

**UNIVERSIDAD DE VALENCIA**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DEPARTAMENTO DE MEDICINA**

***“ANÁLISIS DOSIMÉTRICO DE LA BRAQUITERAPIA DE  
ALTA TASA EN PACIENTES CON CÁNCER DE PRÓSTATA  
CON AFECTACIÓN DE VESÍCULAS SEMINALES (T3b)”***

**TESIS DOCTORAL**

Presentada por:

**D. Pablo Soler Catalán**

Dirigida por:

**Prof. Dr. D. José López Torrecillas**

**Prof. Dr. D. Francisco José Andreu Martínez**

**Valencia, 2015**

José López Torrecilla, Profesor del Departamento de Medicina y Jefe del Servicio de Oncología Radioterápica del Hospital General de Valencia.

Francisco José Andreu Martínez, Jefe del Servicio de Oncología Radioterápica del Hospital San Juan de Alicante

#### CERTIFICAMOS

Que la tesis doctoral titulada: “Análisis Dosimétrico de la Braquiterapia de Alta Tasa en pacientes con Cáncer de Próstata con afectación de vesículas seminales (T3b)” ha sido realizada bajo nuestra dirección por Pablo Soler Catalán, Licenciado en Medicina y Cirugía por la Universidad de Navarra y reúne, a nuestro juicio, todos los requisitos para su presentación y defensa ante el tribunal correspondiente para optar al grado de Doctor por la Universidad de Valencia.

En Valencia, a 20 de octubre de 2015

Prof. José López Torrecilla

Dr Francisco José Andreu Martínez

## **AGRADECIMIENTOS**

A los profesores Dr. D. José López Torrecillas y Dr. Francisco José Andreu Martínez, por su apoyo, ayuda y dedicación en la elaboración de esta tesis.

A mis ex-compañeros y maestros del Servicio de Oncología Radioterápica de la Fundación Instituto Valenciano de Oncología por su formación en el trato al paciente y el ejercicio de la Oncología Radioterápica, en especial la Braquiterapia.

A mis compañeros del Servicio de Oncología Radioterápica de IMED Elche, por sus sugerencias, consejos y total disposición en la elaboración de este proyecto. Gracias a Juan Carlos Morales por su colaboración. Una mención especial merecen Ricardo Tortosa y Néstor Chinillach, esta Tesis también es vuestra.

Al Dr. Antonio Palazón, por su ayuda en el análisis estadístico de los datos.

A mis padres por ofrecerme las oportunidades en mi formación personal y académica, por su cariño y enseñarme a perseverar. A mi hermano por ser más que eso, por el aliento y por el ejemplo.

A mi mujer Marisa, por creer en mí, por su confianza, por su constante abrazo, porque esta aventura es una más de las que he vivido a su lado, por enseñarme que la vida es mucho más que la Medicina.

A mis hijos, Guadalupe, Paloma y Sebastián, por sus risas, por sus besos, por hacer de nuestra familia un mundo maravilloso.

A Pepe.

# 1. ÍNDICE

<b>1. ÍNDICE</b> .....	<b>1</b>
<b>2. INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>5</b>
2.1 RECUERDO ANATÓMICO.....	6
2.2 ETIOLOGÍA.....	13
2.2.1 Factores genéticos.....	14
2.2.2 Factores hormonales.....	14
2.2.3 Factores ambientales.....	14
2.2.4 Agentes infecciosos.....	15
2.3 MANIFESTACIÓN CLÍNICA.....	15
2.4 DIAGNÓSTICO.....	15
2.5 CLASIFICACIÓN.....	18
2.6 FACTORES PRONÓSTICOS.....	22
2.6.1 Edad.....	22
2.6.2 Nivel de PSA.....	22
2.6.3 Imagen.....	23
2.6.4 Histopatológicos.....	24
2.7 CIRUGÍA.....	25
2.8 RADIOTERAPIA.....	27
2.9 RADIOTERAPIA EXTERNA DE ALTA CONFORMACIÓN.....	28
2.9.1 Simulación por TAC.....	29
2.9.2 Delimitación de volúmenes de tratamiento.....	29
2.9.3 Control de imagen.....	30
2.10 BRAQUITERAPIA.....	31
2.10.1 Tipo de aplicación.....	32
2.10.2 Tasa de dosis.....	32
2.10.3 Duración de la aplicación.....	33
2.10.4 Método de carga.....	33
2.10.5 Isótopos radiactivos.....	34
2.10.6 Braquiterapia de Baja Tasa (LDR).....	34
2.10.7 Braquiterapia de Alta Tasa (HDR).....	35
2.10.8 Aplicadores y utillaje en braquiterapia de alta tasa.....	36
2.11 COMBINACIÓN TERAPÉUTICA: RADIOTERAPIA EXTERNA Y BRAQUITERAPIA HDR.....	39
2.12 HORMONOTERAPIA.....	42
2.13 DOSIMETRÍA CLÍNICA Y SISTEMA DE PLANIFICACIÓN EN BRAQUITERAPIA HDR.....	43

2.14	CONSIDERACIONES FÍSICAS DE LA BRAQUITERAPIA.....	45
2.15	PARÁMETROS DOSIMÉTRICOS DE BRAQUITERAPIA DE ALTA TASA.....	46
2.15.1	<i>Dosimetría del PTV.....</i>	46
2.15.2	<i>Dosimetría de OARs (Uretra y recto).....</i>	46
2.15.3	<i>Dosimetría de calidad del implante.....</i>	47
<b>3.</b>	<b>HIPÓTESIS Y OBJETIVO.....</b>	<b>49</b>
3.1	HIPÓTESIS.....	49
3.2	OBJETIVO.....	49
3.3	BASES RACIONALES.....	50
3.4	ARGUMENTOS PARA APOYAR LA HIPÓTESIS.....	50
3.5	VENTAJAS DE LA UTILIZACIÓN DE LA BRAQUITERAPIA DE ALTA TASA.....	51
3.6	RAZONES DE LA BRAQUITERAPIA HDR COMO SOBREIMPRESIÓN.....	52
3.7	DESVENTAJAS.....	53
<b>4.</b>	<b>MATERIAL Y MÉTODO.....</b>	<b>55</b>
4.1	MATERIAL.....	56
4.1.1	<i>Características de la serie.....</i>	56
4.1.2	<i>Características del utillaje en el tratamiento radioterápico.....</i>	56
✓	Radioterapia externa.....	56
✓	Braquiterapia.....	58
4.1.3	<i>Sistema de planificación.....</i>	60
✓	Sistema de planificación de Radioterapia Externa.....	60
✓	Sistema de planificación de Braquiterapia.....	60
4.2	MÉTODO.....	61
4.2.1	<i>Justificación del estudio.....</i>	61
4.2.2	<i>Protocolo de diagnóstico.....</i>	62
4.2.3	<i>Evaluación pre-Tratamiento.....</i>	63
✓	Anamnesis.....	63
✓	Exploración física.....	63
✓	Valoración anestésica.....	63
4.2.4	<i>Protocolo de tratamiento.....</i>	64
✓	Diseño del estudio.....	64
✓	Tratamiento de cadenas ganglionares.....	66
✓	Dosificación y fraccionamiento.....	67
✓	Selección de pacientes.....	70
4.2.5	<i>Procedimiento de Braquiterapia.....</i>	72
✓	Equipamiento.....	74
✓	Preparación previa al implante.....	82
✓	Realización del implante.....	83
✓	Posición.....	86

✓	Preparación campo estéril y material.....	87
✓	Técnica .....	88
✓	Planificación de HDR.....	101
✓	Conexión de los transfers al equipo de carga diferida.....	105
✓	Retirada del implante .....	108
4.2.6	<i>Cuidados post-implante</i> .....	112
4.2.7	<i>Radioterapia externa</i> .....	114
✓	Técnica de localización y simulación .....	114
✓	Técnica de Radioterapia externa.....	116
✓	Delimitación volúmenes de tratamiento .....	116
✓	Delimitación de órganos de riesgo .....	118
✓	Constraints de Radioterapia Externa empleados.....	119
✓	Cuidados durante la Radioterapia Externa .....	119
4.2.8	<i>Variables evaluadas</i> .....	120
✓	Parámetros de filiación y antecedentes .....	120
✓	Parámetros de estadificación.....	120
✓	Parámetros terapéuticos.....	121
✓	Parámetros de calidad del implante y dosimetría .....	121
4.2.9	<i>Método de valoración de efectos secundarios</i> .....	124
4.2.10	<i>Seguimiento</i> .....	125
4.2.11	<i>Método estadístico utilizado</i> .....	126
✓	Tamaño de la muestra.....	126
✓	Análisis multivariante.....	127
<b>5.</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	<b>129</b>
5.1	CARACTERÍSTICAS CONSTITUCIONALES DE LOS PACIENTES.....	129
5.2	ANTECEDENTES PERSONALES.....	130
5.3	CARACTERÍSTICAS DE ESTADIAJE .....	131
5.4	ESQUEMA DE TRATAMIENTO.....	136
5.5	VOLUMEN PTV.....	136
5.6	VOLUMEN DE RAÍZ DE VESÍCULAS SEMINALES.....	138
5.7	NÚMERO DE AGUJAS.....	138
5.8	PARÁMETROS DOSIMÉTRICOS REFERENTES AL PTV .....	139
5.9	PARÁMETROS DOSIMÉTRICOS REFERENTES A ÚRETRA.....	144
5.10	PARÁMETROS DOSIMÉTRICOS REFERENTES A RECTO.....	145
5.11	PARÁMETROS DOSIMÉTRICOS REFERENTES A CALIDAD.....	146
5.12	INTERVALO ENTRE RADIOTERAPIA EXTERNA Y BRAQUITERAPIA .....	148
5.13	INTERVALO ENTRE HORMONOTERAPIA Y BRAQUITERAPIA.....	149
5.14	TOXICIDAD SUBAGUDA .....	150
5.15	RESULTADOS DEL ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	151

---

<b>6.</b>	<b>DISCUSIÓN .....</b>	<b>157</b>
<b>7.</b>	<b>CONCLUSIONES .....</b>	<b>189</b>
<b>8.</b>	<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>190</b>
<b>9.</b>	<b>ANEXOS.....</b>	<b>201</b>
	✓ Anexo 1 .....	201
	✓ Anexo 2 .....	203
	✓ Anexo 3 .....	204
	✓ Anexo 4 .....	205
	✓ Anexo 5 .....	207
	✓ Anexo 6 .....	208
	✓ Anexo 7 .....	209
	✓ Anexo 8 .....	210
	✓ Anexo 9 .....	211
	✓ Anexo 10 .....	213
	✓ Anexo 11 .....	214
<b>10.</b>	<b>REFERENCIA GRÁFICAS Y TABLAS.....</b>	<b>215</b>

## **2. INTRODUCCIÓN**

El cáncer de próstata (CaP), en datos actualizados del Registro Nacional del Cáncer de Próstata de la Sociedad Española de Urología, presenta una incidencia en nuestro país de 22.000 casos al año (1). En el 90% de los casos, la enfermedad se diagnostica en fase precoz, siendo sólo un 5% de los tumores, los que se detectan en fase avanzada, con una mortalidad anual de 6.000 pacientes al año.

Según un informe de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) publicado en junio de 2015 (2), el cáncer de próstata afecta a unos 29.000 hombres cada año, lo que le convierte en la forma más común de cáncer masculino. Se encuentra cáncer en el 50 por ciento de los hombres mayores de 70 años y prácticamente en todos los mayores de 90, cuando se examina al microscopio el tejido prostático obtenido tras una intervención quirúrgica o en una autopsia, aunque gran parte de ellos no presentan síntomas reconocibles.

La predicción para 2015 es de 227.076 nuevos casos, con una mortalidad estimada de 108.390, con un crecimiento que se produce en mayor medida a costa de la población  $\geq$  65 años.

En los países desarrollados su frecuencia ha aumentado muy rápidamente en la última década, y en muchos países es el primero en frecuencia entre los hombres, muy por delante del cáncer de pulmón (Norteamérica, Australia y Europa del Norte fundamentalmente).

A diferencia de otro tipo de cáncer, el de próstata se caracteriza por evolucionar de forma muy lenta, siendo su causa exacta desconocida.

El perfil habitual de un paciente con cáncer de próstata en nuestro país, es el de un varón de 68 años, generalmente con comorbilidades asociadas como la hipertensión y la diabetes. Un 50 % de ellos presenta alguna enfermedad cardiovascular. La mayoría de estos tumores se detecta de manera precoz mediante la palpación de la próstata (tacto rectal) y una analítica de sangre donde se aprecia una elevación del marcador tumoral de la próstata

el PSA (Prostate specific antigen). En fases iniciales suelen ser asintomáticos, de ahí la importancia de las pruebas diagnósticas comentadas previamente. Completa el perfil, la disfunción eréctil presente en el 10% en el momento del diagnóstico.

Un 6% tiene antecedentes familiares de primer grado y un 11% referían síntomas al diagnóstico (siendo los síntomas obstructivos los más frecuentes).

Los pacientes diagnosticados de cáncer de próstata pueden ser susceptibles de diferentes modalidades de tratamiento según la estadificación del tumor.

En España, en el 36,89% de los casos, se empleó la prostatectomía radical (extracción de la glándula prostática), siendo la Radioterapia la segunda opción terapéutica más empleada (26,19%), con un (19,55%) estaría la Hormonoterapia, seguida de Braquiterapia (11,75%) y la Vigilancia activa (4,63%), según Cózar (1).

En los últimos tiempos, la Radioterapia es una alternativa que compite en cuanto a resultados con la cirugía, en sus diferentes formas tanto en la Radioterapia Externa como en la Braquiterapia (3).

La Braquiterapia de Alta Tasa (HDR - High Dose Rate Brachytherapy) en cáncer de próstata se presenta como una opción válida a la hora de poder realizar una sobreimpresión de dosis (boost) en pacientes de alto riesgo, frente a la sobreimpresión de dosis mediante Radioterapia Externa, en términos de control de la enfermedad y de toxicidad (4).

### **2.1 Recuerdo anatómico**

La próstata es un órgano glandular fibromuscular que se sitúa rodeando la uretra masculina, comunica la vejiga con el aparato reproductor masculino, vertiendo su contenido a su interior. Tiene dos lóbulos, el derecho y el izquierdo. Su porción superior se denomina la base, siendo la parte inferior, el vértice o ápex. Alcanza unos diámetros de unos 30 mm. de altura, unos 25 mm. de diámetro anteroposterior y hasta 40 mm. de diámetro transversal.

La uretra prostática es la porción de uretra de unos 3 cm. que atraviesa la próstata desde su base hasta el vértice. Los conductos eyaculadores se sitúan cerca del cuello de la

vejiga y se forman a partir de la unión del conducto excretor de cada vesícula seminal con el conducto deferente.

Las vesículas seminales, son otras glándulas accesorias al aparato reproductor masculino, se disponen posteriores al fondo vesical, por encima de la próstata, debajo del fondo de saco de Douglas, por delante del recto del cual se separa por la fascia rectovesical (o de Denonvilliers) la cual se puede palpar al realizar el tacto rectal.

Su función no es almacenar los espermatozoides, sino segregar una serie de fluidos que favorecen la motilidad de los espermatozoides, mezclándose con el esperma a su paso por los conductos eyaculadores y la uretra.

En la base de la próstata se diferencian dos segmentos:

- Anterior (o vesical): contacta con la vejiga, atravesada por la uretra.
- Posterior (o seminal): presenta un canal transversal en el que descansan las vesículas seminales y por donde penetran los conductos eyaculadores, que desembocan en la uretra prostática a nivel del colículo seminal.

El vértice de la próstata tiene forma redondeada, apoya sobre el diafragma urogenital rodeado del músculo esfínter externo de la uretra a unos 4 cm. del ano.

La cara anterior, se orienta hacia la sínfisis del pubis, es ligeramente convexa, anteriormente se dispone la fascia superior del diafragma urogenital que queda separada de la sínfisis del pubis por el espacio retropúbico (de Retzius).

La cara posterior es aplanada, y frecuentemente su parte media se encuentra deprimida por un canal vertical que sirve de referencia para la división de los lóbulos. Dicha cara se relaciona con la pared anterior del recto, del cual está separado por el tabique rectovesical o rectoprostático (o de Denonvilliers).

En cuanto a las paredes inferolaterales, son convexas en todos los sentidos, cubiertas por la fascia prostática que desciende desde diafragma pélvico y separa la próstata del músculo elevador del ano.

La próstata se compone de varias zonas atendiendo a sus diferencias histológicas y clínicas:

- Anterior: constituida por estroma fibromuscular.
- Central o interna: contiene alrededor del 25% del tejido glandular, y es resistente a los carcinomas y a la inflamación.
- Periférica o externa: corresponde a las glándulas prostáticas principales y constituye el 70% del tejido glandular de la próstata. Esta es la zona más proclive a sufrir episodios inflamatorios, así como, el lugar donde se originan fundamentalmente los tumores de próstata (mayoritariamente carcinomas).
- Transicional: se localiza anterolateralmente al segmento proximal de la uretra prostática, conteniendo las glándulas mucosas. De la proliferación de células parenquimatosas de dicha estructura, se origina la hiperplasia prostática benigna (HBP), proceso que dificulta la micción adecuada, habitualmente se aprecia en personas de edad avanzada.
- Periuretral: es la zona que rodea el segmento proximal de la uretra prostática, conteniendo glándulas mucosas y submucosas.

La celda prostática, se define como la estructura anatómica en la cual se enmarca la próstata. Entre sus relaciones anatómicas encontramos:

- . Anteriormente:
  - . Esfínter uretral.
  - . Ligamento transverso periné y lámina pre-prostática.
  - . Grasa y plexo venoso.
  - . Sínfisis del pubis.

. Posteriormente:

. Recto (cara anterior).

. Tabique rectovesical o rectoprostático (o de Denonvilliers).

. Lámina cuadrilátera transversal.

. En sentido vertical: saco rectovesical (Douglas) y diafragma urogenital.

. Por encima de la base de la próstata, envaina a las vesículas seminales y a la ampolla de los conductos deferentes.

-Infero-lateralmente:

. Aponeurosis laterales / fascias prostáticas, con fibras vegetativas prostáticas del plexo hipogástrico inferior, arterias y venas de la parte lateral del plexo venoso prostático. Dicha lámina desciende hasta el diafragma urogenital y separa la próstata del músculo elevador del ano de la prolongación anterior de la fosa isquiorrectal.

- Superiormente:

.Vejiga (cuello y región del triángulo vesical).

- Inferiormente:

. Fascia superior del diafragma urogenital o plano medio del periné.

La vascularización de la próstata es la siguiente:

-Arterial:

. Ilíaca Interna: de ellas se derivan las ramas vesicales inferiores (genitourinarias) y rectales/hemorroidales medias.

-Venosa:

- . Plexo venoso prostático, con dos porciones diferenciadas, anterior (espacio retropúbico entre la lámina prostática y sínfisis del pubis) y porciones laterales (localizadas entre la cápsula prostática y la fascia prostática).

La inervación de la próstata se compone:

En primer lugar, de la inervación vegetativa general de la que surgen las diferentes ramas y terminaciones nerviosas que darán lugar a una inervación de la próstata y sus estructuras vecinas de manera más localizada.

Inervación vegetativa general:

- Simpático: a partir de los centros del simpático a nivel superior (bloque diencefalohipotalámico) y centros inferiores (columna intermediaria lateral) en la base del asta anterior de la médula, a nivel de los segmentos medulares C8 o T1-T2).

- . Cadena laterovertebral: columnas ganglionares situadas a ambos lados de la columna vertebral en situación posterior a la aorta dorsal.

- . Ganglios prevertebrales: en relación a su disposición respecto a los troncos arteriales.

- . Plexos viscerales: redes o entrecruzamientos intrincados de nervios en relación con vísceras o en el espesor de las mismas.

- Parasimpático: Surgen del tronco del encéfalo (parasimpático cefálico) y del asta intermediolateral S2-S4 (parasimpático sacro).

- . A nivel abdominal, se regula por el nervio vago, desde el tronco del encéfalo alcanza los plexos toraco-abdominales.

- . A nivel caudal, desde el núcleo parasimpático sacro a través del nervio raquídeo, alcanza los plexos viscerales, recibiendo el nombre de nervio esplácnico o nervio erector.

Inervación vegetativa de la próstata:

La inervación vegetativa es la parte efectora, y en lo relativo a la inervación de la próstata y de estructuras adyacentes como vesículas seminales, glándulas bulbouretrales y pene. Dicha inervación procede del plexo prostático que se deriva de una ramificación del plexo hipogástrico inferior.

-Plexos hipogástricos inferiores: a cada lado de las vísceras pélvicas:

.Fibras simpáticas pre y postganglionares: llegan al plexo por los nervios espláncnicos pélvicos y de los nervios hipogástricos, originados del plexo hipogástrico superior.

. Fibras parasimpáticas pre y postganglionares: del plexo parasimpático sacro.

. Fibras aferentes viscerales (algésicas) y eferentes somáticas.

La inervación simpática es la responsable de la contracción del músculo liso (proceso de eyaculación) así como de un efecto vasoconstrictor.

Por otro lado, la inervación parasimpática (menor cuantiosa que la simpática) posee una función secretora y vasodilatadora. Algunas fibras parasimpáticas alcanzan los cuerpos eréctiles del pene (nervios de los cuerpos cavernosos del pene). Estos nervios junto con las arterias pudendas internas, ingresan en el tejido eréctil, y por el efecto vasodilatador se aumenta el flujo sanguíneo, se completa el mecanismo de la erección.

Inervación sensitiva de la próstata:

La inervación sensitiva hace referencia al componente aferente. La próstata posee una rica inervación sensitiva a partir de fibra sensitivas intraprostáticas libres situadas en el parénquima y corpúsculos sensitivos que se sitúan en la cápsula.

Referencias anatómicas del periné:

El conocimiento de las referencias anatómicas de la zona del periné resulta especialmente importante ya que en esa área anatómica se realiza la inserción de agujas, por lo que el conocimiento de las referencias anatómicas resulta crucial ya que únicamente se dispone de la información de manera previa a la imagen ecográfica.

Se delimita como una estructura de rombo (dispuesto en sentido vertical), en la zona perineal, siendo la posición del paciente la de litotomía forzada (paciente tumbado en decúbito supino, con los muslos elevados en flexión y en abducción).

Sus cuatro vértices quedan bien definidos como se expone:

-Vértice superior: sínfisis del pubis, se palpa encima de la unión del cuerpo del pene con la pared abdominal inferior.

-Vértices laterales: tuberosidades isquiáticas, se palpan como grandes masas óseas cerca del pliegue cutáneo situado entre el muslo y la región glútea.

-Vértice inferior: coxis, se palpa en la línea media, posterior al orificio anal, marca el límite posterior del periné.

-Línea que une vértice superior e inferior: Centro tendinoso del periné

Una línea horizontal imaginaria dividiría el rombo en dos triángulos: el triángulo superior o anterior (Urogenital) y el inferior o posterior (anal).

El periné comprende diferentes planos en el transcurso de la agujas desde la piel hasta alcanzar la próstata. El periné anterior masculino es atravesado por la uretra membranosa y contiene la raíz del pene. A continuación se exponen los planos en sentido desde el plano superficial al profundo.

-Plano suprafascial cutáneo:

. Limitado por las fascia perineal superficial (piel y tejido muscular subcutáneo) conteniendo finos ramos vasculares y nerviosos perineales superficiales.

-Plano perineal superficial:

. Contiene el músculo transverso superficial del periné, músculo inconstante y músculos isquiocavernoso y bulboesponjoso (músculos asociados a los órganos eréctiles de los genitales externos).

-Plano medio/ diafragma urogenital:

. Membrana perineal

-Plano profundo

El conocimiento topográfico de las diferentes áreas dentro de la glándula prostática es fundamental para llevar a cabo un adecuado procedimiento de Braquiterapia (5) (6) (7).

De dicha destreza en la identificación de las estructuras anatómicas, depende la calidad del implante y la prevención de posibles daños. De este hecho se deriva una mejor calidad de vida del paciente, con menos efectos secundarios que otras modalidades de tratamiento.

## **2.2 Etiología**

Topográficamente, el cáncer de próstata se genera habitualmente en la zona periférica de la glándula prostática. Pero es necesario valorar la etiología del cáncer de próstata en cuanto a los factores genéticos, hormonales, ambientales e infecciosos, que serán comentados a continuación.

### **2.2.1 Factores genéticos**

Resulta difícil diferenciar los factores genéticos de los factores ambientales. Estudios genéticos han mostrado que existe un gen específico del cromosoma 1 o gen HPC-1 que aumenta la probabilidad de tener un cáncer de próstata (8).

### **2.2.2 Factores hormonales**

Datos recientes sugieren que los factores hormonales pueden tener importancia en el desarrollo del cáncer de próstata (9). Éstos incluyen:

- La dependencia de las hormonas andrógenas (masculinas) de la mayoría de los cánceres de próstata.
- El hecho de que el cáncer prostático no aparece en los eunucos.
- La inducción de cáncer prostático en ratas mediante la administración crónica de estrógenos y andrógenos (hormonas femeninas y masculinas).
- La frecuente asociación de cáncer prostático con áreas de atrofia prostática esclerótica.

### **2.2.3 Factores ambientales**

Se asocian con este tipo de tumor las dietas hipercalóricas, el sedentarismo, el tabaquismo y la obesidad, entre otros (9) (2).

Quienes emigran de regiones de baja incidencia a regiones de alta incidencia mantienen una baja incidencia de cáncer prostático durante una generación y luego adoptan una incidencia intermedia. También se han identificado varios factores ambientales que podrían ser promotores del cáncer de próstata. Éstos incluyen:

- Dieta alta en grasas animales.
- La exposición al humo del tubo de escape de los automóviles.
- La polución del aire, cadmio, fertilizantes y sustancias químicas en las industrias de la goma, imprenta, pintura y naval.

#### **2.2.4 Agentes infecciosos**

Se ha considerado que los agentes infecciosos transmitidos por vía sexual podrían causar cáncer prostático, sin embargo, los estudios epidemiológicos, virológicos e inmunológicos han brindado resultados contradictorios (9). Se ha sugerido un aumento en el riesgo de cáncer prostático asociado con un mayor número de compañeros sexuales, una historia previa de enfermedad de transmisión sexual, frecuencia del acto sexual, relación con gente promiscua y edad temprana de comienzo de la actividad sexual. En contraste, otros estudios han sugerido que existe un mayor riesgo de cáncer prostático asociado con la represión de la actividad sexual, como un comienzo en edad más tardía, un pico más temprano y una cesación prematura de la actividad sexual. Por otra parte, algunos trabajos han mostrado un mayor riesgo entre los pacientes que nunca estuvieron casados y un riesgo aún mayor entre aquellos que tuvieron niños, pero otros estudios no han mostrado una correlación significativa con el estado marital o con el número de hijos.

### **2.3 Manifestación clínica**

Los síntomas de la enfermedad pueden tardar mucho tiempo, incluso años, en manifestarse. En las fases iniciales, cuando el tumor está limitado a la próstata, puede ser asintomático o acompañarse de síntomas obstructivos leves fácilmente atribuibles a una hiperplasia benigna. Estos síntomas son la incontinencia urinaria, la disminución del calibre o la interrupción del flujo de orina, así como, el aumento de la frecuencia de la micción (sobre todo durante la noche), la disuria, e incluso, la hematuria (sangre en orina) (1).

### **2.4 Diagnóstico**

A pesar de la evolución lenta de la enfermedad y de la manifestación tardía de sus síntomas, el cáncer de próstata puede diagnosticarse mediante pruebas médicas, a través de un examen digital (palpación mediante tacto rectal de la zona afectada) o un análisis de sangre en el cual se solicita el PSA, pudiéndose llegar a detectar la enfermedad antes de que

los síntomas se presenten.

Tras una revisión física general, el médico especialista hará preguntas sobre los síntomas y antecedentes médicos, y procederá a realizar algunos de los siguientes exámenes:

- **Examen rectal digital (tacto rectal):** En esta prueba, mediante un guante lubricado, el médico inserta un dedo en el recto (último tramo del intestino grueso) del paciente para detectar la existencia de alguna área irregular dura (hinchazón o protuberancia), que podría ser indicio de cáncer. A pesar de ser incómoda, se trata de una prueba rápida e indolora.
- **Análisis de sangre:** Se realiza la determinación del antígeno prostático específico. Esta prueba de gran utilidad en los llamados "cánceres silenciosos", y consiste en la extracción de sangre para detectar la existencia de una sustancia producida por la próstata llamada antígeno prostático específico (PSA) (10).
- **Examen de orina:** Con una muestra de orina, el médico puede determinar si ésta tiene sangre o señales de alguna anomalía, como podría ser una infección, hiperplasia (agrandamiento) de próstata, entre otras.
- **Ecografía transrectal (TRUS):** Uso de ondas sonoras para crear una imagen de la próstata en una pantalla de vídeo en la que se podrán detectar pequeños tumores. La colocación de la sonda en el recto puede ser incómoda, pero no dolorosa. La prueba se efectúa en la consulta médica y su duración oscila entre 10 y 20 minutos. La ecografía transrectal es un método seguro pero caro, con una sensibilidad (probabilidad de diagnosticar la enfermedad cuando ésta realmente existe) alta del 97% y una especificidad (probabilidad de dar resultado negativo cuando no existe la enfermedad) más baja, 82 %. Presenta una tasa elevada de falsos positivos (individuos diagnosticados como enfermos cuando en realidad son sanos) debido a la similitud ecográfica del cáncer y las inflamaciones benignas de la próstata.

- **Biopsia de próstata guiada por ecografía:** El diagnóstico del cáncer de próstata sólo puede confirmarse tomando una muestra de tejido (biopsia) (11). La biopsia consiste en la inserción de una aguja en la próstata por vía transperineal con la intención de extraer parte de su tejido celular y analizarlo. Este análisis permite confirmar o descartar la existencia de la enfermedad.
- **Resonancia Magnética (RM):** Hoy en día se establece como una práctica ampliamente aceptada el empleo de la Resonancia magnética como prueba diagnóstica en el cáncer de próstata, tras una biopsia positiva para carcinoma (12). Incluso se está viendo su papel actualmente como un paso previo a la biopsia (13).

Dicha prueba aporta información acerca de la afectación de la cápsula prostática, bilateralidad, afectación de vesículas seminales, así como, información de afectación ganglionar.

La secuencia adecuada es la T2 con el objetivo de detectar localización tumoral tras la biopsia positiva. La RM tiene también utilidad ante una biopsia repetida negativa con PSA elevado, importante para la valoración de extensión extraprostática y la focalidad.

Es necesario tener en cuenta el tiempo que pasa desde la biopsia hasta la realización de la Resonancia, de hecho los carcinomas se sitúan en zonas de sangrado (en zonas de menor densidad celular), aunque, se recomienda un mínimo de 6 semanas debido a que el sangrado distorsiona la difusión. El sangrado altera la restricción a la difusión, sobretodo en la zona periférica. La precisión de la RM es tal, que incluso se puede correlacionar los valores de difusión de resonancia con el Gleason Score.

**Bonekamp** (12), hace hincapié en el uso de la Resonancia debido al impacto del Cáncer de próstata en varones al ser el tumor más frecuentemente diagnosticado en hombres. Es importante realizar una adecuada detección, localización y estadio, ya que, de la minuciosidad del diagnóstico surgirán las estrategias terapéuticas más adecuadas de manera personalizada para el paciente.

## 2.5 Clasificación

En Oncología es necesario establecer una correcta clasificación de la enfermedad, de tal manera que se pueda administrar el tratamiento más adecuado al paciente atendiendo a diferentes parámetros como los factores pronósticos, así como, parámetros propios del paciente.

Es por ello que surgen los sistemas de estadiaje, que nos ayudan a saber de una manera estándar la situación del tumor en cuanto a su extensión. El sistema de estadiaje más empleado es el que determina la **AJCC** (American Joint Committee on Cancer) el denominado **TNM** (14).

EL sistema **TNM** para cáncer de próstata se basa en 3 pilares de información:

- **T:** La extensión del **tumor** primario.
  - **T1:** El tumor no se aprecia en imagen (ECO), ni por tacto rectal.
    - **T1a:** Cáncer detectado de manera incidental, tras una muestra de tejido prostático, normalmente tras RTU (resección transuretral) por hiperplasia benigna de próstata (HBP). El cáncer no ocupa más del 5% del tejido resecado.
    - **T1b:** Cáncer detectado por RTU, pero es > 5% del tejido resecado.
    - **T1c:** Cáncer detectado por biopsia debido a un incremento del PSA.
  - **T2:** Se aprecia induración de la glándula prostática al examen de tacto rectal.
    - **T2a:** El tumor es una mitad o menos de un lóbulo (derecho o izquierdo), de la próstata.
    - **T2b:** El tumor es más de la mitad de un lóbulo (derecho o izquierdo), de la próstata.
    - **T2c:** El tumor es bilateral, afecta a ambos lóbulos de la próstata.
  - **T3:** El cáncer ha empezado a crecer y expandirse fuera de la próstata, y podría afectar a las vesículas seminales.
    - **T3a:** Afectación capsular, se extiende fuera de la próstata pero no afecta a las vesículas seminales.
    - **T3b:** El cáncer se extiende hasta las vesículas seminales.

- **T4:** El cáncer ha crecido hasta tejidos cerca de la próstata (diferentes a las vesículas seminales), como el esfínter uretral (el músculo que ayuda al control urinario), el recto, la vejiga, y/o la pared pélvica.
  
- **N:** Si el tumor se ha extendido o no hacia las áreas ganglionares (**nodes**, en inglés).
  - **NX:** No se ha estudiado la posible extensión ganglionar.
  - **NO:** No hay extensión a áreas ganglionares pélvicas.
  - **N1:** El cáncer se ha extendido a uno o más ganglios en la pelvis.
  
- **M:** La ausencia o presencia de **metástasis** (extensión del tumor a partes distantes del cuerpo). Lo más frecuente es extensión a los huesos y a ganglios linfáticos.
  - **M0:** No hay extensión del tumor a otras partes del cuerpo más allá de los ganglios linfáticos.
  - **M1:** hay extensión del tumor más allá de los ganglios linfáticos.
    - **M1a:** Extensión a ganglios linfáticos fuera de la pelvis.
    - **M1b:** Extensión a los huesos.
    - **M1c:** Extensión a otros órganos (como los pulmones, hígado, cerebro) con o sin extensión a huesos.

Además hay que tener en cuenta la información de determinados parámetros como los que se describen a continuación:

- **PSA:** El nivel de PSA (Prostate Specific Antigen) en el momento del diagnóstico (expresado en ng/ml), obtenido de una analítica de sangre (15).
  
- **G.S:** El Gleason Score basado en el análisis anatomopatológico de tejido prostático obtenido a partir de biopsia (o cirugía).

Se han descrito diferentes grupos de riesgo en los cuales se tienen en cuenta los aspectos comentados previamente en el TNM, PSA, G.S., estableciendo así tres grupos diferenciados: bajo riesgo, riesgo intermedio y alto riesgo.

Actualmente el sistema D'Amico, (16) es uno de los más empleados en la práctica clínica.

Low risk	Diagnostic PSA < 10.0 ng/mL <i>and</i> highest biopsy Gleason score ≤ 6 <i>and</i> clinical stage T1c or T2a
Intermediate risk	Diagnostic PSA ≥ 10 but < 20 ng/mL <i>or</i> highest biopsy Gleason score = 7 <i>or</i> clinical stage T2b
High risk	Diagnostic PSA ≥ 20 ng/mL <i>or</i> highest biopsy Gleason score ≥ 8 <i>or</i> clinical stage T2c/T3

*Tabla 1. Grupos de riesgo en Cáncer de próstata según D'Amico*

Dentro del grupo de alto riesgo existen diferentes clasificaciones (17), según instituciones y grupos de trabajo, entre otros, se presentan los siguientes:

**Definition of high-risk prostate cancer**

<i>Investigator</i>	<i>Definition</i>
D'Amico et al.	PSA ≥ 20 ng/mL or GS 8–10 or clinical stage ≥ T2c
American Urologic Association	PSA ≥ 20 ng/mL or GS 8–10 or clinical stage ≥ T2c
European Association of Urology	PSA ≥ 20 ng/mL or GS 8–10 or clinical stage ≥ T3a
National Comprehensive Cancer Network	PSA ≥ 20 ng/mL or GS 8–10 or clinical stage ≥ T3 or any two of following criteria: T2b/c, GS 7, PSA 10–20 ng/mL
Radiation Therapy Oncology Group	PSA 20–100 ng/mL, GS 8–10, and any clinical stage or clinical stage ≥ T2c or PSA < 100 ng/mL and GS 8–10

*Tabla 2. Definiciones de grupo alto riesgo de Cáncer de próstata*

Además en el estudio de la muestra de tejido prostático se pueden determinar los siguientes aspectos:

- **Invasión perineural:** Se considera como un factor de riesgo aumentado en numerosos tipos de tumor. Si bien existen publicaciones al respecto que ponen en duda su papel pronóstico de recaída tras prostatectomía radical (18).
- **Número de cilindros afectados:** Proporción de cilindros afectados de los cilindros extraídos de la biopsia.

Hay dos tipos de estadiaje en cáncer de próstata:

- El estadio *clínico*, en el cual se determina la extensión de la enfermedad basado en el examen clínico (tacto rectal y palpación abdominal), análisis sanguíneo con el marcador PSA, la biopsia prostática y las posibles pruebas de imagen (tales como la ecografía, Resonancia Magnética (RM), con o sin contraste, RM de difusión y TAC).
- El estadio *patológico*, hace referencia al análisis de la muestra de la glándula prostática y/o de las vesículas seminales (según el tipo de intervención, si se ha llevado a cabo la preservación de plexo neurovascular), y del posible muestreo ganglionar (si se ha realizado linfadenectomía, vaciamiento ganglionar) según cirugía. La letra “p” antecede los diversos parámetros del TNM.

En pacientes de alto riesgo se recomienda descartar la posible enfermedad a distancia, por lo que se debería realizar estudio de TAC toraco-abdomino-pélvico y la Gammagrafía ósea de cuerpo entero (GOCE). Ésta última se recomienda siempre que un paciente presente cifras de PSA > 20 ng/ml (19). Esto es debido al alto riesgo de estos pacientes a presentar metástasis, por lo que es importante determinar su presencia o no, ya que en caso afirmativo, se descartaría un tratamiento radical.

## **2.6 Factores pronósticos**

Dentro de los factores pronósticos del Cáncer de próstata encontramos los propios parámetros diagnósticos de la enfermedad.

### **2.6.1 Edad**

Cuanto más joven es el paciente, peor pronóstico se atribuye a la enfermedad. Sobre todo por su historia natural, dado que a lo largo de su evolución el paciente dispondrá de más tiempo para presentar una recaída de la enfermedad.

En casos de presentación joven, habitualmente se relacionan con una carga genética familiar. De hecho en los pacientes con historia familiar conocida de Cáncer de próstata, en familiares de primer y segundo grado, se recomienda adelantar el cribado de cáncer de próstata, mediante el estudio de PSA, a los 40 años (cuando lo habitual es el inicio del cribado a los 50 años).

### **2.6.2 Nivel de PSA**

El valor normal de PSA en sangre es de 0-4 ng/ml. Si se supera dicho valor, se recomienda la biopsia de la glándula prostática.

Según las cifras de PSA, se clasifica en como riesgo bajo, intermedio o alto riesgo:

- PSA < 10 ng/ml      - Bajo riesgo
- PSA 10-20 ng/ml    - Riesgo intermedio
- PSA > 20 ng/ml     - Alto riesgo

### 2.6.3 Imagen

#### . RESONANCIA MAGNÉTICA:

La implementación de la Resonancia Magnética en el diagnóstico del cáncer de próstata ha supuesto un gran avance en los últimos años. Si bien no está recogida como uno de los criterios diagnósticos en la clasificación TNM, su realización está recomendada en la mayoría de los comités tumorales Uro-oncológicos.

**Murphy** (20), analiza las diferentes facetas de la resonancia magnética en la evaluación del cáncer de próstata atendiendo a la resonancia multiparamétrica, las secuencias de difusión, con contraste dinámico y la resonancia espectroscópica, en relación con las secuencias potenciadas en T2 y su correlación con la detección de imagen, el estadio, el plan de tratamiento y la supervivencia del cáncer de próstata. El empleo de la Resonancia magnética resulta de gran ayuda en la localización y en el estadio del Cáncer de próstata, empleándose tradicionalmente basándose en parámetros de imagen de secuencias potenciadas en T1 y en T2. Recientes avances incluyen la valoración adicional funcional y fisiológica de las técnicas de imagen de la Resonancia (secuencias de difusión, resonancia espectroscópica e imagen de perfusión) lo que permite una visión más extensa más allá de la valoración morfológica y anatómica. La resonancia multiparamétrica aporta la mayor precisión en el diagnóstico y estadio del Cáncer de próstata, además teniendo en cuenta los avances en cuanto a software y hardware, que permiten mayor resolución temporo-espacial, incluso puede tener su utilidad a la hora de valorar biopsia guiada por imagen, que habitualmente se realiza mediante ecografía.

Según los hallazgos en la RM, se clasifica en como riesgo bajo, intermedio o alto riesgo:

- |             |                     |
|-------------|---------------------|
| - T1, T2a-b | - Bajo riesgo       |
| - T2c       | - Riesgo intermedio |
| - T3a-b, T4 | - Alto riesgo       |

#### 2.6.4 Histopatológicos

La biopsia de la glándula prostática se realiza de manera habitual ante un valor de PSA por encima de las cifras habituales (> 4 ng/ml), con el fin de descartar la afectación por carcinoma (ya que un proceso infeccioso o un traumatismo repetido, puede también aumentar el valor del PSA).

##### **Histología:**

La mayor parte de los tumores de próstata son Carcinomas, en concreto Adenocarcinomas. El carcinoma microcítico de la próstata es inusual, además dicha histología confiere un peor pronóstico.

##### **Nº de cilindros afectos:**

La biopsia se realiza de manera rutinaria obteniendo 6 cilindros (o cores) por lóbulo prostático (si bien es cierto que también se pueden realizar biopsias masivas o por saturación, que se suelen reservar para los casos en los que una biopsia estándar, ha sido negativa para malignidad). A más afectación de cilindros, mayor carga de enfermedad, por lo tanto, peor pronóstico (21). Es necesario comentar que cuando el diagnóstico se realiza a través de una pieza tras cirugía, delante del estadio T, se coloca una p (minúscula).

##### **Gleason score (G.S.):**

Según los hallazgos histológicos atendiendo al patón celular más frecuentemente expresado, se clasifica como riesgo bajo, intermedio o alto riesgo:

- Gleason < o = 6      - Bajo riesgo
- Gleason 7            - Riesgo intermedio
- Gleason 8, 9, 10    - Alto riesgo

En el apartado de Gleason 7, es necesaria hacer la mención de la diferencia de pronóstico entre el patrón 4+3, considerado de peor pronóstico que un patrón 3+4. En este sentido, el presentar el patrón 5, se ha correlacionado como un factor de peor pronóstico.

**Invasión perineural:**

Como sucede en el informe de Anatomía patológica de otras patologías oncológicas, la invasión perineural se considera un factor de peor pronóstico (18), (22).

## **2.7 Cirugía**

La cirugía en el tratamiento del cáncer de próstata de alto riesgo resulta controvertido, debido a que este tipo de pacientes presentan mayor probabilidad de recaída bioquímica, local o locorregional y progresión sistémica, que otro grupo de pacientes (bajo/intermedio riesgo).

El procedimiento consiste en la extracción de la glándula prostática entera y los tejidos ubicados a su alrededor (si bien es cierto, que en determinadas ocasiones el cirujano puede intentar proteger el plexo neurovascular, con la intención de preservar la función sexual). Algunas veces se extraen también los ganglios linfáticos o linfadenectomía del área pélvica (parte inferior del abdomen, localizada entre los huesos de la cadera).

Este tipo de intervención, conocida con el nombre de prostatectomía radical (con o sin linfadenectomía), se puede llevar a cabo mediante tres tipos de procedimientos:

- **Prostatectomía retropúbica:** La extracción se efectúa a través de una incisión en el abdomen.
- **Prostatectomía perineal:** La intervención se lleva a cabo mediante una incisión en el área comprendida entre el escroto y el ano.
- **Prostatectomía laparoscópica:** Recientemente existen centros con amplia experiencia en este tipo de modalidad quirúrgica con menos secuelas y comorbilidad peroperatorias.

De todos modos existen estudios recientes que apuntan otro punto de vista. **Loeb** (23) presenta resultados a 10 años de 32% de recaída bioquímica, un 16% de afectación metastásica y un 92% de supervivencia causa específica, en pacientes diagnosticados de Cáncer de próstata de alto riesgo que se sometieron a prostatectomía radical.

