
p-valor	0,314



Prueba de Kolmogorov-Smirnov

N total	82	
Máximas diferencias extremas	Absoluta	0,043
	Positivo	0,043
	Negativo	-0,015
Estadístico	0,159	
p-valor	1,000	

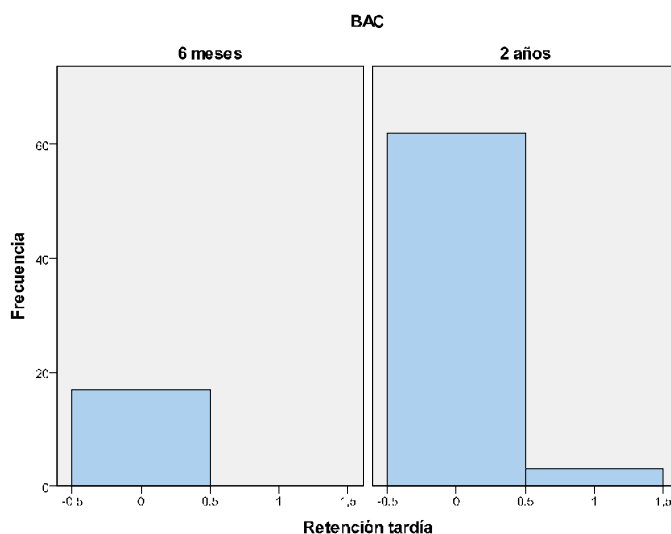


El p-valor asociado a ambas pruebas no paramétricas indica que no podemos rechazar la hipótesis nula. Por lo tanto, no podemos afirmar que existe relación entre BAC y Retención_{aguda}.

2.6.21 Relación entre BAC y Retención tardía

Dado que la variable Retención_{tardía} es una variable cuantitativa y la variable BAC es cualitativa, se usará el test t de Student para comparar medias. En primer lugar, se calculará el valor de dicha media para cada una de las categorías de la variable BAC:

	BAC	
	6 meses	2 años
Retención _{tardía}	0,000	0,046

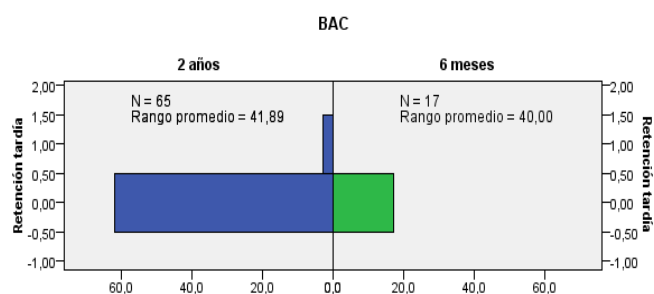


Como se ve en el histograma, la variable Retención_{tardía} es constante e igual a cero cuando la variable BAC toma el valor '6 meses', razón por la que seguro que no presenta normalidad ni va a ser posible conseguirla mediante una transformación de Box-Cox. Por eso, aplicamos directamente pruebas no paramétricas.

Prueba no paramétrica para variables independientes con 2 categorías

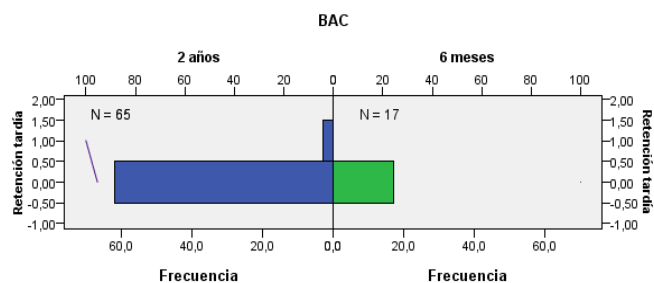
Prueba U de Mann-Whitney

N total	82
U de Mann-Whitney	578,000
W de Wilcoxon	2723,000
Estadístico	578,000
Error típico	28,430
Estadístico estandarizado	0,897
p-valor	0,370



Prueba de Kolmogorov-Smirnov

N total	82	
Máximas diferencias extremas	Absoluta	0,046
	Positivo	0,000
	Negativo	-0,046
Estadístico	0,169	
p-valor	1,000	

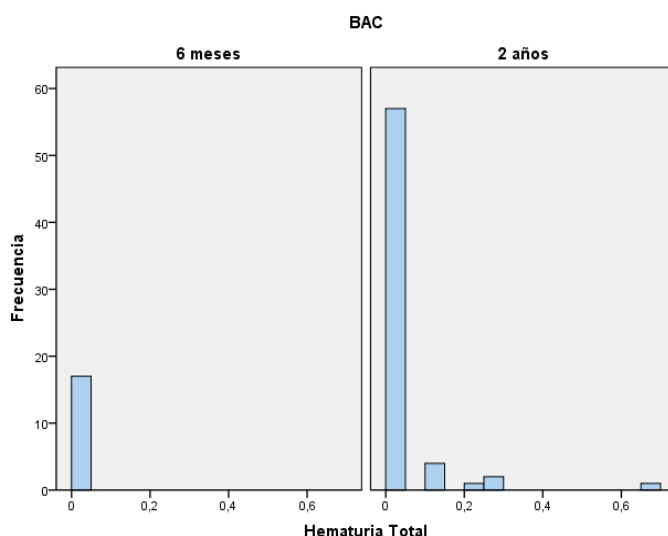


El p-valor asociado a ambas pruebas no paramétricas indica que no podemos rechazar la hipótesis nula. Por lo tanto, no podemos afirmar que existe relación entre BAC y Retención_{tardía}.

2.6.22 Relación entre BAC y Hematuria_{total}

Dado que la variable Hematuria_{total} es una variable cuantitativa y la variable BAC es cualitativa, se usará el test t de Student para comparar medias. En primer lugar, se calculará el valor de dicha media para cada una de las categorías de la variable BAC:

	BAC	
	6 meses	2 años
Hematuria _{total}	0,000	0,030

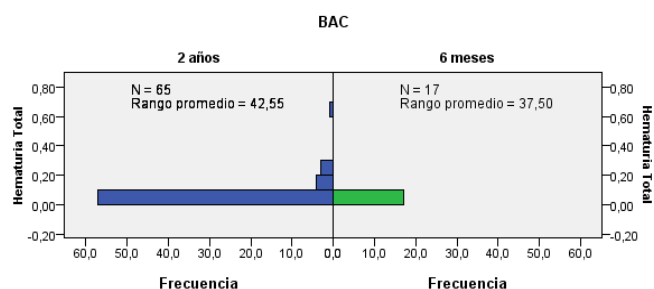


Como se ve en el histograma, la variable Hematuria_{total} es constante e igual a cero cuando la variable BAC toma el valor '6 meses', razón por la que seguro que no presenta normalidad ni va a ser posible conseguirla mediante una transformación. Por eso, aplicamos directamente pruebas no paramétricas.

▪ Prueba no paramétricas para variables independientes con 2 categorías

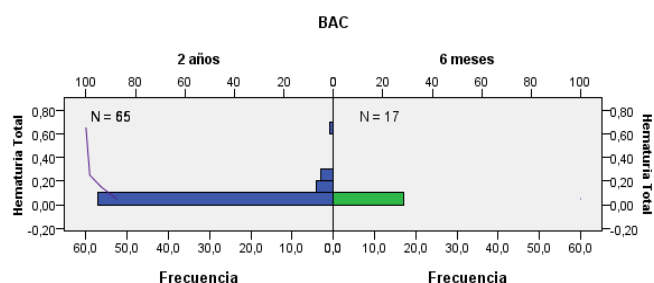
Prueba U de Mann-Whitney

N total	82
U de Mann-Whitney	620,500
W de Wilcoxon	2765,500
Estadístico	620,500
Error típico	45,008
Estadístico estandarizado	1,511
p-valor	0,131



Prueba de Kolmogorov-Smirnov

N total	82	
Máximas diferencias extremas	Absoluta	0,123
	Positivo	0,000
	Negativo	-0,123
Estadístico	0,452	
p-valor	0,987	

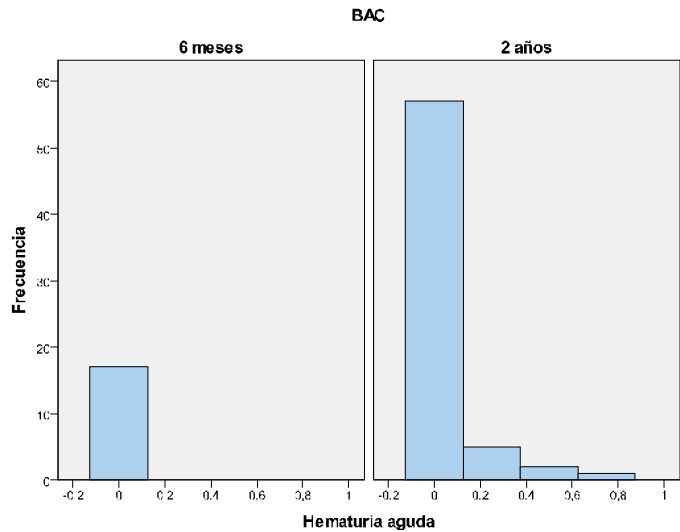


El p-valor asociado a ambas pruebas no paramétricas indica que no podemos rechazar la hipótesis nula. Por lo tanto, no podemos afirmar que existe diferencia en la Hematuria_{total} del tratamiento IGRT y del tratamiento Fusión RMN-TAC .

2.6.23 Relación entre BAC y Hematuria aguda

Dado que la variable Hematuria_{aguda} es una variable cuantitativa y la variable BAC es cualitativa, se usará el test t de Student para comparar medias. En primer lugar, se calculará el valor de dicha media para cada una de las categorías de la variable BAC:

	BAC	
	6 meses	2 años
Hematuria _{aguda}	0,000	0,046

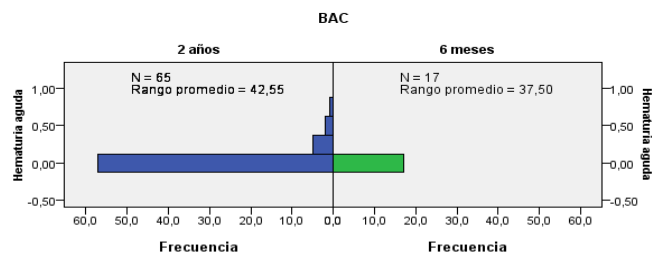


Como se ve en el histograma, la variable Hematuria_{total} es constante e igual a cero cuando la variable BAC toma el valor '6 meses', razón por la que seguro que no presenta normalidad ni va a ser posible conseguirla mediante una transformación. Por eso, aplicamos directamente pruebas no paramétricas.

▪ **Prueba no paramétricas para variables independientes con 2 categorías**

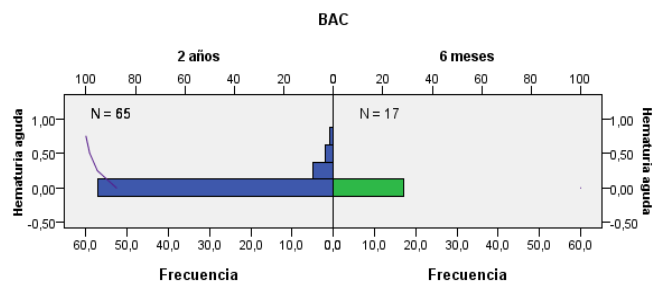
Prueba U de Mann-Whitney

N total	82
U de Mann-Whitney	620,500
W de Wilcoxon	2765,500
Estadístico	620,500
Error típico	44,992
Estadístico estandarizado	1,511
p-valor	0,131



Prueba de Kolmogorov-Smirnov

N total	82	
Máximas diferencias extremas	Absoluta	0,123
	Positivo	0,000
	Negativo	-0,123
Estadístico	0,452	
p-valor	0,987	

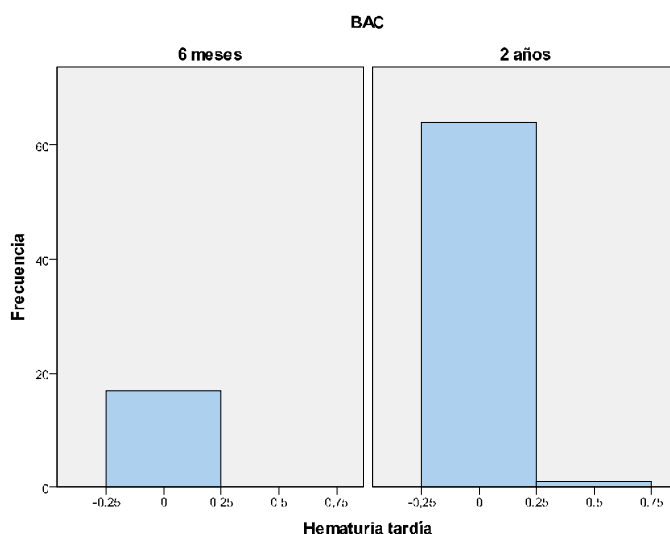


El p-valor asociado a ambas pruebas no paramétricas indica que no podemos rechazar la hipótesis nula. Por lo tanto, no podemos afirmar que existe relación entre BAC y Hematuria_{aguda}.

2.6.24 Relación entre BAC y Hematuria tardía

Dado que la variable Hematuria_{tardía} es una variable cuantitativa y la variable BAC es cualitativa, se usará el test t de Student para comparar medias. En primer lugar, se calculará el valor de dicha media para cada una de las categorías de la variable BAC:

	BAC	
	6 meses	2 años
Hematuria _{tardía}	0,000	0,008

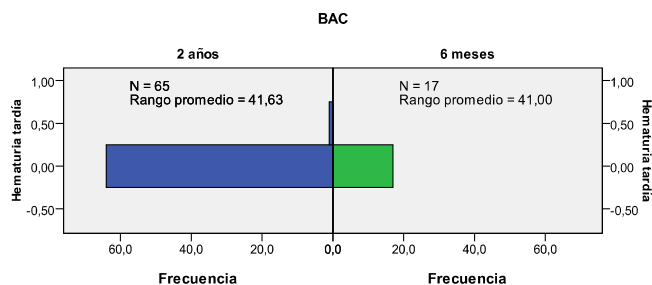


Como se observa en el histograma, cuando la variable BAC toma el valor '6 meses', la Hematuria_{tardía} se mantiene constante, por lo que se rechaza directamente la hipótesis de normalidad y la posibilidad de lograrla mediante una transformación de Box-Cox. Así, se procede a realizar pruebas no paramétricas para comprobar si existe relación entre BAC y la Hematuria_{tardía}.

Prueba no paramétricas para variables independientes con 2 categorías

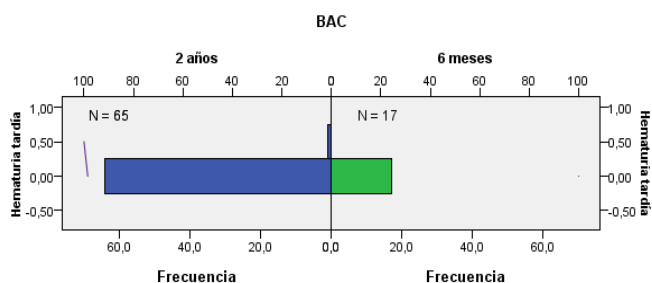
Prueba U de Mann-Whitney

N total	82
U de Mann-Whitney	561,000
W de Wilcoxon	2706,000
Estadístico	561,000
Error típico	16,621
Estadístico estandarizado	0,511
p-valor	0,609



Prueba de Kolmogorov-Smirnov

N total	82	
Máximas diferencias extremas	Absoluta	0,015
	Positivo	0,000
	Negativo	-0,015
Estadístico	0,056	
p-valor	1,000	

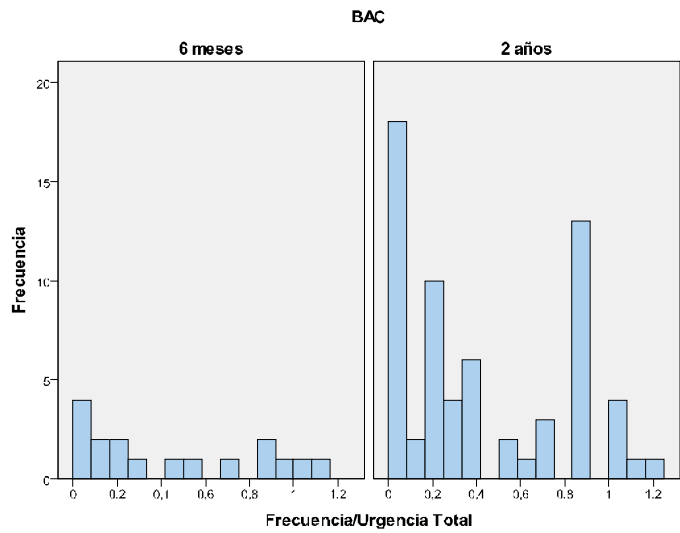


Los p-valores asociados a ambos contrastes son muy superiores a 0,05, por lo tanto, no podemos rechazar la hipótesis nula, es decir, no existe evidencia estadística suficiente para afirmar que existe relación entre BAC y Hematuria_{tardía}.

2.6.25 Relación entre BAC y Frecuencia / Urgencia_{total}

Dado que la variable Frecuencia / Urgencia_{total} es una variable cuantitativa y la variable BAC es cualitativa, se usará el test t de Student para comparar medias. Primero, se calcula el valor de la media para cada categoría de la variable BAC:

	BAC	
	6 meses	2 años
Frecuencia / Urgencia _{total}	0,425	0,411



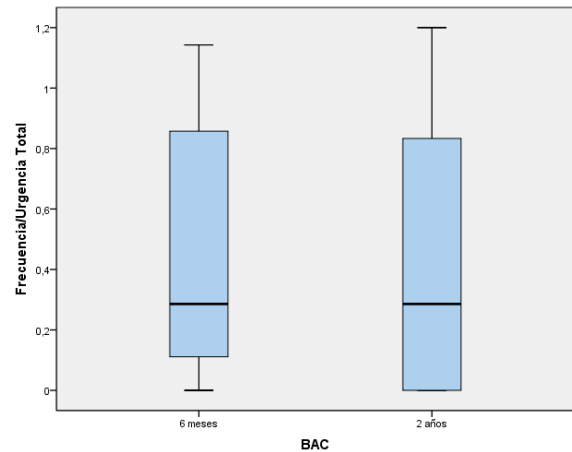
A continuación se comprobarán las hipótesis de normalidad y homocedasticidad.

Pruebas de Normalidad y Homocedasticidad

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	Grados de libertad	p-valor	Estadístico	Grados de libertad	p-valor
6 meses	0,210	17	0,044	0,875	17	0,027
Fusión RMN-TAC	0,166	65	0,000	0,866	65	0,000

a. Corrección de la significación de Lilliefors

Prueba de Levene basada en la mediana			
Estadístico	Grados de libertad 1	Grados de libertad 2	p-valor
0,088	1	80	0,768



A partir de la tabla superior, existe evidencia estadística suficiente para rechazar la hipótesis nula y afirmar que la variable Frecuencia/Urgencia_{total} no sigue una distribución normal pero sí presenta homocedasticidad respecto a los niveles de BAC.

Finalmente, la variable Frecuencia/Urgencia_{total} no verifica todos los supuestos necesarios para realizar una prueba t de comparación de medias, por lo que será necesario realizar una transformación de los datos.

Transformaciones de Box-Cox

Fijando el valor de m en 0,1, para que todos los valores de la variable Frecuencia/Urgencia_{total} sean positivos, se obtiene un valor del parámetro λ igual a 0,05, con lo que la fórmula que define la Frecuencia/Urgencia_{total} transformada será:

$$Frecuencia/Urgencia_{total\ i}^{\lambda} = \frac{(Frecuencia/Urgencia_{total\ i} + 0,1)^{0,05} - 1}{0,05 \cdot g^{0,05-1}}$$

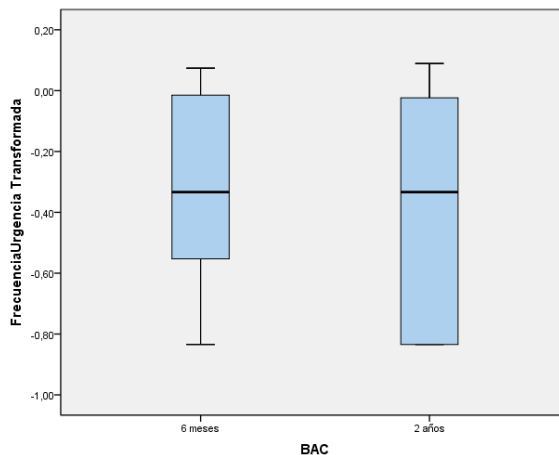
$$\text{tal que } g = \sqrt[n]{(Frecuencia/Urgencia_{total\ 1} + 0,1) \cdot \dots \cdot (Frecuencia/Urgencia_{total\ n} + 0,1)}$$

Comprobemos pues la normalidad y homocedasticidad de la variable transformada:

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	Grados de libertad	p-valor	Estadístico	Grados de libertad	p-valor
6 meses	0,156	17	0,000	0,884	17	0,000
2 años	0,196	65	0,000	0,855	65	0,000

a. Corrección de la significación de Lilliefors

Prueba de Levene basada en la mediana			
Estadístico	Grados de libertad 1	Grados de libertad 2	p-valor
0,016	1	80	0,899

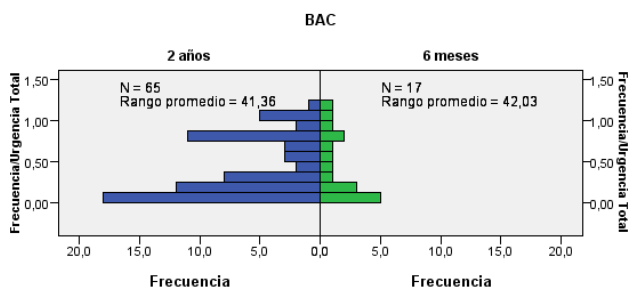


Y con esta transformación continuamos sin poder aplicar el test t de Student para variables normales y homocedásticas, con lo que se procederá a aplicar pruebas no paramétricas para comprobar si existe relación entre BAC y Frecuencia / Urgencia_{total}.

▪ Prueba no paramétricas para variables independientes con 2 categorías

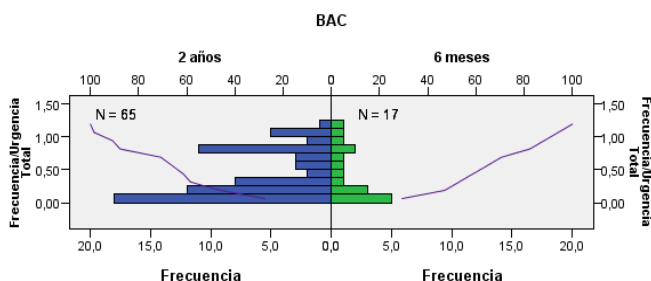
Prueba U de Mann-Whitney

N total	82
U de Mann-Whitney	543,500
W de Wilcoxon	2688,500
Estadístico	543,500
Error típico	86,464
Estadístico estandarizado	-0,104
p-valor	0,917



Prueba de Kolmogorov-Smirnov

N total	82	
Máximas diferencias extremas	Absoluta	0,132
	Positivo	0,086
	Negativo	-0,132
Estadístico	0,485	
p-valor	0,973	

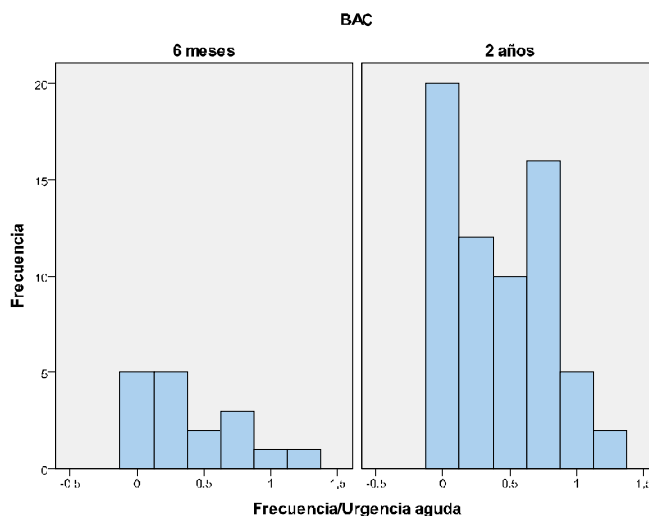


Como demuestran los tests no paramétricos aplicados, no podemos rechazar la hipótesis nula, es decir, no existe evidencia estadística suficiente para afirmar que existe relación entre BAC y Frecuencia/Urgencia.

2.6.26 Relación entre BAC y Frecuencia / Urgencia_{aguda}

Dado que la variable Frecuencia / Urgencia_{aguda} es una variable cuantitativa y la variable BAC es cualitativa, se usará el test t de Student para comparar medias. Primero, se calcula el valor de la media para cada categoría de la variable BAC:

	BAC	
	6 meses	2 años
Frecuencia / Urgencia _{aguda}	0,397	0,423



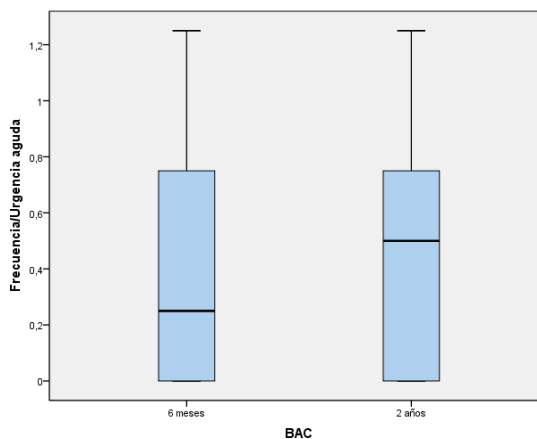
A continuación se comprobarán las hipótesis de normalidad y homocedasticidad.

Pruebas de Normalidad y Homocedasticidad

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	Grados de libertad	p-valor	Estadístico	Grados de libertad	p-valor
6 meses	0,237	17	0,012	0,880	17	0,032
2 años	0,182	65	0,000	0,883	65	0,000

a. Corrección de la significación de Lilliefors

Prueba de Levene basada en la mediana			
Estadístico	Grados de libertad 1	Grados de libertad 2	p-valor
0,250	1	80	0,619



A partir de la tabla superior, existe evidencia estadística suficiente para rechazar la hipótesis nula y afirmar que la variable Frecuencia/Urgencia_{aguda} no sigue una distribución normal. No obstante, sí presenta homocedasticidad con respecto a los niveles de BAC.

Finalmente, la variable Frecuencia/Urgencia_{aguda} no verifica todos los supuestos necesarios para realizar una prueba t de comparación de medias, por lo que será necesario realizar una transformación de los datos.

Transformaciones de Box-Cox

Fijando el valor de m en 0,1, para que todos los valores de la variable Frecuencia/Urgencia_{aguda} sean positivos, se obtiene un valor del parámetro λ igual a 0,01, con lo que la fórmula que define la Frecuencia/Urgencia_{aguda} transformada será:

$$Frecuencia/Urgencia_{aguda\ i}^{\prime} = \frac{(Frecuencia/Urgencia_{aguda\ i} + 0,1)^{0,01} - 1}{0,01 \cdot g^{0,01-1}}$$

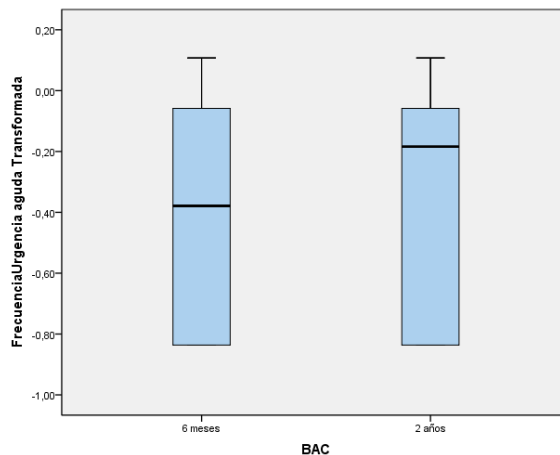
$$\text{tal que } g = \sqrt[n]{(Frecuencia/Urgencia_{aguda\ 1} + 0,1) \cdot \dots \cdot (Frecuencia/Urgencia_{aguda\ n} + 0,1)}$$

Comprobemos pues la normalidad y homocedasticidad de la variable transformada:

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	Grados de libertad	p-valor	Estadístico	Grados de libertad	p-valor
6 meses	0,208	17	0,000	0,864	17	0,018
2 años	0,224	65	0,000	0,818	65	0,000

a. Corrección de la significación de Lilliefors

Prueba de Levene basada en la mediana			
Estadístico	Grados de libertad 1	Grados de libertad 2	p-valor
0,162	1	80	0,689

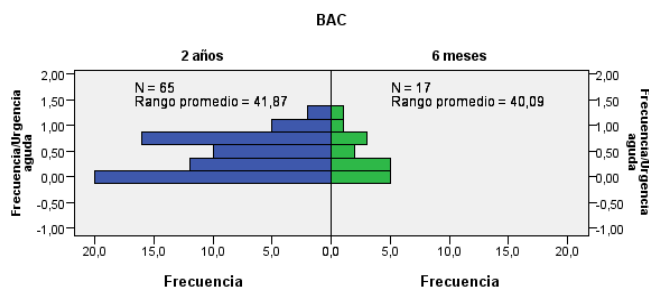


Y con esta transformación continuamos sin poder aplicar el test t de Student para variables normales y homocedásticas, con lo que se procederá a aplicar pruebas no paramétricas para comprobar si existe relación entre los niveles de BAC y la Frecuencia / Urgencia_{aguda}.

▪ Prueba no paramétricas para variables independientes con 2 categorías

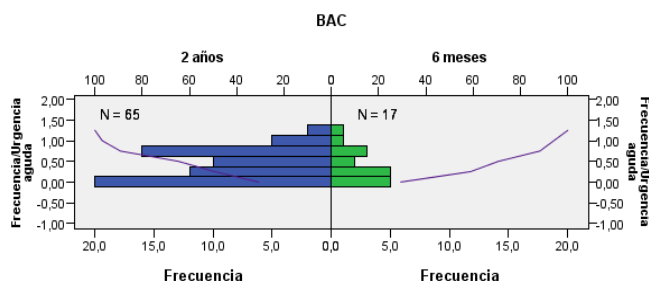
Prueba U de Mann-Whitney

N total	82
U de Mann-Whitney	576,500
W de Wilcoxon	2721,500
Estadístico	576,500
Error típico	85,070
Estadístico estandarizado	0,282
p-valor	0,778



Prueba de Kolmogorov-Smirnov

N total	82	
Máximas diferencias extremas	Absoluta	0,096
	Positivo	0,028
	Negativo	-0,096
Estadístico	0,352	
p-valor	1,000	

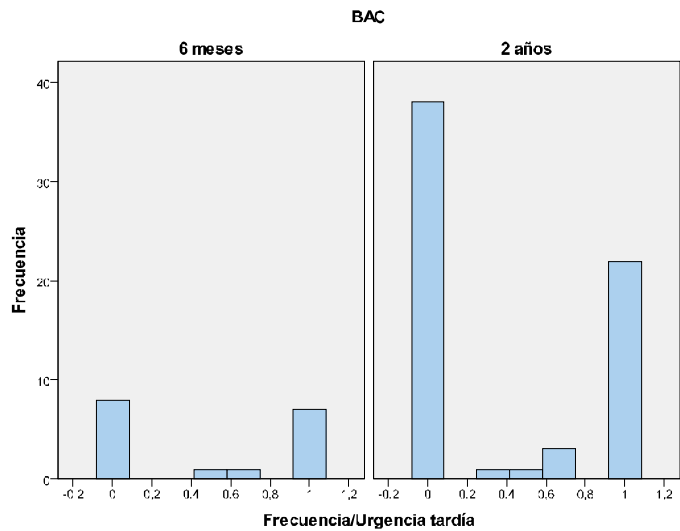


Teniendo en cuenta ambos tests, no podemos rechazar la hipótesis nula, es decir, no existe evidencia estadística suficiente para afirmar que existe relación entre las categorías de BAC y Frecuencia/Urgencia_{aguda}.

2.6.27 Relación entre BAC y Frecuencia / Urgencia tardía

Dado que la variable Frecuencia / Urgencia_{tardía} es una variable cuantitativa y la variable BAC es cualitativa, se usará el test t de Student para comparar medias. Primero, se calcula el valor de la media para cada categoría de la variable BAC:

	BAC	
	6 meses	2 años
	0,480	0,382



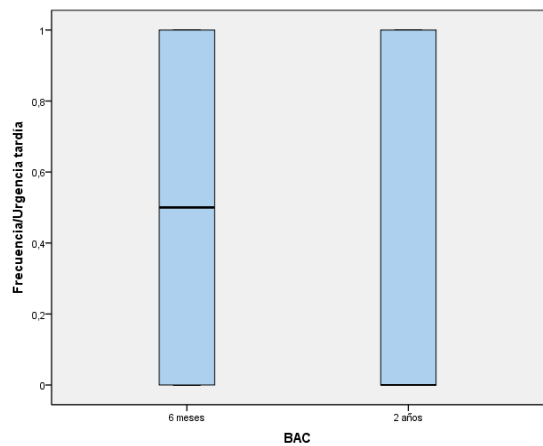
A continuación se comprobarán las hipótesis de normalidad y homocedasticidad.

Pruebas de Normalidad y Homocedasticidad

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	Grados de libertad	p-valor	Estadístico	Grados de libertad	p-valor
6 meses	0,309	17	0,000	0,679	17	0,000
2 años	0,376	65	0,000	0,603	65	0,000

a. Corrección de la significación de Lilliefors

Prueba de Levene basada en la mediana			
Estadístico	Grados de libertad 1	Grados de libertad 2	p-valor
0,353	1	80	0,554



A partir de la tabla superior, existe evidencia estadística suficiente para rechazar la hipótesis nula y afirmar que la variable Frecuencia/Urgencia_{tardía} no sigue una distribución normal. No obstante, sí presenta homocedasticidad con respecto a los niveles de BAC.

Finalmente, la variable Frecuencia/Urgencia_{tardía} no verifica todos los supuestos necesarios para realizar una prueba t de comparación de medias, por lo que será necesario realizar una transformación de los datos.

Transformaciones de Box-Cox

Fijando el valor de m en 0,1, para que todos los valores de la variable Frecuencia/Urgencia_{tardía} sean positivos, se obtiene un valor del parámetro λ igual a -0,35, con lo que la fórmula que define la Frecuencia/Urgencia_{tardía} transformada será:

$$Frecuencia/Urgencia_{tardía\ i} = \frac{(Frecuencia/Urgencia_{tardía\ i} + 0,1)^{-0,35} - 1}{-0,35 \cdot g^{-0,35 - 1}}$$

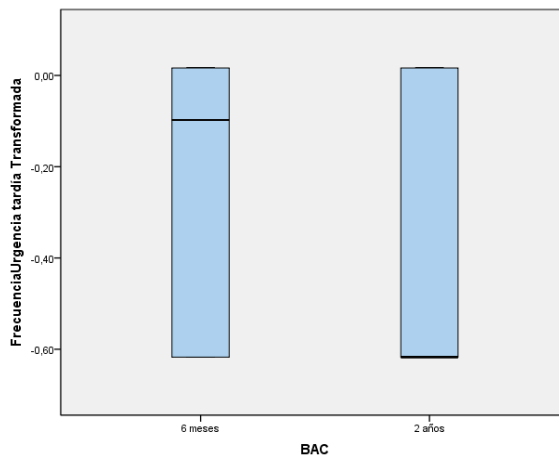
$$\text{tal que } g = \sqrt[n]{(Frecuencia/Urgencia_{tardía\ 1} + 0,1) \cdot \dots \cdot (Frecuencia/Urgencia_{tardía\ n} + 0,1)}$$

Comprobemos pues la normalidad y homocedasticidad de la variable transformada:

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	Grados de libertad	p-valor	Estadístico	Grados de libertad	p-valor
6 meses	0,318	17	0,000	0,675	17	0,000
2 años	0,382	65	0,000	0,647	65	0,000

a. Corrección de la significación de Lilliefors

Prueba de Levene basada en la mediana			
Estadístico	Grados de libertad 1	Grados de libertad 2	p-valor
0,238	1	80	0,627

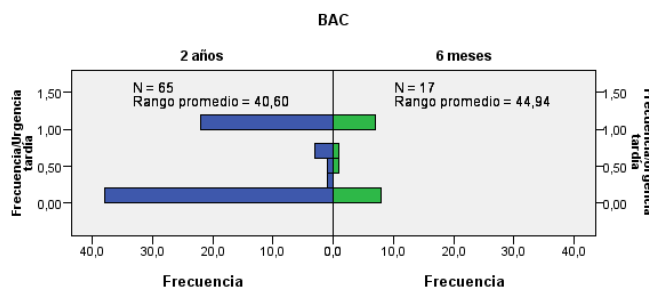


Y con esta transformación continuamos sin poder aplicar el test t de Student para variables normales y homocedásticas, con lo que se procederá a aplicar pruebas no paramétricas para comprobar si existe relación entre BAC y Frecuencia / Urgencia_{tardía}.

▪ Prueba no paramétricas para variables independientes con 2 categorías

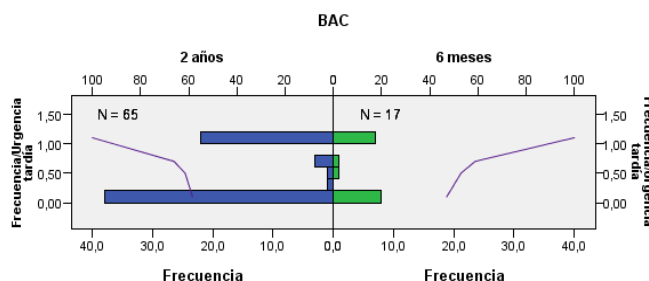
Prueba U de Mann-Whitney

N total	82
U de Mann-Whitney	494,000
W de Wilcoxon	2639,000
Estadístico	494,000
Error típico	77,172
Estadístico estandarizado	-0,758
p-valor	0,448



Prueba de Kolmogorov-Smirnov

N total	82	
Máximas diferencias extremas	Absoluta	0,129
	Positivo	0,129
	Negativo	0,000
Estadístico	0,475	
p-valor	0,978	

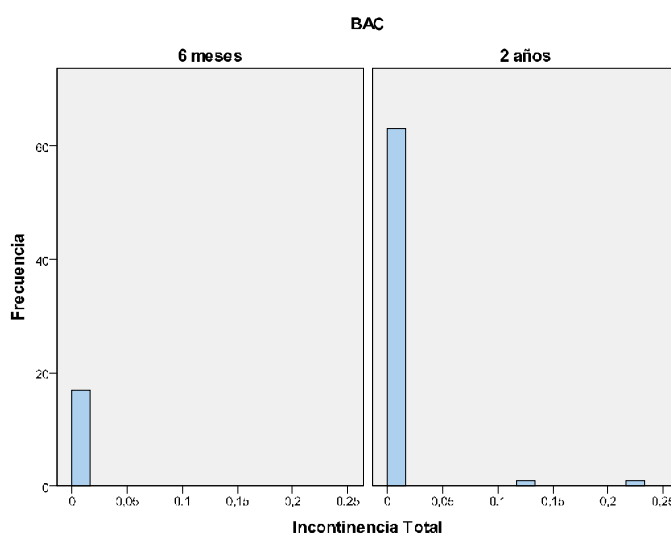


El p-valor asociado a ambas pruebas no paramétricas indica que no podemos rechazar la hipótesis nula. Por lo tanto, no podemos afirmar que existe relación entre BAC y Frecuencia/Urgencia_{tardía}.

2.6.28 Relación entre BAC e Incontinencia total

Dado que la variable Incontinencia_{total} es una variable cuantitativa y la variable BAC es cualitativa, se usará el test t de Student para comparar medias. En primer lugar, se calculará el valor de la media para cada categoría de la variable BAC:

	BAC	
	6 meses	2 años
Incontinencia _{total}	0,000	0,005

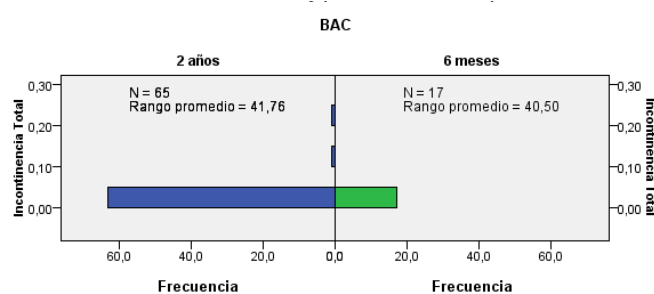


Como se observa en el histograma, cuando la variable BAC toma el valor '6 meses', la Incontinencia_{total} se mantiene constante, por lo que se rechaza directamente la hipótesis de normalidad y la posibilidad de lograrla mediante una transformación de Box-Cox. Así, se procede a realizar pruebas no paramétricas para comprobar si existe relación entre BAC y la Incontinencia_{total}.

Prueba no paramétricas para variables independientes con 2 categorías

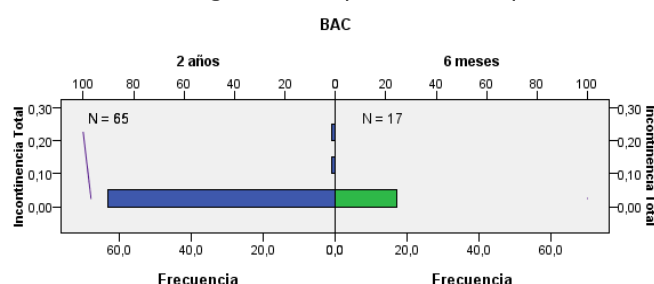
Prueba U de Mann-Whitney

N total	82
U de Mann-Whitney	569,500
W de Wilcoxon	2714,500
Estadístico	569,500
Error típico	23,362
Estadístico estandarizado	0,728
p-valor	0,467



Prueba de Kolmogorov-Smirnov

N total	82	
Máximas diferencias extremas	Absoluta	0,031
	Positivo	0,000
	Negativo	-0,031
Estadístico	0,113	
p-valor	1,000	



Los p-valores asociados a ambos contrastes son muy superiores a 0,05, por lo tanto, no podemos rechazar la hipótesis nula, es decir, no existe evidencia estadística suficiente para afirmar que existe relación entre BAC e Incontinencia_{total}.

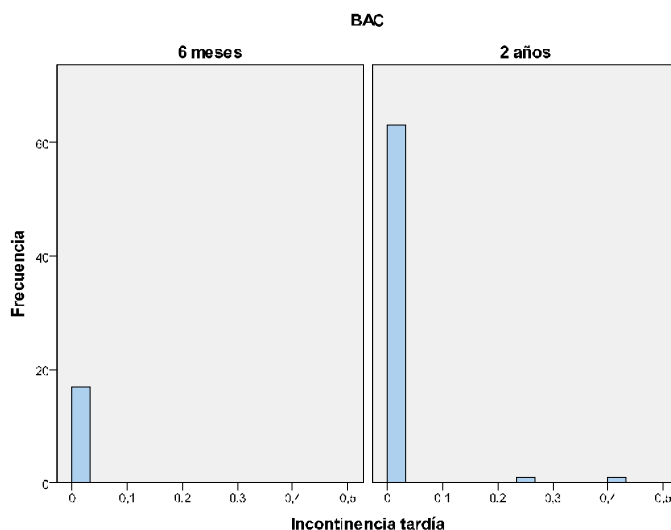
2.6.29 Relación entre BAC e Incontinencia aguda

Dado que la variable Incontinencia_{aguda} no se ha descrito en ninguna de las series, no se ha realizado el análisis estadístico.

2.6.30 Relación entre BAC e Incontinencia tardía

Dado que la variable Incontinencia_{tardía} es una variable cuantitativa y la variable BAC es cualitativa, se usará el test t de Student para comparar medias. En primer lugar, se calculará el valor de dicha media para cada una de las categorías de la variable BAC:

	BAC	
	6 meses	2 años
Incontinencia _{tardía}	0,000	0,010

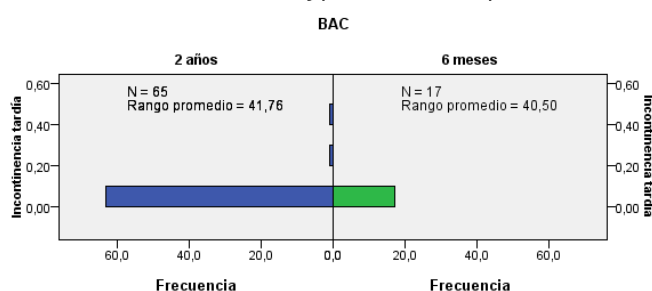


Como se observa en el histograma, cuando la variable BAC toma el valor '6 meses', la Incontinencia_{tardía} se mantiene constante, por lo que se rechaza directamente la hipótesis de normalidad y la posibilidad de lograrla mediante una transformación de Box-Cox. Así, se procede a realizar pruebas no paramétricas para comprobar si existe relación entre BAC e Incontinencia_{tardía}.

▪ Prueba no paramétricas para variables independientes con 2 categorías

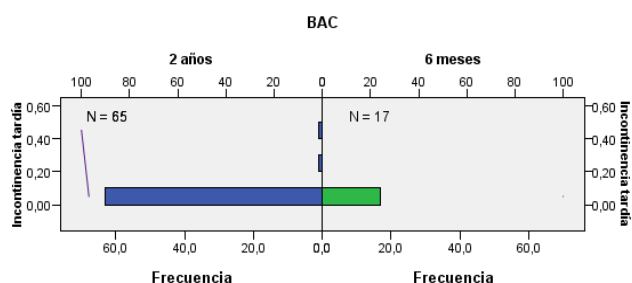
Prueba U de Mann-Whitney

N total	82
U de Mann-Whitney	569,500
W de Wilcoxon	2714,500
Estadístico	569,500
Error típico	23,362
Estadístico estandarizado	0,728
p-valor	0,467



Prueba de Kolmogorov-Smirnov

N total	82	
Máximas diferencias extremas	Absoluta	0,031
	Positivo	0,000
	Negativo	-0,031
Estadístico	0,113	
p-valor	1,000	



Los p-valores asociados a ambos contrastes son muy superiores a 0,05, por lo tanto, no podemos rechazar la hipótesis nula, es decir, no existe evidencia estadística suficiente para afirmar que existe relación entre BAC e Incontinencia_{tardía}.

2.6.31 Relación entre BAC y Estenosis Uretral

Dado que la variable Estenosis Uretral no se ha descrito en ninguna de las series, no se ha realizado el análisis estadístico.

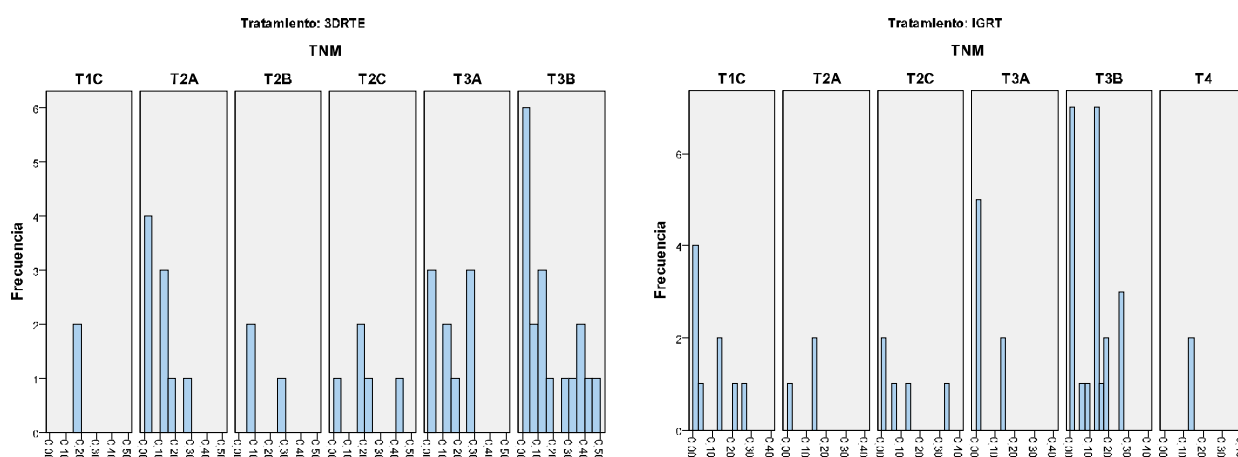
2.7 Relación entre la toxicidad y las características del paciente

Otro punto de interés de este estudio es comprobar si existe relación entre la Toxicidad y distintas características del paciente, como son el estadio TNM, el nivel de PSA, el Índice de Gleason, el riesgo de enfermedad y la dosis aplicada al paciente para cada uno de los tratamientos y si existe relación entre la Toxicidad y la estabilidad del paciente para el tratamiento IGRT. Veamos el gráfico que relaciona ambas variables, Toxicidad Media_{total} con TNM:

2.7.1 Relación entre Toxicidad Media_{total} y TNM

Dado que la variable Toxicidad Media_{total} es una variable cuantitativa y la variable TNM es cualitativa con más de dos categorías, se usará el test ANOVA de un factor para comparar medias. En primer lugar, se calculará el valor de dicha media para cada uno de los estadios TNM:

Toxicidad Media _{total}	Tratamiento 3DRTE	Tratamiento IGRT
T1C	0,213	0,068
T2A	0,133	0,083
T2B	0,201	0,000
T2C	0,172	0,093
T3A	0,148	0,063
T3B	0,141	0,091
T4	0,000	0,125



A continuación se comprobarán las hipótesis de normalidad y homocedasticidad.

▪ Pruebas de Normalidad y Homocedasticidad^b

		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Estadístico	Grados de libertad	p-valor	Estadístico	Grados de libertad	p-valor
3DRTE	T1C	0,260	2	-	-	-	-
	T2A	0,265	9	0,069	0,843	9	0,062
	T2B	0,342	3	-	0,844	3	0,225
	T2C	0,262	5	0,200*	0,862	5	0,234
	T3A	0,207	9	0,200*	0,849	9	0,072
	T3B	0,138	18	0,200*	0,930	18	0,197
	T4	-	-	-	-	-	-
IGRT	T1C	0,208	9	0,200*	0,895	9	0,226
	T2A	0,230	3	-	0,981	3	0,735
	T2B	-	-	-	-	-	-
	T2C	0,279	5	0,200*	0,847	5	0,184
	T3A	0,164	7	0,200*	0,980	7	0,961
	T3B	0,105	22	0,200*	0,947	22	0,279
	T4	0,260	2	-	-	-	-

a. Corrección de la significación de Lilliefors

b. No es posible calcular el estadístico de Levene por la falta de datos en categorías

* Este es un límite inferior de la significatividad verdadera

Para el tratamiento 3DRTE, la variable Toxicidad Media_{total} es constante cuando TNM = T1C, por lo que se rechaza directamente la normalidad de los datos y se procede a realizar pruebas no paramétricas.

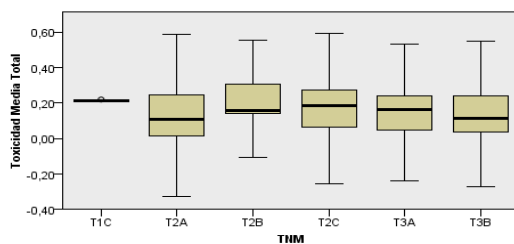
Para el tratamiento IGRT, la variable Toxicidad Media_{total} es constante cuando TNM = T4, por lo que se rechaza directamente la normalidad de los datos y se procede a realizar pruebas no paramétricas.