En este sentido, **Spahn** (24), presenta resultados a 5 y 10 años de supervivencia causa-específica de 89,8% y 84,5%, respectivamente, en 712 hombres de alto riesgo con PSA > 20 ng/ml previo a la cirugía. **Zwergel** (25) , refiere unos resultados a 5, 10 y 15 años con supervivencia causa-específica de 93%, 83% y 71%, respectivamente, en una serie de 275 pacientes de alto riesgo, con una media de seguimiento de 42 meses. **Hsu** (26) presenta resultados a 10 años, de un 85,4% supervivencia libre de progresión, 91,6% de supervivencia causa-específica y 77% de supervivencia global, en 200 pacientes con estadio inicial de T3 tratados mediante prostatectomía radical.

**Egger** (27) presenta resultados a largo plazo en pacientes de alto riesgo con Gleason 8 y 10, previo a cirugía, con una supervivencia causa-específica a los 10 y 15 de años de 72% y 89%, respectivamente. **Boorjian** (15) refiere resultados a 7 años con supervivencia causa-específica de 91% en series de 584 pacientes tratados mediante prostatectomía radical con Gleason 8 y 10 previo a la cirugía.

Si bien es importante determinar que en muchos de estos estudios se ha producido por un “down staging”, es decir, sobreestimar o considerar de alto riesgo determinados pacientes que al analizar la pieza quirúrgica de prostatectomía, presentaban un estadio menor al que presentaban previo a la cirugía. Entre un 20-30%, se clasificaron como definitivamente pT2b, tras la prostatectomía radical, previamente habían sido considerados T3a.

Muchos de estos estudios si se analizan con detalle, recibieron Hormonoterapia o Radioterapia durante el seguimiento.

## 2.8 Radioterapia

Se define como el empleo de radiaciones ionizantes (Radioterapia Externa) y fuentes radiactivas (Braquiterapia), para el tratamiento de tumores o de los síntomas ocasionados por los mismos.

La unidad de radiación es el Gray (Gy), cuyo significado es la unidad de dosis absorbida, equivalente a un Julio por kilogramo.

Como se detallará más adelante, las dosis medidas en Gy, se administran según unas pautas temporales, siendo lo más habitual en Radioterapia Externa, las dosis diarias de 2 Gy (considerada la dosis estándar), administradas diariamente.

La respuesta de los tumores y los tejidos sanos con respecto a Radiación es diferente, por lo que la radiobiología es de gran ayuda para poder establecer la dosis adecuada para cada tipo de tumor. El cociente  $\alpha/\beta$ , establece la relación entre la capacidad de destrucción del tumor y la capacidad de regeneración del tejido sano. En próstata se ha establecido un  $\alpha/\beta$  entre [1,5-3] (28) (29). **Miralbell** (30), analiza radiobiológicamente la sensibilidad de la dosis por fracción, en pacientes tratados previamente con Radioterapia Externa, con diferentes esquemas de tratamiento. No se observó diferencias en cuanto a supervivencia libre de recaída bioquímica, empleando un mismo  $\alpha/\beta$  (1,4), entre los diferentes grupos de riesgo.

La próstata al poseer un  $\alpha/\beta$  bajo (1,5), se beneficia de dosis altas de radioterapia por fracción, con lo cual, esquemas de hipofraccionamiento (administrar menos fracciones en tiempo global, dando más dosis por fracción), lo que justifica la escalada de dosis en el cáncer de próstata.

En la actualidad, con los nuevos aceleradores lineales y los sistemas de control de imagen, que permiten mayor exactitud y precisión a la hora de administrar el tratamiento, es posible administrar una dosis más elevada a los tumores obteniendo un mayor control de la enfermedad. De este modo se administran altas dosis de Radioterapia, con diferentes esquemas de irradiación, variando la dosis por sesión, y las fracciones totales de tratamiento, con una buena tolerancia de las estructuras u órganos vecinos.

Para establecer una correlación de la dosis estándar, con respecto a los diferentes esquemas de tratamiento, es útil el emplear lo que se denomina la dosis biológica equivalente (BED) derivada del modelo lineal cuadrático, que se calcula con la siguiente fórmula:  $(nd[1 + d/(a/b)])$ , para un  $\alpha/\beta$  de 1,5 para la próstata y 3 para toxicidad tardía, siendo n: nº de fracciones, d: dosis por fracción.

Para analizar que la cobertura es adecuada en el PTV y que se respetan los órganos de riesgo se dispone del HDV (Histograma dosis volumen), en el cual se evalúa la dosis recibida por volumen de una estructura concreta ya sea PTV u órgano de riesgo.

## **2.9 Radioterapia Externa de Alta conformación**

La Radioterapia Externa emplea radiaciones ionizantes para el tratamiento de tumores o de síntomas ocasionados por los mismos, expresada en Gy.

Se administra mediante un Acelerador Lineal, empleando radiaciones ionizantes de origen extranuclear, producidas por el frenado brusco de electrones acelerados mediante campos magnéticos y eléctricos. Un cañón acelerador produce el frenado de los electrones y que estos choquen contra un blanco produciendo radiación X, o bien no frenados, siendo estos los electrones.

Los fotones poseen mayor capacidad de penetración en la materia que los electrones, estos últimos se reservan para tratamiento superficiales.

El cabezal o Gantry del acelerador dispone de multiláminas de diferente espesor según el modelo de acelerador, las cuales irán variando sus distancias, de manera que se colima el haz de irradiación ajustándose a los volúmenes de tratamiento requeridos para administrar el tratamiento más preciso posible.

### **2.9.1 Simulación por TAC**

Para el diseño de los volúmenes de tratamiento mediante Radioterapia Externa, es necesaria una simulación adecuada llevando a cabo la realización de un TAC para la adquisición de imágenes, sobre las que diseñar el volumen de tratamiento y los órganos de riesgo (OAR, organs at risk).

El paciente requiere de una preparación previa (vejiga confortable y recto vacío), para ello se requiere llenar la vejiga y administrar un enema de limpieza la noche previa y la misma mañana del TAC.

En dicha simulación se establecerá la posición concreta del paciente, la cual se deberá reproducir los días que acuda a recibir Radioterapia. Se realizan marcas de tatuajes, en la pelvis (dos laterales, a la altura de palas ilíacas, y uno central, en el abdomen).

### **2.9.2 Delimitación de volúmenes de tratamiento**

En pacientes diagnosticados con cáncer de próstata de alto riesgo, se deben considerar como volumen blanco (de tratamiento) la próstata, las vesículas seminales y las áreas ganglionares (31).

Para una Radioterapia de calidad hay ciertos aspectos que debemos tener en cuenta, en este sentido, las guías de la RTOG, son de gran ayuda. La delimitación de los volúmenes pueden cambiar entre los diferentes profesionales, de esta manera seguir un protocolo reduce la variabilidad entre profesionales.

Las estructuras que se deben delimitar, son las siguientes:

- . GTV: volumen blanco tumoral, enfermedad macroscópica.
- . CTV: volumen clínico: se añade un margen, por la posible extensión microscópica.
- . PTV: volumen blanco planificación: CTV + margen, recoge todas incertidumbres.
- . OAR: vejiga, recto, bulbo peneano, cabezas femorales y cavidad abdominal.

Es importante destacar que, así como, se diseñan los volúmenes de tratamiento, es necesario tener en cuenta los órganos de riesgo cercanos a los volúmenes de tratamiento (vejiga, recto, bulbo, cabezas femorales y cavidad abdominal); debido a que se debe registrar la dosis de radioterapia que reciben estos órganos vecinos u órganos de riesgo. Dicha dosis que no debe ser rebasada, porque se correlaciona con efectos secundarios agudos y a largo plazo la denominamos constraint (restricción de dosis en determinadas estructuras de riesgo).

El margen de CTV a PTV, depende del centro y del control de imagen disponible en el propio medio, sistema de IGRT (Radioterapia guiada por la imagen), ya que una mayor precisión permite disminuir los posibles errores de posicionamiento (interfracción) o de movimientos de órganos internos (intrafracción).

Actualmente el estándar es el TAC para la planificación, si bien, la RM está adquiriendo un papel importante y se plantea por parte de expertos el empleo de RM como fusión, no sólo como diagnóstico sino también como parte importante en el diseño del tratamiento.

Además es necesario comparar el HDV (Histograma dosis volumen), en el cual se evalúa la dosis recibida por volumen de una estructura concreta ya sea PTV u órgano de riesgo.

### **2.9.3 Control de imagen**

Es necesario administrar el tratamiento de la manera más precisa posible, de tal manera que, lo diseñado como tratamiento óptimo, se ajuste al tratamiento que recibe el paciente diariamente. Resulta imprescindible minimizar los posibles errores intrafracción e interfracción.

Se considera un error interfracción el posicionamiento del paciente, que puede variar, aunque sea en muy poca medida. Mientras que un error intrafracción,

sería el movimiento de los órganos internos del paciente (involuntario) o del propio paciente (si bien es verdad que éstos reciben un entrenamiento para minimizar el mismo lo máximo posible).

Los sistemas de imagen permiten realizar una imagen de control de gran precisión. El tubo de rayos x y el correspondiente detector, permiten adquirir proyecciones de kilovoltage; además existe un módulo denominado, Cone Beam CT (CBCT) a través de cuya imagen se puede realizar una verificación de la posición del paciente y de los volúmenes blancos a tratar. Además es posible identificar los órganos vecinos a riesgo, consiguiendo una Radioterapia Externa de alta calidad. Mediante la fusión del Cone Beam CT y el TAC de simulación, se puede realizar la comparación de las imágenes con una precisión el tratamiento milimétrica en teniendo en cuenta los posibles desplazamientos necesarios derivados del movimiento de los órganos internos.

## **2.10 Braquiterapia**

La Braquiterapia es una técnica de tratamiento que emplea fuentes radiactivas colocadas en la inmediación del tumor, pudiendo lograr distribuciones de dosis conformadas y moduladas.

Dicha técnica de tratamiento permite una alta precisión y exactitud disminuyendo las incertidumbres de movimientos o cambios en el volumen a tratar, administrando de esta manera una dosis elevada en el tumor o volumen de tratamiento (PTV), con una gran caída de dosis a pocos milímetros de distancia, lo que se denomina el gradiente de dosis.

Existen diferentes tipos de Braquiterapia según diferentes aspectos (32), como se detallan a continuación:

### **2.10.1 Tipo de aplicación**

- Intracavitaria: Los aplicadores se introducen en cavidades naturales del cuerpo, especialmente se usa en tumores ginecológicos (vagina o cavidad uterina). Existe una modalidad, que es la intraluminal (esófago o bronquios).

- Intersticial: En este modo, las fuentes radiactivas se depositan dentro del tejido tumoral. Hoy en día, el lugar más común es la próstata, siendo también empleada en la mama, se usan como aplicadores agujas metálicas o tubos plásticos.

- Superficial: Se usan moldes superficiales, en placas poniéndose en contacto con el tumor, es frecuente en tumores cutáneos.

### **2.10.2 Tasa de dosis**

La tasa de dosis se define con respecto a la Comisión Internacional para Unidades y Medidas de la Radicación (ICRU) (33), determinando diferentes tipos:

- Baja Tasa de dosis (LDR): Oscila entre 0,4 a 2 Gy por hora, habitualmente se emplea en implantes permanentes de carga manual diferida.

- Media Tasa de dosis (MDR): Comprende entre 2 a 12 Gy, habitualmente empleado en carga diferida automática.

- Alta Tasa de dosis (HDR): Se emplean más de 12 Gy por hora, se emplean fuentes radiactivas de Iridio (Ir-192), con una alta actividad, por lo que deben ser empleadas dentro de un búnker blindado mediante carga automática diferida, minimizando la exposición del personal expuesto. Esta característica permite el tratamiento ambulatorio del paciente con una gran aceptación en la práctica clínica.

### **2.10.3 Duración de la aplicación**

- Implante permanente: Las fuentes radiactivas quedan colocadas de manera permanente en el tumor, decayendo la actividad con el tiempo, se emplean por tanto isótopos de vida media corta (como el Iodo (I-125)), actuando el propio organismo como barrera natural.

- Implante temporal: En esta modalidad, las fuentes radiactivas se sitúan en el tumor o en su proximidad, el tiempo preciso para lograr alcanzar la dosis planificada. Al ser tiempos de tratamiento cortos por la alta actividad de la fuente, es necesaria una gran precisión en la colocación de la fuente si se realiza mediante una única aplicación. Este hecho se puede compensar en los casos en los que se emplean varias aplicaciones para conseguir la dosis definitiva, pudiéndose corregir en las siguientes aplicaciones.

### **2.10.4 Método de carga**

- Manual: Colocación de las fuentes radiactivas de manera manual, existiendo, por tanto, exposición por parte del personal a la radiación, no empleándose en la actualidad.

- Diferida manual: Se colocan en primer lugar, los aplicadores y posteriormente las fuentes radiactivas a través de dichos aplicadores, permitiendo correcciones si fueran necesarias, sin necesidad de exposición a radiación.

- Diferida remota: Las fuentes radiactivas se introducen en los aplicadores por máquinas controladas electrónicamente y de forma remota. Los equipos de Alta Tasa de dosis (HDR) emplean diferentes aplicadores, según el tipo de tumor.

### **2.10.5 Isótopos radiactivos**

Los más frecuentemente empleados son los emisores gamma frente a los beta.

Dentro de los emisores gamma entre los que se encuentran el Radium (Ra-226), el Cesio (Cs-137), el Iridio (Ir-192), el Oro (Au-198), el Iodo (I-125) y el Paladio (Pd-103), nos centraremos en dos de los más empleados.

- Iodo (I-125): Se genera a partir de la desintegración del Xn-125 producido en reactores nucleares. Posee una vida media de 59,6 días, siendo la capa hemirreductora para fuentes encapsuladas del isótopo, 0,025 mm. de plomo y 2 cm. de tejido.

- Iridio (Ir-192): Se produce artificialmente, con bombardeo y posterior captura de neutrones de Ir-191 inestable, posee una vida media de 73,98 días, con una energía media de 397 KeV, siendo la capa hemirreductora de 2,5 mm. de plomo. Su uso generalizado en HDR, es debido a su alta energía, y se emplea en equipos de carga diferida automática con actividades en torno a 11 Ci con volúmenes específicos muy pequeños. Se emplea en casos de Braquiterapia de Próstata, mama, ginecológico, y el único empleado en Braquiterapia intravascular.

### **2.10.6 Braquiterapia de Baja Tasa (LDR)**

La Braquiterapia de Baja Tasa (LDR – Low Dose Rate Brachytherapy) en Cáncer de Próstata, mediante implante intersticial permanente, emplea fuentes radioactivas cuyo isótopo, más frecuentemente empleado es el I-125.

Este tipo de Braquiterapia tiene especial interés y tradición en pacientes con Cáncer de próstata de bajo riesgo, con resultados a largo plazo de baja tasa de complicaciones y buen control bioquímico, resultando una modalidad terapéutica empleada como monoterapia (34), o bien en riesgo intermedio y alto, como boost (35).

**2.10.7 Braquiterapia de Alta Tasa (HDR)**

La Braquiterapia de Alta Tasa (HDR – High Dose Rate Brachytherapy) en cáncer de próstata se presenta como una opción válida a la hora de poder realizar una sobrepresión de dosis (boost) en pacientes de alto riesgo, frente a la Radioterapia Externa, en términos de resultados y de toxicidad (36) (29) (37) (4).

Los sistemas de carga diferida automática han supuesto un avance para poder administrar el tratamiento sin exposición del personal sanitario, dando seguridad a este tipo de tratamientos, no sólo para el personal sino también a familiares del paciente. No son necesarias medidas de precaución de alejamiento del paciente dado que el mismo, en ningún momento va a poseer material radiactivo en su cuerpo una vez finalizado el tratamiento y desconectado del equipo de carga diferida.



*Imagen 1. Unidad de carga diferida VariSource iX® (Varian)*

### 2.10.8 Aplicadores y utillaje en braquiterapia de alta tasa

#### Aplicadores:

Los aplicadores más frecuentemente empleados en la Braquiterapia de Alta Tasa de próstata son agujas metálicas.

- Longitud: 20 / 25 cm.
- Grosor/calibre: 18 G.
- Obturadores/Fiadores (dan estabilidad a la aguja).
- Tapón: colocados en el extremo opuesto a la punta, de manera que el canal quede estanco en la esterilización del material.

Habitualmente se dispone de un set, de 20 agujas de 20 cm. o 25 cm de longitud y juego de obturadores.



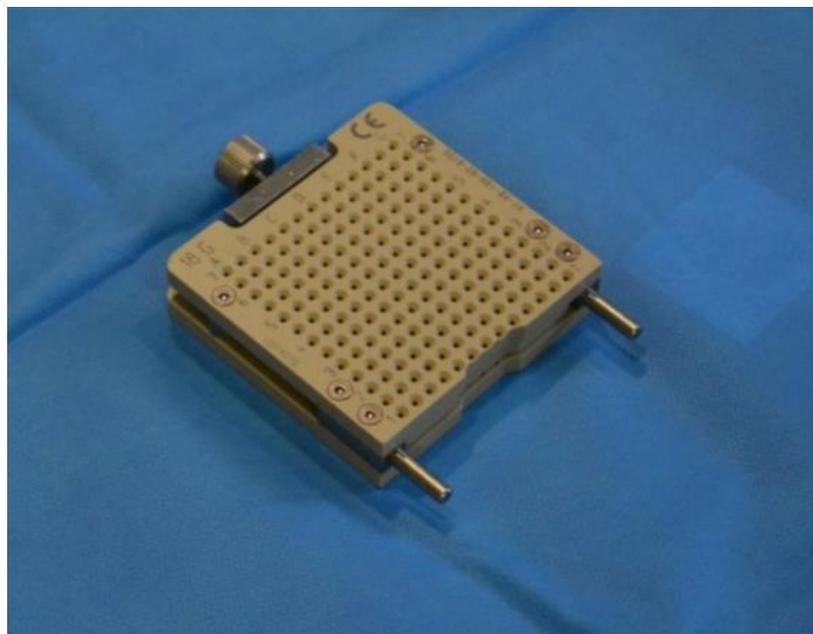
*Imagen 2. Agujas metálicas y obturadores*

El número de agujas empleado por implante dependerá de varios aspectos:

- Volumen prostático
- Planificación del volumen de tratamiento (PTV)
- Afectación o no de vesículas seminales
- Anatomía del paciente
- Destreza del Oncólogo Radioterápico

**Template:**

Se denomina template, al dispositivo codificado alfanuméricamente que posee orificios que servirán de guía para la inserción de agujas (GM13004060). Horizontalmente y de izquierda a derecha las letras (A-G) y verticalmente de arriba a abajo los números (1-7), con un espacio de 5 mm. entre los números y las letras mayúscula a minúscula.



*Imagen 3. Template*

**Tubos de transferencia / tranfers:**

Guías plásticas huecas que conectan el aplicador con la fuente de Braquiterapia, para que a través de ellas, circule la fuente en el momento de la administración de tratamiento.



*Imagen 4. Tubos de transferencia*

**Fuentes radiactivas**

La fuente de Radiación más empleada en Braquiterapia de Alta Tasa es el Iridio ( $Ir-192$ ), es un isótopo que se genera de manera artificial para tal cometido.



*Imagen 5. Fuente de Ir-192*

Un radionúclido empleado en Braquiterapia, debe ser:

- . Insoluble
- . No tóxico
- . Emisor gamma monoenergético
- . Que presente atenuación mínima por tejidos
- . Con gran atenuación en plomo en sentido de seguridad

### **2.11 Combinación terapéutica: Radioterapia Externa y Braquiterapia HDR**

Existen diferentes modalidades para realizar la escalada de dosis, es decir, administrar una dosis mayor al órgano afecto por el tumor, como ha sido mostrada en numerosos estudios (38).

El término de escalada de dosis está bien documentado en la bibliografía desde hace años, persiguiendo administrar una dosis mayor al tumor de manera que se consiga un mejor control tumoral, siendo necesario respetar los órganos de riesgo; en la actualidad es un tema de elevado interés. Existen diferentes maneras de administrar la escalada de dosis, mediante Radioterapia Externa únicamente o combinando la Braquiterapia tras la Radioterapia Externa (39) (40) (41), ya sea de LDR o HDR.

En determinado tipo de tumores por el tejido en el que asientan, posee una relación de  $\alpha/\beta$  bajo, por lo que se benefician de administrar una alta dosis por fracción de radicación. (42). La Braquiterapia HDR permite administrar una dosis muy alta por fracción, sin perjudicar los órganos vecinos.

En la evaluación de la dosis administrada al tumor, es importante la dosis biológica equivalente (BED), que representa la dosis total administrada, teniendo en cuenta la dosis por fracción, el número total de sesiones, la dosis total y el  $\alpha/\beta$  del tumor en concreto. De esta manera se puede interpretar adecuadamente las dosis a la hora de evaluar la escalada de dosis. Además el BED puede calcularse también con braquiterapia, por lo tanto, de la combinación de ambas técnicas se obtiene un resumen detallado de la dosis administrada.

Entre los múltiples artículos al respecto, de la escalada de dosis mediante el empleo de la Braquiterapia HDR tras el tratamiento con Radioterapia Externa, es necesario comentar algunos de especial relevancia.

En 2012, se publicó un estudio fase III, el primer estudio aleatorizado que compara la braquiterapia LDR y HDR, llevado a cabo por **Hoskin**, (4). En él, refiere que la combinación de Radioterapia Externa (55 Gy en 20 fracciones) seguido de Braquiterapia HDR (2 fracciones, 8,5 Gy por fracción), aumenta la supervivencia libre de recaída, respecto al grupo de Radioterapia Externa exclusiva, con una reducción del riesgo de recaída de un 32% ( $p=0,01$ ), con similar toxicidad severa en los grupos. Es el primer estudio aleatorizado que compara la escalada de dosis entre Radioterapia Externa y la Braquiterapia HDR.

Otro estudio que es necesario comentar es el de **Martínez**, (43). Se trata de un estudio prospectivo en el cual se aprecia un mejor control locorregional con la escalada de dosis mediante Radioterapia Externa (46 Gy en 23 fracciones) y Braquiterapia hipofraccionada (2 fracciones, 11,5 Gy por fracción), alcanzando cifras de BED > 268 Gy, descendiendo la recaída bioquímica y clínica, así como, la afectación metastásica.

Mediante diferentes estudios prospectivos **Galalae** (44) analiza 611 pacientes con cáncer de próstata localizado, tratados de Radioterapia Externa (50 Gy a pelvis, 40 Gy a próstata), seguido de Braquiterapia de alta tasa como boost (2 fracciones, 9Gy por fracción). De ellos, 188 habían sido diagnosticados de riesgo intermedio y 359, de alto riesgo. En 177 pacientes se administró deprivación androgénica de corta duración. El control local a los 5 y 10 años, fue de 77% y 73%, respectivamente; la supervivencia causa-específica fue de 96% y 92%, respectivamente. La supervivencia libre de recaída a 5 años en pacientes de bajo, intermedio y alto riesgo de 96%, 88% y 69%, respectivamente. En el análisis multivariante, los predictores de fallo del tratamiento, fueron el estadio del tumor, Gleason Score y las cifras de PSA; sin encontrar beneficio en la deprivación androgénica de ciclo corto.

Para comparar los diferentes esquemas de Radioterapia Externa y las posteriores fracciones de Braquiterapia, es útil emplear la fórmula del EQD2, para estimar la dosis equivalente a 2Gy por fracción para un determinado esquema de tratamiento (45).

Los factores a tener en cuenta son: D (dosis total), d (dosis por fracción) y el  $\alpha/\beta$  (depende del tejido, en próstata se estima un  $\alpha/\beta$  de 1,5).

$$EQD2 = D \times \frac{(d + \frac{\alpha}{\beta})}{(2 + \frac{\alpha}{\beta})}$$

La NCCN en su versión de 2015 (46), recoge como indicación, la Braquiterapia dentro del esquema de tratamiento acompañado de la Radioterapia Externa y el bloqueo androgénico completo, como alternativa a Radioterapia Externa y el bloqueo androgénico completo.

La escalada de dosis mediante la combinación de Radioterapia Externa y Braquiterapia de Alta Tasa, es posible en pacientes de alto riesgo, tanto si tienen afectación de vesículas seminales, como si no. En caso afirmativo se debe administrar una dosis mayor mediante Radioterapia Externa a las vesículas seminales, siendo necesario administrar mediante braquiterapia una dosis adecuada y suficiente a la raíz de vesículas seminales (36). De esta manera no es necesario el tratamiento mediante braquiterapia de todas las vesículas seminales, dado que existe un riesgo alto de daño sobre las vesículas seminales si se tratan por completo por la necesidad de insertar unos milímetros adicionales proximalmente del paciente para una adecuada cobertura del PTV ("dead space" o espacio muerto) (47).

**Pieters** (48) mediante una revisión sistemática analiza las diferentes modalidades de dosis, revelando que la combinación de Radioterapia Externa con Braquiterapia HDR obtiene mejores resultados de supervivencia libre de recaída bioquímica y supervivencia global, en comparación con Radioterapia Externa.

La Braquiterapia de Alta Tasa posee la gran ventaja del control de la dosimetría tras implantar las agujas, regulando el tiempo de parada en las diferentes posiciones de parada de la fuente, cosa que no se puede realizar en la baja tasa, lo cual da una seguridad para escalar la dosis y flexibilidad para realizar la aplicación.

En cuanto a la toxicidad, **Mohammed**, (49) analiza la toxicidad urinaria y gastrointestinal en cáncer de próstata tratados con diferentes modalidades de tratamiento, en 1903 pacientes entre 1992-2006, en el Hospital William Beaumont, el 22% con Braquiterapia únicamente, el 55% con Radioterapia Externa guiada con imagen (IGRT) y otro 23% con Radioterapia Externa seguido Braquiterapia como boost. Se comparó la dosis global administrada entre las diferentes modalidades, con un seguimiento de 4,8 años, relacionándolo con la toxicidad genitourinaria, como la retención urinaria, más acentuada en el grupo de Radioterapia Externa seguido Braquiterapia; siendo la disuria más frecuente en Braquiterapia sola. En cuanto a la toxicidad gastrointestinal, el sangrado rectal, significativamente más acentuado en el grupo de Radioterapia Externa guiada con imagen.

## **2.12 Hormonoterapia**

Es necesario dedicar un apartado en concreto a este tipo de tratamiento que acompaña a la Radioterapia Externa y la Braquiterapia, en pacientes de alto riesgo.

Hoy en día es una práctica validada y extendida, el uso de la Hormonoterapia en la modalidad de bloqueo androgénico completo (BAC) en los pacientes de alto riesgo, presenten o no, afectación de vesículas seminales, con una duración mínima de dos años, como reza el estudio de **Bolla** (50).

No hay duda del papel de la Hormonoterapia en pacientes de alto riesgo. **Lilleby** (51) evalúa la supervivencia global, la supervivencia causa-específica, supervivencia libre de enfermedad, supervivencia libre de fallo bioquímico, complicaciones y morbilidad en pacientes tratados con Braquiterapia de alta tasa como boost (10 Gy, dos fracciones) y hormonoterapia, en 275 pacientes tratados entre 2004-2009. Concluyen que se puede realizar en un equipo entrenado el uso de Braquiterapia de alta tasa de dosis con hormonoterapia tras Radioterapia Externa con una morbilidad aceptable y poca tasa de complicaciones, con control de enfermedad a los 44 meses.

Es necesario puntualizar los efectos secundarios que conlleva la terapia hormonal de larga duración (2 años). Entre los más frecuentes encontramos:

- . Impotencia sexual
- . Sudoración profusa espontánea y sofocos
- . Síndrome metabólico
- . Osteoporosis
- . Ginecomastia (más asociado a fármaco antiandrogénico)
- . Cambios de humor, irascibilidad
- . Artromialgias
- . Mareos

Es importante reseñar la posibilidad de poder ocasionar eventos cardiovasculares, por lo que aunque la indicación es clara en cuanto a la combinación con Radioterapia, hay que valorar los riesgos y establecer un seguimiento estrecho, si el paciente presenta comorbilidad cardiovascular previa.

En este sentido, **Zhao** (52) mediante un meta-análisis de estudios observacionales compara el empleo o no de terapia hormonal en pacientes con cáncer de próstata analizando la enfermedad cardiovascular y la mortalidad cardiovascular.

### **2.13 Dosimetría clínica y Sistema de Planificación en Braquiterapia HDR**

El empleo de radiaciones ionizantes para el tratamiento de tumores, depende de la dosis absorbida por unidad de masa del medio irradiado en un punto concreto. Se define como Gray (Gy), la unidad de dosis absorbida, equivalente a un Julio por kilogramo, es como se expresa la dosis de Radioterapia externa.

En cuanto a la Braquiterapia, es necesario puntualizar la tasa de dosis empleada (dosis absorbida por unidad de tiempo), de tal manera, que cuando se habla de Braquiterapia de alta tasa, se refiere a tasa de dosis > 12 Gy por hora. La tasa de dosis en un punto depende de características físicas y geométricas de la fuente radiactiva, su posición relativa al punto y de la composición del medio que contiene la fuente y el punto.

La dosimetría llevada a cabo en el Servicio de Oncología Radioterápica se realiza mediante diferentes sistemas de planificación según hablemos de Radioterapia Externa o Braquiterapia. Según la radiación empleada, se obtendrán unas curvas de isodosis teniendo en cuenta la distribución de la dosis absorbida por el eje del haz, considerando la profundidad del porcentaje de la dosis y la relación entre la dosis absorbida en tejido y en aire. Mediante la información del TAC, con el diseño de los volúmenes de tratamiento a partir de algoritmos de cálculo, se puede conocer la dosis absorbida para los volúmenes irradiados, de tal manera que se obtienen curvas de isodosis específicas de cada tratamiento.

El sistema de planificación de Braquiterapia es en tiempo real, por lo que el cálculo de la dosimetría se realiza en el propio quirófano (Búnker). En esta planificación se tiene en cuenta diferentes aspectos tales como:

- . La dosis necesaria por fracción (expresada en Gy) según indicación clínica
- . El tiempo de decaimiento de la fuente con respecto a su actividad inicial
- . El número de agujas
- . El volumen de tratamiento (PTV)
- . La optimización de los tiempos de parada pudiendo establecer un tiempo mínimo y máximo, de manera que la homogeneidad de la dosis sea lo más alta posible, siendo rutinario, el establecer unos tiempos de parada homogéneos o suavizados para no obtener tiempos excesivos de parada en posiciones concretas de la fuente en el trayecto de la aguja.
- . El control de imagen, al ser en tiempo real, es la propia de la ecografía mediante sonda transrectal. En este proceso, al estar el paciente anestesiado, no se moviliza al paciente en ningún momento, consiguiendo una alta precisión en la reconstrucción de los aplicadores y al administrar el tratamiento.
- . No existe movimiento de la glándula, al haber insertado los aplicadores a través de la misma, consiguiendo una fijación que permite una mayor exactitud para la planificación y administración del tratamiento.

## **2.14 Consideraciones físicas de la Braquiterapia**

La modernización de los equipos de carga junto con los sistemas de imagen y sistemas de planificación computarizados, aumentan la precisión en la localización y la administración de la dosis, minimizando por tanto los efectos secundarios (53).

La Braquiterapia de alta tasa mediante el uso de Ir-192, cuyo periodo de semidesintegración es de 73,83 días, permite administrar la dosis en un implante de alta tasa de próstata en unos 10 minutos habitualmente (dependiendo de la carga de la fuente, ya que va decayendo, y del volumen de tratamiento). Dicha fuente encapsulada se encuentra dispuesta dentro de un equipo de carga diferida remota, siendo necesaria la conexión mediante tubos de transferencia que conectan los aplicadores (agujas metálicas) con la unidad de carga diferida.

De esta manera, la fuente recorrerá las diferentes agujas, efectuando paradas concretas en las posiciones de carga variando el tiempo en cada una de ellas dependiendo la contribución de la posición de la fuente con respecto a otras posiciones de parada tenidas en cuenta en la planificación en tiempo real (54).

La alta tasa permite optimizar la distribución de dosis y una mayor precisión, lo que permite realizar la aplicación en un periodo corto de tiempo. Al administrarse una dosis tan alta por aplicación, es necesario que los controles de calidad sean muy estrictos (55).

La verificación de la fuente se realiza conforme a unas recomendaciones nacionales, midiendo TKRA, en aire, de manera diaria así como la verificación de la dosis cuando se realiza el cambio de la fuente en el equipo de carga diferida, siguiendo las especificaciones del fabricante.

La Braquiterapia de alta tasa planificada mediante ecografía con la optimización de dosis se puede realizar con una buena cobertura de dosis, siendo homogénea y conformada en la mayoría de los casos, respetando los constraints en órganos de riesgo.

## **2.15 Parámetros dosimétricos de Braquiterapia de Alta Tasa**

Cuando hablamos de Braquiterapia HDR en tiempo real, se refiere a que la planificación se realiza en el mismo tiempo quirúrgico en el cual se realiza la inserción de agujas para una adecuada cobertura dosimétrica del volumen de tratamiento.

Existen unos parámetros dosimétricos bien definidos que nos permiten poder determinar la calidad del implante en cuestión (56), (57).

A continuación se procede a definir cada uno de ellos:

### **2.15.1 *Dosimetría del PTV***

-D100: la dosis que recibe el 100% del volumen, expresado en porcentaje (%) y en Gy (dosis de irradiación).

-D90: la dosis que recibe el 90% del volumen, expresado en porcentaje (%) y en Gy (dosis de irradiación).

-V100: el volumen que recibe el 100% de la dosis, expresado en % y en  $\text{cm}^3$ .

-V150: el volumen que recibe el 150% de la dosis, expresado en % y en  $\text{cm}^3$ .

-V200: el volumen que recibe el 200% de la dosis, expresado en % y en  $\text{cm}^3$ .

### **2.15.2 *Dosimetría de OARs (Uretra y recto)***

-DmaxU: Dosis máxima recibida por un órgano, en vejiga, expresado en % y en Gy.

-D10U: Dosis que recibe el 10% del volumen, uretra, expresado en % y en Gy.

-DmaxR: Dosis máxima recibida por un órgano, en recto, expresado en % y en Gy.

-D10R: Dosis que recibe el 10% del volumen, recto, expresado en % y en Gy.

### 2.15.3 Dosimetría de calidad del implante

Para evaluar la calidad de los implantes de Braquiterapia HDR, se han desarrollado fórmulas que analizan los diferentes parámetros de cobertura del PTV. Dichos índices permiten establecer una relación entre el valor obtenido y la calidad del implante.

Ésta puede ser medida en términos de conformidad, a nivel conformacional, de homogeneidad, así como, la cuantificación de altas dosis en un volumen de tratamiento determinado (58).

Los parámetros analizados en cuanto a la calidad del implante que se definen a continuación los siguientes:

. COIN (Índice conformacional):

Es un índice de conformidad corregido para braquiterapia, el cual evalúa la calidad del implante. El valor ideal debe ser 1.

Dicho término fue definido por **Baltas** (59):

$$C1 = \frac{PTV_{ref}}{PTV} \quad (\text{fracción de PTV cubierto por } D_{ref})$$

$$C2 = \frac{PTV_{ref}}{V_{ref}} \quad (\text{fracción de } V_{ref} \text{ cubierto por PTV})$$

$$COIN = C1 \cdot C2$$

. CI (Índice de conformidad):

Establece la calidad de la cobertura del volumen de PTV, con respecto al volumen que recibe el 100% de la dosis (dosis de pauta).

$$CI = \frac{V_{100}}{Vol\ PTV}$$

. DNR (Ratio de dosis no-uniforme):

Su utilidad se obtiene del análisis de los puntos calientes de dosis, es decir, interesan valores de poca cuantía por lo que la relación de dosis altas con respecto a la dosis de cobertura es baja. Por lo tanto se disminuyen las inhomogeneidades.

$$DNR = \frac{V_{150}}{V_{100}}$$

DHI (Índice de homogeneidad de la dosis relativa):

Establece la relación entre la dosis mínima recibida por el volumen de tratamiento y la dosis media en el centro del PTV.

$$DHI = \frac{V_{100} - V_{150}}{V_{100}}$$

. HI (Índice de homogeneidad):

Evalúa la parte del volumen de tratamiento que recibe la dosis en un intervalo de 1 a 1,5 veces, la dosis de referencia.

$$HI = \frac{V_{100} - V_{150}}{V_{PTV}}$$

### **3. HIPÓTESIS Y OBJETIVO**

En Diciembre de 2012, en el Servicio de Oncología Radioterápica del Hospital IMED Elche, se decide iniciar un estudio prospectivo en pacientes diagnosticados de Adenocarcinoma de próstata de alto riesgo, utilizando Braquiterapia HDR como sobreimpresión de dosis (Boost) después de Radioterapia Externa (mediante IMRT-VMAT). En esta tesis se analiza la dosimetría y la homogeneidad del implante de Braquiterapia HDR en dos grupos de pacientes, uno con afectación de vesículas seminales (9Gy boost) y otro sin invasión de las mismas (15 Gy boost).

#### **3.1 Hipótesis**

La invasión de vesículas seminales, en pacientes con Adenocarcinoma de próstata de alto riesgo, no es un impedimento para escalar la dosis mediante Braquiterapia de alta tasa, al poderse alcanzar con ella la dosis previamente establecida de una homogeneidad adecuada.

#### **3.2 Objetivo**

Demostrar que el tratamiento de las vesículas seminales mediante Braquiterapia de alta tasa como sobreimpresión de dosis (boost), en pacientes de alto riesgo con afectación de vesículas seminales, es posible consiguiendo una dosis homogénea y una adecuada cumplimentación de los parámetros dosimétricos.

Para ello se han analizado los diferentes parámetros dosimétricos, destacando el DHI y el HI, entre otros, de los implantes de Braquiterapia de alta tasa realizados en 120 pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma de próstata de alto riesgo, en dos grupos de pacientes atendiendo a la afectación, o no, de vesículas seminales.

Asumiendo que los parámetros analizados no difieren en los grupos analizados, se podría plantear una escalada de dosis en este grupo de pacientes con afectación de vesículas seminales ya que, la cobertura de ese volumen adicional (raíz de vesículas seminales) en el implante de Braquiterapia, no supone una dificultad añadida en cuanto a la cobertura dosimétrica.

### **3.3 Bases racionales**

La afectación de vesículas seminales, obliga una cobertura de las mismas con una dosis adecuada por lo que es necesario la inclusión de la raíz de las mismas (entre 1-2 cm. de la raíz de las vesículas seminales) en el PTV, frente al implante estándar de próstata en el cual no es necesaria la cobertura de dicho volumen anatómico.

Este incremento de volumen de tratamiento (raíz de vesículas seminales) podría suponer un hándicap para alcanzar el cumplimiento de los parámetros dosimétricos ya que el volumen de tratamiento (PTV) no sería tan homogéneo, como en el grupo sin afectación de vesículas seminales.

En nuestro estudio, analizando los parámetros dosimétricos de DHI y HI, tratamos de demostrar que se pueden cumplir los criterios de calidad en cuanto a homogeneidad dosimétrica, respetando las pautas establecidas en los constraints, independientemente del grupo de boost al que pertenezca el paciente por estadio (9Gy boost frente a 15 Gy boost).

### **3.4 Argumentos para apoyar la hipótesis**

- El tratamiento mediante la Braquiterapia de alta tasa de las vesículas seminales permite una inmovilización del volumen de tratamiento, disminuyendo incertidumbres.

- La proximidad de órganos de riesgo no supone un impedimento en cuanto a la cumplimentación de los parámetros dosimétricos, pudiéndose obtener una dosimetría de calidad.

- La homogeneidad de la dosis no difiere con el volumen de tratamiento, es decir, que la cobertura dosimétrica es homogénea en ambos grupos tanto en el de 9 Gy (T3b, afectación de vesículas seminales), como en el de 15 Gy.

### **3.5 Ventajas de la utilización de la Braquiterapia de alta tasa**

La sobreimpresión de dosis mediante Braquiterapia de alta tasa, dispone de mayor precisión por los sistemas de imágenes (ecografía endorectal) que hoy en día se emplean de manera rutinaria en Braquiterapia.

Se plantean por tanto, una serie de ventajas en cuanto a la Braquiterapia de alta tasa se refiere:

- Implante intersticial temporal: es posible realizarlo de manera ambulatoria, en una única aplicación de tratamiento.
- Tratamientos más conformados: la optimización dosimétrica realizada en tiempo real durante el implante, pudiendo modificar los tiempos de parada de la fuente en las diferentes posiciones de parada, permite una conformación adaptada, lo que la diferencia frente a la Radioterapia Externa, así como, otros tipos de Braquiterapia como LDR.
- Permite administrar dosis más altas: por las características de la fuente de Ir-192, Alta Tasa (>12Gy/hora). Pero también por la precisión al administrar la dosis al PTV, al estar fijado por los aplicadores (agujas metálicas), la precisión es muy alta, por lo que se puede administrar una dosis mayor en comparación con la Radioterapia Externa.
- Reduce la radiación a tejidos sanos: por el gradiente de dosis que presenta la técnica en sí, es decir, conforme se aumenta la distancia de la fuente, decae la dosis de manera drástica, con lo cual a pocos milímetros de la fuente la dosis va disminuyendo obteniendo una radiación despreciable a pocos milímetros.

- Dosimetría directa uretral y rectal: Se puede apreciar en la planificación dosimétrica en tiempo real cómo va variando la dosis que alcanza la uretra y el recto conforme se va modulando la optimización de la dosis para una adecuada cobertura del PTV. Esto supone que se deben cumplir unos parámetros dosimétricos en los órganos de riesgo (constraints), los cuales se pueden ir optimizando a la vez que se optimiza la dosis al PTV.

- Al no producirse cambio en la posición del paciente ni en los elementos del implante (arpones, sonda ecográfica endorectal) se evita el posible movimiento de la próstata y de las vesículas seminales. Esto es debido a la inserción de las agujas las cuales producen una fijación de la próstata, por tanto se evita la incertidumbre del movimiento del órgano, pudiendo implementar de este modo la escalada de dosis con una mayor precisión y seguridad.

### **3.6 Razones de la Braquiterapia HDR como sobreimpresión**

En pacientes diagnosticados de cáncer de próstata de alto riesgo, se ha visto el beneficio mediante la escalada de dosis, siendo la Braquiterapia, sin duda, un medio excelente para realizarlo por diferentes razones.

Fijación de las vesículas seminales en casos de T3b:

. En pacientes con afectación de vesículas seminales es interesante el poder administrar una dosis adecuada. El poder implantar los aplicadores (agujas metálicas) en dicha área anatómica supone una ventaja a la hora de la seguridad con la que se administra la dosis, ya que se minimiza el movimiento de las mismas, mediante la inserción de la aguja en la zona de tratamiento.

Además es necesario destacar las bondades de la Braquiterapia de alta tasa (HDR) frente a la Braquiterapia de baja tasa (LDR):

- Mayor capacidad de destrucción celular, permite administrar una dosis mayor al tumor, **Pieters (48), King (60)**.
- Mejor distribución dosimétrica por la individualización de los tiempos de las posiciones de parada en las agujas y la optimización dosimétrica, evitando puntos calientes de dosis e inhomogeneidades, **Skowronek (61)**.
- Permite realizar optimización dosimétrica postimplante, **Skowronek (61)**.
- Mayor versatilidad en cuanto a los volúmenes de tratamiento, ya sean más o menos pequeños, **McNeely(62)**.
- Puede emplearse en diferentes grupos de riesgo, especialmente en T3b, permite una adecuada cobertura dosimétrica de la raíz de las vesículas seminales, **Boladeras (36), Blacksburg (63), Agoston (64)**.
- Segura (carga diferida automática).
- Evita migración, ya que la fuente queda dispuesta en el equipo de carga remota, **Skowronek (61)**.
- Radioprotección (no personal sanitario expuesto / Búnker - Radioquirófano).
- Coste-efectiva (un solo implante como boost, administrado en una fracción), **Hoskin (66)**.

### **3.7 Desventajas**

En pacientes con afectación de vesículas seminales, la cobertura de las mismas, requiere la inserción de un número suficiente de agujas en la línea de basal del contorno del PTV, cercano a la cara anterior de recto. Este hecho podría presuponer que la cobertura de la raíz de vesículas seminales supusiese un impedimento a la hora de cumplir los constraints requeridos.

Además como desventajas para la técnica podemos citar las contraindicaciones para la braquiterapia, por lo que determinados pacientes no se van a poder realizar la técnica por razones ajenas al estadiaje del tumor.

Como contraindicaciones podemos determinar:

- ABSOLUTAS:

- Fístula rectal
- Expectativa de vida menor a 5 años
- Contraindicación anestésica
- Presencia de metástasis

- RELATIVAS:

- Cirugía rectal previa (es necesario limitar dosis anastomosis)
- Enfermedad inflamatoria intestinal (se recomienda mejor un esquema de combinación de IMRT + HDR, que únicamente IMRT)
- RTU (Resección transuretral) o TCP (Trígono-cérvico-prostatotomía o incisión transuretral prostática) se aconseja esperar 90 días y en estos casos se aconseja disminuir el constraint de uretra < 110%)
- Volumen > 50 cm<sup>3</sup>.
  - Mediante una adecuada posición de litotomía forzada, se puede compensar las posibles limitaciones del arco púbico en la inserción de las agujas. Además al ser entiendo real la optimización de la dosis mediante los diferentes tiempos de parada de las posiciones de carga de la fuente, permite una mayor flexibilidad para cubrir adecuadamente el volumen de tratamiento).
- Lóbulo medio (es necesario disminuir la dosis a vejiga en ese nivel)
- Morbilidad urinaria previa (es necesario disminuir la dosis a nivel de ápex y cuello)

## **4. MATERIAL Y MÉTODO**

### **TIPO DE ESTUDIO**

Se trata de un estudio prospectivo de intervención, sin asignación aleatoria, sobre una población de varones diagnosticados de cáncer de próstata de alto riesgo con o sin afectación de vesículas seminales, en los cuales se realiza una sobreimpresión de dosis mediante Braquiterapia intersticial HDR, tras administrar un tratamiento de Radioterapia Externa.

Tanto la dosis de Radioterapia Externa como la de Braquiterapia, vienen determinadas según el estadio del paciente, ya que si bien, son todos de alto riesgo, la afectación de vesículas seminales conlleva una escalada de dosis mediante Radioterapia Externa, así como, una mayor cobertura de volumen de PTV en el implante de Braquiterapia. La Braquiterapia HDR permite administrar un adecuado tratamiento de la raíz de vesículas seminales, con una buena tolerancia, cumpliendo los criterios establecidos en cuanto a la cobertura dosimétrica del volumen de tratamiento.

## **4.1 MATERIAL**

### **4.1.1 Características de la serie**

La muestra que constituye la tesis está formada por 120 pacientes diagnosticados de Adenocarcinoma de próstata de alto riesgo (16), (46), tratados entre Diciembre de 2012 y Febrero de 2015, en el Servicio de Oncología Radioterápica de IMED Elche. El esquema de tratamiento fue Radioterapia Externa seguido de Braquiterapia HDR como boost, según hubiera o no, afectación de vesículas seminales (36).

A todos los pacientes analizados en el estudio se les ha administrado Hormonoterapia (HT) esquema BAC (Bloqueo Androgénico Completo) (9), dado que son pacientes de alto riesgo (al estar empleado en ambos grupos no representa una variable de confusión).

### **4.1.2 Características del utillaje en el tratamiento radioterápico**

Todos los pacientes fueron tratados mediante radiaciones ionizantes, administradas en dos modalidades claramente diferenciadas, la Radioterapia Externa, sirviéndose de un acelerador lineal de fotones y mediante la Braquiterapia de Alta Tasa, gracias a una unidad de carga diferida de Ir-192.

#### **✓ Radioterapia externa**

##### **Acelerador lineal**

La Radioterapia Externa se administró mediante un acelerador lineal de la marca Estadounidense VARIAN®, CLINAC DHX, con capacidad de generar energías de fotones de 6 y 15 MV (Tasas de dosis de 100, 200, 300, 400, 500, 600), siendo las energías de electrones de 6, 9, 12, 15 y 18 MeV (Tasas de dosis de 100, 200, 300, 400, 500, 600 y 1000).

En los pacientes que reciben Radioterapia Externa con diagnóstico de cáncer de próstata de alto riesgo, se realizará mediante fotones, habitualmente de 6 Mv.



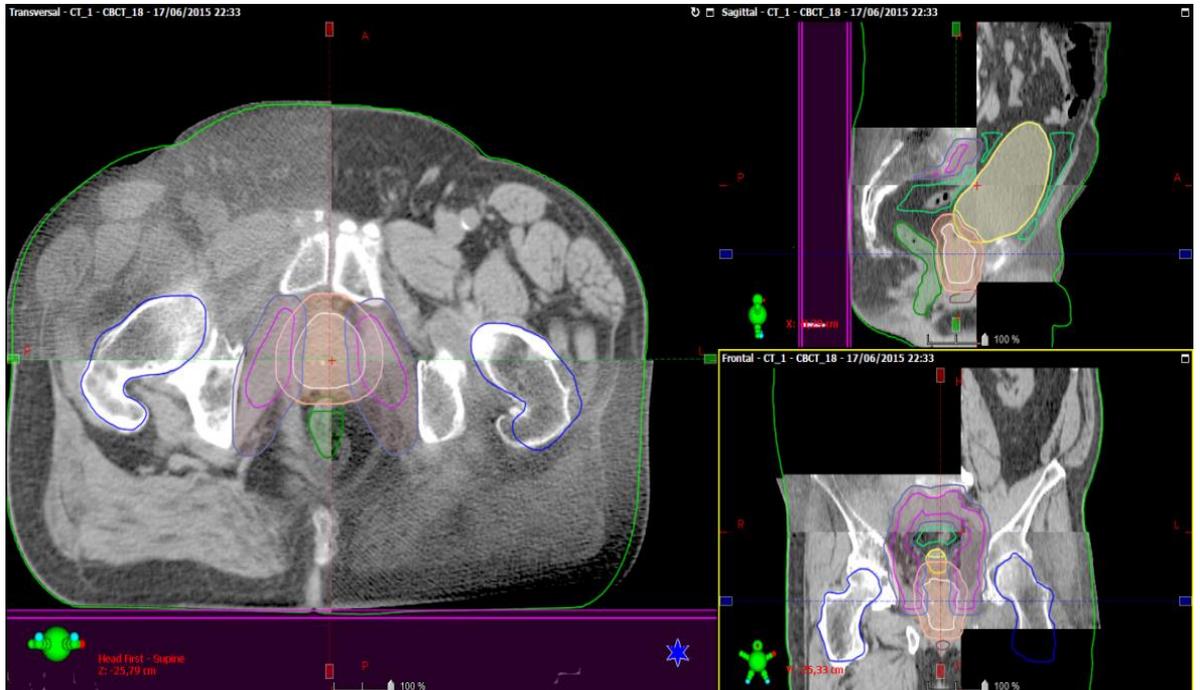
*Imagen 6. Acelerador lineal DHX (Varian®)*

El acelerador dispone de un detector de imagen, para realizar un adecuado control de imagen, que consta de un tubo de rayos x y detector, mediante los cuales se pueden adquirir proyecciones de kilovoltage. Además dispone de un módulo denominado OBI® (On Board Imager) que nos permite obtener un Cone Beam CT (CBCT).

Dicha imagen de Cone Beam CT nos permite realizar una verificación de la posición del paciente y de los volúmenes blancos a tratar, así como, de los órganos vecinos a riesgo, consiguiendo una Radioterapia Externa de alta calidad.

En la imagen 7, a continuación, se puede apreciar la comparación de las imágenes adquiridas mediante ConeBeam CT el día de la sesión de radioterapia externa, y las imágenes del TAC de simulación donde se ha realizado el contorneo de estructuras y PTVs, así como, la planificación del tratamiento.

Mediante este sistema de imagen se dispone de una precisión milimétrica a la hora de administrar el tratamiento.



*Imagen 7. Comparación de imágenes mediante ConeBeamCT, superponiendo la imagen del TAC de Simulación con la imagen adquirida el mismo día de tratamiento.*

✓ **Braquiterapia**

**Equipo de carga diferida automática**

En nuestro centro disponemos de un equipo de carga diferida automática remota, que se localiza dentro de un radioquirófano (búnker).

La marca es Varian, con el modelo de equipo de carga Varisource 200 iX<sup>®</sup>.



*Imagen 8. Equipo de carga diferida Varisource 200 iX<sup>®</sup>.*

### **Aplicadores**

Se han empleado agujas metálicas de 18G, de 20 cm. de longitud, en paquetes de 20 agujas. Se hace necesario recordar en este punto, que el revólver de la unidad de carga diferida Varisource<sup>®</sup>, dispone de 20 canales permitiendo la conexión de las agujas insertadas transperinealmente en la próstata y/o raíz de vesículas seminales, desde las agujas a la Unidad de carga diferida (mediante el uso de tubos de transferencia o transfers).

### **Fuente radiactiva**

La fuente radiactiva contenida en la Unidad de carga diferida, es de Iridio (Ir- 192).

#### **4.1.3 Sistema de planificación**

Dado que los pacientes recibieron dos modalidades de Radioterapia diferentes, es conveniente detallar el sistema de planificación de la Radioterapia Externa y de la Braquiterapia.

##### ✓ **Sistema de planificación de Radioterapia Externa**

La dosimetría se realizó mediante el sistema de planificación Eclipse v.11®.

En Radioterapia Externa, se emplearon las imágenes adquiridas en el TAC de simulación (TAC Siemens Somaton Definition AS ®), que posteriormente fueron contorneadas por el Oncólogo Radioterápico realizándose la reconstrucción de los haces, mediante planificación de VMAT (RapidArc®), con múltiples haces incidiendo sobre los volúmenes diseñados. Se empleó en todos los casos la técnica isocéntrica.

##### ✓ **Sistema de planificación de Braquiterapia**

En Braquiterapia, se realizó la dosimetría y planificación en tiempo real en el propio búnker de Braquiterapia (o radioquirófano), mediante el empleo del software vitesse 3.0®, con control de imagen ecográfico.

Se emplearon algoritmos propios de la marca alcanzando una representación de la distribución de isodosis en tiempo real.

En el cálculo de isodosis y la valoración del HDV, con el análisis minucioso de los constraints, se obtiene la adecuada cobertura del PTV cumpliendo los constraints establecidos.

En nuestro estudio, se ha realizado Braquiterapia HDR en tiempo real, lo que supone un menor tiempo de planificación y de tratamiento, obteniendo una planificación en ese momento, pudiendo evaluar la calidad del implante de manera inmediata.

## **4.2 MÉTODO**

El grupo de población de esta tesis lo constituyen pacientes remitidos al Servicio de Oncología Radioterápica de IMED Elche, por diagnóstico de Cáncer de próstata tratados inicialmente mediante Hormonoterapia (Bloqueo Androgénico completo) seguido de Radioterapia Externa con posterior Braquiterapia de Alta Tasa como sobreimpresión de dosis (boost), diferenciando la dosis administrada de Radioterapia Externa y de Braquiterapia dependiendo de si presentaban, o no, afectación de vesículas seminales.

### **4.2.1 *Justificación del estudio***

El empleo de Braquiterapia de Alta Tasa como sobreimpresión en ambos grupos previamente definidos, es una práctica aceptada dentro de la Oncología Radioterápica (36), (67), con lo que no se está privando a ningún paciente de un tratamiento con mejores resultados. La indicación del tratamiento recibido en el estudio viene determinado por el diagnóstico de cada uno de ellos. En nuestro estudio, se trata de pacientes diagnosticados con Cáncer de Próstata de alto riesgo con afectación, o no, de vesículas seminales.

Todos los pacientes han sido informados acerca de la indicación del empleo de la Braquiterapia como sobreimpresión de dosis en la próstata, y los aspectos relativos a la planificación de la misma. Además se ha informado convenientemente de la relación temporal entre el fin de la Radioterapia Externa y el implante de Alta Tasa, la preparación de la misma y los posibles efectos secundarios derivados del tratamiento.

En el consentimiento informado facilitado a todos los pacientes, se detallan los aspectos relativos al de su tratamiento, el diagnóstico del paciente, el tipo de tratamiento que se administra (técnica de Radioterapia), la preparación necesaria y los efectos secundarios derivados de la terapia. El Oncólogo Radioterápico debe, por tanto, explicar con detenimiento los detalles relativos al tratamiento que se va a realizar, quedando a disposición del paciente para cualquier duda que pudiese surgir.

En dicho consentimiento informado existe una cláusula en la que el paciente autoriza al médico responsable al uso de la información derivada de su proceso de tratamiento. Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado dando su autorización para que el tratamiento se llevase a cabo.

*Anexo 1*

#### **4.2.2 Protocolo de diagnóstico**

El proceso diagnóstico de todos los pacientes consistió en el análisis minucioso de las pruebas diagnósticas, así como, la evaluación por parte del comité multidisciplinar de tumores urológicos, entre los que se encuentran especialistas en Urología, Oncología Radioterápica, Oncología Médica, Radiodiagnóstico y Anatomía Patológica.

El paciente, cuando acude a la consulta de primera visita en Oncología Radioterápica, aporta todas las pruebas realizadas con una orientación terapéutica consensuada por parte del comité de tumores. En nuestro estudio, se trata de pacientes con cáncer de próstata de alto riesgo que deben recibir bloqueo hormonal completo seguido de Radioterapia Externa (IMRT-VMAT) con posterior boost mediante Braquiterapia.

El paciente adjunta los datos de cifras de PSA inicial, datos de biopsia (Gleason Score, número de cilindros, lóbulo afecto), ecografía (volumetría) y RM (valoración locorregional).

En la consulta se procede a realizar el tacto rectal como parte de la exploración física. No se ha tenido en cuenta el tacto rectal en el análisis estadístico, debido a que en muchos pacientes se ha pautado la HT por parte del Servicio de Urología, por lo que la citorreducción provocada por la HT podría alterar el resultado.

Como estudio de extensión se incluye:

-RM: necesaria en el proceso diagnóstico, en nuestra serie y protocolo (importante para valorar extensión extracapsular, descartar afectación de

vesículas seminales, y posible afectación ganglionar, ya que cambia la secuencia de tratamiento y la dosis del boost) (12).

-Gammagrafía ósea: solicitada habitualmente de rutina en casos de PSA > 20 ng/ml.

#### **4.2.3 Evaluación pre-Tratamiento**

Es necesario llevar a cabo una valoración del paciente para establecer la adecuación de la indicación en el paciente.

##### ✓ **Anamnesis**

La anamnesis incluye la elaboración de la Historia Clínica, recopilación de antecedentes de interés, como Alergias y antecedentes personales oncológicos.

Se realiza valoración de función urológica IPSS; en nuestra serie, en todos los pacientes se cumplía una adecuada función urológica necesaria para poder plantear la Braquiterapia.

*Anexo 2*

##### ✓ **Exploración física**

La exploración física, incluye el tacto rectal así como inspección de zona proctológica, periné, posibilidad de posición en litotomía forzada, así como palpación abdominal.

##### ✓ **Valoración anestésica**

En nuestro centro por protocolo el paciente es visitado por el Servicio de Anestesia para valorar el riesgo anestésico, acompañado de un estudio preoperatorio para la Braquiterapia, el cual consiste en:

- . Radiografía de Tórax
- . Electrocardiograma (ECG)
- . Analítica de sangre (incluyendo perfil de hemostasia).

*Anexo 3*

Esta visita se realiza durante el transcurso de la Radioterapia Externa, de esta manera se anticipa la cuestión de si hubiese algún impedimento para realizar la Braquiterapia, y así poder completar la dosis pautaada mediante Radioterapia Externa, en caso negativo para Braquiterapia.

Se tendrá la precaución de comprobar con anterioridad, en dicha visita, si alguno de los fármacos empleados por protocolo, pudiese causar alguna Reacción Alérgica Medicamentosa (RAM).

Si el paciente emplea habitualmente fármacos antiagregantes o anticoagulantes, éstos se deben retirar con la suficiente antelación (según pauta de Servicio de Anestesiología).

El paciente es informado del requerimiento de la anestesia y de la modalidad a emplear, firmando el pertinente consentimiento informado.

En nuestro centro se ha empleado Raquianestesia y sedación profunda, en todos los casos realizados.

#### **4.2.4 Protocolo de tratamiento**

##### **✓ Diseño del estudio**

El esquema de tratamiento que hemos seguido en nuestro centro se adecúa al estadiaje del tumor, según el estadio que presente el paciente, tenemos diferentes alternativas de tratamiento.

A continuación se expone la tabla de clasificación de riesgo en cáncer de próstata.

	<b>BAJO RIESGO</b>	<b>RIESGO INTERMEDIO</b>	<b>ALTO RIESGO</b>
<b>PSA</b>	<10	10-20	<b>&gt;20</b>
<b>GLEASON</b>	≤ 6	7	<b>≥8</b>
<b>ESTADIO</b>	T1-T2a	T2b-c	<b>T3-T4</b>

*Tabla 3. Esquema de clasificación de grupos de riesgo*

En nuestro estudio los pacientes han sido tratados con bloqueo hormonal completo seguido de la combinación de Radioterapia Externa (RapidArc®) con sobreimpresión de dosis mediante Braquiterapia de Alta Tasa de dosis (HDR).

El esquema de tratamiento, fue el siguiente:

- Grupo A- 9Gy-boost: Alto grado T3b (con afectación de vesículas seminales):
  - 46 Gy áreas pélvicas, hasta 60 Gy en próstata y vesículas seminales (2 Gy/fracción), sesiones diarias, seguido de un implante de HDR (9 Gy) a la glándula prostática y raíz de vesículas seminales.
  
- Grupo B- 15Gy-boost: Alto grado (sin afectación de vesículas seminales):
  - 46 Gy áreas pélvicas (2 Gy/fracción), sesiones diarias, seguido de un implante de HDR (15 Gy) a la glándula prostática.

La dosis administrada mediante Radioterapia Externa variará según el estadio, así como, la dosis en HDR, que será diferente dependiendo de si había o no afectación de vesículas seminales (T3b). En cuyo caso, la zona de tratamiento incluiría además de la glándula prostática, la raíz de las vesículas seminales, con el consiguiente cambio en la dosis administrada, como veremos más adelante.

	<b>ALTO RIESGO</b>
<b>PSA</b>	<b>&gt;20</b>
<b>GLEASON</b>	<b>≥8</b>
<b>ESTADIO</b>	<b>T3 *-T4</b>

*Tabla 4. Esquema grupo de alto riesgo. \*En caso de tratarse de un caso de T3b (afectación de vesículas seminales) el esquema de tratamiento varía, como se detalla más adelante.*

El presentar un solo parámetro de alto riesgo, es suficiente para considerarlo como paciente de Alto riesgo (46).

Es importante comentar en este apartado que en nuestro centro, se han considerado pacientes de Alto riesgo, a pacientes que presentan dos factores de riesgo intermedio, llevando en todos los casos asociados el tratamiento hormonal (37).

✓ **Tratamiento de cadenas ganglionares**

Es cierto que existe en la actualidad controversia acerca de la irradiación profiláctica de las cadenas ganglionares de manera rutinaria en pacientes de alto riesgo.

En nuestro trabajo todos los pacientes han sido tratados mediante Radioterapia Externa en un primer tiempo abarcando las áreas ganglionares hasta alcanzar una dosis de 46 Gy (a ritmo diario, 5 veces/semana, dosis de 2 Gy/fracción, completando 23 sesiones, con un margen de 7 mm. al CTV).

En nuestro Servicio empleamos el nomograma de **Roach** (77), habitualmente para valorar dicha irradiación de cadenas ganglionares en casos de Intermedio y Alto riesgo.

$$\frac{2}{3}PSA + (GLEASON - 6) \cdot 10$$

Si  $\leq 20$ : No se incluyen ganglios linfáticos

Si  $\geq 20$ : Incluyen ganglios linfáticos

En nuestro estudio, en todos los casos se han incluido las cadenas ganglionares, con el fin de que la serie fuera homogénea.

✓ **Dosificación y fraccionamiento**

Hay que diferenciar dos casos dentro del grupo de alto riesgo, ya que la dosis y los volúmenes de tratamiento serán diferentes.

En todos los casos, la secuencia de tratamiento fue en primer lugar mediante Radioterapia Externa, seguido de Braquiterapia como boost (El boost se administra entre 1 a 4 semanas tras finalizar el tratamiento de VMAT).

El esquema seguido es el siguiente (36):

**a) Alto riesgo T3b (afectación de vesículas seminales)**

- Radioterapia Externa (RT):
  - 2 FASES:
    - 1ª FASE:
      - Dosis total: 46 Gy
      - Área: pelvis / próstata / vesículas seminales
      - Nº sesiones: 23 sesiones
      - Dosis/sesión: 2 Gy
      - Ritmo: 5 veces/semana
    - 2ª FASE
      - Dosis total: 60 Gy
      - Área: próstata / vesículas seminales
      - Nº sesiones: 7 sesiones
      - Dosis/sesión: 2 Gy
      - Ritmo: 5 veces/semana
- Braquiterapia de Alta Tasa (HDR):
  - Dosis total: 9 Gy
  - Área: próstata y raíz de vesículas seminales
  - Nº sesiones: 1 sesión

**b) Alto riesgo:**

- Radioterapia Externa (RT):
  - 1 FASE:
    - Dosis total: 46 Gy
    - Área: pelvis / próstata / vesículas seminales
    - Nº sesiones: 23 sesiones
    - Dosis/sesión: 2 Gy
    - Ritmo: 5 veces/semana
  
- Braquiterapia de Alta Tasa (HDR):
  - Dosis total: 15 Gy
  - Área: próstata
  - Nº sesiones: 1 sesión

**Secuencia temporal de la Braquiterapia HDR**

En nuestro centro, la Braquiterapia HDR, se realiza posterior a la Radioterapia Externa, entre la primera y las cuatro semanas posteriores al fin de la Radioterapia Externa.

Tradicionalmente lo hemos realizado de este modo debido a que la Radioterapia Externa disminuye el tamaño tumoral, además cabe la posibilidad de poder realizar un boost con Radioterapia Externa si existe algún impedimento en la valoración anestésica que contraindicara la Braquiterapia HDR.

En otros centros la secuencia del Implante con respecto a la Radioterapia Externa, se realiza de manera diferente, realizándose la Braquiterapia HDR en primer término por varios motivos:

- . Poder escalar dosis posteriormente con la Radioterapia Externa, si el implante es dosimétricamente subóptimo.
- . Realizar la inserción de semillas Au, para realizar posteriormente el control de imagen IGRT, mediante localización de semillas, durante la Radioterapia Externa.

**Pauta de Hormonoterapia en pacientes con cáncer de próstata de alto riesgo:**

- Duración: 2 años.
- Inicio: 2 meses antes de la Radioterapia Externa.
- Pauta:
  - Bicalutamida 50 mg , 1 comprimido al día, durante 24 meses, es necesario evaluar tolerancia.
  - A los 15 días de haber iniciado Bicalutamida, se debe administrar la inyección de análogo (agonistas de la hormona luteinizante LHRH o GnRH), posteriormente repetir la inyección del análogo cada 6 meses , hasta completar 2 años.\*

*\*Si se trata de T3b (afectación de vesículas seminales), se puede valorar la posibilidad de continuar hasta completar 3 años de hormonoterapia.*

✓ **Selección de pacientes**

**Criterios de inclusión:**

- Confirmación histológica de Adenocarcinoma de próstata.
- Criterios de Alto Riesgo (por PSA, Gleason Score y RM).
- Pacientes médicamente anestesiables:
  - . mediante Anestesia epidural y sedación profunda.
- Cáncer de próstata de alto riesgo cT3a y cT3b, c N0, cMx.
- IPSS (<20).

**Criterios de exclusión:**

- Adenocarcinoma de próstata de riesgo intermedio o bajo riesgo.
- Carcinoma microcítico
- Pacientes no aptos para Anestesia requerida.
- Imposibilidad para mantener posición de litotomía forzada.
- cT4 (afectación de vejiga o musculatura elevador del ano).
- cN+ (afectación adenopática).
- cM+ (afectación metastásica).
- Volumetría > 100 (cm<sup>3</sup>).

Existen ciertos aspectos que en nuestro estudio han sido tenidos en cuenta dentro de la indicación de la Braquiterapia HDR, que podrían considerarse como una contraindicación relativa de la Braquiterapia.

. Volumen PTV > 50 (cm<sup>3</sup>):

Tradicionalmente en cuanto a la indicación de Braquiterapia de próstata el volumen mínimo se considera 20 (cm<sup>3</sup>), y el máximo 50 (cm<sup>3</sup>). El mayor problema que se puede encontrar con un PTV de un tamaño excesivo, es que no pueda ser cubierto por la adecuada inserción de agujas, ya que puede haber una interferencia del arco púbico. Ello supone un impedimento físico con la estructura ósea sin lograr una adecuada inserción de la aguja, lo que se pone de manifiesto, sobre todo, en las posiciones periféricas laterales y superiores, en referencia al template.

En cuanto al tamaño mínimo, este hecho no es tan crucial en Braquiterapia de HDR, ya que con pocas agujas se puede alcanzar una dosimetría adecuada , gracias a la optimización postimplante.

. RTU previa:

El presentar RTU previa se considera una contraindicación relativa. En nuestro estudio el hecho de presentarla, no ha supuesto un impedimento ni una dificultad añadida técnicamente durante el procedimiento. En este caso, es necesario disminuir la dosis a uretra (dosis < 110%).

En este sentido, **Mark** (67) expone que la Braquiterapia de Baja Tasa se ha considerado una contraindicación relativa si existe RTU previa, por la incidencia de incontinencia, hay poca bibliografía al respecto acerca de la relación con Braquiterapia HDR. En el análisis de toxicidad del estudio de **Demanes** (68), la incidencia de toxicidad genitourinaria de incontinencia, se presentaba en pacientes que habían llevado previamente RTU.

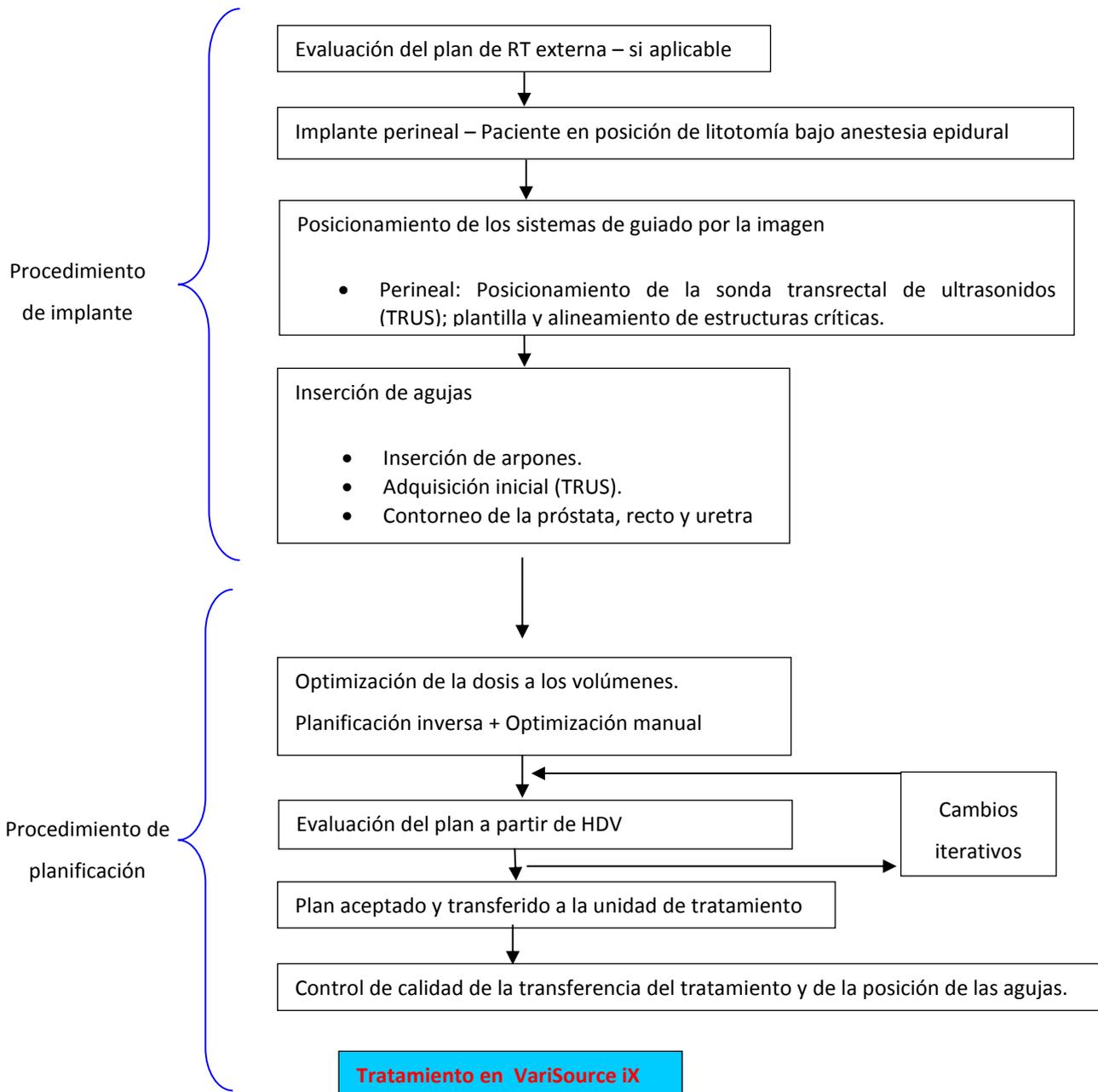
#### **4.2.5 Procedimiento de Braquiterapia**

La braquiterapia de alta tasa requiere una infraestructura considerable para poderse llevar a cabo, por lo que vamos a ir detallando los diferentes aspectos y elementos indispensables, que hay que tener en cuenta para poder llevar a cabo un implante de Braquiterapia HDR de próstata.

La mayoría de las peculiaridades de los dos tipos de implante que se comentan a continuación son comunes al implante de 15 Gy (próstata, implante estándar) y al de 9 Gy (afectación de vesículas seminales), el cual requiere cobertura de raíz de vesículas seminales.

Es importante hacer hincapié en que en nuestro centro se emplea una única fracción de Braquiterapia de alta tasa, disminuyendo de este modo los posibles errores o incertidumbres si se realiza en varias fracciones (69) (70) (71), realizando la planificación en tiempo real bajo control ecográfico.

A continuación se especifican las características de cada paso a seguir para realizar un implante de Braquiterapia de alta tasa conforme se realiza en nuestro, el cual se realiza entre 1 a 4 semanas tras finalizar el tratamiento de VMAT.



Gráfica 1. Esquema del procedimiento de implante

✓ **Equipamiento**

• **Radioquirófano:**

. Quirófano que reúne las medidas de blindaje adecuadas a la Normativa del CSN (Consejo de Seguridad Nuclear). Dispone de la mesa de quirófano, lavabo para manos y medidas de higiene/esterilidad convenidas en la correcta práctica clínica.

. El tamaño es el adecuado para poder realizar el implante con comodidad y pudiendo establecerse el equipo de anestesia y equipo de planificación, así como el ecógrafo, stepper y demás elementos que requeridos en un implante de Braquiterapia, como a continuación se detallan.



*Imagen 9. Búnker o Radioquirófano, con utillaje propio del procedimiento de Braquiterapia HDR*

• **Equipo de carga diferida de Braquiterapia de alta tasa (Varisource200 iX®):**

En nuestro centro disponemos de una fuente encapsulada de Braquiterapia de Ir-192 radiactivo dentro del equipo de carga diferida.

El equipo está blindado y contiene la fuente encapsulada, además de un sistema de simulación de fuente *dummy* (el cual es una copia exacta, en cuanto a tamaño del cable pero sin fuente radiactiva).

Este dummy, recorrerá todo el canal desde el tubo de transferencia, aplicador, y primera carga de fuente, comprobando que no existe ninguna obstrucción en el trayecto de la fuente. Tiene una medida de 150 cm., y se introduce ligeramente unos milímetros más allá de la primera posición de parada para simular el impulso de la fuente real, retornando de manera instantánea a la primera posición de parada.

- **Sistema de planificación de Braquiterapia:**

En nuestro centro el sistema de planificación para Braquiterapia proporcionado por Varian, es el llamado Vitesse® 3.0. Este sistema permite realizar la planificación de la braquiterapia dentro del mismo quirófano, por lo tanto, en el mismo acto braquiterápico.

Hablamos de Braquiterapia en tiempo real, se realiza la adquisición de imágenes, contorno de próstata y OARs, inserción de agujas, identificación de agujas, la planificación, verificación de cobertura de curvas de isodosis y administración de tratamiento. No se realiza planificación previa al día de la Braquiterapia

- **Ecógrafo:**

Disponemos de un ecógrafo BK ProFocus®, con un pantalla en la cual se aprecia una plantilla de identificación de imágenes codificada con respecto a las coordenadas del template, además de un cursor y teclado para la introducción de datos.



*Imagen 10. Ecógrafo BK profocus® y sonda biplanar*

- **Sonda ecográfica transrectal:**

Transductor biplanar endocavitario tipo 8848 (BK medical®), dotada de dos cristales para poder visualizar el eje transversal y el sagital, que se pueden alternar con los botones que se visualizan en la imagen (el superior corte transversal, y el inferior corte sagital), de 6 a 15 MHz.

La imagen obtenida se visualiza en la pantalla del ecógrafo, y se correlaciona la imagen con una plantilla de 7 x 7 cm. con un espaciado de 0,5 cm., de la fila 1 a la 7, siendo 1 la fila inferior.



*Imagen 11. Sonda biplanar (Botones de visión sagital y transversal)*

- **Brazo articulado:**

Dispositivo que va anclado a la mesa de quirófano quedando suspendido sin otro punto de apoyo con una fijación a modo de tuerca una vez se tiene introducida la sonda ecográfica endorrectalmente y conseguida una adecuada imagen de toda la próstata y OARs. Como se puede apreciar en la imagen 12.

Dicho dispositivo permite realizar los movimientos en los tres ejes del espacio. Sobre el mismo se sitúa el stepper, al cual, a su vez se ancla la sonda ecográfica.



*Imagen 12. Brazo articulado anclado a la mesa, con sistema de contrapeso*

- **Stepper:**

Sobre el brazo articulado se inserta el stepper, que permite realizar movimientos a modo de parada cada 0,5 cm.

Además dispone de una rueda, la cual puede desbloquear este sistema de paso, y que la visualización de imagen conforme se mueve la sonda transrectal, sea continua (lo cual resulta de gran utilidad para la adquisición de las imágenes, para el posterior contorneo).

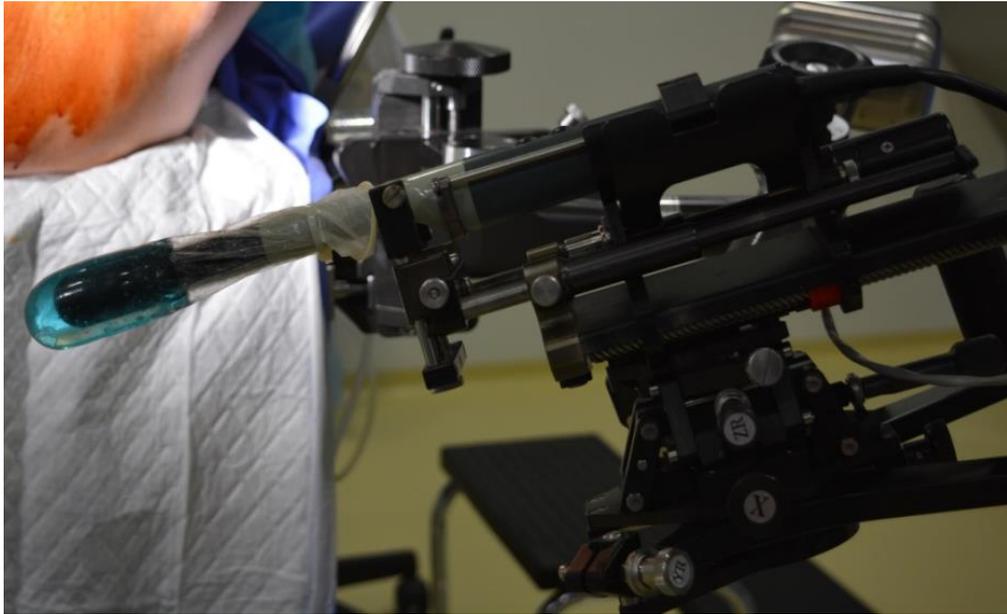
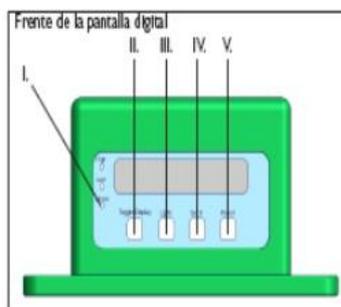


Imagen 13. Imagen detalle de stepper

- **Display de angulación de la sonda:**

El sistema de imagen dispone de un display que permite tener control en todo momento del ángulo de la sonda transrectal, de manera que es necesario establecer el valor “0” en el plano transversal y en el sagital en la posición neutra de la sonda. Conforme se realicen giros a izquierda o derecha durante el implante para localizar las agujas, tendremos la información del ángulo de la sonda con una adecuada interpretación de los parámetros del implante.



- I. Piloto lineal: encendido = posición lineal, apagado = posición giratoria.
- II. Botón conmutador de visualización: permite pasar de la pantalla giratoria a la lineal y viceversa.
- III. Botón de iluminación: enciende y apaga la luz de la pantalla. Enciéndala si hay poca luz en la sala.
- IV. Botón de puesta a cero: sitúa la posición actual de la pantalla a cero.
- V. Botón de encendido: enciende y apaga la pantalla.

Imagen 14. Display de control de ángulo de sonda

- **Template:**

Dispositivo codificado alfanuméricamente con numerosos orificios que servirán de guía para la inserción de agujas (GM13004060). Horizontalmente y de izquierda a derecha las letras (A-G) y verticalmente de arriba a abajo los números (1-7), con un espacio de 5 mm. entre los números y las letras Mayúscula a minúscula.

Dispone de una rosca superior que realiza la función de fijado de las agujas una vez finalizado el implante, habiéndose localizado las agujas y fijada la distancia entre la punta y el PTV.

- **Aplicadores:**

Denominamos como aplicador a la guía que nos va a servir para depositar la carga de Ir-192 dentro de nuestra zona a tratar.

En nuestro centro, se trata de agujas metálicas: longitud de 20 cm. con un grosor de 18 G (Gauge) (GM11009560).

- **Material fungible:**

- Sonda urinaria 3 vías (lubricante, antiséptico, jeringuilla 20 cc, suero fisiológico)
- Bolsa de colección urinaria
- Funda estéril del stepper
- Guantes estériles
- Funda sonda ecográfica transrectal con gel ecográfico en su interior.
- Compresas y gasas



Es necesario comentar paso por paso los diferentes aspectos referentes a la técnica del implante.

✓ **Preparación previa al implante**

• **Hoja de prescripción de Braquiterapia:**

En nuestro Servicio disponemos de una hoja tipo de prescripción específica para Braquiterapia, en la cual se reflejan los siguientes parámetros, entre otros:

- Datos de filiación del paciente
- Diagnóstico / Estadiaje
- Fecha fin de Radioterapia Externa
- Dosis Radioterapia Externa
- Plan de tratamiento de Braquiterapia
- Dosis de Braquiterapia
- Fecha de Braquiterapia HDR

*Anexo 4*

• **Ajuste de medicación:**

Se debe comprobar la existencia de posibles alergias medicamentosas del paciente previamente al implante, lo que podría suponer alguna contraindicación o intolerancia con los protocolos de anestesia y de medicación en Planta de Hospitalización tras el implante.

Se debe además prestar especial atención a la medicación antiagregante o anticoagulante, retirándolos con la suficiente antelación.

• **Noche previa al implante:**

El paciente es conocedor de la fecha del implante de HDR, mediante comunicación oral y escrita, con el Oncólogo Radioterápico responsable, en la entrega del Informe de alta de la Radioterapia Externa.

El paciente debe aplicarse un enema de 250 ml, vía rectal, la noche antes y permanecer en ayunas desde las 24:00 horas.

- **Ingreso:**

El paciente ingresa la misma mañana (7:00 horas) del implante, en ayunas desde las 24:00 horas del día previo.

Se le realiza la canalización de acceso venoso periférico (vía en antebrazo), rasurado de periné y se administra un enema de 250 ml, vía rectal, en la planta de hospitalización. Una vez que el enema ha sido efectivo, se desplaza al paciente al Búnker de Braquiterapia.

Una buena preparación del paciente es imprescindible, ya que, de una buena limpieza del recto depende la buena imagen proporcionada por la sonda ecográfica transrectal. Si existiesen restos fecales o gases una vez la sonda transrectal está introducida, puede crear un artefacto en la imagen, dificultando por tanto, la correcta visualización de la próstata y la posición de las agujas.

- ✓ **Realización del implante**

Es necesario hacer hincapié que en nuestro centro se realiza el implante de Braquiterapia HDR de próstata en tiempo real, en el mismo Radioquirófano (Búnker), destacando la importancia de que el paciente no sufra movimiento alguno, ya que la planificación se realiza sobre imágenes del paciente en la misma posición que la del implante, evitando, por tanto, incertidumbres atribuibles al movimiento del paciente y/o de la próstata.

Es preciso destacar que realizamos el implante en una sola fracción, con los beneficios obvios que conlleva para el paciente, precisión, exactitud, y en coste-efectividad, siendo seguro en cuanto a los efectos secundarios que se puedan derivar.

- **Anestesia Epidural:**

Se colocará al paciente sentado con la espalda descubierta hacia el facultativo. El paciente debe colocarse con la espalda curvada hacia delante de manera que se aumente así el espacio intervertebral, facilitando de este modo la incisión en la zona.

. Preparación de campo estéril de anestesia epidural, sobre el cual se colocará:

- Kit de Anestesia
- Gasas empapadas con povidona iodada (asepsia en zona de incisión).
- Suero fisiológico 10ml + Bupivacaína 10 mg + Fentanilo 15 mcg (proporcionando bloqueo intradural de 3-4 horas).
- Guantes quirúrgicos estériles
- Agujas según requerimiento de anestesista
- Campo estéril pequeño con adhesivo

Se prepara la zona mediante lavado con povidona iodada, y se realiza el procedimiento de Raquianestesia

Es necesario recordar que la raquianestesia se acompaña de una sedación profunda vía intravenosa, para facilitar que el paciente esté relajado y que no se produzcan movimientos durante el implante que pudiesen dificultar el proceso.



*Imagen 16. Realización de Anestesia epidural*

Se procede a la monitorización de las constantes del paciente (Pulsioximetría digital, Manguito de toma de tensión arterial), implementándose además las gafas nasales con flujo de Oxígeno.

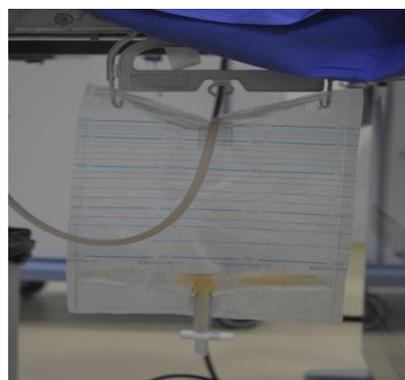
- **Sondaje vesical:**

Sonda masculina de calibre CH18 y CH16 habitualmente (dependiendo de meato uretral), de 3 vías (por si fuesen necesarios lavados vesicales posteriores al implante) previamente impregnada con lubricante.



*Imagen 17. Campo de preparación de sondaje vesical*

Se requiere además una jeringa precargada con suero 10ml., para el llenado del balón intravesical. Será necesario el uso de un tapón para la tercera vía. Se conecta a bolsa colectora de orina con sistema evacuador



*Imagen 18. Bolsa colectora de orina con sistema evacuador*

Es importante durante el transcurso del implante llevar un control de la diuresis en la bolsa, e ir vaciando el contenido, ya que una excesiva acumulación de orina podría traccionar la sonda urinaria y poder perder el sondaje urinario necesario para la correcta visualización de la uretra. Además es necesario tener un control de la micción adecuada, que se podría ver afectada por la inflamación prostática por la sucesiva inserción de agujas en la misma (puede ser de utilidad un orinal masculino para evacuar la orina en el momento en que sea necesario).

Tras la anestesia y el sondaje, se colocará al paciente en posición de litotomía forzada (paciente portará la sonda en domicilio al alta, durante tres días).

✓ **Posición**

- Posición de litotomía forzada:

La espalda en contacto con la mesa de quirófano quedando ambas piernas elevadas y separadas mediante el uso de perneras, dejando accesible la zona del periné, de tal modo que el arco púbico quede lo más abierto posible. Elevación de testículos, dejando libre zona perineal (mediante apósito adhesivo). Asepsia de zona perineal mediante povidona iodada.