▪ Prueba no paramétrica para variables independientes con más de 2 categorías

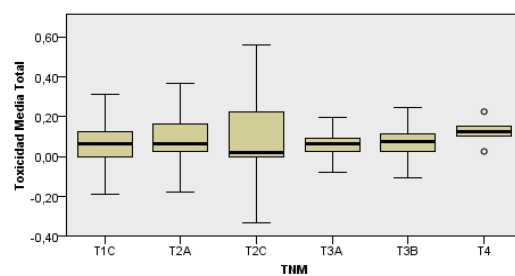
Prueba de Kruskal-Wallis	
N total	46
Estadístico	2,525
Grados de libertad	5
p-valor	0,773

Tratamiento 3DRTE	Tratamiento IGRT
46	48
2,525	2,571
5	5
0,773	0,766

Prueba de Kruskal-Wallis para muestras independientes

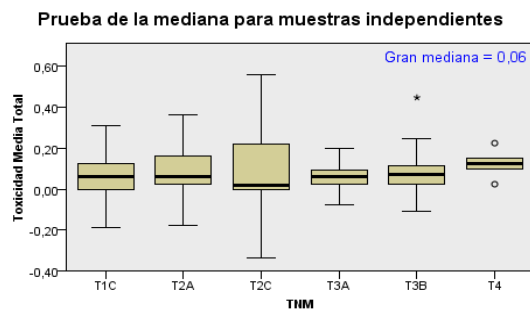
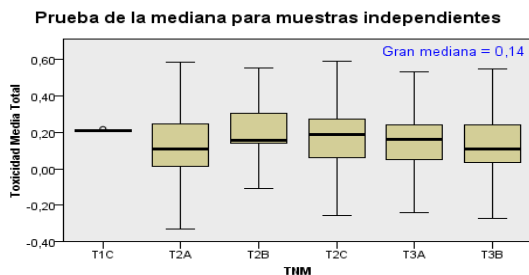


Prueba de Kruskal-Wallis para muestras independientes



Prueba de la mediana¹

	Tratamiento 3DRTE	Tratamiento IGRT
N total	46	48
Mediana	0,125	0,062
Estadístico	7,478	4,036
Grados de libertad	5	5
p-valor	0,187	0,544



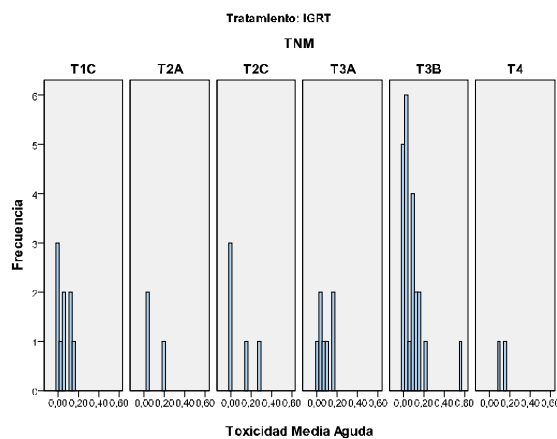
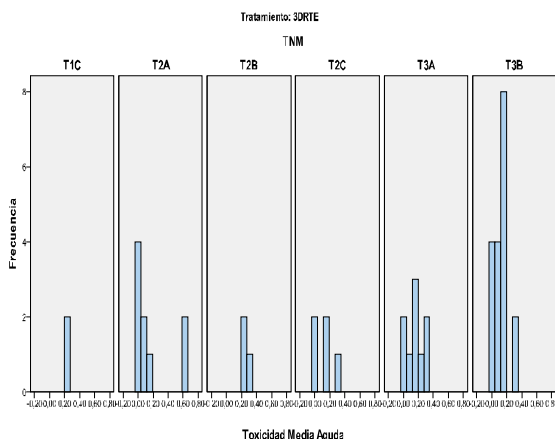
1. Al menos una casilla tiene un valor esperado menor que uno.

Tanto para el tratamiento 3DRTE como para el tratamiento IGRT, los p-valores asociados al test de Kruskal-Wallis y al test de la mediana, son superiores a 0,05, por lo que no tenemos evidencia estadística suficiente para rechazar la hipótesis nula. Podemos decir que no existe relación entre la Toxicidad Media_{total} y el estadio TNM para ninguno de los tratamiento.

2.7.2 Relación entre Toxicidad Media_{aguda} y TNM

Dado que la variable Toxicidad Media_{aguda} es una variable cuantitativa y la variable TNM es cualitativa con más de dos categorías, se usará el test ANOVA de un factor para comparar medias. En primer lugar, se calculará el valor de dicha media para cada uno de los estadios TNM:

Toxicidad Media _{total}	Tratamiento 3DRTE	Tratamiento IGRT
T1C	0,234	0,059
T2A	0,191	0,083
T2B	0,266	-
T2C	0,147	0,088
T3A	0,161	0,074
T3B	0,125	0,087
T4	-	0,125



A continuación se comprobarán las hipótesis de normalidad y homocedasticidad.

▪ **Pruebas de Normalidad y Homocedasticidad^b**

		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Estadístico	Grados de libertad	p-valor	Estadístico	Grados de libertad	p-valor
3DR TE	T1C	-	-	-	-	-	-
	T2A	0,333	9	0,005	0,658	9	0,000
	T2B	0,276	3	-	0,942	3	0,537
	T2C	0,220	5	0,200*	0,920	5	0,532
	T3A	0,184	9	0,200*	0,919	9	0,381
	T3B	0,266	18	0,002	0,860	18	0,012
	T4	-	-	-	-	-	-
IGRT	T1C	0,189	9	0,200*	0,883	9	0,169
	T2A	0,385	3	-	0,750	3	0,000
	T2B	-	-	-	-	-	-
	T2C	0,353	5	0,040	0,774	5	0,049
	T3A	0,19	7	0,200*	0,931	7	0,557
	T3B	0,24	22	0	0,657	22	0,000
	T4	0,260	2	-	-	-	-

a. Corrección de la significación de Lilliefors

b. No es posible calcular el estadístico de Levene por la falta de datos en categorías

* Este es un límite inferior de la significatividad verdadera

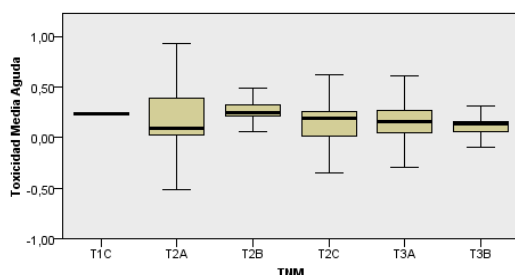
Para el tratamiento 3DRTE, la variable Toxicidad Media_{aguda} es constante cuando TNM = T1C, por lo que se rechaza directamente la normalidad de los datos y se procede a realizar pruebas no paramétricas.

Para el tratamiento IGRT, no es posible realizar calcular el estadístico de Levene por falta de datos cuando TNM = T4 además de que obtenemos p-valores próximos a cero, por lo que se rechaza directamente la normalidad y homocedasticidad de los datos y se procede a realizar pruebas no paramétricas.

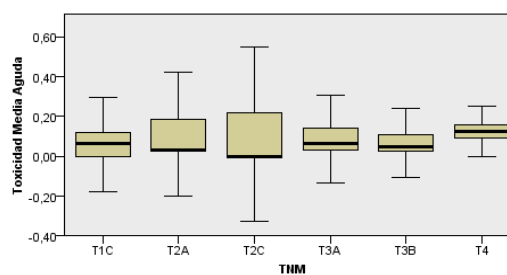
▪ **Prueba no paramétrica para variables independientes con más de 2 categorías**

Prueba de Kruskal-Wallis		
	Tratamiento 3DRTE	Tratamiento IGRT
N total	46	48
Estadístico	6,521	2,126
Grados de libertad	5	5
p-valor	0,259	0,831

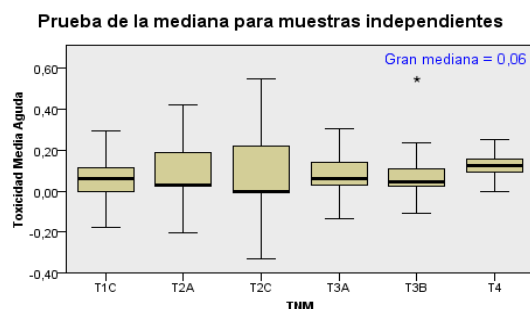
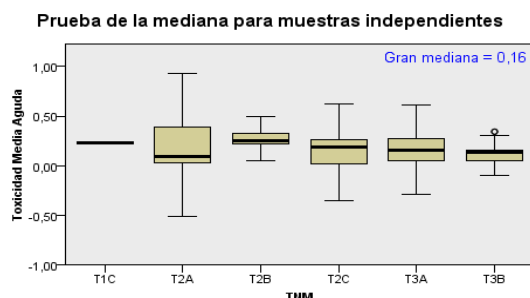
Prueba de Kruskal-Wallis para muestras independientes



Prueba de Kruskal-Wallis para muestras independientes



Prueba de la mediana ^{1,2}		
	Tratamiento 3DRTE	Tratamiento IGRT
N total	46	48
Mediana	0,156	0,062
Estadístico	16,270	3,157
Grados de libertad	5	5
p-valor	0,006	0,676



1. Al menos una casilla tiene un valor esperado menor que uno.
2. Más del 20% de las casillas tienen valores esperados menores que cinco.

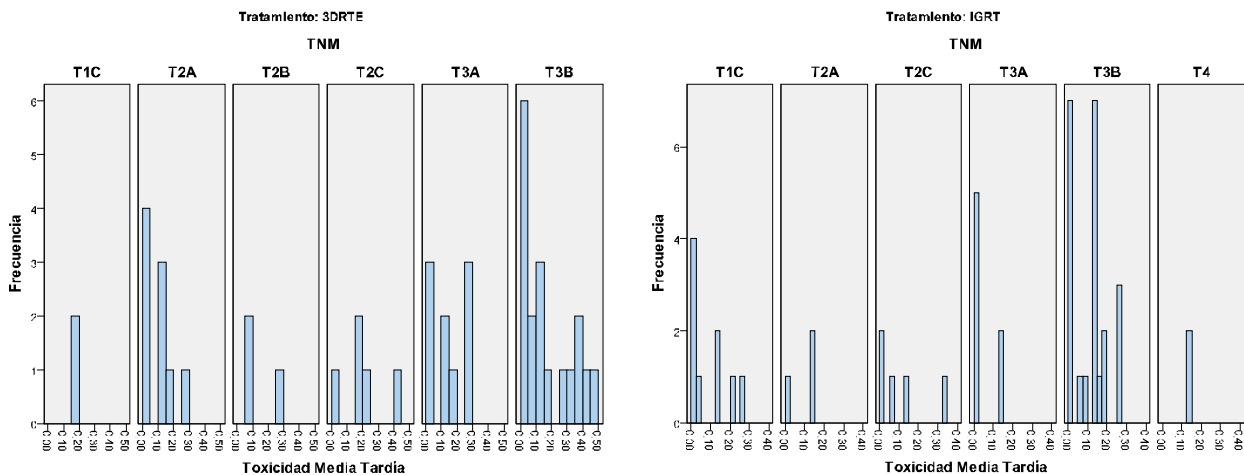
Para el tratamiento 3DRTE, hallamos p-valores con distinto significado en los dos tests que aplicamos a los datos. Como el test de Kruskal-Wallis es más potente que el de la mediana, prevalece el p-valor de 0,259 y aceptamos la hipótesis nula, es decir, no existe diferencia en la Toxicidad Mediaaguda con respecto al estadio TNM.

Para el tratamiento IGRT, ambos p-valores son superiores a 0,05, por lo que no tenemos evidencia estadística suficiente para rechazar la hipótesis nula. Así, podemos decir que no existe relación entre la Toxicidad Media_{total} y el estadio TNM para ninguno de los tratamientos.

2.7.3 Relación entre Toxicidad Media _{tardía} y TNM

Dado que la variable Toxicidad Media_{tardía} es una variable cuantitativa y la variable TNM es cualitativa con más de dos categorías, se usará el test ANOVA de un factor para comparar medias. En primer lugar, se calculará el valor de dicha media para cada uno de los estadios TNM:

Toxicidad Media _{tardía}	Tratamiento 3DRTE	Tratamiento IGRT
T1C	0,188	0,083
T2A	0,093	0,083
T2B	0,137	-
T2C	0,201	0,104
T3A	0,111	0,036
T3B	0,165	0,105
T4	-	0,125



A continuación se comprobarán las hipótesis de normalidad y homocedasticidad.

■ **Pruebas de Normalidad y Homocedasticidad^b**

		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Estadístico	Grados de libertad	p-valor	Estadístico	Grados de libertad	p-valor
3DRTE	T1C	-	-	-	-	-	-
	T2A	0,269	9	0,060	0,844	9	0,063
	T2B	0,385	3	-	0,750	3	0,000
	T2C	0,263	5	0,200*	0,925	5	0,561
	T3A	0,275	9	0,200*	0,833	9	0,048
	T3B	0,164	18	0,200*	0,871	18	0,018
	T4	-	-	-	-	-	-
IGRT	T1C	0,248	9	0,119	0,827	9	0,042
	T2A	0,385	3	-	0,750	3	0,000
	T2B	-	-	-	-	-	-
	T2C	0,24	5	0,000	0,829	5	0,138
	T3A	0,44	7	0,000	0,600	7	0,000
	T3B	0,2	22	0,877	0,877	22	0,010
	T4	-	-	-	-	-	-

a. Corrección de la significación de Lilliefors

b. No es posible calcular el estadístico de Levene por la falta de datos en categorías

* Este es un límite inferior de la significatividad verdadera

Para el tratamiento 3DRTE, la variable Toxicidad Media_{tardía} es constante cuando TNM = T1C, por lo que se rechaza directamente la normalidad de los datos y se procede a realizar pruebas no paramétricas.

Para el tratamiento IGRT, la variable Toxicidad Media_{tardía} es constante cuando TNM = T4, por lo que se rechaza directamente la normalidad de los datos y se procede a realizar pruebas no paramétricas.

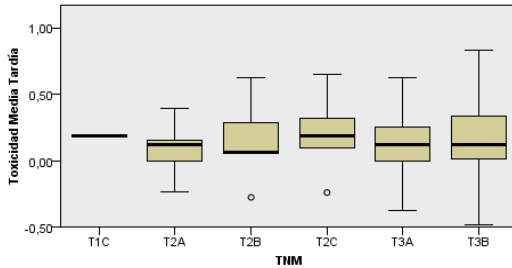
▪ Prueba no paramétrica para variables independientes con más de 2 categorías

Prueba de Kruskal-Wallis

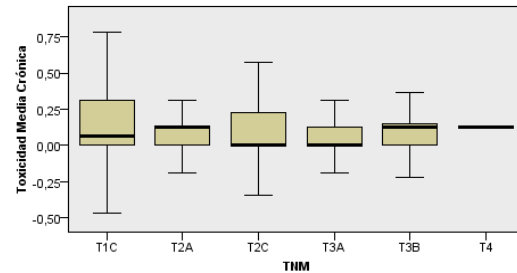
N total
Estadístico
Grados de libertad
p-valor

Tratamiento 3DRTE	Tratamiento IGRT
46	42
6,949	2,620
5	5
0,224	0,758

Prueba de Kruskal-Wallis para muestras independientes



Prueba de Kruskal-Wallis para muestras independientes

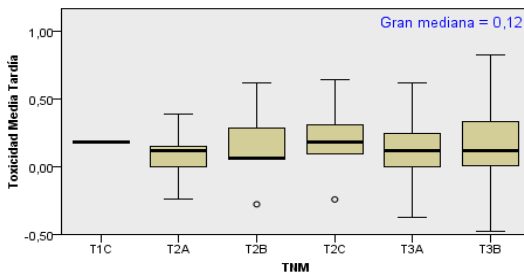


Prueba de la mediana^{1,2}

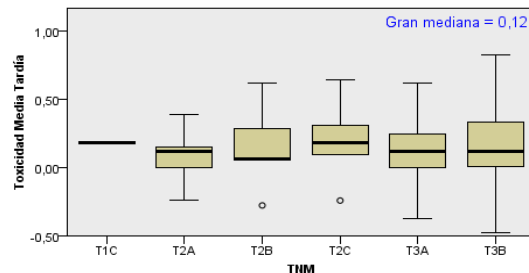
N total
Mediana
Estadístico
Grados de libertad
p-valor

Tratamiento 3DRTE	Tratamiento IGRT
46	42
0,125	0,125
7,478	3,665
5	5
0,187	0,599

Prueba de la mediana para muestras independientes



Prueba de la mediana para muestras independientes



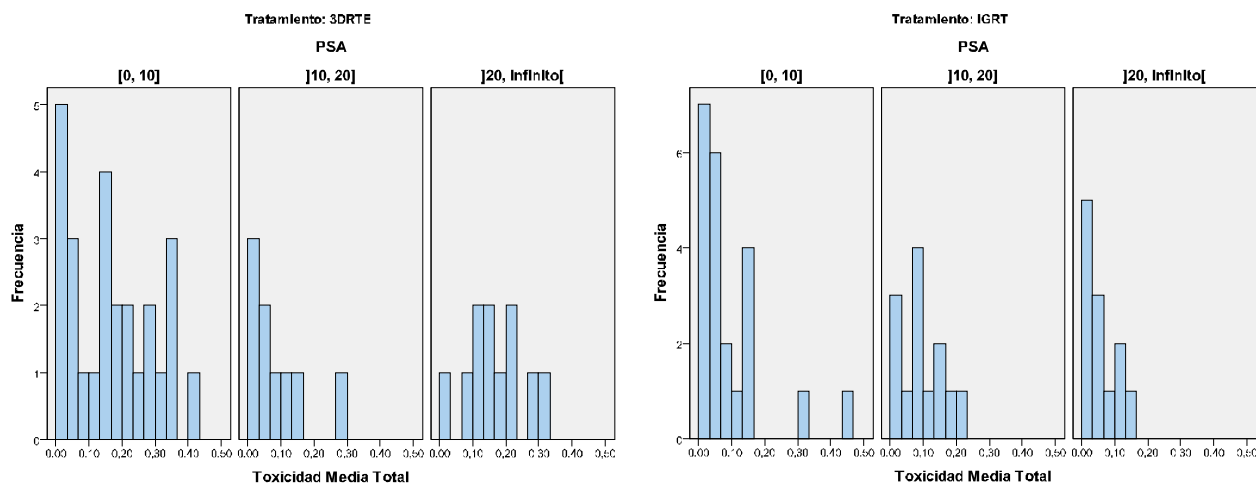
1. Al menos una casilla tiene un valor esperado menor que uno.
2. Más del 20% de las casillas tienen valores esperados menores que cinco.

Tanto para el tratamiento 3DRTE como para el tratamiento IGRT, los p-valores asociados al test de Kruskal-Wallis y al test de la mediana, son superiores a 0,05, por lo que no tenemos evidencia estadística suficiente para rechazar la hipótesis nula. Así, podemos decir que no existe relación entre la Toxicidad Media_{tardía} y el estadio TNM para ninguno de los tratamientos.

2.7.4 Relación entre Toxicidad Media_{total} y PSA

Dado que la variable Toxicidad Media_{total} es una variable cuantitativa y la variable PSA es cualitativa con más de dos categorías, se usará el test ANOVA de un factor para comparar medias. En primer lugar, se calculará el valor de dicha media para cada nivel de PSA:

Toxicidad Media _{total}	Tratamiento 3DRTE	Tratamiento IGRT
[0, 10]	0,169	0,091
]10, 20]	0,084	0,091
]20, +∞[0,165	0,057



A continuación se comprobarán las hipótesis de normalidad y homocedasticidad.

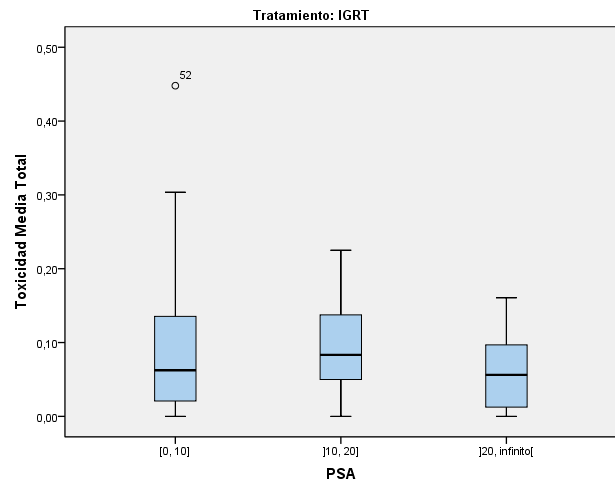
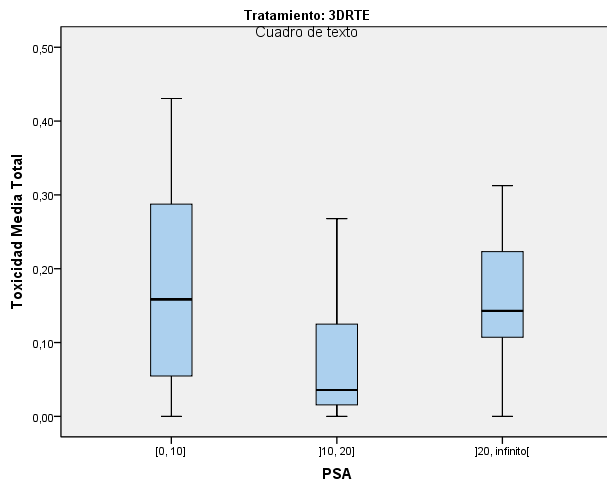
■ Pruebas de Normalidad y Homocedasticidad

		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Estadístico	Grados de libertad	p-valor	Estadístico	Grados de libertad	p-valor
3DRTE	[0, 10]	0,125	26	0,200*	0,940	26	0,135
]10, 20]	0,261	9	0,078	0,862	9	0,102
]20, +∞[0,139	11	0,200*	0,978	11	0,957
IGRT	[0, 10]	0,202	22	0,020	0,766	22	0,000
]10, 20]	0,137	13	0,000	0,959	13	0,732
]20, +∞[0,154	12	0,000	0,923	12	0,308

a. Corrección de la significación de Lilliefors

* Este es un límite inferior de la significatividad verdadera

Prueba de Levene basada en la mediana				
	Estadístico	Grados de libertad 1	Grados de libertad 2	p-valor
3DRTE	1,7	2	43	0,2
IGRT	0,8	2	44	0,46



Para el tratamiento 3DRTE, los p-valores asociados a los tests de Kolmogorov-Smirnov, Shapiro-Wilk y Levene son todos superiores a 0,05, por lo que se acepta la hipótesis nula de normalidad y homocedasticidad de la variable Toxicidad Media_{total} con respecto al nivel de PSA. Así, se procederá a realizar la ANOVA de un factor.

Para el tratamiento IGRT, encontramos p-valores lo suficientemente pequeños como para rechazar la hipótesis nula de normalidad, por lo que, a pesar de cumplirse la homocedasticidad, se procederá a realizar una transformación de Box-Cox.

■ Transformaciones de Box-Cox

Fijando el valor de m en 0,1, con el fin de que todos los valores de la variable Toxicidad Media_{total} sean mayores que 0, se obtiene un valor del parámetro λ igual a -0,26, con lo que la fórmula que define la Toxicidad Media_{total} transformada será:

$$Toxicidad\ Media_{total\ i} = \frac{(Toxicidad\ Media_{total\ i} + 0,1)^{-0,26} - 1}{-0,26 \cdot g^{-0,26-1}}$$

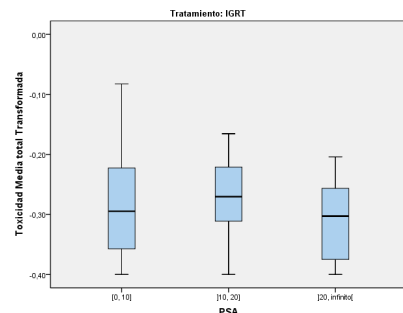
$$\text{tal que } g = \sqrt[n]{(Toxicidad\ Media_{total\ 1} + 0,1) \cdot \dots \cdot (Toxicidad\ Media_{total\ n} + 0,1)}$$

Comprobemos pues la normalidad y homocedasticidad de la variable transformada:

		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Estadístico	Grados de libertad	p-valor	Estadístico	Grados de libertad	p-valor
IGRT	[0, 10]	0,119	22	0,200*	0,931	22	0,129
]10, 20]	0,158	13	0,200*	0,950	13	0,594
]20, +∞[0,153	12	0,200*	0,926	12	0,343

a. Corrección de la significación de Lilliefors
 * Este es un límite inferior de la significatividad verdadera

Prueba de Levene basada en la mediana				
	Estadístico	Grados de libertad 1	Grados de libertad 2	p-valor
IGRT	0,560	2	44	0,575



Tras realizar la transformación de Box-Cox apropiada al grupo de pacientes tratados con IGRT, todos los p-valores son superiores a 0,05, por lo que no tenemos evidencia estadística para rechazar la normalidad de la variable Toxicidad Media_{total} transformada. Así mismo, mediante el test de Levene aceptamos la homocedasticidad de los datos con respecto al nivel de PSA. Por lo tanto, se procederá a realizar una prueba ANOVA de un factor.

▪ ANOVA de un factor para comparar medias

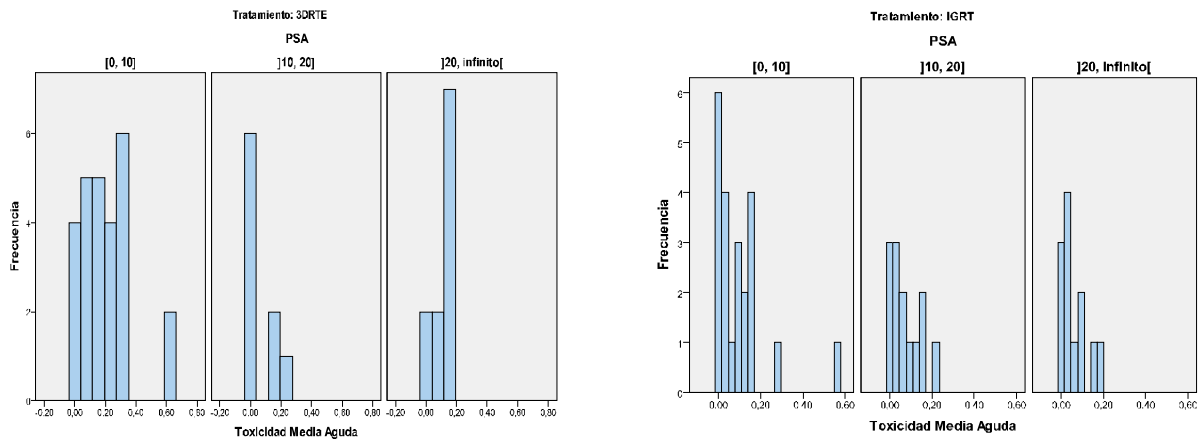
		Suma de cuadrados	Grados de libertad	Media cuadrática	F	p-valor
Tratamiento 3DRTE	Inter-grupos	0,036	2	0,026	2,005	0,147
	Intra-grupos	0,358	43	0,013		
	Total	0,604	45			
Tratamiento IGRT	Inter-grupos	0,01	2	0,004	0,668	0,518
	Intra-grupos	0,28	44	0,006		
	Total	0,29	46			

Tanto para el tratamiento 3DRTE como para el tratamiento IGRT, los p-valores asociados son superiores a 0,05, por lo que no tenemos evidencia estadística suficiente para rechazar la hipótesis nula. Así, afirmamos que no existe evidencia estadística suficiente para afirmar que existe diferencia en la toxicidad con respecto al nivel de PSA a lo largo del total seguimiento de los pacientes.

2.7.5 Relación entre Toxicidad Media aguda y PSA

Dado que la variable Toxicidad Media_{aguda} es una variable cuantitativa y la variable PSA es cualitativa con más de dos categorías, se usará el test ANOVA de un factor para comparar medias. En primer lugar, se calculará el valor de dicha media para cada nivel de PSA:

Toxicidad Media _{aguda}	Tratamiento 3DRTE	Tratamiento IGRT
[0, 10]	0,209	0,097
]10, 20]	0,069	0,073
]20, +∞[0,125	0,059



A continuación se comprobarán las hipótesis de normalidad y homocedasticidad.

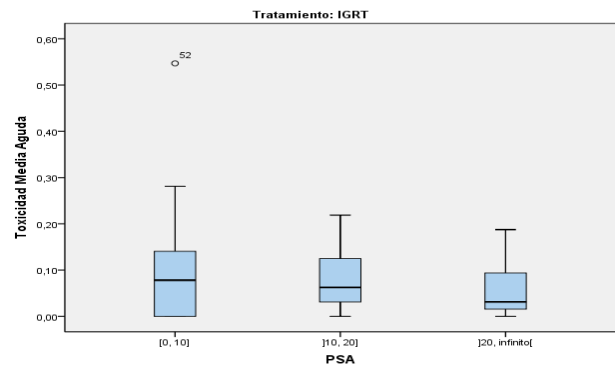
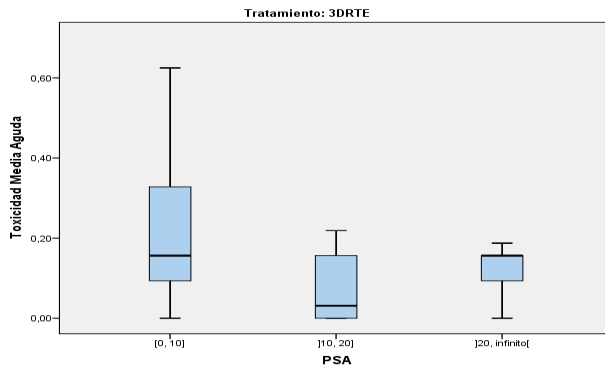
▪ Pruebas de Normalidad y Homocedasticidad

		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Estadístico	Grados de libertad	p-valor	Estadístico	Grados de libertad	p-valor
3DRTE	[0, 10]	0,161	26	0,080	0,892	26	0,011
]10, 20]	0,342	9	0,003	0,788	9	0,015
]20, +∞[0,328	11	0,002	0,828	11	0,022
IGRT	[0, 10]	0,225	22	0,005	0,722	22	0,000
]10, 20]	0,190	13	0,200*	0,904	13	0,152
]20, +∞[0,260	12	0,024	0,867	12	0,061

a. Corrección de la significación de Lilliefors

* Este es un límite inferior de la significatividad verdadera

Prueba de Levene basada en la mediana				
	Estadístico	Grados de libertad 1	Grados de libertad 2	p-valor
3DRTE	3,494	2	43	0,039
IGRT	1,092	2	44	0,344



Tanto para el tratamiento 3DRTE como para el tratamiento IGRT, encontramos p-valores lo suficientemente pequeños como para rechazar la hipótesis nula de normalidad, por lo que se procederá a realizar una transformación de Box-Cox con el objetivo de normalizar la variable Toxicidad Media_{aguda} con respecto al nivel de PSA.

▪ **Transformaciones de Box-Cox**

Fijando el valor de m en 0,1, con el fin de que todos los valores de la variable Toxicidad Media_{aguda} sean mayores que 0, se obtiene un valor del parámetro λ igual a -0,42, con lo que la fórmula que define la Toxicidad Media_{aguda} transformada será:

$$Toxicidad\ Media_{aguda\ i} = \frac{(Toxicidad\ Media_{aguda\ i} + 0,1)^{-0,423} - 1}{-0,42 \cdot g^{-0,42-1}}$$

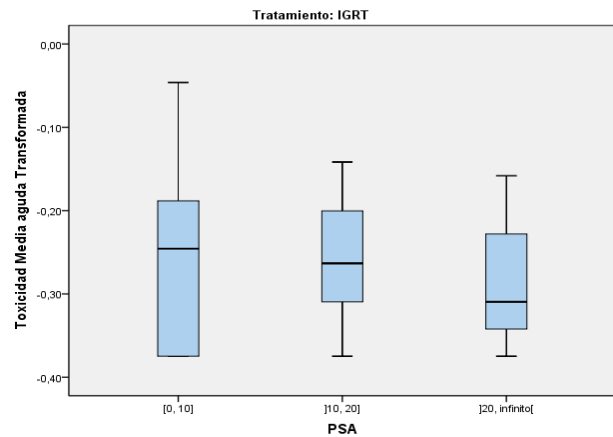
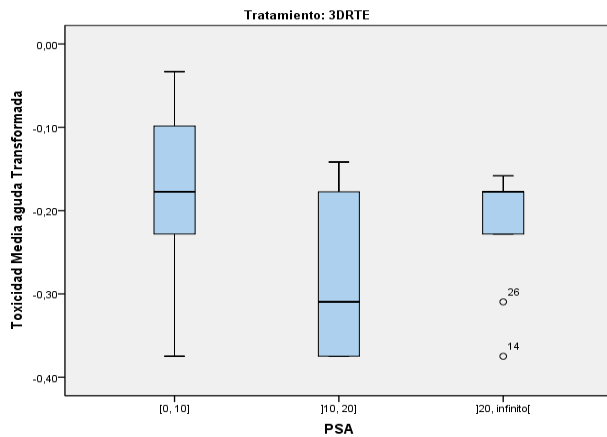
$$\text{tal que } g = \sqrt[n]{(Toxicidad\ Media_{aguda\ 1} + 0,1) \cdot \dots \cdot (Toxicidad\ Media_{aguda\ n} + 0,1)}$$

Comprobemos pues la normalidad y homocedasticidad de la variable transformada:

		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Estadístico	Grados de libertad	p-valor	Estadístico	Grados de libertad	p-valor
3DRTE	[0, 10]	0,125	26	0,200*	0,945	26	0,177
]10, 20]	0,277	9	0,044	0,829	9	0,044
]20, +∞[0,333	11	0,001	0,749	11	0,002
IGRT	[0, 10]	0,158	22	0,164	0,914	22	0,057
]10, 20]	0,150	13	0,200*	0,928	13	0,317
]20, +∞[0,211	12	0,147	0,914	12	0,243

- a. Corrección de la significación de Lilliefors
- * Este es un límite inferior de la significatividad verdadera

Prueba de Levene basada en la mediana				
Estadístico	Grados de libertad 1	Grados de libertad 2	p-valor	
3DRTE	1,172	2	43	0,387
IGRT	0,994	2	44	0,378



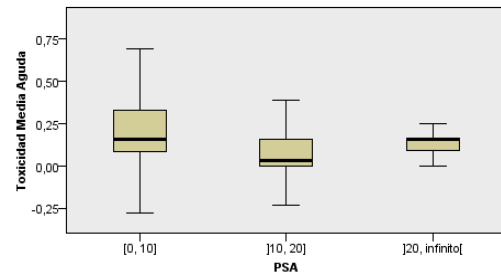
Tanto para el tratamiento 3DRTE, como para el tratamiento IGRT, hallamos p-valores inferiores o muy próximos a 0,05, por lo que no se puede aceptar la normalidad de la variable Toxicidad Media_{aguda} transformada para los distintos niveles de PSA. El test de Levene si indica homocedasticidad en la variable, sin embargo se procederá a realizar pruebas no paramétricas sobre los datos debido a que no se cumplen todos los supuestos necesarios para realizar la ANOVA de un factor.

▪ Prueba no paramétricas para variables independientes con más de 2 categorías

Prueba de Kruskal-Wallis

N total	46
Estadístico	7,083
Grados de libertad	2
p-valor	0,029

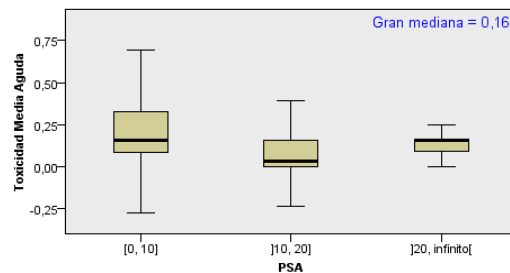
Prueba de Kruskal-Wallis para muestras independientes



Prueba de la mediana¹

N total	46
Mediana	0,156
Estadístico	5,105
Grados de libertad	5
p-valor	0,078

Prueba de la mediana para muestras independientes



1. Más del 20% de las casillas tienen valores esperados menores que cinco.

Como demuestran los tests no paramétricos aplicados cuando Tratamiento = 3DRTE, nos encontramos ante un p-valor inferior a 0,05 y otro p-valor superior a 0,05. No obstante, y dado que la prueba de Kruskal-Wallis es más potente que la de la mediana, tomaremos como más relevante el correspondiente p-valor. Así, rechazamos la hipótesis nula y podemos decir que existe evidencia estadística suficiente para afirmar que existe diferencia en la toxicidad del tratamiento 3DRTE a lo largo del seguimiento durante el periodo agudo con respecto al nivel de PSA.

▪ ANOVA de un factor para comparar medias

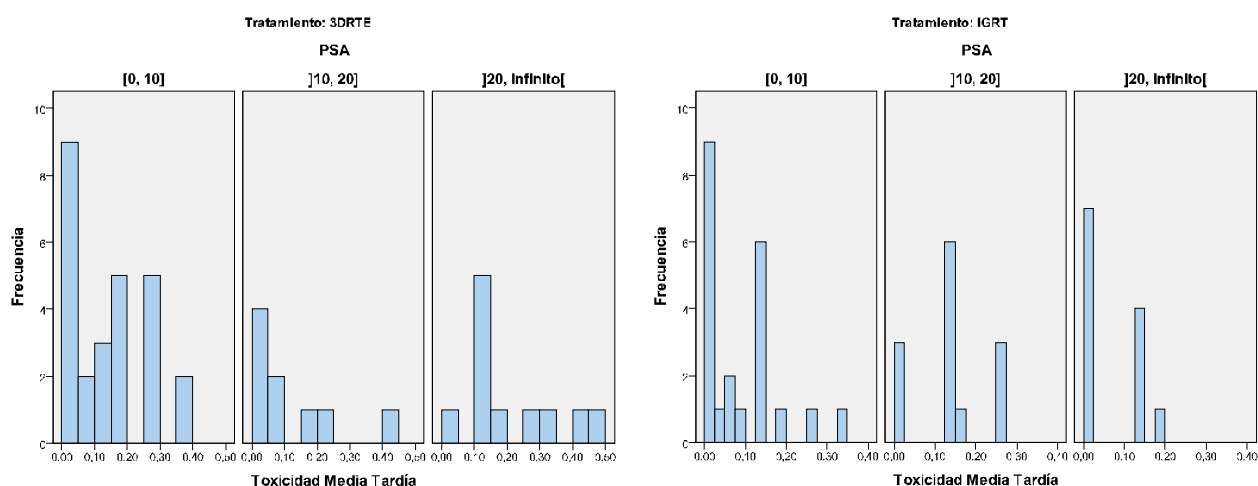
		Suma de cuadrados	Grados de libertad	Media cuadrática	F	p-valor
Tratamiento IGRT	Inter-grupos	0,005	2	0,002	0,321	0,727
	Intra-grupos	0,324	44	0,007		
	Total	0,329	46			

Para el tratamiento IGRT, el p-valor asociado a la prueba ANOVA de un factor es superior a 0,05, por lo que no tenemos evidencia estadística suficiente para rechazar la hipótesis nula. Así, afirmamos que no existe evidencia estadística suficiente para afirmar que existe diferencia en la toxicidad con respecto al nivel de PSA a lo largo del seguimiento de los pacientes durante el periodo agudo.

2.7.6 Relación entre Toxicidad Media_{tardía} y PSA

Dado que la variable Toxicidad Media_{tardía} es una variable cuantitativa y la variable PSA es cualitativa con más de dos categorías, se usará el test ANOVA de un factor para comparar medias. En primer lugar, se calculará el valor de dicha media para cada nivel de PSA

Toxicidad Media _{tardía}	Tratamiento 3DRTE	Tratamiento IGRT
[0, 10]	0,134	0,080
]10, 20]	0,108	0,128
]20, +∞[0,212	0,058



A continuación se comprobarán las hipótesis de normalidad y homocedasticidad.

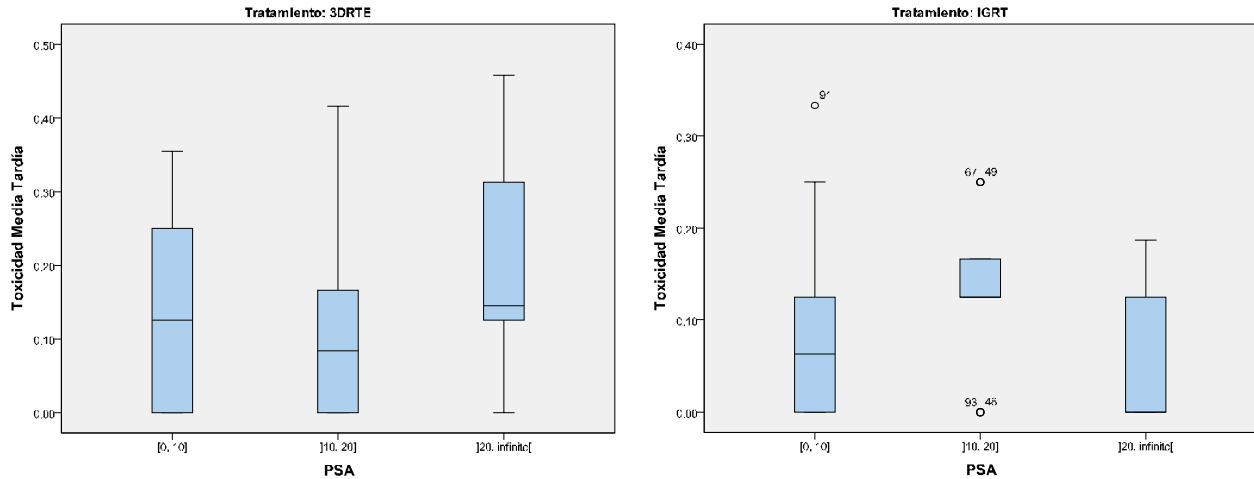
■ Pruebas de Normalidad y Homocedasticidad

		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Estadístico	Grados de libertad	p-valor	Estadístico	Grados de libertad	p-valor
3DRTE	[0, 10]	0,165	26	0,023	0,892	26	0,011
]10, 20]	0,235	9	0,163	0,803	9	0,022
]20, +∞[0,224	11	0,129	0,903	11	0,203
IGRT	[0, 10]	0,219	22	0,007	0,824	22	0,001
]10, 20]	0,255	13	0,021	0,849	13	0,027
]20, +∞[0,368	12	0,000	0,726	12	0,002

a. Corrección de la significación de Lilliefors

Prueba de Levene basada en la mediana			
Estadístico	Grados de libertad 1	Grados de libertad 2	p-valor

3DRTE	0,034	2	43	0,967
IGRT	0,197	2	44	0,822



Tanto para el tratamiento 3DRTE como para el tratamiento IGRT, encontramos p-valor lo suficientemente pequeños como para rechazar la hipótesis nula de normalidad, por lo que se procederá a realizar una transformación de Box-Cox con el objetivo de normalizar la variable Toxicidad Media_{tardía} con respecto al nivel de PSA.

■ Transformaciones de Box-Cox

Fijando el valor de m en 0,1, con el fin de que todos los valores de la variable Toxicidad Media_{tardía} sean mayores que 0, se obtiene un valor del parámetro λ igual a -0,1, con lo que la fórmula que define la Toxicidad Media_{tardía} transformada será:

$$Toxicidad\ Media_{tardía\ i}' = \frac{(Toxicidad\ Media_{tardía\ i} + 0,1)^{-0,1} - 1}{-0,1 \cdot g^{-0,1-1}}$$

$$\text{tal que } g = \sqrt[n]{(Toxicidad\ Media_{tardía\ 1} + 0,1) \cdot \dots \cdot (Toxicidad\ Media_{tardía\ n} + 0,1)}$$

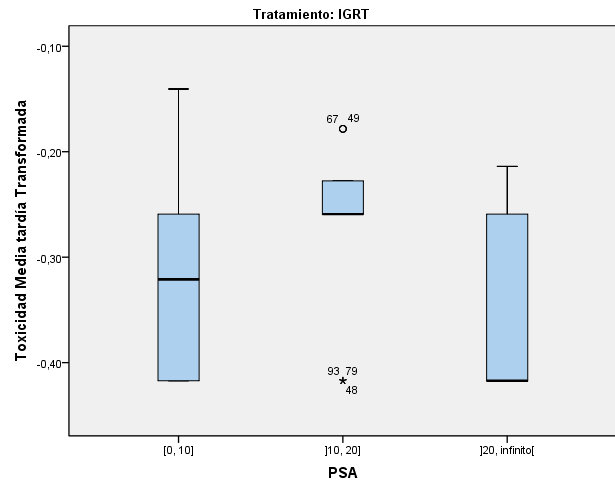
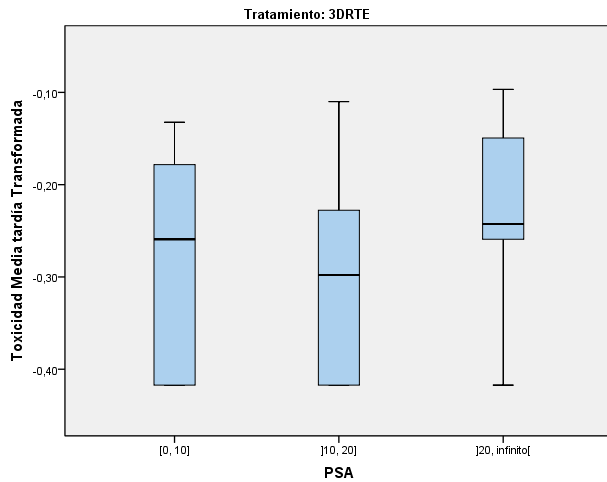
Comprobemos pues la normalidad y homocedasticidad de la variable transformada:

		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Estadístico	Grados de libertad	p-valor	Estadístico	Grados de libertad	p-valor
3DRTE	[0, 10]	0,170	26	0,050	0,864	26	0,003
]10, 20]	0,266	9	0,065	0,857	9	0,089
]20, +∞[0,241	11	0,073	0,901	11	0,188
IGRT	[0, 10]	0,258	22	0,001	0,852	22	0,004
]10, 20]	0,339	13	0,000	0,791	13	0,005
]20, +∞[0,372	12	0,000	0,700	12	0,001

a. Corrección de la significación de Lilliefors

* Este es un límite inferior de la significatividad verdadera

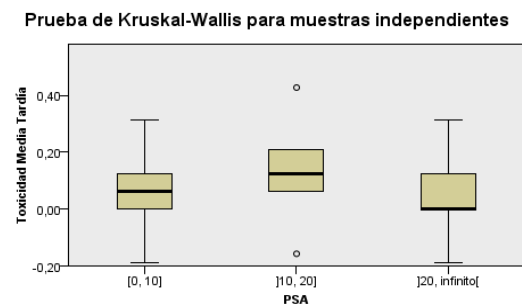
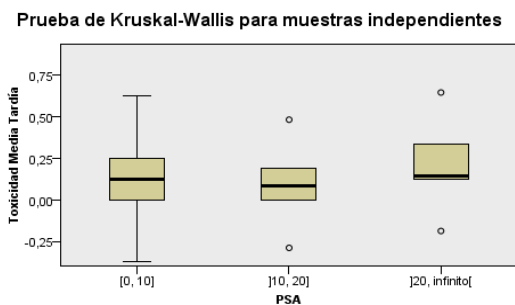
Prueba de Levene basada en la mediana				
Estadístico	Grados de libertad 1	Grados de libertad 2	p-valor	
3DRTE	0,790	2	43	0,311
IGRT	0,432	2	44	0,652



Tanto para el tratamiento 3DRTE, como para el tratamiento IGRT, hallamos p-valores inferiores a 0,05, por lo que no se puede aceptar la normalidad de la variable Toxicidad Media_{tardía} transformada para los distintos niveles de PSA. El test de Levene si indica homocedasticidad en la variable, sin embargo se procederá a realizar pruebas no paramétricas sobre los datos debido a que no se cumplen todos los supuestos necesarios para realizar la ANOVA de un factor.

▪ **Prueba no paramétricas para variables independientes con más de 2 categorías**

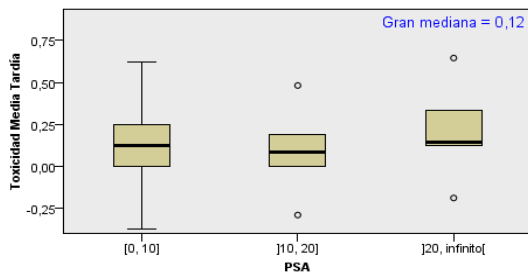
Prueba de Kruskal-Wallis		
	Tratamiento 3DRTE	Tratamiento IGRT
N total	46	47
Estadístico	3,424	3,994
Grados de libertad	2	2
p-valor	0,180	0,136



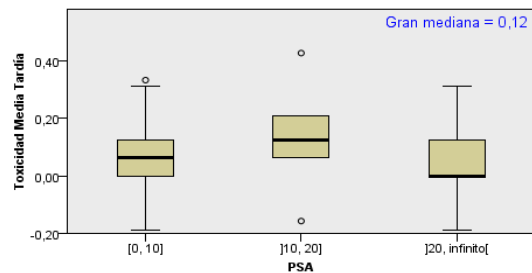
Prueba de la mediana¹

	Tratamiento 3DRTE	Tratamiento IGRT
N total	46	41
Mediana	0,125	0,125
Estadístico	0,904	1,613
Grados de libertad	5	2
p-valor	0,636	0,446

Prueba de la mediana para muestras independientes



Prueba de la mediana para muestras independientes



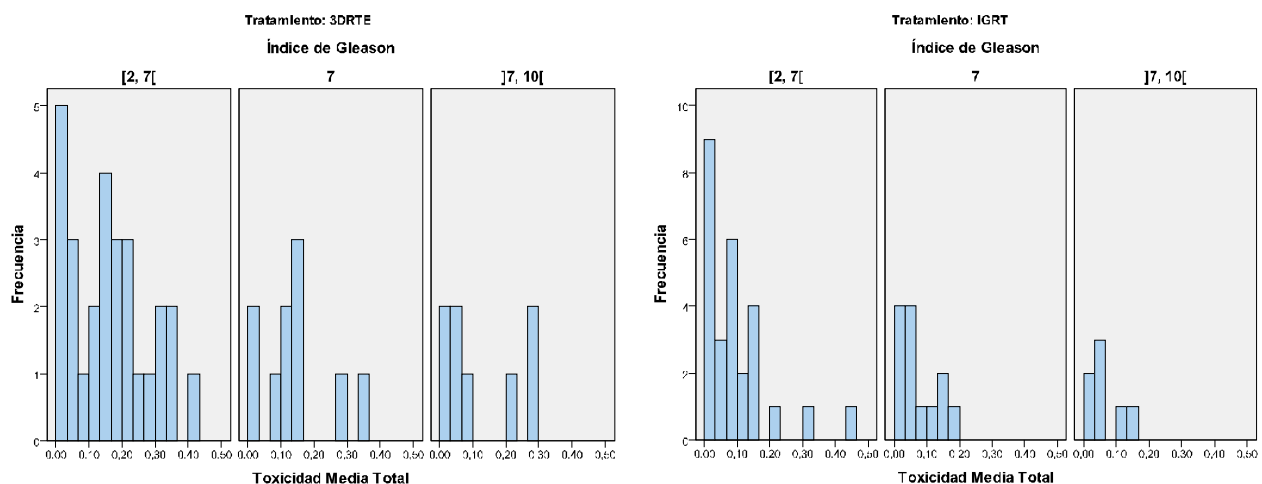
1. Más del 20% de las casillas tienen valores esperados menores que cinco.

Tanto para el tratamiento 3DRTE como para el tratamiento IGRT, los p-valores asociados al test de Kruskal-Wallis y al test de la mediana, son superiores a 0,05, por lo que no tenemos evidencia estadística suficiente para rechazar la hipótesis nula. Así, podemos decir que no existe relación entre la Toxicidad Media_{tardía} y el nivel de PSA para ninguno de los tratamientos.

2.7.7 Relación entre Toxicidad Media_{total} e Índice de Gleason

Dado que la variable Toxicidad Media_{total} es una variable cuantitativa y la variable Índice de Gleason es cualitativa con más de dos categorías, se usará el test ANOVA de un factor para comparar medias. En primer lugar, se calculará el valor de dicha media para cada nivel del Índice de Gleason:

Toxicidad Media _{total}	Tratamiento 3DRTE	Tratamiento IGRT
[2, 7[0,164	0,093
{7}	0,140	0,069
]7, 10[0,121	0,067



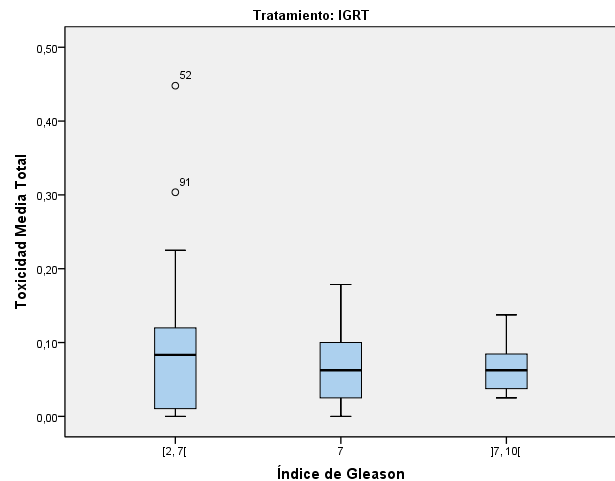
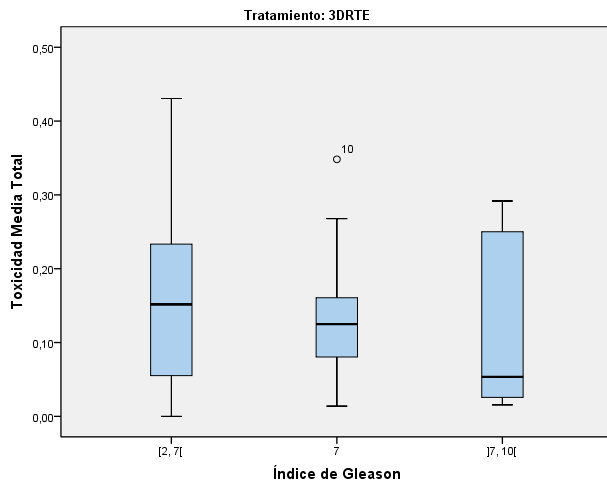
A continuación se comprobarán las hipótesis de normalidad y homocedasticidad.