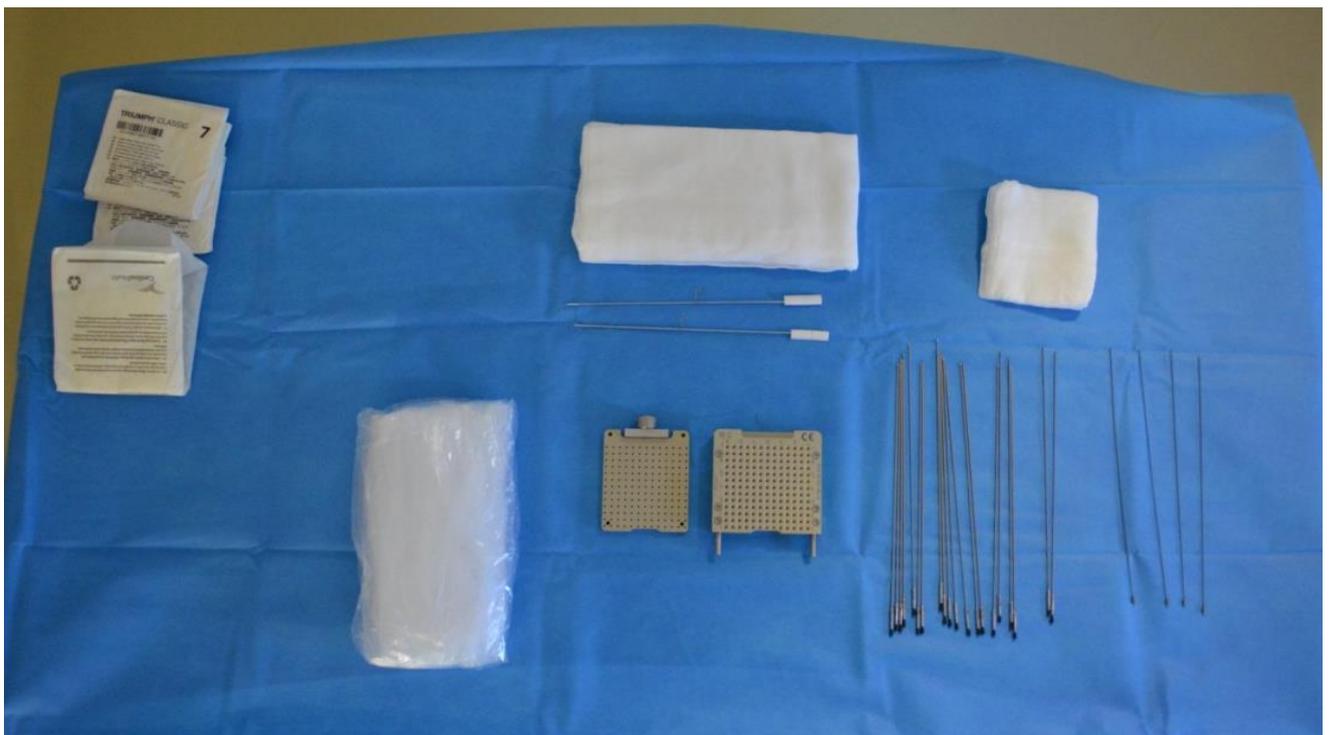


*Imagen 19. Posición de litotomía forzada con asepsia perineal*

Posteriormente se colocan los campos estériles para delimitar campo quirúrgico, un paño superior, dos perneras y un campo inferior.

✓ **Preparación campo estéril y material**

- 20 agujas de 20cm + 5 obturadores
- Template
- 2 arpones
- Compresas (secado de manos)
- Guantes quirúrgicos estériles
- Funda de stepper
- Gasas



*Imagen 20. Campo con material para el procedimiento de Braquiterapia HDR*

✓ **Técnica**

- Colocación de sonda ecográfica en stepper



*Imagen 21. Disposición de sonda biplanar con funda con gel ecográfico sobre stepper*

- Introducción de sonda rectal provista de respectiva funda con gel ecográfico en su interior para una correcta visualización de estructuras, gracias al gel transductor de señal.

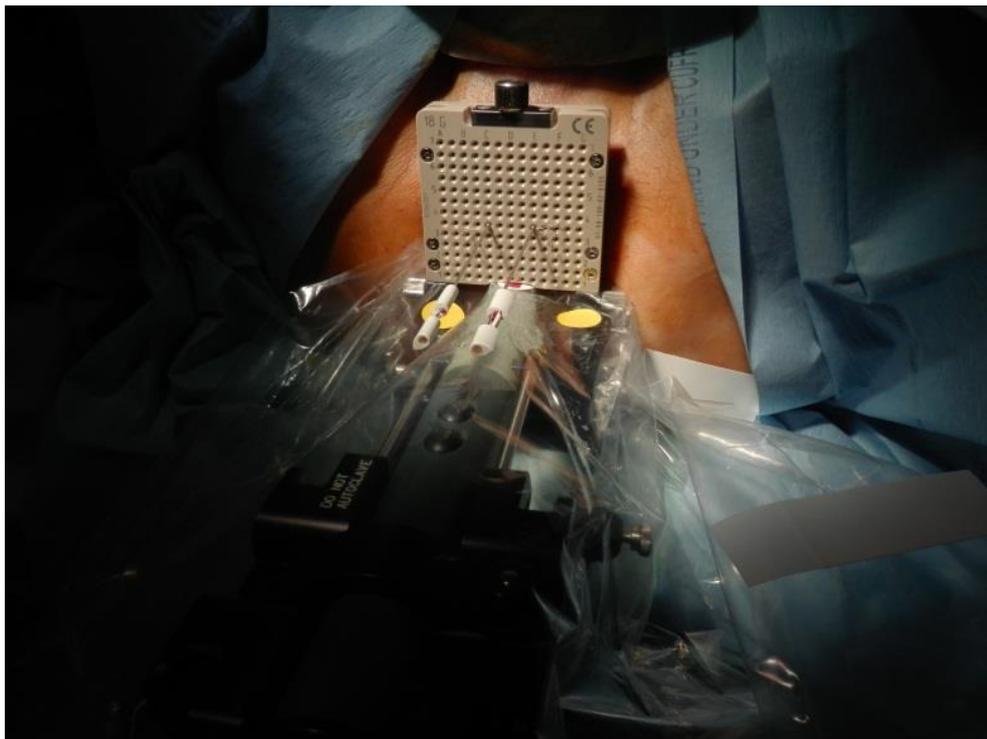


*Imagen 22. Preparación de campo quirúrgico estéril, perneras y campos superior e inferior. Funda estéril cubriendo stepper y sonda biplanar*

- Se coloca la funda estéril sobre stepper y brazo articulado.
- Fijación de Template, sobre el stepper.
- Colocación de arpones

Uno de los objetivos de la Braquiterapia de próstata es el poder administrar el tratamiento con la menor variación del volumen de tratamiento posible, reduciendo la incertidumbre ocasionada por el desplazamiento de la próstata y órganos de riesgo. La colocación de dichos arpones, proporcionan una fijación de la glándula.

- . El momento adecuado de la inserción de los arpones, en nuestro centro, es previamente a la adquisición de las imágenes para el contorno.



*Imagen 23. Colocación de template y posterior inserción de arpones de fijación*

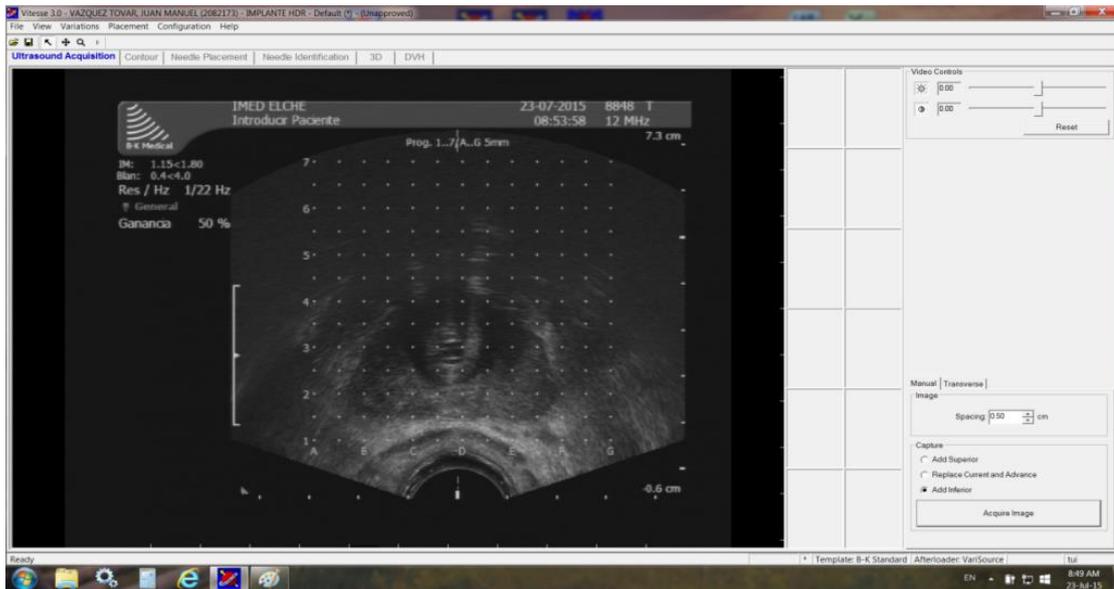


Imagen 24. Identificación de coordenadas de los arpones

**Adquisición de imagen:**

En primer lugar es necesario comprobar que tanto distalmente como proximalmente tenemos imágenes suficientes para que la distancia entre la punta de la aguja y el PTV no suponga un problema a la hora de la adecuada cobertura dosimétrica.

Se verifica además en el plano transversal, que la posición de la próstata queda centrada en la imagen así como la uretra y el recto, comprobando que no se encuentren excesivamente próximos a base de la próstata.



*Imagen 25. Comprobación de imagen de la próstata centrada*

En nuestro centro realizamos la adquisición de imagen una vez introducidos y localizados los arpones, de tal manera que la próstata queda lo más fija posible.

Se realiza la inserción de ambos arpones en el plano de referencia (el de mayor volumen en el plano transversal), y posteriormente se cambia al plano sagital para apurar las puntas de los mismos a la zona de la base prostática.

En otros centros se obvia la inserción de dichos arpones realizando en primer lugar la inserción de 2 ó 4 agujas periuretrales, cuya disposición haría el efecto de fijación similar a lo comentado referente a los arpones.

Se adquieren imágenes desde unos 3 cm. previos al cuello vesical hasta 1 cm. aproximadamente más allá del ápex prostático. Se adquieren las imágenes de forma continua, haciendo girar la rueda izquierda del stepper (previamente se procede a desbloquear el paso de cada 5 mm.), para poder realizar la adquisición continua de manera suave y continua.

Es necesario destacar que la adquisición se debe realizar, lentamente para lograr una mejor definición, cada 1 mm.

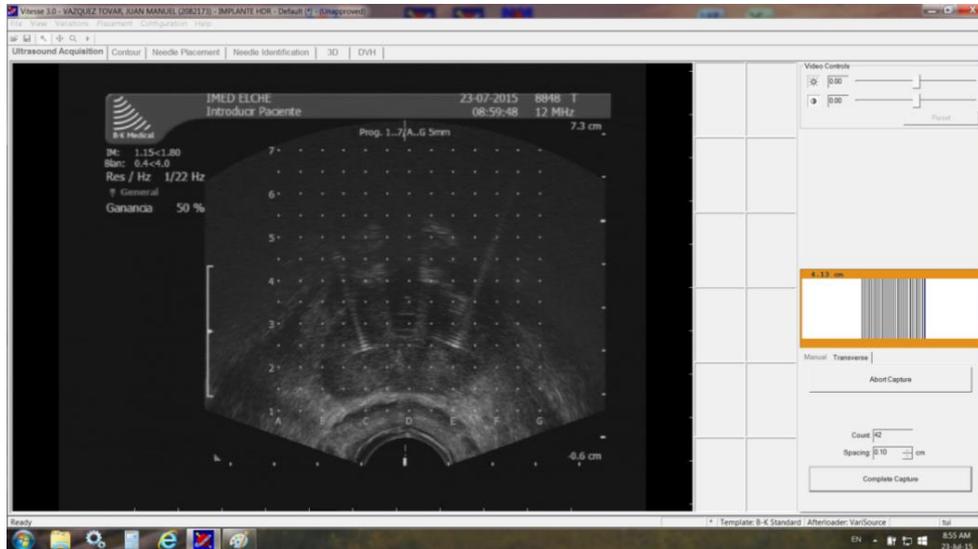


Imagen 26. Adquisición continua de imágenes

Posteriormente se procede a la reconstrucción cada 5 mm. desde base prostática hasta ápex.

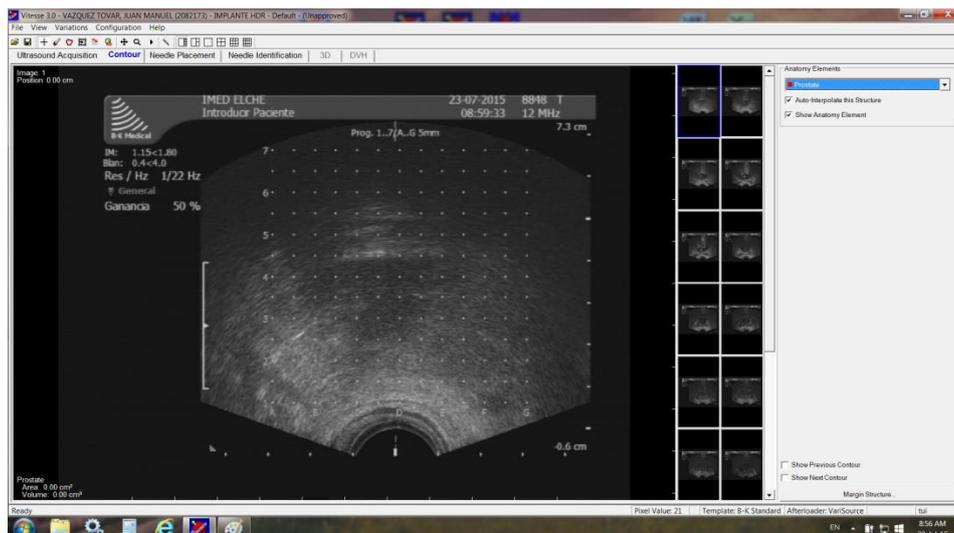
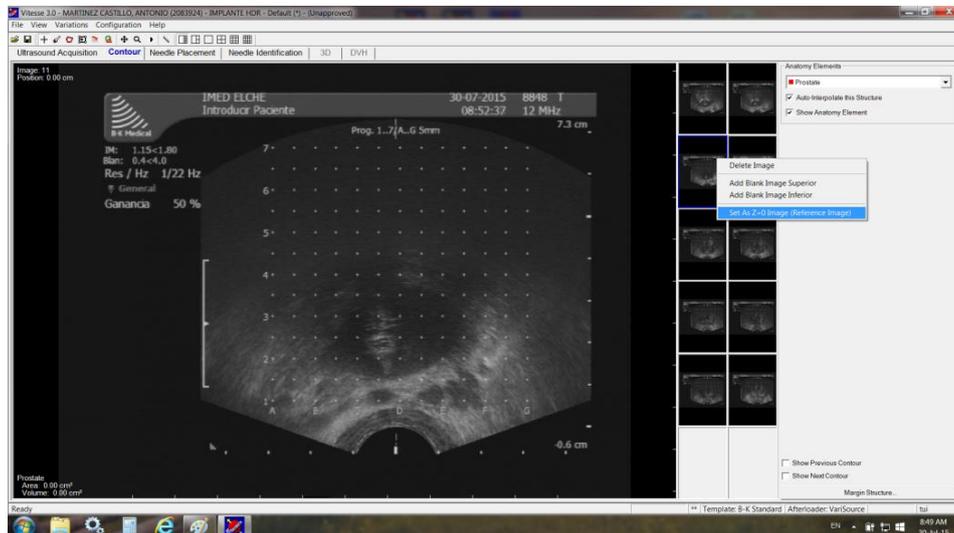


Imagen 27. Comprobación de imágenes suficientes para realizar el controneo

En este paso se identifica el 0 (“set 0”), en el módulo de contouring, mediante click en botón derecho se pulsa en el corte de interés, el cual dispondrá de un color azul en el margen derecho de la pantalla (corte de interés).



*Imagen 28. Identificación de posición cero*

**Delimitación de estructuras en Braquiterapia:**

El Oncólogo Radioterápico realiza el contorneo de estructuras OARs (Uretra y recto) así como de la próstata +/- raíz de vesículas seminales (si procede , en el caso de vesículas seminales afectas T3b).



*Imagen 29. Oncólogo Radioterápico realizando el contorneo de PTV y OARs*

**. Próstata:**

Se contornea todo el volumen prostático, identificando el plano base, adyacente al cuello vesical.

**. Raíz de Vesículas Seminales:**

Se contornea desde la zona de transición vesico-prostática, hasta 1-2 cm. de las vesículas seminales, distalmente a la próstata. Esta estructura se contornea en casos en los que proceda administrar una dosis concreta sobre dicha estructura, es decir, afectación de vesículas seminales (T3b).

En nuestro centro esta estructura se contornea del mismo color que la próstata en casos de T3b, es decir, que es una prolongación del contorneo de la próstata como volumen blanco.

**. Uretra:**

La uretra se contornea en todos los cortes donde se haya contorneado la próstata, mediante una herramienta circular que se adapta en tamaño al diámetro de la uretra. El doble eco que nos proporciona la sonda uretral previamente colocada, nos permite reconocerla fácilmente (en zonas de difícil visualización, una pequeña tracción controlada de manera intermitente de la sonda, nos puede resultar de gran ayuda para su identificación).

**. Recto:**

El recto se contornea cubriendo la zona de la mucosa hasta la zona que contacta con la sonda ecográfica formando una media luna, en todos los cortes donde visualicemos próstata. Es fundamental una buena preparación previa mediante enema vía rectal, de tal manera que en trayecto del recto no se encuentre gas en su interior ni restos fecales.

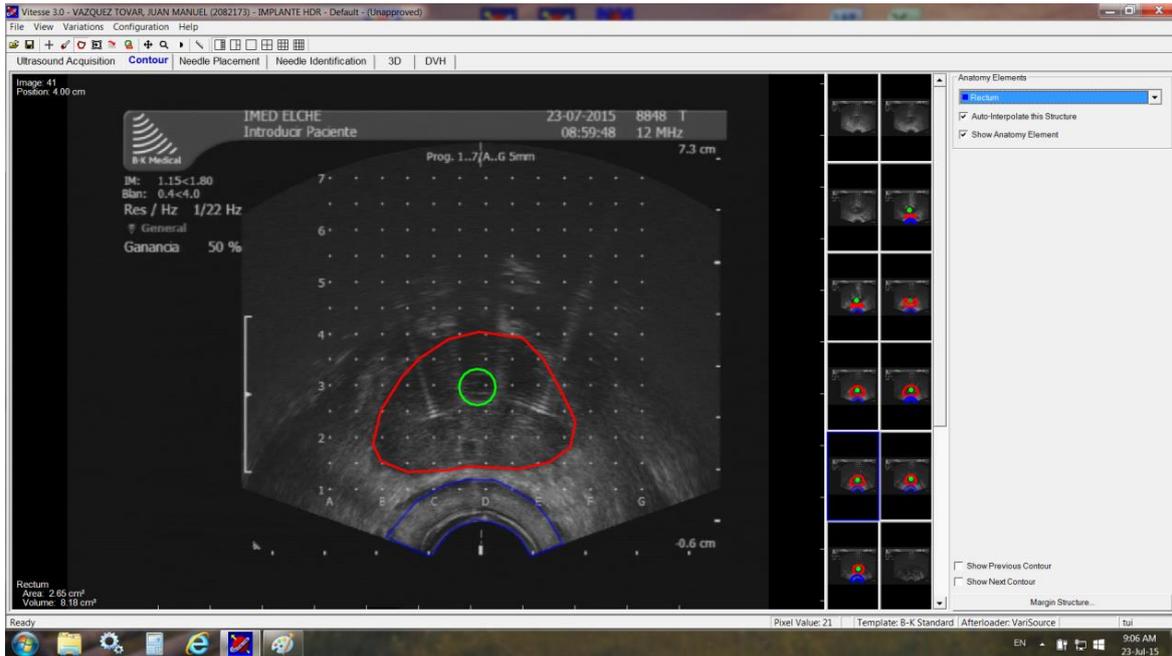


Imagen 30. Visión transversal. Contorneo realizado de próstata y OARs (uretra y recto).

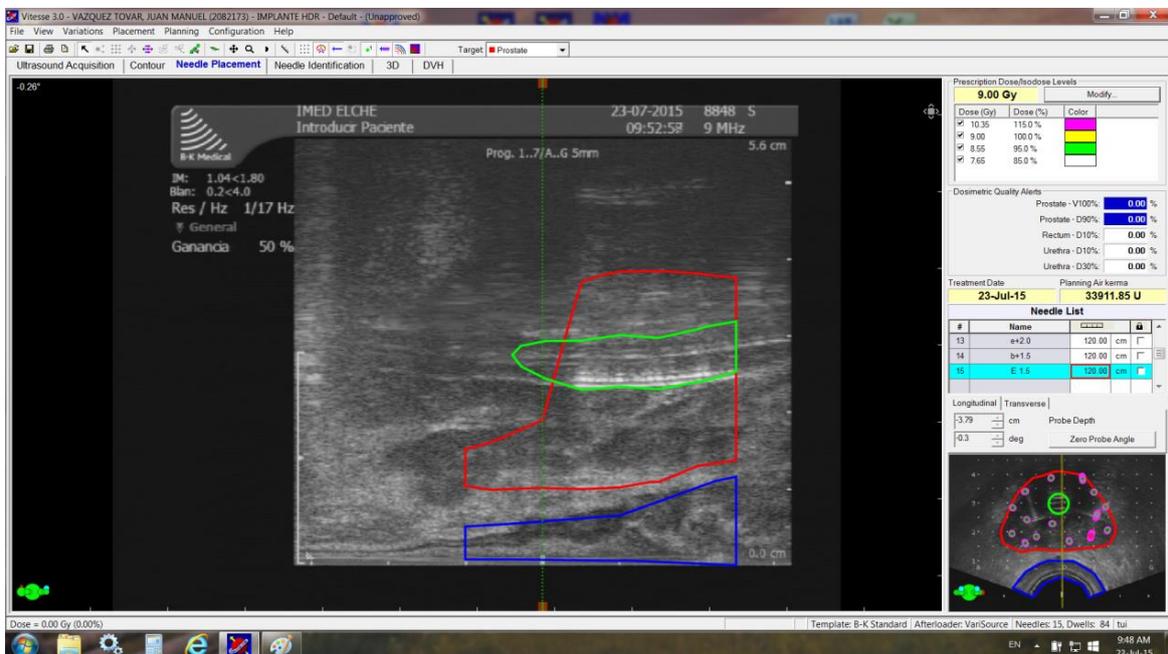


Imagen 31. Visión sagital. Contorneo realizado de próstata y OARs (uretra y recto).



En nuestro centro se sigue un orden, priorizando la zona periférica, iniciando por la zona superior (habitualmente 2 agujas), y se sigue periféricamente descendiendo por los laterales procurando la simetría del implante.

Existe una peculiaridad en el implante de 9 Gy boost (debido a que es necesario cubrir adecuadamente la raíz de vesículas seminales), por lo que habrá que tener en cuenta que la línea de base en la plantilla de coordenadas referenciadas en la pantalla disponga de orificios que cubran el PTV requerido. Ver imagen 33.

La auxiliar deberá apuntar en la “plantilla de asignación de agujas a canales” u “hoja de localización de agujas”, la localización, primero de los arpones y posteriormente de las agujas, así como, del orden en el que son introducidas.

Anexo 5

De tal manera que una vez finalizado el implante, la plantilla se corresponde con la imagen frontal del Template, teniendo perfectamente localizadas las agujas, cada una de acuerdo a su localización en el orificio concreto que se corresponde con una posición codificada alfanuméricamente.

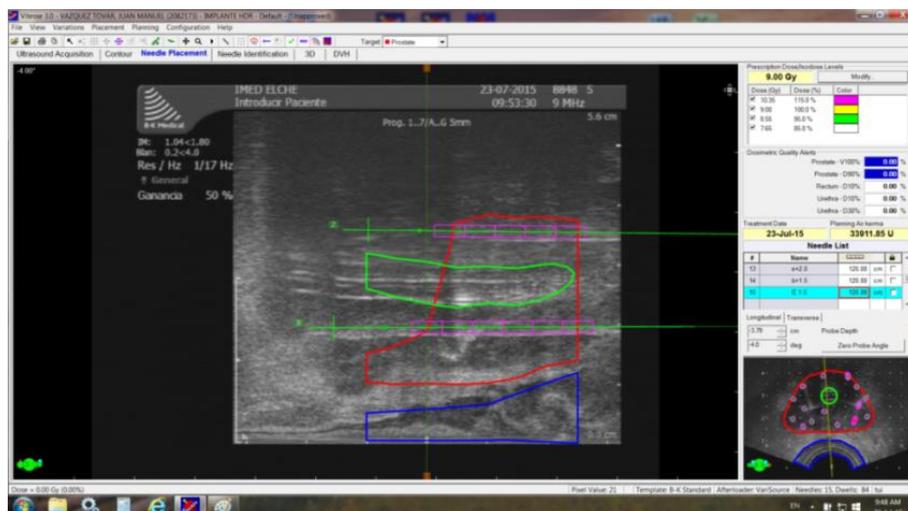


Imagen 33. Comprobación de posición de agujas con respecto al contorno

### Localización de agujas

Se realiza la correcta identificación de las agujas en el plano transversal y en el sagital.

Es de suma utilidad, en el plano sagital, la maniobra de giro en sentido lateral (hacia derecha e izquierda) de la cuna en la cual está fijada la sonda ecográfica para identificar de manera adecuada el PTV con respecto a la imagen de la próstata.

Von el fin de localizar la punta de las agujas, es necesario que se aprecie bien al doble eco de la aguja en el plano sagital. Además este paso es crucial debido al fenómeno denominado “*dead space*” (es el espacio que existe entre la punta del visel y la primera posición de parada de la fuente), esto significa que debemos introducir unos milímetros más la punta para que el PTV contorneado coincida con la primera parada de la fuente.

El software dispone de una reconstrucción virtual en la que reproduce la primera posición de parada, encendiéndose una esfera en color verde cuando la posición de parada de la fuente cubre PTV.

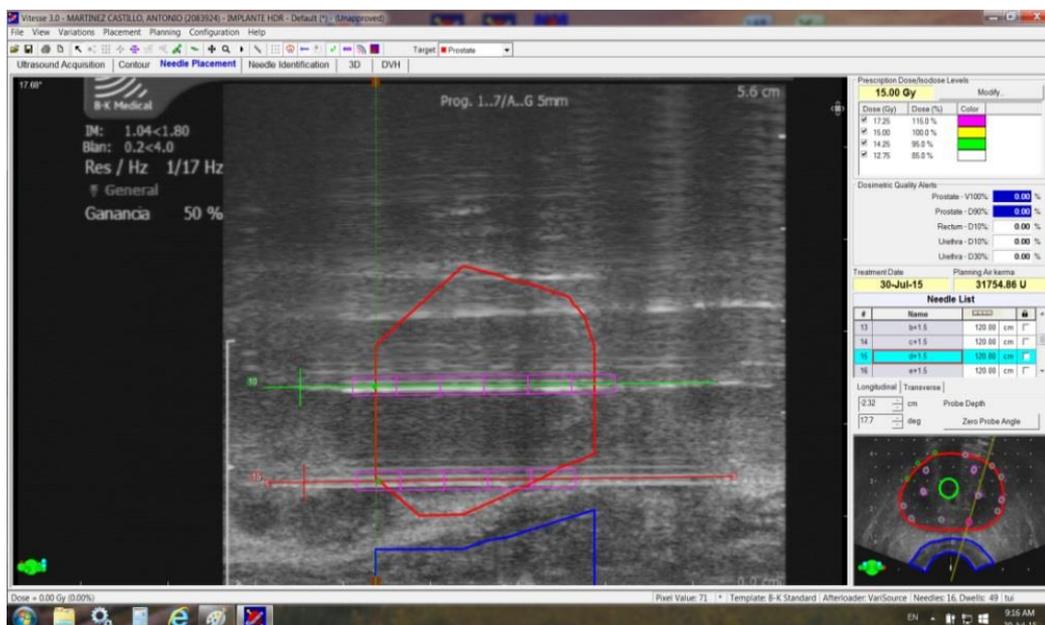
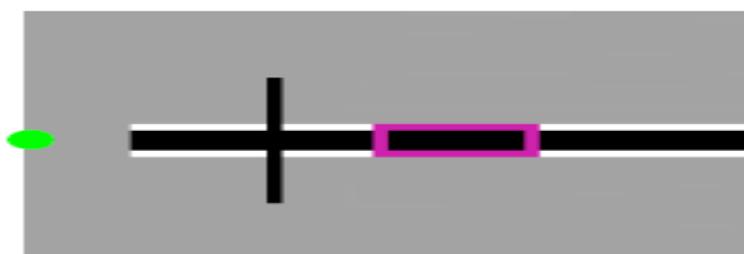


Imagen 34. Identificación de punta de aguja o visel con la posición de primera carga (dead space)

Para realizar este paso, previamente procedemos a deshinchar el balón de la sonda vesical, impidiendo así que pudiese ser pinchado accidentalmente a la hora de introducir las agujas en el paso de localización de agujas. Esto es debido a que el visel debe sobrepasar el PTV unos milímetros (en sentido proximal al paciente), como se aprecia en la imagen sagital de la pantalla del ecógrafo (debido al espacio muerto “dead space” entre la punta del visel y la primera carga).

La necesidad de un adecuado cubrimiento del PTV puede suponer una dificultad técnica a nivel de la cara inferior de la vejiga y de pared anterior recto debido al “dead space” de la punta de la aguja.

Este fenómeno responde a la imposibilidad que tiene la fuente de Ir-192 de alcanzar la punta del visel de la aguja, con lo que, entre la punta del visel y la primera posición de parada de la fuente, habrá una distancia sin carga. Lo cual significa que habrá que realizar una inserción de unos milímetros en profundidad, para que entonces la posición en la primera parada de la fuente contribuya para una buena cobertura de la dosis a ese nivel.



*Imagen 35. Representación de dead space*

Posteriormente se vuelve a hinchar el balón de la sonda, y se procede a la comprobación de la delimitación de volúmenes.



*Imagen 36. Visualización de globo de la sonda, y posición de glándula prostática*

**Comprobación de la delimitación de volúmenes:**

Una vez insertadas todas las agujas, se revisa que la delimitación de volúmenes inicial, coincide con el implante final de la próstata dado que puede existir un ligero desplazamiento o edema, debido a la inserción de agujas durante el implante (si bien es cierto que con los arpones se minimiza el movimiento de la próstata).

En ocasiones puede ser dificultoso reconstruir la delimitación de volumen de la uretra debido a que las agujas (sobre todo las inferiores) emiten un eco que distorsiona la imagen ligeramente, de tal manera que puede ser útil movilizar ligeramente la sonda, para poder esclarecer el trayecto de la uretra.

En nuestra versión de vitesse 3.0, se debe ir comprobando la imagen en el módulo de “needle placement”, y modificar el contorno si fuese necesario en el módulo de “contour”.

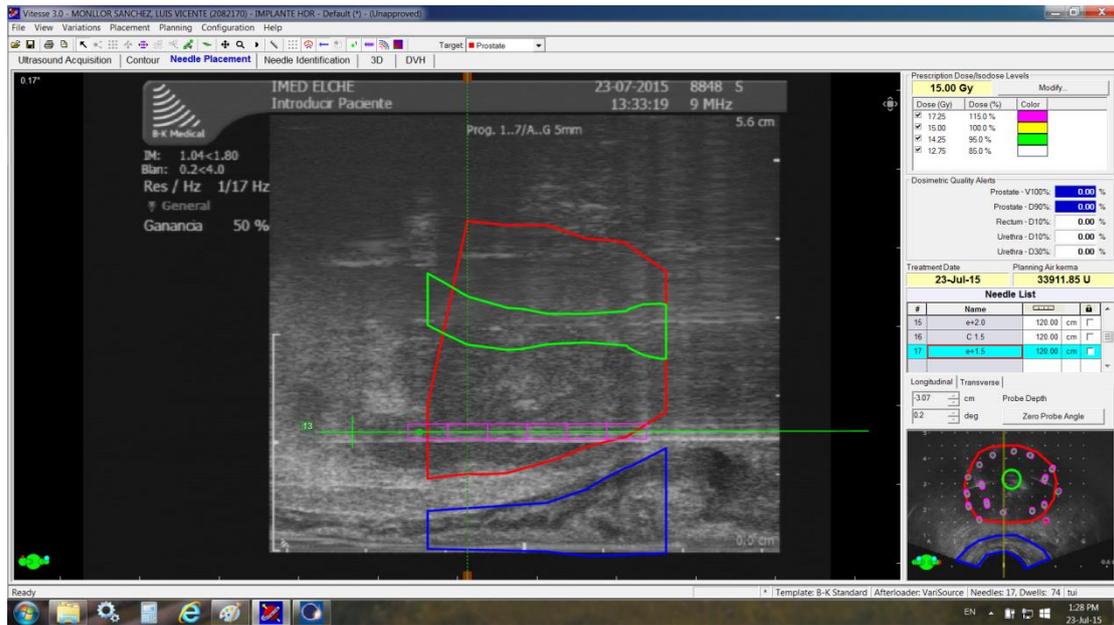


Imagen 37. Comprobación de contorno y posición de agujas

✓ **Planificación de HDR**

En este momento el Radiofísico emplea todo su conocimiento para la correcta planificación del implante en el cual se busca una adecuada cobertura del volumen prostático, respetando la uretra y el recto.

Se realiza en un primer momento la optimización de los tiempos que la fuente permanecerá en las diferentes posiciones de parada, en todas las agujas insertadas.

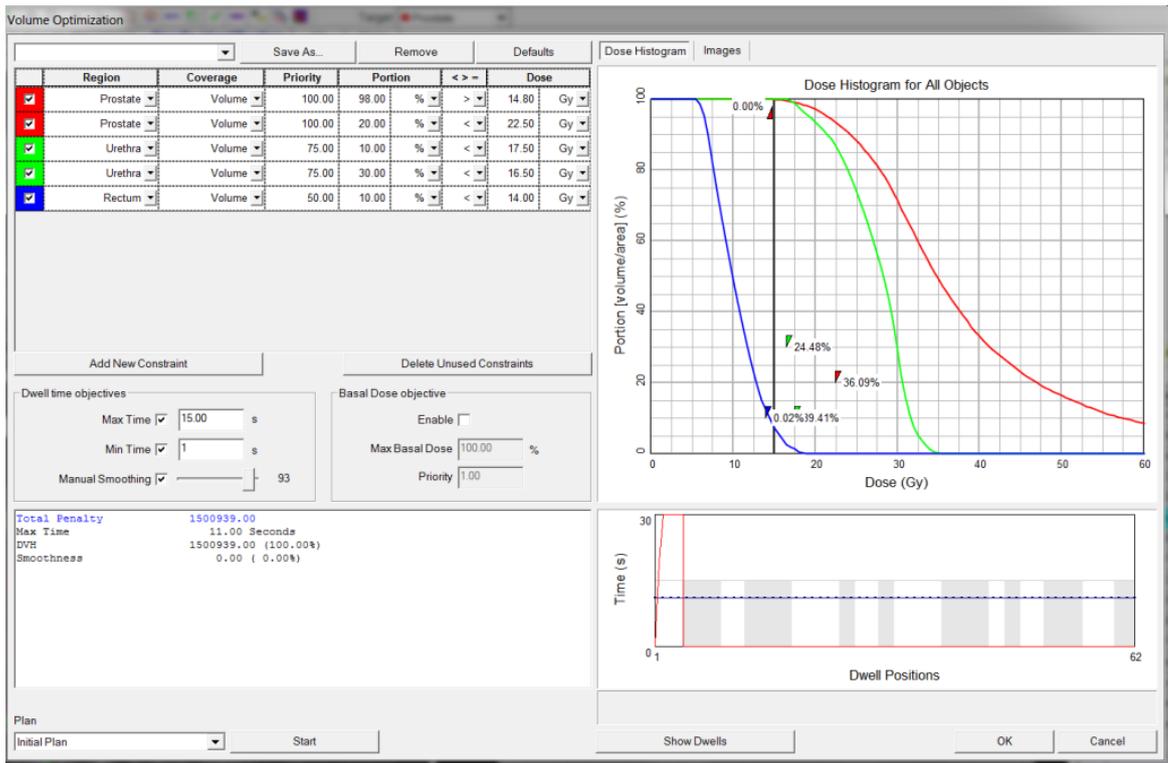


Imagen 38. Optimización de tiempos de parada

Se especifica un tiempo máximo de parada y un mínimo, para asegurar que no existen tiempos excesivos en los diferentes de parada, esto influye de una manera directa en la homogeneidad del implante (DHI y HI).

Además el software dispone de una herramienta de *smooth* (suavizado), lo cual contribuye a que la dosis sea homogénea evitando puntos de altas dosis excesivos en determinadas posiciones de parada.

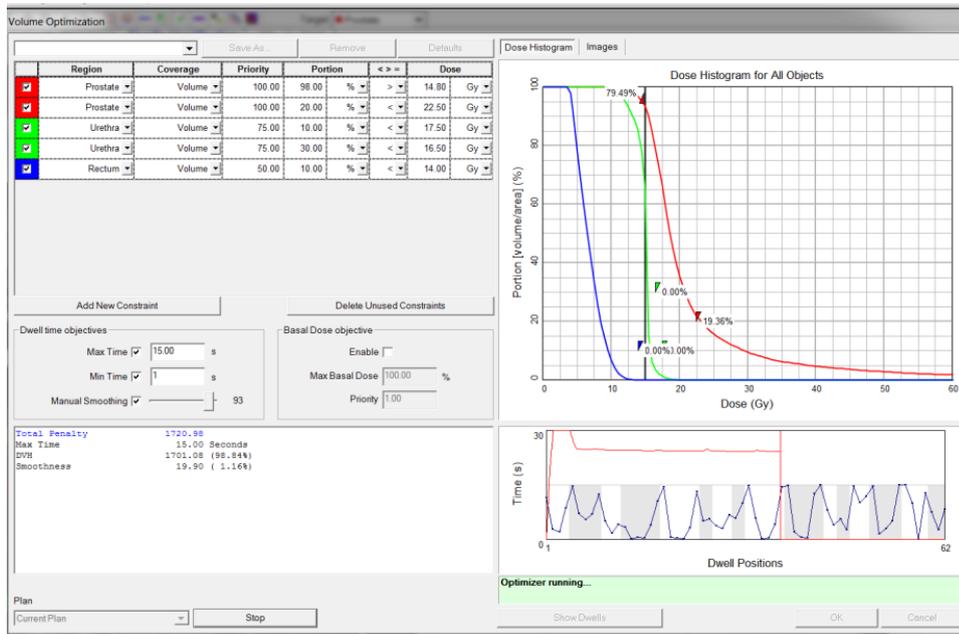


Imagen 39. Optimización con suavizado

De la planificación surgirán las denominadas curvas de isodosis que nos permitirán evaluar de manera visual la cobertura de la dosis de tratamiento en nuestro volumen.

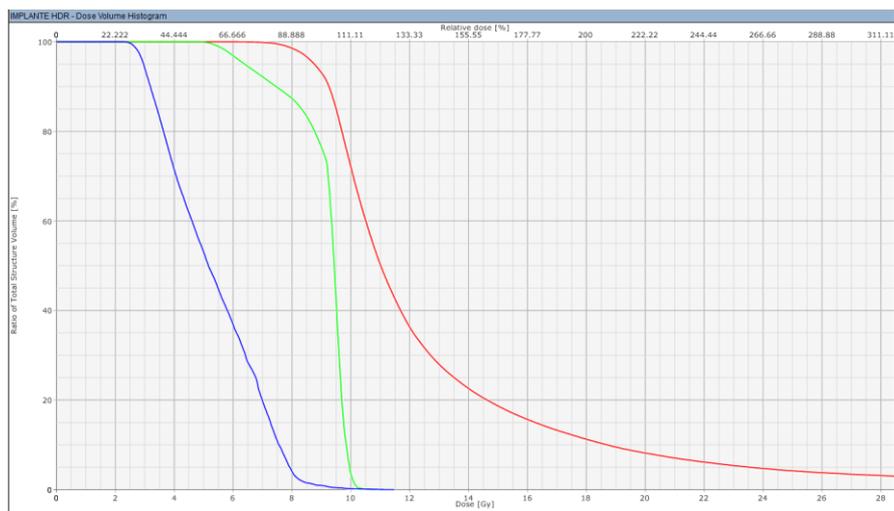


Imagen 40. Planificación, cobertura dosimétrica, relación de agujas y constraints

En la imagen se puede apreciar, las celdas de la derecha en las cuales se especifican los parámetros dosimétricos a modo de semáforo, las cuales indican según un código de colores prefijado por el usuario, determinadas alarmas que sirven de guía para determinar si la dosimetría si es apta o no (el fondo blanco indica que los valores obtenidos son adecuados para la cobertura de PTV y el cumplimiento de los constraints requeridos).

En la parte derecha de la imagen, se pueden apreciar, las diferentes agujas localizadas en sus coordenadas, mediante letra y número.

Además es necesario interpretar el HDV (Histograma dosis volumen), en el cual se evalúa la dosis recibida por volumen de una estructura concreta ya sea PTV u órgano de riesgo.



*Imagen 41. Histograma dosis volumen (DHV)*

La dosimetría tiene como objetivo el que la dosis recibida en cada punto del volumen blanco (volumen de tratamiento o PTV) y en otros puntos de interés como los OARs (órganos de riesgo), sea lo más precisa posible.

El cálculo de la dosis se efectúa mediante un ordenador portátil dentro del mismo quirófano con un software (en nuestro centro vitesse 3.0), que dispone de la capacidad de integrar las imágenes del ecógrafo, así como, de llevar a cabo la reconstrucción de las agujas con respecto al PTV, y de las posiciones de carga de la fuente dentro de cada aguja.

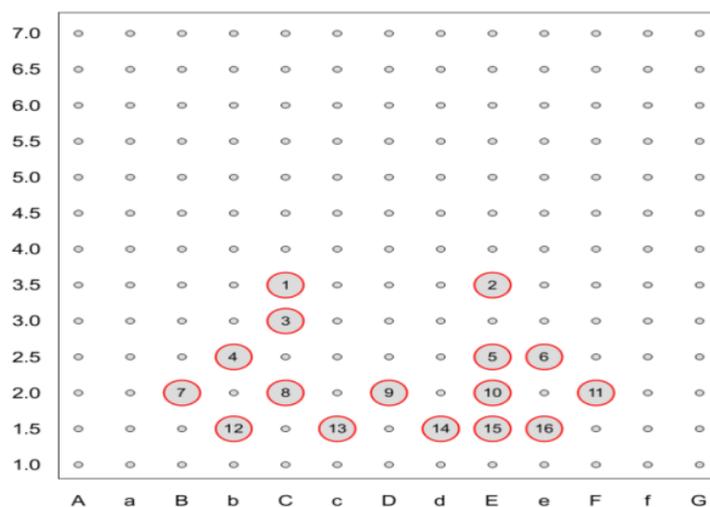
De este modo el programa permite optimizar la dosis, obteniendo la cobertura dosimétrica en tiempo real, pudiendo ajustar las curvas de dosis según el cumplimiento de unos constraints concretos y unos parámetros dosimétricos determinados, previamente comentados.

En nuestro estudio, se revisa que la distribución de los tiempos de parada sean similares en las diferentes agujas, evitando así puntos de dosis excesivas y que la dosis sea homogénea. Este aspecto es de vital importancia en nuestro estudio dado que de los múltiples parámetros dosimétricos analizados.

Se analizan los parámetros de calidad previamente comentados como son el COIN, CI, DHI, HI y DNR. De esta manera no sólo se lleva a cabo una evaluación de los parámetros dosimétricos del PTV y el cumplimiento de los constraints, sino que se tiene una información de la calidad del implante.

✓ **Conexión de los transfers al equipo de carga diferida**

Se dispone de una hoja de asignación de agujas, a modo resumen, con lo cual se realiza la conexión de los tubos de transferencia de manera sencilla.