▪ **Pruebas de Normalidad y Homocedasticidad**

		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Estadístico	Grados de libertad	p-valor	Estadístico	Grados de libertad	p-valor
3DRTE	[2, 7[0,103	28	0,200*	0,955	28	0,261
	{7}	0,221	10	0,181	0,920	10	0,356
]7, 10[0,282	8	0,061	0,784	8	0,019
IGRT	[2, 7[0,197	27	0,009	0,804	27	0,000
	{7}	0,176	13	0,200*	0,914	13	0,206
]7, 10[0,257	7	0,178	0,898	7	0,317

a. Corrección de la significación de Lilliefors
 * Este es un límite inferior de la significatividad verdadera

Prueba de Levene basada en la mediana				
	Estadístico	Grados de libertad 1	Grados de libertad 2	p-valor
3DRTE	0,343	2	43	0,519
IGRT	1,524	2	44	0,229



Tanto para el tratamiento 3DRTE como para el tratamiento IGRT, encontramos p-valoros lo suficientemente pequeños como para rechazar la hipótesis nula de normalidad, por lo que se procederá a realizar una transformación de Box-Cox con el objetivo de normalizar la variable Toxicidad Media_{total} con respecto al nivel del índice de Gleason.

▪ **Transformaciones de Box-Cox**

Fijando el valor de m en 0,1, con el fin de que todos los valores de la variable Toxicidad Media_{total} sean mayores que 0, se obtiene un valor del parámetro λ igual a -0,26, con lo que la fórmula que define la Toxicidad Media_{total} transformada será:

$$Toxicidad\ Media_{total\ i} = \frac{(Toxicidad\ Media_{total\ i} + 0,1)^{-0,26} - 1}{-0,26 \cdot g^{-0,261 - 1}}$$

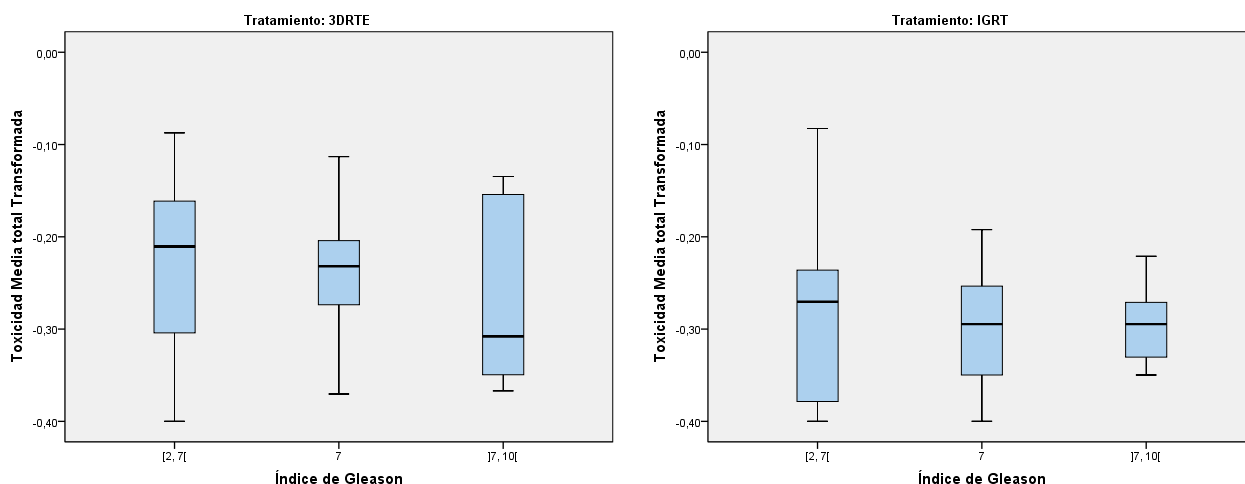
tal que $g = \sqrt[n]{(Toxicidad\ Media_{total\ 1} + 0,1) \cdot \dots \cdot (Toxicidad\ Media_{total\ n} + 0,1)}$

Comprobemos pues la normalidad y homocedasticidad de la variable transformada:

		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Estadístico	Grados de libertad	p-valor	Estadístico	Grados de libertad	p-valor
3DRTE	[2, 7[0,147	28	0,124	0,914	28	0,024
	{7}	0,163	10	0,200*	0,936	10	0,507
]7, 10[0,244	8	0,146	0,825	8	0,052
IGRT	[2, 7[0,154	27	0,101	0,925	27	0,054
	{7}	0,152	13	0,200*	0,923	13	0,273
]7, 10[0,207	7	0,200*	0,922	7	0,483

a. Corrección de la significación de Lilliefors
 * Este es un límite inferior de la significatividad verdadera

Prueba de Levene basada en la mediana				
	Estadístico	Grados de libertad 1	Grados de libertad 2	p-valor
3DRTE	0,346	2	43	0,517
IGRT	1,797	2	44	0,178



Tanto para el tratamiento 3DRTE, como para el tratamiento IGRT, hallamos p-valores inferiores a 0,05, por lo que no se puede aceptar la normalidad de la variable Toxicidad Media_{total} transformada para los distintos niveles del índice de Gleason. El test de Levene si indica homocedasticidad en la variable, sin embargo se procederá a realizar pruebas no paramétricas sobre los datos debido a que no se cumplen todos los supuestos necesarios para realizar la ANOVA de un factor.

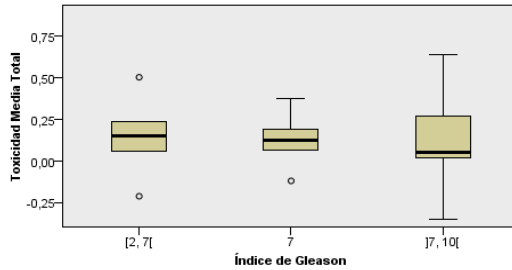
▪ Prueba no paramétricas para variables independientes con más de 2 categorías

Prueba de Kruskal-Wallis

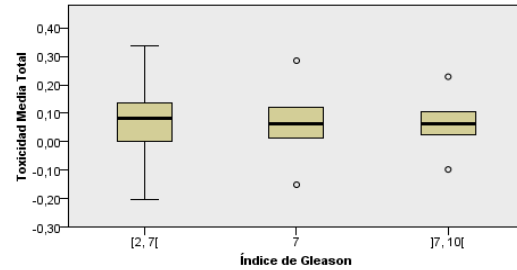
N total
Estadístico
Grados de libertad
p-valor

Tratamiento 3DRTE	Tratamiento IGRT
46	47
0,733	0,143
2	2
0,693	0,931

Prueba de Kruskal-Wallis para muestras independientes



Prueba de Kruskal-Wallis para muestras independientes

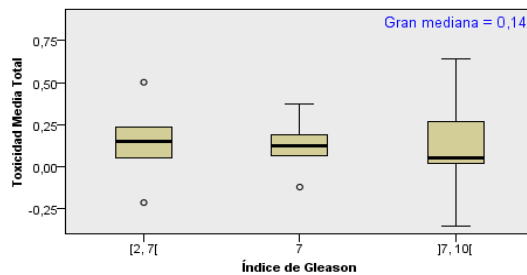


Prueba de la mediana¹

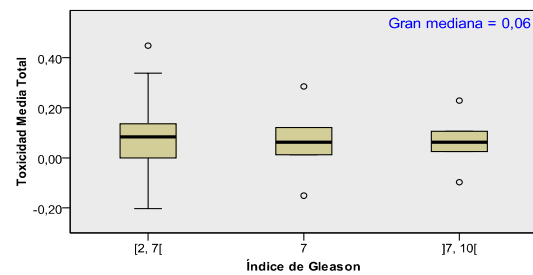
N total
Mediana
Estadístico
Grados de libertad
p-valor

Tratamiento 3DRTE	Tratamiento IGRT
46	47
0,143	0,062
0,556	2,129
2	2
0,757	0,345

Prueba de la mediana para muestras independientes



Prueba de la mediana para muestras independientes



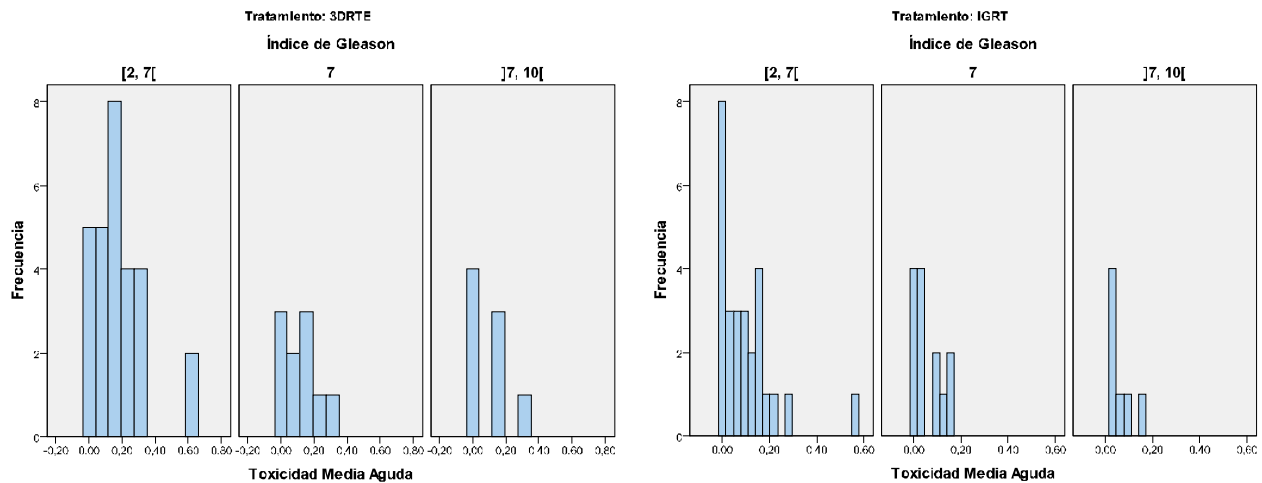
1. Más del 20% de las casillas tienen valores esperados menores que cinco.

Tanto para el tratamiento 3DRTE como para el tratamiento IGRT, los p-valor asociados al test de Kruskal-Wallis y al de la mediana, son superiores a 0,05, por lo que no tenemos evidencia estadística suficiente para rechazar la hipótesis nula. Así, podemos decir que no existe relación entre la Toxicidad Media_{total} y el índice de Gleason.

2.7.8 Relación entre Toxicidad Media aguda e Índice de Gleason

Dado que la variable Toxicidad Media_{aguda} es una variable cuantitativa y la variable Índice de Gleason es cualitativa con más de dos categorías, se usará el test ANOVA de un factor para comparar medias. En primer lugar, se calculará el valor de dicha media para cada nivel del Índice de Gleason.

Toxicidad Media _{aguda}	Tratamiento 3DRTE	Tratamiento IGRT
[2, 7[0,187	0,097
{7}	0,134	0,058
]7, 10[0,105	0,060



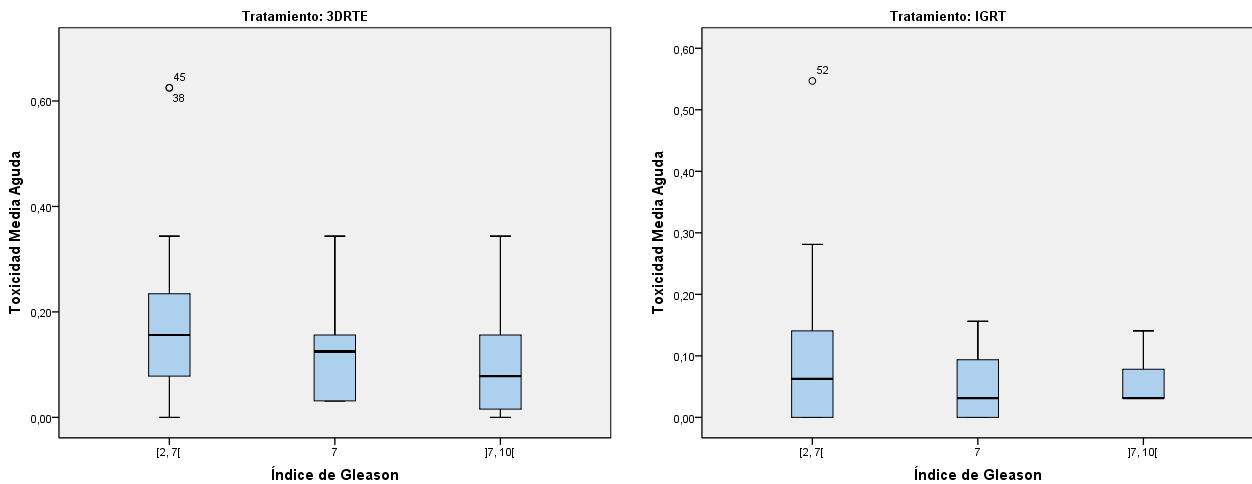
A continuación se comprobarán las hipótesis de normalidad y homocedasticidad.

▪ **Pruebas de Normalidad y Homocedasticidad**

		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Estadístico	Grados de libertad	p-valor	Estadístico	Grados de libertad	p-valor
3DRTE	[2, 7[0,170	28	0,037	0,863	28	0,002
	{7}	0,215	10	0,200*	0,885	10	0,150
]7, 10[0,237	8	0,200*	0,847	8	0,090
IGRT	[2, 7[0,206	27	0,005	0,760	27	0,000
	{7}	0,287	13	0,004	0,835	13	0,018
]7, 10[0,323	7	0,026	0,765	7	0,018

a. Corrección de la significación de Lilliefors
 * Este es un límite inferior de la significatividad verdadera

Prueba de Levene basada en la mediana				
	Estadístico	Grados de libertad 1	Grados de libertad 2	p-valor
3DRTE	0,428	2	43	0,526
IGRT	1,505	2	44	0,233



Tanto para el tratamiento 3DRTE como para el tratamiento IGRT, encontramos p-valoros lo suficientemente pequeños como para rechazar la hipótesis nula de normalidad, por lo que se procederá a realizar una transformación de Box-Cox con el objetivo de normalizar la variable Toxicidad Media_{aguda} con respecto al nivel del índice de Gleason para ninguno de los tratamientos.

▪ **Transformaciones de Box-Cox**

Fijando el valor de m en 0,1, con el fin de que todos los valores de la variable Toxicidad Media_{aguda} sean mayores que 0, se obtiene un valor del parámetro λ igual a -0,42, con lo que la fórmula que define la Toxicidad Media_{aguda} transformada será:

$$Toxicidad\ Media_{aguda\ i} = \frac{(Toxicidad\ Media_{aguda\ i} + 0,1)^{-0,42} - 1}{-0,42 \cdot g^{-0,42-1}}$$

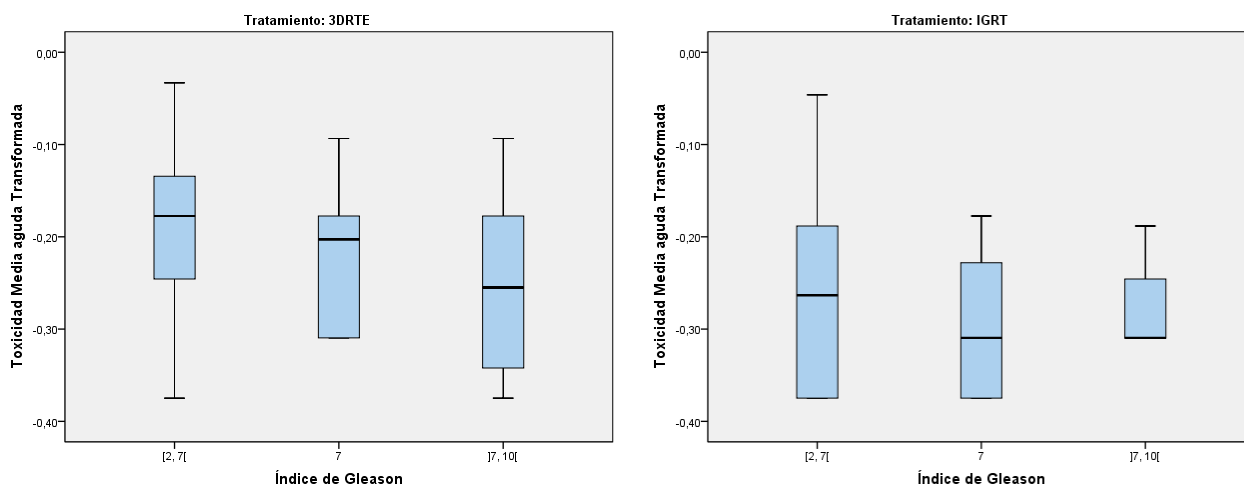
$$\text{tal que } g = \sqrt[n]{(Toxicidad\ Media_{aguda\ 1} + 0,1) \cdot \dots \cdot (Toxicidad\ Media_{aguda\ n} + 0,1)}$$

Comprobemos pues la normalidad y homocedasticidad de la variable transformada:

		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Estadístico	Grados de libertad	p-valor	Estadístico	Grados de libertad	p-valor
3DRTE	[2, 7[0,206	28	0,003	0,916	28	0,036
	{7}	0,192	10	0,200*	0,903	10	0,236
]7, 10[0,209	8	0,200*	0,837	8	0,329
IGRT	[2, 7[0,183	27	0,021	0,914	27	0,029
	{7}	0,224	13	0,075	0,859	13	0,037
]7, 10[0,336	7	0,017	0,780	7	0,026

a. Corrección de la significación de Lilliefors
 * Este es un límite inferior de la significatividad verdadera

Prueba de Levene basada en la mediana				
	Estadístico	Grados de libertad 1	Grados de libertad 2	p-valor
3DRTE	0,447	2	43	0,624
IGRT	2,378	2	44	0,105



Tanto para el tratamiento 3DRTE, como para el tratamiento IGRT, hallamos p-valores inferiores a 0,05, por lo que no se puede aceptar la normalidad de la variable Toxicidad Media_{aguda} transformada para los distintos niveles del índice de Gleason. El test de Levene sí indica homocedasticidad en la variable, sin embargo se procederá a realizar pruebas no paramétricas sobre los datos debido a que no se cumplen todos los supuestos necesarios para realizar la ANOVA de un factor.

▪ Prueba no paramétrica para variables independientes con más de 2 categorías

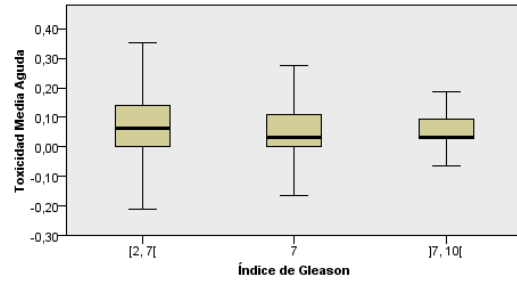
Prueba de Kruskal-Wallis

	Tratamiento 3DRTE	Tratamiento IGRT
N total	46	47
Estadístico	2,407	0,756
Grados de libertad	2	2
p-valor	0,300	0,685

Prueba de Kruskal-Wallis para muestras independientes



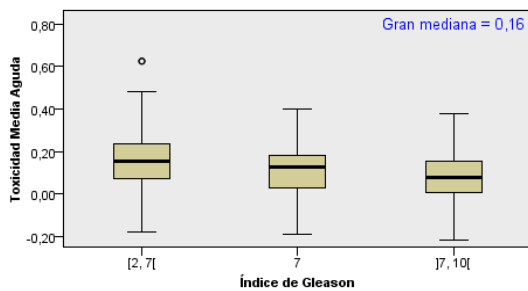
Prueba de Kruskal-Wallis para muestras independientes



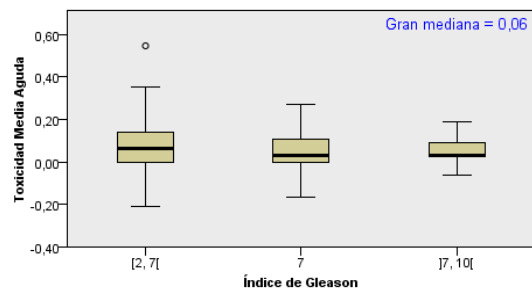
Prueba de la mediana¹

	Tratamiento 3DRTE	Tratamiento IGRT
N total	46	47
Mediana	0,156	0,062
Estadístico	3,534	0,995
Grados de libertad	2	2
p-valor	0,171	0,608

Prueba de la mediana para muestras independientes



Prueba de la mediana para muestras independientes



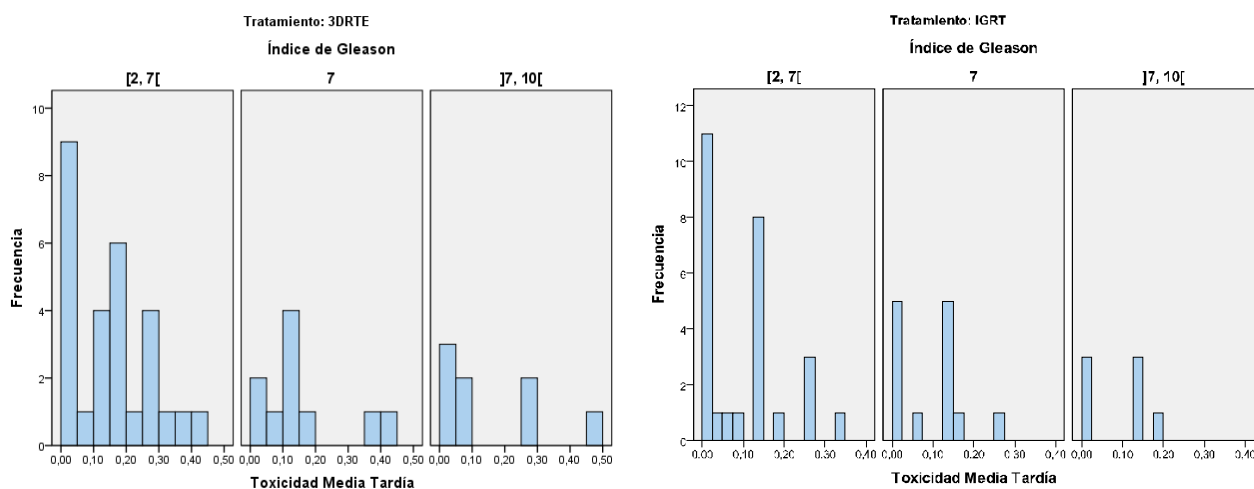
1. Más del 20% de las casillas tienen valores esperados menores que cinco.

Para ambos tratamientos, los p-valor asociados al test de Kruskal-Wallis y al test de la mediana son superiores a 0,05. Así, podemos decir que no existe relación entre la Toxicidad Media_{aguda} y el índice de Gleason.

2.7.9 Relación entre Toxicidad Media _{tardía} e Índice de Gleason

Dado que la variable Toxicidad Media_{tardía} es una variable cuantitativa y la variable Índice de Gleason es cualitativa con más de dos categorías, se usará el test ANOVA de un factor para comparar medias. En primer lugar, se calculará el valor de dicha media para cada nivel del Índice de Gleason

Toxicidad Media _{tardía}	Tratamiento 3DRTE	Tratamiento IGRT
[2, 7[0,146	0,091
{7}	0,152	0,085
]7, 10[0,146	0,082



A continuación se comprobarán las hipótesis de normalidad y homocedasticidad.

■ Pruebas de Normalidad y Homocedasticidad

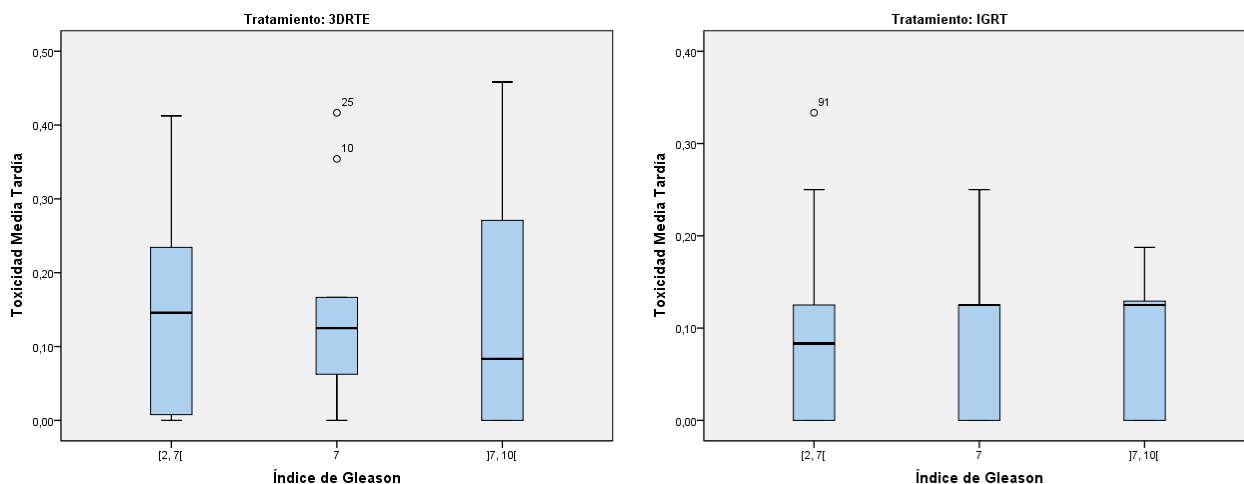
		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Estadístico	Grados de libertad	p-valor	Estadístico	Grados de libertad	p-valor
3DRTE	[2, 7[0,158	28	0,027	0,915	28	0,026
	{7}	0,257	10	0,059	0,864	10	0,084
]7, 10[0,269	8	0,029	0,848	8	0,092
IGRT	[2, 7[0,232	27	0,001	0,837	27	0,001
	{7}	0,238	13	0,043	0,848	13	0,027
]7, 10[0,280	7	0,104	0,813	7	0,054

a. Corrección de la significación de Lilliefors

* Este es un límite inferior de la significatividad verdadera

Prueba de Levene basada en la mediana			
Estadístico	Grados de libertad 1	Grados de libertad 2	p-valor

3DRTE	0,382	2	43	0,685
IGRT	0,420	2	44	0,660



Tanto para el tratamiento 3DRTE como para el tratamiento IGRT, encontramos p-valor lo suficientemente pequeños como para rechazar la hipótesis nula de normalidad, por lo que se procederá a realizar una transformación de Box-Cox con el objetivo de normalizar la variable Toxicidad Media_{tardia} con respecto al nivel del índice de Gleason.

■ Transformaciones de Box-Cox

Fijando el valor de m en 0,1, con el fin de que todos los valores de la variable Toxicidad Media_{tardia} sean mayores que 0, se obtiene un valor del parámetro λ igual a -0,1, con lo que la fórmula que define la Toxicidad Media_{tardia} transformada será:

$$Toxicidad\ Media_{tardia\ i} = \frac{(Toxicidad\ Media_{tardia\ i} + 0,1)^{-0,1} - 1}{-0,1 \cdot g^{-0,1-1}}$$

$$\text{tal que } g = \sqrt[0,1]{(Toxicidad\ Media_{tardia\ 1} + 0,1) \cdot \dots \cdot (Toxicidad\ Media_{tardia\ n} + 0,1)}$$

Comprobemos pues la normalidad y homocedasticidad de la variable transformada:

Kolmogorov-Smirnov ^a		
Estadístico	Grados de libertad	p-valor

Shapiro-Wilk		
Estadístico	Grados de libertad	p-valor

3DRTE	[2, 7[
	{7}
]7, 10[

0,189	28	0,012
0,221	10	0,181
0,223	8	0,200*

0,870	28	0,002
0,916	10	0,324
0,872	8	0,159

IGRT	[2, 7[
	{7}
]7, 10[

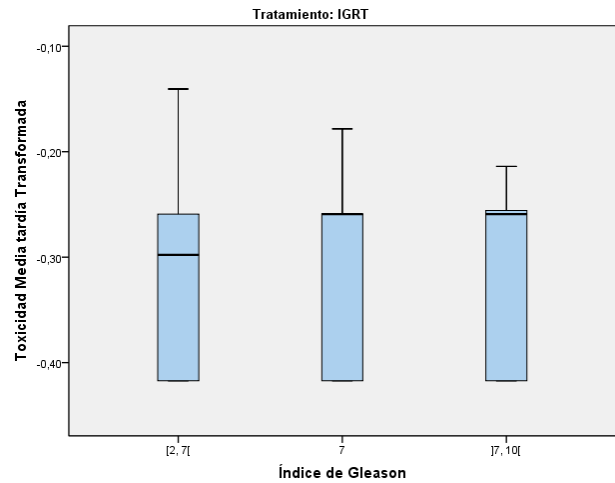
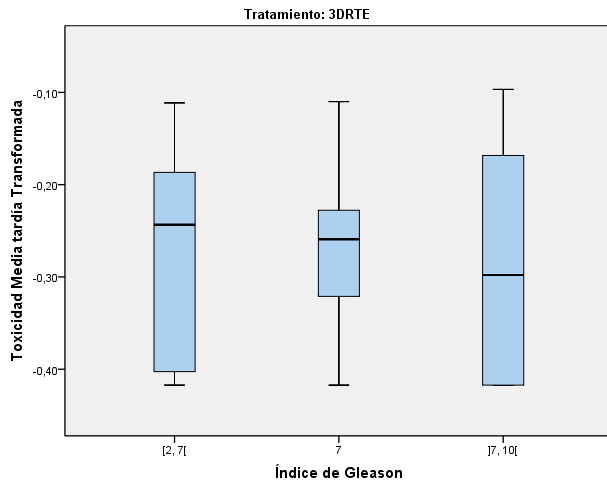
0,264	27	0,000
0,278	13	0,007
0,314	7	0,036

0,835	27	0,001
0,814	13	0,010
0,767	7	0,019

a. Corrección de la significación de Lilliefors

* Este es un límite inferior de la significatividad verdadera

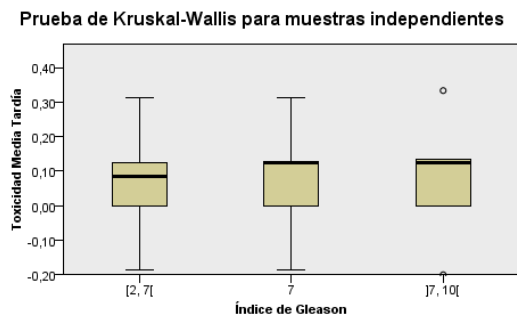
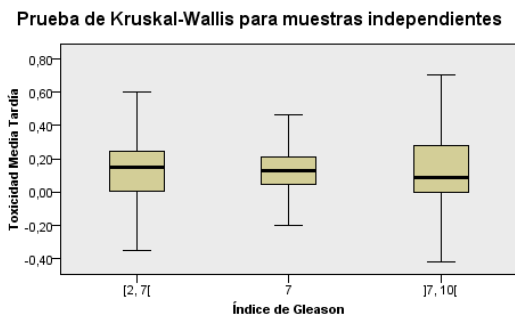
Prueba de Levene basada en la mediana				
Estadístico	Grados de libertad 1	Grados de libertad 2	p-valor	
3DRTE	0,561	2	43	0,442
IGRT	0,182	2	44	0,839



Tanto para el tratamiento 3DRTE, como para el tratamiento IGRT, hallamos p-valores inferiores a 0,05, por lo que no se puede aceptar la normalidad de la variable Toxicidad Media tardía transformada para los distintos niveles del índice de Gleason. El test de Levene si indica homocedasticidad en la variable, sin embargo se procederá a realizar pruebas no paramétricas sobre los datos debido a que no se cumplen todos los supuestos necesarios para realizar la ANOVA de un factor.

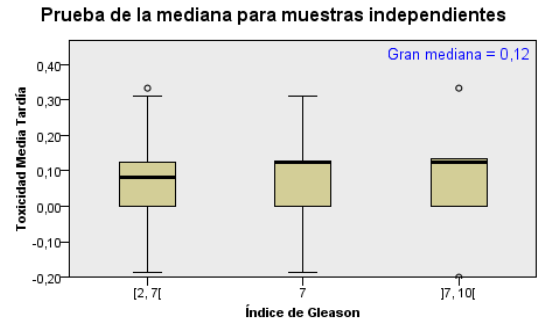
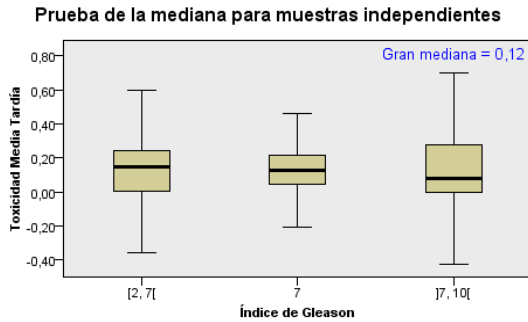
▪ Prueba no paramétricas para variables independientes con más de 2 categorías

Prueba de Kruskal-Wallis		
	Tratamiento 3DRTE	Tratamiento IGRT
N total	46	47
Estadístico	0,119	0,020
Grados de libertad	2	2
p-valor	0,942	0,990



Prueba de la mediana^{1,2}

	Tratamiento 3DRTE	Tratamiento IGRT
N total	46	47
Mediana	0,125	0,125
Estadístico	0,556	0,527
Grados de libertad	2	2
p-valor	0,757	0,768



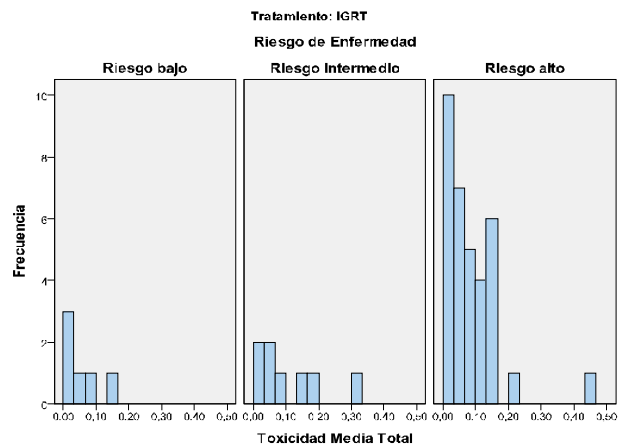
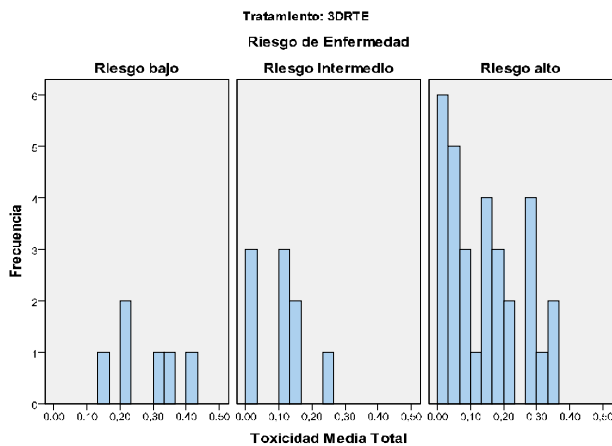
1. Al menos una casilla tiene un valor esperado menor que uno.
2. Más del 20% de las casillas tienen valores esperados menores que cinco cuando Tratamiento = IGRT.

Tanto para el tratamiento 3DRTE como para el tratamiento IGRT, los p-valores asociados al test de Kruskal-Wallis y al test de la mediana, son superiores a 0,05, por lo que no tenemos evidencia estadística suficiente para rechazar la hipótesis nula. Así, podemos decir que no existe relación entre la Toxicidad Media_{tardía} y el índice de Gleason.

2.7.10 Relación entre Toxicidad Media_{total} y Grupos de Riesgos de Cáncer de Próstata.

Dado que la variable Toxicidad Media_{total} es una variable cuantitativa y la variable Riesgo de Enfermedad es cualitativa con más de dos categorías, se usará el test ANOVA de un factor para comparar medias. En primer lugar, se calculará el valor de dicha media para cada nivel del Riesgo de Enfermedad:

Toxicidad Media _{total}	Tratamiento 3DRTE	Tratamiento IGRT
Bajo	0,275	0,048
Intermedio	0,100	0,107
Alto	0,142	0,085



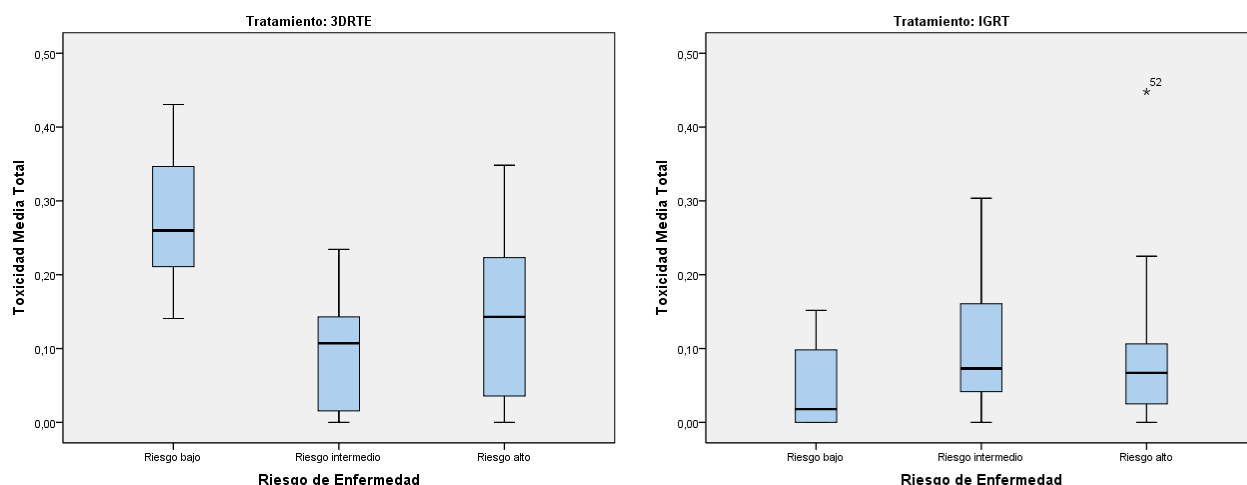
A continuación se comprobarán las hipótesis de normalidad y homocedasticidad.

■ **Pruebas de Normalidad y Homocedasticidad**

		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Estadístico	Grados de libertad	p-valor	Estadístico	Grados de libertad	p-valor
3DRTE	Bajo	0,216	6	0,200*	0,964	6	0,850
	Intermedio	0,202	9	0,200*	0,922	9	0,407
	Alto	0,134	31	0,170	0,919	31	0,022
IGRT	Bajo	0,272	6	0,186	0,809	6	0,071
	Intermedio	0,219	8	0,200*	0,905	8	0,317
	Alto	0,165	34	0,020	0,779	34	0,000

a. Corrección de la significación de Lilliefors

Prueba de Levene basada en la mediana				
	Estadístico	Grados de libertad 1	Grados de libertad 2	p-valor
3DRTE	1,833	2	43	0,172
IGRT	0,229	2	45	0,796



Tanto para el tratamiento 3DRTE como para el tratamiento IGRT, encontramos p-valores lo suficientemente pequeños como para rechazar la hipótesis nula de normalidad, por lo que se procederá a realizar una transformación de Box-Cox con el objetivo de normalizar la variable Toxicidad Media_{total} con respecto al riesgo de enfermedad.

■ **Transformaciones de Box-Cox**

Fijando el valor de m en 0,1, con el fin de que todos los valores de la variable Toxicidad Media_{total} sean mayores que 0, se obtiene un valor del parámetro λ igual a -0,26, con lo que la fórmula que define la Toxicidad Media_{total} transformada será:

$$Toxicidad\ Media_{total\ i} = \frac{(Toxicidad\ Media_{total\ i} + 0,1)^{-0,26} - 1}{-0,26 \cdot g^{-0,26-1}}$$

tal que $g = \sqrt[n]{(Toxicidad\ Media_{total\ 1} + 0,1) \cdot \dots \cdot (Toxicidad\ Media_{total\ n} + 0,1)}$

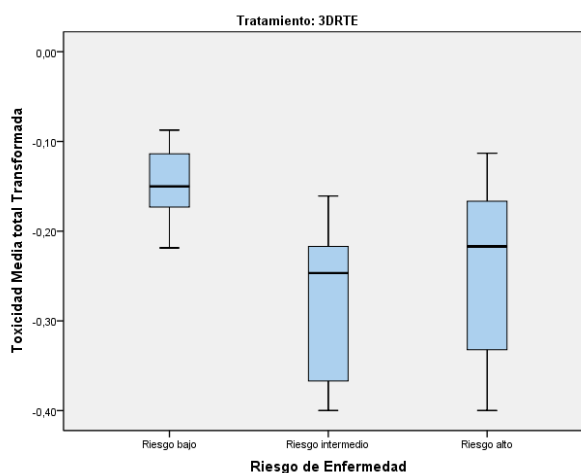
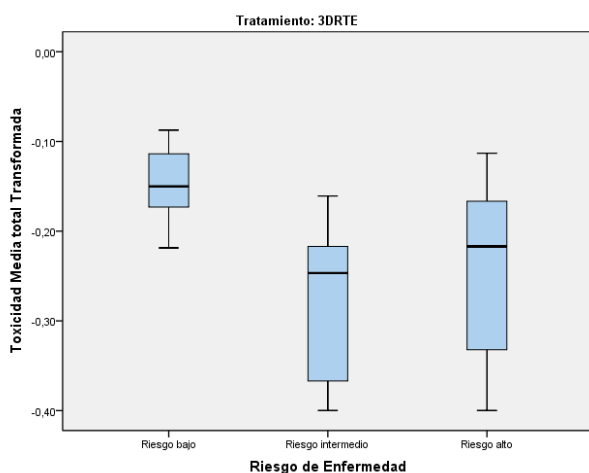
Comprobemos pues la normalidad y homocedasticidad de la variable transformada:

		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Estadístico	Grados de libertad	p-valor	Estadístico	Grados de libertad	p-valor
3DRTE	Bajo	0,181	6	0,200*	0,966	6	0,865
	Intermedio	0,283	9	0,036	0,878	9	0,150
	Alto	0,130	31	0,196*	0,926	31	0,034
IGRT	Bajo	0,290	6	0,125	0,822	6	0,092
	Intermedio	0,138	8	0,200*	0,981	8	0,967
	Alto	0,105	34	0,200*	0,949	34	0,111

a. Corrección de la significación de Lilliefors

* Este es un límite inferior de la significatividad verdadera

Prueba de Levene basada en la mediana				
	Estadístico	Grados de libertad 1	Grados de libertad 2	p-valor
3DRTE	1,929	2	43	0,158
IGRT	0,107	2	45	0,898



A partir de los p-valores asociados a los tests de Kolmogorov-Smirnov, Shapiro-Wilk y Levene aceptamos las hipótesis nulas de normalidad y homocedasticidad de la variable Toxicidad Media_{total} transformada con respecto al riesgo de enfermedad para ambos tratamientos. Así, se procede a realizar la prueba ANOVA de un factor.

▪ ANOVA de un factor para comparar medias

		Suma de cuadrados	Grados de libertad	Media cuadrática	F	p-valor
Tratamiento 3DRTE	Inter-grupos	0,059	2	0,030	3,796	0,030
	Intra-grupos	0,335	43	0,008		
	Total	0,394	45			
Tratamiento IGRT	Inter-grupos	0,014	2	0,007	1,165	0,321
	Intra-grupos	0,279	43	0,006		
	Total	0,294	45			

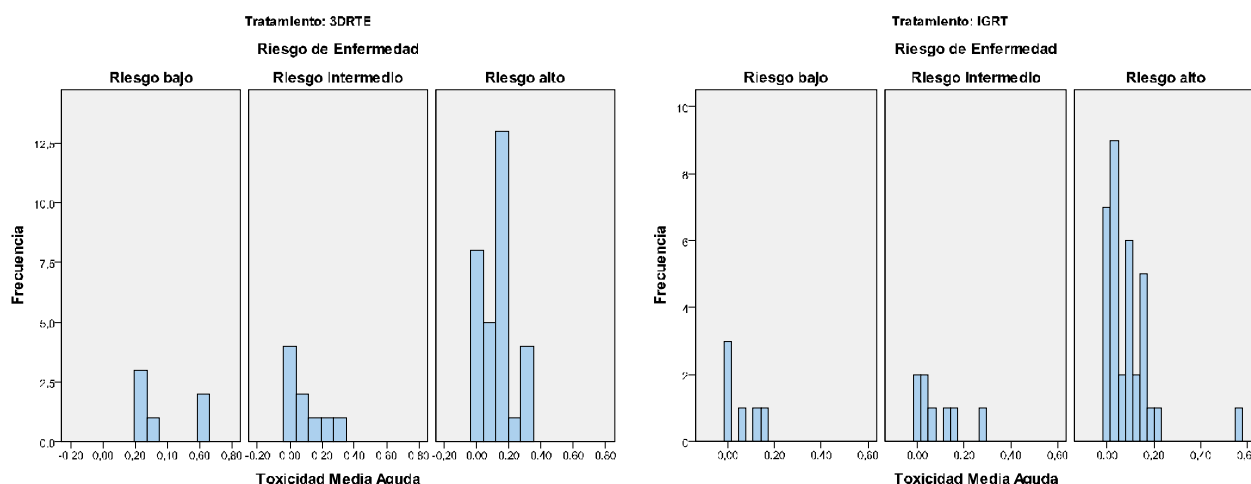
Para el tratamiento 3DRTE, el p-valor asociado a la prueba ANOVA de un factor es inferior a 0,05, por lo que tenemos evidencia estadística suficiente para rechazar la hipótesis nula. Así, afirmamos que existe evidencia estadística suficiente para afirmar que existe diferencia en la Toxicidad Media_{total} transformada con respecto al riesgo de enfermedad a lo largo del total seguimiento de los pacientes.

Para el tratamiento IGRT, el p-valor asociado a la prueba ANOVA de un factor es superior a 0,05, por lo que no tenemos evidencia estadística suficiente para rechazar la hipótesis nula. Así, afirmamos que no existe evidencia estadística suficiente para afirmar que existe diferencia en la Toxicidad Media_{total} transformada con respecto al riesgo de enfermedad a lo largo del total seguimiento de los pacientes.

2.7.11 Relación entre Toxicidad Media_{aguda} y Riesgo de Enfermedad

Dado que la variable Toxicidad Media_{aguda} es una variable cuantitativa y la variable Riesgo de Enfermedad es cualitativa con más de dos categorías, se usará el test ANOVA de un factor para comparar medias. En primer lugar, se calculará el valor de dicha media para cada nivel del Riesgo de Enfermedad.

Toxicidad Media _{aguda}	Tratamiento 3DRTE	Tratamiento IGRT
Bajo	0,378	0,052
Intermedio	0,113	0,086
Alto	0,134	0,085



A continuación se comprobarán las hipótesis de normalidad y homocedasticidad.

■ Pruebas de Normalidad y Homocedasticidad

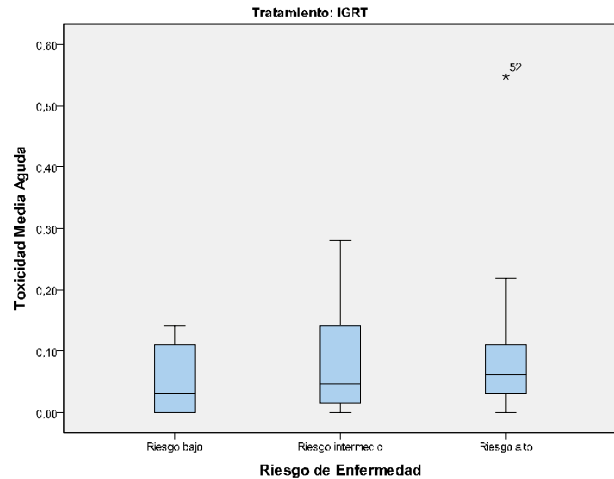
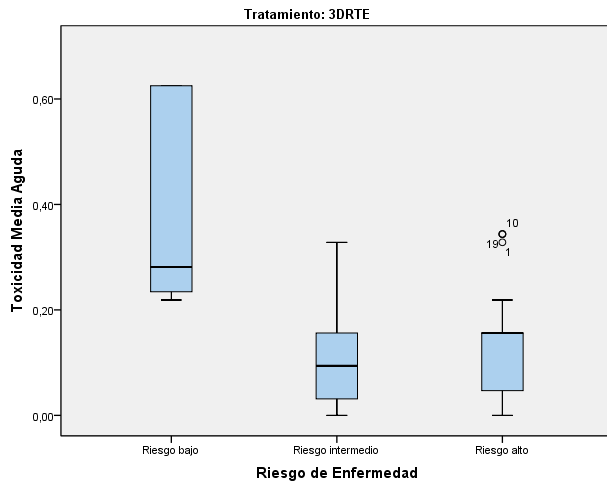
		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Estadístico	Grados de libertad	p-valor	Estadístico	Grados de libertad	p-valor
3DRTE	Bajo	0,268	6	0,200*	0,752	6	0,021
	Intermedio	0,234	9	0,167	0,865	9	0,109
	Alto	0,188	31	0,007	0,891	31	0,004
IGRT	Bajo	0,299	6	0,102	0,828	6	0,103
	Intermedio	0,220	8	0,200*	0,858	8	0,114
	Alto	0,202	34	0,001	0,703	34	0,000

a. Corrección de la significación de Lilliefors

* Este es un límite inferior de la significatividad verdadera

Prueba de Levene basada en la mediana			
Estadístico	Grados de libertad 1	Grados de libertad 2	p-valor

3DRTE	1,759	2	43	0,020
IGRT	0,103	2	45	0,903



Tanto para el tratamiento 3DRTE como para el tratamiento IGRT, encontramos p-valor lo suficientemente pequeños como para rechazar la hipótesis nula de normalidad, por lo que se procederá a realizar una transformación de Box-Cox con el objetivo de normalizar la variable Toxicidad Media_{aguda} con respecto al riesgo de enfermedad.

Transformaciones de Box-Cox

Fijando el valor de m en 0,1, con el fin de que todos los valores de la variable Toxicidad Media_{aguda} sean mayores que 0, se obtiene un valor del parámetro λ igual a -0,42, con lo que la fórmula que define la Toxicidad Media_{aguda} transformada será:

$$Toxicidad\ Media_{aguda\ i} = \frac{(Toxicidad\ Media_{aguda\ i} + 0,1)^{-0,42} - 1}{-0,42 \cdot g^{-0,42-1}}$$

$$\text{tal que } g = \sqrt[n]{(Toxicidad\ Media_{aguda\ 1} + 0,1) \cdot \dots \cdot (Toxicidad\ Media_{aguda\ n} + 0,1)}$$

Comprobemos pues la normalidad y homocedasticidad de la variable transformada:

Kolmogorov-Smirnov ^a		
Estadístico	Grados de libertad	p-valor

Shapiro-Wilk		
Estadístico	Grados de libertad	p-valor

3DRTE	Bajo
	Intermedio
	Alto

0,275	6	0,173
0,215	9	0,200*
0,231	31	0,000

0,795	6	0,053
0,939	9	0,575
0,888	31	0,004

IGRT	Bajo
	Intermedio
	Alto

0,310	6	0,074
0,179	8	0,200*
0,179	34	0,008

0,805	6	0,065
0,933	8	0,545
0,926	34	0,024

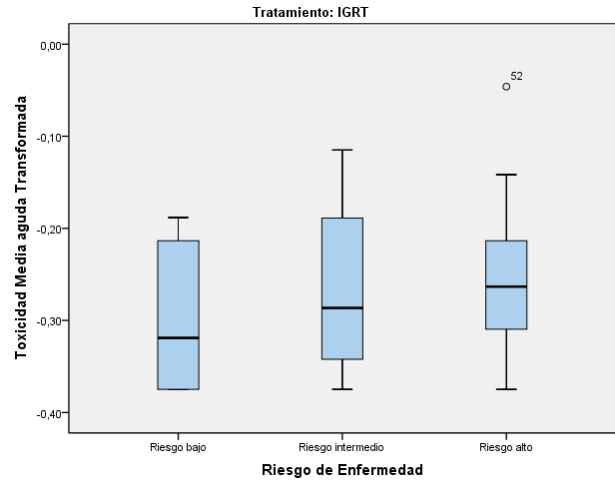
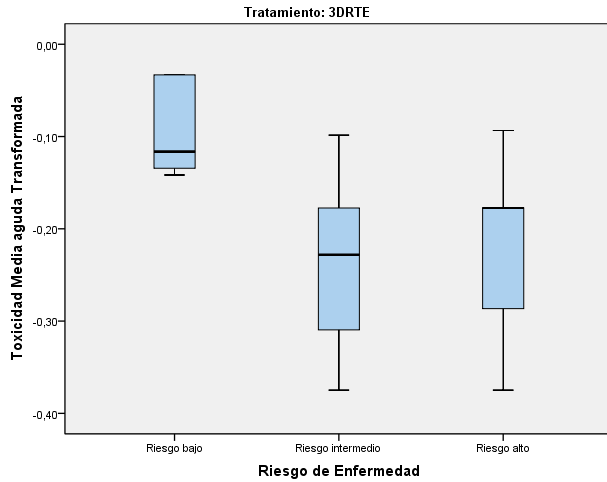
a. Corrección de la significación de Lilliefors

* Este es un límite inferior de la significatividad verdadera

Prueba de Levene basada en la mediana			
Estadístico	Grados de libertad 1	Grados de libertad 2	p-valor

3DRTE
IGRT

0,566	2	43	0,572
0,135	2	45	0,874



Tanto para el tratamiento 3DRTE, como para el tratamiento IGRT, hallamos p-valores inferiores a 0,05, por lo que no se puede aceptar la normalidad de la variable Toxicidad Media_{aguda} transformada para los distintos niveles de riesgo de enfermedad. El test de Levene si indica homocedasticidad en la variable, sin embargo se procederá a realizar pruebas no paramétricas sobre los datos debido a que no se cumplen todos los supuestos necesarios para realizar la ANOVA de un factor.

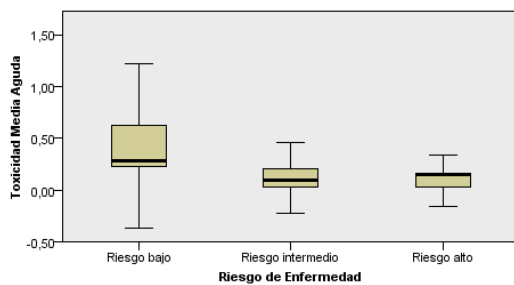
▪ Prueba no paramétricas para variables independientes con más de 2 categorías

Prueba de Kruskal-Wallis

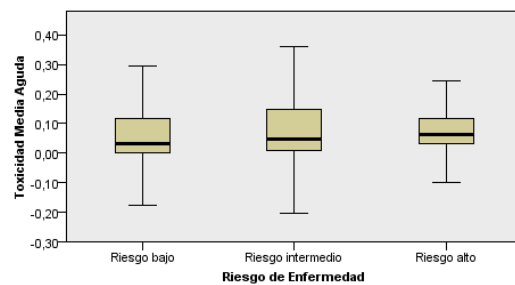
N total
Estadístico
Grados de libertad
p-valor

Tratamiento 3DRTE	Tratamiento IGRT
46	48
10,629	0,786
2	2
0,005	0,675

Prueba de Kruskal-Wallis para muestras independientes

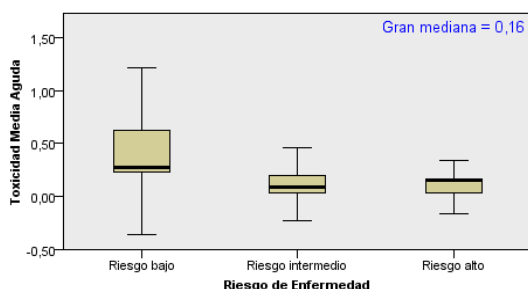


Prueba de Kruskal-Wallis para muestras independientes

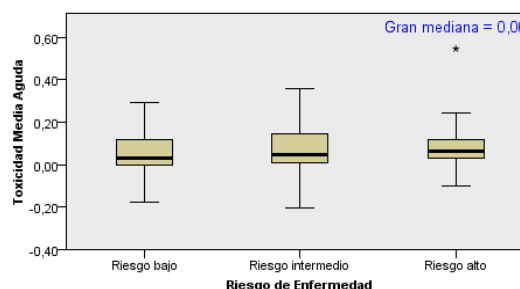


Prueba de la mediana ¹		
	Tratamiento 3DRTE	Tratamiento IGRT
N total	46	48
Mediana	0,156	0,062
Estadístico	14,260	0,543
Grados de libertad	2	2
p-valor	0,001	0,762

Prueba de la mediana para muestras independientes



Prueba de la mediana para muestras independientes



1. Más del 20% de las casillas tienen valores esperados menores que cinco.

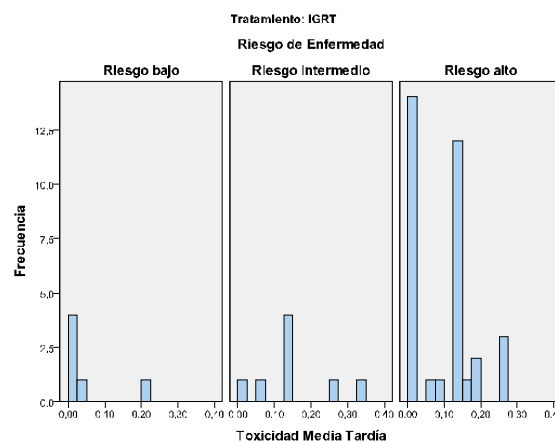
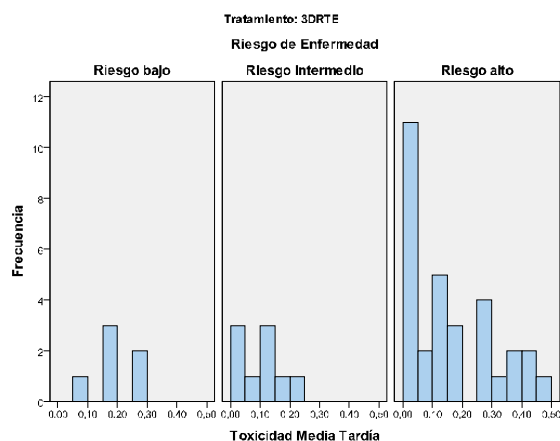
Para el tratamiento 3DRTE, los p-valores asociados al test de Kruskal-Wallis y al test de la mediana, son inferiores a 0,05, por lo que tenemos evidencia estadística suficiente para rechazar la hipótesis nula. Así, podemos decir que existe relación entre la Toxicidad Media_{aguda} y el riesgo de enfermedad para el tratamiento 3DRTE.

Para el tratamiento IGRT, los p-valores asociados al test de Kruskal-Wallis y al test de la mediana, son superiores a 0,05, por lo que no tenemos evidencia estadística suficiente para rechazar la hipótesis nula. Así, podemos decir que no existe relación entre la Toxicidad Media_{aguda} y el riesgo de enfermedad para el tratamiento IGRT.

2.7.12 Relación entre Toxicidad Media _{tardía} y Riesgo de Enfermedad

Dado que la variable Toxicidad Media_{tardía} es una variable cuantitativa y la variable Riesgo de Enfermedad es cualitativa con más de dos categorías, se usará el test ANOVA de un factor para comparar medias. En primer lugar, se calculará el valor de dicha media para cada nivel del Riesgo de Enfermedad.

Toxicidad Media _{tardía}	Tratamiento 3DRTE	Tratamiento IGRT
Bajo	0,198	0,042
Intermedio	0,094	0,143
Alto	0,153	0,087



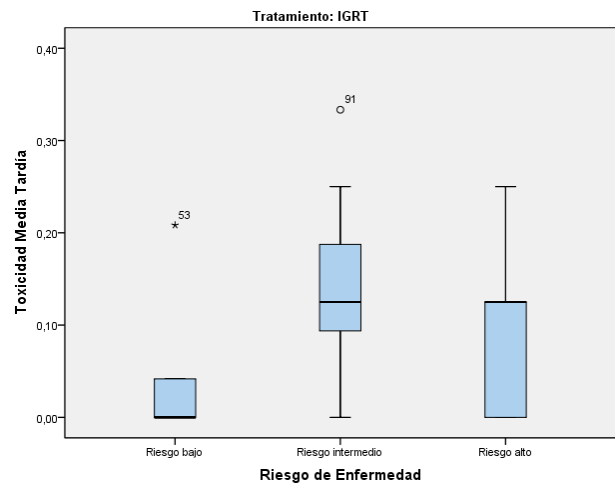
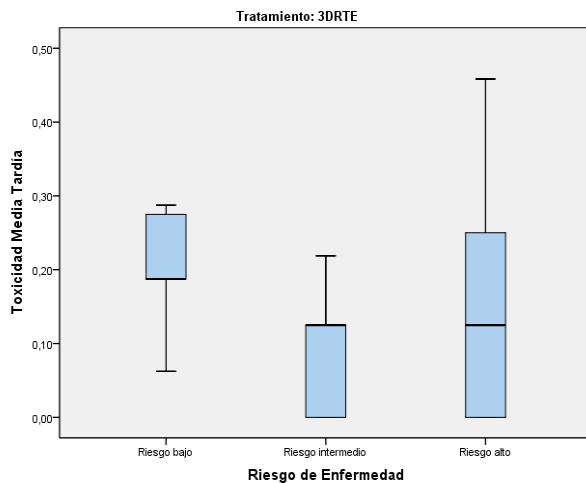
A continuación se comprobarán las hipótesis de normalidad y homocedasticidad.

▪ **Pruebas de Normalidad y Homocedasticidad**

		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Estadístico	Grados de libertad	p-valor	Estadístico	Grados de libertad	p-valor
3DRTE	Bajo	0,282	6	0,147	0,878	6	0,259
	Intermedio	0,205	9	0,200*	0,887	9	0,187
	Alto	0,162	31	0,036	0,883	31	0,003
IGRT	Bajo	0,611	6	0,016	0,611	6	0,001
	Intermedio	0,897	8	0,016	0,897	8	0,274
	Alto	0,262	34	0,000	0,830	34	0,000

a. Corrección de la significación de Lilliefors
 * Este es un límite inferior de la significatividad verdadera

Prueba de Levene basada en la mediana				
	Estadístico	Grados de libertad 1	Grados de libertad 2	p-valor
3DRTE	2,823	2	43	0,034
IGRT	0,510	2	45	0,604



Tanto para el tratamiento 3DRTE como para el tratamiento IGRT, encontramos p-valores lo suficientemente pequeños como para rechazar la hipótesis nula de normalidad, por lo que se procederá a realizar una transformación de Box-Cox con el objetivo de normalizar la variable Toxicidad Media_{tardía} con respecto al riesgo de enfermedad.

▪ **Transformaciones de Box-Cox**

Fijando el valor de m en 0,1, con el fin de que todos los valores de la variable Toxicidad Media_{tardía} sean mayores que 0, se obtiene un valor del parámetro λ igual a -0,10, con lo que la fórmula que define la Toxicidad Media_{tardía} transformada será:

$$Toxicidad\ Media_{tardía\ i} = \frac{(Toxicidad\ Media_{tardía\ i} + 0,1)^{-0,10} - 1}{-0,10 \cdot g^{-0,10-1}}$$

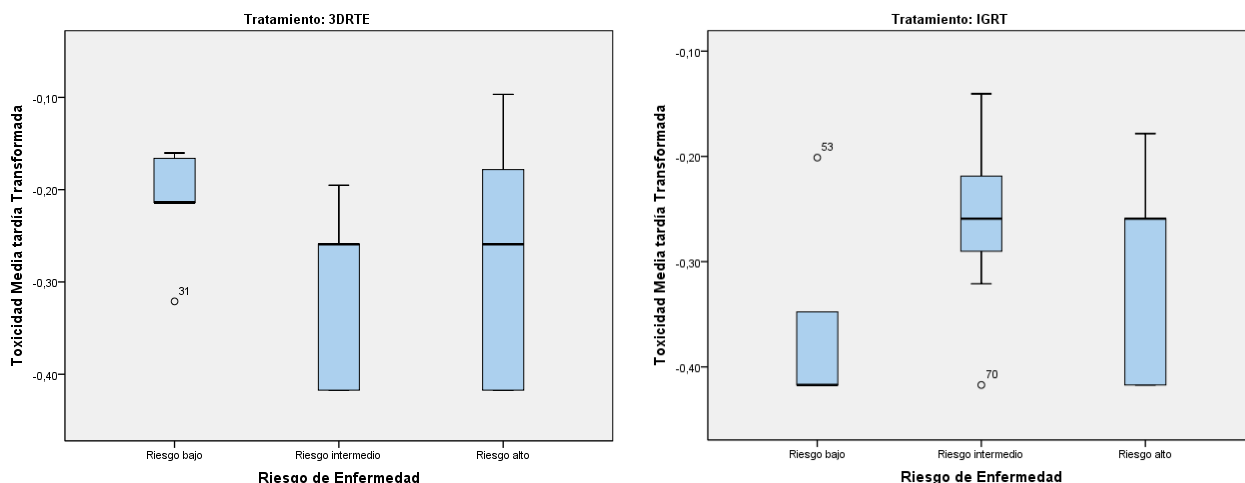
$$\text{tal que } g = \sqrt[2]{(Toxicidad\ Media_{tardía\ 1} + 0,1) \cdot \dots \cdot (Toxicidad\ Media_{tardía\ n} + 0,1)}$$

Comprobemos pues la normalidad y homocedasticidad de la variable transformada:

		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Estadístico	Grados de libertad	p-valor	Estadístico	Grados de libertad	p-valor
3DRTE	Bajo	0,340	6	0,029	0,820	6	0,088
	Intermedio	0,257	9	0,090	0,846	9	0,067
	Alto	0,183	31	0,009	0,876	31	0,002
IGRT	Bajo	0,374	6	0,009	0,552	6	0,002
	Intermedio	0,262	8	0,112	0,852	8	0,392
	Alto	0,280	34	0,000	0,753	34	0,000

a. Corrección de la significación de Lilliefors
 * Este es un límite inferior de la significatividad verdadera

Prueba de Levene basada en la mediana				
	Estadístico	Grados de libertad 1	Grados de libertad 2	p-valor
3DRTE	3,009	2	43	0,018
IGRT	0,791	2	45	0,460



Tanto para el tratamiento 3DRTE, como para el tratamiento IGRT, hallamos p-valores inferiores a 0,05, por lo que no se puede aceptar la normalidad de la variable Toxicidad Media_{tardía} transformada para los distintos niveles de riesgo de enfermedad. El test de Levene si indica homocedasticidad en la variable, sin embargo se procederá a realizar pruebas no paramétricas sobre los datos debido a que no se cumplen todos los supuestos necesarios para realizar la ANOVA de un factor.

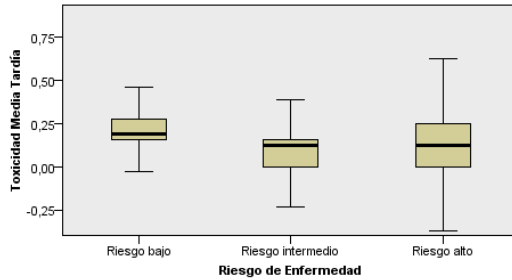
▪ Prueba no paramétricas para variables independientes con más de 2 categorías

Prueba de Kruskal-Wallis

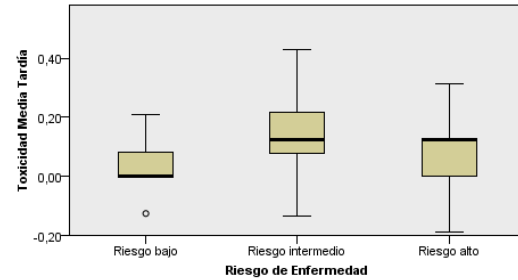
N total
Estadístico
Grados de libertad
p-valor

Tratamiento 3DRTE	Tratamiento IGRT
46	48
3,181	3,803
2	2
0,204	0,149

Prueba de Kruskal-Wallis para muestras independientes



Prueba de Kruskal-Wallis para muestras independientes

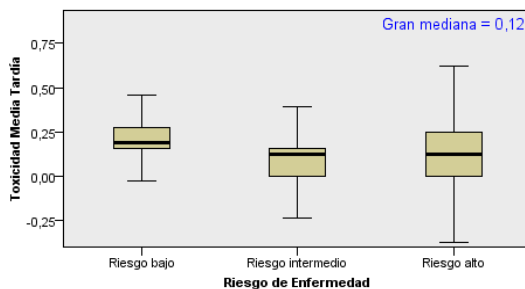


Prueba de la mediana^{1,2}

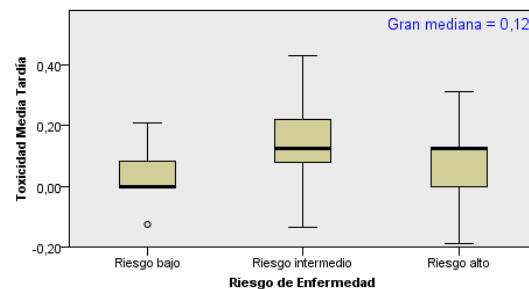
N total
Mediana
Estadístico
Grados de libertad
p-valor

Tratamiento 3DRTE	Tratamiento IGRT
46	48
0,125	0,125
5,428	0,149
2	2
0,066	0,928

Prueba de la mediana para muestras independientes



Prueba de la mediana para muestras independientes



1. Al menos una casilla tiene un valor esperado menor que uno cuando Tratamiento = IGRT.
2. Más del 20% de las casillas tienen valores esperados menores que cinco cuando Tratamiento = IGRT.

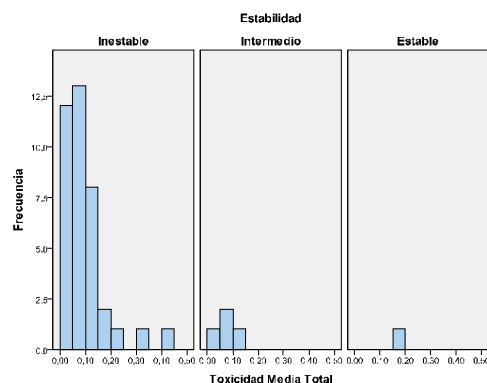
Tanto para el tratamiento 3DRTE como para el tratamiento IGRT, los p-valores asociados al test de Kruskal-Wallis y al test de la mediana, son superiores a 0,05, por lo que no tenemos evidencia estadística suficiente para rechazar la hipótesis nula. Así, podemos decir que no existe relación entre la Toxicidad Media_{tardía} y el riesgo de enfermedad para ninguno de los tratamientos.

Tras realizar un subanálisis relacionando grupos de riesgo y toxicidad genito-urinaria sí que ha aparecido relación estadísticamente significativa entre la pertenencia a un grupo de bajo riesgo y una mayor toxicidad genito-urinaria. Sin embargo, en este subgrupo de pacientes no ha aparecido una mayor toxicidad gastro-intestinal.

2.7.13 Relación entre Toxicidad Media_{total} y Criterio de Estabilidad durante el tratamiento verificado mediante Cone-Beam CT.

Dado que la variable Toxicidad Media_{total} es una variable cuantitativa y la variable Estabilidad es cualitativa con más de dos categorías, se usará el test ANOVA de un factor para comparar medias. En primer lugar, se calculará el valor de dicha media para cada nivel de Estabilidad:

	Estabilidad		
	Inestable	Intermedio	Estable
Toxicidad Media_{total}	0,089	0,080	0,179



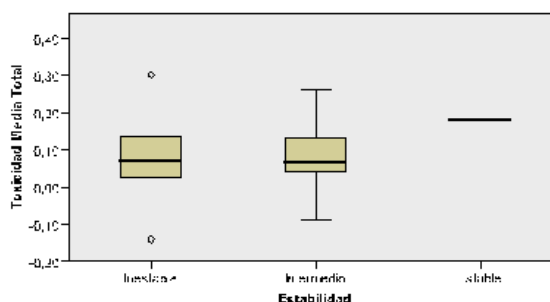
Como se observa en el histograma, cuando la variable Estabilidad es Estable, la Toxicidad Media_{total} se mantiene constante, por lo que se rechaza directamente la hipótesis de normalidad y la posibilidad de lograrla mediante una transformación de Box-Cox. Así, se procede a realizar pruebas no paramétricas para comprobar si existe influencia de la estabilidad sobre la Toxicidad Media_{total} cuando el tratamiento aplicado es el IGRT.

Prueba no paramétricas para variables independientes con más de 2 categorías

Prueba de Kruskal-Wallis

N total	43
Estadístico	2,133
Grados de libertad	2
p-valor	0,344

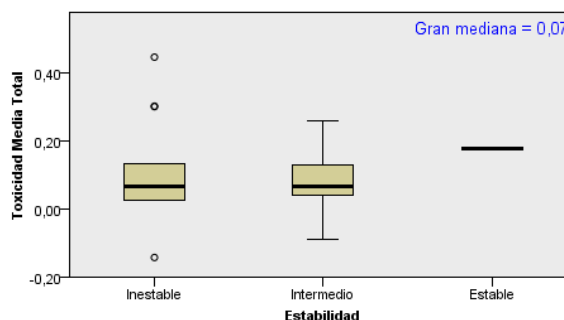
Prueba de Kruskal-Wallis para muestras independientes



Prueba de la mediana^{1,2}

N total	43
Mediana	0,071
Estadístico	1,978
Grados de libertad	2
p-valor	0,372

Prueba de la mediana para muestras independientes



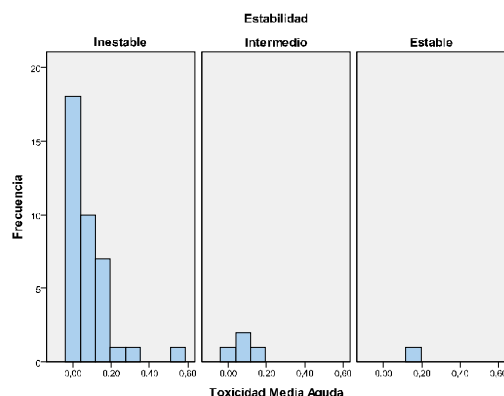
1. Al menos una casilla tiene un valor esperado menor que uno.
2. Más del 20% de las casillas tienen valores esperados menores que cinco.

Como demuestran los tests no paramétricos aplicados, no podemos rechazar la hipótesis nula, es decir, no existe evidencia estadística suficiente para afirmar que existe diferencia en la toxicidad del tratamiento IGRT a lo largo del total seguimiento de los pacientes con respecto a la estabilidad.

2.7.14 Relación entre Toxicidad Media_{aguda} y Estabilidad

Dado que la variable Toxicidad Media_{aguda} es una variable cuantitativa y la variable Estabilidad es cualitativa con más de dos categorías, se usará el test ANOVA de un factor para comparar medias. En primer lugar, se calculará el valor de dicha media para cada nivel de Estabilidad:

	Estabilidad		
	Inestable	Intermedio	Estable
Toxicidad Media_{aguda}	0,088	0,078	0,125



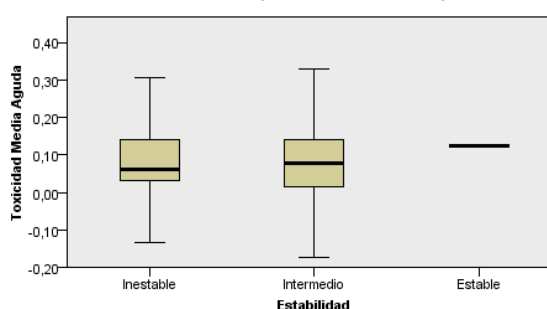
Como se observa en el histograma, cuando la variable Estabilidad es Estable, la Toxicidad Media_{aguda} se mantiene constante, por lo que se rechaza directamente la hipótesis de normalidad y la posibilidad de lograrla mediante una transformación de Box-Cox. Así, se procede a realizar pruebas no paramétricas para comprobar si existe influencia de la estabilidad sobre la Toxicidad Media_{aguda} cuando el tratamiento aplicado es el IGRT.

▪ Prueba no paramétricas para variables independientes con más de 2 categorías

Prueba de Kruskal-Wallis

N total	43
Estadístico	0,682
Grados de libertad	2
p-valor	0,711

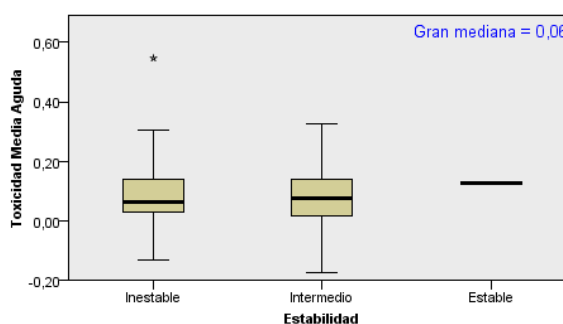
Prueba de Kruskal-Wallis para muestras independientes



Prueba de la mediana^{1,2}

N total	43
Mediana	0,062
Estadístico	1,218
Grados de libertad	2
p-valor	0,544

Prueba de la mediana para muestras independientes



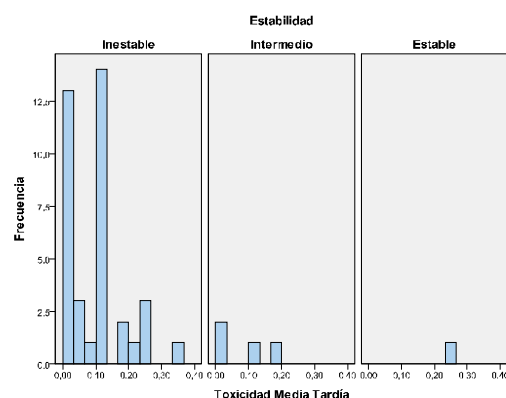
1. Al menos una casilla tiene un valor esperado menor que uno.
2. Más del 20% de las casillas tienen valores esperados menores que cinco.

Como demuestran los tests no paramétricos aplicados, no podemos rechazar la hipótesis nula, es decir, no existe evidencia estadística suficiente para afirmar que existe diferencia en la toxicidad del tratamiento IGRT a lo largo del seguimiento de los pacientes durante el periodo agudo con respecto a la estabilidad.

2.7.15 Relación entre Toxicidad Media tardía y Estabilidad

Dado que la variable Toxicidad Media_{tardía} es una variable cuantitativa y la variable Estabilidad es cualitativa con más de dos categorías, se usará el test ANOVA de un factor para comparar medias. En primer lugar, se calculará el valor de dicha media para cada nivel de Estabilidad:

Toxicidad Media _{tardía}	Estabilidad		
	Inestable	Intermedio	Estable
	0,088	0,078	0,125



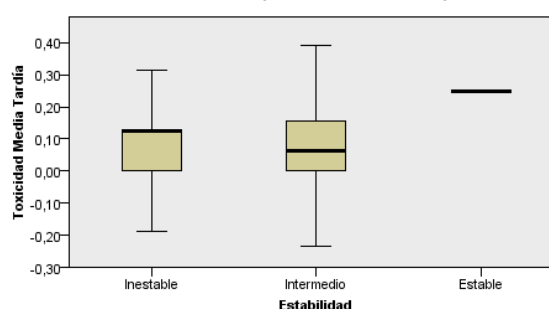
Como se observa en el histograma, cuando la variable Estabilidad es Estable, la Toxicidad Media_{tardía} se mantiene constante, por lo que se rechaza directamente la hipótesis de normalidad y la posibilidad de lograrla mediante una transformación de Box-Cox. Así, se procede a realizar pruebas no paramétricas para comprobar si existe influencia de la estabilidad sobre la Toxicidad Media_{tardía} cuando el tratamiento aplicado es el IGRT.

▪ Prueba no paramétricas para variables independientes con más de 2 categorías

Prueba de Kruskal-Wallis

N total	37
Estadístico	2,554
Grados de libertad	2
p-valor	0,279

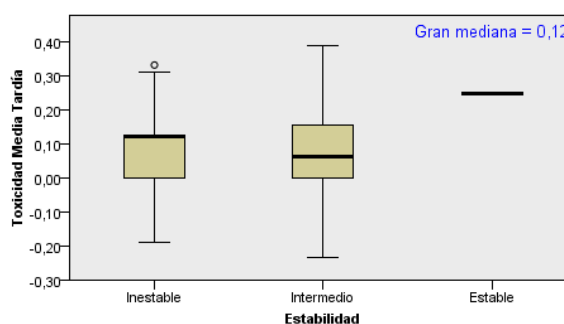
Prueba de Kruskal-Wallis para muestras independientes



Prueba de la mediana^{1,2}

N total	43
Mediana	0,125
Estadístico	3,410
Grados de libertad	2
p-valor	0,182

Prueba de la mediana para muestras independientes



1. Al menos una casilla tiene un valor esperado menor que uno.
2. Más del 20% de las casillas tienen valores esperados menores que cinco.

Como demuestran los tests no paramétricos aplicados, no podemos rechazar la hipótesis nula, es decir, no existe evidencia estadística suficiente para afirmar que existe diferencia en la toxicidad del tratamiento IGRT a lo largo del seguimiento durante el periodo tardío de los pacientes con respecto a la estabilidad.

2.8 NNT

Otro tipo de análisis que es interesante realizar cuando se está estudiando la efectividad de un nuevo tratamiento frente a un tratamiento más antiguo es el cálculo del NNT o Número de pacientes Necesarios a Tratar. Se trata de un indicador de la eficacia de un tratamiento, más concretamente es el número de personas que se necesita tratar durante un período determinado con un tratamiento específico para producir, o evitar, una ocurrencia adicional de un evento determinado. La fórmula empleada para el cálculo del NNT es la siguiente:

$$NNT = \frac{1}{A - B}$$

donde A es la proporción de casos que presentan el evento estudiado del grupo de control y B es la proporción de casos que presentan el mismo evento en el grupo del nuevo tratamiento.

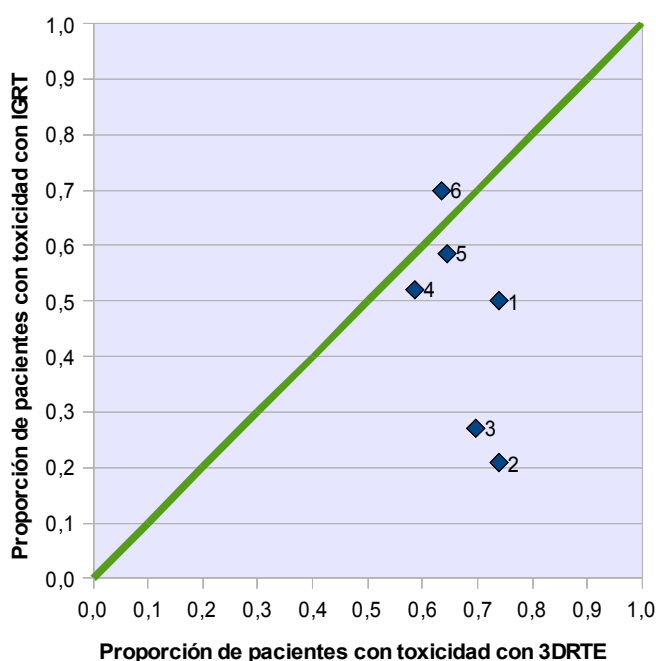
En este estudio se tomará como evento a evitar la aparición de toxicidad en cada paciente, es decir, el efecto beneficioso que buscamos es que la toxicidad sea nula. Este cálculo lo realizaremos para distintos periodos de tiempo, partiendo del mes 1, mes 3, mes 6, mes 12, mes 18 y mes 24 desde la finalización del tratamiento. El grupo de control será el de aquellos pacientes que han recibido el tratamiento 3DRTE. Junto con cada NNT se calculará el intervalo de confianza al 95%. Así, los resultados obtenidos son:

	1 mes	3 meses	6 meses	12 meses	18 meses	24 meses
NNT	-4,18	1,88	2,35	15,12	17,17	-15,71
Intervalo de confianza al 95%	[2,33;20,37]	[1,42; 2,78]	[1,64; 4,14]	[-7,44; 3,75]	[-5,91; 3,50]	[-2,62; 3,93]

Analizando cada resultado individualmente, podemos afirmar que tanto en el mes 1, como en el mes 3, como el mes 6, dado que el intervalo de confianza no contiene el valor 0, el efecto del tratamiento es significativo a un nivel del 5%. En los otros tres casos no podemos afirmar esto, y una de las causas podría ser la falta de mediciones en los pacientes que han recibido el nuevo tratamiento a tan largo plazo, ya que por ejemplo, en el mes 24 tras la finalización del tratamiento IGRT tan solo tenemos medida la toxicidad que han sufrido 11 pacientes.

Observemos también que un resultado negativo en el NNT indica falta de beneficio o lo que es lo mismo, efectos adversos. Esto ocurre en el NNT calculado para la toxicidad a los 24 meses, pero como ya se ha comentado previamente, este resultado no está reforzado por un suficiente número de casos.

Otro modo de comprender la eficacia de un tratamiento frente a otro es el gráfico de L'Abbé que se muestra a continuación, en el que el eje de abscisas se presenta la proporción de pacientes con toxicidad no nula del grupo de control o grupo con el tratamiento 3DRTE. En el eje de ordenadas se representa la proporción de casos con toxicidad no nula que han recibido el tratamiento IGRT. Con el objetivo de una visualización más sencilla de los resultados se añade la recta $y=x$ que representa la igualdad respecto a la eficacia en términos de toxicidad de ambos tratamientos. Así, los puntos por debajo de esta línea indican mayor eficacia del tratamiento IGRT frente al caso contrario que sucede en los puntos que se encuentran por encima de la recta.



3. RESULTADOS DEL ANÁLISIS ESTADÍSTICO

De 2005–2008, 94 pacientes diagnosticados de cáncer de próstata mediante biopsia y RMN, fueron tratados mediante 3DRTE empleando los mismos procedimientos de simulación, planificación y cálculo dosimétrico con la diferencia de que 46 fueron verificados mediante Visión portal (margen rectal 0,8 cm.) y 48 mediante Cone Beam (margen rectal de 0,6 cm.).

Se recogió la toxicidad aguda y tardía empleando los términos de la escala **Common Toxicity Criteria, version 4 (CTCAE.4)** Los pacientes fueron clasificados de acuerdo a factores pronósticos (Gleason score, PSA y estadio clínico) en bajo riesgo, riesgo intermedio y alto riesgo. La dosis administrada fue de 76Gy en el PTV1 (mínimo en la isodosis del 95%) a ritmo de 200cGy/d, 5 días a la semana, prescribiéndose 56 Gy al PTV2 en el grupo de bajo riesgo, 60 Gy en los pacientes T3a y 70 Gy en los T3b. A los pacientes de riesgo intermedio se les asoció bloqueo androgénico completo durante 6 meses y a los de alto riesgo durante 2 años (3 meses neoadyuvante).

Independientemente del tratamiento recibido, los pacientes de esta serie, tenían características homogéneas a excepción de la edad (mayor edad media en el grupo de Cone Beam).

Con una **mediana de seguimiento global 24 meses**, siendo en el grupo de 3DRTE de 24 meses (12-54) y en el grupo IGRT de 18 meses (12-24) **aparecen de manera estadísticamente significativa datos de toxicidad media total, aguda y tardía menores en el grupo de pacientes verificados mediante Cone Beam que en los verificados mediante visión portal.**

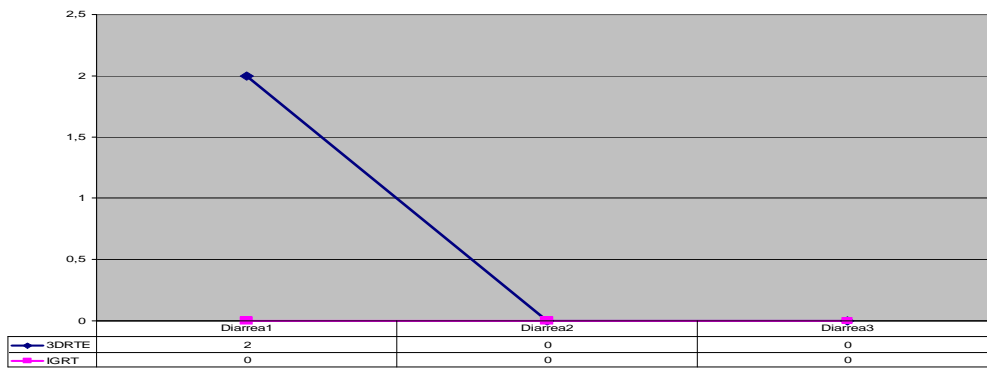
<i>Datos de toxicidad</i>	PROCTITIS G≥2	SANGRADO RECTAL G≥2	TOX. GU G≥2
IGRT	4,17%	2,08%	8,33%
3DRTE	19,56%	15,21%	15,2%

Los datos de toxicidad de la presente tesis son, en el grupo de IGRT Cone Beam de Proctitis $G \geq 2$ en un 4,17%, Sangrado rectal $G \geq 2$ en un 2,08% y toxicidad GU $G \geq 2$ en un 8,33%. En el grupo de Visión Portal (3DRTE) Proctitis $G \geq 2$ en un 19,56%, Sangrado rectal $G \geq 2$ en un 15,21% y toxicidad GU $G \geq 2$ en un 15,2%.

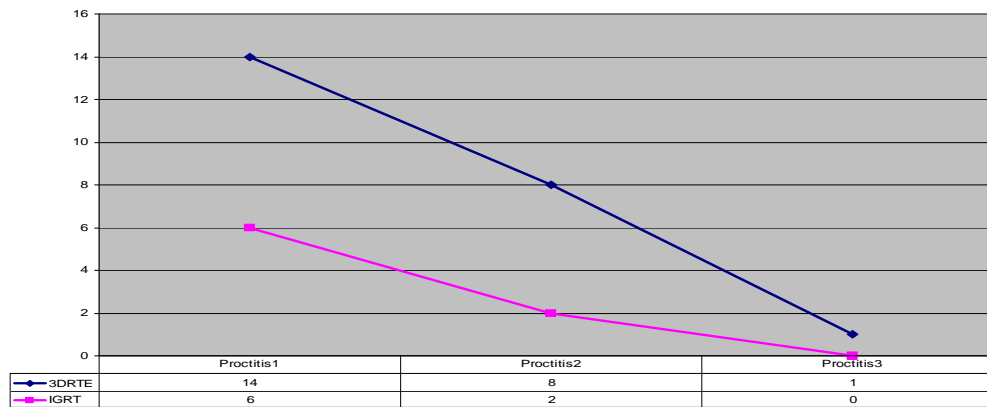
DATOS DE TOXICIDAD

Toxicidad y Grado	Absoluto		En %	
	3DRTE	IGRT	3DRTE	IGRT
Diarrea1	2	0	4,35	0,00
Diarrea2	0	0	0,00	0,00
Diarrea3	0	0	0,00	0,00
Proctitis1	14	6	30,43	12,50
Proctitis2	8	2	17,39	4,17
Proctitis3	1	0	2,17	0,00
Fístula_Anal1	0	0	0,00	0,00
Fístula_Anal2	0	0	0,00	0,00
Fístula_Anal3	0	0	0,00	0,00
Sangrado_Rectal1	17	13	36,96	27,08
Sangrado_Rectal2	6	1	13,04	2,08
Sangrado_Rectal3	1	0	2,17	0,00
Dolor_Rectal1	9	8	19,57	16,67
Dolor_Rectal2	2	0	4,35	0,00
Dolor_Rectal3	0	0	0,00	0,00
Fisura_Anal1	2	0	4,35	0,00
Fisura_Anal2	0	0	0,00	0,00
Fisura_Anal3	2	0	4,35	0,00
Disuria1	22	20	47,83	41,67
Disuria2	5	6	10,87	12,50
Disuria3	3	0	6,52	0,00
Retención1	6	1	13,04	2,08
Retención2	2	0	4,35	0,00
Retención3	0	1	0,00	2,08
Hematuria1	5	1	10,87	2,08
Hematuria2	2	1	4,35	2,08
Hematuria3	0	0	0,00	0,00
Frecuencia/Urgencia1	34	33	73,91	68,75
Frecuencia/Urgencia2	5	4	10,87	8,33
Frecuencia/Urgencia3	2	0	4,35	0,00
Incontinencia1	4	0	8,70	0,00
Incontinencia2	0	0	0,00	0,00
Incontinencia3	0	0	0,00	0,00
Estenosis_Uretral1	0	0	0,00	0,00
Estenosis_Uretral2	0	0	0,00	0,00
Estenosis_Uretral3	0	0	0,00	0,00

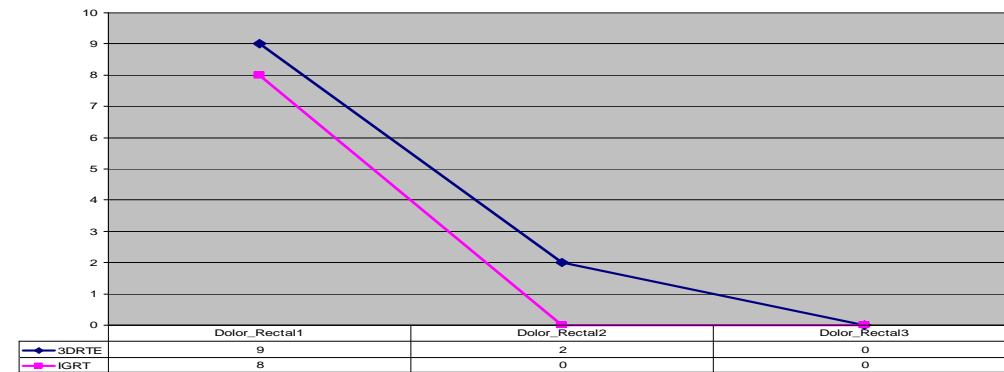
DIARREA



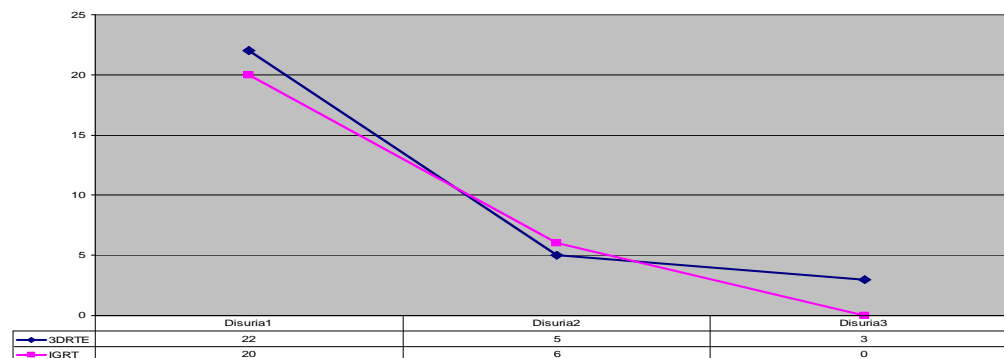
PROCTITIS



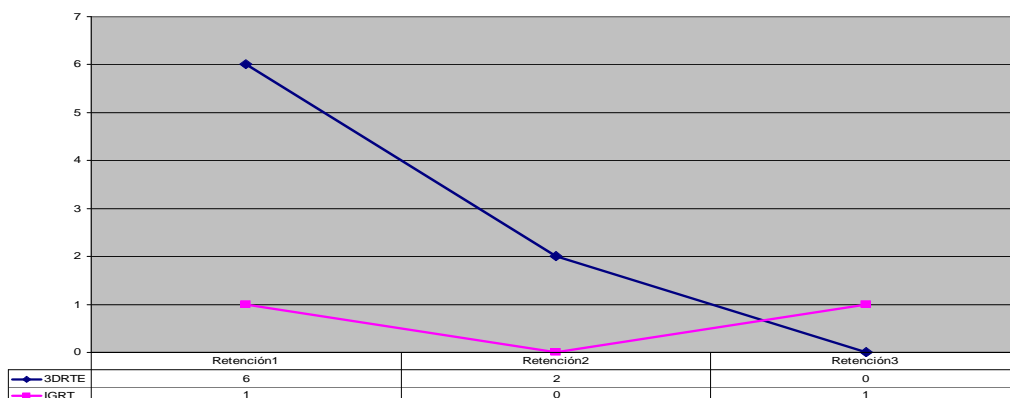
DOLOR RECTAL



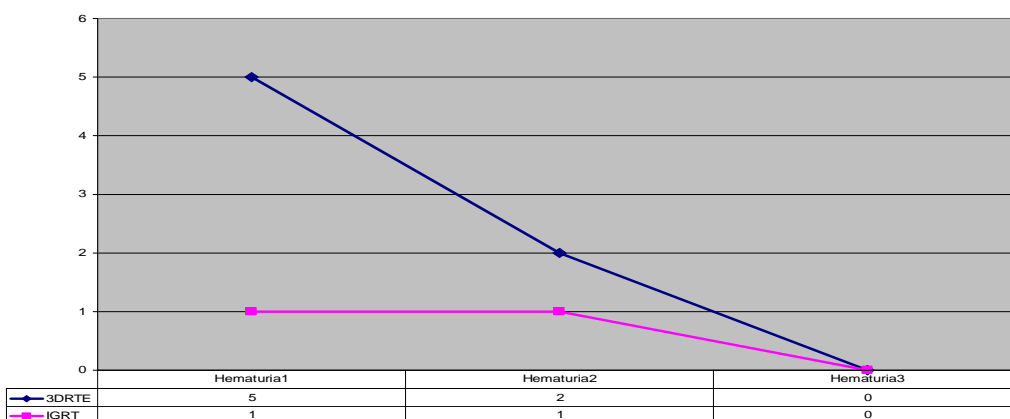
DISURIA



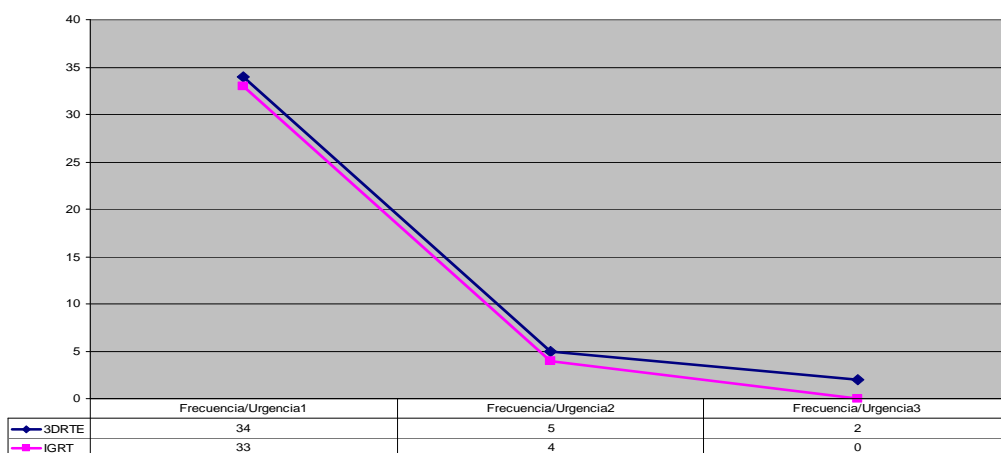
RETENCIÓN

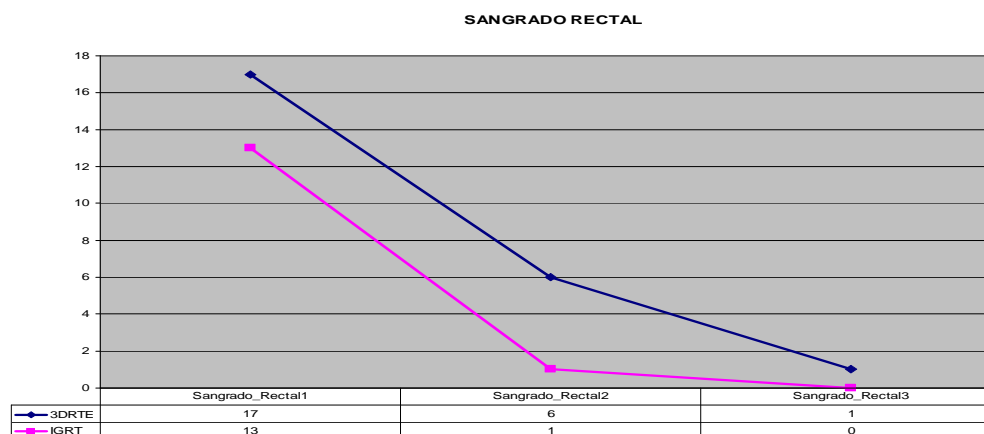


HEMATURIA



FRECUENCIA / URGENCIA





Se han descrito unas menores tasas de proctitis total y tardía, menor sangrado rectal tardío, menor tasa de fisura anal, menor hematuria total y aguda, menor frecuencia urinaria total y aguda, menor incontinencia urinaria total en el grupo verificado mediante Cone Beam. Entre ambas series de pacientes no hay diferencias en la disuria aguda ni tardía.

Tampoco se han descrito diferencias por TNM, Gleason, nivel de PSA entre ambos grupos. Dentro del grupo verificado mediante Cone Beam, ni el empleo de la fusión CT-RMN o de la uretrografía ni el grado de estabilidad de los pacientes se ha readicionado con diferencias en la toxicidad. Sin embargo sí que se ha demostrado significación estadística entre los pacientes que pertenecen al grupo de enfermedad de bajo riesgo y el aumento de la toxicidad gènito-urinaria. Sólo 1 paciente del grupo de verificación mediante Cone Beam presentó retención urinaria que posteriormente demostró que estaba causada por una litiasis vesical.

Evidencia estadísticamente significativa de menor toxicidad grupo IGRT	
<u>Toxicidad media total, aguda y tardía:</u>	
p 0.005 p 0.001 p 0.031	
TOXICIDAD GASTRO INTESTINAL	TOXICIDAD GÉNITO URINARIA
proctitis total y tardía p 0.008 p 0.032	hematuria total y aguda p 0.027 p 0.022
sangrado rectal tardío p 0.041	frecuencia urinaria total y aguda p 0.027 p 0.022
fisura anal p 0.038	incontinencia urinaria total p 0.038

Falta de evidencia estadísticamente significativa de menor toxicidad grupo IGRT p>0.05	
TOXICIDAD GASTRO INTESTINAL	TOXICIDAD GÉNITO URINARIA
-----	disuria aguda y tardía
En función del TNM	Gleason PSA
Empleo de la fusión CT-RMN o de la uretrografía	
Grado de estabilidad de los pacientes	

Se ha demostrado **significación estadística** entre los pacientes que pertenecen al grupo de **enfermedad de bajo riesgo** y el **aumento de la toxicidad génito-urinaria** independientemente del sistema de verificación empleado

p 0.029

DISCUSIÓN

Aproximadamente 300.000 pacientes reciben radioterapia a nivel pélvico cada año en el mundo²¹¹. Dependiendo de las técnicas de irradiación y de las dosis administradas, estos pacientes pueden sufrir cambios permanentes en sus funciones defecatorias y/o genito-urinarias así como en su calidad de vida.

Sin lugar a dudas, uno de los factores más importantes que ha contribuido al éxito de la radioterapia conformada tridimensional (3DRTE) ha sido la elaboración por parte de la Comisión Internacional de las Unidades y Medidas de la Radiación (ICRU)²¹² de unas recomendaciones para la definición, prescripción y registro de volúmenes en radioterapia. La estandarización de la nomenclatura de los volúmenes de irradiación permite que la comunidad de oncólogos radioterápicos utilice un lenguaje común. Es aconsejable que cada centro tenga en cuenta estas recomendaciones pero que elabore sus propias guías para la simulación y planificación de tratamiento considerando las características y recursos propios. En el Consorcio Hospitalario Provincial de Castellón (C.H.P.C.) hemos elaborado nuestro protocolo asistencial teniendo en cuenta los medios disponibles y estado actual del arte. Este es el protocolo que se ha seguido en los pacientes de esta tesis. A continuación pasaremos a describirlo de manera justificada con la bibliografía existente.

1. Posición e inmovilización del paciente

La elección entre la posición en decúbito supino o decúbito prono ha sido un tema controvertido durante mucho tiempo. Zelefsky y col.²¹³ demostraron que colocando al paciente en decúbito prono (utilizando inmovilizadores pélvicos termoplásticos) se disminuye la dosis media y V95 de la pared rectal, especialmente en la región de las vesículas seminales, sin tener impacto en la dosis en vejiga. El único estudio aleatorizado comparando la posición en prono versus supino demostró ventaja a favor del decúbito supino en cuanto a movimientos de próstata, correcciones de posición, confort del paciente y dosis en vejiga, recto e intestino²¹⁴. En ausencia de sistemas de inmovilización, la reproducción de la posición de tratamiento es

más precisa en decúbito supino²¹⁵. La utilización de un soporte para las rodillas que elimine la presión glútea da lugar a un desplazamiento dorsal del recto y de la próstata, siendo el del recto proporcionalmente superior al de la próstata, lo que permite reducir el volumen de recto que se irradiaría a una determinada dosis en ausencia de soporte.²¹⁶ Actualmente se aconseja como mínimo la utilización de un soporte que inmovilice rodillas y pies. Así, el posicionamiento empleado en el estudio ha sido decúbito supino con inmovilizador de pies y apoya-rodillas. No se han utilizado sistemas que eleven las rodillas más que el mínimo apoyo necesario dado que estos contribuyen a la rotación de las caderas.