*Imagen 42. Esquema representación de agujas y coordenadas respectivas*

El Oncólogo Radioterápico irá conectando los tranfers, simultáneamente a las agujas y al equipo de carga diferida, siguiendo el orden que viene establecido en la hoja “Brief Report” impresa por la unidad de Radiofísica, según el siguiente orden: de derecha a izquierda y de abajo a arriba.



*Imagen 43. Conexión de tubos de transferencia entre unidad de carga y agujas*



*Imagen 44. Distancia entre el template y extremo de conexión de aguja al transfer*

Antes de administrar el tratamiento, es importante que la distancia entre la plantilla y donde empieza el conector metálico de las agujas, sea medida. Esto permite comprobar si ha habido movimiento de las agujas antes del tratamiento. Si el movimiento ha sido

significativo (tolerancia  $\pm 3\text{mm}$ ) el efecto del movimiento debe ser revisado por oncólogo y radiofísico. Administración de tratamiento

Una vez conectados todos los transfers a las agujas y al equipo de carga diferida, el personal sanitario sale del búnker/Radioquirófano, quedando únicamente el paciente sometido al tratamiento.

La duración del mismo dependerá del número de agujas empleado en el implante y de la carga de la fuente de Braquiterapia (va decayendo la tasa de dosis conforme pasa el tiempo).

Desde el control de Braquiterapia se visualiza cómo la fuente de Braquiterapia va pasando por los diferentes canales. Previamente se realiza la comprobación de los canales mediante la fuente dummy.



*Imagen 45. Comprobación de canales mediante fuente dummy*

La fuente dummy, simula la fuente real de Ir-192, pero sin carga, y su función es comprobar que los canales se encuentran libres para que la fuente pueda desplazarse a las posiciones de carga sin impedimento alguno.

Además se tiene un control del paciente mediante una cámara y dispositivo de sonido que permite, si fuese necesario, comunicarse con el paciente.



*Imagen 46. Pantalla de visualización de paciente, tubos de transferencia y monitor de constantes*

✓ **Retirada del implante**

**Desconexión de transfers:**

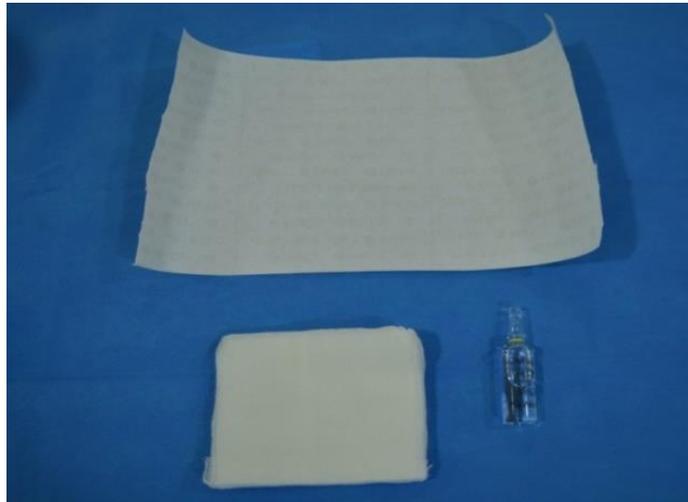
Una vez administrado el tratamiento, se procede a la desconexión de los tranfers de las agujas y del equipo de Braquiterapia de carga diferida, siendo muy importante la adecuada conservación de los mismos una vez limpios, evitando cualquier posible curvatura o acodadura (lo cual podría dificultar el trayecto de la fuente durante el tratamiento).



*Imagen 47. Imagen de desconexión de tubos de transferencia*

**Retirada de agujas y hemostasia:**

Se procede a la extracción de las agujas empleadas en el implante así como de los arpones, se retira el stepper con la sonda endorectal, dejando la zona perineal libre.



*Imagen 48. Preparación de apósito para hemostasia, ampolla ácido tranexámico*

Se procede a lavar la zona previa de inserción de aguja, con suero fisiológico, y se comprime en la zona perineal con gasas empapadas en Ácido Tranexámico (1ampolla; 500 mg/5ml), para facilitar hemostasia, cubriendo todos los orificios del trayecto de las agujas.



*Imagen 49. Compresión para hemostasia perineal de orificios de inserción de las agujas*



*Imagen 50. Orificios a nivel perineal de trayecto de agujas*

Una vez se comprueba que no se produce sangrado espontáneo, se coloca apósito compresivo en la zona.



*Imagen 51. Apósito perineal*

Se podrá retirar al apósito al día siguiente realizando un lavado de la zona perineal con agua y jabón, sin necesidad de cura específica de ningún tipo.

### **Características del implante de 9 Gy**

Existen ciertas variaciones en el diseño del implante de 9 Gy (afectación de vesículas seminales), en el cual es necesario la cobertura de raíz de vesículas seminales, con respecto a un implante de próstata estándar.

#### **. Diseño de PTV**

Dicho implante requiere la cobertura de PTV mayor conceptualmente en cuanto a volumen respecto al de 15 Gy, por el volumen adicional de la raíz de vesículas seminales (1-2 cm.)

#### **. Inserción de agujas**

En el momento de la inserción de agujas, conviene seguir un orden determinado especialmente en este tipo de implante, postponiendo las agujas de la línea de base (que queda más cercana al recto), en último término en orden de inserción, debido a que las agujas producen un eco en la zona superior a la posición concreta. Este eco distorsiona la imagen en el tramo verticalmente a la aguja, dificultando así la correcta visualización y localización de agujas que se pudiesen insertar superiores a dicha aguja.

#### **. “Dead space”**

Es importante contar con la peculiaridad de la HDR debido al aplicador empleado, en nuestro caso las agujas metálicas, que disponen de un espacio muerto desde la punta del visel hasta la primera posición de parada de la fuente.

Este hecho supone que se debe insertar unos milímetros más allá del PTV la punta de la aguja, es por ello que en el implante sólo se alcanzan la raíz de vesículas seminales mediante Braquiterapia, debido al riesgo de daño en asas intestinales si se llegara a cubrir todo el volumen de vesículas seminales.

Por ello se alcanza una dosis mayor mediante Radioterapia Externa a nivel de vesículas seminales si éstas se encuentran afectas, alcanzando con Braquiterapia la próstata y únicamente la raíz de vesículas seminales (36) (63).

**Esterilización:**

Es fundamental seguir estrictamente los parámetros recomendados por la marca comercial para la esterilización del material (tiempos y grados).

Es importante que las agujas vayan tapadas mediante unos tapones específicos, de manera que en el periodo de esterilización, el canal interno de la aguja quede siempre estanco, evitando así cualquier obstrucción en el canal, que pudiera impedir el paso de la fuente en futuros tratamientos.

**4.2.6 Cuidados post-implante**

Una vez finalizada la Braquiterapia HDR de próstata, el paciente será desplazado a la habitación en Hospitalización siguiendo las indicaciones del “Protocolo de Hospitalización de Braquiterapia de próstata HDR”.

*Anexo 6*

. Diuresis:

Se lleva un control estrecho de la diuresis, comprobando el contenido de la bolsa de orina. En caso de hematuria, se realizarán lavados manuales con suero frío, si no cediesen, se realizará irrigación continua repitiendo suero frío.

. Movilidad y sensibilidad miembros inferiores:

Es necesario que el paciente haya recuperado la movilidad y sensibilidad de extremidades inferiores antes de dar el Alta.

. Tolerancia oral:

Se inicia tolerancia oral en los 90 minutos posteriores a haber finalizado la Braquiterapia de próstata, en primer lugar mediante líquidos (agua, zumo) y posteriormente con yogur.

. Analgesia:

Habitualmente el paciente no precisa rescate analgésico, siendo suficiente la medicación pautada en el protocolo de hospitalización.

### **Alta Hospitalaria**

El Oncólogo Radioterápico supervisará la evolución del paciente en la planta de hospitalización.

Se comprueba recuperación de movilidad y sensibilidad en miembros inferiores, recomendando deambulación previa antes de abandonar el Hospital (se prohíbe que el paciente conduzca cualquier tipo de transporte ese día).

Se verifica funcionamiento adecuado de sonda urinaria, y el contenido de bolsa no sea hematórico.

En cuanto a la tolerancia oral, en domicilio se aconseja consumir una cena ligera.

Se insiste en control analgésico y seguir indicaciones al alta en cuanto a la medicación pautada.

Se comunican las recomendaciones pertinentes de retirada de sonda, alimentación aconsejada y cuidados en domicilio, así como, evitar ejercicio físico intenso en los 10 días posteriores al implante).

Es necesario destacar que en nuestro centro el implante de braquiterapia HDR como sobreimpresión se realiza en fracción única y de manera ambulatoria.

*Anexo 7*

#### **4.2.7 Radioterapia externa**

##### **✓ Técnica de localización y simulación**

Para el diseño adecuado de los volúmenes de tratamiento es necesario el empleo de imágenes simuladas mediante TAC.

En nuestro centro se sigue el protocolo que se detalla a continuación:

- Los días previos a la realización del TAC, se debe seguir una dieta rica en residuos, con el fin de que el recto quede lo más vacío posible. Si existiese algún problema de estreñimiento en el paciente se añade una pauta de laxante según necesidades específicas de cada paciente.
- La noche antes el paciente debe aplicarse un enema de 250 ml (vía rectal), y esperar a que resulte efectivo.
- La mañana del TAC de simulación, el paciente debe aplicarse otro enema vía rectal y no ingerir alimentos a partir del desayuno (ligero). Una hora antes de la realización del TAC, debe orinar y vaciar de este modo, el contenido vesical. Una vez haya orinado, debe ingerir entre 3 o 4 vasos de agua de tal manera que se controle el contenido vesical (vejiga confortable), de manera que se pueda reproducir los días de tratamiento.

Al paciente se le transmite la importancia de una correcta simulación de lo que se derivará un buen plan de tratamiento acorde a la disposición del volumen de tratamiento y de los órganos de riesgo.

*Anexo 8*

En dicha simulación se establecen las diferentes consideraciones en cuanto al posicionamiento e inmovilización del paciente:

- Postura (brazos en pecho).
- Posición del paciente (supino), con colchón a la altura de las rodillas.
- Marcajes en piel (dos laterales en palas ilíacas y uno central).
- Situación y especificación de los dispositivos de inmovilización, en nuestro centro se emplea el sistema de la marca Orfit, All-in-One®.
- Vejiga confortable (comprobación de un buen llenado vesical).
- Recto vacío (comprobación de que no haya restos fecales ni gas).

Dichos aspectos quedan reflejados en una hoja que llamamos “Hoja de simulación por TAC de próstata”. Los datos recogidos en dicha hoja serán necesarios para la reproducibilidad de las sesiones de tratamiento con respecto a esa simulación.

*Anexo 9*



*Imagen 52. Imagen de posicionamiento y sistema de inmovilización en la simulación por TAC de paciente con Cáncer de próstata para Radioterapia Externa*

✓ **Técnica de Radioterapia externa**

Todos los pacientes fueron tratados mediante acelerador lineal Varian 2100®, con energía de fotones de 6 Mv, mediante técnica de Radioterapia Externa de IMRT (Radioterapia de Intensidad Modulada), mediante sistema VMAT, que emplea arcos modulados, con conformación volumétrica de múltiples de campos.

Dicho acelerador lineal se considera de última generación, ya que dispone de la posibilidad de realizar tratamientos de arcoterapia volumétrica modulada VMAT, en concreto RapidArc®. Este tipo de tratamiento supone un avance en cuanto a la calidad de la cobertura de dosis de la zona a tratar (volumen blanco, PTV) así como de la mejor exclusión de la dosis que reciben los órganos vecinos (órganos de riesgo, OAR).

El acelerador dispone de sistema de imagen OBI® (On Board Image) que permite obtener una imagen de Megavoltage, similar a un TAC, pudiendo realizar la comparación de las imágenes de referencia (TAC de simulación) junto con las imágenes adquiridas previas al tratamiento. Por lo tanto se consigue una alta precisión en el control de una buena administración de los tratamientos. (Ver imagen 7).

Todos los tratamientos se realizaron mediante técnica isocéntrica, mediante múltiples campos, VMAT, en posición de decúbito supino.

La dosis diaria de tratamiento de Radioterapia Externa fue de 2 Gy/sesión, administrando el tratamiento 5 veces por semana, completando la dosis requerida en áreas ganglionares, próstata y vesículas seminales según se ha explicado previamente.

✓ **Delimitación volúmenes de tratamiento**

En pacientes diagnosticados con cáncer de próstata de alto riesgo, se deben considerar volumen blanco (de tratamiento) las siguientes estructuras:

- **La próstata:** se lleva a cabo la delimitación de toda la glándula prostática. Si es necesario se realiza fusión de imagen con RM de diagnóstico, siendo de utilidad, en casos en que el tumor es muy voluminoso, en afectación de extracapsular (T3a) o en caso de afectación de vesículas seminales (T3b).

. PTVpróstata: se administra un margen uniforme de 10 mm. en todos los ejes, exceptuando el posterior que es de 8 mm.

- **Las vesículas seminales:** se delimitan desde la zona de transición vesico-prostática, cuando ya se identifican como una estructura adyacente, separada de la próstata hasta su límite más craneal.

En caso de que se trate de casos alto riesgo sin afectación de vesículas seminales, se contornearán las vesículas seminales asegurándonos de la cobertura de las mismas en el PTV de la próstata (pero sin administrar márgenes a la estructura de vesículas seminales)

. PTVvesículas seminales: se administra un margen uniforme de 10 mm. en todos los ejes, exceptuando el posterior que es de 8 mm.

- **Pelvis (áreas ganglionares):** Los límites de radiación de las áreas ganglionares están bien definidos en la literatura , incluyendo iconografía en las guías RTOG , **Lawton (72)**.

Se delimitan las áreas ganglionares siguiendo el trayecto de los vasos sanguíneos, dispuestas en dicha localización, empleando como base una serie de estructuras anatómicas bien definidas.

- límite craneal: (L5-S1)
- límite lateral: la pelvis ósea
- límite posterior y anterior: pelvis ósea
- límite inferior: agujeros obturadores

. PTV pelvis: se administra un margen uniforme de 7 mm.

✓ **Delimitación de órganos de riesgo**

Es necesario tener en cuenta los denominados órganos de riesgo, que anatómicamente son adyacentes a la zona de tratamiento. Estas estructuras deben ser respetadas lo máximo posible ya que se trata de órganos sanos, con lo que es necesario minimizar la dosis de Radioterapia recibida en los mismos, cumpliendo los constraints requeridos.

En nuestro centro se emplean de manera habitual las guías de la RTOG Consensus Contouring Guidelines (“Male pelvis normal tissue”) **Gay (73)**.

. **Vejiga:** la vejiga se delimita en su totalidad. Es importante realizar el TAC de simulación con una repleción determinada de la vejiga, lo que denominamos la vejiga confortable. Se trata de un volumen adecuado para que la vejiga esté lo suficientemente llena como para que la dosis que se debe alcanzar para tratar la próstata (incluyendo o no vesículas seminales, si procede), no resulte inaceptable para cumplir el constraint de la vejiga. Dicho volumen debe ser fácilmente reproducible por el paciente, en las sucesivas sesiones.

. **Recto:** se delimita toda la luz rectal desde ano hasta la transición a sigma. Es fundamental una buena preparación previa al TAC de simulación (ver preparación TAC simulación), de tal manera que en trayecto del recto no se encuentre gas en su interior ni restos fecales.

. **Cabezas femorales:** se delimitan de manera individualizada, cabeza femoral derecha y cabeza femoral izquierda, desde el límite superior de la cabeza femoral hasta el trocánter mayor. Son órganos en paralelo, aunque son la misma estructura anatómica por concepto, se individualizan si bien es cierto que empleando el mismo color de codificación.

. **Cavidad abdominal:** se delimita la cavidad abdominal que incluye las asas intestinales, comprendidas en la cavidad abdominal como límite anterior se consideran los rectos del abdomen, llegando hasta el contorneo de recto (sin incluirlo).

. **Bulbo urogenital:** Localizado desde la raíz del pene, inserción de cuerpos cavernosos, hasta 1 cm. caudal a la próstata.

✓ **Constraints de Radioterapia Externa empleados**

Los constraints empleados en nuestro Servicio para la Radioterapia Externa se adjuntan en el apartado de anexos.

*Anexo 10*

✓ **Cuidados durante la Radioterapia Externa**

Durante el transcurso de la Radioterapia Externa en la visita semanal que denominamos protocolaria, se realiza el seguimiento de lo referido en la primera visita con el paciente, aconsejándose una dieta astringente e ingesta hídrica de 1,5 – 2 litros diarios.

En dicha visita semanal, se evalúa la posible toxicidad digestiva y urinaria. Si fuese necesario se instaura tratamiento para sobrellevar los posibles efectos secundarios (habitualmente a partir de la segunda o tercera semana, si bien es variable según el paciente).

*Anexo 11*

#### 4.2.8 Variables evaluadas

Las variables recogidas son las siguientes:

CUALITATIVAS	CUANTITATIVAS
Antecedentes familiares de CaP, Dislipemia, Histología (Gleason Score),	Edad
Lóbulo afecto, Estadio RM, RT previa	Peso y Talla
HT-BT (meses), RT-BT (días), Dosis BT	IMC
D100, D90, V100, V150, V200	PSA
D10U, DmaxU, D10R, DmaxR	Volumen PTV (HDR)
CI, COIN, DNR, DHI, HI	Nº Agujas

Tabla 5. Variables cualitativas y cuantitativas en el global de la muestra

#### ✓ Parámetros de filiación y antecedentes

- Peso (Kg.)
- Talla (metros)
- IMC (Kg/(talla)<sup>2</sup>)
- Dislipemia (DL)
- Antecedentes familiares de cáncer de próstata (AF CaP)
- Edad (años)

#### ✓ Parámetros de estadificación

- PSA (ng/ml).
- Gleason Score (escala histológica de riesgo analizado en tejido de biopsia).
- Lóbulo (lóbulo afecto, en el que la biopsia es positiva), está clasificado y codificado por lóbulos.
- Estadio (por RM)

No se ha tenido en cuenta información del tacto rectal, debido a que el efecto citorreductor de la Hormonoterapia podría distorsionar el resultado. Aunque la Hormonoterapia estaba pautaada en todos los pacientes, en ocasiones transcurrían meses desde su inicio hasta la primera visita en Oncología Radioterápica.

✓ **Parámetros terapéuticos**

- Dosis de Radioterapia externa previa (RT)
- Hormonoterapia (HT, expresado en meses, tiempo transcurrido entre el inicio de la Hormonoterapia y el implante de braquiterapia)
- Tiempo transcurrido entre el fin de la RT y el implante de braquiterapia (expresado en días, RT-BT).

✓ **Parámetros de calidad del implante y dosimetría**

**Características del implante:**

- Dosis de braquiterapia de alta tasa HDR (Dosis BT)
- Número de agujas
- Volumen PTV HDR (el volumen de la próstata el día del implante, expresado en cm<sup>3</sup>).

**Dosimetría del PTV:**

- D100: la dosis que recibe el 100% del volumen, expresado en porcentaje (%).
- D90: la dosis que recibe el 90% del volumen, expresado en porcentaje (%) .
- V100: el volumen que recibe el 100% de la dosis, expresado en porcentaje (%).
- V150: el volumen que recibe el 150% de la dosis, expresado en porcentaje (%).
- V200: el volumen que recibe el 200% de la dosis, expresado en porcentaje (%).

**Dosimetría de uretra:**

- DmaxU: Dosis máxima recibida por un órgano, en vejiga, expresado en porcentaje (%).
- D10U: Dosis que recibe el 10% del volumen, uretra, expresado en porcentaje (%).

**Dosimetría de recto:**

- DmaxR: Dosis máxima recibida por un órgano, en recto, expresado en porcentaje (%).
- D10R: Dosis que recibe el 10% del volumen, recto, expresado en porcentaje (%).

**Dosimetría de calidad del implante:**

Para evaluar la calidad de un implante es necesario tener en cuenta la cobertura de PTV así como, el cumplimiento de unos constraints determinados.

En nuestro centro se han fijado determinados valores que se consideran óptimos en cuanto a lo que considera un implante de calidad. Dichos parámetros establecen la relación entre el valor obtenido y la calidad del implante. Esta puede ser medida en términos de conformidad, a nivel conformacional, de homogeneidad y la relación de altas dosis en un volumen de tratamiento determinado.

- COIN (Índice conformacional): cercano a 1.
- CI (Índice de conformidad): >95%
- DNR (Ratio de dosis no-uniforme): <0,40
- DHI (Índice de homogeneidad de la dosis relativa): >0,75
- HI (Índice de homogeneidad): > 0,70

En cuanto a los constraints implementados en nuestro estudio, la siguiente tabla 6, recoge los ítems analizados atendiendo a cobertura de PTV, y dosis a uretra y recto.

En dosis a PTV, se analiza el D100, D90, V100, V150 y V200. En cuanto a los constraints, se recoge D<sub>máx</sub> y D10, tanto de uretra como de recto.

<b>PTV</b>	<b>D100</b>	70-75%
	<b>D90</b>	90%
	<b>V100</b>	>95%
	<b>V150</b>	<55%
	<b>V200</b>	<20%
<b>Uretra</b>	<b>Dmax</b>	<120%
	<b>D10</b>	<110%
<b>Recto</b>	<b>Dmax</b>	<100%
	<b>D10</b>	<80%

*Tabla 6. Constraints HDR Servicio Oncología Radioterápica IMED*

De entre las múltiples variables analizadas, nos centraremos en el estudio en unos determinados parámetros dosimétricos, para la comparación entre los dos grupos de Braquiterapia HDR de próstata.

#### **4.2.9 Método de valoración de efectos secundarios**

Se ha analizado la toxicidad con respecto a escalas establecidas en la práctica clínica, (74) (75) (76), el IPSS (International Prostate Symptom Score), LENT/SOMA y score RTOG-EORTC, de los pacientes en la consulta que se realiza de manera rutinaria al mes de realizar la Braquiterapia.

##### Síntomas Urinarios:

- . Disuria
- . Frecuencia
- . Urgencia
- . Incontinencia
- . Sangrado

##### Síntomas Digestivos:

- . Diarrea
- . Número de deposiciones
- . Meteorismo
- . Tenesmo
- . Sangrado

##### Función sexual:

Aunque todos los pacientes llevan hormonoterapia en nuestro estudio, es importante discriminar si están realmente castrados bioquímicamente (es de utilidad solicitar la cifra de Testosterona junto con la de PSA, para comprobar que las cifras de Testosterona están en niveles de castración < 0,5 ng/ml).

En nuestro estudio no se ha pretendido analizar la toxicidad ni los efectos secundarios, de la misma manera que no se buscaba tampoco correlacionar la dosimetría con control de PSA, si bien es cierto que dichos objetivos quedan abiertos para futuros estudios.

De todos modos, en el apartado de Resultados se recoge la toxicidad subaguda analizada en la visita de control al mes de haber realizado el procedimiento de Braquiterapia.

#### **4.2.10 Seguimiento**

En la visita tras la Braquiterapia se realiza el control de la posible toxicidad de ambos tratamientos, tanto la Radioterapia Externa como la Braquiterapia.

En esta consulta se revisa el adecuado cumplimiento de la Hormonoterapia según las pautas especificadas al paciente (en cuanto a pauta y de tiempo de duración, BAC 2 años, dado que se trata de pacientes del alto riesgo en nuestro estudio).

Se recuerda en qué consiste el seguimiento en cáncer de próstata, el cual supondrá una analítica de sangre donde se solicita la cifra de PSA (ng/ml) a los 3, 6, 9 y 12 meses de la Braquiterapia durante el primer año. Posteriormente se realizará semestralmente durante los siguientes años, siendo anual pasados los 5 años.

No es necesario realizar pruebas de imagen de manera rutinaria en el seguimiento, a no ser que haya sospecha diagnóstica de recaída, en cuyo caso se establecería la batería de pruebas necesarias además de las pruebas de imagen.

En nuestro centro se considera recaída bioquímica cuando encontramos valores de PSA nadir (cifras de PSA más bajas tras tratamiento radical) + 2. **Roach** (77).

#### **4.2.11 Método estadístico utilizado**

Partiendo de dos outcomes o variables principales en las que nosotros pretendemos analizar la homogeneidad del implante y comprobar la posible asociación con los parámetros dosimétricos relacionados con la calidad, se busca demostrar si existe diferencia en los indicadores de calidad DHI y HI entre los dos grupos (9Gy boost versus 15 Gy boost).

Para ello se diseñó un modelo multivariante, donde se seleccionaron factores que pudieran influir en esos outcomes o indicadores de calidad, probándose todas las posibles combinaciones, siendo las más valiosas para el estudio aquellas que tienen un área bajo la curva ROC más elevada.

El área bajo la curva ROC de un modelo de regresión logística nos indica cómo de bien discrimina un modelo entre los que tienen calidad y los que no, es decir, los que cumplen los parámetros. Un ABC de 0,5 no discrimina adecuadamente, por otro lado, un ABC de 1, sería la perfección absoluta. En nuestro estudio se desprende un ABC de 0,70, lo cual es adecuado para el modelo.

Dentro de las posibles combinaciones se van obteniendo valores de odds ratio (OR), que se correlaciona con las curvas ROC, obteniendo las odds ratio ajustadas por la mejor combinación posible.

Expresaremos en nuestro caso los resultados en un diagrama de cajas cuyas probabilidades se corresponden con las curvas ROC, para poder apreciar si hay asociación entre los índices de calidad (DHI y HI), viendo si hay diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos.

#### **✓ Tamaño de la muestra**

Se recogieron datos de un total de 120 pacientes, de los cuales 38 tuvieron DHI>0,75. Con el objetivo de contrastar un área bajo la curva ROC (ABC) diferente de 0,5, asumiendo un valor esperado de 0,70 y un error tipo I del 5%, se obtuvo una potencia para el contraste planteado del 94,01%. Las curvas ROC oscilan entre 70-80%, con un total de 7941 combinaciones analizadas.

Hemos analizado 120 pacientes y vemos que ese tamaño muestral, tiene una potencia de un 94%, el cual resulta suficiente para el objetivo planteado de comparar los parámetros de DHI y HI entre ambos grupos, el de 9 Gy boost frente al de 15 Gy boost.

✓ **Análisis multivariante**

Para determinar qué factores se asociaban a cada uno de los indicadores de calidad se construyeron modelos de regresión logística binaria.

Teniendo en cuenta que estábamos interesados en que de forma estricta estuvieran en el modelo, la dosis de Braquiterapia (9 Gy versus 15 Gy) y el volumen de PTV, y sólo podemos introducir en el modelo una variable independiente por cada 10 eventos (índice de calidad satisfactorio), se planteó un algoritmo por pasos (78).

Dicho algoritmo consistió en probar todas las posibles combinaciones de variables que no violaran la condición anterior y seleccionar aquella que otorgara una mayor ABC.

La bondad de ajuste de los modelos se determinó mediante el likelihood ratio test. Finalmente, se emplearon las probabilidades pronosticadas del modelo multivariante para representar gráficos cartesianos que ayudaran a interpretar los resultados obtenidos.

Todos los análisis se realizaron con una significación del 5% y de cada parámetro relevante se calculó su intervalo de confianza asociado. Los modelos fueron construidos con los paquetes estadístico IBM SPSS Statistics 19 y R 2.13.2. (79).

Las variables analizadas en el análisis multivariante son las siguientes:

- Volumen PTV ( $V_{PTV}$ )
- $D_{90}$
- $D_{100}$
- $D_{max}$ (Uretra)
- D10U
- $D_{max}$ (Recto)
- D10R

Los parámetros V100, V150 y V200, al estar relacionados con las fórmulas de DHI y HI, no se incluyeron en el análisis multivariante.

## 5. RESULTADOS

A continuación se detallan los resultados del estudio, pormenorizando las variables analizadas con diferentes tablas explicativas que recogen los datos del global de la muestra, del grupo de 9 Gy boost y del grupo de 15 Gy boost. Además se incluyen gráficas explicativas de los resultados.

### 5.1 Características constitucionales de los pacientes

En el global de ambas series la edad media fue 66,72 años con un intervalo entre [50-79], una mediana de 68 años, moda de 69 años y una desviación estándar de 6,66 años (tabla 7). En el grupo de 9 Gy, la edad media fue 66,84 años con un intervalo entre [50-76], una mediana de 69 años, moda de 71 años y una desviación estándar de 6,75 años. En el grupo de 15 Gy la edad media fue 66,64 años con un intervalo entre [51-79], una mediana de 68 años, moda de 69 años y una desviación estándar de 6,65 años.

#### Edad.

##### Características de cada una de las series y del conjunto de ambas

EDAD (años)	Media	Mediana	Moda	Mínimo	Máximo	DS
Global	66.72	68.00	69.00	50.00	79.00	6.66
9-Gy	66.84	69.00	71.00	50.00	76.00	6.75
15-Gy	66.64	68.00	69.00	51.00	79.00	6.65

Tabla 7. Edad analizada en el global de la muestra y por grupos

En el global de ambas series el peso medio fue de 82,42 Kg., con un intervalo entre [58-116] (tabla 8), siendo la media de peso ligeramente más elevada en el grupo de 9 Gy, sin significación.

En cuanto a la talla la media del global fue de 1,70 metros, con un intervalo entre [1,50-1,87], no encontrándose diferencias entre los grupos.

El Índice de masa corporal (IMC), presentaba una media en el global de 28,42, con un intervalo de [20,96-39,92], sin encontrar diferencia entre los grupos.

**Peso, talla, IMC.**

**Características de cada una de las series y del conjunto de ambas**

<b>PESO (Kg)</b>	Media	Mediana	Moda	Mínimo	Máximo	DS
Global	82.42	82.00	70.00	58.00	116.00	12.51
9-Gy	84.33	85.00	70.00	62.00	116.00	12.42
15-Gy	81.27	81.00	68.00	58.00	115.00	12.51
<b>TALLA (m)</b>	Media	Mediana	Moda	Mínimo	Máximo	DS
Global	1.70	1.70	1.70	1.50	1.87	0.07
9-Gy	1.71	1.70	1.70	1.70	1.54	0.06
15-Gy	1.70	1.70	1.70	1.50	1.87	0.07
<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)</b>	Media	Mediana	Moda	Mínimo	Máximo	DS
Global	28.42	27.73	31.89	20.96	39.92	4.10
9-Gy	28.99	28.73	34.60	20.96	37.20	4.00
15-Gy	28.07	27.47	22.86	21.77	39.92	4.15

Tabla 8. Peso, talla e IMC, analizados en el global de la muestra y por grupos

**5.2 Antecedentes personales**

Dentro de los antecedentes personales asociados con mayor incidencia de Cáncer de próstata, se detalla la carga familiar de Cáncer de próstata, es decir, la presencia en los familiares de primer y segundo grado de este Cáncer, fue un factor importante (tabla 9).

Además se refleja la incidencia de Dislipemia (variable cualitativa), recogiendo también datos como la talla, el peso y el índice de masa corporal (IMC), para analizar si existía relación entre estos 4 factores de Síndrome metabólico, y Cáncer de próstata, no encontrándose en nuestro trabajo diferencias significativas.

**Antecedentes.**

**Características de cada una de las series y del conjunto de ambas**

		Global		9-Gy		15-Gy	
		Nº	%	Nº	%	Nº	%
<b>Dislipemia</b>	NO	54.00	45.00	22.00	48.89	32.00	42.67
	SI	66.00	55.00	23.00	51.11	43.00	57.33
<b>Antecedentes</b>	NO	97.00	80.83	36.00	80.00	61.00	81.33
<b>Familiares CaP.</b>	SI	23.00	19.17	9.00	20.00	14.00	18.67

Tabla 9. Antecedentes analizados en el global de la muestra y por grupos. Dislipemia y Antecedentes familiares de Cáncer de próstata.

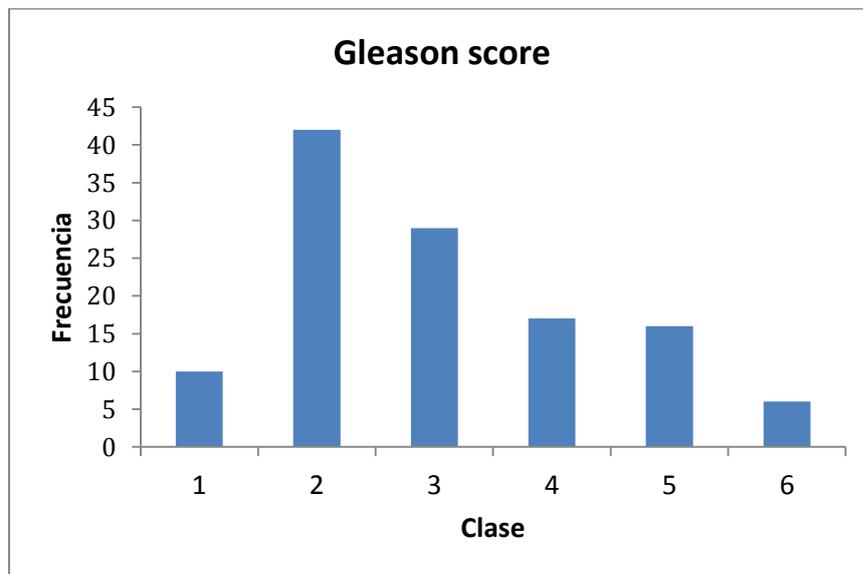
### 5.3 Características de estadiaje

Los parámetros analizados del estadiaje recogen el Gleason Score, la afectación de lóbulo unilateral o bilateral, la cifra de PSA y las características de imagen por Resonancia magnética (tabla 10). Además de la tabla citada se han ilustrado gráficas pormenorizando los diferentes aspectos del estadiaje.

Se codificó el Gleason Score en diferentes grupos, de la siguiente manera: grupo1 (5=3+2), grupo2 (6=3+3), grupo3 (7=3+4), grupo4 (7=4+3), grupo5 (8=3+5/4+4/5+3) y grupo6 (9=4+5/5+4).

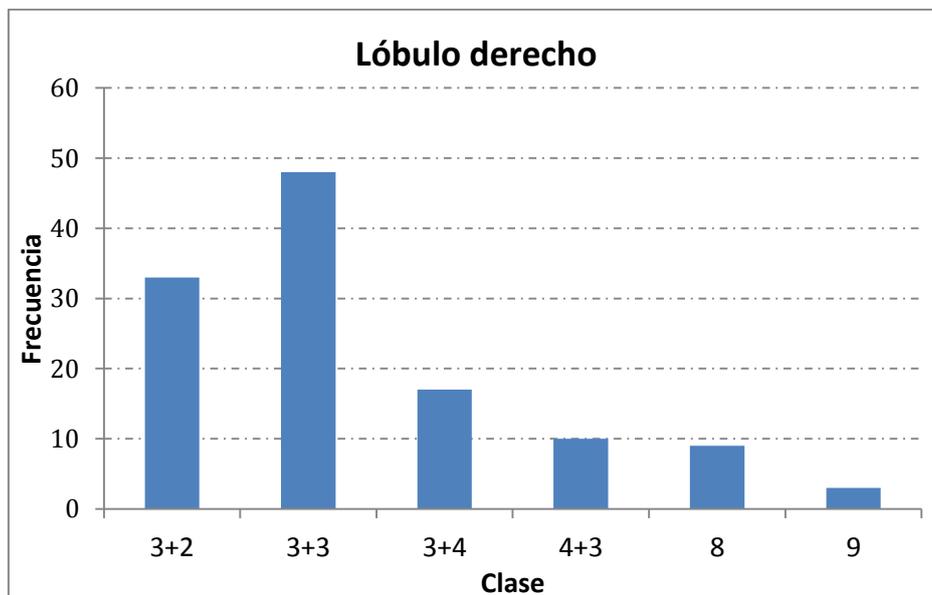
En el global de ambos grupos el Gleason Score más frecuente fue Gleason 6 (3+3) en un 35% de los casos, analizado por subgrupos, tanto en el grupo de 9 Gy, como en el de 15 Gy, el Gleason 6 (3+3) sigue siendo el más frecuente.

En la siguiente gráfica 2, se representa de manera visual, la afectación de Gleason Score, en ambos grupos, de manera global. En el caso de que el paciente presente afectación bilateral se tiene en cuenta el valor más elevado de Gleason Score.

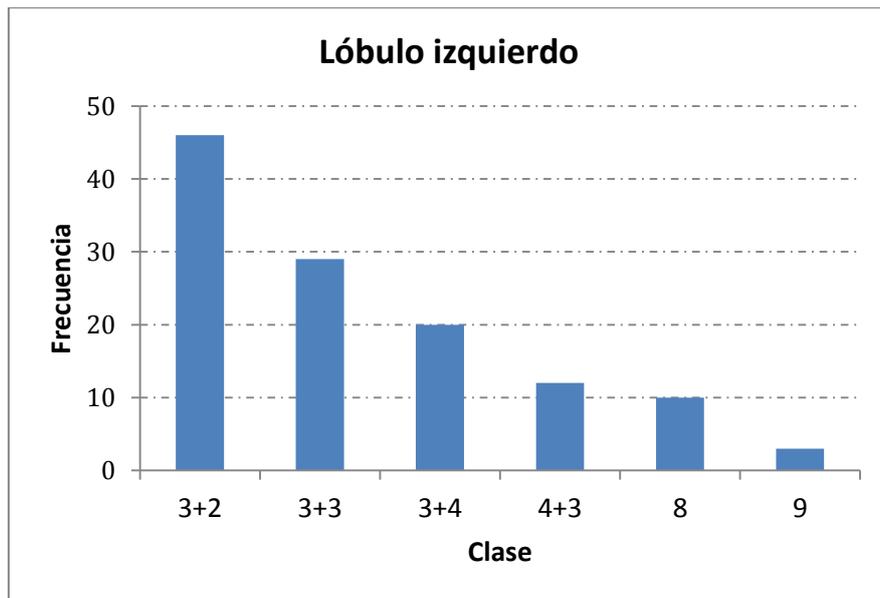


Gráfica 2. Gleason Score analizado en el global de la muestra. Grupo1 (5=3+2), grupo2 (6=3+3), grupo3 (7=3+4), grupo4 (7=4+3), grupo5 (8=3+5/4+4/5+3) y grupo6 (9=4+5/5+4).

En las gráficas 3 y 4, se representa de manera individualizada cada expresión de Gleason Score atendiendo al lóbulo concreto analizado en la Anatomía patológica.

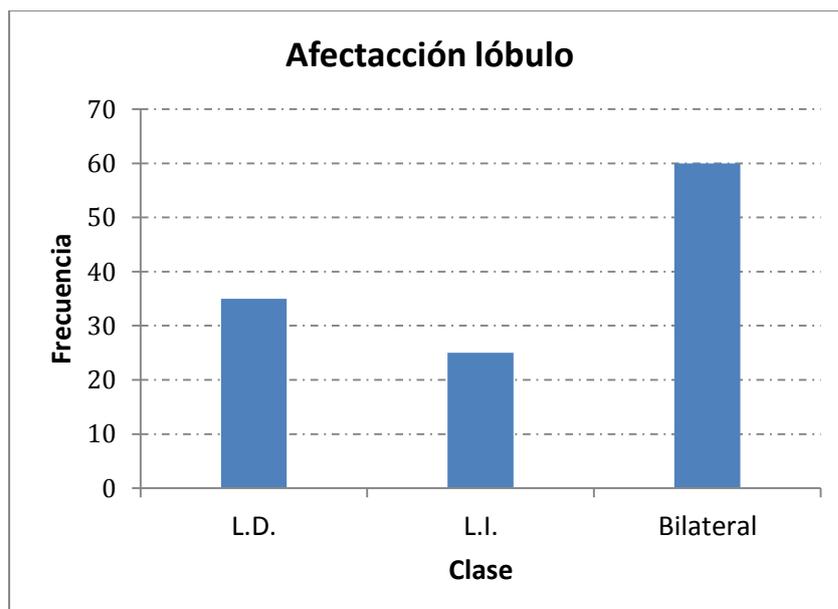


Gráfica 3. Gleason Score analizado en lóbulo derecho en el global de la muestra



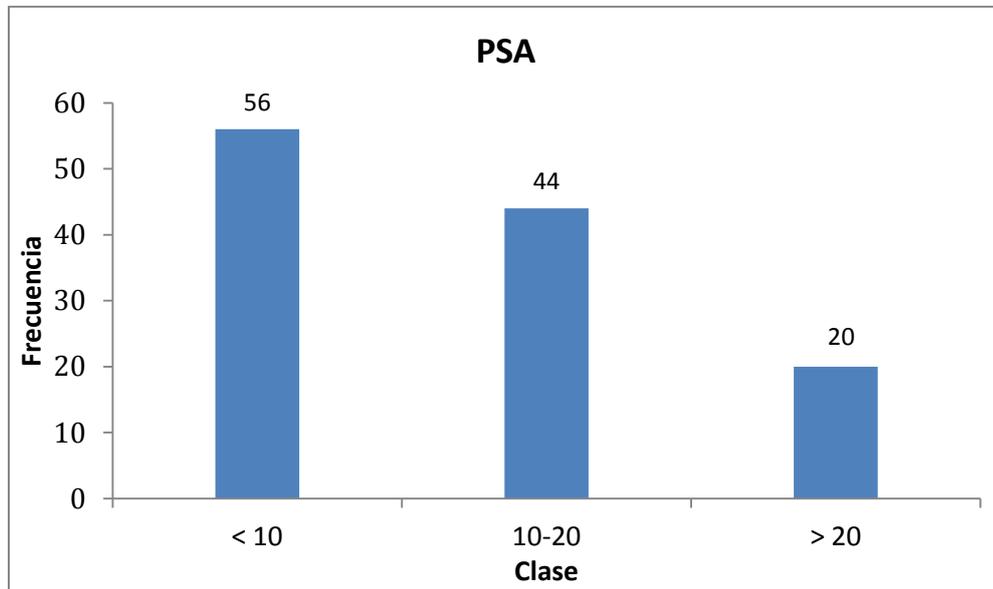
Gráfica 4. Gleason Score analizado en lóbulo izquierdo en el global de la muestra

En cuanto a cuál es el lóbulo afecto analizado en el global de la muestra, lo más frecuente fue la afectación bilateral en un 50%. Si se considera la afectación unilateral, de sólo uno de los dos lóbulos, la afectación de únicamente el lóbulo derecho fue del 29,17 % y un 20,83% de afectación de únicamente lóbulo izquierdo, en el global de la muestra.



Gráfica 5. Afectación de lóbulo analizado en el global de la muestra

El valor de las cifras de PSA analizadas en los pacientes se clasificó según la gradación de riesgo, es decir, en tres grupos según se describe: <10 / 10-20 / >20 ng/ml. En la siguiente gráfica se representan dichos valores de manera visual.

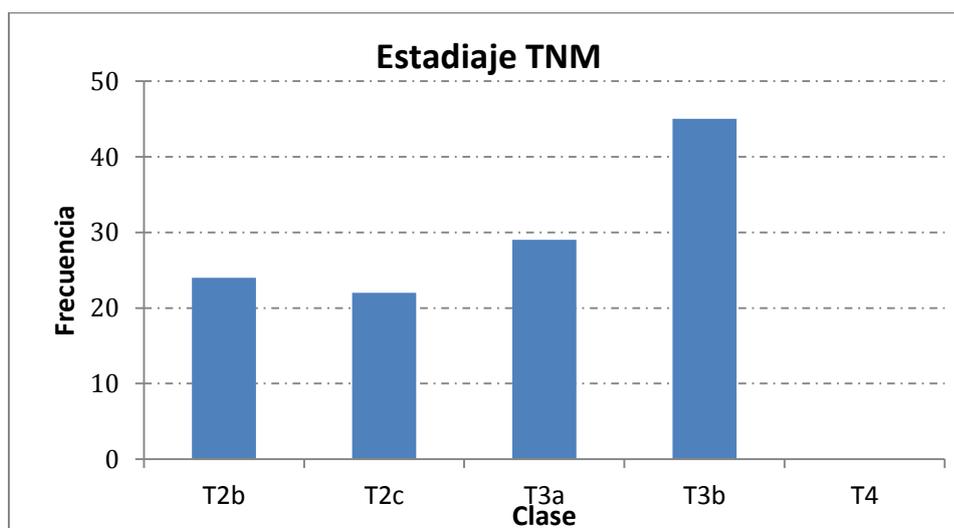


*Gráfica 6. Niveles de PSA analizado en el global de la muestra*

El valor de PSA en el global de los grupos más frecuente fue <10 ng/ml, con un 46,67%, siendo además el más frecuente en el análisis pormenorizado de grupos de 9 y 15 Gy, con un 42,22% y un 49,33% respectivamente.