La tomografía computerizada (TAC) de planificación debe realizarse con el recto vacío, para lo cual puede administrarse un enema de limpieza. Si en el momento de realizarse la TAC se visualiza aire en recto, puede introducirse una sonda rectal para su eliminación previamente a la adquisición de imágenes. En el caso de ser insuficiente deberá repetirse el enema de limpieza. La presencia de aire rectal durante la planificación de un tratamiento comporta modificaciones dosimétricas con repercusión clínica como se explica más adelante. En cuanto a la vejiga, se aconseja vaciar la vejiga o bien intentar un grado de llenado controlado, para lo que se indica al paciente que beba un cantidad de agua fija (entre 250-300 ml) una media hora antes de la TAC y de cada una de las sesiones. Para la definición del ápex prostático puede realizarse un uretrograma o bien definirlo a partir de un estudio con resonancia magnética (RM). El protocolo empleado en el C.H.P.C. contempla la administración de una dieta laxante suave asociado a un laxante suave como el polietilenglicol y dimeticona, para disminuir los gases, iniciándose este proceso desde una semana antes de la TAC de planificación hasta el final del tratamiento²¹⁷. Consideramos que este procedimiento es menos irritativo que el empleo seriado de enemas, y más reproducible, dado que de este modo el paciente no ha de continuar con enemas durante el tratamiento. De la misma manera, al paciente antes de la TAC y de cada fracción de tratamiento, se le hace orinar y beber 250-300cc de agua 30 minutos antes de cada sesión. A todos los pacientes, se les realizó uretrograma para la definición del ápex prostático y el bulbo. A partir

de enero de 2008, esta técnica dejó paso a la fusión con RM (el 78,8% de los pacientes de la presente tesis fueron planificados empleando uretrografía).

2. Métodos de imagen para la definición de volúmenes

Prácticamente todos los sistemas de planificación se basan en imágenes TAC que en el caso de la próstata ofrece una imagen poco precisa. El aumento de disponibilidad de RM y la posibilidad de realizar fusión de imágenes entre TAC y RM ha llevado a muchos autores a estudiar las posibles aplicaciones y ventajas de la RM comparativamente con la TAC:

-Estimación del volumen prostático. Algunos autores han podido establecer una concordancia entre el volumen prostático ecográfico y el obtenido por la TAC. Otros estudios han concluido que la imagen TAC sobrestima el volumen prostático en un 50% respecto al determinado por ecografía transrectal²¹⁸. La definición del GTV (gross tumor volume) por TAC puede incluso duplicar al volumen patológico²¹⁹. Si que parece que existe más acuerdo entre autores al afirmar que la TAC sobrestima el volumen prostático comparativamente con la RM comunicando una ratio volumen TAC / volumen RM de 1.3. Las vesículas seminales se visualizan muy bien en secuencia T2 si existe semen. En caso contrario es preferible la imagen T1. Una mejor definición de la próstata y vesículas seminales se traduce en un aumento de la distancia entre el GTV y la pared rectal²²⁰.

-Definición de la base y ápex prostático. La utilización de la TAC para su definición es poco precisa con una concordancia entre especialistas que no supera el 30%. La RM disminuye notablemente la variabilidad inter-observador. Sitúa el ápex prostático más craneal que la TAC e incluso que el uretrograma entre 3-15 mm.

-Localización del bulbo peneano. Existe una asociación entre la dosis que recibe esta zona y el riesgo de disfunción eréctil. Este punto será discutido más adelante.

-Visualización de lesiones intraprostáticas. Conjuntamente con la realización de espectroscopia se pueden determinar zonas tumorales tributarias de sobredosificación.

En resumen, parece que el volumen prostático por RM sería el volumen anatómicamente correcto por lo que se recomienda utilizar la combinación de la imagen TAC y RM en la planificación de tratamientos²²¹. Como hemos comentado anteriormente, en los pacientes T3b verificados mediante Cone-Beam en esta serie desde enero de 2008 se ha empleado la fusión con RM para la definición de la próstata y el bulbo. Esto, como verán, ha merecido un subanálisis aparte para compararlos con los pacientes en los que sólo se ha empleado la TAC y la uretrografía. No han aparecido diferencias en la toxicidad debido a ser un número insuficiente para obtener datos estadísticamente significativos (sólo en 20 pacientes se empleó la RM respecto a 74 con uretrografía, un 21,2%) y a que la verificación mediante Cone-Beam puede minimizar estos errores.

3. Definición de volúmenes según ICRU 50/62

-GTV (Gross tumor volume): Tumor visible o palpable

En el cáncer de próstata (CP) debe incluir toda la glándula prostática incluso en aquellos casos en los que la RM demuestre lesiones individualizadas. En la actualidad no tiene sentido la irradiación parcial de la próstata si tenemos en cuenta que un 70 % de los tumores son multicéntricos. Si que podría considerarse en el contexto de una escalada de dosis intraprostática. La definición del GTV es difícil si tenemos en cuenta que los métodos de imagen utilizados para el contorneo, hasta ahora, son de limitada resolución, lo que origina una notable variabilidad interobservador e intraobservador y que las recomendaciones para la delineación del GTV son poco claras.

-CTV (Clinical tumor volume): GTV + enfermedad subclínica

La definición del CTV debe basarse en el conocimiento del comportamiento biológico del tumor y la información derivada de estudios patológicos que nos

ayudan en cada caso a intentar responder a una serie de incertidumbres que surgen en el momento de planificar un tratamiento:

a. ¿Existe enfermedad extracapsular?

Con las tablas de Partin, basadas en el estudio patológico de 5.079 prostatectomías radicales, podemos estimar el riesgo de que exista enfermedad extraprostática en función del valor de PSA, Gleason y estadio clínico. Estos nomogramas son muy útiles en la definición inicial del volumen a tratar²²².

Otro dato a considerar es el número de biopsias positivas. D'Amico y col.²²³ demostraron mayor mortalidad por cáncer de próstata en aquellos pacientes con tumores de riesgo bajo e intermedio con $\geq 50\%$ de biopsias positivas que en los pacientes con $< 50\%$ de biopsias positivas. El grupo de Lieberfarb y col.²²⁴ revisaron 2099 pacientes tratados con prostatectomía radical y observaron que los pacientes con tumores de riesgo bajo con $< 50\%$ de biopsias positivas y aquellos de riesgo intermedio con $\leq 17\%$ de biopsias positivas presentaban poco riesgo de afectación extracapsular y de las vesículas seminales. La invasión capsular se asocia con un mayor riesgo de afectación de vesículas seminales y cadenas ganglionares pélvicas. La presencia de invasión perineural se ha asociado con enfermedad extracapsular y con un Gleason 8-10 en la biopsia por lo que sería adecuado incluir vesículas seminales en el CTV y en presencia de otros factores de riesgo también las cadenas ganglionares.

b. ¿Qué extensión alcanza la enfermedad extracapsular?

El estudio más importante que evalúa la distancia radial de la enfermedad extracapsular es el realizado por Teh y col basado en 712 prostatectomías. Estos autores establecen unos niveles de invasión capsular, distinguiendo entre tumor confinado, con diferentes grados como se muestra en la **figura 1** y tumor con extensión extracapsular focal y establecida. Un 42 % de las piezas mostraron afectación extracapsular, siendo en un 26% de los casos una afectación establecida con una mediana de afectación de 2 mm (0.5-12 mm), superando los 5 mm sólo en 2.8% de los casos⁷. Además estos

autores, que previamente habían realizado la planificación de un potencial tratamiento con radioterapia, observaron que el volumen planificado (PTV) era 4 veces mayor al volumen patológico de la próstata y que en un 66% de los casos el tumor se localizaba en la periferia de la glándula.

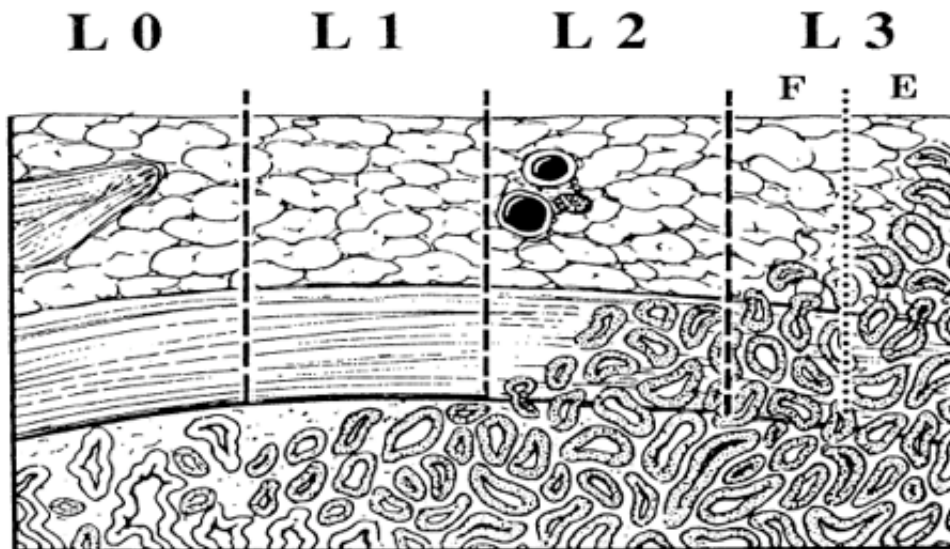


Figura 1. Niveles de invasión capsular. Teh et al. IJROBP 2003;56: 184-191.

L0: tumor confinado a estroma prostático con margen de acinos

L1: tumor confinado a estroma prostático sin margen de acinos.

L2: tumor en capa fibrosa

L3 : invasión de tejido adiposo periprostático músculo liso o cuello vesical focal (F) o establecido (E).

Si tenemos en cuenta todas las consideraciones anteriores se podría proponer:

-Tumores de riesgo bajo: CTV = GTV (próstata)

-Tumores de riesgo intermedio: CTV = GTV + un margen de 0.5 cm de tejido peri prostático

-Tumores de riesgo alto: CTV = GTV + un margen de 0.5 cm de tejido periprostático.

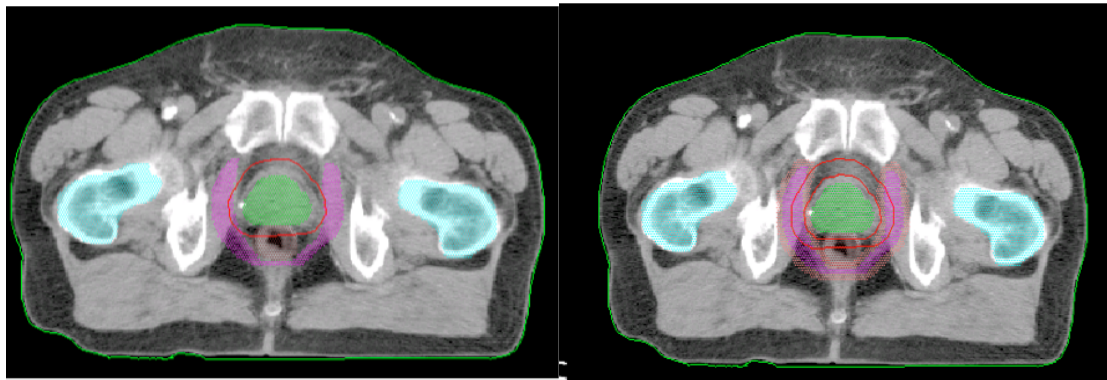


Figura 2. Definición del CTV para tumores de riesgo bajo (a) e intermedio (b).

c. ¿En qué casos debe incluirse en el CTV las vesículas seminales? ¿Deben incluirse totalmente?

Teniendo en cuenta los nomogramas de Partin y otros trabajos como el de Kestin y col.²²⁵ (**figura 3**) se ha de considerar la inclusión de las vesículas seminales en función e los factores de riesgo Este último determinó un riesgo de afectación de vesículas seminales del 1% en tumores de bajo riesgo (estadio < T2b, Gleason < 7 y PSA < 10 ng/ml). En aquellos casos en los que se alteraba un factor, el riesgo aumentó a 15 % y en el caso de 2 o 3 factores alterados aumentaba a 38% y 58% respectivamente. Según la anatomía y disposición de las vesículas seminales, la inclusión de toda su longitud implicaría la irradiación de un volumen rectal considerable y por lo tanto un aumento del riesgo de toxicidad rectal. Estos autores determinaron la longitud de las vesículas infiltradas por tumor y observaron que la mediana de longitud de las vesículas seminales era de 4 cm (1.6-8 cm) y la mediana de infiltración tumoral de 1 cm (0.2-3.8 cm), en el 90% de los casos no superaba 2 cm. Esos resultados sugieren que la inclusión de 2-2.5 cm sería suficiente en aquellos casos con riesgo de afectación de las vesículas. Algunos autores han propuesto incluir 1 cm en los tumores de riesgo intermedio y 2 cm en el caso de tumores de alto riesgo⁶. De esta manera, dado que los cortes de TAC se han realizado cada 3mm en esta serie de pacientes, hemos incluido 3 cortes de vesículas seminales (9mm) en los pacientes de riesgo bajo e intermedio y 6 en los de alto riesgo (18mm).

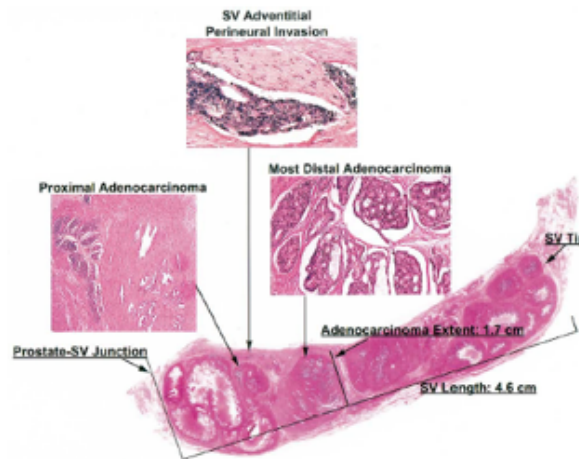


Table 3. Characteristics of positive seminal vesicles ($n = 81$)

Characteristic	Median	90th percentile	Range
Length of SV	4.0 cm	6.0 cm	1.6–8.0 cm
Length of SV involvement	1.0 cm	2.0 cm	0.2–3.8 cm
Distance from most distal cancer to SV tip	2.8 cm	1.5 cm	0.7–6.5 cm
% SV involvement	25%	54%	4–75%

SV = seminal vesicle.

Figura 3. Afectación de vesículas seminales.

d. ¿En qué casos deben incluirse las cadenas ganglionares en el CTV?

La irradiación electiva de las cadenas ganglionares pélvicas ha sido un tema debatido durante mucho tiempo. Los resultados del ensayo 9413 de la RTOG han demostrado un aumento de la supervivencia libre de progresión en los pacientes con riesgo de afectación ganglionar superior al 15% tratados con radioterapia pélvica ganglionar. El grupo con irradiación pélvica presentó mayor toxicidad sin que la diferencia alcanzara significación estadística. La conformación más exacta de las áreas ganglionares con más riesgo de metástasis en vez de utilizar la técnica clásica de 4 campos en caja basada en referencias óseas podría reducir la toxicidad. Se ha propuesto definir el CTV ganglionar de acuerdo con la distribución vascular incluyendo las cadenas ilíaca común, ilíaca interna, ilíaca externa, obturadora, presacra y perirrectal. Las nuevas técnicas de RM que incorporan nanopartículas linfotrópicas como medios de contraste permiten localizar metástasis ganglionares y definir las áreas ganglionares tributarias de tratamiento de forma más precisa. En este sentido Shih y col.²²⁶ sugieren que con un CTV

ganglionar que incluyera la parte distal de la íliaca común y región proximal de las íliacas internas y externas con una expansión radial de 2 cm cubriríamos el 94.5 % del volumen ganglionar riesgo.

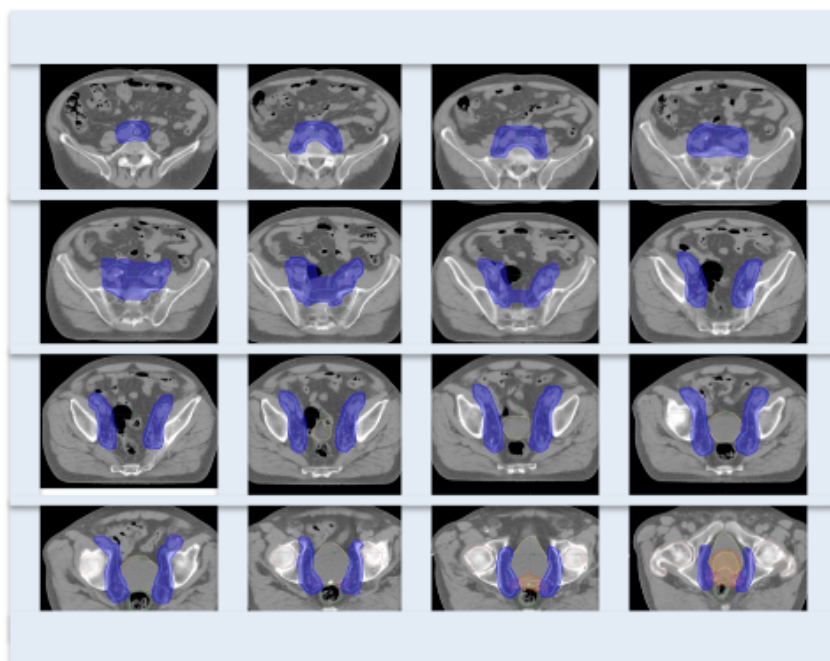


Figura 4. Definición del CTV ganglionar en diferentes cortes de CT.

PTV (Planning target volume):

Incluye el CTV y un margen de seguridad que compense las incertidumbres geométricas. El ICRU 62 diferencia entre un margen interno (IM: internal margin) que tiene en cuenta las variaciones de tamaño, forma y posición del CTV y un margen que compense las variaciones en el posicionamiento del paciente y estabilidad de la máquina de tratamiento (SM: set up margin). Se ha creado también el concepto de volumen blanco interno (ITV: internal target volume) para definir el volumen formado por el CTV + IM, de aplicación en investigación. En definitiva, debemos determinar un margen de seguridad que compense las posibles variaciones o "errores" entre el tratamiento planificado y el administrado.

Los movimientos de la próstata durante el tratamiento (durante la sesión y entre las diferentes sesiones) es una de las fuentes de incertidumbre más importantes a considerar en la planificación de un tratamiento. La posición relativa y el grado de llenado de la vejiga y del recto son los factores más

influyentes, aunque también parecen implicados los movimientos respiratorios. Varios grupos han cuantificado estos movimientos con estudios basados en múltiples TAC realizados a lo largo del tratamiento, localización ecográfica de la próstata o mediante la implantación de marcadores fiduciarios intraprostáticos y la realización de múltiples medidas de su posición respecto a referencias óseas en imágenes portales o bajo fluoroscopia. Sin inmovilización de la glándula prostática y de acuerdo con los resultados publicados el movimiento en sentido anterior posterior oscilaría entre 0.5 mm SD \pm 2.9 mm a 6.2 mm y en sentido posterior hasta -0.7 mm SD \pm 0.4 mm. La mediana de movimiento cráneo-caudal oscilaría entre 6.1 mm SD \pm 4 mm a -0.5 mm SD \pm 3.3 mm y los desplazamientos medio-laterales de 0 mm SD \pm 0.9 mm a SD \pm 1.9 mm. Así, los movimientos más predominantes serían en sentido antero-posterior⁸. Estos movimientos de la próstata son aleatorios, difuminan la distribución de dosis y son predecibles después de múltiples medidas. La presencia de un recto distendido durante la simulación con la subsiguiente desaparición del aire durante el tratamiento podría traducirse en una notable subdosificación de la región posterior de la próstata en ausencia de un proceso de reposicionamiento basado en la localización prostática (**figura 5**).

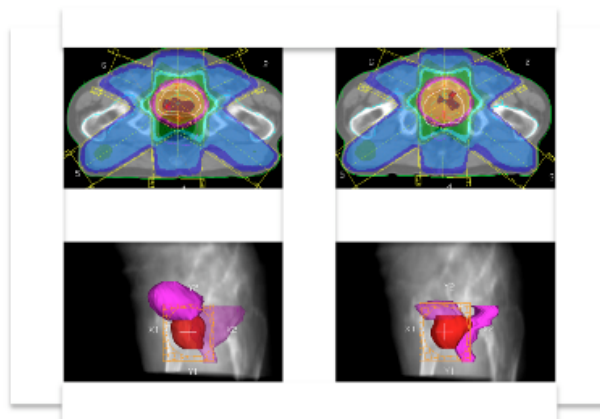


Figura 5. Planificación del tratamiento en presencia de aire rectal (a) y distribución de dosis inadecuada al realizar el tratamiento en ausencia de distensión rectal (b).

La aparición de aire rectal durante una sesión del tratamiento implicaría un desplazamiento anterior de la próstata y por lo tanto la región posterior de la

misma quedaría dentro del área de altas dosis de acuerdo con la planificación realizada en ausencia de aire. En la serie de pacientes tratada con Cone Beam descrita en esta tesis, la detección de la presencia de aire en recto obliga a que el paciente intente defecar expulsarlo o al empleo para ello de una sonda rectal, dado que conocemos que estos desplazamientos pueden tener repercusiones terapéuticas. En este sentido, el grupo del MDACC estudió retrospectivamente la asociación entre distensión rectal y el riesgo de fallo bioquímico en 127 pacientes observando una mayor incidencia de fallo bioquímico en el grupo de pacientes con aire rectal en la TAC de simulación. El estudio multivariado determinó la distensión rectal y el grupo de riesgo como factores pronóstico independientes de fallo bioquímico²²⁷. **Este estudio de Renaud De Courvosier fue un punto de inflexión que marcó la trascendencia clínica de desconocer el estado interno de las estructuras previa administración del tratamiento.**

La detección de aire en el recto durante el tratamiento aparece incluso en los pacientes que teóricamente están siguiendo las indicaciones dietéticas de manera estricta. En estos pacientes con distensión rectal a no ser de emplear el Cone Beam no detectaríamos dicho aire ni dichas variaciones. El empleo de marcadores fiduciaros también nos puede informar sobre las variaciones en la posición de la próstata, pero su uso aislado no nos brinda información sobre cual es la causa (distensión rectal por heces o gases, variaciones en el contenido vesical, etc...).

Errores en la planificación o en el posicionamiento y administración del tratamiento dan lugar a errores sistemáticos, a priori desconocidos en cada paciente en cuanto que no han sido medidos ni corregidos. La magnitud de estos errores está en función de los sistemas de inmovilización utilizados, los sistemas de verificación de tratamiento y la aplicación de protocolos de corrección de la posición del tratamiento.

La realización de múltiples medidas en una determinada población de pacientes permite estimar la desviación estándar de los errores aleatorios y sistemáticos. De esta forma, algunos investigadores han propuesto algunas "recetas" para determinar un margen de seguridad mínimo y definir el PTV.

Strom y col.²²⁸ proponen una fórmula para el cálculo de un margen que asegura una cobertura del CTV en el 95% de las sesiones:

2 SD (errores sistemáticos)+0.7 SD (errores aleatorios)

Aplicando esta fórmula determinan un margen de 6.1 mm en sentido lateral, 7.2-9.4 mm en sentido cráneo-caudal y 9.5 mm en sentido antero-posterior utilizando protocolos de reposicionamiento "off-line" ⁸.

Por otra parte van Herk y col.²²⁹ basándose en los histogramas dosis volumen (HDV) y la dosis mínima acumulada del CTV, define un margen que garantiza que un 90% de los pacientes reciba una dosis mínima acumulada de 95% de la dosis prescrita: 2.5 SD (errores sistemáticos) + 0.7 SD (errores aleatorios)

Dawson y col. establecen un margen lateral de 5.6 mm, antero-posterior de 12.4 mm y supero-inferior de 10.3mm. Little y col. proponen el mismo margen lateral y 10.4 mm en las otras dos direcciones²³⁰. En general, para tratamientos con RTC-3D, un margen de 10 mm en todas las direcciones (con una reducción a 0.6-0.7 cm posteriormente) sería adecuado para la mayoría de centros de radioterapia. Es necesario realizar como mínimo una verificación portal a partir de puntos óseos de referencia y aplicar protocolos de corrección. En la serie de pacientes de la presente tesis se ha empleado un margen respecto al GTV (Próstata+/-VVSS) de 1 cm en todas las direcciones excepto AP, que fue 0,8 cm en la serie de verificación mediante visión portal y 0,6 cm en la de Cone Beam.

-Definición del volumen de los órganos de riesgo (OAR)

El ICRU 62 define los órganos de riesgo (OAR: organ at risk) como aquel tejido normal cuya sensibilidad a la radiación pueda influenciar significativamente el tratamiento planificado o la dosis prescrita. También define el órgano de riesgo planificado (PRV: planning organ at risk) que incluye un margen de seguridad por las posibles variaciones de volumen. En los tratamientos de cáncer de próstata los órganos de riesgo a considerar son principalmente el recto y la vejiga. Múltiples estudios han determinado las dosis de tolerancia rectal valorando especialmente el sangrado pero también

otros síntomas como el tenesmo y la disfunción ano-rectal. Todos estos estudios asumen el recto como un órgano estático cuando en realidad sabemos que no es así. Las tasas de sangrado en función de los HDV difieren notablemente de unos estudios a otros, en parte debido a las diferentes formas de definir el volumen rectal. No hay evidencia suficiente para recomendar que se contornee el margen externo del recto, la pared o partes de la pared, pues hoy por hoy no se sabe que ofrece mayor información. Si que es necesario una normalización de los límites del contorno del recto y que junto a los resultados se especifique cómo ha sido definido. En la mayoría de estudios se define el recto desde la región anal a la deflexión recto-sigmoidea, de la región anal hasta la parte inferior de las articulaciones sacro-ilíacas o bien, 1-2 cm por encima y debajo del PTV, siendo esta última forma la más aconsejada y la empleada en todos los pacientes de esta tesis.

Para la vejiga se define el margen externo en tratamientos de 3DRTE. Puede definirse un doble margen y considerar la vejiga como un órgano hueco en tratamientos con IMRT. Se aconseja definir un margen de 0.5 cm.

Otros órganos de riesgo a considerar son las cabezas femorales, el intestino delgado y el bulbo peneano. Para la definición del último se aconseja la utilización de imagen RM o bien la uretrografía, técnica empleada en la mayoría de los pacientes del presente estudio, dado que se implantó en nuestra institución enero de 2008.

4. Definición de volúmenes y optimización del tratamiento

La evidencia del beneficio de la escalada de dosis unido a la necesidad de preservar los tejidos sanos al máximo nos lleva inevitablemente a preguntarnos cómo disminuir los márgenes de seguridad manteniendo al máximo la eficacia del tratamiento. Como se ha comentado anteriormente, la incorporación de nuevas técnicas de imagen como la RM en el proceso de planificación permite definir los volúmenes de tratamiento con mayor precisión. ²³¹Una disminución de los márgenes de seguridad debe

acompañarse de sistemas para la localización de la próstata y verificación del isocentro previamente a cada tratamiento, o sea, una radioterapia guiada por la imagen (IGRT: image guided radiotherapy), ya sea mediante la utilización de ultrasonidos, colocación de marcadores intraprostáticos para la verificación con imagen portal o bien la realización de un Cone Beam que además de servirnos para verificar la localización de la próstata y el isocentro del tratamiento, nos permite localizar los órganos de riesgo y en un futuro nos permitirá adaptar los posibles cambios dosimétricos. **Este ha sido el motor de esta tesis: verificar que el empleo de técnicas avanzadas de IGRT como los aceleradores con sistemas integrados de tomografía por haz cónico (Cone Beam) se traduce en una reducción de la toxicidad.** Aunque para realizar este estudio se haya tenido que hacer de manera retrospectiva dado que un ensayo clínico prospectivo aleatorizado en el que se valoraran ambas técnicas no sería factible por múltiples motivos y sobre todo desde un punto de vista ético²³².

4.1. Histogramas dosis volumen y parámetros de dosis limitante en los tratamientos de cáncer de próstata.

Las técnicas de 3DRTE permiten conformar la distribución de la dosis prescrita al volumen blanco prostático. Reducen el volumen de los órganos de riesgo (recto, vejiga) expuestos a altas dosis en relación con las alcanzadas con radioterapia convencional (RTc) o radioterapia 2D, y se traduce en una disminución de los efectos secundarios del tratamiento. El primer estudio aleatorizado que evaluó el beneficio de la 3DRTE en relación con RTc utilizó una dosis de 64 Gy en ambos brazos. En este estudio el control local y la supervivencia fueron similares para ambas técnicas, pero demostró una reducción significativa en la toxicidad rectal crónica²³³.

Avances técnicos e informáticos han permitido nuevos desarrollos como la radioterapia de intensidad modulada (IMRT). Esta reduce más el volumen de recto y vejiga expuestos a altas dosis y contribuye a reducir la toxicidad a pesar de emplear dosis totales más elevadas. La IMRT guiada por imagen permite reducir adicionalmente los volúmenes en los órganos de riesgo al permitir reducir los márgenes al PTV, necesarios para compensar errores del

posicionamiento y variabilidad de los órganos dentro del paciente interfacción. Estas nuevas tecnologías permiten administrar dosis superiores a las posibles con 3DRTE manteniendo o reduciendo la toxicidad secundaria al tratamiento.

Parámetros de dosis-respuesta en el control tumoral.

Las técnicas de 3DRTE han permitido intensificar la dosis en cáncer de próstata localizado. En la actualidad se han convertido en el estándar de la práctica clínica habitual.

Han sido publicados actualmente, los resultados de cuatro estudios fase III aleatorizados de escalada de dosis. Estos estudios han demostrado un incremento en la supervivencia libre de enfermedad biológica (SLEB) de un 11% a un 23 %, en el brazo de alta dosis. Este beneficio parece ser mayor en los pacientes del grupo de riesgo intermedio, aunque algunos de estos estudios muestran un beneficio para todos los grupos de riesgo^{234 235 236 237}. La larga historia natural del cáncer de próstata obliga a un largo seguimiento de los pacientes para poder valorar si el beneficio en la SLEB finalmente se traducirá en una reducción del fracaso clínico y supervivencia causa específica y por ende de la supervivencia global en estos estudios. Por este hecho no se ha tenido en cuenta en la presente tesis, no estando dentro de los objetivos a determinar la influencia de las distintas técnicas de verificación en el control local. Un seguimiento de 24 meses no es suficiente para tal objetivo.

En un estudio de intensificación de dosis del MSKCC que informa de los resultados de biopsia sextante a los 2.5 años o más después de finalizar la radioterapia. El porcentaje de biopsias positivas fue del 54%, 34%, 23% y 10% para los pacientes tratados con dosis totales de 64.8 Gy, 70.2 Gy, 75.6 Gy, Y 81 Gy respectivamente. Aunque, clasificaron los casos con tumor residual con cambios severos secundarios a la radioterapia como negativos, lo cual puede no ser completamente exacto, la respuesta patológica se correlaciono con la respuesta biológica²³⁸.

Una relación dosis respuesta ha sido establecida en cáncer de próstata tratado con radioterapia. Sin embargo la dosis óptima necesaria para maximizar el control local no ha sido aun determinada. Un estudio del FCCC que evalúa la dosis respuesta para SLEB, en cáncer de próstata ajustado por los factores pronósticos habituales de PSA, grado de Gleason y estadio, sugiere que al menos algunos pacientes podrían beneficiarse de dosis ≥ 80 Gy y que la meseta de la curva dosis respuesta puede encontrarse por encima de los 80 Gy²³⁹. Así determinar si dosis > 81 Gy deben ser administradas a toda la próstata o solo a regiones específicas de la glándula (volúmenes biológicos), es un tema que necesita ser evaluado en futuros estudios y abre la ventana de la intensificación de dosis a los volúmenes tumorales intraprostáticos, haciendo posible disminuir la dosis a estructuras críticas (como la uretra) sin comprometer el control de la enfermedad. En esta serie de pacientes no se ha escalado la dosis por encima de 76 Gy dado que los tratamientos se han planificado con técnicas de radioterapia conformada tridimensional pero no de radioterapia de intensidad modulada. **La filosofía de nuestra institución, que queda patente en la presente tesis, ha sido abogar primero por la implementación de técnicas avanzadas de IGRT antes que la IMRT, considerando que es más importante asegurar el depósito adecuado de la dosis que una elevada conformación sólo teórica.** Una vez ha quedado demostrada la ventaja de la verificación mediante Cone Beam hemos iniciado la implementación de técnicas de IMRT dinámica con arcos (VMAT) para poder escalar dosis así como crear un protocolo de hipofraccionamiento en próstata.

4.2. Valoración de los histogramas dosis-volumen para la toxicidad rectal radio-inducida.

Los efectos agudos a nivel rectal aparecen durante la radioterapia o en un breve periodo tras esta y típicamente son: deposiciones diarreicas, sensación de distensión rectal con obstrucción y alteración de la frecuencia. Ocasionalmente, puede aparecer ulceración superficial con sangrado, que en los casos más extremos puede requerir cauterización endoscópica, tratamiento de la anemia o transfusiones.

Los efectos tardíos generalmente se manifiestan entre los 2 a 4 años tras finalizar la radioterapia y pueden incluir: estenosis, disminución de la capacidad rectal con pequeñas y/o frecuentes deposiciones. La lesión de la musculatura anal puede provocar incontinencia o estenosis.

El sangrado rectal generalmente es autolimitado, aunque algunos pacientes van a requerir el manejo médico mediante supositorios y/o enemas anti-inflamatorios, antibióticos, coagulación endoscópica y más raramente cirugía derivativa. La causa más frecuente de alteraciones endoscópicas en los pacientes que han recibido radioterapia, es la propia radioterapia, así que no se recomienda la biopsia dado que puede provocar una infección crónica con dificultad en su cicatrización o ulceración.

Generalmente la gradación de toxicidad empleada es la de la Radiation Therapy Oncology Group (RTOG)²⁴⁰. Este sistema ha sido muy criticado dado que se ha considerado vago y no cuantitativo. Además sólo hace énfasis en el sangrado y en la frecuencia defecatoria pero no recoge la incontinencia o la urgencia, fenómenos con importante impacto en la calidad de vida. De hecho, la presencia o no de sangrado rectal ha sido el único objetivo de estudio de distintas series. Así, interpretar el grado de secuelas rectales es complicado dado que existen toda una serie de síntomas que no son específicos y que pueden ser atribuidos a la presencia de hemorroides o de fenómenos irritativos intestinales.

Por este motivo The Common Terminology Criteria for Adverse Events version 3.0 ha sido usada cada vez más en los ensayos clínicos prospectivos²⁴¹ y su versión 4.0 es la que se ha empleado para recoger los datos de la presente tesis (**descrita en el Anexo 1**). Esta clasificación aporta descripciones más específicas de las posibles toxicidades de los tratamientos oncológicos y es más cuantitativa que la RTOG scoring criteria. También señalar otras escalas empleadas en la literatura como la del ensayo clínico aleatorizado Holandés de escalada de dosis para cáncer de próstata localizado, con 5 indicadores de toxicidad gastro-intestinal para caracterizar el origen y la evolución clínica de la toxicidad^{242 243}. Empleando tanto la revisión clínica como los cuestionarios de autoevaluación de los pacientes,

Peeters et al.²⁴⁴, caracterizaron esta toxicidad y la correlacionaron con parámetros anatómicos y de dosis-volumen.

A la hora de hablar de histogramas dosis volumen para el recto, no hay que olvidar, que son distintos los criterios seguidos en distintos estudios a la hora de la definición del volumen rectal, como ya hemos definido a lo largo de esta tesis, si bien, en todos los pacientes del presente estudio se ha seguido el mismo criterio: desde la flexura recto-sigmoidea hasta por encima del ano. El otro reto a la hora de definir unos correctos HDV es la consideración de que el volumen rectal es estable. Todos los pacientes del estudio recibieron un tratamiento para intentar mantener estable el contenido rectal (dieta, laxantes y simeticona), si bien sólo se podía comprobar el estado rectal en comparación al del momento de la TAC de simulación en el grupo de Cone Beam. También señalar que a día de hoy carecemos de un sistema que nos indique las variaciones del volumen rectal durante la administración del tratamiento (movimiento intrafracción). El desarrollo de tecnologías como Cone Beam 4-D puede que den luz a este tema.

Revisión de los datos de HDV en recto

Como ya hemos comentado anteriormente, el objetivo más frecuentemente considerado en las publicaciones ha sido el sangrado rectal o la toxicidad tardía Grado ≥ 2 según la RTOG. Esta incluye grados moderados de diarrea, mucosidad rectal o sangrado intermitente. La grado 3 es obstrucción o sangrado y la grado 4 es necrosis o fístula.

El parámetro más comúnmente asociado con la toxicidad tardía rectal es el volumen que recibe dosis ≥ 60 Gy. En pocas ocasiones hay datos sobre la relevancia de las dosis ≤ 45 Gy, y dentro de este rango los resultados de las series son variables. En la **figura 6** se muestran los umbrales de HDV publicados. Los niveles de toxicidad Grado ≥ 2 fueron significativamente superiores para los HDV que pasaban este umbral respecto a los que estaban por debajo. Los resultados de cada estudio se han codificado dentro de un espectro de dosis (el color rojo representa el más alto equivalente biológico y el color azul el más bajo) y el grosor de la línea representa el

porcentaje de toxicidad rectal del estudio. Esta codificación muestra que con bajas prescripciones de dosis, grandes volúmenes de recto ha de ser irradiados para poder observar toxicidad. Las curvas de Huang y Wachter han sido ajustadas hacia abajo un 15% y 50% las de Hartford, para poder considerar las diferentes definiciones del volumen rectal.

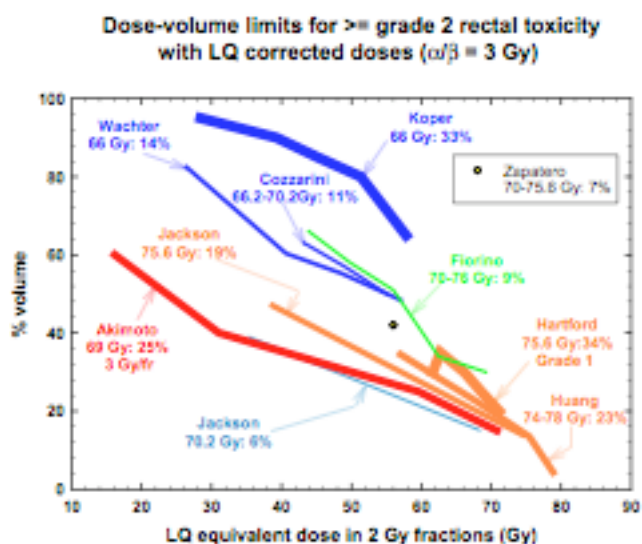


Figura 6.

Las curvas convergen en dosis >70 Gy y volúmenes <20%, mostrando que en múltiples centros se ha coincidido en estos valores para altas dosis. Esto implica que estos valores están más consistentemente asociados con toxicidad. Para comparar los HDV con los umbrales mostrados en la figura, tanto los HDV como las dosis de prescripción se han traducido según el modelo lineal-cuadrático en dosis equivalentes a las administradas con fracciones de 2Gy/día. El cálculo se ha realizado usando un $\alpha/\beta = 3$ Gy. Los umbrales derivados de tratamientos con un equivalente biológico similar están descritos según la codificación de colores de la leyenda.

Los volúmenes expuestos a dosis intermedias parecen ser significantes en su relación con los volúmenes de dosis elevadas. Así la relación entre el volumen de dosis intermedia y la toxicidad estaría relacionado con la capacidad de reparación tisular en relación a la administración de dosis elevadas. También hay que señalar que pueden haber mayores discrepancias entre el volumen expuesto a altas dosis que se ha calculado,

respecto al que realmente se ha administrado²⁴⁵.

Además hay que tener en cuenta que distintos factores de riesgo se han asociado a un aumento de la toxicidad rectal como : la diabetes mellitus^{246 247 248}, las hemorroides^{249 250}, enfermedad inflamatoria intestinal²⁵¹, edad avanzada²⁵², deprivación androgénica^{253 254}, el tamaño rectal²⁵⁵, los antecedentes de cirugía abdominal²⁵⁶, la toxicidad aguda rectal severa y otros como el tabaco y la dieta ²⁵⁷.

En esta serie de pacientes la asociación o no de hormonoterapia así como su duración (6 o 24 meses) no se ha asociado a unas mayores tasas de toxicidad. Quizás se requiera de un número mayor de pacientes para apreciar estas posibles diferencias.

A día de hoy conocemos que una gran parte de la toxicidad aguda se traducirá en toxicidad tardía^{258 259}. En el ensayo clínico aleatorizado Holandés de escalada de dosis para cáncer de próstata localizado, la toxicidad aguda fue un predictor independiente de toxicidad gastrointestinal (GI) tardía. Esto plantea la pregunta de que si las intervenciones tempranas que reducen la toxicidad aguda pueden también reducir la toxicidad tardía, o si la presencia de una toxicidad aguda mayor a la esperada se puede considerar como un indicador precoz de hipersensibilidad a la radioterapia.

Límites Dosis-volumen para una toxicidad rectal grado ≥ 2 rectal con dosis corregidas según el modelo LQ ($\alpha/\beta = 3$ Gy) .

Modelos matemáticos y biológicos.

La literatura publicada en los últimos 5 años sigue el modelo de Lyman-Kutcher-Burman (LKB) de normal tissue complication probability (NTCP) sobre toxicidad rectal (Tabla 1). De hecho, con una excepción (en la serie de Cheung et al), los parámetros de estimación han sido muy consistentes en los distintos estudios. El parámetro del volumen "n" es habitualmente encontrado un poco pequeño (<0.15), pero no siempre. Valores pequeños de n indican que las regiones de altas dosis juegan un papel predominante determinando el riesgo de toxicidad rectal tardía en concordancia con los puntos de corte de los HDVs. La ventaja del modelo LKB sobre los límites de

los HDV radica en que la información de los NTCP da información paciente-específica en función del plan de tratamiento. Aunque siempre hay excepciones. Así, en el ensayo Holandés , al que anteriormente nos hemos referido, el sangrado, la frecuencia y la incontinencia defecatoria fueron recogidas de manera a parte. Para el sangrado rectal y la elevada frecuencia defecatoria el modelo de HDV de la pared ano-rectal fue mejor, donde se vio que para la incontinencia, los 3 cm distales del canal anal fueron los mas relevantes. Además, estimaron el factor que aumentaba el riesgo de toxicidad rectal por antecedente de cirugía abdominal previa. También hay que señalar que los modelos predictivos para dosis >79.2 Gy están pendientes de validación. De este modo, los modelos predictivos puede que no sean representativos cuando se emplean técnicas de modulación de intensidad o de IGRT avanzadas. En el ensayo clínico de escalada de dosis RTOG 9406, grandes planning target volumes (PTVs) se asociaron con aumento de la toxicidad²⁶⁰. Las técnicas de IGRT como el Cone Beam, deben reducir el volumen del recto que se expone al volumen que recibe altas dosis del PTV y el HDV rectal calculado será más aproximado al volumen de recto que cada día realmente se irradia. Estos factores anteriormente descritos: La reducción del volumen de los PTV y una mejor correlación entre los HDVs y volumen rectal realmente irradiado pueden ser el justificante de la menor toxicidad en la serie verificada mediante Cone Beam.

En marzo de 2010, se publicó en el Internacional Journal of Radiation Oncology un suplemento sobre análisis cuantitativo de los efectos sobre tejidos normales en la clínica, estableciendo una serie de recomendaciones²⁶¹:

-HDV para fraccionamiento convencional hasta 78 Gy con 3DRTE :

$V_{50} < 50\%$, $V_{60} < 35\%$, $V_{65} < 25\%$, $V_{70} < 20\%$, y $V_{75} < 15\%$.

En la presente tesis los HDV empleados para todos los pacientes fueron para recto: $V_{70} \leq 30\%$, $V_{60} \leq 40\%$, $V_{50} < 50$ Gy, $V_{25} \leq 70$ Gy. Sin embargo, las dosis recomendadas han de considerarse como “relativamente seguras”. Para los típicos HDVs, los modelos NTCP predicen límites para reducir la toxicidad rectal tardía Grado ≥ 2 $< 15\%$ y la probabilidad de Grado ≥ 3 a $< 10\%$

para una prescripción hasta 79.2 Gy en fraccionamiento convencional. Por tanto, dosis más elevadas tendrán mayor impacto en la probabilidad de complicaciones. El objetivo sería reducir el V70 y el V75 por debajo de los límites recomendados sin comprometer la cobertura tumoral. De este modo, reduciendo el V75 un 5% (del 15% al 10%) se predice un impacto significativo en la NTCP, mientras que si reducimos el V50 del 50% al 45% se produce una diferencia relativamente baja.

De este modo, la planificación de la RT mediante técnicas de intensidad modulada (IMRT) nos va a dar curvas de HDV diferentes a las que aparecen con sistemas de planificación 3D, con un considerable descenso del volumen rectal que recibe dosis bajas e intermedias. Así los parámetros descritos anteriormente en las recomendaciones pueden ser útiles tanto para 3DRT como para IMRT. La experiencia del Memorial Sloan-Kettering con IMRT sugiere que las dosis en el rango intermedio de 40–60 Gy se convierten en cruciales en los pacientes con prescripciones por encima de 78 Gy.

Modelos NTCP

En todas las series en las que describen los parámetros LKB se emplean técnicas de 3DRTE para dosis ≤ 79.2 Gy en cáncer de próstata localizado. En función de la geometría del paciente, la dosis prescrita, la técnica de tratamiento y otras variables clínicas, determinados HDVs como los propuestos en la guía QUANTEC pueden ser inalcanzables (por ejemplo, para dosis > 79.2 Gy), pero se han de poner todos los medios para poder alcanzar estos objetivos especialmente en los casos en que se prescriben altas dosis.

El meta-análisis de los resultados de 4 estudios^{262 263 264 265} sobre toxicidad tardía Grado ≥ 2 o sangrado rectal dan una mejor estimación de los parámetros de LKB (95% de intervalo de confianza) como $n=0.09$ (0.04–0.14); $m=0.13$ (0.10–0.17); y $TD50 = 76.9$ (73.7–80.1) Gy. La estimación del TD50 fue heterogeneo (la hipótesis nula que estimaba que el modelo del parámetro seguía la misma distribución fue rechazable, $p < 0.01$; el índice de inconsistencia “ I^2 ” fue 79%). Mientras que la heterogeneidad no pudo ser establecida por la estimación del n ($p < 0,1$), el índice de inconsistencia sí que fue substancial ($I^2 = 40\%$). La estimación de m no mostró indicaciones de

heterogeneidad ($p > 0.1$, $I^2 = 0$). La fuente de heterogeneidad tanto en n como en TD50 fue estudiada en un ensayo del M. D. Anderson Cancer Center por Cheung et al. donde se determinó que si estos datos se excluyen, la mejor estimación del TD50 se alcanza en 78.5 (75.2–81.8) Gy. Hay que resaltar que el parametro LKB de los estudios con toxicidad rectal tardía Grado ≥ 3 (Tabla 1) son ampliamente similares a los descritos anteriormente. Así, probablemente, las desviaciones diarias en la posición rectal son las causantes de una mayor dosis rectal acumulada de la planificada y aprobada por los HDVs. Estos pacientes deberían tener un diferente modelo de análisis, dado que tiene un mayor riesgo de complicaciones. Por este motivo los modelos predictivos tienen ciertas incertidumbres que dificultan su aplicación como son la inmovilización, el tipo de tratamiento y las técnicas de verificación empleadas como queda patente en los diferentes resultados de toxicidad en las dos series comparadas en la presente tesis. Esto justificaría de nuevo el que pese a seguir los mismos límites de dosis en ambos brazos comparados en la presente tesis, la serie verificada con Cone Beam presenta una menor toxicidad.

Tabla 1. Descripción de los objetivos, datos de los estudios y parámetros Lyman-Kutcher-Burman de los análisis publicados

Autores	Objetivo	Nº de centros periodo de tiempo estudiado técnica RT	Incidencia% (n)	Dosis total/tamaño de la fracción (Gy)	Parámetros (68%CI) [95% CI]	DVH Recto
Tucker et al.	Grado ≥ 2 RTOG	42 1994-2000 4-7 campos 3DRTE	13.5 (138/1023)	68.4-73.2-79/1.8 74-78/1.8	$n=0.008(0.04-0.26)$ $m=0.14(0.10-0.25)$ TD50=78(72-84)Gy	Recto+contenido
Sohn et al.	Grado ≥ 2 CTCAE v3.0	1 1999-2002 4 campos 3DRTE	16(51/319)	70.2-72-73.8-75.6-77.4-79.2/1.8	$\alpha=11.9+/-3.8$ $n=1/a=0.08$ $m=0.108+/-0.027$ TD _{50/x} =78.4+/-2.1Gy Mediana de seguimiento 2.8 años(0.1-6,4)	Recto+contenido

Rancati et al.	Grado ≥ 2 sangrado	5 1994-2001 3-4campos 3DRTE	7.0(38/547) incluyen también postprostatectomía	64-79.2/1.8-2	n=0.23(0.14-0.42) m=0.19(0.15-0.25)	Recto+contenido
	Grado ≥ 3 sangrado		6.9(22/321) próstata tto radical	70-79.2/1.8-2	TD _{50/1.5} =81.9(76.8-91.2)Gy	
			1.6(9/547)	64-79.2/1.8-2	n=0.06+/-0.01 m=0.06+/-0.005 TD _{50/3} =78.6+/-3.7Gy	Pared ano-rectal
Peeters et al.	Sangrado	4 1997-2003 2-4campos 3DRTE	4.9(23/468))	68(N=234) 78(N=234)2	n=0.13(0.04-0.19) m=0.14(0.11-0.19) TD _{50/3} =81(75-90)Gy	Pared ano-rectal
	Frecuencia		6.4(30/468)		n=0.39(0.19-1.11) m=0.24(0.18-0.35) TD _{50/3} =84(75-103)Gy	Pared ano-rectal
	Incontinencia fecal		6.8(32/468)		n=7.48(0.56- ∞) m=0.46(0.39-0.52) TD _{50/3} =105(88-103)Gy	Pared ano-rectal
Cheung et al.	Grado ≥ 2 toxicidad de escala modificada (excluye toxicidad G1)	1 1002-1999 3DRTE 4 campos hasta 46Gy 6 campos hasta 78Gy	22.7(29/128) Sin hemorroides 16.7(14/84)		n=7.46(0.26- ∞) m=0.092(0.019-0.189) TD ₅₀ =56.7(49.9-75.2)Gy	Pared rectal externa+contenido
Burman et al.	Proctitis severa, necrosis, fistula y estenosis				n=0.12 m=0.15 TD _{50/5} =80Gy	

La mayoría de los datos clínicos sobre toxicidad rectal provienen de tratamientos con 3DRTE. El aumento del empleo de la IMRT hace que cada vez dispongamos de más datos que implican un teórico descenso de las dosis rectales intermedias y altas. Aquí, según los estudios anteriormente descritos, la reducción en las dosis intermedias(45-60 Gy).

De este modo, determinar la relevancia de las diferentes estructuras anatómicas en relación a la toxicidad rectal y su tolerancia (mucosa rectal, ano, elevador del ano) puede permitirnos aumentar la probabilidad de predecir estos efectos secundarios²⁶⁶.

4.3. Valoración de los histogramas dosis-volumen para la toxicidad vesical radio-inducida.

El cuello vesical y la uretra prostática están adyacentes y/o incluidas en el volumen de tratamiento en un cáncer de próstata. Así que la distinción entre los síntomas vesicales o uretrales son muy difíciles de diferenciar. El bajo porcentaje de toxicidad génito-urinaria (GU) en las series post-prostatectomía^{267 268} sugiere que la próstata y la uretra prostática, más que la vejiga, pueden ser los causantes de los síntomas GU. En la era previa a la imagen 3D, el tratamiento sobre toda la pelvis seguido de una sobreimpresión (o Boost) a nivel de la próstata más un margen, hacía que la parte inferior de la vejiga recibiera la dosis total prescrita. Durante la pasada década, la escalada de dosis y el empleo de técnicas conformacionales, como la IMRT, han permitido administrar elevadas dosis sobre la próstata (>70 Gy), y por tanto, sobre la porción inferior de la vejiga. Con estas técnicas, la parte superior de la vejiga está completamente fuera del campo de irradiación durante todo el tratamiento o bien recibe irradiación sólo durante la primera fase de este, no irradiándose durante la fase de sobre-impresión o Boost. Por tanto la cuestión sobre la dosis-respuesta para la toxicidad GU tardía en los tratamientos de cáncer de próstata por el momento no está resuelta. De hecho la inmensa mayoría de los estudios no han encontrado una clara relación dosis-volumen que se correlacione con la toxicidad GU como sí que se había visto en la toxicidad rectal tardía. Pocos estudios han encontrado alguna relación entre la dosis prostática y la toxicidad aguda o tardía. Zelefsky y cols, objetivaron una asociación significativa ($p = .01$) entre toxicidad crónica urinaria $G \geq 2$ y la dosis total. La incidencia observada a 10 años fue del 20% para aquellos tratados con 81 Gy (IMRT) frente al 12 % con dosis ≤ 75.6 Gy (RTC-3D). En este caso no se observa una reducción de la misma en relación con la reducción del volumen de alta dosis de la vejiga.

Las relaciones dosis-volumen se han limitado a dar unos límites mencionados anteriormente sobre la localización de la vejiga durante el tratamiento, así como el seguimiento necesario para determinar la toxicidad crónica.