En cuanto a la valoración de imagen por resonancia, el hallazgo más frecuente fue la invasión de vesículas seminales (T3b), para el global de pacientes con un 37,5%, seguido de la invasión capsular (T3a) en 24,17%. Dentro del grupo de 15 Gy, en el cual se abarcan el resto de consideraciones de estadiaje en cuanto a RM, se puede observar que el valor más frecuente fue el T3a, con un 38,67% , seguido de un 32% de T2b y un 29,33% de T2c.

Como se puede apreciar en el apartado T4 (afectación de estructuras vecinas (vejiga / musculatura adyacente), no se encuentra ningún paciente, ya que la afectación T4, se considera una criterio de exclusión en nuestro trabajo, por considerarse una contraindicación absoluta.



Gráfica 7. Estadíaje TNM por RM analizado en el global de la muestra

**Estadíaje: Gleason Score, lóbulo afecto, PSA, RM.**

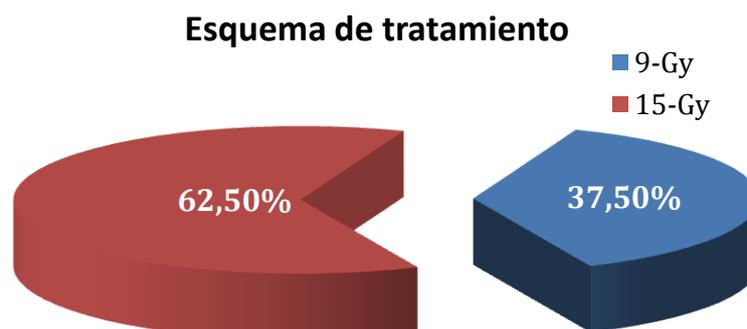
**Características de cada una de las series y del conjunto de ambas**

		Global		9-Gy		15-Gy	
		Nº	%	Nº	%	Nº	%
<b>Gleason Score</b>	5 (3+2)	10.00	8.33	3.00	6.67	7.00	9.33
	6 (3+3)	42.00	35.00	16.00	35.56	26.00	34.67
	7 (3+4)	29.00	24.17	15.00	33.33	14.00	18.67
	7 (4+3)	17.00	14.17	6.00	13.33	11.00	14.67
	8	16.00	13.33	3.00	6.67	13.00	17.33
	9	6.00	5.00	2.00	4.44	4.00	5.33
<b>Lóbulo afecto</b>	L.D.	35.00	29.17	16.00	35.56	19.00	25.33
	L.I.	25.00	20.83	9.00	20.00	16.00	21.33
	BILATERAL	60.00	50.00	20.00	44.44	40.00	53.33
<b>PSA (ng/ml)</b>	<10	56.00	46.67	19.00	42.22	37.00	49.33
	10-20	44.00	36.67	16.00	35.56	28.00	37.33
	>20	20.00	16.67	10.00	22.22	10.00	13.33
<b>RM</b>	T2b	24.00	20.00	0.00	0.00	24.00	32.00
	T2c	22.00	18.33	0.00	0.00	22.00	29.33
	T3a	29.00	24.17	0.00	0.00	29.00	38.67
	T3b	45.00	37.50	45.00	100	0.00	0.00
	T4	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00

Tabla 10. Estadíaje analizado en el global de la muestra y por grupos

#### 5.4 Esquema de tratamiento

El global de los pacientes fue de 120 en total, siendo de 45 pacientes el grupo de 9 Gy y de 75 pacientes el grupo de 15 Gy, es decir, el esquema de tratamiento más empleado en nuestra serie ha sido el de 15 Gy, como boost tras la Radioterapia Externa.



Gráfica 8. Esquema de tratamiento en el global de la muestra

#### 5.5 Volumen PTV

En el global de ambas series el volumen de PTV medio fue 27,95 cm<sup>3</sup>, con un intervalo entre [9,25-74,28], una mediana de 25,19 cm<sup>3</sup>, moda de 24,09 cm<sup>3</sup> y una desviación estándar de 10,42 cm<sup>3</sup> (tabla 11). En el grupo de 9 Gy, el volumen de PTV medio fue 27,75 cm<sup>3</sup> con un intervalo entre [14-50], una mediana de 26,06 cm<sup>3</sup>, moda N/A (no aplica, debido a que no se repite el mismo valor en ninguno de los pacientes) y una desviación estándar de 9. En el grupo de 15 Gy el volumen de PTV medio 28,06 cm<sup>3</sup> con un intervalo entre [9,25-74,28], una mediana de 24,56 cm<sup>3</sup>, moda N/A y una desviación estándar de 11,24 cm<sup>3</sup>.

**Volumen PTV (cm<sup>3</sup>).**

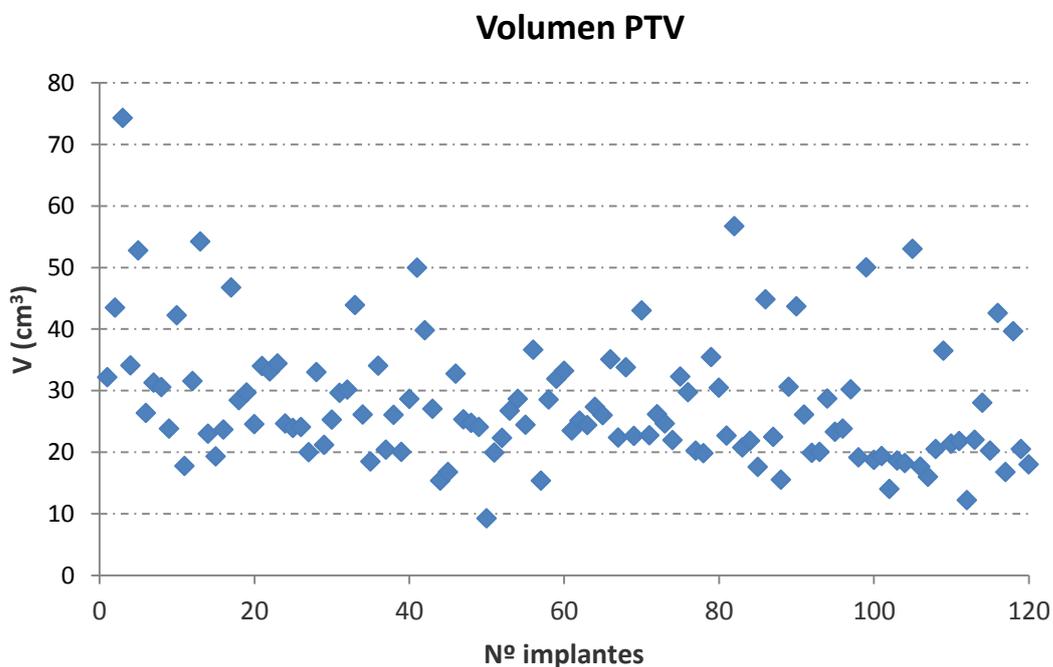
**Características de cada una de las series y del conjunto de ambas**

VOLUMEN PTV (cm <sup>3</sup> )	Media	Mediana	Moda	Mínimo	Máximo	DS
Global	27.95	25.19	24.09	9.25	74.28	10.42
9-Gy	27.75	26.06	N/A	14.00	50.00	9.00
15-Gy	28.06	24.56	N/A	9.25	74.28	11.24

Tabla 11. Volumen de PTV, analizado en el global de la muestra y por grupos

N/A: No aplica (debido a que no se repite el mismo valor en ninguno de los pacientes).

En la gráfica 10, a continuación, se aprecia la distribución del volumen en el global de los grupos.



Gráfica 9. Volumen de PTV analizado en el global de la muestra

## 5.6 Volumen de raíz de vesículas seminales

En nuestro estudio, al analizar la diferente cobertura requerida en el grupo de 9 Gy (se incluye la raíz de vesículas seminales entre 1-2cm.), se ha tenido en cuenta este volumen adicional, es decir, únicamente el volumen de raíz de vesículas seminales, lo que lo diferencia en cuanto a volumen con el implante estándar de 15 Gy. En la tabla 12, se especifica este volumen adicional que se contornea como raíz de vesículas seminales.

### Volumen raíz vvss (cm<sup>3</sup>).

#### Características de cada una de las series y del conjunto de ambas

VOLUMEN raíz vvss (cm <sup>3</sup> )	Media	Mediana	Moda	Mínimo	Máximo	DS
9-Gy	2.30	2.16	1.62	0.81	4.30	0.77

Tabla 12. Volumen raíz de vesículas seminales, analizado en el global de la muestra y por grupos

## 5.7 Número de Agujas

En el global de ambas series el número medio de agujas fue 16,77, con un intervalo entre [12-20], una mediana de 17, moda de 16 y una desviación estándar de 1,81 (tabla 11). En el grupo de 9 Gy el número medio de agujas fue 16,93, con un intervalo entre [12-20], una mediana de 17, moda de 18) y una desviación estándar de 1,56. En el grupo de 15 Gy el número medio de agujas fue de 16,67, con un intervalo entre [13-20], una mediana de 16, moda de 16 y una desviación estándar de 1,95.

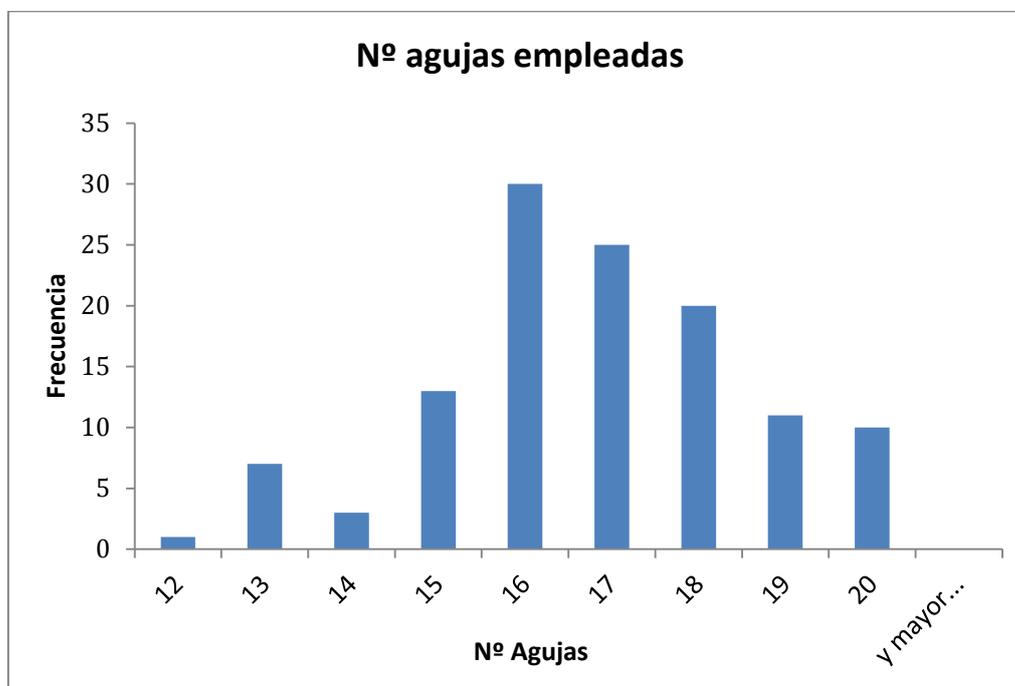
### Número de agujas.

#### Características de cada una de las series y del conjunto de ambas

Nº AGUJAS	Media	Mediana	Moda	Mínimo	Máximo	DS
Global	16.77	17.00	16.00	12.00	20.00	1.81
9-Gy	16.93	17.00	18.00	12.00	20.00	1.56
15-Gy	16.67	16.00	16.00	13.00	20.00	1.95

Tabla 13. Número de agujas analizado en el global de la muestra y por grupos

En la siguiente gráfica 10 se representa de manera visual el número de agujas empleadas en el global de los implantes.



Gráfica 10. Número de agujas analizado en el global de la muestra

### **5.8 Parámetros dosimétricos referentes al PTV**

En el global de ambas series el D100 medio fue 77,99 %, con un intervalo entre [68,10 -109,83], una mediana de 77,41 %, moda de 81,26 % y una desviación estándar de 5,48 % (tabla 14). En el grupo de 9 Gy, el D100 medio fue 77,49 %, con un intervalo entre [70,86-85,44], una mediana de 77,12 %, moda 75,48 y una desviación estándar de 3,33 %. En el grupo de 15 Gy el D100 medio fue 78,30 %, con un intervalo entre [68,10-109,83], una mediana de 77,53 %, moda 77,04 % y una desviación estándar de 6,44 %. El valor de D100 se debe encontrar en > 70%.

En cuanto al D90, la media global es de 107,65 %, con un intervalo entre [79,47-114,03], una mediana de 107,95 %, moda de 111,07 % y una desviación estándar de 4,37 % (tabla 14). En el grupo de 9 Gy, la media del D90 fue de 108,12 %, con un intervalo entre [99-114,03], una mediana de 107,64 %, moda 106,58 % y una desviación estándar de 2,95

% En el grupo de 15 Gy la media del D90 fue 107,37 %, con un intervalo entre [79,47-112,56], una mediana de 107,96 % moda 107,26 % y una desviación estándar de 5,03 %. El D90 se debe situar en valores > 90%.

**Dosimetría PTV.**

**Características de cada una de las series y del conjunto de ambas**

<b>D100</b>	Media	Mediana	Moda	Mínimo	Máximo	DS
Global	77.99	77.41	81.26	68.10	109.83	5.48
9-Gy	77.49	77.12	75.48	70.86	85.44	3.33
15-Gy	78.30	77.53	77.04	68.10	109.83	6.44
<b>D90</b>	Media	Mediana	Moda	Mínimo	Máximo	DS
Global	107.65	107.95	111.07	79.47	114.03	4.37
9-Gy	108.12	107.64	106.58	99.00	114.03	2.95
15-Gy	107.37	107.96	107.26	79.47	112.56	5.03
<b>V100</b>	Media	Mediana	Moda	Mínimo	Máximo	DS
Global	96.83	97.13	97.14	92.71	99.6	1.36
9-Gy	96.95	97.12	97.88	93.52	98.95	1.23
15-Gy	96.76	97.14	95.74	92.71	99.60	1.43
<b>V150</b>	Media	Mediana	Moda	Mínimo	Máximo	DS
Global	26.71	26.11	24.20	18.70	39.74	4.50
9-Gy	26.67	24.97	24.20	18.77	39.74	4.90
15-Gy	26.73	26.35	20.55	18.70	37.63	4.28
<b>V200</b>	Media	Mediana	Moda	Mínimo	Máximo	DS
Global	10.15	9.86	12.52	7.20	15.64	1.87
9-Gy	10.20	9.69	9.24	7.28	15.26	2.01
15-Gy	10.12	10.13	9.12	7.20	15.64	1.79

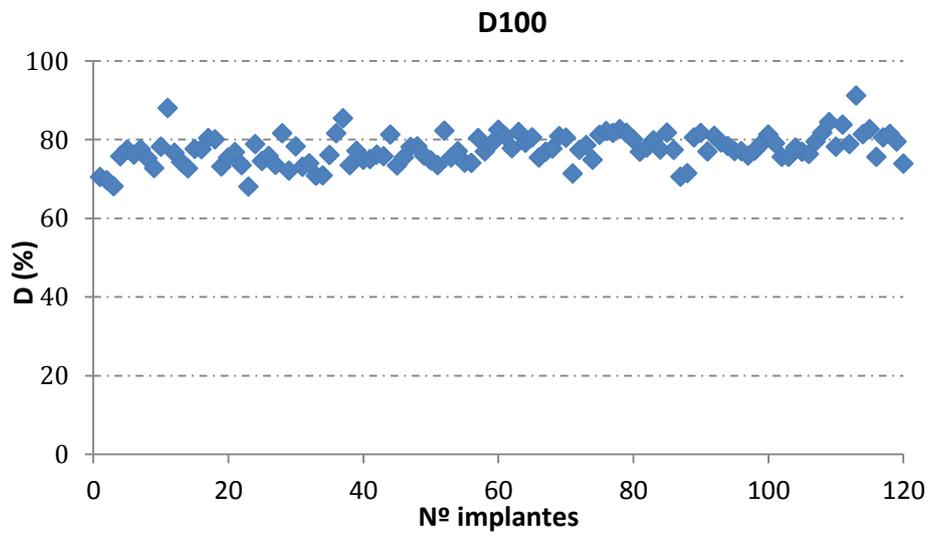
*Tabla 14. Dosimetría del PTV, analizado en el global de la muestra y por grupos*

En cuanto al V100, la media global es de 96,83 %, con un intervalo entre [92,71-99,6], una mediana de 97,13 %, moda de 97,14 % y una desviación estándar de 1,36 % (tabla 14). En el grupo de 9 Gy, la media del V100 fue de 96,95 %, con un intervalo entre [93,52-98,95], una mediana de 97,12 %, moda 97,88 % y una desviación estándar de 1,23 %. En el grupo de 15 Gy la media del V100 fue 96,76 %, con un intervalo entre [92,71-99,60], una mediana de 97,14% moda 95,74 % y una desviación estándar de 1,43 %.

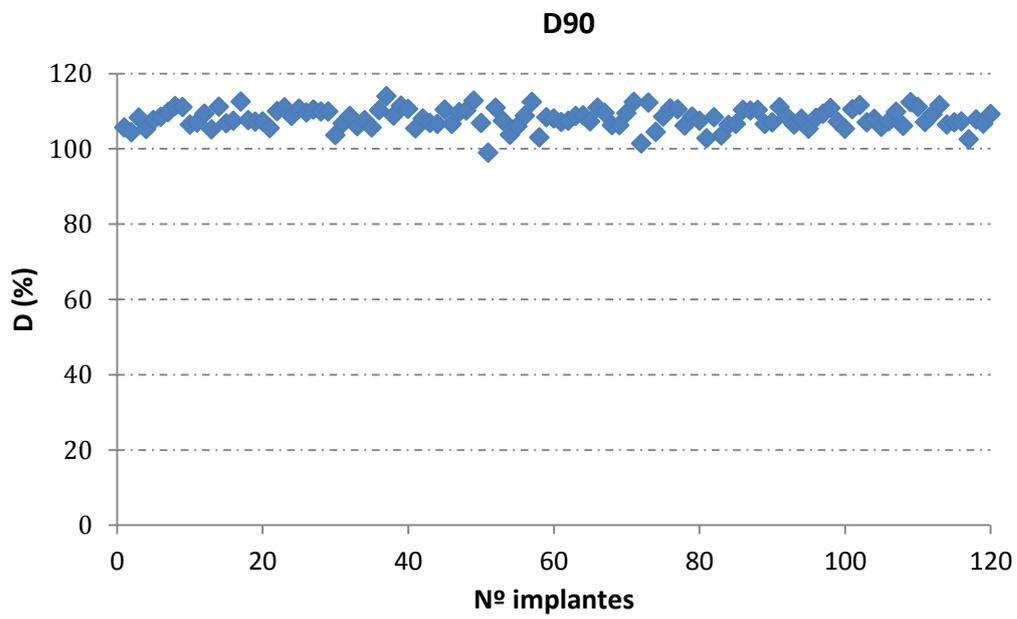
En cuanto al V150, la media global es de 26,71 %, con un intervalo entre [18,70-39,74], una mediana de 26,11 %, moda de 24,20 % y una desviación estándar de 4,50 % (tabla 14). En el grupo de 9 Gy, la media del V150 fue de 26,67 %, con un intervalo entre [18,77-39,74], una mediana de 24,97 %, moda 24,20 % y una desviación estándar de 4,90 %. En el grupo de 15 Gy la media del V150 fue 26,73 %, con un intervalo entre [18,70-37-63], una mediana de 26,35 % moda 20,55 % y una desviación estándar de 4,28 %.

En cuanto al V200, la media global es de 10,15 %, con un intervalo entre [7,20-15,64], una mediana de 9,68 %, moda de 12,52 % y una desviación estándar de 1,87 % (tabla 14). En el grupo de 9 Gy, la media del V200 fue de 10,20 %, con un intervalo entre [7,28-15,26], una mediana de 9,69 %, moda 9,24 % y una desviación estándar de 2,01 %. En el grupo de 15 Gy la media del V200 fue 10,12 %, con un intervalo entre [7,20-15,64], una mediana de 10,13 % moda 9,12 % y una desviación estándar de 1,79 %.

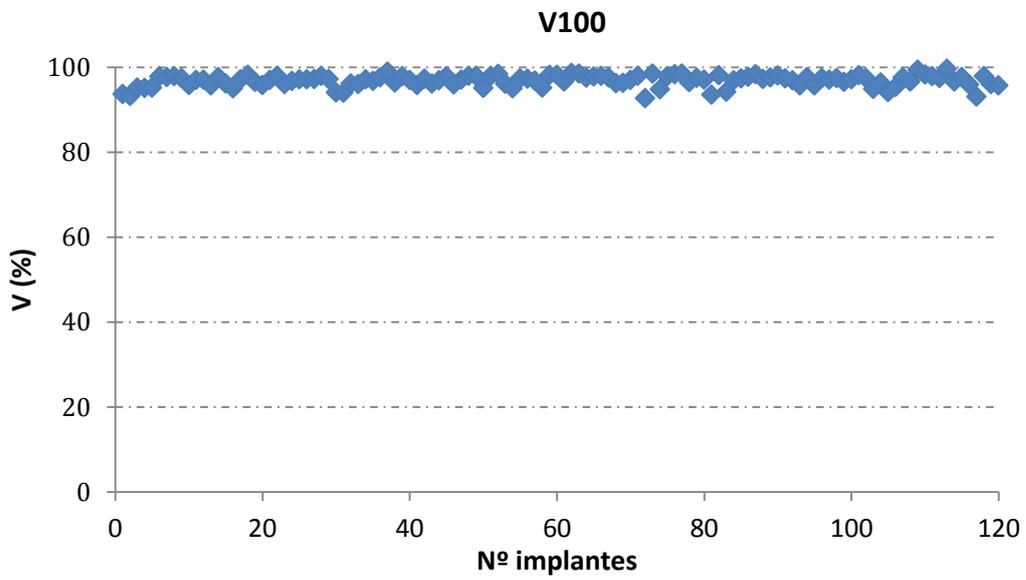
Las siguientes gráficas representan de manera visual los parámetros de dosimetría del PTV, en cuanto al global de los grupos. Como se puede apreciar en los diferentes parámetros analizados hay una distribución homogénea.



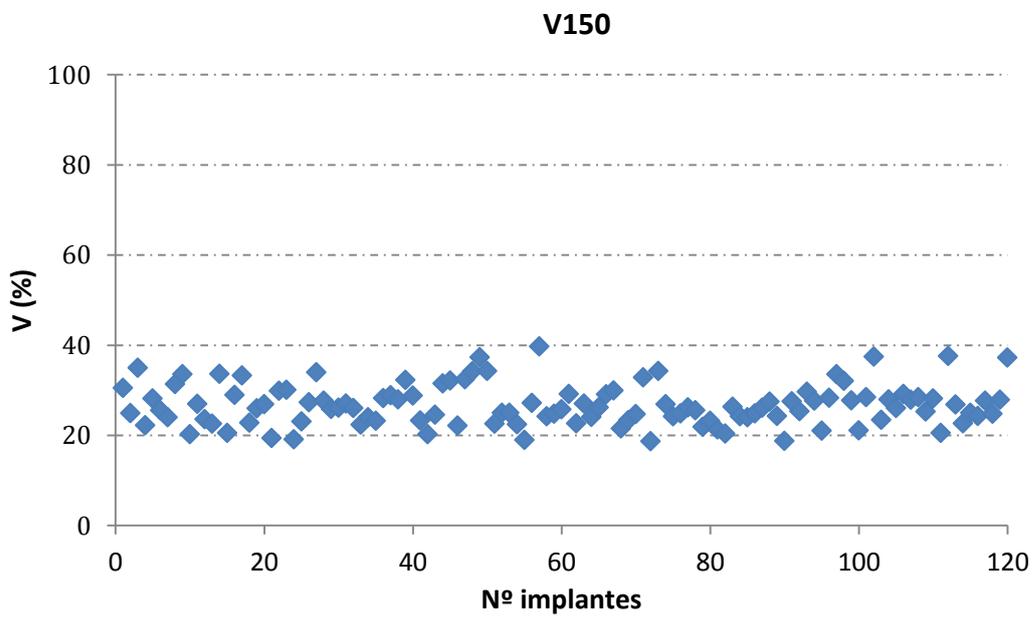
Gráfica11. D100 analizado en el global de la muestra



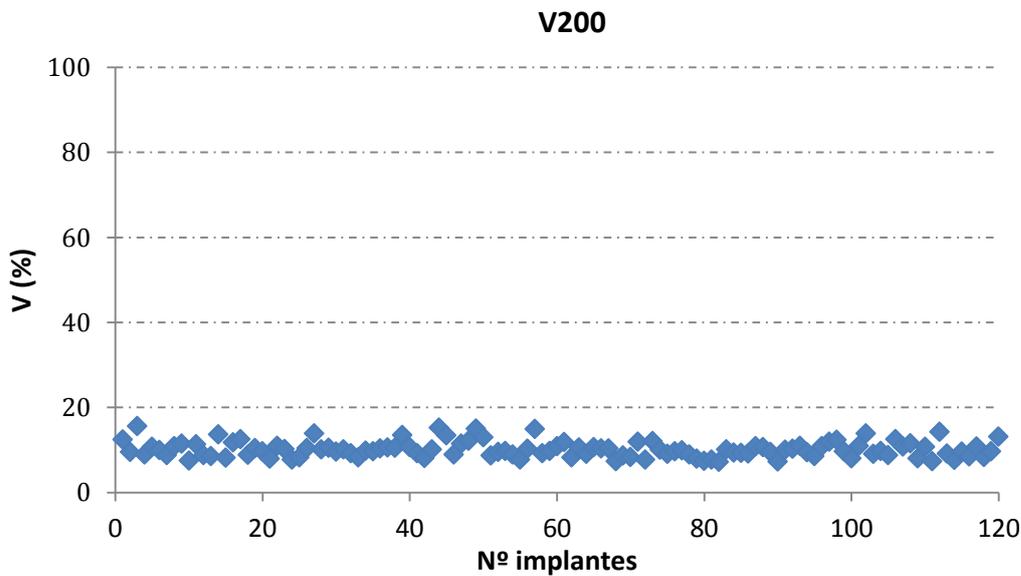
Gráfica 9. D90 analizado en el global de la muestra



Gráfica 103. V100 analizado en el global de la muestra



Gráfica 114. V150 analizado en el global de la muestra



Gráfica 125. V200 analizado en el global de la muestra

### 5.9 Parámetros dosimétricos referentes a Uretra

En cuanto al DmaxU, la media global es de 117,67 %, con un intervalo entre [100-133], una mediana de 116 %, moda de 114 % y una desviación estándar de 6,36 % (tabla 15). En el grupo de 9 Gy, la media del DmaxU fue de 118,27 %, con un intervalo entre [100-133], una mediana de 117,8 %, moda 120 % y una desviación estándar de 7,05 %. En el grupo de 15 Gy la media del DmaxU fue 117,31 %, con un intervalo entre [107,3-131], una mediana de 115,3 % moda 114 % y una desviación estándar de 5,94 %. El DmaxU se debe situar en valores < 120%.

En cuanto al D10U, la media global es de 109,71%, con un intervalo entre [102,08-114,75], una mediana de 110,06 %, moda de 111,16 % y una desviación estándar de 2,75 % (tabla 15). En el grupo de 9 Gy, la media del D10U fue de 109,71 %, con un intervalo entre [102,61-114,32], una mediana de 110,05 %, moda 109 % y una desviación estándar de 2,78 %. En el grupo de 15 Gy la media del D10U fue 109,7 %, con un intervalo entre [102,08-114,65], una mediana de 110,06 %, moda 109 % y una desviación estándar de 2,75 %. El D10U de uretra se debe situar en valores < 110%.

**Dosimetría Uretra.****Características de cada una de las series y del conjunto de ambas**

<b>DmaxU</b>	Media	Mediana	Moda	Mínimo	Máximo	DS
Global	117.67	116.00	114.00	100.00	133.00	6.36
9-Gy	118.27	117.80	120.00.	100.00	133.00	7.05
15-Gy	117.31	115.30	114.00	107.3	131.00	5.94
<b>D10U</b>	Media	Mediana	Moda	Mínimo	Máximo	DS
Global	109.71	110.06	111.16	102.08	114.75	2.75
9-Gy	109.71	110.05	109.00	102.61	114.32	2.78
15-Gy	109.70	110.06	109.00	102.08	114.65	2.75

Tabla 15. Dosimetría de uretra, analizada en el global de la muestra y por grupos

### **5.10 Parámetros dosimétricos referentes a Recto**

En cuanto al DmaxR, la media global es de 93,27%, con un intervalo entre [52-115], una mediana de 95,60 %, moda de 100 % y una desviación estándar de 10,63 % (tabla 16). En el grupo de 9 Gy, la media del DmaxR fue de 94,15%, con un intervalo entre [62-111], una mediana de 95,50 %, moda de 100 % y una desviación estándar de 9,90 %. En el grupo de 15 Gy la media del DmaxR fue 92,75%, con un intervalo entre [52-115], una mediana de 96 %, moda 100% y una desviación estándar de 11,07 %. Se cumple el constraint de DmaxR < 100% en todos los casos.

En cuanto al D10R, la media global es de 69,51%, con un intervalo entre [44,20-79,95], una mediana de 69,78, moda de 75,44 y una desviación estándar de 7,63 (tabla 16). En el grupo de 9 Gy, la media del D10R fue de 71,11%, con un intervalo entre [51,5-79,95], una mediana de 73,17 %, moda 73,17 % y una desviación estándar de 7,45 %. En el grupo de 15 Gy la media del D10R fue 68,55 %, con un intervalo entre [44,20-79,91], una mediana de 68,33 moda 66,14 % y una desviación estándar de 7,62 %. Se cumple el constraint de D10R, < 80% en todos los casos.

**Dosimetría Recto.****Características de cada una de las series y del conjunto de ambas**

<b>DmaxR(%)</b>	Media	Mediana	Moda	Mínimo	Máximo	DS
Global	93.27	95.60	100	52.00	115.00	10.63
9-Gy	94.15	95.50	100	62.00	111.00	9.90
15-Gy	92.75	96.00	100	52.00	115.00	11.07
<b>D10R(%)</b>	Media	Mediana	Moda	Mínimo	Máximo	DS
Global	69.51	69.78	75.44	44.20	79.95	7.63
9-Gy	71.11	73.17	73.17	51.50	79.95	7.45
15-Gy	68.55	68.33	66.14	44.20	79.91	7.62

Tabla 16. Dosimetría de recto, analizada en el global de la muestra y por grupos

### **5.11 Parámetros dosimétricos referentes a calidad**

Los parámetros dosimétricos analizados en del implante, comprenden el COIN, CI, DNR, DHI y HI (Tabla 17).

En cuanto al COIN, la media global es de 1,10, con un intervalo entre [1,05-1,17], una mediana de 1,10, moda de 1,10 y una desviación estándar de 0,01 (tabla 17). En el grupo de 9 Gy y de 15 Gy, los valores son muy similares, repitiéndose el valor de la mediana y de la moda, siendo la desviación estándar ligeramente superior en el grupo de 15 Gy.

La media global del CI, es de 0,97, con un intervalo entre [0,73-1], una mediana de 0,97, moda N/A y una desviación estándar de 0,03 (tabla 17). En el grupo de 9 Gy y de 15 Gy, los valores son muy parecidos, como se aprecia en la tabla. Dichos resultados son excelentes debido a que el punto de corte se sitúa en  $CI > 0,90$ .

En cuanto al DNR, la media global es de 0,48 %, con un intervalo entre [0,20-0,68], una mediana de 0,60 %, moda N/A y una desviación estándar de 0,17 % (tabla 17). Por subgrupos no se encuentran diferencias destacables.

**Parámetros dosimétricos de calidad.**

**Características de cada una de las series y del conjunto de ambas**

<b>COIN (Índice Conformacional)</b>	Media	Mediana	Moda	Mínimo	Máximo	DS
Global	1.10	1.10	1.10	1.05	1.17	0.01
9-Gy	1.10	1.10	1.10	1.06	1.12	0.01
15-Gy	1.10	1.10	1.10	1.05	1.17	0.02
<b>CI (Índice de Conformidad)</b>	Media	Mediana	Moda	Mínimo	Máximo	DS
Global	0.97	0.97	N/A	0.73	1.00	0.03
9-Gy	0.97	0.97	N/A	0.94	0.99	0.01
15-Gy	0.96	0.97	N/A	0.73	1.00	0.03
<b>DNR (Ratio dosis No-ijuniforme)</b>	Media	Mediana	Moda	Mínimo	Máximo	DS
Global	0.48	0.60	N/A	0.20	0.68	0.17
9-Gy	0.47	0.60	N/A	0.21	0.68	0.17
15-Gy	0.49	0.59	N/A	0.20	0.68	0.17
<b>DHI (Índice Homogeneidad Dosis-relativa)</b>	Media	Mediana	Moda	Mínimo	Máximo	DS
Global	0.72	0.73	N/A	0.54	0.81	0.05
9-Gy	0.73	0.74	N/A	0.59	0.81	0.05
15-Gy	0.72	0.73	N/A	0.54	0.80	0.05
<b>HI (Índice Homogeneidad)</b>	Media	Mediana	Moda	Mínimo	Máximo	DS
Global	0.70	0.71	N/A	0.39	0.79	0.05
9-Gy	0.70	0.71	N/A	0.57	0.79	0.05
15-Gy	0.70	0.70	N/A	0.39	0.78	0.06

Tabla 17. Parámetros dosimétricos de calidad, analizada en el global de la muestra y por grupos

N/A: No aplica (debido a que no se repite el mismo valor en ninguno de los pacientes).

En cuanto al DHI, la media global es de 0,72%, con un intervalo entre [0,54-0,81], una mediana de 0,73 %, moda N/A y una desviación estándar de 0,05 % (tabla 17). En el grupo de 9 Gy, la media de DHI fue de 0,73%, con un intervalo entre [0,59-0,81], una mediana de 0,74%, y una desviación estándar de 0,05%. En el grupo de 15 Gy la media de DHI fue 0,72%, con un intervalo entre [54-80], una mediana de 0,73 % y una desviación estándar de 0,05%.

La media global del HI, es de 0,70 %, con un intervalo entre [0,39-0,79], una mediana de 0,71 %, moda de 100 % y una desviación estándar de 0,05 % (tabla 17). En el grupo de 9 Gy, la media de HI fue de 0,70%, con un intervalo entre [0,57-0,79], una mediana de 0,71%, y una desviación estándar de 0,05%. En el grupo de 15 Gy la media de HI fue 0,70%, con un intervalo entre [0,39-0,78], una mediana de 0,70 % y una desviación estándar de 0,06%.

### 5.12 Intervalo entre Radioterapia Externa y Braquiterapia

El tiempo medio transcurrido entre el fin de la Radioterapia Externa y la realización de la Braquiterapia del global de la serie, es de 19,61 días, con un intervalo entre [8-30 días], una mediana de 20, moda de 20 y una desviación estándar de 6,06 (tabla 18). En el grupo de 9 Gy y en el de 15 Gy, los valores fueron superponibles debido a que en todos los casos se emplea este criterio de secuencia temporal.

#### Intervalo entre el fin de Radioterapia Externa y la Braquiterapia.

#### Características de cada una de las series y del conjunto de ambas

Intervalo (días)	Media	Mediana	Moda	Mínimo	Máximo	DS
<b>Radioterapia Externa y Braquiterapia</b>						
Global	19.61	20.00	20.00	8.00	30.00	6.06
9-Gy	20.18	21.00	20.00	9.00	30.00	5.60
15-Gy	19.27	20.00	20.00	8.00	30.00	6.34

Tabla 18. Intervalo RT y HDR, analizado en el global de la muestra y por grupos

### 5.13 Intervalo entre Hormonoterapia y Braquiterapia

El tiempo medio global entre el inicio de la hormonoterapia y el implante de Braquiterapia de Alta Tasa de próstata, 4,3 meses, con un intervalo entre [1,5-12 meses], una mediana de 4, moda de 3 y una desviación estándar de 2,05 (tabla 19). En el grupo de 9 Gy y en el de 15 Gy, los valores fueron superponibles debido a que en todos los casos se emplea el bloqueo hormonal como parte de la estrategia terapéutica.

#### Intervalo entre inicio de Hormonoterapia y la Braquiterapia.

##### Características de cada una de las series y del conjunto de ambas

Intervalo (meses) Hormonoterapia y Braquiterapia	Media	Mediana	Moda	Mínimo	Máximo	DS
Global	4.30	4.00	3.00	1.50	12.00	2.05
9-Gy	5.34	5.00	6.00	2.50	12.00	2.30
15-Gy	3.87	3.50	3.00	1.50	9.00	1.67

Tabla 19. Intervalo HT y HDR, analizado en el global de la muestra y por grupos

### **5.14 Toxicidad subaguda**

En nuestro estudio, como se ha comentado con anterioridad, se ha valorado la homogeneidad de la dosimetría del implante, y aunque no se ha pretendido analizar la toxicidad ni los efectos secundarios, a continuación se presentan los resultados recogidos de la toxicidad subaguda de nuestra serie (si bien es cierto, que la correlación clínica en el seguimiento y los efectos secundarios, quedan abiertos para futuros estudios).

Los efectos secundarios o toxicidad subaguda (según las escalas comentadas previamente (74) (75) (76)), al mes de haber realizado el implante de Braquiterapia, y acudir a la visita de control, son los siguientes:

- Retención urinaria: 0 % (0/120)

- Hematuria: 1 % (1/120)

- Dolor perineal: 8,3% (9/120)

- Hematoma perineal: 3% (4/120)

- Disuria: 12% (14/120)

(la disuria se trataba de grado I y II, en ningún caso grave).

- Incontinencia rectal o urinaria: 0% (0/120)

(No presentaron incontinencia de ningún grado).

- Urgencia miccional: 14% (17/120)

- Proctalgia: 6% (7/120)

- Diarrea: 6% (7/120)

(en estos casos, el paciente ya había presentado síntomas durante la Radioterapia Externa)

### **5.15 RESULTADOS DEL ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

En nuestro estudio se hace hincapié en el análisis dosimétrico del implante de Braquiterapia de Alta tasa como boost tras Radioterapia Externa.

De un adecuado cumplimiento de los parámetros dosimétricos, se obtiene lo que denominamos un implante de calidad. Dentro de los índices definidos previamente que analizan la calidad del implante, como son el COIN, CI, DNR, DHI y HI, nuestro interés se centra especialmente en determinar la homogeneidad del implante de Braquiterapia.

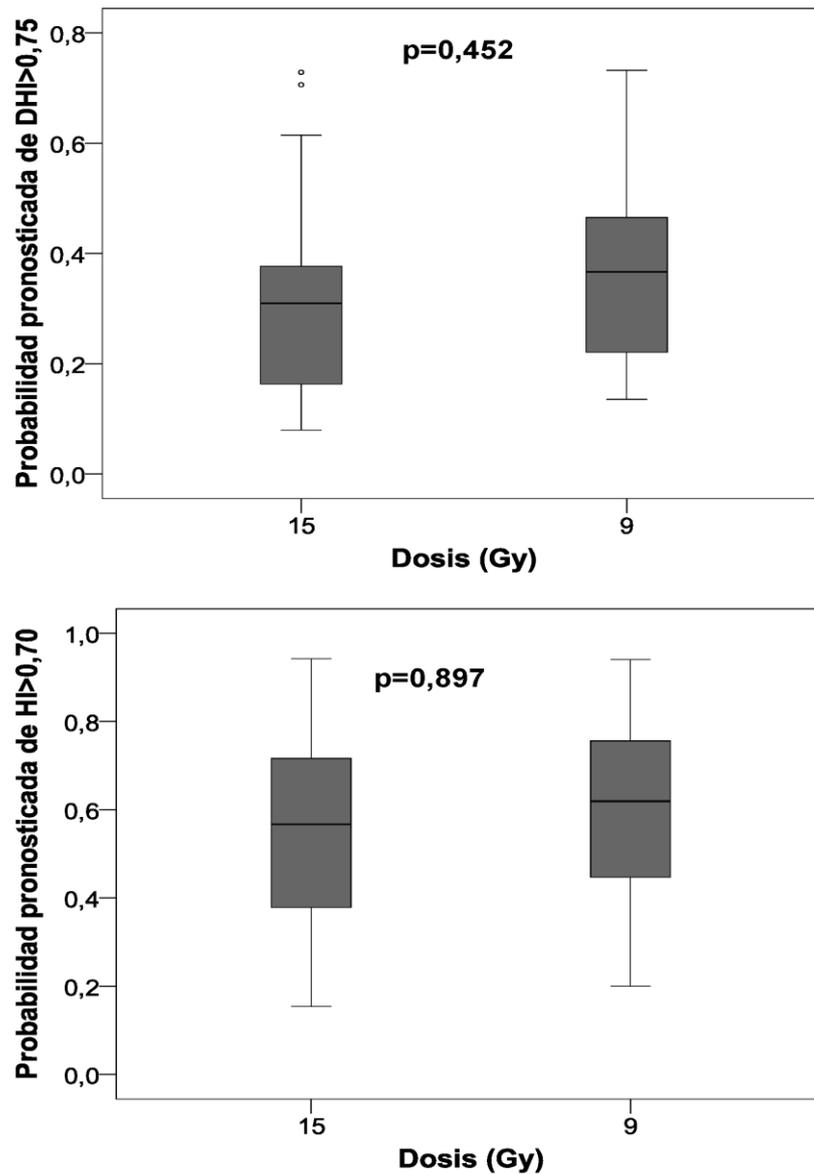
En este sentido se ha efectuado un análisis multivariante consistente en múltiples comparaciones entre diferentes parámetros dosimétricos. Del cumplimiento de los mismos, se obtiene un implante o aplicación que consideramos de calidad, en lo que respecta a una buena cobertura dosimétrica y el cumplimiento de los constraints.

En el análisis multivariante las variables analizadas son las siguientes: Volumen PTV ( $V_{PTV}$ ),  $D_{90}$ ,  $D_{100}$ ,  $D_{max}(\text{Uretra})$ ,  $D_{10U}$ ,  $D_{max}(\text{Recto})$  y  $D_{10R}$ . Los parámetros  $V_{100}$ ,  $V_{150}$  y  $V_{200}$ , al estar relacionados con las fórmulas de DHI y HI, no se incluyeron en el análisis multivariante.

En cuanto a los parámetros de homogeneidad (DHI y HI) analizados, los resultados se muestran a continuación.

Para una probabilidad de cumplir  $DHI > 0,75$ , tras la comparación entre los dos grupos se obtiene una  $p= 0,452$ . Analizando la probabilidad de cumplir  $HI > 0,70$ , tras la comparación entre los dos grupos, se obtiene una  $p=0,897$ .

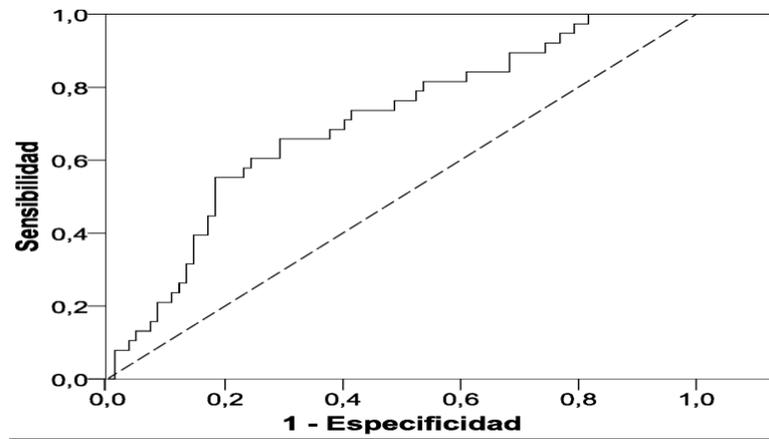
Por lo tanto, no existen diferencias significativas en cuanto a la homogeneidad de la dosis del implante analizado por DHI y HI.