En el ensayo clínico aleatorizado multi-institucional de 669 pacientes tratados radioterapia conformacional 3D, no apareció una diferencia significativa en toxicidad tardía GU entre los brazos de 68-Gy y 78- Gy²⁶⁹. Con una mediana de 7 años de seguimiento, la toxicidad acumulada Grado 2 o mayor fue del 40% en el brazo de altas dosis y de 41% en el brazo de bajas dosis, y la acumulada para G3 o mayor fue de 13 y 12% respectivamente. Sin embargo, sí que apareció una relación entre dosis y toxicidad GU Grado 2 o mayor en el estudio del MSKCC de 1571 pacientes, dirigido por Zelefsky et al. En este estudio se reporta una toxicidad durante los 10 años de seguimiento del 20% tras 81Gy con IMRT comparada con un 12% en el grupo de no-IMRT, que además, fueron tratados con dosis menores. Hay que resaltar que en toda la cohorte, sólo un 3% desarrolló toxicidad Grado 3 GU, y no se reportó de toxicidad Grado 4 GU. La mediana del intervalo para la presentación de los síntomas fue de 30 meses, y <1% desarrolló toxicidad tardía GU tras los 10 años. Los investigadores no aportan datos sobre los valores de los HDVs²⁷⁰.

Factores de riesgo para la toxicidad GU

La mayoría de los pacientes que reciben radioterapia de próstata y presentan toxicidad tardía, tenían antecedentes previos de sintomatología GU pre-radioterapia^{271 272 273 274} y/o toxicidad aguda GU. Tras 3DRTE, también se ha visto que hay un porcentaje mayor de toxicidad Grado 2 en los pacientes de mayor edad y con hormonoterapia. También se postula una posible relación con la medicación anticoagulante, pero está por demostrar. La resección prostática transuretral (RTU), las biopsias y la prostatectomía también se han relacionado con un aumento de esta toxicidad, y de hecho, en la serie de la presente tesis, no se han incluido pacientes con antecedentes de RTU. La lenta cicatrización tras una RTU y la denervación vesical tras una prostatectomía serían los causantes de este aumento de la clínica. En un estudio²⁷⁵, la RTU previa a la radioterapia se relacionó con un

5% de incontinencia respecto a un 1% en los pacientes que no presentaban este antecedente. Tras 3DRTE en cáncer de próstata, se han descrito porcentajes de estenosis uretral del 2% al 5% en los pacientes sin RTU previa vs 6–16% en los pacientes con RTU previa²⁷⁶. El aumento de la dosis por fracción también se ha asociado a mayores complicaciones GU^{277 278}.

Durante el estudio estadístico de los datos de la presente tesis, aparece una mayor toxicidad en los pacientes de bajo riesgo tanto del grupo de verificación mediante visión portal (denominado en el apartado de resultados como 3DRTE) como en el grupo de verificación mediante Cone Beam (denominado en apartado de resultados como IGRT). Esto provocó que se repitiera todo el análisis estadístico dado que no era un dato esperado. La justificación es el sesgo en la selección de los pacientes de bajo riesgo que son tratados con radioterapia externa, al tratarse de un grupo de pacientes con elevadas probabilidades de toxicidad.

En el Consorcio Hospitalario Provincial de Castellón los pacientes de cáncer de próstata en estadio inicial disponen de diversas opciones de tratamiento como son la Braquiterapia de baja tasa de dosis con semillas de I-125, la prostatectomía radical, la crioterapia y la radioterapia externa. De este modo los pacientes de bajo riesgo que reciben radioterapia externa son aquellos que tienen una edad muy avanzada y solicitan tratarse (desestiman la vigilancia), los que tienen un IPSS por encima de 20, y los que tienen una próstata por encima de los 50cc²⁷⁹. Todos ellos son criterios que se asocian a presentar mayor toxicidad GU. De hecho se han estudios como el Pinkawa et al. relacionan el volumen prostático con la aparición de toxicidad²⁸⁰.

Los criterios de HDV empleados en los pacientes de la siguiente tesis han sido para vejiga: $V70 \leq 40\%$, $V75 < 20\%$, $V60 < 40\%$. En términos generales los DHV para toxicidad crónica vesical están menos definidos, una posible causa es que son obtenidos del TAC de simulación. Sin embargo, el grado de repleción de la vejiga no va a ser uniforme a lo largo del tratamiento, afectando a la dosis real recibida por esta.

Cheung y cols²⁸¹ investigan los factores dosis volumen, relacionados con toxicidad crónica vesical $G \geq 1$, en 128, pacientes del brazo de 78 Gy del

estudio Fase III de intensificación de dosis del MDA. La dosis media a la vejiga como órgano sólido y la pared de la misma tenían un coeficiente de correlación próximo a 1 (0.994). Por tanto, el DHV de la vejiga puede ser más simple y fácil de usar que el DHV de la pared vesical. Identificaron un punto de corte óptimo en 2.9% del volumen vesical o 5.3 cm³ en volumen absoluto que recibe ≥ 78 Gy, para predecir toxicidad crónica vesical $G \geq 1$ ($p = .002$). En otro estudio, el V30 y el V82 de la pared vesical o de la vejiga como órgano sólido fueron predictores de toxicidad urinaria crónica $G \geq 2$ así como de retención urinaria crónica²⁸².

Es importante señalar que actualmente no hay modelos matemáticos que describan de manera satisfactoria los efectos tardíos GU tras 3DRTE²⁸³. Las recomendaciones actuales basados en el estudio QUANTEC, parten de la intertumbre del volumen vesical realmente irradiado dadas las posibles variaciones interfacción. Se basan en el estudio de la Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 0415 para cáncer de próstata, que marcaba como límites de no más de un 15% del volumen que reciba > 80 Gy, no más del 25% del volumen reciba dosis > 75 Gy, no más de un 35% del volumen reciba una dosis > 70 Gy, y no más que un 50% del volumen reciba una dosis > 65 Gy.

Las distribuciones de dosis para una radioterapia conformacional 3D de 4 a 7 campos para un tratamiento sobre próstata y vesículas seminales, con aproximadamente 1cm de margen limitan el volumen vesical que recibe la dosis de prescripción.

La distribución de dosis en el volumen blanco sería relativamente uniforme, con regiones de alto gradiente de dosis que pueden afectar a la vejiga. Para los tratamientos realizados mediante IMRT, múltiples límites de dosis se han descrito, pero prácticamente ninguno se ha relacionado con la toxicidad a largo plazo, y todos se usan para simular HDV. Cada día son más numerosos los centros que emplean técnicas avanzadas de IGRT como el Cone Beam, marcadores fiduciaros implantados y sistemas de ecografía. Todas estas técnicas de verificación nos permiten no solo una correcta localización del volumen blanco sino también de las estructuras de riesgo, con lo que podremos realizar una reducción segura de los márgenes del PTV así como

una disminución de la toxicidad, como hemos descrito en la serie de pacientes de la presente tesis. Así, el conocimiento de lo que hasta hace poco eran incertidumbres, nos permitirá establecer nuevos límites de dosis y más adecuados a la realidad de cada paciente.

La valoración de la toxicidad urinaria debería ser recogida tanto por el facultativo responsable como por el paciente. Los síntomas pueden ser valorados por el paciente como “no es un problema” hasta de “son un gran problema”. Así síntomas como la incontinencia, hematuria, la necesidad de uso de compresas, nicturia, disuria, frecuencia y la retención podrían ser mejor valorados por sistemas de recogida de la evaluación por parte del paciente que por el médico, incluso la recogida de datos sobre la medicación pautaada. Sin bien múltiples publicaciones como la citada QUANTEC, recomiendan emplear la escala, en este estudio hemos decidido emplear la CTCAE.4 dada la amplitud de información que recoge, y para utilizar una sola escala para recoger tanto la toxicidad rectal como la urinaria.

4.4. Valoración de los histogramas dosis-volumen para la disfunción eréctil radio-inducida.

La disfunción eréctil es uno de los efectos secundarios mas frecuentes después de un tratamiento radioterápico en cáncer de próstata²⁸⁴. Varias estructuras adyacentes a la próstata son críticas para la función eréctil y reciben dosis significativas de radiación. Varios investigadores han intentado correlacionar la dosis recibida por estas con la disfunción eréctil después RT por cáncer de próstata. No existen claros datos sobre el papel de los haces neurovasculares en relación con la disfunción eréctil²⁸⁵. Existen resultados contradictorios en relación con los cuerpos cavernosos y el bulbo del pene. Por ello, siempre que reducir la dosis a estas estructuras implique una reducción del margen al PTV, que pueda comprometer el resultado oncológico, en aras a conseguir un incierto beneficio en la conservación de la potencia no esta justificado. Los límites dosis/volumen empleados en este estudio para el bulbo han sido mantener las dosis media del 95% del volumen del bulbo con una dosis menor de 50 Gy. Es límite coincide con el recomendado en el estudio Quantec sobre bulbo peneano.²⁸⁶ Como ya

hemos comentado, dada la heterogeneidad de los pacientes estudiados y al seguimiento menor de 5 años, este tipo de toxicidad no se ha tenido en cuenta en el análisis de los datos.

4.5. Valoración de los histogramas dosis-volumen para las cabezas femorales

En este estudio a todos los pacientes se les delimitó la cabeza femoral y el cuello anatómico del fémur hasta el trocánter menor. Se delimitaron ambas cabezas femorales de manera independiente. El límite Dosis/volumen para esta estructura fue $D52 < 95\%$. En este estudio no se incluyeron pacientes con prótesis de cadera, dado a que ello obliga a cambiar la distribución de los haces de irradiación y por tanto la técnica empleada no sería la misma que el resto de pacientes. La experiencia en el Consorcio Hospitalario Provincial de Castellón de realización de Cone Beam a pacientes con prótesis de cadera es anecdótica. A un paciente se le realizó un Cone Beam en 2008, la imagen apenas presentaba artefacto por lo que permitía realizar la alineación del "Clip-Box" sin problema. De todos modos, con la técnica de planificación empleada en esta serie, en ningún paciente se ha incumplido este límite de dosis. Creemos que es importante señalar que en los pacientes tratados con radioterapia por cáncer de próstata, la etiología de las complicaciones a nivel de cabeza y cuello femoral es multifactorial, dado que no sólo es el daño radioinducido. Hay que asociar el efecto deletéreo óseo del tratamiento hormonal comúnmente asociado, la edad avanzada, medicación previa o concomitante (por ejemplo corticoides...) entre otras²⁸⁷.

5. Escalada de dosis, verificación del tratamiento y evaluación de la toxicidad.

En los casos de cáncer de próstata localizado, multitud de ensayos aleatorizados ha demostrado un beneficio significativo en el control bioquímico con la escalada de dosis^{288 289 290 291 292} proporcionando un descenso significativo en el desarrollo de metástasis²⁹³. Sin embargo, este aumento de dosis se ha ido acompañando con un aumento de la toxicidad cuando se han empleado técnicas conformacionales. Así, dependiendo de la

escala de toxicidad, el Hazard Ratio varía de 1.3 a 1.45²⁹⁴. El empleo de técnicas como la IMRT permite realizar una escalada de dosis de una manera segura con bajos niveles de toxicidad tardía gastrointestinal (GI) y genitourinaria (GU), además de excelentes datos de control bioquímico (CB). Las distribuciones de dosis en herradura y las distribuciones de dosis heterogéneas generadas por la multi-segmentación de los haces de tratamiento hacen esta combinación posible.

Con dosis de 76 Gy a 83 Gy y empleando IMRT, el CB a 3, 5 y 7 años obtenido es 86-94%²⁹⁵, 85-92%²⁹⁶ y 72-90%^{297 298}. Estas tasas de CB entran en competencia directa con las obtenidas tras la prostatectomía radical o la braquiterapia. En relación a la toxicidad tardía, las series actuales hablan de un 6% de toxicidad GI G \geq 2 con una mediana de desarrollo de 17 meses²⁹⁹. El sangrado rectal Grado 3 se sigue considerando como la toxicidad más importante y se presenta, según las series, entre el 1-3% de los casos³⁰⁰. Por otra parte, el 91% de la toxicidad tardía GI G \geq 2 se resuelve con el tiempo. La IMRT claramente reduce la probabilidad actuarial de desarrollar toxicidad tardía GI G \geq 2 a los 10 años pasando del 13 al 5% (p<0,001). En relación a la toxicidad tardía GU, las complicaciones grado 3 se han descrito en el 1-6% de los pacientes, con una mejoría con el tiempo en más del 80% de estos^{301 302}. Y ambos tipos de toxicidad tardía, parecen estar relacionadas con la toxicidad aguda presentada en los 6 primeros meses, aunque recientemente el estudio publicado por el Instituto Oncológico Europeo de Milán, pone esta afirmación en duda. Así, según Jereczek-Fossa et al., basándose en los datos obtenidos de 973 pacientes, la toxicidad aguda iría relacionada con la edad del paciente y las características previas de este así como el tipo de tratamiento, y no guardaría relación estadísticamente significativa con la aparición de toxicidad crónica³⁰³.

En todas las series anteriormente mencionadas, se enfatiza en la trascendencia de una correcta preparación rectal y vesical³⁰⁴, de igual manera que lo es un control de imagen guiada para asegurar el correcto depósito de la dosis y el empleo de técnicas de imagen como la RMN

asociada o no a espectroscopia para la correcta delimitación de las lesiones³⁰⁵.

Así, según la bibliografía actual, estamos comparando los resultados obtenidos con técnicas 3D realizadas sin apenas preparación rectal o vesical, y con determinados grados de tolerancia en los HDVs con técnicas muy sofisticadas, como la IMRT, muchas veces asistidas con técnicas avanzadas de verificación (IGRT) como el empleo de marcadores fiduciales, Cone Beam, etc... con una preparación rectal y/o vesical previa y con distintos niveles de tolerancia de los HDV. **En esta tesis hablamos sobre el paso intermedio que hemos obviado en la evolución de la radioterapia: comparar una misma técnica 3D con un sistema convencional de IGRT como es la visión portal, con un sistema avanzado de IGRT como es el Cone Beam. Este paso intermedio no se dio dado que primero se evolucionó en complejos sistemas de software que permitieran una conformación “ideal” de las curvas de isodosis antes que en comprobar si de verdad estábamos administrando la dosis prescrita donde habíamos planificado. De ningún modo esto pretende ser un alegato contra la IMRT, que ha supuesto un gran e indiscutible avance en la Oncología Radioterápica, pero quizás determinados niveles de escalada de dosis no serían necesarios si realmente administráramos toda la dosis prescrita al PTV, y por tanto, no correríamos riesgos tan elevados de presentar toxicidad.** Volvemos a señalar que el objetivo de esta tesis es comparar toxicidad aguda y tardía, pero no vamos a hablar de cifras de control local, dado que el seguimiento no es suficiente.

Existen trabajos que han simulado un hipotético ensayo clínico, éticamente no realizable, comparando cómo se traducirían los cambios en el posicionamiento prostático con el control bioquímico. De este modo, Foskey et al³⁰⁶. determinan la influencia dosimétrica de la variación interfacción de las estructuras internas relacionándola con la dosis real que recibiría el PTV. Empleando un protocolo de ART sobre 18 pacientes calcularon estas variaciones en las distribuciones de dosis con un margen genérico vs un margen específico para cada paciente. En un esquema de 78 Gy a 2Gy/fracción, estas diferencias a nivel de la dosis total podían variar de 2.5 a

5.8 Gy en 12 de los 18 pacientes. Empleando los datos de Fowler, esto se traduciría en menor control bioquímico de entre el 6 al 14%. Otros trabajos como el de Feng et al³⁰⁷. definen un descenso en la cobertura del PTV en torno al 6 % y un aumento de las dosis a los órganos de riesgo, lo que justificaría la aparición de toxicidades mayores a las esperadas pese a cumplir unos límites Dosis/Volumen determinados.

Existe otro trabajo que se plantea si es mejor en términos de cobertura y reducción de la toxicidad, una 3DRTE asistida mediante IGRT con un sistema de replanificación vs una IMRT asistida mediante IGRT. Lerma et al.³⁰⁸ estudiaron a 20 pacientes de cáncer de próstata realizándoles 10 TAC de planificación (10 en supino y 10 en prono) contorneando las estructuras en cada estudio. Posteriormente fusionaron todas las imágenes de cada paciente para obtener la información resultante de esta suma compararon un plan realizado mediante IMRT con la TAC del primer día (PTV con margen de 1cm excepto a nivel rectal que fue 0,7cm) con un plan 3DRTE creado con la información de las imágenes de los 10 primeros TACs, con una expansión de 3mm para la creación del PTV. Los resultados mostraron una cobertura del PTV mediante la isodosis del 95% en el plan de IMRT sólo en el 86-90% de los casos simulados en supino y en el 99% de los casos simulados en prono mientras que el plan de 3DRTE fue del 98% en todos los casos. Además, las dosis recibidas por los órganos de riesgo fueron menores en el plan 3DRTE (menos de un 50%). Esto le hace llegar a la conclusión que un plan adaptativo sería superior pese a ser en 3D que un plan no adaptativo realizado mediante IMRT. Los estudios realizados empleando Tracking guiado por sistemas de guía electromagnética (Calipso) corroboran estas afirmaciones³⁰⁹.

Para conocer la tolerancia de una escalada de dosis con 3DRTE se diseñó el estudio de la RTOG 9406³¹⁰. En este estudio fue realizado con un total de 1.055 pacientes con tres niveles de escalada de dosis (I 68.4 Gy; 73.8 Gy nivel II; 79.2 Gy nivel III; 74 Gy nivel IV; 78 Gy nivel V) y diferente fraccionamiento (I- III 1.8 Gy/fracción, IV - V 2.0 Gy/fracción). En el grupo I el tratamiento se administró sobre la próstata solo y en el grupo 2 se trató próstata y vesículas seminales con una sobreimpresión posterior sobre

próstata, y el grupo 3 se trató próstata y vesículas seminales. La mediana de seguimiento fue de 6 años en el nivel V y 12.1 en el nivel I. Los resultados de este estudio de toxicidad grado 3 o menor a nivel gastrointestinal o genitourinario fue del 3%, 4%, 6%, 7%, y 9% en el grupo 1 y 6%, 2%, 6%, 9%, y 12% en el grupo 2 con los niveles de dosis I, II, III, IV, y V, respectivamente. Así en el grupo 1, los pacientes de nivel V tenían mayor probabilidad de toxicidad GI o GU grado 2 o mayor que en los niveles I, II, y III (Hazard Ratio [HR] = 1.93, p = 0.0101; HR = 2.29, p = 0.0007; HR = 2.52, p = 0.0002, respectivamente). En el grupo 2, los pacientes de nivel de dosis V tenían mayor probabilidad de toxicidad G2 o mayor que estos en niveles de dosis II, III, y IV (HR = 2.61, p = 0.0002; HR = 2.22, p = 0.0051; HR = 1.60, p = 0.0276, respectivamente). Por ello concluyen que la tolerancia a altas dosis se relaciona con la dosis por fracción, siendo menor con fraccionamientos de 1,8 Gy/fracción.

Los datos de toxicidad de la presente tesis son, en la serie de IGRT Cone Beam de Proctitis $G \geq 2$ en un 4,17%, Sangrado rectal $G \geq 2$ en un 2,08% y toxicidad GU $G \geq 2$ en un 8,33%. Si comparamos estos resultados con los de otras series de tratamiento verificado mediante Cone Beam veremos que existen trabajos, como el de Skala et al.³¹¹ que describen la toxicidad de los pacientes tratados con IGRT a dosis de 75.6 Gy o superiores describen cifras de toxicidad rectal G2 o mayor de 3,2% con una mediana de seguimiento de 37 meses. Cifras significativamente inferiores a las descritas en la literatura^{312 313 314} que oscilan en un rango de entre el 26.5%³¹⁵ (3) al 12% en la serie de Zelefsky del MSKCC. Estas cifras tan bajas las atribuyen a la combinación de la planificación con IMRT y el subsiguiente descenso de la dosis en la pared rectal junto con una verificación diaria mediante Cone Beam y marcadores fiduciaros. Resaltar que en esta serie se enfatiza el beneficio del tratamiento con el recto vacío. Señalan que el tratamiento con la vejiga llena y con llenado vesical constante se relaciona con niveles de toxicidad GU Grado ≥ 2 similares a las otras series, ya descritas anteriormente, dada la dificultad de excluir la base de la vejiga del volumen irradiado. En esta serie tampoco se cuantifica con exactitud la repercusión en la disfunción eréctil dada la heterogeneidad de los pacientes y el estado

basal de función sexual previa a la radioterapia. Generalmente la pérdida de la función sexual se cuantifica en distintas series entre un 15% a un 47% tras radioterapia externa³¹⁶. De todos modos, de nuevo reiteramos que es importante señalar que la determinación del ápex prostático bien por uretrografía o bien por la fusión de imagen con RMN va a determinar un descenso en la dosis que recibe el bulbo peneano lo que se traducirá en un descenso potencial del riesgo de disfunción eréctil tras radioterapia, beneficio al que se suma el contorno de las bandeletas en los pacientes tratados con fusión de imagen.

En esta tesis no podemos correlacionar el descenso de la toxicidad con un descenso en los parámetros dosis volumen, dado que los límites de tolerancia han sido similares. Esto apunta a que la diferencia real está provocada por que en que en la serie verificada mediante Cone Beam se cumple con mayor exactitud la premisa de que la dosis prescrita es la dosis administrada. Así, los resultados de la serie de IGRT mediante Cone Beam tienen niveles de toxicidad similares a los pacientes que han sido planificados mediante IMRT y verificados mediante técnicas avanzadas de IGRT, para las mismas dosis de prescripción.

De este modo el uso de la IMRT no sería en sí la causante del descenso de la toxicidad, sino el medio para conseguir cumplir las restricciones de tolerancia previstas. Por tanto, no todos los pacientes deberían ser subsidiarios de IMRT sino solo aquellos que la requieran para cumplir unos HDV determinados. Por tanto, la toxicidad no estaría relacionada con el aumento de la dosis en sí, sino en el incumplimiento de determinados límites de tolerancia^{317 318}. Esto sería distinto si comparáramos dos grupos de pacientes, ambos tratados mediante un protocolo de radioterapia adaptada (ART) y verificados mediante Cone Beam. De hecho, la ventaja que puede aportar la IMRT cuando se asocia a IGRT y ART se ha descrito por estudios como el presentado en la ASTRO de 2008 por Martínez et al.³¹⁹ donde se aprecia un descenso en la toxicidad aguda genito-urinaria y rectal en el grupo de IMRT de manera estadísticamente significativa.

Chronic Toxicity (CTC v.3) in 728 Prostate Cancer Patients treated with Adaptive Image-Guided Radiation

Toxicity	3D-CRT	IMRT	p-value
CHRONIC	Grade 2 + 3	Grades 2 + 3	
GU Frequency/Urgency	12%	8%	0.12
Urinary Retention	3%	0.5%	0.05
Hematuria	4%	5%	0.43
Urethral stricture	1%	2%	0.10
Rectal Pain/tenesmus	1%	0%	0.16
Diarrhea	3%	2%	0.51%
Rectal bleeding	16%	4%	<0.001

Martinez A, et al. IJROBP 2008; 72: S302- 2207

Actualmente hay un ensayo clínico francés en marcha que intenta demostrar la ventaja de la asociación del Cone Beam en los tratamientos de próstata. Los datos preliminares de toxicidad aguda fueron presentados en la ASTRO de 2009 por de Crevoisier et al.³²⁰

En este estudio aleatorizado se incluyeron pacientes tratados mediante 3DRT hasta 76 Gy sin irradiación pélvica, desarrollándose en dos fases. En la primera fase se incluyeron 5 pacientes de 5 centros donde se realizó un Cone Beam diario mediante un Clip-Box determinado sobre la próstata (no sobre referencias óseas) antes de cada fracción de tratamiento. En la segunda fase se aleatorizaron los pacientes en dos tipos de verificación: diaria (brazo 1) vs días 1-2-3 y semanal en el brazo 2. El objetivo es comparar tanto la toxicidad como el control bioquímico con la hipótesis de que el Cone Beam diario puede aumentar este último a la vez que reducir la toxicidad. Determinan unos márgenes a la próstata para la creación del PTV de 10mm (5mm a nivel posterior) y recogen los datos empleando la escala CTCAE. Los datos sobre los primeros 107 pacientes incluidos por 10 instituciones de todo el país muestran una toxicidad aguda rectal G1 del 7% y G3 del 0%. A nivel génito-urinario fue del 36% y 4% respectivamente. Señalar que pese al diseño del estudio, describen que hasta en un 5% de los pacientes se empleó un Clip-Box óseo.

Consideramos que es muy importante señalar que la nueva actualización de la guía de la NCCN V.3.2010, de mayo del 2010, sobre tratamiento del cáncer de próstata, recomienda con un nivel 2A la asociación de técnicas de IGRT diarias, durante la administración de la radioterapia, con la intención de aumentar las tasa de curación y reducir los niveles de toxicidad³²¹.

Por otro lado, en la presente tesis los datos de toxicidad han sido recogidos

por el facultativo responsable del paciente. Existe discrepancia en si la toxicidad se ha de recoger por el médico o si sería mejor que esta fuera recogida por el paciente mediante cuestionarios, dado que la toxicidad percibida por el facultativo podría ser inferior a la percibida por el paciente^{322 323}. Así diversos estudios se han basado en encuestas postales, basándose en una mayor sinceridad a la hora de relatar diversos síntomas o signos, sobretodo los relacionados con la función sexual^{324 325}. Si hay algo en lo que sí que coinciden estos estudios es en conocer el estado basal del paciente para poder apreciar si se trata de un efecto secundario de la radioterapia o se trata de una disfunción previa. También señalar que el seguimiento de la toxicidad se realiza de los diversos estudios mediante diferentes escalas (RTOG LENT-SOMA, CTC 3.0, EPIC, y diversas escalas adaptadas)³²⁶. Esto puede dificultar la comparación entre las distintas series, dado que determinados datos de toxicidad son recogidos en algunas escalas y obviados en otras.

Otro punto a señalar es la toxicidad en el grupo de mayor volumen de tratamiento, que son los T3b, dado que el volumen de irradiación es de 70 Gy a nivel de próstata y vesículas seminales. Se ha realizado un estudio comparativo entre dos grupos de T3b, los definidos mediante fusión con RMN y en los que se ha utilizado la uretrografía. Los resultados obtenidos no muestran diferencias entre ambas series de pacientes T3b. Esto puede deberse a que hay un número insuficiente de pacientes para realizar tal comparación o/y que no se traten de pacientes con similares volúmenes prostáticos reales. Ello apunta por un lado, a que puede ser que la uretrografía no sea una mala alternativa a la fusión con RM a la hora de delimitar el ápex prostático, dado que según estos datos será similar. Por otro lado la uretrografía es un procedimiento invasivo (aunque mínimamente), molesto y requiere una profilaxis antibiótica por lo que en los casos en los que se pueda sustituir por la fusión con RM, debería obviarse. Un escenario diferente serían los tratamientos con IMRT. A la hora de realizar un aumento de la dosis por encima de 76 Gy, pequeñas variaciones en el volumen del PTV, pueden suponer un aumento de la dosis rectal media y ello sí que se asociaría a mayor toxicidad. De hecho, la isodosis de tratamiento de los pacientes de la presente tesis son de forma romboidal, por lo que engloban un suficiente margen, sobretodo lateral, de manera inherente, mientras que la

forma en herradura de las isodosis de IMRT se han de ajustar más al PTV. Esta diferencia en la conformación también se traduce en una distinta tolerancia a los errores de posicionamiento. En un tratamiento con técnicas 3D, un aumento del volumen rectal o un error de posicionamiento, hace que el recto entre en dentro del área de mayor dosis mientras que en un tratamiento con IMRT, al existir un mayor índice de conformación (extrapolando un término empleado en radiocirugía), el área irradiada sería menor.

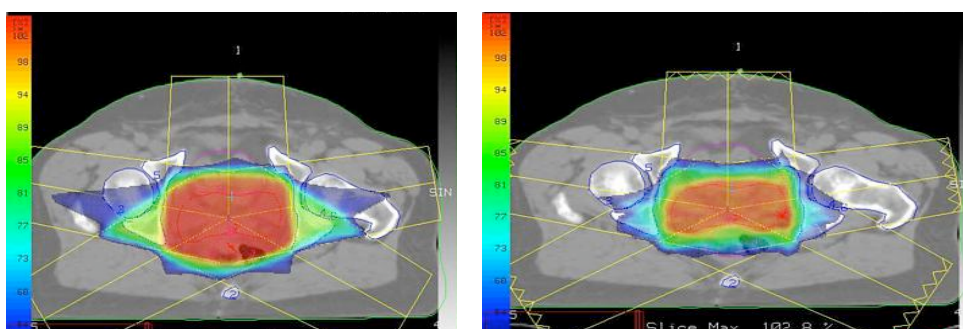


Figura 7. Teoría del Rombo y la Herradura. En un plan realizado con 3DRTE el desplazamiento anterior del recto lo introduce directamente en el área de mayor dosis, mientras que en un plan de IMRT, el desplazamiento anterior para que el recto entre en el área de altas dosis ha de ser mayor.

A día de hoy hay grupos que ya han llegado a la conclusión de que los márgenes empleados generalmente para una IMRT son demasiado grandes si empleamos métodos de verificación como el Cone Beam. Así Pawlowski et al. ha definido que márgenes de 6mm (4mm a nivel rectal) para crear la expansión del PTV serían adecuados en un plan de tratamiento con IMRT y verificado mediante Cone Beam. Esto se traducirá en una importante reducción de la irradiación de los órganos de riesgo y por tanto en una menor toxicidad esperada³²⁷.

5.1. Evaluación general de la toxicidad de un tratamiento: concepto de TOXICIDAD MEDIA.

En esta tesis hemos introducido un concepto denominado **toxicidad**

media aguda y tardía para poder evaluar de manera global la toxicidad de un tratamiento.

Tras revisar la bibliografía sobre recogida de toxicidad en los tratamientos de cáncer de próstata observamos que existía una gran heterogeneidad en los criterios de evaluación: distintas escalas (RTOG, LENT-SOMA, CTCAE.3, CTCAE.4, Escalas modificadas según criterios de cada centro, etc) y además aparecen los estudio de valoración de calidad de vida, las escalas de valoración funcional...todo ello lleva a que finalmente sea casi imposible comparar distintos tratamientos dado que las unidades de medida han sido diferentes.

Por otro lado, en los estudios no aparecen datos que comparen globalmente la toxicidad de un tratamiento y que permitan una rápida y objetiva comparación entre estos. Por este motivo hemos desarrollado una fórmula que permita esta evaluación global: La Toxicidad Media_{total}

$$\begin{aligned}
 \text{Toxicidad Media}_{\text{total}} = & \frac{\text{Diarrea}_{\text{total}} + 2 \cdot \text{Proctitis}_{\text{total}} + 2 \cdot \text{Sangrado rectal}_{\text{total}}}{\text{N}^{\circ} \text{ toxicidades válidas}} + \\
 & + \frac{\text{Dolor rectal}_{\text{total}} + 2 \cdot \text{Disuria}_{\text{total}} + \text{Retención}_{\text{total}} + 2 \cdot \text{Hematuria}_{\text{total}}}{\text{N}^{\circ} \text{ toxicidades válidas}} + \\
 & + \frac{\text{Fisura anal}_{\text{total}} + 2 \cdot \text{Frecuencia / Urgencia}_{\text{total}} + \text{Incontinencia}_{\text{total}}}{\text{N}^{\circ} \text{ toxicidades válidas}}
 \end{aligned}$$

La Toxicidad Media total con sus variantes aguda y tardía, se calculan a partir de la siguiente fórmula, desestimando el uso de las variables Impotencia_{total} (dado que no se ha recogido), Estenosis Uretral_{total} y Fístula Anal_{total} debido a que ninguno de los pacientes analizados ha presentado dicha toxicidad. Del mismo modo, las variables Proctitis_{total}, Sangrado rectal_{total}, Disuria_{total}, Hematuria_{total} y Frecuencia/Urgencia_{total} tienen doble peso en la fórmula ya que se considera que dichas toxicidades tienen una importancia mayor, y son las variables más comúnmente recogidas en todos los estudios que he citado anteriormente. Si bien para que la fórmula esté completa debería de incluir la impotencia, pudiéndose valorar esta variable también con doble peso respecto a otras.

Además, tienen una mayor transcendencia en la calidad de vida de los pacientes según los estudios que la determinan, a la vez que una mayor cantidad de recursos sanitarios para hacerlas frente. Sin duda alguna he introducido un concepto que es tan discutible como útil, dado que no solo

serviría para comparar 2 tipos de tratamiento de radioterapia externa, sino también para comparar cualquier tratamiento sobre la próstata como a continuación expondremos.

Diversos estudios de calidad de vida se han publicado en los pasados años poniendo énfasis en la repercusión de los tratamientos realizados sobre la próstata. Uno de los más destacados es el estudio multicéntrico de Sanda et al. donde se evaluaron las alteraciones en la calidad de vida tras el tratamiento primario del cáncer de próstata comparando la prostatectomía radical, la braquiterapia y la radioterapia externa. Es de destacar en este estudio, que no solo se realizó el test a 1201 pacientes, sino también a 625 de sus parejas. La conclusión fue que el factor que más alteraba la calidad de vida era la hormonoterapia, y que cada subgrupo de tratamiento aquejaba de un síntoma predominante relacionado con técnica empleada: síntomas irritativos urinarios tras la braquiterapia, alteración de función sexual e incontinencia tras la prostatectomía y síntomas rectales tras la RTE. Estos síntomas se exacerban con la obesidad, el gran volumen prostático, el PSA elevado y la edad avanzada pero en general todos los pacientes estaban satisfechos con el tratamiento recibido. Señalar que los efectos tóxicos de grado 3 o mayor fueron raros, pero sin duda estos son los que más afectan la calidad de vida y de hecho en casos como la rectorragia, la pueden comprometer. Otros estudio, como el de Huang et al.³²⁸ que también evalúa mediante un cuestionario CaPSURE™ los cambios en la calidad de vida en 1269 pacientes que recibieron un tratamiento primario por su cáncer de próstata (prostatectomía radical, braquiterapia asociada o no a radioterapia externa y tratamiento hormonal). Los autores señalan que tanto la edad, la duración del tratamiento como el tipo de tratamiento va a determinar la calidad de vida en todos los pacientes ($p < 0.005$) excepto en lo referente a la función sexual. En función del estado sexual previo se tendrá una evolución u otra, si bien esta siempre se ve empeorada por todos los tratamientos. Destacan también la alteración urinaria tras la prostatectomía y la alteración intestinal/rectal tras la radioterapia, si bien estas funciones se van recuperando con el tiempo, la mayoría a los 2 años con algún cambio a partir del tercero. Este trabajo enfatiza la necesidad de recoger de manera diferenciada la toxicidad aguda y la tardía. Por otro lado, dada la mediana de

seguimiento de los pacientes de la presente tesis (24 meses), es de esperar una mejoría de las toxicidades descritas con el tiempo. Es importante señalar, que a excepción de la edad (mayor edad media en el grupo de Cone Beam), los pacientes, independientemente del tratamiento recibido, tienen características homogéneas.

Los datos de toxicidad media total, aguda y tardía son menores de manera estadísticamente significativa en el grupo de pacientes verificados mediante Cone Beam que en los verificados mediante visión portal lo que demuestra el beneficio de la implementación de esta técnica en esta serie de pacientes. Por otro lado, al ser también menores de manera estadísticamente significativa la proctitis total y tardía, el sangrado rectal tardío, la fisura anal, la hematuria total, la frecuencia urinaria total y la incontinencia urinaria total, se confirman la utilidad de esta fórmula como parámetro indicador global de toxicidad en los pacientes estudiados.

Entre ambas series de pacientes no hay diferencias en la disuria aguda ni tardía, dado que la uretra prostática, recibe la misma dosis en ambos grupos.

5.2. Verificación del tratamiento

Las mayores incertidumbres en el proceso de radioterapia surgen de la falta de delimitación exacta del área que ha de ser tratada, de la falta de reproducibilidad del posicionamiento diario y la situación de las estructuras internas. Los desarrollos técnicos en imagen biológica y anatómica se han ido implementando de manera progresiva en la práctica radioterápica. Así ha surgido la BGRT (Biological Guided Radiotherapy) y la IGRT. Para disminuir estas incertidumbres se han ido introduciendo conceptos como el del IM (internal safety margin), para tener en cuenta variaciones de las estructuras anatómicas, así como los márgenes que tienen en cuenta las variaciones del CTV, como es el PRV (planning risk volume) que junto con el desarrollo de la radioterapia adaptativa (ART) permiten crear un PTV que tenga en cuenta no sólo los errores del setup, sino también los cambios inherentes de las estructuras internas que se producen entre las distintas fracciones. Por tanto mediante la ART conocemos las modificaciones de las estructuras internas de cada paciente entre cada fracción, hacemos un tratamiento “a la medida

del paciente” y mediante la IGRT nos aseguramos de que lo estamos tratando de manera precisa en cada sesión.

En enero de 2007 iniciamos un protocolo de IGRT en el Consorcio Hospitalario Provincial de Castellón. Desde entonces hasta enero de 2010, 169 pacientes han sido tratados en distintas localizaciones empleando un acelerador lineal Elekta Synergy[®] (Elekta Limited, Crawley, UK) equipado con un tubo de RX que permite la adquisición 3D de imágenes topográficas (Cone Beam) para su verificación. En este estudio pendiente de publicación, realizado en nuestro centro por miembros del Servicio de Radiofísica en colaboración con el Servicio de Oncología Radioterápica, se han estudiado 100 pacientes de cáncer de próstata con el objetivo de determinar los márgenes apropiados para la creación del PTV empleando el Cone Beam. Cada Cone Beam se ha registrado con las imágenes de la TAC de simulación para obtener los desplazamientos de la mesa que permitan reposicionar al paciente de la misma manera que el día de la simulación. Esta operación es realizada por el software XVI³²⁹ determinando las tres traslaciones y las tres rotaciones. La nomenclatura empleada ha sido: supero-inferior (SI), antero-posterior (AP), derecha-izquierda (LR). Se han estudiado un total de 100 pacientes de cáncer de próstata verificados con esta técnica, recogándose un total de 2884 Cone Beams (un promedio de 27 por paciente). En todos los pacientes se ha seguido el mismo protocolo de inmovilización y simulación que los pacientes recogidos en la presente tesis, es decir con vejiga confortablemente llena y recto vacío³³⁰. Los pacientes más recientes (desde enero de 2008) a además han llevado marcadores fiduciaros de oro intraprostáticos de 0.7 mm de longitud. La distribución de los marcadores fue 2 en la periferia de la glándula y uno en ápex.

En estos pacientes se ha aplicado un protocolo de NAL (No Action Level)^{331,332,333} que a continuación describiré. De este modo, las primeras 5 fracciones del Cone Beam diario se adquirieron para realizar una corrección on-line asumiendo un nivel de acción de 3 mm^{334,335,336,337,338,339}. Las rotaciones no fueron corregidas mientras no superaran los 3° pero sí que fueron anotadas. En los casos en los que superaran los 3° se revisó el

posicionamiento del paciente. Con esta información se aplicó una corrección off-line en la sexta fracción para minimizar las desviaciones encontradas. Posteriormente, en función del nivel de estabilidad del paciente se ha continuado con Cone Beams periódicos.

Sobre todos los registros de Cone Beam para cada uno de los pacientes se ha calculado la media (μ_i) y la desviación estándar (σ_i). Los errores de setup se han estimado mediante cuatro parámetros: $\{M(\mu_i), \Sigma(\mu_i), \text{RMS}(\sigma_i), \Sigma(\sigma_i)\}$, donde M, Σ y RMS son la media, la desviación estándar y la raíz cuadrada de la suma de las medias al cuadrado de las variables apuntadas^{340,341,342,343}. El primer parámetro nos da una información global, un valor diferente a cero indica la presencia de un error general en el procedimiento que afecta de manera igual a todos los tratamientos. El segundo y tercer parámetro están asociados con los errores sistemáticos y aleatorios respectivamente. Este estudio se realizó con los valores de las primeras 5 sesiones para caracterizar los errores sistemáticos y aleatorios. Una vez obtenidos estos datos, se recalcula el margen del PTV desde el CTV para poder conocer cual es el PTV de seguridad que nos permita realizar una radioterapia casi adaptativa (IGART)^{344,345}.

Finalmente la ampliación del CTV para crear el PTV se realiza mediante la aplicación de la fórmula descrita por Marcel van Herk³³⁹, $\text{PTV}_{\text{margin}} = 2.5 \cdot \Sigma(\mu_i) + 0.7 \cdot \text{RMS}(\sigma_i)$. Esta fórmula, calculada según el algoritmo de Monte Carlo, asegura una dosis mínima del 95% de la prescrita al CTV para el 90% de los pacientes. Esta fórmula es aplicable a este estudio dado que se trata del mismo subconjunto de pacientes.

De este modo los resultados obtenidos en este estudio se expresan en las **Figura 7 y en la tabla 2**, donde a partir de la sexta fracción se muestran los movimientos de las estructuras internas, siendo críticos en LR y AP.

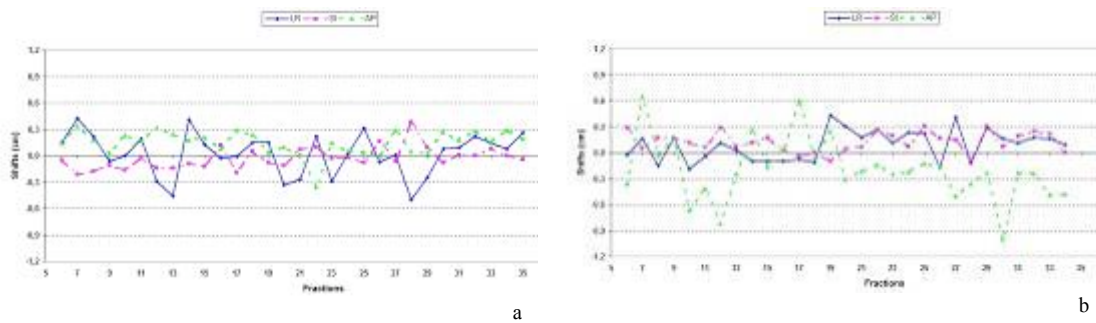


Fig. 7. Medida de los movimientos calculados mediante la adquisición de CBCT en 2 pacientes de cáncer de próstata.

Tabla 2. Parámetros obtenidos de los 100 pacientes de cáncer de próstata, de acuerdo a los parámetros estimados y a 1 SD. Los desplazamientos se expresan en mm y las rotaciones en grados.

Próstata	Desplazamientos			Rotaciones		
	LR	SI	AP	LR	SI	AP
$M(\mu_i)$,	0.4	-0.4	0.4	0.32	-0.40	-0.07
$\Sigma(\mu_i)$	2.1	1.9	2.4	1.64	0.70	0.60
$RMS(\sigma_i)$,	2.7	2.0	0.3	1.34	0.63	0.56
$\Sigma(\sigma_i)$	1.2	1.0	1.2	0.45	0.34	0.30
PTV_{margin}	7.0	6.1	8.2			

El valor $M(\mu_i)$ debe ser cercano a cero, sin embargo hay que destacar que en casi todos los casos este valor es menor de 0.5 mm, lo cual indicaría que no hay error en el procedimiento global. Los márgenes calculados a partir de la fórmula de van Herk, que emplea errores sistematicos y aleatorios, coinciden con los publicados por autores como Hurkmans *et al.*³⁴⁶ y otros, representados en la **tabla 3**.

Referencia	Método	Marcadores Fiduciaros	Nº pacientes	AP (mm)	SI (mm)	LR (mm)
Juan et al.	kV CBCT	Sí	100	7.0	6.1	8.2
Nikjamp <i>et al.</i> 2008. ³⁴⁷	kV CBCT	No	33	2.95	3.27	9.35
Bylund <i>et al.</i> 2008. ³⁴⁸	MV CBCT	No	24	15.50	7.39	8.44
Sevillano-Martínez <i>et al.</i> 2008. ³⁴⁹	CT	No	10	12.6	10.2	8.3
Meijer <i>et al.</i> 2008. ³⁵⁰	CT	No	30	19	19	8
Meijer <i>et al.</i> 2008.	CT	Sí	30	4	10	4
Dawson <i>et al.</i> 1998. ³⁵¹	CT	No	6	13.8	8.6	3.9
Poulsen <i>et al.</i> 2007. ³⁵²	EPI x-ray	Sí	90	3.6	3.5	NA

Pérez-Romasanta <i>et al.</i> 2009. ³⁵³	EPI MV	No	20	17.8	12.4	10.5
Beltran <i>et al.</i> 2008. ³⁵⁴	EPI MV	No	40	10.5	8.1	7.3
Beltran <i>et al.</i> 2008.	EPI MV	Sí	40	5.2	5.4	4.8
Litzenberg <i>et al.</i> 2006. ³⁵⁵	EPI MV	No	11	10.2	12.5	8.2
Litzenberg <i>et al.</i> 2006.	EPI MV	Sí	11	5.8	7.1	1.8
Alasti <i>et al.</i> 2001. ³⁵⁶	EPI MV	Sí	33	10.0	5.9	NA

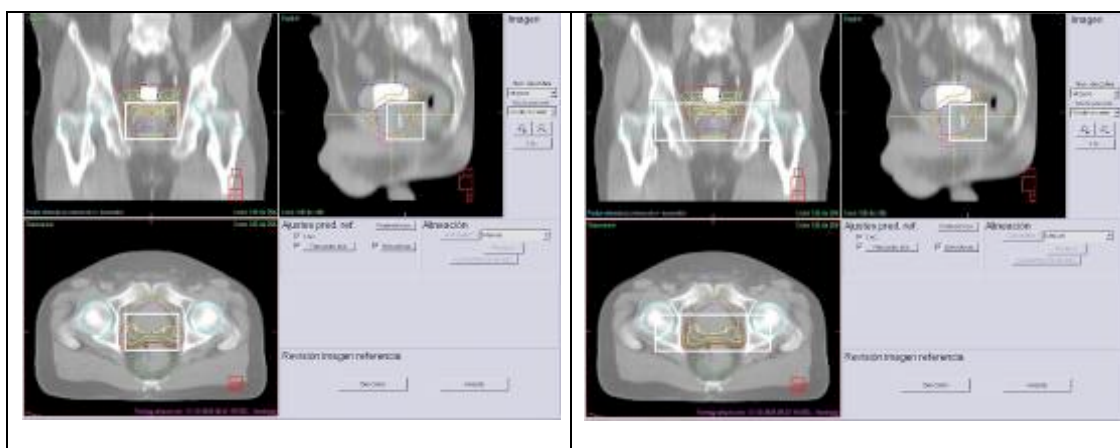
Tabla 2. Margen al CTV para PTV calculado por la formula de van Herk por³⁵⁹ distintos autores y métodos aplicada en los tratamientos de cáncer de próstata. En la columna de marcadores fiduciaros “Sí” indica que el registro se ha realizado tomando como referencia marcadores fiduciaros y “No” indica que el registro se ha realizado mediante referencias óseas.

El margen obtenido fue de (7.0, 6.1, 8.2) mm. Es interesante resaltar los datos del registro de error sistemático de traslación AP y el error sistemático de rotación LR. Estos son expresión del movimiento pendular de la próstata provocado por las pequeñas variaciones del contenido vesical y prostático englobando el set-up del paciente³⁵⁷.

De la tabla 2 se pueden extraer varias conclusiones, la primera es que la dispersión de los datos se puede relacionar con la disparidad de los métodos empleados. En segundo lugar, resaltar que el empleo de marcadores fiduciaros para la localización del CTV es más exacto que emplear un método de registro de estructuras óseas dado que la próstata se va a mover influenciada por estructuras internas de manera independiente a las estructuras óseas. Esta afirmación quedó constatada en un estudio que realicé en colaboración con el Servicio de Radiofísica del Consorcio Hospitalario Provincial de Castellón, dónde se determinaron los datos de los Cone Beam empleando como referencia las estructuras óseas o los marcadores fiduciaros intrapróstáticos, observándose una clara diferencia entre ambos métodos.³⁵⁸ Por otro lado, si comparamos nuestro estudio los anteriormente descritos en la **tabla 2**, observamos discrepancias en los valores AP y LR. Así también en el estudio multicéntrico francés dirigido por Renaud de Creuvoiseur, descrito anteriormente, los errores sistemáticos y aleatorios determinados fueron de 1.3 mm y 1.8 mm en dirección anterior; 1.5 mm y 2.1 mm en dirección posterior; 1.7 mm y 2.3 mm en el eje supero-inferior (SI) y 1.3 mm y 2.2 mm lateralmente. La amplitud máxima media fue: 11.5 en el eje AP , 9.9 en el eje SI y 10.3 lateralmente. Un total del 10%

de los desplazamientos fueron superiores a los márgenes del PTV, 76% de ellos se correspondían al desplazamiento posterior (5 mm).

Esto nos hace plantearnos la hipótesis de que estas variaciones puedan estar relacionadas con el perímetro abdominal del paciente, hecho que ya se ha descrito por otros grupos³⁵⁹.



VENTANA PROSTÁTICA-----

-----VENTANA ÓSEA

Registro de imágenes 3D-3D entre el CT obtenido in situ cada día y el CT de planificación llevado a cabo mediante el sistema informático X-Ray Volume Imaging (XVI), usando dos métodos. En el primero se registra la posición de los 3 marcadores fiduciaros (ventana prostática o Clip-Box de próstata) y en el segundo se registra la estructura ósea entera (ventana ósea o Clip-Box óseo).

Y en tercer lugar, que para cada paciente se ha determinar un margen específico al CTV para la creación del PTV.

También se han realizado estudios tomando como referencia los marcadores fiduciaros para un posicionamiento manual empleando el XVI vs las partes blandas para un posicionamiento automático. El software del XVI permite realizar la superposición de las imágenes de la TAC de planificación y el Cone Beam realizado previamente al tratamiento y así determinar los desplazamientos que hay que realizar para que las estructuras seleccionadas (dentro un área definida mediante el recuadro de alineamiento o Clip-Box) coincidan. Este software da distintas opciones para esta alineación, así esta se puede hacer, entre otras, mediante escala de grises, mediante hueso y también de manera automática o manual. Estos estudios determinan que el

posicionamiento manual tomando como referencia los marcadores fiduciaros es más exacto que el posicionamiento automático. Por tanto, tendremos que disponer de un personal adiestrado para realizar de manera diaria este tipo de correcciones, dado que el posicionamiento automático puede ser inexacto. Estas afirmaciones están corroboradas por trabajos como el de Shi et al. de la Universidad de Florida ³⁶⁰, donde tras estudiar 234 Cone Beams de 6 pacientes tratados en un acelerador lineal de las mismas características del pagobservaron una mayor exactitud utilizando el método de alineación manual en comparación a los métodos automáticos. Describen una variación entre los vectores 3D proporcionados según el sistema “grey-value” y los obtenidos mediante el registro guiado por marcadores fiduciaros. La media de la suma de los vectores fue de 0.75 cm, con una desviación estándar (SD) de 0.52 cm (0.04-2.06 cm). Observaron una minima diferencia entre ambos métodos a nivel lateral, con una media \pm SD de $-0.02 \text{ cm} \pm 0.13 \text{ cm}$. Sin embargo, si que observaron una gran discrepancia a nivel SI y AP, con una media \pm SD con valores de $-0.55 \pm 0.48 \text{ cm}$ y $-0.31 \pm 0.43 \text{ cm}$, respectivamente. Destacan que la diferencia entre los vectores empleando “grey-value” y el registro guiado por hueso “bone-based alignment” fue solo de 0.1 cm, por lo que consideran a ambos métodos de alineamiento automático como comparables. Los requerimientos técnicos y sobre todo de personal, han sido recogidos recientemente en una guía que ha elaborado la ASTRO y que es una verdadera “hoja de ruta” para implementar la IGRT en cualquier centro³⁶¹. Es de destacar en este trabajo, el detallado reparto de tareas y de responsabilidades que la implementación de esta técnica implica, dado que supone un verdadero cambio de filosofía en nuestra práctica habitual y requiere el desarrollo de una verdadera labor en equipo.

CONCLUSIONES

1. La verificación mediante Cone Beam en esta serie de pacientes, se asocia a una menor toxicidad de manera estadísticamente significativa (**Toxicidad Media** total, aguda y tardía), lo que justifica su empleo.
2. De este modo, se han descrito unas menores tasas de proctitis total y tardía, menor sangrado rectal tardío, menor tasa de fisura anal, menor hematuria total y aguda, menor frecuencia urinaria total y aguda, menor incontinencia urinaria total en el grupo verificado mediante Cone Beam, confirmandose la utilidad de la **Toxicidad Media** como parámetro para evaluación de la toxicidad en un tratamiento.
3. Entre ambas series de pacientes no hay diferencias en la disuria aguda ni tardía, dado que la uretra prostática recibe la misma dosis en ambos grupos.
4. No se han detectado diferencias entre la asociación o no de bloqueo androgénico ni su duración, así tampoco se ha visto asociación entre la toxicidad y los diferentes estadios de la enfermedad pese a que estos sí se relacionan con diferentes volúmenes de tratamiento.
5. Dentro del grupo verificado mediante Cone Beam, no aparecen diferencias entre las toxicidades de los pacientes estables e inestables, así como en los planificados mediante uretrografía respecto a los planificados con fusión con RM, ya que al conocer la variación de la posición del CTV interfacción, esta se puede corregir previamente a la administración del tratamiento.
6. Estos datos demuestran el beneficio de la implementación de esta técnica en esta serie de pacientes, si bien se necesitaría un número mayor de pacientes para demostrar el beneficio de la fusión con RM

así como un mayor seguimiento para valorar el impacto sobre el control bioquímico.

BIBLIOGRAFÍA

-
- ¹ Ahmed MM, Chendil D, Lele S, et al. Early growth response-1 gene: potential radiation response gene marker in prostate cancer. *Am J Clin Oncol*. 2001; 24: 500-505.
- ² Huang A, Gandour-Edwards R, Rosenthal SA, et al. p53 and bcl-2 immunohistochemical alterations in prostate cancer treated with radiation therapy. *Urology*. 1998; 51:346-351.
- ³ Grossfeld GD, Olumi AF, Connolly JA, et al. Locally recurrent prostate tumors following either radiation therapy or radical prostatectomy have changes in Ki-67 labeling index, p53 and bcl-2 immunoreactivity. *J Urol*. 1998; 159: 1437-1443.
- ⁴ Bylund A, Stattin P, Widmark A, et al. Predictive value of bcl-2 immunoreactivity in prostate cancer patients treated with radiotherapy. *Radiother Oncol* 1997;49: 143-148.
- ⁵ Szostak M, Kaur P, Amin P, et al. Apoptosis and bcl-2 expression in prostate cancer: significance in clinical outcome after brachytherapy. *J Urol* 2001;165:2126-2130.
- ⁶ Pollack A, Cowen D, Troncoso P, et al. Molecular markers of outcome after radiotherapy in patients with prostate carcinoma: Ki-67, bcl-2, bax, and bcl-x. *Cancer*. 2003;97(7):1630-8.
- ⁷ Grignon DJ, Caplan R, Sarkar FH, et al. p53 status and prognosis of locally advanced prostatic adenocarcinoma: a study based on RTOG 8610. *J Natl Cancer Inst*. 1997; 89: 158-165.
- ⁸ Pardal R, Clarke MF, Morrison SJ, et al. Applying the principles of stem-cell biology to cancer. *Nat Rev. Cancer* 2003; 3: 895-902.
- ⁹ Houghton J, Stoicov C, Nomura S, et al. Gastric cancer originating from bone marrow-derived cells. *Science* 2004; 306: 1568-1571.
- ¹⁰ Isaacs JT, Coffey DS, Etiology and disease process of benign prostatic hyperplasia. *Prostate Suppl*. 1989; 2: 33- 50.
- ¹¹ Schalken J. Androgen receptors mediated growth of prostate (cancer). *Eur. Urol Suppl* 2005; 4 : 4-11.
- ¹² Maitland NJ, Collins A. A tumour stem cell hypothesis for the origins of prostate cancer. *BJU International* 2005; 96: 1219-1223.
- ¹³ Gonzalbo ML, Isaacs WB. Molecular pathways to prostate cancer. *J. Urol*. 2003; 170: 2444-2452.
- ¹⁴ De Marzo AM, Putzi MJH, Nelson WG, et al. New concepts in the pathology of prostatic epithelial carcinogenesis. *Urology* 2001; (4a): 103-114.
- ¹⁵ Nelson WG, De Marzo AM, Isaacs WB, et al. Mechanisms of disease. Prostate cancer. *N. Engl. J. Med*. 2003; 349: 366- 381.
- ¹⁶ De Marzo AM, Marchi VL, Epstein JI, et al. Proliferative inflammatory atrophy of the prostate: implications for prostatic carcinogenesis. *Am. J. Pathol*. 1999; 155: 1985-1992.
- ¹⁷ Putzi MJ, De Marzo AM. Morphologic transitions between proliferative inflammatory atrophy and high-grade Prostatic intraepithelial neoplasia. *Urology* 2000; 56: 828-832.
- ¹⁸ Anton RC, Kattan MW, Chakraborty S, et al.: Post-atrophic hyperplasia of the prostate: lack of association with prostate cancer. *Am. J. Surg. Pathol*. 1999; 23: 932-936.

-
- ¹⁹ Postma R, Schroder FH, van der Kwast TH, et al. Atrophy in prostate needle biopsy cores and its relationship to prostate cancer incidence in screened men. *Urology*. 2005 ; 65:745-749.
- ²⁰ Bostwick DG, Brawer MK. Prostatic Intraepithelial Neoplasia and early invasion in prostate cancer. *Cancer* 1987; 59: 788-794.
- ²¹ Epstein JI, Grignon DJ, Humphrey PA et al. Interobserver reproducibility in the diagnosis of Prostatic intraepithelial Neoplasia. *Am. J. Surg. Pathol.* 1995; 19: 873-886.
- ²² Montironi R, Mazzucchelli R, Algaba F, et al. Morphological identification of the patterns of Prostatic intraepithelial Neoplasia and their importance. *J. Clin. Pathol.* 2000; 53: 655-665.
- ²³ Bostwick DG, Amin MB, Dundore P et al. Architectural patterns of high grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia. *Hum. Pathol.* 1993; 24: 298-310.
- ²⁴ Wilcox G, Soh S, Chakraborty S, Scardino PT, et al. Patterns of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia associated with clinically aggressive prostate cancer. *Hum Pathol.* 1998; 29::1119-1123.
- ²⁵ Cohen RJ, McNeal JE, Baillie T, et al. Patterns of differentiation and proliferation in intraductal carcinoma of the prostate: significance for cancer progression. *Prostate*. 2000;43:11-19.
- ²⁶ Reyes AO, Swanson PE, Carbone JM et al. Unusual histologic types of high grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia. *Am. J. Surg. Pathol.* 1997; 21: 1215-1222.
- ²⁷ Weinstein MH. Digital image analysis of proliferative index: two distinct populations of high grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia in close proximity to adenocarcinoma of the prostate. *Hum. Pathol.* 1998; 29: 620-626
- ²⁸ McNeal JE, Villers A, Redwine EA, et al.: Microcarcinoma in the prostate. Its association with duct-acinar dysplasia. *Hum. Pathol.* 1991; 22: 644-652
- ²⁹ da Silva VD, Montironi R, Thompson D et al. Chromatin texture in high grade prostatic intraepithelial neoplasia and early invasive carcinoma. *Anal. Quant. Cytol. Histol.* 1999; 21: 113-120.
- ³⁰ Ruijter E, Van de Kaa C, Miller G, et al. Molecular genetics and epidemiology of prostate carcinoma. *Endocr. Rev.* 1999; 20: 22-45.
- ³¹ Tomita K, van Bokhoven A, van Leenders E, et al. Cadherin switching in human prostate cancer progression. *Cancer Research* 2000; 60: 3650-3654.
- ³² Mareel M, Leroy A.: Clinical, Cellular and Molecular aspects of cancer invasion. *Physiol Rev.* 2003; 83: 337-376.
- ³³ Tran NL, Nagle RB, Cress AE, et al. N.cadherin expression in human prostate carcinoma cell lines. An epithelial-mesenchymal transformation mediating adhesion with stromal cells. *Am. J. Pathol.* 1999; 155: 787-798.
- ³⁴ Mareel MM, Behreus J, Birchmeier W, et al.: Downregulation of E-cadherin expression in Madin Darby canine kidney (MDCK) cells inside nude mice tumors. *Int. J. Cancer* 1991; 47: 922-928.
- ³⁵ Bonkhoff H, Remberger K. Morphogenic concepts of normal and abnormal growth in the human prostate . *Rev. Esp. Patol.* 1999;32: 368-369.
- ³⁶ Ruoslahti E, Reed Jc. Anchorage dependence integrins, and apoptosis. *Cell.*1994; 77: 477-478.

-
- ³⁷ Bonkhoff H, Wenert N, Dhom G et al.: Distribution of basement membranes in primary and metastatic carcinomas of the prostate. *Hum. Pathol.* 1992; 23: 934-939.
- ³⁸ Carriaga MT, Henson DE. The histologic grading of cancer. *Cancer* 1995; 75: 406-421.
- ³⁹ Epstein JI, Allsbrook WC, Amin MB, et al. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on Gleason grading of prostatic carcinoma. *Am. J. Surg. Pathol.* 2005; 29: 1228-1242.
- ⁴⁰ Kallakury BV, Sheehan CE, Ross JS. C-downregulation of cell adhesion proteins alpha-and beta- catenins, p120 CTN, E-cadherin, and CD44 in prostatic adenocarcinomas. *Hum. Pathol.* 2001; 32: 849-855.
- ⁴¹ Erbersdobler A, Fritz H, Schnoger S, et al.: Tumour grade, proliferation, apoptosis, microvessel density, p53, and bcl-2 in prostate cancers: differences between tumours located in the transition zone and in the peripheral zone. *Eur. Urol.* 2002; 41: 40-46.
- ⁴² Algaba F, Trias 1. Diagnostic limits in precursor lesions of prostatic cancer. *Eur Urol.* 1996;30:212-221.
- ⁴³ Lopez-Beltran A, Qian J, Montironi R, et al. Atypical adenomatous hyperplasia (adenosis) of the prostate: DNA ploidy analysis and immunophenotype. *Int J Surg Pathol.* 2005; 13:167-173.
- ⁴⁴ Amin MB, Schultz DS, Zarbo RJ, et al. Analysis of cribriform morphology in prostatic neoplasia using antibody to high-molecular-weight cytokeratins. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 1994; 118: 260-264.
- ⁴⁵ Lang SH, Clarke NW, George NJ, et al. Primary prostatic epithelial cell binding to human bone marrow stroma and the role of a2b1 integrin. *Clin. Exp. Metastasis* 1997; 15: 218-227.
- ⁴⁶ Isaacs JT. Molecular markers for prostate cancer metastasis. *Am. J. Pathol.* 1997, 150, 1511-1521.
- ⁴⁷ Gibbs FEM, Wilkinson MC, Rudland PS, et al. Interaction in vitro of p9Ka, the rat 5-100 related, metastasis inducing, calcium-binding protein. *J. Biol. Chemistr.* 1994,269,18992-18999.
- ⁴⁸ Hrouda D. Mechanisms of metastasis in prostate cancer. *Prospectives contemporary issues in managing prostatic disease.* 1998, 7, 5-8.
- ⁴⁹ Cussenot O, Villette JM, Cochand-Priollet B, et al. Evaluation and clinical value of neuroendocrine differentiation in human prostatic tumors. *Prostate*, 1998, (8), 43-51.
- ⁵⁰ Bostwick DG, Pacelli A, Lopez-Beltran A, et al. Molecular biology of prostatic intraepithelial neoplasia. *Prostate.* 1996;29: 117-134.
- ⁵¹ Nupponen N, Visakorpi T. Molecular biology of progression of prostate cancer. *Eur.Urol.* 1999,35,351-354.
- ⁵² Bussemakers MJK, van Bokhoven A, Debruyne FMJ, et al. A new prostate-specific markers, overexpressed in prostatic tumors. *J.Urol.* 1997, 157,21.
- ⁵³ Montironi R, Scarpelli M, Lopez Beltran A, et al. Carcinoma of the prostate: inherited susceptibility, somatic gene defects and androgen receptors. *Virchows Arch.* 2004 ;444: 503-508.
- ⁵⁴ Yong EL, Lim J, Qi W, Ong V, et al.: Molecular basis of androgen receptor diseases. *Ann Med.* 2000;32:15-22.

-
- ⁵⁵ Isaacs JT. The biology of hormone refractory prostate cancer Why does it develop? *Urol. Clin. N. Amer.* 1999, 26, 263-273.
- ⁵⁶ Kuefer R, Varambally S, Zhou M, et al. α -Methylacyl-CoA Racemase: Expression levels of this novel cancer biomarker depend on tumor differentiation. *A. J. Pathol.* 2002, 161: 841-848.
- ⁵⁷ Gaudin PB, Zelefsky MJ, Leibel SA, et al. Histopathologic effects of three-dimensional conformal external beam radiation therapy on benign and malignant prostate tissues. *Am J Surg Pathol.* 1999;23:1021-1031.
- ⁵⁸ Crook J, Malone S, Perry G, Bahadur Y, et al. Postradiotherapy prostate biopsies: what do they really mean? Results for 498 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;48:355-367.
- ⁵⁹ Chin JL, Touma N, Pautler SE, et al. Serial histopathology results of salvage cryoablation for prostate cancer after radiation failure. *J Urol.* 2003; 170; 1199-1202.
- ⁶⁰ Susani M, Madersbacher S, Kratzik C, et al.: Morphology of tissue destruction induced by focused ultrasound. *Eur Urol.* 1993;23 (1):34-38.
- ⁶¹ Van Leenders GJ, Beerlage HP, Ruijter ET, et al.: Histopathological changes associated with high intensity focused ultrasound (HIFU) treatment for localised adenocarcinoma of the prostate. *J Clin Pathol.* 2000;53: 391-394.
- ⁶² Algaba F, Epstein JI, Aldape HC, et al. Assessment of prostate carcinoma in core needle biopsy: redefinition of minimal criteria for the diagnosis of cancer in biopsy material. *Cancer.* 1996;78:376-381.
- ⁶³ Sebo, TJ, Bock BJ, Cheville JC, et al. The percent of cores positive for cancer in prostate needle biopsy specimens is strongly predictive of tumor stage and volume at radical prostatectomy. *J.Urol.* 2000, 163, 174-178.
- ⁶⁴ Paulson CF, Piserchia PV, Gardner W, et al. Predictors of lymphatic spread in prostatic adenocarcinoma. *J.Urol.* 1980, 123, 697-699.
- ⁶⁵ Epstein JI, Walsh PC, Carmichael M, et al. Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of non-palpable (Stage T1c) prostate cancer. *JAMA* 1994, 271, 868-874.
- ⁶⁶ Donohue RE, Mani JH, Whitesel JA, et al. Pelvic lymph node dissection. Guide to patient management in clinically located confined adenocarcinoma of prostate. *Urology* 1982, 20, 559-565.
- ⁶⁷ Algaba F, Arce Y, Oliver A, et al. Prognostic parameters other than Gleason score for the daily evaluation of prostate cancer in needle biopsy. *Eur Urol.* 2005;48: 566-571.
- ⁶⁸ Bahnson RR, Dresner SM, Gooding W, et al. Incidence and prognostic significance of lymphatic and vascular invasion in radical prostatectomy specimens. *Prostate* 1989, 15, 149-155.
- ⁶⁹ Egan AJM, Bostwick DG. Prediction of extraprostatic extension of prostate cancer based on needle biopsy findings: Perineural invasion lacks independent significance. *Lab. Invest.* 1997; 76: 421-427.
- ⁷⁰ Krijnen JLM, Bojdanowicz JFAT, Selderijk CA, et al. The prognostic value of neuroendocrine differentiation in adenocarcinoma of the prostate in relation to progression of disease after endocrine therapy. *J.Urol.* 1997, 158, 171- 174.
- ⁷¹ Harper ME, Glyne-Jones E, Goddard L et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) expression in prostatic tumours and its relationship to neuroendocrine cells. *Br.J.Cancer* 1996, 74, 910-916.

-
- ⁷² http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf
- ⁷³ D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998;280:969-974.
- ⁷⁴ Roach M, Weimberg V, Nash M, et al. Defining high risk prostate cancer with risks groups and nomograms: implications for designing clinical trials. *J Urol* 2006; 176: 516-520 .
- ⁷⁵ Thames H, Kuban D, Desilvio M, et al. Increasing external beam dose for T1-T2 prostate cancer: Effect on risk groups. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65:975-981
- ⁷⁶ Mitterberger M, Pinggera GM, Pallwein L, et al. The value of three-dimensional transrectal ultrasonography in staging prostate cancer. *Journal compilation. BJU Int.* 2007 Jul;100(1):47-50.
- ⁷⁷ Vilanova JC. Papel actual de la resonancia magnética en el estadiaje local del cáncer de próstata. *Arch. Esp. Urol*, 59, 10,2006.
- ⁷⁸ Comet J, Vilanova JC, Barcelo J, et al. Diagnóstico del cáncer de próstata mediante espectroscopia de resonancia magnética endorectal. *Arch. Esp. Urol.* 2006;59(10):953-963.
- ⁷⁹ Umbehr M, Bachmann LM, Held U, et al. Combined Magnetic Resonance Imaging and Magnetic Resonance Spectroscopy Imaging in the Diagnosis of Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *European Urology.*2009 ; 55 :575- 591.
- ⁸⁰ M. Villeirs GM, Oosterlinck W, Vanherreweghe E, et al. A qualitative approach to combined magnetic resonance imaging and spectroscopy in the diagnosis of prostate cancer. *Eur J Radiol.*2010;73(2):352-356.
- ⁸¹ Chandra RV, Heinze S, Dowling R, et al..Endorectal magnetic resonance imaging staging of prostate cancer, *Journal compilation. ANZ J Surg.* 2007 Oct;77(10):860-5.
- ⁸² Cornud F, Flam T, Chauveinc L, et al. Extraprostatic spread of clinically localized prostate cancer : factors predictive of pT3 tumor and of positive endorectal MR Imaging examination results. *Radiology* 2002; 224:203-210.
- ⁸³ Wang L, Mullerad M, Chen HN, et al. Prostate cancer: Incremental value of endorectal MR Imaging findings for prediction of extracapsular extension. *Radiology* 2004; 232: 133-139.
- ⁸⁴ Wang L, Hricak H, Kattan MW, et al.Prediction of Organ- confined prostate cancer: Incremental value of MR imaging and MR spectroscopic imaging to staging nomograms. *Radiology.* 2006 Feb;238(2):597-603.
- ⁸⁵ Yu KK, Scheidler J, Hricak H, et al.Prostate cancer: prediction of extracapsular extensión with endorectal MR imaging and three-dimensional Proton MR spectroscopic imaging. *Radiology* 1999; 213:481-488.
- ⁸⁶ Seitz M, Shukla-Dave A, Bjartell A, et al.Functional magnetic resonance imaging in prostate cancer. *Eur Urol.* 2009 Apr;55(4):801-14.
- ⁸⁷ Nishimoto K, Nakashima J, Hashiguchi A, et al.Prediction of extraprostatic extension by prostate specific antigen velocity, endorectal MRI, and biopsy gleason score in clinically localized prostate cancer. *Int J Urol.* 2008 Jun;15(6):520-3.
- ⁸⁸ Fütterer JJ. MR imaging in local staging of prostate cancer. *European journal of radiology* 63 (2007) 328- 334. *Eur J Radiol.*2007;66(3):328-334.

-
- ⁸⁹ Villeirs GM, Van Vaerenbergh K, Vakaet L, et al. Interobserver delineation variation using CT versus combined CT +MRI in intensity-Modulated radiotherapy for prostate cancer. *Strahlenther Onkol.* 2005 Jul;181(7):424-30.
- ⁹⁰ Wallner KE, Merrick GS, Benson ML, et al. Penile bulb imaging. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*2002; 53(1):928-933.
- ⁹¹ Debois M, Oyen R, Maes F, et al. The contribution of magnetic resonance imaging to the three-dimensional treatment planning of localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999;45(4):857-65.
- ⁹² Rasch C, Barillot I, Remeijer P, et al. Definition of the prostate in CT and MRI : A multi-observer study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999 Jan 1;43(1):57-66.
- ⁹³ Steenbakkers RJ, Deurloo KE, Nowak PJ, et al. Reduction of dose delivered to the rectum and bulb of the penis using MRI delineation for radiotherapy of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003 Dec 1;57(5):1269-79.
- ⁹⁴ Speight JL, Roach III M. Advances in the treatment of localized prostate cancer: the role of anatomic and functional imaging in men managed with radiotherapy. *J Clin Oncol.* 2007;25(8):987-95.
- ⁹⁵ Khoo VS, Dearnaley DP, Finnigan DJ, et al. Applications of magnetic resonance spectroscopy in radiotherapy treatment planning. *Radiother Oncol.* 1997;42(1):1-15.
- ⁹⁶ Xia P, Pickett B, Vigneault E, et al. Forward or inversely planned segmental multileaf collimator IMRT and sequential tomotherapy to treat multiple dominant intraprostatic lesions of prostate cancer to 90 Gy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001 Sep 1;51(1):244-54.
- ⁹⁷ Shih HA, Harisinghani M, Zietman AL, et al. Mapping of nodal disease in locally advanced prostate cancer: rethinking the clinical target volume for pelvic nodal irradiation based on vascular rather than body anatomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*2005;63(4):1262-1269.
- ⁹⁸ Zaheer A, Cho SY, Pomper MG, et al. New agents and techniques for imaging prostate cancer. *J Nucl Med.* 2009;50(9):1387-90.
- ⁹⁹ Pollack A, Zagars GK, Smith LG et al. Preliminary results of a randomised radiotherapy dose-scalation study comparing 70 Gy with 78 Gy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:3904-11
- ¹⁰⁰ Zelefsky MJ, Fucks Z, Wolfe T et al. Locally advanced prostatic cancer: long term toxicity outcome after three-dimensional conformal radiation therapy-a dose-escalation study. *Radiology.* 1998;209:169-74
- ¹⁰¹ Pucar D, Hricak H, Shukla-Dave A, et al. Clinically Significant Prostate Cancer Local Recurrence After Radiation Therapy Occurs at the Site of Primary Tumor: Magnetic Resonance Imaging and Step-Section Pathology Evidence. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69:62-69.
- ¹⁰² Cellini N, Morganti AG, Mattiucci GC et al. Analysis of intraprostatic failures in patients treated with hormonal therapy and radiotherapy: implications for conformal therapy planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;53:595-9
- ¹⁰³ Chan HM, Zelefsky MJ, Fuks Z, et al. Long-term outcome of high dose intensity modulated radiotherapy for clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:169-170.
- ¹⁰⁴ Ghilezan MJ, Jaffray DA, Siewerdsen JH, et al. Prostate gland motion assessed with cine-magnetic resonance imaging (cine-MRI) *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62:406-417

-
- ¹⁰⁵ Smitsmans MH, de Bois J, Sonke JJ, et al. Automatic prostate localization on cone-beam CT scans for high precision image-guided radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005 Nov 15;63(4):975-84.
- ¹⁰⁶ Létourneau D, Martinez AA, Lockman D et al. Assessment of residual error for online cone-beam CT-guided treatment of prostate cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62:1239-1246.
- ¹⁰⁷ Schallenkamp JM, Herman MG, Kruse JJ, et al. Prostate position relative to pelvic bony anatomy based on Intraprostatic gold markers and electronic portal imaging. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63(3):800-811.
- ¹⁰⁸ Kupelian PA, Willoughby TR, Meeks SL, et al. Intraprostatic fiducials for localization of the prostate gland: monitoring intermarker distances during radiation therapy to test for marker stability. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;5:1291-1296.
- ¹⁰⁹ Ullman KL, Ning H, Susil RC, et al. Intra- and inter-radiation therapist reproducibility of daily isocenter verification using prostatic fiducial markers. *Radiother Oncol* 2006;1:2.
- ¹¹⁰ Létourneau D, Martinez AA, Lockman D, et al. Assessment of residual error for online cone-beam CT-guided treatment of prostate cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62(4):1239-1246.
- ¹¹¹ Ghilezan M, Yan D, Martinez A. Adaptive radiation therapy for prostate cancer. *Semin Radiat Oncol*. 2010;20(2):130-7.
- ¹¹² Delouya G, Carrier JF, Béliveau-Nadeau D, et al. Migration of intraprostatic fiducial markers and its influence on the matching quality in external beam radiation therapy for prostate cancer. *Radiother Oncol*. 2010 Apr 6. [Epub ahead of print]
- ¹¹³ Moman MR, van der Heide UA, Kotte AN, et al. Long-term experience with transrectal and transperineal implantations of fiducial gold markers in the prostate for position verification in external beam radiotherapy; feasibility, toxicity and quality of life. *Radiother Oncol*. 2010 Mar 22. [Epub ahead of print]
- ¹¹⁴ Arsenault C, Bissonnette JP, Dunscombe P, et al. Electronic portal imaging devices. CAPCA: Standards for quality control at canadian radiation treatment centres. July 2005. <http://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=31796>.
- ¹¹⁵ Berthelet E, Truong PT, Zavgorodni S, Moravan V, Liu MC, Runkel J, Bendorffe B, Sayers D: Consistency in electronic portal imaging registration in prostate cancer radiation treatment verification. *Radiother Oncol* Sep 2006;19:1-37.
- ¹¹⁶ Herman M, Pisansky TM, Kruse JJ, y col. Technical aspects of daily on-line positioning of the prostate for three-dimensional conformal radiotherapy using an electronic portal imaging device. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:1131–1140.
- ¹¹⁷ Suban DA, Dong L, Cheung R, et al. Ultrasound-based localization. *Semin Radiat Oncol* 2005 15:180-191.
- ¹¹⁸ Jaffray D.A. Emergent technologies for 3-dimensional image-guided radiation delivery. *Semin Radiat Oncol* 2005;15:208-216.
- ¹¹⁹ Sorcini B, Tilikidis A. Clinical application of image-guided radiotherapy, IGRT (on the Varian OBI platform). *Cancer Radiother*. 2006;10(5):252-7.

-
- ¹²⁰ Létourneau D, Martínez A, Lockam D, et al. Assessment of residual error for online cone-beam CT-guided treatment of prostate cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62(4):1239-46.
- ¹²² Song WY, Chiu B, Barman GS, et al. Prostate contouring uncertainty in megavoltage computed tomography images acquired with a helical tomotherapy unit during image-guided radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65(2):595-607.
- ¹²³ Kamino Y, Takayama K, Kokubo M, et al. Development of a four-dimensional image-guided radiotherapy system with a gimbaled X-ray head. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66:271-278.
- ¹²⁴ Kupelian P., Willoughby T, Mahadevan, A, et al. A new localization system for tumor tracking during external beam radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67(4):1088–1098.
- ¹²⁵ Antolak JA, Rosen II, Childress CH, et al. Prostate target volume variations during a course of radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998 42:661–672.
- ¹²⁶ Padhani AR, Khoo VS, Suckling J, et al. Evaluating the effect of rectal distension and rectal movement on prostate gland position using cine MRI. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999 44: 525–533.
- ¹²⁷ Stroom JC, Kroonwijk M, Pasma KL, et al. Detection of internal organ movement in prostate cancer patients using portal images. *Med Phys* 2000 27: 452–461.
- ¹²⁸ Zelefsky MJ, Crean D, Mageras GS, et al. Quantification and predictors of prostate position variability in 50 patients evaluated with multiple CT scans during conformal radiotherapy. *Radiother Oncol* 1999 50: 225–234.
- ¹²⁹ Stroom JC, Kroonwijk M, Pasma KL, et al. Detection of internal organ movement in prostate cancer patients using portal images. *Med Phys*. 2000 27: 452–461.
- ¹³⁰ Dawson LA, Litzenberg DW, Brock KK, et al. A comparison of ventilatory prostate movement in four treatment positions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000 48:319–323.
- ¹³¹ Malone S, Crook JM, Kendal WS, et al. Respiratory-induced prostate motion: Quantification and characterization. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000 48:105–109.
- ¹³² Kitamura K, Shirato H, Seppenwoolde Y, et al. 3-D Intrafractional movement of prostate measured during real-time tumor-tracking radiotherapy in supine and prone treatment positions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002 53: 1117–1123.
- ¹³³ Ten Haken RK, Forman JD, Heimbürger DK, et al. Treatment planning issues related to prostate movement in response to differential filling of the rectum and bladder. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991 20: 1317-1324.
- ¹³⁴ Paskalev K, Feigenberg S, Jacob R, et al. Target localization for post-prostatectomy patients using CT and ultrasound image guidance. *J Appl Clin Med Phys* . 2005 1;6(4):40-9.
- ¹³⁵ Wong J.R., Zhanrong G. Uematsu M. et al. Interfractional Prostate Shifts: Review of 1870 Computed Tomography (CT) Scans Obtained During Image-Guided Radiotherapy Using CT-on-Rails for the Treatment of Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008; 72(5):1396-1401.
- ¹³⁶ Smitsmans M.H.P., Pos F.J., de Bois J., et al. The influence of a dietary protocol on cone beam ct-guided radiotherapy for prostate cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 71:1279-1286.

-
- ¹³⁷ Teh BS, Mai WY, Uhl BM, et al. Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) for prostate cancer with the use of a rectal balloon for prostate immobilization: acute toxicity and dose-volume analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 49:705-712.
- ¹³⁸ Wong JR, Grimm L, Uematsu M, et al. Image-guided radiotherapy for prostate cancer by CT-linear accelerator combination: prostate movements and dosimetric considerations *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:561-569.
- ¹³⁹ Fung AYC, Enke CA, Ayyangar KM, et al. Prostate motion and isocenter adjustment from ultrasound-based localization during delivery of radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61: 984-992.
- ¹⁴⁰ Hua C, Lovelock D M, Mageras GS, et al. Development of a semi-automatic alignment tool for accelerated localization of the prostate *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55: 811-824.
- ¹⁴¹ Hamoud R., Patel S.H., Pradhan D., et al. Examining margin reduction and its impact on dose distribution for prostate cancer patients undergoing daily cone-beam computed tomography. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 1:265-273.
- ¹⁴² Xie Y. , Djajaputra D., King C.R., et al. Intrafractional motion of the prostate during hypofractionated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72:236-246.
- ¹⁴³ Suban DA, Dong L, Cheung R, y col. Ultrasound-based localization. *Semin Radiat Oncol* 2005 15:180-191.
- ¹⁴⁴ Wu Q, Liang J, Yan D. Application of dose compensation in image-guided radiotherapy of prostate cancer. *Phys Med Biol* 2006;51:1405-1419.
- ¹⁴⁵ Song WY, Chiu B, Barman GS, Lock M, et al. Prostate contouring uncertainty in megavoltage computed tomography images acquired with a helical tomotherapy unit during image-guided radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65 (2):595-607.
- ¹⁴⁶ Langen MJ, Zhang Y, Andrews RD, Hurley ME, Meeks SL, Poole DO, Eng B, Willoughby TR, Kupelian PA. Initial experience with megavoltage (MV) CT guidance for daily prostate alignments. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62(5):1517-1524.
- ¹⁴⁷ Zelefsky MJ, Fuks Z, Happersett L, et al. Clinical experience with intensity modulated radiation therapy (IMRT) in prostate cancer. *Radiother Oncol.* 2000;55:241-9.
- ¹⁴⁸ Real Decreto 1566/1998, de 17 de julio, por el que se establecen los criterios de calidad en radioterapia. Ministerio de Sanidad y Consumo: Fecha de Publicación:28/08/1998. BOE número: 206-1998. Sección:I
- ¹⁴⁹ Smitsmans MH, Pos FJ, de Bois J, et al. The influence of a dietary protocol on cone beam ct-guided Radiotherapy for prostate cancer patients. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 71, No. 4, pp. 1279–1286, 2008.
- ¹⁵⁰ de Crevoisier R, Tucker L, Dong L, et al. Increased risk of biochemical and local failure in patients with distended rectum on the planning CT for prostate cancer radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62: 965-973.
- ¹⁵¹ Mizowaki T, Hunt M, Mageras G, et al. Evaluation of external-beam radiotherapy treatment plans incorporating treatment uncertainties: a new and essential method for dose-painting IMRT plans for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54: 185.
- ¹⁵² McLauguin PW, Troyer S, Berri S, et al. Funcional anatomy of the prostate: implications for treatment planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:479-491.

-
- ¹⁵³ Villeirs GM, Verstraete KL, DeNeve W, et al. Magnetic resonance imaging anatomy of the prostate and periprostatic area: A guide for radiotherapists. *Radiother Oncol* 2005;76: 99-106
- ¹⁵⁴ McLaughlin P, Narayana V, Meirovitz A, et al. Vessel-sparing prostate radiotherapy: Dose limitation to critical erectile vascular structures (internal pudendal artery and corpus cavernosum) defined by MRI. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys* 2005 61: 20-31.
- ¹⁵⁵ Algan O, Hanks G, Shaer A et al. Localization of the prostatic apex for radiation treatment planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 33: 925-930.
- ¹⁵⁶ Kagawa K, Lee W R, Schultheiss TE, et al. Initial clinical assessment of CT-MRI image fusion software in localization of the prostate for 3D conformal radiation therapy *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;33: 925-930.
- ¹⁵⁷ Roach M. It is time to change the standard of care from CT to MRI for defining the apex of the prostate to accomplish potency sparing radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys* 2005; 61: 1-2.
- ¹⁵⁸ Plants B, Chen D, Fiveash J, et al. Bulb of penis as a marker for prostatic apex in external beam radiotherapy of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56: 1079-1084.
- ¹⁵⁹ Teh BS, Bastasch MD, Wheeler TM, et al. IMRT for prostate cancer: defining target volume based on correlated pathologic volume of disease. *J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2003;56: 184-91.
- ¹⁶⁰ Hoffelt S C, Marshall LM, Garzotto M, et al. A comparison of CT scan to transrectal ultrasound-measured prostate volume in untreated prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:29-32.
- ¹⁶¹ Roach M, Faillace-Akazawa P, Malfatti C, et al. Prostate volume defined by MRI and CT scans for 3-D conformal radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 35: 1011-1018.
- ¹⁶² Antolak J.A, Rosen I.I, Childress C.H, et al. Prostate target volume variations during a course of radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998 42:661-672.
- ¹⁶³ Bentel GC, Marks LB, Sherouse GW, et al. The effectiveness of immobilization during prostate irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995 31:143-8.
- ¹⁶⁴ Malone S, Szanto J, Perry G, et al. A prospective comparison of three systems of patient immobilization for prostate radiotherapy: *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000 48:657-65.
- ¹⁶⁵ Baumert BG, Zagrlioglu O, Davis JB, et al. The use of a leg holder immobilisation device in 3D-conformal radiation therapy of prostate cancer. *Radiother Oncol.* 2002 65:47-52.
- ¹⁶⁶ Nutting CM, Khoo VS, Walker V, et al. A randomized study of the use of a customized immobilization system in the treatment of prostate cancer with conformal radiotherapy. *Radiother Oncol.* 2000 54:1-9.
- ¹⁶⁷ Kneebone A, Gebiski V, Hogendoorn N, et al. A randomized trial evaluating rigid immobilization for pelvic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003 56:1105-11.
- ¹⁶⁸ Patel RR, Orton N, Tome WA, et al. Rectal dose sparing with a balloon catheter and ultrasound localization in conformal radiation therapy for prostate cancer. *Radiother Oncol.* 2003 67:285-94.
- ¹⁶⁹ Tinger A, Michalski JM, Cheng A, et al. A critical evaluation of the planning target volume for 3-D conformal radiotherapy of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42: 213-221.

-
- ¹⁷⁰ Cox JA, Zagoria RJ, Raben M, et al. Prostate cancer: comparison of retrograde urethrography and computed tomography in radiotherapy planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;29:1119-1123 .
- ¹⁷¹ Sandler HM, Lee LB, McLaughlin PW, et al. Localization of the prostatic apex for radiation therapy using implanted markers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;27:915-9.
- ¹⁷² Milosevic M, Voruganti S, Blend R, et al. Magnetic resonance imaging (MRI) for localization of the prostatic apex: comparison to computed tomography (CT) and urethrography. *Radiother Oncol* 1998 ;47:277-284 .
- ¹⁷³ Oozer R, Chauvet B, Toy BJ, et al. Definition of prostatic contours using tomodensitometric slices: study of differences among radiotherapists and between examinations. *Cancer Radiother* 1999;3: 333-40.
- ¹⁷⁴ Parker CC, Damyantovich A, Haycocks T, et al. Magnetic resonance imaging in the radiation treatment planning of localized prostate cancer using intra-prostatic fiducial markers for computed tomography co-registration. *Radiother Oncol* 2003; 66:217-24.
- ¹⁷⁵ Lee YK, Bollet M, Charles-Edwards G, et al. Radiotherapy treatment planning of prostate cancer using magnetic resonance imaging alone. *Radiother Oncol* 2003;66:203-216.
- ¹⁷⁶ Wachter S, Wachter-Gerstner N, Bock T, et al. Interobserver comparison of CT and MRI-based prostate apex definition. Clinical relevance for conformal radiotherapy treatment planning. *Strahlenther Onkol* 2002;178: 263-268.
- ¹⁷⁷ Cazzaniga LF, Marinoni MA, Bossi , et al. Interphysician variability in defining the planning target volume in the irradiation of prostate and seminal vesicles. *Radiother Oncol* 1998;47:293-296.
- ¹⁷⁸ Ellis RJ, Vertocnik A, Kim E, et al. Four-year biochemical outcome after radioimmunoguided transperineal brachytherapy for patients with prostate adenocarcinoma. *IntJRadiatOncolBiolPhys* 2003 57:362-370.
- ¹⁷⁹ Swindle P, McCredie S, Russell P, et al. Pathologic characterization of human prostate tissue with proton MR spectroscopy. *Radiology*. 2003 228:144-51.
- ¹⁸⁰ De Meerleer G, Villeirs G, Bral S, et al. The magnetic resonance detected intraprostatic lesion in prostate cancer: planning and delivery of intensity-modulated radiotherapy. *Radiother Oncol*. 2005 75:325-33.
- ¹⁸¹ Sohayda C, Kupelian PA, Levin HS, et al. Extent of extracapsular extension in localized prostate cancer. *Urology*. 2000 55:382-6.
- ¹⁸² Teh BS, Bastasch MD, Wheeler TM, et al. IMRT for prostate cancer: Defining target volume based on correlated pathologic volume of disease *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003 56:184-191.
- ¹⁸³ Radiation Therapy Oncology Group 9413. Phase III trial comparing whole-pelvic versus prostate-only radiotherapy and neoadjuvant versus adjuvant combined androgen suppression: Radiation Therapy Oncology Group 9413. *J Clin Oncol*. 2003; 21:1904-11.
- ¹⁸⁴ Sanguineti G, Cavey ML, Endres EJ, et al. Is IMRT needed to spare the rectum when pelvic lymph nodes are part of the initial treatment volume for prostate cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:151-160.

-
- ¹⁸⁵ Ashman JB, Zelefsky MJ, Hunt MS, et al. Whole pelvic radiotherapy for prostate cancer using 3D conformal and intensity-modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63: 765-771.
- ¹⁸⁶ Teh BS, Mai WY, Uhl BM, et al. Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) for prostate cancer with the use of a rectal balloon for prostate immobilization: acute toxicity and dose-volume analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 49:705-712.
- ¹⁸⁷ Wong JR, Grimm L, Uematsu M, et al. Image-guided radiotherapy for prostate cancer by CT-linear accelerator combination: prostate movements and dosimetric considerations *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:561-569.
- ¹⁸⁸ Fung AYC, Enke CA, Ayyangar KM, et al. Prostate motion and isocenter adjustment from ultrasound-based localization during delivery of radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61: 984-992.
- ¹⁸⁹ Hua C, Lovelock D M, Mageras GS, et al. Development of a semi-automatic alignment tool for accelerated localization of the prostate *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55: 811-824.
- ¹⁹⁰ Crook JM, Raymond Y, Salhani D, et al. Prostate motion during standard radiotherapy as assessed by fiducial markers. *Radiother Oncol.* 1995;37:35-42.
- ¹⁹¹ McLauguin PW, Wygoda A, Sahjidak W, et al. The effect of patient position and treatment technique in conformal treatment of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45: 407-413.
- ¹⁹² Zelefsky MJ, Fuks Z, Happersett L, et al. Clinical experience with intensity modulated radiation therapy (IMRT) in prostate cancer. *Radiother Oncol.* 2000;55:241-9.
- ¹⁹³ Foppiano F, Fiorino C, Frezza G, et al. The impact of contouring uncertainty on rectal 3D dose-volume data: Results of a dummy run in a multicenter trial (AIROPROS01-02). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57: 573-9.
- ¹⁹⁴ Fiorino C, Cozzarini C, Vavassori V, et al. Relationships between DVHs and late rectal bleeding after radiotherapy for prostate cancer: analysis of a large group of patients pooled from three institutions. *Radiother Oncol.* 2002;64:1-12.
- ¹⁹⁵ Huang EH, Pollack A, Levy L, et al. Late rectal toxicity: dose-volume effects of conformal radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54: 1314-21.
- ¹⁹⁶ Rasch C, Remeijer P, Koper PC, et al. Comparison of prostate cancer treatment in two institutions: a quality control study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45: 1055-62.
- ¹⁹⁷ Lebesque JV, Bruce AM, Kroes AP, et al. Variation in volumes, dose-volume histograms, and estimated normal tissue complication probabilities of rectum and bladder during conformal radiotherapy of T3 prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;33:1109 – 1119.
- ¹⁹⁸ Fiorino C, Vavassori V, Sanguineti G, et al. Rectum contouring variability in patients treated for prostate cancer: impact on rectum dose-volume histograms and normal tissue complication probability. *Radiother Oncol* 2002;63:249-55.
- ¹⁹⁹ Stam MR, Van lin NJ, Van der Vight IP, et al. Bladder filling variation during radiation treatment of prostate cancer: can the use of a bladder ultrasound scanner and biofeedback optimize bladder filling? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:371-377.

-
- ²⁰⁰ Meijer GJ, Rasch C, Remeijer P, et al. Three-dimensional analysis of delineation errors, setup errors, and organ motion during radiotherapy of bladder cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;55: 1277-87.
- ²⁰¹ Pickett B, Fisch BM, Weinberg V, Roach M, et al. Dose to the bulb of the penis is associated with the risk of impotence following radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45: 263.
- ²⁰² Roach M, Winter K, Michalsky JM, et al. Penile bulb dose and impotence after three-dimensional conformal radiotherapy for prostate cancer on RTOG 9406: Findings from a prospective, multi-institutional phase I/II dose-escalation study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:1351-56 .
- ²⁰³ Fisch BM, Pickett B, Weinberg V, et al. Dose of radiation received by the bulb of the penis correlates with risk of impotence after three-dimensional conformal radiotherapy for prostate cancer. *Urology* 2001;57:955-959.
- ²⁰⁴ Pollack A, Zagars GK, Starkschall G et al. Prostate cancer radiation dose response: results of the M.D. Anderson phase III randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:1097-1105.
- ²⁰⁵ Hanks GE, Hanlon AL, Epstein B, et al. Dose response in prostate cancer with 8-12 years' follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54:427-435.
- ²⁰⁶ Pilepich MV, Winter K, Lawton CA, et al. Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma-long-term results of phase III RTOG 85-31. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:1285-90.
- ²⁰⁷ Bolla M, Collette L, Blank L, et al. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomized trial. *Lancet* 2002;360:103-6.
- ²⁰⁸ Kupelian PA, Reddy CA, Klein EA, et al. Short-course intensity-modulated radiotherapy (70 Gy at 2.5 Gy per fraction) for localized prostate cancer: preliminary results on late toxicity and quality of life. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:988-993.
- ²⁰⁹ Yeoh EE, Fraser RJ, McGowan RE, et al. Evidence for efficacy without increased toxicity of hypofractionated radiotherapy for prostate carcinoma: early results of a phase III randomized. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55:943-55.
- ²¹⁰ Michalsky JM, Purdy JA, Winter K, et al. Preliminary report of toxicity following 3D radiation therapy for prostate cancer on 3DOG/RTOG 9406. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46:391-402.
- ²¹¹ Andreyev HJ. Gastrointestinal problems after pelvic radiotherapy: The past, the present and the future. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2007;19:790–799.
- ²¹² Prescribing, Recording, and Reporting Photon-Beam Therapy ICRU report 50 (1993) and supplement, ICRU Report 62 (1999).
- ²¹³ Zelefsky MJ, Happersett MA, Leibel SA et al. The effect of treatment positioning on normal tissue dose in patients with prostate cancer treated with three-dimensional conformal radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37:13-19.
- ²¹⁴ Bayley AJ, Nicholas Catton, Haycocks T, et al. A randomized trial of supine vs prone positioning in patients undergoing escalated dose conformal radiotherapy for prostate cancer. *Radiation Oncol* 2004;70:37-44.

-
- ²¹⁵ Weber De, Nouet P, Rouzaud M et al. Patient positioning in prostate radiotherapy: is prone better than supine? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47:365-371.
- ²¹⁶ Sttenbakkers R, Duppen JC, Betgen A et al. Impact of knee support and shape of tabletop on rectum and prostate position. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60: 1364-1372.
- ²¹⁷ Smitsmans M, Pos F, de Bois J. The influence of a dietary protocol on Cone Beam CT–Guided radiotherapy for prostate cancer patients *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 2008; 71 (4):1279–1286.
- ²¹⁸ Boehmer D, Maingonn P, Poortmans P, et al. Guidelines for primary radiotherapy of patients with prostate cancer. *Radiother Oncol* 2006; 79: 259-69
- ²¹⁹ Teh Bin S, Battasch MD, Wheeler TM et al. IMRT for prostate cancer: defining target volume based on correlated pathologic volume of disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56:184-191.
- ²²⁰ Rasch e, Steenbakkers R, and Marcel van Herk. Target definition in prostate, head and neck. *Semin Radiat Oncol* 2005; 15: 136-145.
- ²²¹ Villeirs GN, LV K, De Neve WJ, et al. Magnetic resonance imaging anatomy of the prostate and periprostatic area: a guide for radiotherapists. *Radiother Oncol* 2005; 76:99-106.
- ²²² Khan MA, Partin AW. Partin tables: past and present *Br J Urol Int.* 2003; 92:7-11.
- ²²³ D'Amico AV, Renshaw AA, Cote K, et al Impact of percentage of positive prostate cores on prostate cancer-specific mortality for patients with low or favorable intermediate-risk disease. *J Clin Oncol.* 2004; 22: 3726-3732.
- ²²⁴ Lieberfarb ME, Schultz D, Whittingtin R, et al. Using PSA biopsy Gleason score, clinical stage, and the percentage of positive biopsies to identify optimal candidates for prostate only radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002; 53:898-903.
- ²²⁵ Kestin LL, Goldstein NS, Vicini FA, et al. Treatment of prostate cancer with radiotherapy: should the entire seminal vesicles be included in the clinical target volume? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002 ;54:686-697.
- ²²⁶ Shih HA, Harisinghani Mukesh, Zietman AL, et al. Mapping of nodal disease in locally advanced prostate cancer: rethinking the clinical target volume for pelvic nodal irradiation based on vascular rather than bony anatomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;63: 1262-1269.
- ²²⁷ Crevoisier R, Tucker SL Dong L et al. Increased risk of biochemical and local failure in patients with distended rectum on the planning CT for prostate cancer radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005; 62:965-973.
- ²²⁸ Stroom JC, Heijmen BJ. Geometrical uncertainties, radiotherapy planning margins, and the ICRU-62 report *Radiother Oncol* 2002; 64:74-83.
- ²²⁹ Van Herk M. Errors and margins in radiotherapy. *Seminars in Radiation Oncology.* 2004; 14:52-64.
- ²³⁰ Little DJ, Dong L, Levy LB, et al. Use of portal images and BAT ultrasonography to measure setup error and organ motion for prostate IMRT: implications for treatment margins. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003 Aug 1; 56(5):1218-24.
- ²³¹ Poortmans P, Bossi A, Vandeputte K et al. Guidelines for target definition in post-operative radiotherapy for prostate cancer, on behalf of the EORTC Radiation Oncology Group. *Radiother Oncol.* 2007; 84: 121-127.

-
- ²³² Foskey MS, Rosenman JG, Zeman E, et al. How Much Does Patient Repositioning Using On-Treatment-Table CT Imaging Improve Prostate Cancer Treatment Outcome? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*2006;66(3):S139.
- ²³³ Dearnaley DP, Khoo VS, Norman AR, et al. Comparison of radiation side-effects of conformal and conventional radiotherapy in prostate cancer: a randomised trial. *Lancet* 1999; 353:267-272.
- ²³⁴ Kuban DA, Tucker SL, Dong L et al. Long-term results of the M. D. Anderson randomized dose-escalation trial for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*2008; 70:67-74.
- ²³⁵ Zietman AL, DeSilvio ML, Slater JD, et al. Comparison of conventional-dose vs high-dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2005; 294: 1233- 1239.
- ²³⁶ Al-Mamgani A, van Putten WL, Heemsbergen WD, et al. Update of Dutch multicenter dose-escalation trial of radiotherapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*2008; 72:980-988.
- ²³⁷ Dearnaley DP, Sydes MR, Graham JD et al. Escalated-dose versus standard-dose conformal radiotherapy in prostate cancer: first results from the MRC RT01 randomised controlled trial. *Lancet Oncol.*2007; 8:475-487.
- ²³⁸ Zelefsky MJ, Fuks Z, Hunt M et al. High dose radiation delivered by intensity modulated Conformal radiotherapy improves the outcome of Localized prostate cancer. *J urol.*2001; 166:876-881.
- ²³⁹ Eade TN, Hanlon AL, Horwitz EM, et al. What dose of external-beam radiation is high enough for prostate cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;68:682-689.
- ²⁴⁰ Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31:1341–1346.
- ²⁴¹ Cancer Therapy Evaluation Program. Common terminology criteria for adverse events, version 3.0. Washington, DC: Division of Cancer Treatment and Diagnosis, National Cancer Institute, National Institutes of Health, Department of Health and Human Services; 2006.
- ²⁴² Zelefsky MJ, Levin EJ, Hunt M, et al. Incidence of late rectal and urinary toxicities after three-dimensional conformal radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70:1124–1129.
- ²⁴³ Heemsbergen WD, Peeters ST, Koper PC, et al. Acute and late gastrointestinal toxicity after radiotherapy in prostate cancer patients: Consequential late damage. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66:3–10.
- ²⁴⁴ Peeters ST, Hoogeman MS, Heemsbergen WD, et al. Rectal bleeding, fecal incontinence, and high stool frequency after conformal radiotherapy for prostate cancer: Normal tissue complication probability modeling. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006; 66:11–19.
- ²⁴⁵ Jackson A, Skwarchuk MW, Zelefsky MJ, et al. Late rectal bleeding after conformal radiotherapy of prostate cancer. II. Volume effects and dose-volume histograms. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001; 49:685–698.
- ²⁴⁶ Akimoto T, Muramatsu H, Takahashi M, et al. Rectal bleeding after hypofractionated radiotherapy for prostate cancer: Correlation between clinical and dosimetric parameters and the incidence of grade 2 or worse rectal bleeding. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;60:1033–1039.

-
- ²⁴⁷ Vavassori V, Fiorino C, Rancati T, et al. Predictors for rectal and intestinal acute toxicities during prostate cancer high-dose 3D-CRT: Results of a prospective multicenter study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007; 67:1401–1410.
- ²⁴⁸ Herold DM, Hanlon AL, Hanks GE. Diabetes mellitus: A predictor for late radiation morbidity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999; 43:475–479.
- ²⁴⁹ Cheung R, Tucker SL, Ye JS, et al. Characterization of rectal normal tissue complication probability after high-dose external beam radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004; 58:1513–1519.
- ²⁵⁰ Huang EH, Pollack A, Levy L, et al. Late rectal toxicity: Dose- volume effects of conformal radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002; 54:1314–1321.
- ²⁵¹ Willett CG, Ooi CJ, Zietman AL, et al. Acute and late toxicity of patients with inflammatory bowel disease undergoing irradiation for abdominal and pelvic neoplasms. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;46:995–998.
- ²⁵² Skwarchuk MW, Jackson A, Zelefsky MJ, et al. Late rectal toxicity after conformal radiotherapy of prostate cancer (I): Multi-variate analysis and dose-response. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47:103–113.
- ²⁵³ Liu M, Pickles T, Agranovich A, et al. Impact of neoadjuvant androgen ablation and other factors on late toxicity after external beam prostate radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004; 58:59–67.
- ²⁵⁴ Schultheiss TE, Lee WR, Hunt MA, et al. Late GI and GU complications in the treatment of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997; 37:3–11.
- ²⁵⁵ Wachter S, Gerstner N, Goldner G, et al. Rectal sequelae after conformal radiotherapy of prostate cancer: Dose-volume histograms as predictive factors. *Radiother Oncol.* 2001; 59:65–70.
- ²⁵⁶ Peeters ST, Lebesque JV, Heemsbergen WD, et al. Localized volume effects for late rectal and anal toxicity after radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;64: 1151–1161.
- ²⁵⁷ Cozzarini C, Fiorino C, Ceresoli GL, et al. Significant correlation between rectal DVH and late bleeding in patients treated after radical prostatectomy with conformal or conventional radiotherapy (66.6-70.2 Gy). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003; 55:688–694.
- ²⁵⁸ O'Brien PC, Franklin CI, Poulsen MG, et al. Acute symptoms, not rectally administered sucralfate, predict for late radiation proctitis: longer term follow-up of a phase III trial Trans-Tasmanian Radiation Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002; 54:442–449.
- ²⁵⁹ Denham JW, O'Brien PC, Dunstan RH, et al. Is there more than one late radiation proctitis syndrome? *Radiother Oncol.* 1999 ; 51:43–53.
- ²⁶⁰ Michalski JM, Bae K, Roach M, et al. Long-Term Toxicity Following 3D Conformal Radiation Therapy for Prostate Cancer from the RTOG 9406 Phase I/II Dose Escalation Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76(1): 14-22
- ²⁶¹ Michalski JM, Gay H, Jackson A, et al. QUANTEC: Organ-specific paper radiation dose-volume effects in radiation-induced rectal injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010; 76(3):S123–S129
- ²⁶² Rancati T, Fiorino C, Gagliardi G, et al. Fitting late rectal bleeding data using different NTCP models: Results from an Italian multi-centric study (AIROPROS0101). *Radiother Oncol.* 2004; 73:21–32.