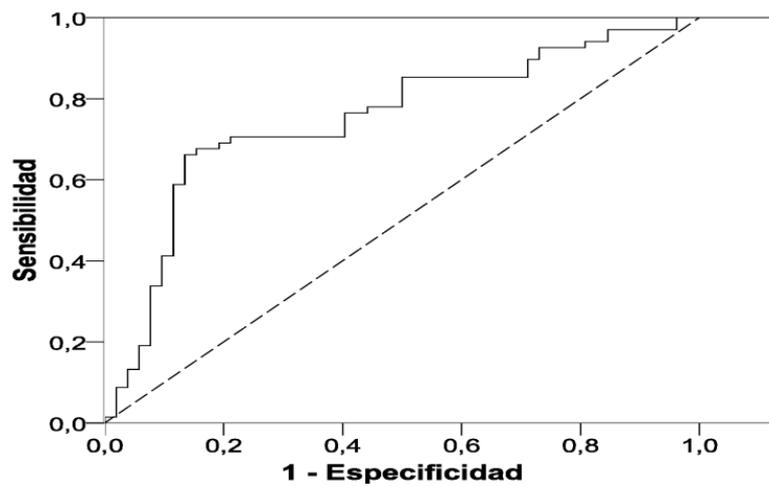
Gráfica 136. Diagrama de cajas DHI y HI, comparación entre 9 Gy boost y 15 Gy boost

A la vista de los resultados, podemos concluir en nuestro estudio que no existen diferencias entre los grupos de 9 Gy y 15 Gy, en cuanto a la homogeneidad de la dosimetría del implante, analizado por DHI y HI.

En las gráficas 17 y 18 que se exponen a continuación, se representan las curvas ROC, que expresan la potencia de los parámetros analizados (DHI y HI) con respecto al análisis estadístico.



*Gráfica 147. Curva ROC para DHI*



*Gráfica 158. Curva ROC para HI*

En la siguiente tabla 20, se aprecian los parámetros analizados en cuanto al DHI y al HI.

En primer lugar, referente a DHI, la mejor combinación de curvas ROC, fue para grupo de 9 Gy, el volumen y cumplir el D10U. Dentro de ellos los que resultaron estadísticamente significativos son el volumen y el D10U, por lo tanto, el cumplir el D10U y un mayor volumen de PTV, predispone a cumplir el parámetro de calidad DHI.

Variable	DHI>0,75		HI>0,70	
	OR Aju. (IC 95%)	p-valor	OR Aju. (IC 95%)	p-valor
Dosis de 9Gy	1,38(0,60-3,15)	0,452	0,94(0,39-2,26)	0,897
Volumen (cm <sup>3</sup> )	1,05(1,01-1,09)	0,029	1,06(1,01-1,11)	0,014
Calidad D10U	3,70(1,55-8,83)	0,003	3,09(1,35-7,11)	0,008
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	N/M	N/M	1,08(0,98-1,19)	0,140
HT meses	N/M	N/M	1,19(0,95-1,49)	0,130
Calidad DmaxR	N/M	N/M	2,20(0,93-5,16)	0,071

Tabla 20. Análisis multivariante de los parámetros de calidad analizados.

N/M, esta variable no ha sido introducida en el modelo; OR Aju., odds ratio ajustada; IC, intervalo de confianza; ABC, área bajo la curva ROC. Bondad de ajuste de los modelos: 1) DHI:  $X^2=12,36$   $p=0,006$   $ABC=0.70$  (IC 95%: 0,61-0,80,  $p<0,001$ ) total de combinaciones=18; 2) HI:  $X^2=19,64$   $p=0,003$   $ABC=0.75$  (IC 95%: 0,66-0,84,  $p<0,001$ ) total de combinaciones=4.047.

Referente al HI, la combinación de curvas ROC más idónea, fue para el grupo de Dosis 9 Gy, el volumen y el D10U, así como el IMC, HT y DmaxR. Si bien es cierto, que resultaron estadísticamente significativos el Volumen y el D10U. Es decir, que dentro de los parámetros relacionados con el DHI y HI, el cumplir el D10U y tener un mayor volumen de PTV, son buenos indicadores de que se vna a cumplir el DHI y el DHI.

La correlación de los resultados de los parámetros dosimétricos analizados con la clínica, en lo referente a la toxicidad y el control de la enfermedad expresado en niveles de PSA, queden como hipótesis de trabajo para futuros estudios, como se ha comentado con anterioridad.

En nuestro estudio se comparan dos esquemas de tratamiento con dos prescripciones de dosis y delimitación de PTV diferentes según el estadiaje.

El grupo de 9 Gy boost, requiere una mayor cobertura, la raíz de vesículas seminales. Este volumen adicional de PTV, no se plantea en el grupo de 15 Gy.

Dentro del grupo de 9 Gy, hemos analizado únicamente este volumen adicional (sólo raíz de vesículas seminales). En la tabla 21, se han tenido en cuenta diferentes parámetros dosimétricos con respecto al volumen únicamente de raíz de vesículas seminales. Dicho volumen adicional, se ha considerado un porcentaje con respecto al volumen de PTV (próstata), de un implante estándar en el cual se contornea, únicamente la glándula prostática.

<b>Criterio</b>	<b>Verificado x±s/n</b>	<b>No verificado x±s/n</b>	<b>p-valor</b>
<b>D90</b>	8,84±3,31 / n=45	n=0	N/A
<b>D100</b>	8,84±3,31 / n=45	n=0	N/A
<b>DmaxU</b>	9,23±3,46 / n=25	8,35±3,14 / n=20	0,386
<b>DmaxR</b>	8,94±3,45 / n=30	8,64±3,12 / n=15	0,777
<b>D10U</b>	9,70±3,38 / n=22	8,02±3,10 / n=23	0,090
<b>D10R</b>	8,84±3,31 / n=45	n=0	N/A

*Tabla 21. Comparación de medias del porcentaje de volumen según criterios de calidad.*

*x±s, media ± desviación estándar; n, número de sujetos que verifican (o no verifican) el criterio de calidad; N/A, no aplica.*

En este subgrupo, se cumplen en todos los pacientes el D90, D100 y el D10R. En los otros parámetros de DmaxU, DmaxR, D10U, obtienen diferentes resultados.

Cumplir el criterio de D10U, conlleva un mayor porcentaje de volumen adicional con respecto al volumen total de tratamiento, debido a que es un porcentaje de volumen. Es decir, cuanto más volumen adicional, es más fácil cumplir el D10U, pero es necesario insistir en que no existe un número de pacientes suficiente para poder realizar dicha aseveración de manera con significación estadística.

Si bien este subgrupo de pacientes, el grupo de 9 Gy, es de 45 pacientes, aunque resulta insuficiente para poder extraer conclusiones estadísticas, podemos apuntar que el D10U, estaba cercano a la significación por lo que el cumplir el D10U supone que es más grande el volumen de la próstata.

Habría que plantear estudios con más número de pacientes para poder establecer una correlación más clara con respecto a este tema en concreto, ya que parece que el D10U tiene mayor importancia en este grupo de 9 Gy, con mayor número de pacientes para poder realizar un análisis multivariante.

## 6. DISCUSIÓN

La escalada de dosis en el tratamiento de cáncer de próstata de alto riesgo es una realidad ampliamente contrastada en numerosos estudios siendo recomendada por diferentes centros y grupos de trabajo. Como se ha comentado previamente, consiste en alcanzar una dosis mayor en el tumor, con el objetivo de lograr un mayor control de la enfermedad con una toxicidad asumible (4) (36) (80). Tiene especial interés en pacientes considerados de alto riesgo clasificados así, por reunir unos factores pronósticos determinados (16), donde adquiere importancia aumentar la dosis al tumor lo que conlleva un mayor control de la enfermedad.

Analizando el papel de la Braquiterapia HDR como sobreimpresión de dosis en pacientes de alto riesgo, es necesario destacar un estudio clásico como es el de **Martínez** (81). Los resultados muestran un buen control bioquímico de la enfermedad en pacientes tratados con Braquiterapia, aunque éstos presenten factores de alto riesgo.

Los factores de riesgo tienen su implicación en el pronóstico de la enfermedad como se ha comentado previamente. **Wattson**, (82) determina la relación entre el incremento de factores de alto riesgo y la incidencia de mortalidad cáncer específica (mortalidad atribuible al cáncer de próstata). Se trata de un estudio retrospectivo en 2234 pacientes con cáncer de próstata localizado, realizado entre 1991 y 2007, tratando con braquiterapia en monoterapia (siendo la braquiterapia de baja tasa) o combinada con radioterapia externa y deprivación hormonal. Los pacientes con múltiples factores de alto riesgo se seleccionaban menos para un tratamiento en monoterapia con braquiterapia, lo que incrementaba el riesgo de mortalidad cáncer-específica. En cambio, el uso de una terapia trimodal (Radioterapia Externa seguido de Braquiterapia y deprivación hormonal), se asociaba con un descenso de mortalidad cáncer-específica. De lo cual se deduce que en pacientes de alto riesgo, con un peor pronóstico, es necesaria una combinación de diferentes armas terapéuticas para disminuir la mortalidad cáncer-específica.

Es cierto que el uso creciente de la Braquiterapia de Alta Tasa, se ha analizado en pacientes no sólo de alto, sino también, de intermedio e incluso bajo riesgo (en este último

en monoterapia). En este sentido se plantea como una técnica factible en varios grupos de riesgo, como refiere el estudio de **Yamada** (83).

**Grimm** (37) en una revisión sistemática esclarece que la decisión terapéutica debe estar condicionada al grupo de riesgo al que pertenece el paciente. En bajo riesgo, la Braquiterapia puede resultar una opción; en casos de riesgo intermedio la Braquiterapia sola podría ser equivalente a Radioterapia Externa más Braquiterapia; en alto riesgo la combinación de Radioterapia Externa y Braquiterapia junto con el bloqueo hormonal parece una decisión terapéutica adecuada.

En cuanto a la dosis empleada para la escalada de dosis existen diversos estudios que comparan las dosis alcanzadas mediante la combinación terapéutica de Radioterapia Externa y Braquiterapia. Para comparar diferentes esquemas de tratamiento, resulta de suma ayuda el cálculo de la dosis biológica equivalente, que tiene en cuenta el cociente  $\alpha/\beta$  (1,5 para la próstata y 3 para toxicidad tardía) (29), además del número de fracciones y la dosis por fracción. La dosis biológica equivalente, permite interpretar la dosis administrada de manera que sea comparable entre diferentes esquemas de tratamiento tanto de Radioterapia externa como de braquiterapia.

Con respecto al papel de la HDR como boost en la escalada de dosis, **Martínez** (43) analizó la dosis recibida global según cifras de BED, dividiendo los pacientes en dos grupos, uno con BED > 268 Gy y otro grupo de BED < 268 Gy. En su estudio se evalúa el papel de la combinación de Braquiterapia HDR y Radioterapia Externa, con un seguimiento de 10 años, en pacientes de riesgo intermedio y alto. Se analizan 472 pacientes tratados desde 1992 al 2007, con PSA >10 ng/ml, Gleason score  $\geq 7$  o estadio  $\geq T2b$ , que recibieron 46 Gy de Radioterapia Externa y Braquiterapia (dos fracciones, realizadas durante el curso de la Radioterapia Externa). Se usó como control bioquímico el criterio de recaída de Phoenix (nadir + 2). En el grupo de mayor dosis BED > 268 Gy, se encontró un mayor control bioquímico, con menor incidencia de metástasis y poca toxicidad de alto grado acompañante. El empleo de dosis altas de radiación se correlaciona con mejores tasas control bioquímico y clínico. La Braquiterapia HDR permite administrar altas cifras de BED, lo

que se puede correlacionar con una incidencia menor de metástasis, siendo dichas dosis, imposibles de alcanzar hoy en día mediante las técnicas actuales de IMRT.

En otro estudio referente a la dosis biológica equivalente, **Zaorsky** (84) analiza la dosis global administrada en cuanto a valores de BED. Se trata de un metaanálisis de 55 estudios, en 12.756 pacientes con cáncer de próstata, entre 2003-2013, tratados mediante diferentes técnicas de tratamiento, Radioterapia Externa convencional (fraccionamiento estándar), Radioterapia hipofraccionada y Braquiterapia HDR (monoterapia o boost). El seguimiento fue de 5 años. Se calculó la cifra de BED, con la siguiente fórmula:  $(nd[1 + d/(a/b)])$ , para un  $\alpha/\beta$  de 1,5 para la próstata y 3 para toxicidad tardía, siendo n: nº de fracciones, d: dosis por fracción. Se analizó la supervivencia libre de fallo bioquímico y la toxicidad. Finalmente, establece una relación entre un BED de 200 y un buen control de la enfermedad (aumentar dosis > 200 BED, no conllevaba beneficio en su análisis).

El esquema empleado por **Boladeras** (36), responde a dosis menores que los diferentes esquemas comentados previamente (BED 203 Gy) en fracción única, si bien, sus resultados son comparables con los presentados en otros esquemas de boost de Braquiterapia HDR mediante varias fracciones. La escalada de dosis permite aumentar el valor de BED, lo que supondría un aumento en el control tumoral respetando los órganos vecinos (recto, uretra y vejiga).

Existen diferentes maneras de llevar a cabo la escalada de dosis, mediante Radioterapia Externa o mediante Braquiterapia (como sobreimpresión de dosis, ya sea de LDR o HDR). La combinación de Radioterapia Externa y Braquiterapia como boost, supone una opción terapéutica adecuada en cuanto a toxicidad y control de la enfermedad en pacientes diagnosticados con Adenocarcinoma de próstata de alto riesgo (81), acompañado de bloqueo hormonal (37).

En cuanto a la Radioterapia Externa exclusiva, permite alcanzar una dosis mayor en el tumor mediante nuevas técnicas de tratamiento. **Bayley** (86), refiere que es posible realizar la escalada de dosis mediante IMRT a nivel pélvico, llegando a alcanzar dosis mayores en la zona de próstata y vesículas, e incluso en adenopatías. Desde Septiembre de 2002 a Marzo de 2007, se analizan 65 pacientes, con la simulación mediante TAC en

posición de decúbito supino, con preparación rectal y vejiga confortable. Los márgenes a ganglios, vesículas seminales y próstata fueron de 5, 10 y 10 mm. (exceptuando 7 mm. posterior), respectivamente. Se evaluaron como órganos de riesgo recto, vejiga, cabezas femorales y asas intestinales. Se administró el tratamiento mediante IMRT, alcanzando una dosis de 55,1 Gy, en 29 fracciones, a pelvis, próstata y vesículas seminales. Se completaba con una dosis adicional de 24,7 Gy, en 13 fracciones, sobre próstata y vesículas seminales, es decir, una dosis total de 79,8 Gy en 42 fracciones. El control de imagen se realizaba por marcas fiduciales en la próstata. Se recogió la toxicidad gastrointestinal y genitourinaria según criterios RTOG. La toxicidad presentada, fue aceptable, ninguno presentó toxicidad grado 3, 3 pacientes presentaron toxicidad gastrointestinal grado 2 o 3, y 2 pacientes toxicidad genitourinaria grado 2. A la vista de los resultados la escalada de dosis mediante Radioterapia Externa es posible con una aceptable tolerancia.

Cuando hablamos de Radioterapia Externa es necesario especificar qué tipo de técnica de tratamiento se emplea ya que existen diferencias entre ellas.

En este sentido, **Riou** (86) compara dos técnicas de Radioterapia Externa, IMRT y VMAT (Arcoterapia volumétrica modulada), para escalar la dosis. La Radioterapia Externa en pelvis seguida de boost y acompañada de deprivación androgénica, es un tratamiento adecuado en cáncer de próstata avanzado, considerado por muchos autores como un estándar. La técnica de IMRT permite administrar dosis altamente conformadas al volumen de tratamiento disminuyendo la radiación de los órganos vecinos alrededor de la próstata. El tratamiento mediante VMAT, es capaz de reducir además el tiempo de tratamiento, pero su impacto al respetar las estructuras vecinas está en debate en comparación con la IMRT. En este estudio se comparan los planes de tratamiento de las dos técnicas en las cuales se administra el boost integrado de manera simultánea. Se analizaron 10 pacientes diagnosticados de cáncer de próstata localmente avanzado. El PTV1 (áreas pélvicas, próstata y vesículas seminales, más márgenes), PTV2 (próstata más márgenes). La dosis prescrita al PTV1 y PTV2, fue de 54 Gy en 37 fracciones y 74 Gy en 37 fracciones, respectivamente. Se compararon los planes de IMRT (7 campos coplanares), y VMAT (1 arco y 2 arcos). En las técnicas analizadas, la homogeneidad al PTV fue aceptable, siendo la cobertura de dosis del PTV2 más homogénea en IMRT. Ambas técnicas permiten respetar las dosis de tolerancia de los órganos de riesgo, pudiendo disminuir la dosis a vejiga, recto y asas intestinales de

manera significativa, con VMAT. Las dosis a cabezas femorales son más altas con VMAT. Se concluye por tanto, que ambas técnicas permiten alcanzar una buena cobertura de PTV evitando adecuadamente, los órganos de riesgo.

Como se ha visto anteriormente, existen diferentes posibilidades para administrar la escalada de dosis en pacientes con cáncer de próstata de alto riesgo, una de ellas es mediante Braquiterapia. Una vez comentada la Radioterapia Externa como escalada de dosis, a continuación se detalla el uso de la Braquiterapia, en sus dos modalidades empleadas en la actualidad, la Braquiterapia de baja tasa y la braquiterapia de Alta Tasa.

En lo que respecta a la Braquiterapia de baja tasa, ha venido demostrando históricamente resultados con un buen control de la enfermedad con seguimiento a largo plazo. **Zelefsky** (87) presenta resultados a 5 años en cuanto a la toxicidad tras implante permanente de baja tasa en monoterapia, en pacientes con cáncer de próstata de riesgo bajo e intermedio. La supervivencia libre de recaída a 5 años, es de 96% y 89%, respectivamente. Del 38% de pacientes que presentaron toxicidad urinaria (grado2), el 63% se resolvió pasados 6 meses. La incidencia de toxicidad tardía rectal y genitourinaria grado3, fue de 1% y 4%, respectivamente. El 7% de los pacientes presentó sangrado rectal (grado2) y un 19% de los mismos, presentaron toxicidad genitourinaria (grado2).

En cuanto al uso de Braquiterapia de baja tasa como boost, **Koontz** (88) evalúa el control de la enfermedad y la morbilidad, analizando 199 pacientes tratados entre 1997-2007, mediante la combinación de Radioterapia Externa (46 Gy) seguido de Braquiterapia LDR (100 Gy con Pd-103 o 120 Gy con I-125). El seguimiento medio fue de 4,2 años, habiendo sido diagnosticados de bajo, intermedio y alto riesgo, un 20%, 47% y 33%, respectivamente. El 45% de los pacientes recibieron deprivación androgénica (una media de duración de 2 años en alto riesgo). La supervivencia libre de recaída fue de 87% en el global de la muestra, siendo un 81% en pacientes de alto riesgo. El control de PSA fue similar en el global y en el grupo de alto riesgo, siendo un 92% y un 86%, respectivamente. El riesgo a los 5 años de presentar cualquier toxicidad gastrointestinal o grado3, fue de 38% y 7%, respectivamente; siendo a nivel genitourinario de 21% y 3%, respectivamente. No hubo diferencias en cuanto a toxicidad dependiendo del isótopo radioactivo empleado.

**Khaksar** (35), investiga el papel de la braquiterapia de baja tasa con I-125 en 300 pacientes de riesgo intermedio y alto riesgo, tratados previamente mediante Radioterapia Externa, entre 1999-2003. Se clasificaron los pacientes por riesgo, llevando diferentes tratamientos, sólo Braquiterapia, combinación con Radioterapia Externa y añadiendo deprivación hormonal en casos de alto riesgo. El seguimiento medio fue de 45 meses, intervalo [33-82 meses], con una media de edad de 63 años; siendo la supervivencia libre de recaída bioquímica, a los 5 años, de un 80% en combinación con Radioterapia Externa y deprivación androgénica. La combinación de Radioterapia Externa y Braquiterapia de baja tasa obtiene buenos resultados en cuanto a control bioquímico, con una supervivencia libre de recaída bioquímica a 5 años de un 80% en pacientes que llevaron Radioterapia Externa seguida de Braquiterapia, y un 96% en pacientes en los que se añadió deprivación androgénica.

Existen características propias de cada técnica de Braquiterapia según sea de baja tasa o alta tasa.

En cuanto a la baja tasa, las especificaciones de los volúmenes de tratamiento en el implante permanente de braquiterapia de baja tasa según ESTRO/EAU/EORTC se detallan en el estudio de **Salembier** (89).

Se muestran a continuación estudios que comparan los diferentes modos de escalada de dosis mediante braquiterapia (LDR o HDR).

En este sentido, **Skowronek** (61), refiere que tanto la LDR como la HDR en el tratamiento de cáncer de próstata, son equivalentes a nivel radiobiológico con los regímenes de tratamiento actuales. La HDR posee la capacidad de poder administrar mayores dosis al tumor y menores dosis a los órganos de riesgo, en cambio puede producir más inhomogeneidades. En la distribución de dosis, la HDR alcanza mayores valores de V150 y V200, respetando los órganos de riesgo, gracias a la flexibilidad de la planificación, que permite que aunque la dosis sea mayor en la periferia, los órganos de riesgo permanezcan con dosis bajas. Se comparan la LDR (I-125 y Pd-103) con HDR (Ir-192), y se observa más heterogeneidad y puntos calientes de dosis en las distribuciones de dosis de LDR. Al no poder ajustar o reubicar las semillas, no es posible compensar la isodosis mediante el sistema de planificación una vez se han insertado las semillas. Además en casos en los que

se presenta extensión extracapsular o afectación de vesículas seminales, las semillas pueden migrar y sólo se implantan dentro de la cápsula, de ahí que la HDR pueda tener un mayor beneficio en cuanto a cobertura del PTV en estos casos. Además, mediante HDR, se evitan problemas como la protección radiológica debido al material radiactivo implantado en el paciente, evitándose igualmente el problema ocasionado por el edema de la glándula, por la inserción de agujas durante el implante, gracias a la planificación en tiempo real. Si bien es cierto que el papel de la LDR en pacientes de alto riesgo, al poder administrarla en una única sesión, ha tenido una gran importancia y desarrollo en Estados Unidos e Inglaterra.

Otro estudio que compara la Braquiterapia de baja tasa frente a la de alta tasa, desde un punto de vista radiobiológico es el de **King** (60). Refiere que ambas técnicas compiten en el tratamiento del cáncer de próstata localizado, si bien es cierto, que existen ciertas diferencias que permiten comprender los beneficios obtenidos de su empleo clínico. Los modelos radiobiológicos se basan en el modelo lineal cuadrático para analizar el fraccionamiento de la Radioterapia Externa, la HDR (Ir-192) y la LDR (I-125 y Pd-103). En estos modelos se tienen en cuenta las heterogeneidades de la Braquiterapia en relación a los histogramas dosis-volumen y la capacidad de regeneración del tejido y del tiempo de duplicación del tumor. Los parámetros radiobiológicos se normalizaron con factores de riesgo aprobados en la práctica clínica habitual, como el estadio T, nivel de PSA y el Gleason Score, para analizar las series. Se compara la posibilidad de control tumoral de LDR y HDR, tanto en monoterapia como en combinación con la Radioterapia Externa, y se predicen modelos de escalada de dosis con los esquemas de HDR. La Radioterapia Externa exclusiva, obtiene resultados similares comparando con Radioterapia Externa seguido de Braquiterapia (LDR o HDR), si la dosis alcanzada es menor de 70 Gy. Pero cuando se realiza escalada de dosis alcanzando dosis superiores, es mejor añadir Braquiterapia. En cuanto a la HDR en monoterapia, podría ser superior a la LDR ya que puede administrar una mayor tasa de dosis al tumor en comparación con LDR, especialmente debido al  $\alpha/\beta$  de la próstata (1,5) que se beneficia de dosis altas por fracción tumor. Aunque radiobiológicamente LDR y HDR son equivalentes, la HDR al administrar mayor tasa de dosis al tumor, puede obtener mejores resultados de control tumoral, debido a que alcanza una mayor dosis biológica equivalente.

En algunos estudios se ha visto una infradosificación en el implante de Braquiterapia de baja tasa, cuando se trata de volúmenes de tratamiento pequeños o grandes (91). **McNeely** (62), analiza la influencia del volumen prostático en la dosimetría en Braquiterapia de baja tasa. Evalúa la dosimetría de 501 pacientes, en los que se realizó Braquiterapia de baja tasa insertando fuentes de I-125, mediante control ecográfico. El volumen prostático se clasificó en tres grupos: pequeño ( $<25 \text{ cm}^3$ ), medio (25 a  $<40 \text{ cm}^3$ ) y grande ( $>40 \text{ cm}^3$ ). El volumen medio fue de  $32,7 \text{ cm}^3$ , con un intervalo de [9-79]. La dosis a recto se incrementó en volúmenes grandes, y la dosis a vejiga y uretra, fue mayor en volúmenes pequeños o medios. Como parámetro dosimétrico, se registró el D90, existiendo variación en su valor, según el tamaño del volumen de PTV. En la dosimetría mediante TAC postimplante, el desplazamiento de las fuentes radioactivas influye en infradosificaciones en volúmenes pequeños o en sobredosificación en volúmenes grandes. Estos pacientes se beneficiarían de una dosimetría intraoperatoria, lo cual se consigue con la Braquiterapia HDR.

En este sentido, en nuestro estudio el volumen de PTV medio fue  $27,95 \text{ cm}^3$ , con un intervalo entre [9,25-74,28], una mediana de  $25,19 \text{ cm}^3$  y una desviación estándar de  $10,42 \text{ cm}^3$ . En el grupo de 9 Gy, el volumen de PTV medio fue  $27,75 \text{ cm}^3$ , con un intervalo entre [14-50], una mediana de  $26,06 \text{ cm}^3$  y una desviación estándar de 9. En el grupo de 15 Gy el volumen de PTV medio  $28,06 \text{ cm}^3$ , con un intervalo entre [9,25-74,28], una mediana de  $24,56 \text{ cm}^3$  y una desviación estándar de  $11,24 \text{ cm}^3$ . Por lo tanto las cifras de volumen de nuestro estudio se corresponden con un volumen medio de  $28 \text{ cm}^3$ , es decir,  $< 25 \text{ cm}^3$  y  $< 40 \text{ cm}^3$ , como se presenta en la literatura. Si bien es cierto, que en nuestra serie existen valores por encima de  $50 \text{ cm}^3$  y menores de  $25 \text{ cm}^3$ , con un intervalo [9,25-74,28], este hecho, no ha supuesto un impedimento para la adecuada cobertura de PTV.

De este modo la Braquiterapia HDR permite, al Oncólogo Radioterápico, lograr una adecuada cobertura del volumen de tratamiento cumpliendo los constraints a los tejidos sanos, con una gran variedad de volúmenes de tratamiento. En la tabla 20, se puede apreciar la adecuada homogeneidad del implante (DHI y HI) analizada por el volumen de PTV, siendo esta relación estadísticamente significativa. En cuanto al volumen de PTV, el presentar un volumen mayor de PTV, se correlaciona con DHI, obteniendo un valor  $p= 0,029$  (OR: 1,05 [1,01-1,09]), siendo asimismo, la relación con HI significativa con una  $p= 0,014$  (OR: 1,06 [1,01-1,11]).

En nuestro estudio nos centramos en la escalada de dosis mediante Braquiterapia de alta tasa en pacientes de alto riesgo, tras haber recibido una dosis adecuada en la pelvis y próstata y/o vesículas seminales, según el estadio.

**Ghilezan**, (29) hace referencia al papel de la Braquiterapia HDR en el tratamiento de cáncer de próstata, siendo ésta una buena manera de realizar la escalada de dosis en pacientes de intermedio y alto riesgo, como boost tras Radioterapia Externa. La Braquiterapia de alta tasa resulta un procedimiento robusto, siendo una técnica segura y reproducible.

Por las características del órgano del cual estamos tratando y su relación de  $\alpha/\beta$  baja (1,5), es especialmente sensible a altas dosis por fracción, de ahí se deriva una de las razones de la escalada de dosis mediante Braquiterapia HDR. Dicha técnica se considera un hipofraccionamiento extremo (92), (28), mejorando el control tumoral sin un aumento de la toxicidad.

Desde el punto de vista radiobiológico y según sus características físicas (60), la Braquiterapia HDR es una técnica óptima para el tratamiento de cáncer de próstata, habiendo sido utilizada históricamente como boost. Así lo defiende **De Bari** (92), que, tras realizar una exhaustiva revisión de los diferentes estudios al respecto (**Galalae** (44), **Khor** (93), **Sathya** (94)), concluye que es una técnica eficaz y segura como administrada como boost tras una Radioterapia Externa.

**Khor** (93), evalúa el uso de la Braquiterapia HDR como boost (19,5 Gy, en 3 fracciones) tras Radioterapia Externa (46 Gy, en 23 fracciones), en 344 pacientes, frente a Radioterapia exclusiva (74 Gy, en 37 fracciones), en 344 pacientes. Se llevó a cabo entre 2001-2006, con un total de 688 pacientes diagnosticados con cáncer de próstata de intermedio y alto riesgo (el 41% de la muestra). El análisis de los datos muestra un mejor control de la enfermedad a nivel bioquímico en el grupo en el cual se adicionaba la Braquiterapia HDR (79,8% frente a 70,9%).

Es necesario comentar que los diferentes estudios que comparan la escalada de dosis entre Radioterapia Externa seguido de Braquiterapia frente a la Radioterapia Externa

exclusiva, en esta última opción consideraban como dosis estándar (<70Gy). Hoy en día esa dosis se considera insuficiente.

En nuestro estudio se ha contemplado el realizar la sobreimpresión de dosis dentro del esquema de escalada de dosis, mediante Braquiterapia HDR por sus cualidades ampliamente contrastadas.

Entre otras, encontramos la adecuada cobertura del PTV pudiendo administrar una dosis mayor al PTV, consiguiendo una dosimetría homogénea en pacientes de alto riesgo.

En nuestro estudio, el índice de conformidad superó en todos los casos el 0,90 requerido, siendo la media global del CI, de 0,97, con un intervalo entre [0,73-1], una mediana de 0,97, y una desviación estándar de 0,03 (tabla 17). En el grupo de 9 Gy y de 15 Gy, los valores son muy parecidos. Dichos resultados son excelentes debido a que el punto de corte se sitúa en  $CI > 0,90$ .

La planificación se lleva a cabo en tiempo real mediante control ecográfico, permitiendo una optimización de la dosis sin variar la posición de la próstata, por la fijación de las agujas o aplicadores. Además, al realizarse en fracción única se evita el cambio de posición del paciente.

El control ecográfico, permite una adecuada reconstrucción de la agujas, lo que posibilita una buena distribución de la dosis, sin obtener cambios en la posición de las mismas. El sistema de planificación es flexible, debido a que se pueden variar los tiempos de parada de la fuente en su trayecto a lo largo de la aguja. La fuente deberá realizar paradas en determinadas posiciones (con una distancia mínima entre las posiciones de parada de 5 mm. entre ellas); y el tiempo de parada, dependerá de la optimización de la dosis, así como, de la contribución y orientación de las agujas vecinas con sus respectivas posiciones de parada de la fuente. La optimización post-implante, en tiempo real, permite obtener una dosis homogénea, minimizando los puntos calientes de dosis (62).

Otra de las razones por las que empleamos la Braquiterapia HDR es por la posibilidad de administrar una dosis mayor a nivel de raíz de vesículas seminales en estadio (T3b). La inserción de agujas a nivel de la raíz de vesículas seminales, permite administrar la dosis de

una manera precisa, ya que no existe movilidad de las mismas, así como, una cobertura adecuada de la dosis, permitiendo que la dosis sea homogénea en el PTV (62).

En cuanto a la cobertura de D100 y D90, en datos de nuestro estudio, que se muestran a continuación, en el global de ambas series el D100 medio fue 77,99 %, con un intervalo entre 68,10 %-[109-83], una mediana de 77,41 %, moda de 81,26 % y una desviación estándar de 5,48 % (tabla 14). En el grupo de 9 Gy, el D100 medio fue 77,49 %, con un intervalo entre [70,86-85,44], una mediana de 77,12 %, moda 75,48 y una desviación estándar de 3,33 %. En el grupo de 15 Gy el D100 medio fue 78,30 %, con un intervalo entre [68,10-109,83], una mediana de 77,53 %, moda 77,04 % y una desviación estándar de 6,44 %. El valor de D100 se debe encontrar en > 70%.

En referencia al parámetro D90, la media global es de 107,65 %, con un intervalo entre [79,47-114,03], una mediana de 107,95 %, moda de 111,07 % y una desviación estándar de 4,37 % (tabla 14). En el grupo de 9 Gy, la media del D90 fue de 108,12 %, con un intervalo entre [99-114,03], una mediana de 107,64 %, moda 106,58 % y una desviación estándar de 2,95 %. En el grupo de 15 Gy la media del D90 fue 107,37 %, con un intervalo entre [79,47-112,56], una mediana de 107,96 % moda 107,26 % y una desviación estándar de 5,03 %. El D90 se debe situar en valores > 90%.

La homogeneidad de dosis analizada según DHI y HI, muestra los siguientes resultados. La media global de DHI es de 0,72%, con un intervalo entre [0,54-0,81], una mediana de 0,73 %, y una desviación estándar de 0,05 % (tabla 17). En el grupo de 9 Gy, la media de DHI fue de 0,73%, con un intervalo entre [0,59-0,81], una mediana de 0,74%, y una desviación estándar de 0,05%. En el grupo de 15 Gy la media de DHI fue 0,72%, con un intervalo entre [54-80], una mediana de 0,73 % y una desviación estándar de 0,05%. La media global del HI, es de 0,70 %, con un intervalo entre [0,39-0,79], una mediana de 0,71 %, moda de 100 % y una desviación estándar de 0,05 % (tabla 17). En el grupo de 9 Gy, la media de HI fue de 0,70%, con un intervalo entre [0,57-0,79], una mediana de 0,71%, y una desviación estándar de 0,05%. En el grupo de 15 Gy la media de HI fue 0,70%, con un intervalo entre [0,39-0,78], una mediana de 0,70 % y una desviación estándar de 0,06%.

Es conveniente comentar los resultados obtenidos del análisis multivariante en cuanto a la homogeneidad analizada por DHI y HI. El cumplir el parámetro dosimétrico de

calidad D10U, se correlaciona con DHI, obteniendo un valor  $p=0,003$  (OR: 3,70 [1,55-8,83]), siendo asimismo, la relación con HI significativa con una  $p=0,008$  (OR: 3,09 [1,35-7,11]).

Existen diferentes esquemas de Braquiterapia HDR a la hora de administrar la sobreimpresión de dosis, en cuanto al número de fracciones se refiere, ya sea mediante múltiples fracciones o bien mediante fracción única.

En el estudio de **Hoskin** (66) se actualizan las guías previas de GEC-ESTRO (Grupo Europeo de Curiterapia- Sociedad Europea de Radioterapia y Oncología) y EAU (Asociación Europea de Urología), con el fin de homogeneizar el uso de la HDR, ya que existen diferentes esquemas en cuanto a la dosis y el fraccionamiento. Se resumen recomendaciones en cuanto a la selección de pacientes (siendo importante el excluir pacientes con síntomas urinarios que afecten el flujo, entre otros), la técnica del implante, viabilidad del tratamiento, la prescripción de dosis y la dosimetría. De este modo la HDR, se puede administrar de manera eficiente y segura como boost, siguiendo las recomendaciones de GEC-ESTRO, con la importancia que tiene en la escalada de dosis. El papel de la HDR como monoterapia o como tratamiento focal está aún siendo demostrado, y habrá que esperar a futuros resultados de los estudios al respecto. El autor concluye que la Braquiterapia HDR se ha establecido como una técnica efectiva para la escalada de dosis en el tratamiento radical del cáncer de próstata localizado, siguiendo las especificaciones requeridas.

Tradicionalmente la Braquiterapia HDR se ha desarrollado por diferentes grupos de trabajo que han ido planteando esquemas de fracción múltiple, como **Galalae** (95), **Khor** (96), **Chen** (97), entre otros.

El esquema de Braquiterapia HDR empleado en el estudio de **Chen** (97), consistía en dos implantes transperineales separados por una semana (22 Gy, en 4 fracciones, tratados dos veces al día), seguido de IMRT (50,4 Gy), en 148 pacientes, tratados entre 2003-2008. Dicho esquema permite alcanzar altos valores de BED. Se administró además deprivación androgénica durante un año en pacientes con Gleason Score  $\geq 8$ . No se encontraron diferencias en la supervivencia libre de recaída bioquímica, analizado por grupo de riesgo.

En el 2012, se publica el primer trabajo aleatorizado de escalada de dosis con HDR en comparación con Radioterapia Externa, por **Hoskin** (4) con un estudio fase III. En él, se

aleatorizaron 218 pacientes (desde Diciembre 1997 a Agosto de 2005), diagnosticados de alto riesgo en dos brazos de tratamiento: 108 pacientes (Radioterapia Externa) y 110 pacientes (Radioterapia Externa seguido de Braquiterapia). Como punto clave primario se valora la supervivencia libre de recaída, y como puntos clave secundarios se evalúan la supervivencia global y la toxicidad a nivel vesical e intestinal. La supervivencia libre de recaída, resultó mayor en el grupo de combinación de Radioterapia Externa seguido de Braquiterapia, de manera significativa ( $p=0,04$ ), siendo factores de riesgo de recaída: la deprivación androgénica, el esquema de tratamiento y el grupo de riesgo, dentro del análisis multivariante. La supervivencia global no resultó significativa, tampoco se observaron diferencias en la toxicidad severa comparando los diferentes esquemas de tratamiento. La Braquiterapia usando esquemas de múltiples fracciones ( $4 \times 8,5$  Gy, o  $4 \times 9$  Gy, o  $3 \times 10,5$  Gy) se asocia con tasas bajas de morbilidad, obteniendo un aumento en la morbilidad (sobre todo a nivel obstructivo), cuando se emplea una fracción única de 19 Gy o 20 Gy, siendo menor la incidencia de sondajes urinarios en el grupo de 19 Gy. Por lo tanto la combinación de Radioterapia Externa y Braquiterapia, aumenta el control de la supervivencia libre de recaída, respecto al grupo de Radioterapia Externa, con una reducción del riesgo de recaída de un 32% ( $p=0,01$ ), con similar toxicidad severa en los grupos analizados.

Otro estudio que evalúa esquemas de fracciones múltiples, es el de **Kotecha** (98), que analiza la supervivencia libre de recaída de PSA en relación a la toxicidad. El tratamiento se basaba en la combinación de Radioterapia Externa y Braquiterapia HDR como boost (a las 3 semanas), en 229 pacientes, entre 1998-2009, con cáncer de próstata localizado. El boost consistía en 3 fracciones de  $5'5-7'5$  Gy, por fracción, tras Radioterapia Externa (mediante IMRT), a próstata y vesículas seminales, con un seguimiento de 61 meses. Se apreció un buen control de la enfermedad analizado por supervivencia libre de recaída de PSA, a 7 años, en dosis  $> 190$  Gy, con una toxicidad baja genitourinaria y gastrointestinal. La neoadyuvancia de ciclo corto mediante hormonoterapia no tuvo implicación en los resultados de control de enfermedad, teniendo importancia en la recaída, los valores altos de Gleason Score.

En nuestro país, entre otros, presentamos los resultados de **Martínez-Monge** (99). Se trata de un estudio fase II, en pacientes de alto riesgo, analizados entre 2001-2007, cuyo

tratamiento consistió en, bloqueo hormonal iniciado tres meses antes de Radioterapia Externa conformada 3D (54 Gy), seguido de 19 Gy de Braquiterapia de alta tasa en cuatro fracciones (2 diarias). Tras 5 años de seguimiento, los datos de control son favorables con un índice bajo de complicaciones, relacionándose RTU previa con la edad mayor de 70 años y D50 de vejiga con toxicidad urinaria tardía, así como, el tamaño CTV y el D100 con toxicidad gastrointestinal tardía.

En este escenario de esquemas con múltiples fracciones, resulta de interés la comparación de los esquemas de múltiples fracciones frente a esquemas de fracción única.

**Hijazi** (100), compara esquemas de múltiples fracciones (Grupo1: 18 Gy en 3 fracciones/ 2 días; Grupo2: 18 Gy en 2 fracciones/ 2 días), frente a fracción única (Grupo3: 14 Gy en 1 fracción / 1 día), presentando resultados similares en cuanto a la toxicidad aguda en diferentes grupos de riesgo. Con un seguimiento de 25 meses [8-46,9], la edad media de 71 años [50-82] y un CTV medio de 31 cm<sup>3</sup> [16-71], la toxicidad aguda gastrointestinal y genitourinaria al mes y a los 6 meses, fue mayoritariamente grado 1 con pocos grado 2 (GU: 5% al mes; GI: 1 % a los 6 meses). Un paciente presentó toxicidad G4 sepsis, recuperándose en 2 días sin presentar efectos secundarios a largo plazo. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos comparados de fraccionamiento múltiple frente a fracción única.

Resulta interesante analizar la toxicidad y los resultados de los diferentes esquemas, así como, el control de la enfermedad, para establecer cuál es el fraccionamiento más adecuado.

En este sentido existen estudios que comparan el fraccionamiento mediante dos fracciones de HDR frente a fracción única, como el de **Hoskin** (66). Evalúa la toxicidad genitourinaria y gastrointestinal en una o dos fracciones; en 165 pacientes tratados en dos fracciones de 13 Gy (115 pacientes) o en una fracción de 19 Gy (24 pacientes) o una fracción de 20 Gy (26 pacientes), mediante criterios de RTOG y el IPSS. La toxicidad aguda a las dos semanas era mayor en el grupo de 20 Gy, igualándose a las 12 semanas en niveles previos a la Braquiterapia, no objetivándose toxicidad grado 3 ni 4, genitourinaria ni gastrointestinal, si bien es cierto que se usó sondaje urinario en mayor medida en los grupos de fracción única en las primeras 12 semanas.

De esta manera la fracción única de 19 Gy sería recomendable, si bien es cierto que en congresos internacionales, Hoskin, apunta como dosis adecuada de fracción única la de 15 Gy (implementada por el grupo de Toronto).

El empleo de Braquiterapia como boost tras Radioterapia Externa está documentado ampliamente en la literatura, si bien es cierto, que de entre los diferentes esquemas de fraccionamiento, es importante implementar un esquema reproducible en cuanto a los niveles de toxicidad.

Existen diferentes aspectos del procedimiento de Braquiterapia que tienen su importancia a la hora de evaluar los efectos secundarios y en que el procedimiento sea universal. Elementos tales como los aplicadores, el template, número de agujas, disposición de agujas, entre otros, son fundamentales para interpretar los resultados, ya que si bien existen diferentes esquemas de tratamiento, la toxicidad presentada sigue siendo baja.

El primer estudio multiinstitucional prospectivo fue llevado a cabo por **Hsu** (69) que presenta los resultados de la toxicidad genitourinaria y gastrointestinal. En él, se detalla la prescripción de volumen a volumen guiado por TAC, en Braquiterapia de cáncer de próstata. Se analizaron 129 pacientes tratados mediante Radioterapia Externa 45 Gy, en 25 fracciones, seguido de un implante de 19 Gy (administrado en dos fracciones). La mayor parte de la toxicidad presentada es genitourinaria, recibiendo la vejiga una dosis superior a lo que requiere su restricción de dosis (en nuestro trabajo no se ha analizado la dosis a vejiga), siendo la uretra, el constraint que más dosis recibe. En este estudio, la toxicidad gastrointestinal fue sólo observada en un paciente. La calidad del implante se analizó mediante la cobertura del V100, alcanzando valores superiores a 90.

En nuestro estudio, dichos valores son superiores, con una cobertura del V100 mayor, como se muestra a continuación. La media global de V100 es de 96,83%, con un intervalo entre [92,71-99,6], una mediana de 97,13%, moda de 97,14% y una desviación estándar de 1,36 % (tabla 14). En el grupo de 9 Gy, la media del V100 fue de 96,95, con un intervalo entre [93,52-98,95], una mediana de 97,12%, moda 97,88% y una desviación estándar de 1,23 %. En el grupo de 15 Gy la media del V100 fue 96,76%, con un intervalo entre [93,52-98,95], una mediana de 97,14% moda 95,74% y una desviación estándar de 1,43 %.

Analizando los resultados de toxicidad, **Prada** (101), hace referencia a la experiencia del Hospital Universitario Asturias en el que se evalúan 252 pacientes, entre Junio 1998 - Agosto 2006, con un seguimiento de 13 años (mediana 6,2 años), la edad media: 67 años [49-78], PSA: medio 20 ng/ml (mediana 18 ng/ml), el volumen: 34 cm<sup>3</sup> de media (mediana de 31 cm<sup>3</sup>). El 69% de los pacientes recibieron tratamiento hormonal. Las cifras de PSA obtenidas establecían valores < 0,2 ng/ml en el 90% de los pacientes, con un tiempo medio a fallo bioquímico de 39 meses [5-80], el 55% fallaron dentro de los 3 primeros años, el 98% fallaron dentro de los 6 primeros años. Siendo las cifras de control bioquímico a los diez años de 80%. En cuanto a los efectos secundarios dentro del postoperatorio inmediato, como síntomas genitourinarios grado1: 6%, 6 meses / 5%, 12 meses (más frecuencia urinaria y disuria), no se apreció toxicidad grado 4, ni 5. Hubo poca incidencia de estenosis tardías (2,7%), sin objetivarse incontinencia. En cuanto a síntomas gastrointestinales, aguda y subaguda, grado 2 (más número de deposiciones y mucosidad) y a los 12 meses: (99% refería estar igual que pre-HDR) con un 2% rectorragia. En la parcela sexual se conserva en 70% ( $\pm$  HT) con un 47% de impotencia pre-HDR.