-
- ²⁶³ Sohn M, Yan D, Liang J, et al. Incidence of late rectal bleeding in high-dose conformal radiotherapy of prostate cancer using equivalent uniform dose-based and dose-volume-based normal tissue complication probability models. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007; 67:1066–1073.
- ²⁶⁴ Tucker SL, Dong L, Bosch W. Fit of a generalized Lyman normal-tissue complication probability (NTCP) model to Grade > 2 late rectal toxicity data from patients treated on protocol RTOG 94-06. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;69:S8–S9.
- ²⁶⁵ Cheung R, Tucker SL, Ye JS, et al. Characterization of rectal normal tissue complication probability after high-dose external beam radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58: 1513–1519.
- ²⁶⁶ al-Abany M, Helgason AR, Cronqvist AK, et al. Toward a definition of a threshold for harmless doses to the anal-sphincter region and the rectum. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005; 61: 1035–1044.
- ²⁶⁷ Zelefsky MJ, Aschkenasy E, Kelsen S, et al. Tolerance and early outcome results of postprostatectomy three-dimensional conformal radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997;39:327–333.
- ²⁶⁸ Feng M, Hanlon AL, Pisansky TM, et al. Predictive factors for late genitourinary and gastrointestinal toxicity in patients with prostate cancer treated with adjuvant or salvage radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;68: 1417–1423.
- ²⁶⁹ Al-Mamgani A, van Putten WL, Heemsbergen WD, et al. Update of Dutch multicenter dose-escalation trial of radiotherapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008; 71:1028–1033.
- ²⁷⁰ Zelefsky MJ, Levin EJ, Hunt M, et al. Incidence of late rectal and urinary toxicities after three-dimensional conformal radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008; 70:1124–1129.
- ²⁷¹ Peeters ST, Heemsbergen WD, van Putten WL, et al. Acute and late complications after radiotherapy for prostate cancer: Results of a multicenter randomized trial comparing 68 Gy to 78 Gy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005; 61:1019–1034.
- ²⁷² Karlsdottir A, Muren LP, Wentzel-Larsen T, et al. Late gastro-intestinal morbidity after three-dimensional conformal radiation therapy for prostate cancer fades with time in contrast to genito-urinary morbidity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008; 70:1478– 1486.
- ²⁷³ Cahlon O, Zelefsky MJ, Shippy A, et al. Ultra-high dose (86.4 Gy) IMRT for localized prostate cancer: Toxicity and biochemical outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008; 71:330–337.
- ²⁷⁴ Schultheiss TE, Lee WR, Hunt MA, et al. Late GI and GU complications in the treatment of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997; 37:3–11.
- ²⁷⁵ Green N, Treible D, Wallack H. Prostate cancer: Post-irradiation incontinence. *J Urol.* 1990;144(2 Pt 1):307–309.
- ²⁷⁶ Marks LB, Carroll PR, Dugan TC, et al. The response of the urinary bladder, urethra, and ureter to radiation and chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995; 31:1257–1280.
- ²⁷⁷ Lindholt J, Hansen PT. Prostatic carcinoma: Complications of megavoltage radiation therapy. *Br J Urol.* 1986;58:52–54.
- ²⁷⁸ Vanuytsel L, Ang KK, Vandenbussche L, et al. Radiotherapy in multiple fractions per day

for prostatic carcinoma: Late complications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1986; 12:1589–1595.

²⁷⁹Mabjeesh NJ, Chen J, Stenger A, Matzkin H. Preimplant predictive factors of urinary retention after iodine 125 prostate brachytherapy. *Urology.* 2007;70(3):548-53

²⁸⁰ Pinkawa M, Fishedick K, Asadpour B. Toxicity profile with a large prostate volume after external beam radiotherapy for localized prostate cancer *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008; 70 (1):83–89.

²⁸¹ Cheung MR, Tucker SL, Dong L, et al. Investigation of bladder dose and volume factors influencing late urinary toxicity after external beam radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007; 67: 1059-1065.

²⁸² Harsolia A, Vargas C, Van D, et al. Predictors for chronic urinary toxicity after the treatment of prostate cancer with adaptive three-dimensional conformal radiotherapy: dose-volume analysis of a phase II dose-escalation study, *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007; 69:1100-1109.

²⁸³ Viswanathan AN, Yorke ED, Marks LB. Radiation dose-volume effects of the urinary bladder. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76(3):S116-22.

²⁸⁴ van der Wielen GJ, Mulhall JP, Incrocci L, Erectile dysfunction after radiotherapy for prostate cancer and radiation dose to the penile structures: a critical review, *Radiother Oncol.* 2007; 84:107-113.

²⁸⁵ Merrick GS, Butler WM, Dorsey AT. A comparison of radiation dose to the neurovascular bundles in men with and without prostate brachytherapy-induced erectile dysfunction. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000 Nov 1;48(4):1069-74.

²⁸⁶ Roach M 3rd, Nam J, Gagliardi G. Radiation dose-volume effects and the penile bulb. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010 Mar 1;76(3):S130-4.

²⁸⁷ Macdonald AG, Bissett JD. Avascular necrosis of the femoral head in patients with prostate cancer treated with cyproterone acetate and radiotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2001;13(2):135-7.

²⁸⁸ Zietman AL, DeSilvio ML, Slater JD, et al. Comparison of Conventional-Dose vs High-Dose Conformal Radiation Therapy in Clinically Localized Adenocarcinoma of the Prostate. *JAMA* 2005; 294: 1231-1239.

²⁸⁹ Peeters ST, Heemsbergen WD, Koper PC, et al. Dose-response in radiotherapy for localized prostate cancer: results of the Dutch multicenter randomized phase III trial comparing 68 Gy of radiotherapy with 78 Gy. *J Clin Oncol.* 2006 May 1;24(13):1990-6.

²⁹⁰ Dearnaley DP, Sydes MR, Graham JD, et al. Escalated-dose versus standard-dose conformal radiotherapy in prostate cancer: first results from the MRC RT01 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2007; 8: 475-478.

²⁹¹ Kuban DA, Tucker SL, Dong L, et al. Long-term results of the M. D. Anderson randomized dose-escalation trial for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 70: 67-74.

²⁹² Pollack A, Zagars GK, Smith LG, et al. Preliminary results of a randomized radiotherapy dose-escalation study comparing 70 Gy with 78 Gy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3904-3911.

²⁹³ Zelefsky MJ, Yamada Y, Fuks Z, et al. Long-term results of conformal radiotherapy for prostate cancer: impact of dose escalation on biochemical tumor control and distant metastases-free survival outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 71: 1028-1033.

-
- ²⁹⁵ Zelefsky MJ, Fuks Z, Hunt M, et al. High-dose intensity modulated radiation therapy for prostate cancer: early toxicity and biochemical outcome in 772 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53: 1111-1116.
- ²⁹⁶ Vora SA, Wong WW, Schild SE, et al. Analysis of biochemical control and prognostic factors in patients treated with either low-dose three-dimensional conformal radiation therapy or high-dose intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68: 1053-1058.
- ²⁹⁷ De Meerleer GO, Fonteyne VH, Vakaet L, et al. Intensity-modulated radiation therapy for prostate cancer: late morbidity and results on biochemical control. *Radiother Oncol* 2007; 82: 160-166.
- ²⁹⁸ Cahlon O, Zelefsky MJ, Shippy A, et al. Ultra-high dose (86.4 Gy) IMRT for localized prostate cancer: toxicity and biochemical outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008 ; 71: 330-337.
- ²⁹⁹ Zelefsky MJ, Levin EJ, Hunt M, et al. Incidence of late rectal and urinary toxicities after three-dimensional conformal radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 70: 1124-1129.
- ³⁰⁰ Jerezek-Fossa BA, Vavassori A, Fodor C, et al. Dose escalation for prostate cancer using the three-dimensional conformal dynamic arc technique: analysis of 542 consecutive patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 71 : 784-794.
- ³⁰¹ Fonteyne V, De Neve W, Villeirs G, et al. Late radiotherapy-induced lower intestinal toxicity (RILIT) of intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: the need for adapting toxicity scales and the appearance of the sigmoid colon as co-responsible organ for lower intestinal toxicity. *Radiother Oncol* 2007; 84: 156-163.
- ³⁰² Fiorino C, Fellin G, Rancati T, et al. Clinical and dosimetric predictors of late rectal syndrome after 3D-CRT for localized prostate cancer: preliminary results of a multicenter prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 70: 1130-1137.
- ³⁰³ Jerezek-Fossa BA, Zerini D, Fodor C. Correlation Between Acute and Late Toxicity in 973 Prostate Cancer Patients Treated with Three-Dimensional Conformal External Beam Radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010 Feb 2. [Epub ahead of print].
- ³⁰⁴ Smitsmans MH, Pos FJ, de Bois J, et al. The influence of a dietary protocol on cone beam CT-guided radiotherapy for prostate cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 71: 1279-1286.
- ³⁰⁵ Fonteyne V, Villeirs G, Speleers B, et al. Intensity-modulated radiotherapy as primary therapy for prostate cancer: report on acute toxicity after dose escalation with simultaneous integrated boost to intraprostatic lesion. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72: 799-807.
- ³⁰⁶ Foskey MS, Rosenman JG, Zeman E, et al. How much does patient repositioning using on-treatment-table CT imaging improve prostate cancer treatment outcome? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;66 (3):S139
- ³⁰⁷ Feng Y, Yi B, Lerma F, et al. Inter-Fractional Prostate Deformation and its dosimetric significance. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;66(3): S139
- ³⁰⁸ Lerma F, Liu B, Feng Y, et al. Is IGRT 3D re-planning better than IGRT IMRT prostate therapy? *Int J Radiol Oncol Biol Phys*. 2006;66(3): S636.
- ³⁰⁹ Sandler HM, Liu PY, Dunn RL, et al. Reduction in Patient-reported Acute Morbidity in Prostate Cancer Patients Treated With 81-Gy Intensity-modulated Radiotherapy Using

Reduced Planning Target Volume Margins and Electromagnetic Tracking: Assessing the Impact of Margin Reduction Study. *Urology*. 2010 May;75(5):1004-8.

³¹⁰ Michalski JM, Bae K, Roach M et al. Long-term toxicity following 3D conformal radiation therapy for prostate cancer from the RTOG 9406 phase I/II dose escalation study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;76 (1): 14–22.

³¹¹ Skala M, Rosewall T, Dawson L. Patient-assessed late toxicity rates and principal component analysis after image-guided radiation therapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;68 (3):690 – 698.

³¹² Storey M, Pollack A, Zagars G, et al. Complications from radiotherapy dose escalation in prostate cancer: Preliminary results of a randomised trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:635– 642.

³¹³ Michalski J, Purdy J, Winter K, et al. Preliminary report of toxicity following 3D radiation therapy for prostate cancer on 3DOG/RTOG 9406. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46: 391– 402.

³¹⁴ Zelefsky M, Fuks Z, Hunt M, et al. High dose radiation delivered by intensity modulated conformal radiotherapy improves the outcome of localized prostate cancer. *J Urol*. 2001; 166:876 – 881.

³¹⁵ Peeters S, Heemsbergen W, van Putten W, et al. Acute and late complications after radiotherapy for prostate cancer: Results of a multicenter randomized trial comparing 68 Gy to 78 Gy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005; 61:1019 –1034.

³¹⁶ Bhatnagar V, Stewart S, Huynh V, et al. Estimating the risk of long-term erectile, urinary and bowel symptoms resulting from prostate cancer treatment. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2006; 9:136 –146.

³¹⁷ Vargas C, Yan D, Kestin L, et al. Phase II dose escalation study of image-guided adaptive radiotherapy for prostate cancer: Use of dose–volume constraints to achieve rectal isototoxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005; 63:141–149.

³¹⁸ Soehn M, Yan D, Liang J, et al. Influence of dose volume histogram (DVH) pattern on rectal toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005; 63:S58.

³¹⁹ Martinez A, Yan D, Brabbins D. Acute and Chronic Toxicity of Adaptive Image Guided Radiation Therapy (A-IGRT) Delivered With 3D-Conformal Technique (3D-CRT) vs. Intensity Modulation (IMRT) in 728 Prostate Cancer Patients . *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72: S302- 2207

³²⁰ de Crevoisier R, Pommier P, Bachaud J, et al. Image-guided Radiation Therapy (IGRT) in Prostate Cancer: Preliminary Results in Prostate Registration and Acute Toxicity of a Randomized Study. *Int J Radiol Oncol Biol Phys*. 2009;75(3):S99.

³²¹ http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/prostate.pdf

³²² Litwin M, Hays R, Fink A, et al. Quality-of-life outcomes in men treated for localized prostate cancer. *JAMA*. 1995;273: 129 –135.

-
- ³²³ Talcott J, Rieker P, Propert K, et al. Patient-reported impotence and incontinence after nerve-sparing radical prostatectomy. *J Natl Cancer Inst.* 1997;89:1117–1123.
- ³²⁴ Nichol A, Chung P, Lockwood G, et al. A phase II study of localized prostate cancer treated to 75.6 Gy with 3D conformal radiotherapy. *Radiother Oncol.* 2005;76:11–17.
- ³²⁵ Crook J, Esche B, Futter N. Effect of pelvic radiotherapy for prostate cancer on bowel, bladder, and sexual function: The patient's perspective. *Urology.* 1996;47:317–394.
- ³²⁶ Wei J, Dunn R, Litwin M, et al. Development and validation of the expanded prostate cancer index composite (EPIC) for comprehensive assessment of health-related quality of life in men with prostate cancer. *Urology.* 2000;56:899–905.
- ³²⁷ Pawlowski JM, Yang E, Malcolm A. Reduction of dose delivered to organs at risk in prostate cancer patients via image-guided radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76 (3): 924–934.
- ³²⁸ Huang G, Sadetsky, Penson D. Health Related Quality of Life for Men Treated for Localized Prostate Cancer With Long-Term Follow up. *J Urol.* 2010 Jun;183(6):2206-12.
- ³²⁹ XVI (X-ray Volume Imaging) R3.5 clinical user manual. General version. Document number: 4513 370 2208 01, 2006 Elekta Limited.
- ³³⁰ Rodríguez Cordón M, Ferrer Albiach C. Theoretical aspects of implementation of kilovoltage cone-beam CT onboard linear accelerator for image-guided radiotherapy. *Clin Transl Oncol.* 2009; 11:511-517.
- ³³¹ de Boer HJC, Heijmen BJM. A protocol for the reduction of systematic patient setup errors with minimal portal imaging workload. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001; 50:1350-65
- ³³² de Boer HJC, Heijmen BJM. A new approach to off-line setup corrections: combining safety with minimum workload. *Med Phys.* 2002; 29:1998-2012.
- ³³³ de Boer HJC, van Os MJ, Jansen PP, Heijmen BJM. Application of the No Action Level (NAL) protocol to correct for prostate motion based on electronic portal imaging of implanted markers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005; 61:969-83.
- ³³⁴ De Neve W, Vandenheuvell F, Debeukeleer M, Coghe M, Thon L, Deroover P, et al. Routine clinical online portal imaging followed by immediate field adjustment using a tele-controlled patient couch. *Radiother Oncol.* 1992; 24:45-54.
- ³³⁵ Ezz A, Munro P, Porter AT, et al. Daily monitoring and correction of radiation-field placement using a video-based portal imaging system—a pilot study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1992; 22:159-65.
- ³³⁶ Gildersleve J, Dearnaley DP, Evans PM, et al. A randomized trial of patient repositioning during radiotherapy using a megavoltage imaging system. *Radiother Oncol.* 1994; 31:161-8.
- ³³⁷ Van de Steene J, Van den Heuvel F, Bel A, et al. Electronic portal imaging with on-line correction of setup error in thoracic irradiation: clinical evaluation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998; 40:967-976.

-
- ³³⁸ Stroom JC, Olofsen-van Acht MJJ, Quint S, et al. On-line set-up corrections during radiotherapy of patients with gynecologic tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000; 46:499-506.
- ³³⁹ Pisani L, Lockman D, Jaffray D, et al. Setup error in radiotherapy: on line correction using electronic kilovoltage and megavoltage radiographs. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000; 47:825-39.
- ³⁴⁰ van Herk M, Remeijer P, Rash C, et al. The probability of correct target dosage: Dose-population histograms for deriving treatments margins in radiotherapy. *Int. J. Rad. Onc. Biol. Phys.* 2000; 47: 1121-1135
- ³⁴¹ Joep C. Stroom, Ben J.M. Heijmen. Geometrical uncertainties, radiotherapy planning margins, and the ICRU-62 report. *Radiother Oncol.* 2002; 64: 75–83.
- ³⁴² Yan D, Lockman D, Martinez A, et al. Computed tomography guided management of interfractional patient variation. *Sem. Radiat. Oncol.* 2005; 15: 168-179.
- ³⁴³ Qiuwen Wu, David Lockman, John Wong, et al. Effect of the first day correction on systematic setup error reduction. 2007; 34 (5): 1789-1796.
- ³⁴⁴ Yan D, Wong J, Vicini F, et al. Adaptive modification of treatment planning to minimize the deleterious effects of treatment setup errors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997; 38:197-206.
- ³⁴⁵ Gluchev G. The magnitude of treatment field set-up parameter correction in radiation therapy. *Radiother Oncol.* 1998; 48:79-82.
- ³⁴⁶ Hurkmans CW, Remeijer P, Lebesque JV, et al. Set-up verification using portal imaging; review of current clinical practice. *Radiother Oncol.* 2001; 28:105-120.
- ³⁴⁷ Nijkamp J, Pos FJ, Nuver TT, et al. Adaptive radiotherapy for prostate cancer using kilovoltage cone-beam computed tomography: first clinical results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008, 70(1): 75–82.
- ³⁴⁸ Bylund K, Bayouth JE, Smith MC, et al. Analysis of interfraction prostate motion using megavoltage cone beam computed tomography. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008; 72(3): 949-956.
- ³⁴⁹ Sevillano D, García F, Zapatero A, et al. Estudio del empleo de semillas de oro en la verificación del tratamiento de cáncer de próstata. *Revista de Física Médica.* 2008; 9(3): 105-112
- ³⁵⁰ Meijer GJ, de Klerk J, Bzdusek K, et al. What CTV-To-PTV margins should be applied for prostate irradiation? Four-dimensional quantitative assessment using model-based deformable image registration techniques. *Int. J. Radiat Oncol Biol Phys.* 2008; 72(5): 1416-1425.
- ³⁵¹ Dawson LA, Katherine M, Franssena E, et al. Target position variability throughout prostate radiotherapy. *Int J Rad Oncol Biol Phys.* 1998; 42(5): 1155-1161.
- ³⁵² Poulsen PR, Muren LP, Høyer M, et al. Residual set-up errors and margins in on-line image-guided prostate localization in radiotherapy. *Radiother Oncol.* 2007; 85: 201-206.
- ³⁵³ Pérez-Romasanta LA, Lozano-Martín E, Velasco-Jiménez J, et al. CTV to PTV margins for prostate irradiation. Three-dimensional quantitative assessment of interfraction uncertainties using portal imaging and serial CT scans. *Clin Transl Oncol.* 2009; 11: 615-621.

-
- ³⁵⁴ Beltran C, Herman MG, Davis BJ, et al. Planning Target Margin calculations for prostate radiotherapy based on intrafraction and interfraction motion using four localization methods. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 2008; 70(1): 289-295, 2008.
- ³⁵⁵ Litzenberg DW, Balter JM, Hadley SW, et al. Influence of intrafraction motion on margins for prostate radiotherapy. *Int. J. Radiation Oncology Biol Phys.* 2006; 65(2): 548-553.
- ³⁵⁶ Alasti H, Petric MP, Catton CN, et al. Portal imaging for evaluation of daily on-line setup errors and off-line motion during conformal irradiation of carcinoma of the prostate. *Int J Rad Oncol Biol Phys.* 2001; 49(3): 869-884.
- ³⁵⁷ Moiseenko V, Liu M, Kristensen S, et al. Effect of bladder filling on doses to prostate and organs at risk: a treatment planning study. *J. of Ap. Clin. Med. Phys.* 2007; 8(1): 55-68.
- ³⁵⁸ Conde AJ, Beato I, Rodríguez M, et al. Comparación entre posicionamiento mediante cone-beam vs marcadores fiduciales en el tratamiento del cáncer de próstata. Abstract. XV Congreso SEOR 2009.
- ³⁵⁹ Ross CC, Patel AA. Influence of Patient Size and Prostate Volume on Setup Variability in the Treatment of Prostate Cancer. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 2009. 75(3). S601.
- ³⁶⁰ Shi W, Li J, Yeung A, et al. Evaluation of Kv Cone-beam CT performance for IGRT of the prostate: comparison of automatic alignment methods to implanted fiducial marker alignment. *Int J Radiat Oncol Biol * Phys.* 2008; 72 (1):S301-S302.
- ³⁶¹ Potters L, Gaspar L, Kavanagh B, et al. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) and American College of Radiology (ACR) practice guidelines for image-guided radiation therapy (IGRT) .*Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010; 76 (2):319–325.

ANEXOS

Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)

Version 4

U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES
National Institutes of Health
National Cancer Institute

Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTCAE)

Publish Date: May 28, 2009

Quick Reference

The NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events is a descriptive terminology which can be utilized for Adverse Event (AE) reporting. A grading (severity) scale is provided for each AE term.

Components and Organization

SOC

System Organ Class, the highest level of the MedDRA hierarchy, is identified by anatomical or physiological system, etiology, or purpose (e.g., SOC Investigations for laboratory test results). CTCAE terms are grouped by MedDRA Primary SOCs. Within each SOC, AEs are listed and accompanied by descriptions of severity (Grade).

CTCAE Terms

An Adverse Event (AE) is any unfavorable and unintended sign (including an abnormal laboratory finding), symptom, or disease temporally associated with the use of a medical treatment or procedure that may or may not be considered related to the medical treatment or procedure. An AE is a term that is a unique representation of a specific event used for medical documentation and scientific analyses. Each CTCAE v4.0 term is a MedDRA LLT (Lowest Level Term).

Definitions

A brief definition is provided to clarify the meaning of each AE term.

Grades

Grade refers to the severity of the AE. The CTCAE displays Grades 1 through 5 with unique clinical descriptions of severity for each AE based on this general guideline:

- | | |
|---------|--|
| Grade 1 | Mild; asymptomatic or mild symptoms; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated. |
| Grade 2 | Moderate; minimal, local or noninvasive intervention indicated; limiting age-appropriate instrumental ADL*. |
| Grade 3 | Severe or medically significant but not immediately life-threatening; hospitalization or prolongation of hospitalization indicated; disabling; limiting self care ADL**. |
| Grade 4 | Life-threatening consequences; urgent intervention indicated. |
| Grade 5 | Death related to AE. |

A Semi-colon indicates 'or' within the description of the grade.

A single dash (-) indicates a grade is not available.

Not all Grades are appropriate for all AEs. Therefore, some AEs are listed with fewer than five options for Grade selection.

Grade 5

Grade 5 (Death) is not appropriate for some AEs and therefore is not an option.

Activities of Daily Living (ADL)

*Instrumental ADL refer to preparing meals, shopping for groceries or clothes, using the telephone, managing money, etc.

**Self care ADL refer to bathing, dressing and undressing, feeding self, using the toilet, taking medications, and not bedridden.

† CTCAE v4.0 incorporates certain elements of the MedDRA terminology. For further details on MedDRA refer to the MedDRA MSSO Web site (<http://www.meddramsso.com>).

Gastrointestinal disorders					
Adverse Event	Grade				
	1	2	3	4	5
Abdominal distension	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic; limiting instrumental ADL	Severe discomfort; limiting self care ADL	-	-
Definition: A disorder characterized by swelling of the abdomen.					
Abdominal pain	Mild pain	Moderate pain; limiting instrumental ADL	Severe pain; limiting self care ADL	-	-
Definition: A disorder characterized by a sensation of marked discomfort in the abdominal region.					
Anal fistula	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic; altered GI function	Severely altered GI function; tube feeding, TPN or hospitalization indicated; elective operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by an abnormal communication between the opening in the anal canal to the perianal skin.					
Anal hemorrhage	Mild; intervention not indicated	Moderate symptoms; medical intervention or minor cauterization indicated	Transfusion, radiologic, endoscopic, or elective operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by bleeding from the anal region.					
Anal mucositis	Asymptomatic or mild symptoms; intervention not indicated	Symptomatic; medical intervention indicated; limiting instrumental ADL	Severe symptoms; limiting self care ADL	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by inflammation of the mucous membrane of the anus.					

CTCAE 4 - July 24, 2009 : Gastrointestinal disorders

28

Gastrointestinal disorders					
Adverse Event	Grade				
	1	2	3	4	5
Anal necrosis	-	-	TPN or hospitalization indicated; radiologic, endoscopic, or operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by a necrotic process occurring in the anal region.					
Anal pain	Mild pain	Moderate pain; limiting instrumental ADL	Severe pain; limiting self care ADL	-	-
Definition: A disorder characterized by a sensation of marked discomfort in the anal region.					
Anal stenosis	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic; altered GI function	Symptomatic and severely altered GI function; non-emergent operative intervention indicated; TPN or hospitalization indicated	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by a narrowing of the lumen of the anal canal.					
Anal ulcer	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic; altered GI function	Severely altered GI function; TPN indicated; elective operative or endoscopic intervention indicated; disabling	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by a circumscribed, inflammatory and necrotic erosive lesion on the mucosal surface of the anal canal.					

CTCAE 4 - July 24, 2009 : Gastrointestinal disorders

29

Gastrointestinal disorders					
Adverse Event	Grade				
	1	2	3	4	5
Diarrhea	Increase of <4 stools per day over baseline; mild increase in ostomy output compared to baseline	Increase of 4 - 6 stools per day over baseline; moderate increase in ostomy output compared to baseline	Increase of ≥7 stools per day over baseline; incontinence; hospitalization indicated; severe increase in ostomy output compared to baseline; limiting self care ADL	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by frequent and watery bowel movements.					
Dry mouth	Symptomatic (e.g., dry or thick saliva) without significant dietary alteration; unstimulated saliva flow >0.2 ml/min	Moderate symptoms; oral intake alterations (e.g., copious water, other lubricants, diet limited to purees and/or soft, moist foods); unstimulated saliva 0.1 to 0.2 ml/min	Inability to adequately aliment orally; tube feeding or TPN indicated; unstimulated saliva <0.1 ml/min	-	-
Definition: A disorder characterized by reduced salivary flow in the oral cavity.					
Duodenal fistula	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic; altered GI function	Severely altered GI function; tube feeding, TPN or hospitalization indicated; elective operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by an abnormal communication between the duodenum and another organ or anatomic site.					

CTCAE 4 - July 24, 2009 : Gastrointestinal disorders

33

Gastrointestinal disorders					
Adverse Event	Grade				
	1	2	3	4	5
Esophagitis	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic; altered eating/swallowing; oral supplements indicated	Severely altered eating/swallowing; tube feeding, TPN or hospitalization indicated	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by inflammation of the esophageal wall.					
Fecal incontinence	Occasional use of pads required	Daily use of pads required	Severe symptoms; elective operative intervention indicated	-	-
Definition: A disorder characterized by inability to control the escape of stool from the rectum.					
Flatulence	Mild symptoms; intervention not indicated	Moderate; persistent; psychosocial sequelae	-	-	-
Definition: A disorder characterized by a state of excessive gas in the alimentary canal.					
Gastric fistula	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic; altered GI function	Severely altered GI function; bowel rest; tube feeding, TPN or hospitalization indicated ; elective operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by an abnormal communication between the stomach and another organ or anatomic site.					
Gastric hemorrhage	Mild; intervention not indicated	Moderate symptoms; medical intervention or minor cauterization indicated	Transfusion, radiologic, endoscopic, or elective operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by bleeding from the gastric wall.					

CTCAE 4 - July 24, 2009 : Gastrointestinal disorders

38

Gastrointestinal disorders					
Adverse Event	Grade				
	1	2	3	4	5
Definition: A disorder characterized by an incomplete paralysis of the muscles of the stomach wall resulting in delayed emptying of the gastric contents into the small intestine.					
Gingival pain	Mild pain	Moderate pain interfering with oral intake	Severe pain; inability to aliment orally	-	-
Definition: A disorder characterized by a sensation of marked discomfort in the gingival region.					
Hemorrhoidal hemorrhage	Mild; intervention not indicated	Moderate symptoms; medical intervention or minor cauterization indicated	Transfusion, radiologic, endoscopic, or elective operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by bleeding from the hemorrhoids.					
Hemorrhoids	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic; banding or medical intervention indicated	Severe symptoms; radiologic, endoscopic or elective operative intervention indicated	-	-
Definition: A disorder characterized by the presence of dilated veins in the rectum and surrounding area.					
Ileal fistula	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic; altered GI function	Severely altered GI function; TPN or hospitalization indicated; elective operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by an abnormal communication between the ileum and another organ or anatomic site.					

CTCAE 4 - July 24, 2009 : Gastrointestinal disorders

41

Gastrointestinal disorders					
Adverse Event	Grade				
	1	2	3	4	5
Definition: A disorder characterized by a necrotic process occurring in the pancreas.					
Pancreatitis	-	Enzyme elevation or radiologic findings only	Severe pain; vomiting; medical intervention indicated (e.g., analgesia, nutritional support)	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by inflammation of the pancreas.					
Periodontal disease	Gingival recession or gingivitis; limited bleeding on probing; mild local bone loss	Moderate gingival recession or gingivitis; multiple sites of bleeding on probing; moderate bone loss	Spontaneous bleeding; severe bone loss with or without tooth loss; osteonecrosis of maxilla or mandible	-	-
Definition: A disorder in the gingival tissue around the teeth.					
Peritoneal necrosis	-	-	Tube feeding or TPN indicated; radiologic, endoscopic, or operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by a necrotic process occurring in the peritoneum.					
Proctitis	Rectal discomfort, intervention not indicated	Symptoms (e.g., rectal discomfort, passing blood or mucus); medical intervention indicated; limiting instrumental ADL	Severe symptoms; fecal urgency or stool incontinence; limiting self care ADL	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by inflammation of the rectum.					

CTCAE 4 - July 24, 2009 : Gastrointestinal disorders

48

Gastrointestinal disorders					
Adverse Event	Grade				
	1	2	3	4	5
Rectal fistula	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic; altered GI function	Severely altered GI function; TPN or hospitalization indicated; elective operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by an abnormal communication between the rectum and another organ or anatomic site.					
Rectal hemorrhage	Mild; intervention not indicated	Moderate symptoms; medical intervention or minor cauterization indicated	Transfusion, radiologic, endoscopic, or elective operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by bleeding from the rectal wall and discharged from the anus.					
Rectal mucositis	Asymptomatic or mild symptoms; intervention not indicated	Symptomatic; medical intervention indicated; limiting instrumental ADL	Severe symptoms; limiting self care ADL	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by inflammation of the mucous membrane of the rectum.					
Rectal necrosis	-	-	Tube feeding or TPN indicated; radiologic, endoscopic, or operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by a necrotic process occurring in the rectal wall.					

CTCAE 4 - July 24, 2009 : Gastrointestinal disorders

49

Gastrointestinal disorders					
Adverse Event	Grade				
	1	2	3	4	5
Rectal obstruction	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic; altered GI function; limiting instrumental ADL	Hospitalization indicated; elective operative intervention indicated; limiting self care ADL; disabling	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by blockage of the normal flow of the intestinal contents in the rectum.					
Rectal pain	Mild pain	Moderate pain; limiting instrumental ADL	Severe pain; limiting self care ADL	-	-
Definition: A disorder characterized by a sensation of marked discomfort in the rectal region.					
Rectal perforation	-	Symptomatic; medical intervention indicated	Severe symptoms; elective operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by a rupture in the rectal wall.					
Rectal stenosis	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic; altered GI function	Severely altered GI function; tube feeding or hospitalization indicated; elective operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by a narrowing of the lumen of the rectum.					
Rectal ulcer	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic; altered GI function (e.g. altered dietary habits, vomiting, diarrhea)	Severely altered GI function; TPN indicated; elective operative or endoscopic intervention indicated; disabling	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated	Death

CTCAE 4 - July 24, 2009 : Gastrointestinal disorders

50

Gastrointestinal disorders					
Adverse Event	Grade				
	1	2	3	4	5
Definition: A disorder characterized by bleeding from the upper gastrointestinal tract (oral cavity, pharynx, esophagus, and stomach).					
Vomiting	1 - 2 episodes (separated by 5 minutes) in 24 hrs	3 - 5 episodes (separated by 5 minutes) in 24 hrs	>=6 episodes (separated by 5 minutes) in 24 hrs; tube feeding, TPN or hospitalization indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by the reflexive act of ejecting the contents of the stomach through the mouth.					
Gastrointestinal disorders - Other, specify	Asymptomatic or mild symptoms; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Moderate; minimal, local or noninvasive intervention indicated; limiting age-appropriate instrumental ADL	Severe or medically significant but not immediately life-threatening; hospitalization or prolongation of existing hospitalization indicated; disabling; limiting self care ADL	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death

CTCAE 4 - July 24, 2009 : Gastrointestinal disorders

54

Renal and urinary disorders					
Adverse Event	Grade				
	1	2	3	4	5
Acute kidney injury	Creatinine level increase of >0.3 mg/dL; creatinine 1.5 - 2.0 x above baseline	Creatinine 2 - 3x above baseline	Creatinine >3x baseline or >4.0 mg/dL; hospitalization indicated	Life-threatening consequences; dialysis indicated	Death
Definition: A disorder characterized by the acute loss of renal function and is traditionally classified as pre-renal (low blood flow into kidney), renal (kidney damage) and post-renal causes (ureteral or bladder outflow obstruction).					
Bladder perforation	-	Extraperitoneal perforation, indwelling catheter indicated	Intraperitoneal perforation; elective radiologic, endoscopic or operative intervention indicated	Life-threatening consequences; organ failure; urgent operative intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by a rupture in the bladder wall.					
Bladder spasm	Intervention not indicated	Antispasmodics indicated	Hospitalization indicated	-	-
Definition: A disorder characterized by a sudden and involuntary contraction of the bladder wall.					
Chronic kidney disease	eGFR (estimated Glomerular Filtration Rate) or CrCl (creatinine clearance) <LLN - 60 ml/min/1.73 m2 or proteinuria 2+ present; urine protein/creatinine >0.5	eGFR or CrCl 59 - 30 ml/min/1.73 m2	eGFR or CrCl 29 - 15 ml/min/1.73 m2	eGFR or CrCl < 15 ml/min/1.73 m2; dialysis or renal transplant indicated	Death
Definition: A disorder characterized by gradual and usually permanent loss of kidney function resulting in renal failure.					

CTCAE 4 - July 24, 2009 : Renal and urinary disorders

147

Renal and urinary disorders					
Adverse Event	Grade				
	1	2	3	4	5
Cystitis noninfective	Microscopic hematuria; minimal increase in frequency, urgency, dysuria, or nocturia; new onset of incontinence	Moderate hematuria; moderate increase in frequency, urgency, dysuria, nocturia or incontinence; urinary catheter placement or bladder irrigation indicated; limiting instrumental ADL	Gross hematuria; transfusion, IV medications or hospitalization indicated; elective endoscopic, radiologic or operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent radiologic or operative intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by inflammation of the bladder which is not caused by an infection of the urinary tract.					
Hematuria	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic; urinary catheter or bladder irrigation indicated; limiting instrumental ADL	Gross hematuria; transfusion, IV medications or hospitalization indicated; elective endoscopic, radiologic or operative intervention indicated; limiting self care ADL	Life-threatening consequences; urgent radiologic or operative intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by laboratory test results that indicate blood in the urine.					
Hemoglobinuria	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	-	-	-	-
Definition: A disorder characterized by laboratory test results that indicate the presence of free hemoglobin in the urine.					
Proteinuria	1+ proteinuria; urinary protein <1.0 g/24 hrs	Adults: 2+ proteinuria; urinary protein 1.0 - 3.4 g/24 hrs; Pediatric: urine P/C ratio 0.5 - 1.9	Adults: urinary protein >3.5 g/24 hrs; Pediatric urine P/C (Protein/Creatinine) >1.9	-	-

CTCAE 4 - July 24, 2009 : Renal and urinary disorders

148

Renal and urinary disorders					
Adverse Event	Grade				
	1	2	3	4	5
Definition: A disorder characterized by laboratory test results that indicate the presence of excessive protein in the urine. It is predominantly albumin, but also globulin.					
Renal calculi	Asymptomatic or mild symptoms; occasional use of nonprescription analgesics indicated	Symptomatic; oral antiemetics indicated; around the clock nonprescription analgesics or any oral narcotic analgesics indicated	Hospitalization indicated; IV intervention (e.g., analgesics, antiemetics); elective endoscopic or radiologic intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent radiologic, endoscopic or operative intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by the formation of crystals in the pelvis of the kidney.					
Renal colic	Mild pain not interfering with activity; nonprescription medication indicated	Moderate pain; limiting instrumental ADL; prescription medication indicated	Hospitalization indicated; limiting self care ADL	-	-
Definition: A disorder characterized by paroxysmal and severe flank marked discomfort radiating to the inguinal area. Often, the cause is the passage of kidney stones.					
Renal hemorrhage	Mild symptoms; intervention not indicated	Analgesics and hematocrit monitoring indicated	Transfusion, radiation, or hospitalization indicated; elective radiologic, endoscopic or operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent radiologic or operative intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by bleeding from the kidney.					
Urinary fistula	-	Noninvasive intervention indicated; urinary or suprapubic catheter placement indicated	Limiting self care ADL; elective radiologic, endoscopic or operative intervention indicated; permanent urinary diversion indicated	Life-threatening consequences; urgent radiologic or operative intervention indicated	Death

CTCAE 4 - July 24, 2009 : Renal and urinary disorders

149

Renal and urinary disorders					
Adverse Event	Grade				
	1	2	3	4	5
Definition: A disorder characterized by an abnormal communication between any part of the urinary system and another organ or anatomic site.					
Urinary frequency	Present	Limiting instrumental ADL; medical management indicated	-	-	-
Definition: A disorder characterized by urination at short intervals.					
Urinary incontinence	Occasional (e.g., with coughing, sneezing, etc.), pads not indicated	Spontaneous; pads indicated; limiting instrumental ADL	Intervention indicated (e.g., clamp, collagen injections); operative intervention indicated; limiting self care ADL	-	-
Definition: A disorder characterized by inability to control the flow of urine from the bladder.					
Urinary retention	Urinary, suprapubic or intermittent catheter placement not indicated; able to void with some residual	Placement of urinary, suprapubic or intermittent catheter placement indicated; medication indicated	Elective operative or radiologic intervention indicated; substantial loss of affected kidney function or mass	Life-threatening consequences; organ failure; urgent operative intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by accumulation of urine within the bladder because of the inability to urinate.					

CTCAE 4 - July 24, 2009 : Renal and urinary disorders
150

Renal and urinary disorders					
Adverse Event	Grade				
	1	2	3	4	5
Urinary tract obstruction	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only	Symptomatic but no hydronephrosis, sepsis or renal dysfunction; urethral dilation, urinary or suprapubic catheter indicated	Symptomatic and altered organ function (e.g., hydronephrosis, or renal dysfunction); elective radiologic, endoscopic, or operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by blockage of the normal flow of contents of the urinary tract.					
Urinary tract pain	Mild pain	Moderate pain; limiting instrumental ADL	Severe pain; limiting self care ADL	-	-
Definition: A disorder characterized by a sensation of marked discomfort in the urinary tract.					
Urinary urgency	Present	Limiting instrumental ADL; medical management indicated	-	-	-
Definition: A disorder characterized by a sudden compelling urge to urinate.					
Urine discoloration	Present	-	-	-	-
Definition: A disorder characterized by a change in the color of the urine.					

CTCAE 4 - July 24, 2009 : Renal and urinary disorders
151

Renal and urinary disorders					
Adverse Event	Grade				
	1	2	3	4	5
Renal and urinary disorders - Other, specify	Asymptomatic or mild symptoms; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Moderate, local or noninvasive intervention indicated; limiting instrumental ADL	Severe or medically significant but not immediately life-threatening; hospitalization or prolongation of existing hospitalization indicated; disabling; limiting self care ADL	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death

CTCAE 4 - July 24, 2009 : Renal and urinary disorders

152

Reproductive system and breast disorders					
Adverse Event	Grade				
	1	2	3	4	5
Azoospermia	-	-	Absence of sperm in ejaculate	-	-
Definition: A disorder characterized by laboratory test results that indicate complete absence of spermatozoa in the semen.					
Breast atrophy	Minimal asymmetry; minimal atrophy	Moderate asymmetry; moderate atrophy	Asymmetry >1/3 of breast volume; severe atrophy	-	-
Definition: A disorder characterized by underdevelopment of the breast.					
Breast pain	Mild pain	Moderate pain; limiting instrumental ADL	Severe pain; limiting self care ADL	-	-
Definition: A disorder characterized by marked discomfort sensation in the breast region.					
Dysmenorrhea	Mild symptoms; Intervention not indicated	Moderate symptoms; limiting instrumental ADL	Severe symptoms; limiting self care ADL	-	-
Definition: A disorder characterized by abnormally painful abdominal cramps during menses.					
Dyspareunia	Mild discomfort or pain associated with vaginal penetration; discomfort relieved with use of vaginal lubricants or estrogen	Moderate discomfort or pain associated with vaginal penetration; discomfort or pain partially relieved with use of vaginal lubricants or estrogen	Severe discomfort or pain associated with vaginal penetration; discomfort or pain unrelieved by vaginal lubricants or estrogen	-	-
Definition: A disorder characterized by painful or difficult coitus.					
Ejaculation disorder	Diminished ejaculation	Anejaculation or retrograde ejaculation	-	-	-
Definition: A disorder characterized by problems related to ejaculation. This category includes premature, delayed, retrograde and painful ejaculation.					

CTCAE 4 - July 24, 2009 : Reproductive system and breast disorders

153

Reproductive system and breast disorders					
Adverse Event	Grade				
	1	2	3	4	5
Erectile dysfunction	Decrease in erectile function (frequency or rigidity of erections) but intervention not indicated (e.g., medication or use of mechanical device, penile pump)	Decrease in erectile function (frequency/rigidity of erections), erectile intervention indicated, (e.g., medication or mechanical devices such as penile pump)	Decrease in erectile function (frequency/rigidity of erections) but erectile intervention not helpful (e.g., medication or mechanical devices such as penile pump); placement of a permanent penile prosthesis indicated (not previously present)	-	-
Definition: A disorder characterized by the persistent or recurrent inability to achieve or to maintain an erection during sexual activity.					
Fallopian tube obstruction	Diagnostic observations only; intervention not indicated	Mild symptoms; elective intervention indicated	Severe symptoms; elective operative intervention indicated	-	-
Definition: A disorder characterized by blockage of the normal flow of the contents in the fallopian tube.					
Fallopian tube stenosis	Asymptomatic clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic and intervention not indicated	Severe symptoms; elective operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated (e.g., organ resection)	Death
Definition: A disorder characterized by a narrowing of the fallopian tube lumen.					
Female genital tract fistula	Asymptomatic clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic and intervention not indicated	Severe symptoms; elective operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death

CTCAE 4 - July 24, 2009 : Reproductive system and breast disorders

ANEXO 2

Protocolo dietético y recomendaciones

Unidad de Nutrición y Dietética del Consorcio Hospitalario Provincial de Castellón

Guía dietética

- **Empezar la dieta una semana antes del inicio del tratamiento.**
- **Continuar con la dieta hasta finalizar el tratamiento**

Para obtener movimientos intestinales regulares:

- Comer regularmente y evitar picotear entre comidas
- Incrementar la actividad física
- Beber 1,5-2 litros de líquido al día

GRUPOS	Alimentos desaconsejados (formadores de gas)
CEREALES	Productos de trigo integral, como pan de trigo integral, cereales de salvado, copos de salvado,...etc
LEGUMBRES	Todas (lentejas, alubias, habas, garrofón, garbanzos.....)
VERDURA	Alcachofa, col, coliflor, coles de Bruselas, brócoli, cebolla, rábano, pepino, pimientos, nabo, colinabo, maíz, puerros, guisantes, espárragos, ajo, judías verdes
FRUTA	Ciruelas, naranja, piña, pasas. Frutos secos y frutas deshidratadas
LECHE Y DERIVADOS	Leche, helados de crema. Nata montada
GRASAS Y ACEITES	Alimentos fritos, salsas ricas en crema, salsas de carne. Alimentos picantes y especiados
AZÚCARES Y DULCES	Edulcorantes artificiales como sorbitol y manitol que se encuentran en algunos azúcares dietéticos y chicles sin azúcar
BEBIDAS E INFUSIONES	Bebidas carbónicas, cerveza

Corregir hábitos alimentarios que son fuente de aire deglutido:

- Masticar goma (chicles).
- Beber a pequeños sorbos.
- Comer muy deprisa engullendo alimentos y bebidas.
- Aspirar de pajitas, botellas de cuello estrecho.
- Chupar de cigarrillos, puros y pipas.

ANEXO 3

3.1. Resumen de las imágenes que se deben adquirir

3.1.1. Pacientes con marcadores fiduciaros:

	2D MV doble	2D kV estát.	2D kV dinám.	3D kV (CBCT)
Estable	1/sem Lat L	1/sem AP L		1/sem. X
Estab. med.	1/sem Lat X	1/sem AP X		2/sem M-V, L-J
Inestable	1/sem Lat M	1/sem AP M		Diario L-V

Las imágenes 2D deben tomarse una por semana, pudiéndose variar el día asignado. Éstas sirven para verificar que los marcadores fiduciaros se mantienen estáticos en su posición. En caso de observarse alguna migración se ha de avisar al Oncólogo Radioterapeuta responsable.

3.1.2 Pacientes sin marcadores fiduciaros:

	2D MV doble	2D kV estát.	2D kV dinám.	3D kV (CBCT)
Estable	1/sem Lat-AP L			1/sem. X
Estabilidad media	1/sem Lat - AP X			2/sem M-V, L-J
Inestable	1/sem Lat-AP M			Diario L-V

Las imágenes 2D deben tomarse una por semana, pudiéndose variar el día asignado. Éstas sirven para tener un seguimiento del tratamiento.

3.2 Tabla de recogida de desplazamientos y rotaciones del CBCT. Corrección *on-line* y *off-line*

De las primeras 5 fracciones se tienen los desplazamientos de los 5 Cone-Beam CT, apuntadas en una hoja de cálculo como la de abajo. Se crea una hoja nueva para cada paciente, indicando en cada pestaña su número de historia del servicio de radioterapia (N°HRT).

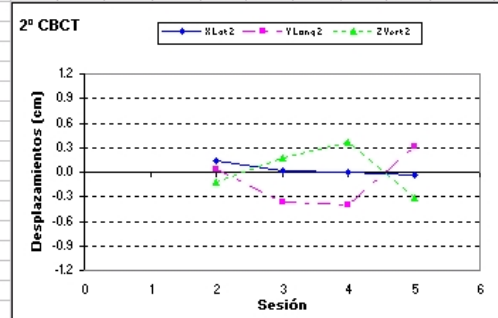
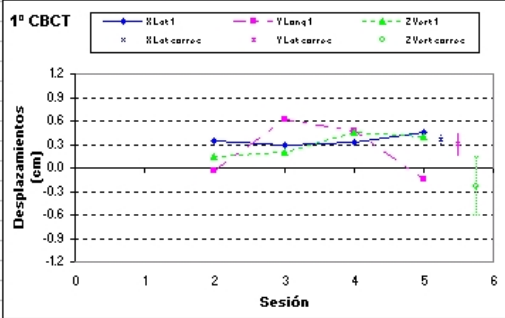
Los operadores deben rellenar todos los cuadros correctamente: nombre del paciente, N° HRT, localización, desplazamientos.

Radiofísica supervisará la corrección *off-line* y decidirá la estabilidad del paciente. Se imprimirá esta hoja, y otra al final del tratamiento. Igualmente para sucesivas correcciones *off-line*.

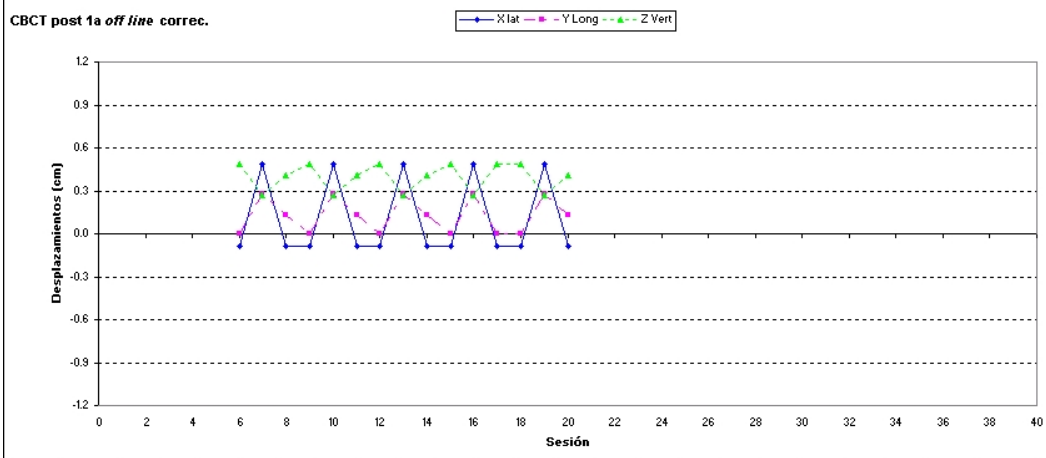
Consortio Hospitalario Provincial de Castellón		Cálculo de la corrección <i>off line</i> para los pacientes dentro del protocolo de IGRT																		
Paciente:																		N° RT: <input type="text"/>		
Localización:		<input type="text" value="Cabez-Cuell"/>	<input type="text"/>	<input type="text" value="Tórax"/>	<input type="text"/>	<input type="text" value="x Abdom-Pelvis"/>	<input type="text"/>	<input type="text" value="Próst"/>	<input type="text"/>	<input type="text" value="Otra:"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
Sesión	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
X Lat 1	0.43	0.34	0.30	0.32	0.46	-0.09	0.49	-0.09	-0.09	0.49	-0.09	-0.09	0.49	-0.09	-0.09	0.49	-0.09	-0.09	0.49	-0.09
X Lat 2	0.06	0.14	0.02	0.00	-0.03															
Y Long 1	-0.25	-0.03	0.62	0.47	-0.15	0	0.28	0.13	0	0.28	0.13	0	0.28	0.13	0	0.28	0	0	0.28	0.13
Y Long 2	0.08	0.04	-0.37	-0.40	0.31															
Z Vert 1	0.28	0.15	0.20	0.46	0.40	0.49	0.27	0.41	0.49	0.27	0.41	0.49	0.27	0.41	0.49	0.27	0.49	0.49	0.27	0.41
Z Vert 2	-0.16	-0.13	0.17	0.37	-0.31															
Sesión	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40
X Lat 1																				
X Lat 2																				
Y Long 1																				
Y Long 2																				
Z Vert 1																				
Z Vert 2																				
Correc off line ALE																				
	1a	intra	2a	3a	4a	5a	6a	7a	total											
<X Lat>	0.4	..	0.0	0.1	0.0	0.1	####	####	####	0.2										
σ_x	0.1		0.1	0.3	0.3	0.3	####	####	####	0.3										
<Y Vert>	0.3	..	0.0	0.4	0.4	0.4	####	####	####	0.4										
σ_y	0.2		0.3	0.1	0.1	0.1	####	####	####	0.1										
<Z Long>	-0.2	..	0.1	0.1	-0.1	-0.1	####	####	####	-0.1										
σ_z	0.4		0.3	0.1	0.1	0.1	####	####	####	0.2										
Aplicada:	si																			

Clasificación estabilidad

Estable	Inestable	x Estable intermedio
1/sem. (X)	Diario (L - V)	2/sem. (L y J H M y V)



CBCT post 1a off line correc.



Supervisor por: X.J.S 14-02-2008

Iniciales y fecha