La fracción única en braquiterapia HDR, está siendo empleada recientemente por diversas razones, entre las que destacan la realización de planificación en tiempo real, la no movilización del paciente ni de la próstata, destacando por otro lado la comodidad que supone para el paciente, ya que disminuye la exposición a anestesia y el ahorro sociosanitario en cuanto a recursos médicos.

**Agoston** (64), desarrolla la experiencia de la Braquiterapia como boost en Hungría. El esquema de tratamiento sirvió de motivación para que otros centros planteasen el esquema empleado en dicho estudio, con una única fracción de HDR entre 8 y 10 Gy, previa Radioterapia externa de 46 Gy a pelvis hasta 60 Gy a próstata y vesículas seminales.

Analizando el papel de la Braquiterapia como boost en fracción única es interesante el estudio de **Boladeras** (36), en el que se analizan los resultados a largo plazo en cuanto a control de enfermedad y toxicidad de la fracción única de Braquiterapia HDR como boost tras Radioterapia Externa. Se recalcan de manera especial las ventajas en cuanto a tolerancia y optimización del equipo de Oncología Radioterápica, destacando la reducción de los costes al administrar una fracción de Braquiterapia, así como, el disconfort para el

paciente asociado a la anestesia. Entre 2002-2012, 377 pacientes con diagnóstico de intermedio y alto riesgo, fueron tratados con Radioterapia Externa (60 Gy a próstata y vesículas seminales), recibiendo 46 Gy a pelvis, 120 pacientes (31%), seguido de Braquiterapia HDR recibiendo 9 Gy como dosis de HDR (9-15 Gy) en todos los casos. La mayoría de los pacientes recibieron terapia hormonal (94%), la edad media era de 66 años [41-86], la mayoría (92%) tenían diagnóstico de alto riesgo (T2c-T3, o PSA>20 ng/ml, o Gleason Score  $\geq$  8). La media de seguimiento fue de 50 meses [12-126], con un seguimiento de supervivencia global y de supervivencia causa-específica de 88% y 98%, respectivamente. La supervivencia libre de recaída bioquímica fue de 91% a los 5 años, con un seguimiento medio de 60 meses. La toxicidad tardía grado 2 y 3 gastrointestinal se presentó en 17 pacientes (4,6%) y 6 pacientes (1,6%), respectivamente, y como toxicidad genitourinaria grado 2 y 3, los datos fueron de 46 pacientes (12,2%) y 3 pacientes (0,8%), respectivamente. Dicho esquema empleado por el grupo de trabajo de Boladeras, es el que se realiza de manera rutinaria en nuestro estudio, como se ha comentado previamente.

El empleo de Braquiterapia de alta tasa en fracción única como boost tras Radioterapia Externa, asegura alcanzar una dosis similar a la alcanzada con Radioterapia Externa (103), (104), (67).

**Morton** (104) evalúa la calidad de vida en 125 varones que han recibido Braquiterapia de alta tasa (una única sesión de 15 Gy) seguido de Radioterapia Externa (37,5 Gy en 15 fracciones) en pacientes diagnosticados con cáncer de próstata localizado de riesgo intermedio, con un tiempo de seguimiento de 24 meses. Se evaluó la toxicidad de manera prospectiva según el EPIC (Expanded Prostate Cancer Index Composite), relacionándolo con parámetros dosimétricos. Los resultados muestran que el 23% presentaron G2 toxicidad urinaria, sólo 5% grado2 gastrointestinal, sin presentarse en el trabajo, toxicidad grado3. En el análisis multivariante resulta de especial interés el D10U, en relación con un score EPIC bajo, siendo el D10U óptimo un valor de 120%, en relación a una buena calidad urinaria.

En nuestro estudio el cumplir parámetro de D10U, se correlaciona de manera significativa con el DHI ( $p=0,003$ ) y con el HI ( $p=0,008$ ).

**Yamada**, (83) expone las recomendaciones de la Sociedad Americana de Braquiterapia (ABS), para la Braquiterapia HDR de próstata, presentando un consenso de actuación. Se hace hincapié en el amplio soporte bibliográfico para realizar Braquiterapia HDR de próstata, y la extensa práctica en su empleo como boost, existiendo una creciente inquietud incluso como monoterapia en cáncer de próstata localizado. Siendo cierto que existen numerosos esquemas de fraccionamiento y de dosis, su uso obtiene buenos resultados de control bioquímico en todos los grupos de riesgo, siendo de [85-100%] (bajo), [81-100%] (intermedio) y [43-93%] (alto), respectivamente, existiendo poca toxicidad de alto grado. Resulta fundamental la selección del paciente, la técnica de tratamiento, la planificación de la aplicación y la administración del tratamiento.

El empleo de fracción única es interesante según refieren varios autores y grupos de trabajo (**Agoston**, (64), **Morton** (104), **Yamada** (105)). Entre sus ventajas, se encuentra el disminuir el movimiento entre fracciones. El desplazamiento de las agujas (71), (106) (107), entre las diferentes fracciones, puede ocasionar cambios geométricos, lo que puede conllevar un nuevo TAC o incluso un nuevo procedimiento.

La Braquiterapia HDR en fracción única, se emplea cada vez con más frecuencia para el tratamiento de cáncer de próstata de alto riesgo, como refiere **Masson**, (45), permitiendo administrar una alta dosis de radiación respetando los órganos vecinos. Este hecho tiene especial relevancia en la próstata, un órgano sensible a la escalada de dosis.

Es necesario realizar una mención, dentro del grupo de alto riesgo, acerca de los pacientes que presentan afectación de vesículas seminales (T3b), en cuyo caso, es necesario realizar una adecuada cobertura dosimétrica de la raíz de las mismas en el implante de Braquiterapia.

Dicho aspecto ha sido evaluado en nuestro estudio y es necesario destacar que existe muy poca bibliografía al respecto de la cobertura de vesículas seminales analizando la dosimetría del implante.

Se comentan a continuación aspectos relevantes del tratamiento de las vesículas seminales, siendo necesario administrar una dosis adecuada mediante Radioterapia Externa

a la totalidad de su volumen, completando la dosis a la raíz o parte proximal (1-2 cm.) de las mismas, mediante Braquiterapia HDR.

Aunque la bibliografía encontrada acerca del análisis dosimétrico de la escalada de dosis a nivel de vesículas seminales es escasa, el estudio de **Blacksburg** (63) analiza el implante de vesículas seminales mediante Braquiterapia de baja tasa. Hace hincapié en el déficit en la cobertura de los pacientes con afectación de vesículas seminales mediante el uso de la baja tasa, de lo que podemos extraer las ventajas de la HDR en cuanto a cobertura dosimétrica de dicha área contenida en el PTV. Dicha escalada de dosis sobre vesículas, se lleva a cabo en numerosas instituciones de una manera segura. Entre 1990 y 2011, se recogen datos de 1397 pacientes de riesgo intermedio y alto riesgo mediante Braquiterapia de baja tasa, recibiendo Radioterapia Externa previa (45 Gy) 916 pacientes. En 118 pacientes se realizó la implantación de vesículas seminales mediante Braquiterapia LDR. El 51,8% fueron de riesgo intermedio y el 48,2 % fueron alto riesgo. La supervivencia libre de recaída bioquímica a 5 años, fue de 94,5 % (implantación de vesículas) y de 90,8%, sin vesículas tratadas ( $p=0,01$ ) y a 10 años, 83,2% frente a 82% ( $p=0,04$ ). Como predictores de recaída bioquímica se objetivaron: el uso de deprivación hormonal ( $p=0,01$ ), el valor de BED total ( $p<0,0001$ ), Gleason Score ( $p=0,09$ ), PSA inicial ( $p=0,006$ ) y grupo de riesgo ( $p=0,006$ ). A 5 años, no había diferencias según implantación de vesículas seminales en cuanto a sangrado rectal (94% frente a 93,5%, respectivamente), de los 916 pacientes, sin disfunción eréctil de inicio, 255 pacientes (27,8%) la presentaron en el seguimiento a largo plazo. En la serie analizada, la implantación de vesículas seminales no reflejó una mejora en el control bioquímico a los 10 años, si bien es cierto que se puede realizar un adecuado tratamiento de vesículas seminales de manera segura, sin repercusión en la toxicidad rectal ni en la disfunción eréctil.

Es necesario destacar la importancia de la cobertura de la raíz de vesículas seminales en pacientes con diagnóstico T3b, siguiendo esta idea podemos extraer una información muy útil del siguiente estudio. **Stock** (108) realiza un análisis dosimétrico de la implantación de vesículas seminales mediante LDR en la zona de transición entre próstata y vesículas seminales. Se objetiva que en algunos casos, las vesículas seminales quedan infradosificadas, siendo necesario el tratamiento de las mismas, especialmente el área

comprendida entre los 12 mm. proximales, lo que denominamos en nuestro estudio raíz de vesículas seminales (1-2 cm.).

Por tanto, los pacientes con afectación de vesículas seminales requieren un abordaje terapéutico más agresivo, requiriendo escalada de dosis mediante Radioterapia Externa seguido de Braquiterapia. Este hecho se puede lograr mediante Braquiterapia de alta tasa como se ha visto reflejado en nuestro estudio, consiguiendo implantes con una homogeneidad adecuada, respetando el cumplimiento de los parámetros dosimétricos y los constraints. Como se ha referido anteriormente, en pacientes con factores de alto riesgo, el uso de una terapia trimodal se asocia con un descenso de mortalidad cáncer-específica (82).

La cobertura únicamente de la raíz de vesículas seminales se puede argumentar a raíz del estudio de **Korman** (109), que analiza 70 pacientes a los que se realizó prostatectomía, analizándose posteriormente la afectación de vesículas seminales, en el estudio de la pieza operatoria. En los casos en los que se encontraba afectación de vesículas seminales, ésta nunca se detectó a más de 1 cm. distal a la raíz.

Por lo tanto, el tratamiento de 1 cm. de vesículas seminales es adecuado, ya que en esa localización se sitúan la mayoría de la afectación de las vesículas seminales. Además es necesario destacar que por la peculiaridad del "dead space" en la alta tasa, la inserción de las agujas más allá del límite distal de las vesículas seminales, podría conllevar un daño de las asas intestinales.

El hecho en sí de abarcar vesículas seminales, no significa que el volumen global de PTV sea mayor en comparación con un implante de 15 Gy, es decir, que aunque se abarque la raíz de vesículas seminales, el volumen global de PTV no tiene porqué ser mayor que en un implante de 15 Gy (sin cobertura de raíz de vesículas seminales).

Este volumen adicional de raíz de vesículas seminales, puede ser tratado adecuadamente con una cobertura dosimétrica óptima, sin que este requerimiento mayor de PTV suponga un impedimento para cumplir con los parámetros dosimétricos de calidad, como son el COIN, CI, DNR, DHI y HI.

En cuanto al COIN, la media global es de 1,10, con un intervalo entre [1,05-1,17], una mediana de 1,10, moda de 1,10 y una desviación estándar de 0,01 (tabla 17). En el grupo de

9 Gy y de 15 Gy, los valores son muy similares, repitiéndose el valor de la mediana y de la moda, siendo la desviación estándar ligeramente superior en el grupo de 15 Gy.

La media global del CI, es de 0,97, con un intervalo entre [0,73-1], una mediana de 0,97 y una desviación estándar de 0,03 (tabla 17). En el grupo de 9 Gy y de 15 Gy, los valores son muy parecidos, como se aprecia en la tabla. Dichos resultados son excelentes debido a que el punto de corte se sitúa en  $CI > 0,90$ .

En cuanto al DNR, la media global es de 0,48 %, con un intervalo entre [0,20-0,68], una mediana de 0,60 % y una desviación estándar de 0,17 % (tabla 17). Analizado por subgrupos no se encuentran diferencias destacables.

Los parámetros que se comentan a continuación DHI y el HI, comparados entre los dos grupos son los valores no resultan estadísticamente significativos dentro del análisis multivariante, con lo que no existen diferencias en cuanto a los parámetros de homogeneidad analizados, como se refleja más adelante. Ambos se sitúan en un valor óptimo en torno a 0,70.

En cuanto al DHI, la media global es de 0,72%, con un intervalo entre [0,54-0,81], una mediana de 0,73 %, y una desviación estándar de 0,05 % (tabla 17). En el grupo de 9 Gy, la media de DHI fue de 0,73%, con un intervalo entre [0,59-0,81], una mediana de 0,74%, y una desviación estándar de 0,05%. En el grupo de 15 Gy la media de DHI fue 0,72%, con un intervalo entre [54-80], una mediana de 0,73 % y una desviación estándar de 0,05%.

La media global del HI, es de 0,70 %, con un intervalo entre [0,39-0,79], una mediana de 0,71 %, moda de 100 % y una desviación estándar de 0,05 % (tabla 17). En el grupo de 9 Gy, la media de HI fue de 0,70%, con un intervalo entre [0,57-0,79], una mediana de 0,71%, y una desviación estándar de 0,05%. En el grupo de 15 Gy la media de HI fue 0,70%, con un intervalo entre [0,39-0,78], una mediana de 0,70 % y una desviación estándar de 0,06%.

Dado que la dosis administrada en las vesículas seminales, no supone un impedimento a la hora de alcanzar una adecuada dosimetría clínica, permitiendo el cumplimiento de los constraints, se puede plantear administrar una dosis mayor en el implante de próstata más vesículas seminales.

Si bien, dado el tamaño insuficiente de la muestra, para establecer dicha indicación es necesario realizar futuros estudios, correlacionando la dosimetría del implante con el control de la enfermedad y la toxicidad.

Respecto a la homogeneidad del implante de HDR, es importante destacar la importancia de los diferentes parámetros dosimétricos en lo que se define como un implante de calidad, atendiendo al cumplimiento adecuado de la cobertura de dosis y el respeto de las restricciones de dosis a tejidos sanos (constraints).

Es conveniente comentar los resultados obtenidos del análisis multivariante en cuanto a la homogeneidad analizada por DHI y HI. El cumplir el parámetro dosimétrico de calidad D10U, se correlaciona con DHI, obteniendo un valor  $p=0,003$  (OR: 3,70 [1,55-8,83]), siendo asimismo, la relación con HI significativa con una  $p=0,008$  (OR: 3,09 [1,35-7,11]).

La homogeneidad en la dosis de cobertura del PTV, establecido mediante la imagen obtenida en tiempo real de la próstata  $\pm$  raíz de vesículas seminales, viene determinada por diferentes aspectos como refiere en su estudio, **Fröhlich** (58). En él hace referencia a la cobertura dosimétrica del PTV, la homogeneidad de la dosis de cobertura, así como, a la dosis recibida por los órganos de riesgo, de la Braquiterapia de HDR. Se analizó la dosimetría de 174 pacientes, mediante control ecográfico con una dosis prescrita al 100% de 10 Gy. Las restricciones de dosis, a uretra fue de  $< 120\%$  y a recto  $< 80\%$ . En cuanto al PTV se analizaron D90, V90, V100, V150 y V200, y en referencia a los parámetros de calidad, se determinaron DHI, HI, COIN y DNR. Se evaluó la dosis máxima tanto en recto como en uretra. El volumen medio de agujas fue de 16 agujas, con un volumen medio de PTV de 27,1  $\text{cm}^3$ . La media de V90, V100, V150 y V200, fue de 99%, 97%, 39% y 13 %, respectivamente, la media de D90 fue de 109%. La dosis media a recto y uretra, fueron de 75% y 119%, respectivamente. Los parámetros dosimétricos DHI 0,60%, COIN 0,66 y DNR 0,37%. El estudio concluye que la planificación de Braquiterapia HDR mediante ecografía permite una adecuada reconstrucción de catéteres con una adecuada distribución de dosis.

En comparación con nuestro estudio, los parámetros dosimétricos de calidad en el global de la muestra son los siguientes, DHI 0,72%, COIN 1,1, DNR 0,48%. En cuanto al

número de agujas, suele oscilar en un intervalo [14-20 agujas], no encontrándose relación entre el volumen y un número determinado de agujas. El uso medio de agujas se sitúa en torno a las 16-17 agujas, de acuerdo con las recomendaciones establecidas en la literatura (111). No existe una diferencia en el uso de mayor número de agujas según el grupo analizado. Se podría pensar que en el grupo de 9 Gy, el cual requiere un volumen mayor de cobertura de PTV (raíz de vesículas seminales), el número de agujas requerido es mayor, pero en el análisis de los datos no ha resultado significativo. El valor más empleado (moda) en el grupo de 9 Gy, es de 18 agujas, frente a 16 en el grupo de 15 Gy.

En cuanto al D90, la media global es de 107,65 %, con un intervalo entre [79,47-114,03], una mediana de 107,95 %, moda de 111,07 % y una desviación estándar de 4,37 % (tabla 14). Para el V100, la media global es de 96,83 %, con un intervalo entre [92,71-99,6], una mediana de 97,13 %, moda de 97,14 % y una desviación estándar de 1,36 % (tabla 14).

Comparando los resultados de nuestro estudio con el protocolo de **RTOG 0321** (111), el valor medio de V100 era de 94,7% [87,6%-98,9%] y en nuestro estudio es de 96,83 %, con un intervalo entre [92,71-99,6], una mediana de 97,13 %, moda de 97,14 % y una desviación estándar de 1,36 % (tabla 14). El que los valores del implante de Braquiterapia HDR puedan ser valorados por diferentes instituciones de manera que sean comparables, es la principal razón de ser de las guías de actuación. Éstas permiten unificar el empleo de la técnica y que los resultados sean comparables en diferentes instituciones.

El V150, la media global es de 26,71 %, con un intervalo entre [18,70-39,74], una mediana de 26,11 %, moda de 24,20 % y una desviación estándar % de 4,50 (tabla 14). En cuanto al V200, la media global es de 10,15 %, con un intervalo entre [7,20-15,64], una mediana de 9,68 %, moda de 12,52 % y una desviación estándar de 1,87 % (tabla 14).

En cuanto a dosis a uretra y recto en nuestro estudio, la DmaxU, la media global es de 117,67 %, con un intervalo entre [100-133], una mediana de 116 %, moda de 114 % y una desviación estándar de 6,36 % (tabla 15). El DmaxU se debe situar en valores < 120%. La DmaxR, la media global es de 93,27 %, con un intervalo entre [52-115], una mediana de 95,60 %, moda de 100 % y una desviación estándar de 10,63 % (tabla 16). Se cumple el constraint de DmaxR, < 100% en todos los casos.

Los parámetros que se comentan a continuación DHI y el HI, son los valores que han resultado significativos en relación con el volumen de PTV y el cumplimiento de D10U tras el análisis multivariante, como se ha expuesto previamente. Ambos se sitúan en un valor óptimo en torno a 0,70 %. En cuanto al DHI, la media global es de 0,72 %, con un intervalo entre [0,54-0,81], una mediana de 0,73 % y una desviación estándar de 0,05 % (tabla 17). La media global del HI, es de 0,70 %, con un intervalo entre [0,39-0,79], una mediana de 0,71, moda de 100 % y una desviación estándar de 0,05 % (tabla 17).

Es cierto que los parámetros de DHI y HI, al realizar la comparación de los grupos de boost en nuestro estudio (9Gy boost frente a 15 Gy boost), no han resultado significativos como se puede apreciar en la gráfica 16. Para una probabilidad de cumplir  $DHI > 0,75$  %, muestra una  $p=0,452$ . Analizando la probabilidad de cumplir  $HI > 0,70$  %, se obtiene una  $p=0,897$ . Es decir, que no existen diferencias significativas en cuanto a la homogeneidad de la dosis del implante analizado por DHI y HI, entre los dos grupos de sobreimpresión de alta tasa.

La inserción de agujas, permite fijar el órgano a tratar con lo cual se disminuye la incertidumbre del movimiento del órgano (incluso en raíz de vesículas seminales). La distribución de agujas se suele realizar de una manera determinada, siguiendo un orden establecido buscando una buena cobertura periférica, si bien es cierto, que en el implante de 9 Gy (en el cual se requiere la cobertura de la raíz de vesículas seminales), la inserción de la aguja requiere una mayor profundidad, debido al dead space, previamente comentado.

Cuando hablamos de homogeneidad de dosis es necesario realizar una puntualización de cómo se logra la homogeneidad en el implante, en cuanto a cobertura dosimétrica del PTV, próstata  $\pm$  raíz de vesículas seminales, gracias la optimización dosimétrica en la planificación.

El software de planificación vitesse 3.0 empleado en nuestro centro, permite ajustar los tiempos de parada estableciendo manualmente el tiempo de parada que se desea para cada posición de la aguja en el recorrido de la fuente (47).

Además en la optimización de la dosis durante la planificación se puede emplear una herramienta de suavizado que permite que los tiempos de parada de la fuente, no sean

excesivos en determinadas posiciones. Este hecho conllevará una dosis más homogénea, evitando así los puntos calientes de dosis.

Esta flexibilidad en la planificación tras la inserción de agujas, es una ventaja de la HDR frente a la baja tasa, ya que la inserción de semillas no permite una modificación posterior de la dosimetría.

En nuestro estudio, se revisa que la distribución de los tiempos de parada, sean similares en las diferentes agujas, evitando así puntos de dosis excesivas. Este aspecto es de vital importancia dado que, de los múltiples parámetros dosimétricos analizados, los que resultaron estadísticamente significativos fueron el DHI y el HI, en relación con el D10U y el volumen de PTV.

En una revisión reciente, **Kirisits** (47), repasa la importancia de reducir las incertidumbres en el implante de Braquiterapia lo que se podría correlacionar con resultados de control local de la enfermedad y la reducción de los efectos secundarios. Pocos componentes (como, por ejemplo, la actividad de la fuente o el tiempo de la carga remota), son independientes de la localización clínica de la enfermedad y de la dosis administrada. La influencia del medio es menor en el área pélvica en cuanto a fuentes de alta tasa se refiere. El nivel de incertidumbres de los siguientes aspectos: el volumen de PTV, la glándula prostática, los aplicadores (agujas metálicas) y/o el movimiento de la fuente a lo largo del aplicador (en relación a la geometría asumida para la planificación), es muy dependiente del fraccionamiento empleado y de la adecuada planificación de tratamiento guiada por la imagen.

En nuestro estudio, en cuanto a la minimización de las incertidumbres del implante, es necesario comentar que la posición de litotomía forzada siempre se realiza del mismo modo, así como, la posición de la sonda ecográfica durante el implante no varía (debido a su disposición sobre el stepper, que a su vez está fijado al brazo articulado anclado en el lateral de la mesa). La incertidumbre que pudiese deberse a la delimitación del volumen de tratamiento y de los OARs, se minimiza, ya que en nuestro estudio el equipo de Oncólogos Radioterápicos fue siempre el mismo, siguiendo los mismos patrones de delimitación de volúmenes (113).

Es importante minimizar al máximo y registrar las posibles incertidumbres del implante, como son: el movimiento de la próstata, la inmovilización del paciente, la posición adecuada de litotomía forzada, la posible interferencia de arco púbico, una preparación rectal adecuada, el edema de la glándula ocasionado por la inserción repetida de agujas, la reconstrucción de los aplicadores, la optimización de los tiempos de parada de la fuente, evitar la inhomogeneidades de la cobertura dosimétrica. De este modo, se puedan disminuir las incertidumbres dosimétricas. La posibilidad de poder reconstruir adecuadamente el aplicador es fundamental (113) y establecer las posiciones de parada de la fuente a través de los catéteres (114). Se recomienda obtener un informe pormenorizado de los diferentes parámetros (distancia de posiciones de carga y tiempos, cambios en el volumen, cambios en la posición de la fuente y de los aplicadores, entre otros), de manera que entre los diferentes centros exista un procedimiento homogéneo en cuanto a la especificación de los parámetros dosimétricos, disminuyendo así la variabilidad entre ellos (115).

En nuestro centro se obtiene un esquema detallado de todos los aplicadores en relación a su posición en el template y orden de inserción. En cada aguja se especifican las posiciones de carga, y los tiempos de parada de la fuente en las mismas. Previamente a administrar el tratamiento, se comprueba que los tiempos de parada son homogéneos y que no difieren con respecto a lo planificado, evitando así los puntos calientes de dosis. El DNR es de utilidad para evaluar la existencia de puntos de dosis altas en una posición determinada. En nuestro estudio, el DNR, la media global es de 0,48 %, con un intervalo entre [0,20-0,68], una mediana de 0,60 % y una desviación estándar de 0,17 % (tabla 17).

En relación a los puntos calientes de dosis, que pueden alterar la homogeneidad de la dosimetría, ya se ha comentado anteriormente que en nuestro centro se efectúa un suavizado en la optimización postimplante de la dosis, lo cual permite que los tiempos de parada de la fuente en las posiciones de parada, no sean excesivos en función de la actividad de la fuente, consiguiendo una dosis homogénea y evitando puntos calientes de dosis.

En este sentido, en el estudio de **Balvert** (116), se hace referencia a los algoritmos de cálculo mediante planificación inversa, que pueden aportar tiempos de parada excesivos en determinadas posiciones, lo que deriva en puntos de dosis altas o puntos calientes de dosis.

La aplicación de restricciones a los tiempos de parada en posiciones de carga de la fuente, podría ser una solución para el problema planteado. Estos modelos de restricción, pueden además, corregir errores en la reconstrucción del aplicador y las incertidumbres de la posición de la fuente por el sistema de carga remota automática. En este estudio se cuantifica la reducción de subvolumenes de dosis altas o subvolumenes calientes de dosis, y la robustez de estos modelos de cálculo. Para registrar los subvolumenes de altas dosis, se analizó el DHI y el DHV contiguo. De este modo, se observó que aumentaba el DHI, a costa de una disminución del D90 de un 10% en PTV.

Como se ha visto en el desarrollo de nuestro estudio, en el cálculo de la dosimetría del implante, se establecen unos determinados rangos de tiempo de parada. Mediante esta acción, se consigue que los tiempos de parada de la fuente en las posiciones de parada, no excedan un tiempo determinado durante el trayecto en la aguja. Este hecho permite alcanzar una homogeneidad adecuada en la dosimetría del implante. De esta manera, se esclarece la importancia de la homogeneidad de la dosis en el cálculo dosimétrico, evitando por tanto el que, en determinados puntos de parada, el tiempo de parada de la fuente sea excesivo y pueda provocar una zona de alta dosis.

Un trabajo clásico acerca de los parámetros de calidad del implante de Braquiterapia HDR es el de **Baltas** (59). En él, propone un índice para establecer la calidad de un implante de Braquiterapia de manera comprensible y facilitando la interpretación de los índices preexistentes. El índice COIN (Índice conformacional), es una herramienta útil y práctica para mejorar la calidad del tratamiento cuando hablamos de implantes de Braquiterapia intersticial. La situación ideal es un valor de COIN de 1.

En nuestro estudio, los valores de COIN fueron los siguientes: la media global es de 1,10, con un intervalo entre [1,05-1,17], una mediana de 1,10, moda de 1,10 y una desviación estándar de 0,01 (tabla 17). En el grupo de 9 Gy y de 15 Gy, los valores son muy similares, repitiéndose el valor de la mediana y de la moda, siendo la desviación estándar ligeramente superior en el grupo de 15 Gy. Los valores de COIN superiores a 1, se explican por los elevados valores en el D100 obtenidos en nuestros implantes derivados del seguimiento de las recomendaciones dosimétricas.

En el global de ambas series el D100 medio fue 77,99 %, con un intervalo entre 68,10 %-[109-83], una mediana de 77,41 %, moda de 81,26 % y una desviación estándar de 5,48 % (tabla 14). En el grupo de 9 Gy, el D100 medio fue 77,49 %, con un intervalo entre [70,86-85,44], una mediana de 77,12 %, moda 75,48 y una desviación estándar de 3,33 %. En el grupo de 15 Gy el D100 medio fue 78,30 %, con un intervalo entre [68,10-109,83], una mediana de 77,53 %, moda 77,04 % y una desviación estándar de 6,44 %. El valor de D100 se debe encontrar en > 70%.

El control ecográfico permite una adecuada reconstrucción de las agujas en tiempo real, sin cambios de posición de la próstata ni del paciente. **Agoston** (64) describe la técnica de braquiterapia de Alta Tasa mediante el empleo de ecografía en el implante intersticial. Entre 2001 y 2002, se analizaron 10 pacientes con Cáncer de próstata localizado de alto riesgo tratados mediante Radioterapia Externa seguido de Braquiterapia de Alta Tasa. La Radioterapia Externa se administró mediante simulación previa por TAC, con una dosis de 46 Gy a la pelvis (áreas ganglionares) seguido de una dosis mayor a próstata y vesículas seminales. El boost de Braquiterapia HDR se administró en las primeras 4 semanas tras la Radioterapia Externa. En 9 pacientes se administró además deprivación androgénica. La Braquiterapia se realizó mediante anestesia epidural, empleando como aplicadores agujas metálicas las cuales se localizaron mediante ecografía, la fuente empleada fue Ir-192, con carga remota automática diferida. La planificación se realiza mediante las imágenes de TAC. El volumen de PTV fue la próstata, siendo el número medio de agujas fue 9 [5-13 agujas], la dosis prescrita a la superficie de la próstata era de 8 o 10 Gy, y la dosis máxima de referencia a uretra o recto fue menor de 125% y menor de 80%, respectivamente. Posteriormente se monitorizó el PSA y los efectos agudos de manera regular. El tratamiento prescrito se completó en todos los pacientes, siendo la media de seguimiento fue de 6 meses [intervalo 2-11]. Como efectos perioperatorios, 2 pacientes presentaron hematuria (por punción de vejiga), toxicidad aguda se observó en 4 pacientes: 2 pacientes con inflamación genitourinaria, y 2 casos de proctitis. No se registró recaída de PSA en ningún paciente. En el estudio se describe la técnica de Braquiterapia HDR, mediante el uso de ecografía realizando una planificación con una adecuada distribución de dosis al PTV. La morbilidad perioperatoria es comparable a lo descrito en la literatura.

Un factor a tener en cuenta es la migración de los catéteres, entre una fracción y otra, estudiado por varios autores **Hoskin** (70), **Kim** (71) entre otros, que puede conllevar, desde únicamente ajustar los aplicadores, o replanificar, hasta ser necesario realizar el procedimiento de nuevo, por completo.

En nuestro centro se efectúa la planificación en tiempo real, mediante control ecográfico, evitando el movimiento de los catéteres. En cambio, hay centros que realizan la planificación del tratamiento, mediante TAC postimplante, en dichos casos, el cambio de posición del paciente deja la posibilidad de movimiento de agujas **Fröhlich** (117). En nuestro estudio al realizarse mediante una única fracción mediante planificación en tiempo real, se minimiza este posible error.

La planificación en tiempo real con la posibilidad de poder realizar una adecuada optimización de los tiempos de parada en las posiciones de carga de la fuente, permite obtener una dosimetría de alta calidad, con respecto al buen cumplimiento de los parámetros dosimétricos requeridos.

En este sentido, **White** (56) analiza la dosimetría con el fin de evaluar cómo se obtenían los objetivos de una adecuada cobertura del PTV, la homogeneidad de dosis y los constraints en tejido sano, con Braquiterapia HDR en cáncer de próstata. La Braquiterapia HDR permite ajustar y aprobar los parámetros dosimétricos previamente a la administración de tratamiento, permitiendo el control ecográfico la correcta visualización y localización de los aplicadores. El equipo de carga remota automática permite el paso de la fuente en diferentes posiciones de parada, cuyos tiempos de parada se pueden modular de tal manera que se puede lograr una dosimetría de alta definición, individualizando la dosimetría, ajustándose a la cobertura adecuada del PTV respetando los constraints en tejido sano. En 208 pacientes, se analizó el histograma de dosis-volumen, con planificación guiada por ecografía mediante inserción de catéteres y control de imagen mediante TAC postoperatorio. El volumen de tratamiento incluía el CTV (próstata y parte proximal de vesículas seminales) con un pequeño margen. Como parámetros dosimétricos se analizaron el D90, V90, V100, V150 y V200. Las dosis a uretra, vejiga, balón de vejiga y recto, se evaluaron mediante la dosis a 0,1, 1 y 2 cm<sup>3</sup> de cada órgano, expresado como un porcentaje de la dosis prescrita, estratificándose el análisis conforme al volumen de próstata. El

volumen medio era de  $38,7 \text{ cm}^3 \pm 13,4 \text{ cm}^3$ , el volumen de PTV medio fue de  $75,1 \text{ cm}^3 \pm 20,06 \text{ cm}^3$ , la dosis media D90 fue de  $109,2\% \pm 2,6\%$ , el 93% de los valores de D90 se encontraban entre [105-115%], la media de V90, V100, V150 y V200, fue de  $99,9\% \pm 0,05\%$ ,  $99,5\% \pm 0,8\%$ ,  $25,4 \pm 4,2\%$  y  $7,8\% \pm 1,4\%$  respectivamente. La dosis media a 0,1, 1 y 2  $\text{cm}^3$  de los órganos de riesgo, fue en uretra de  $107,3\% \pm 3\%$ ,  $101,1 \pm 14,6\%$  y  $47,9\% \pm 34,8\%$ ; en pared de vejiga  $79,5\% \pm 5,2\%$ ,  $69,8\% \pm 4,9\%$  y  $64,3\% \pm 5\%$ ; en vejiga  $70,3\% \pm 6,8\%$ ,  $59,1\% \pm 6,6\%$  y  $52,3\% \pm 6,2\%$ ; en recto  $76,3\% \pm 2,5\%$ ,  $70,2\% \pm 3,3\%$  y  $66,3\% \pm 3,8\%$ . No hubo diferencias entre el D90 y el V100 al ser estratificado al tamaño de la próstata. La cobertura del V100, pese a presentar diferentes volúmenes de tratamiento se ha logrado adecuadamente, en volúmenes pequeños o excesivamente grandes de próstata, en este estudio se ha visto que pese a las variaciones del volumen de tratamiento, la dosimetría es consistente en Braquiterapia HDR.

En nuestro estudio la media de V100, es de 96,83 % del global, con un intervalo entre [92,71-99,6], una mediana de 97,13 %, moda de 97,14 % y una desviación estándar de 1,36 % (tabla 14). El valor medio del D90 se correlaciona con resultados de control de enfermedad a largo plazo, siendo en nuestro estudio la media de D90 es de 107,65 % en el global, con un intervalo entre [79,47-114,03].

En cuanto a los parámetros de calidad del implante, los resultados de la homogeneidad del implante analizados por DHI y HI, no difieren entre los grupos comparados. Para una probabilidad de cumplir  $DHI > 0,75 \%$ , tras la comparación entre los dos grupos se obtiene una  $p=0,452$ . Analizando la probabilidad de cumplir  $HI > 0,70 \%$ , tras la comparación entre los dos grupos, se obtiene una  $p=0,897$ . Es decir, que no existen diferencias significativas en cuanto a la homogeneidad de la dosis del implante analizado por DHI y HI, entre los dos grupos de sobreimpresión de alta tasa.

Tras haber comentado los diferentes aspectos del uso de la Braquiterapia de Alta Tasa como sobreimpresión de dosis, se puede afirmar que es un buen método para escalar la dosis en pacientes de alto riesgo, presenten o no, afectación de vesículas seminales.

Por las características radiobiológicas de la próstata, se beneficia de recibir altas dosis por fracción por su  $\alpha/\beta$  bajo (1,5). La Braquiterapia permite administrar una dosis mayor en la próstata y/o raíz de vesículas seminales alcanzando unas cifras de BED altas, lo que se correlaciona con el control de la enfermedad, siendo una técnica bien tolerada.

Dentro de las diferentes modalidades para alcanzar la escalada de dosis, en nuestro estudio se ha realizado con Braquiterapia HDR, por las ventajas expuestas como la planificación en tiempo real mediante control ecográfico, la seguridad para el personal sanitario expuesto, la optimización dosimétrica en la planificación, la homogeneidad y la posibilidad de tratamiento de la raíz de vesículas seminales.

Entre los diferentes esquemas de Braquiterapia HDR encontrados en la bibliografía, no existe un criterio unificado en cuanto a cuál es el mejor esquema para administrar la sobreimpresión de dosis. Mediante Braquiterapia HDR en fracción única de 15 Gy o 9 Gy, los efectos secundarios son tolerables, sin presentar ninguna toxicidad grado 3, a nivel gastrointestinal ni genitourinario. Las dosis administradas de 9 Gy frente a 15 Gy, venía determinada por el estadio de la enfermedad. Esta dosis se puede considerar un hipofraccionamiento, es decir, altas dosis por fracción, en este caso como fracción única. La administración de dosis altas por fracción tiene especial interés en un órgano como la próstata por su  $\alpha/\beta$  (1,5), alcanzando cifras elevadas de BED.

La afectación de vesículas seminales puede ser tratada mediante la combinación de Radioterapia Externa alcanzando una dosis adecuada en las mismas, seguido de una sobreimpresión de dosis mediante Braquiterapia HDR en fracción única. La cobertura dosimétrica de la raíz de las vesículas seminales es necesaria y es posible gracias a su inmovilización tras la inserción de agujas en el implante de Braquiterapia de alta tasa, administrando una dosis elevada en el tumor, lo que se relaciona con un mayor control de la enfermedad.

De los múltiples parámetros analizados en nuestro estudio mediante el análisis dosimétrico de la Braquiterapia HDR, la homogeneidad se consigue adecuadamente analizada mediante DHI y HI en los dos grupos comparados. A la vista de los resultados obtenidos, el presentar un volumen mayor de PTV y cumplir el parámetro de D10U, se

correlaciona de manera significativa con el DHI y HI. El volumen de PTV (DHI,  $p=0,029$  y HI,  $p=0,014$ , respectivamente) y D10U (DHI,  $p=0,003$  y HI,  $p=0,008$ , respectivamente).

En cuanto al análisis del DHI y HI, comparando entre los grupos de boost de 9 Gy frente a 15 Gy, no existen diferencias significativas, con una  $p= 0,452$  y  $p= 0,897$ , respectivamente (Gráfica 16).

## 7. CONCLUSIONES

- Se ha podido confirmar la hipótesis de trabajo, al no diferir los parámetros dosimétricos analizados DHI y HI del grupo de boost de Braquiterapia de alta tasa de 9 Gy (en el cual se incluye raíz de vesículas seminales), frente al grupo de 15 Gy.

- La comparación entre los dos grupos, para una probabilidad de cumplir DHI > 0,75 %, muestra una  $p= 0,452$ . Analizando la probabilidad de cumplir HI > 0,70 %, se obtiene una  $p=0,897$ . Es decir, que no existen diferencias significativas en cuanto a la homogeneidad de la dosis del implante analizado por DHI y HI, entre los dos grupos de sobreimpresión de alta tasa.

- De la comparación de ambos grupos mediante el análisis multivariante de parámetros dosimétricos de la calidad del implante, se desprende que, un mayor volumen de PTV, se correlaciona con el DHI ( $p=0,029$ ) y HI ( $p=0,014$ ), así como, el cumplir el parámetro D10U, predispone a que se cumpla el DHI ( $p=0,003$ ) y HI ( $p=0,008$ ),

- Dado que la dosis administrada en las vesículas seminales, no supone un impedimento a la hora de alcanzar una adecuada dosimetría clínica, permitiendo el cumplimiento de los constraints, se puede plantear administrar una dosis mayor en el implante de próstata más vesículas seminales. Si bien es cierto que para ello es necesario disponer de una mayor muestra de pacientes y poder correlacionar los parámetros dosimétricos con el control de la enfermedad y la toxicidad, lo que queda emplazado a futuros estudios.

## 8. BIBLIOGRAFÍA

1. Cózar JM, Miñana B, Gómez-Veiga F, et al. Prostate cancer incidence and newly diagnosed profile in Spain in 2010. *BJU Int.* 2012; 110(11): 701-6.
2. <http://www.seom.org/en/informacion-sobre-el-cancer/info-tipos-cancer/genitourinario/prostata>. [Online]. 2015.
3. Martínez PF, Belisle DF, Cristallo C, et al. Comparison of the biochemical recurrence risk between radical prostatectomy and brachytherapy in the treatment of low- and intermediate- risk prostate cancer. *Arch Esp Urol.* 2015; 68(8): 655-60.
4. Hoskin PJ, Rojas AM, Bownes PJ. Randomised trial of external beam radiotherapy alone or combined with high-dose-rate brachytherapy boost for localised prostate cancer. *Radiother Oncol.* 2012; 103(2): 217-22.
5. Prada PJ, Naves FJ. Anatomía básica de la próstata aplicada a los tratamientos de intención curativa.; 1ª ed. España: Visto Bueno Equipo Creativo, S.L.; 2010.
6. Netter FH. Atlas de anatomía humana.; Barcelona: Elsevier Doyma; 2007.
7. Drenckhahn D, Waschke J. Compendio de anatomía. Madrid: Médica Panamericana; 2009.
8. Gross-Goupil M, Massard C, Fizazi K. Integrating Molecular Oncology into Therapeutic Strategies for Prostate Cancer. *European Urology Supplements.* 2009; 8: 114-9.
9. Ferris-i-Tortajada J, Garcia-i-Castell J, Bermel-Tornero O. Constitutional risk factors in prostate cancer. *Actas Urol Esp.* 2011; 35(5).
10. Kim EH, Andriole GL. Prostate-specific antigen-based screening: controversy and guidelines. *BMC Med.* 2015; 13: 61.
11. Fu ZF, Duan XF, Yang XH. Transrectal ultrasound-guided biopsy for prostate cancer: an update. *Zhonghua Nan Ke Xue.* 2015; 21(3): 272-6.
12. Bonekamp D, Jacobs MA, El-Khaoui. Advances in MRI imaging of the prostate: from diagnosis to interventions. *Radiographics.* 2011; 31(3): 677-703.
13. Hauth E, Hohmuth H, Cozub-Poetica C. Multiparametric MRI of the prostate with three functional techniques in patients with PSA elevation before initial TRUS-guided biopsy. *Br J Radiol.* 2015; 9: 20150422.

14. AJCC Cancer Staging Manual. Staging TNM. American Joint Committee on Cancer (AJCC); 2010, 7th Edition, Springer.
15. Boorjian SA, Karnes RJ, Rangel LJ, et al. Impact of prostate-specific antigen testing on the clinical and pathological outcomes after radical prostatectomy for Gleason 8-10 cancers. *BJU Int.* 2008; 299-304.
16. D'Amico AV. Combined-modality staging for localized adenocarcinoma of the prostate. *Oncology.* 2001; 15(8):1049-59.
17. Rodrigues J, Warde P, Pickles T, et al. Pre-treatment risk stratification of prostate cancer patients: A critical review. *Can Urol Assoc J.* 2012; 6(2): 121-7.
18. Ciftci S, Yilmaz H, Ciftci E, et al. Perineural invasion in prostate biopsy specimens is associated with increased bone metastasis in prostate cancer. *Prostate.* 2015.
19. Tombal B, Lecouvet I. Modern Detection of Prostate Cancer's Bone Metastasis: Is Bone Scan Era Over?. *Adv Urol.* 2012; ID 893193; 8 pages.
20. Murphy G, Haider M, Ghai S. The expanding role on MRI in prostate cancer. *AJR.* 2013; 201: 1229-38.
21. Valette TN, Antunes AA, Leite KM. Probability of extraprostatic disease according to the percentage of positive biopsy cores in clinically localized prostate cancer. *Int Braz J Urol.* 2015; 41(3): 449-54.
22. Reeves F, Hovens CM, Harewood L, et al. Does perineural invasion in a radical prostatectomy specimen predict biochemical recurrence in men with prostate cancer?. *Can Urol Assoc J.* 2015; 9(5-6): 252-5.
23. Loeb S, Schaeffer EM, Trock BJ, et al. What are the outcomes of radical prostatectomy for high-risk prostate cancer?. *Urology.* 2010; 76: 710-4.
24. Spahn M, Joniau S, Gontro P, et al. Outcome predictors of radical prostatectomy in patients with prostate-specific antigen greater than 20 ng/ml: a European multi-institutional study of 712 patients. *Eur Urol.* 2010; 58: 1-7.
25. Zwergel U, Suttman H, Schroeder T, et al. Outcome of prostate cancer patients with initial PSA > or =20 ng/ml undergoing radical prostatectomy. *Eur Urol.* 2007; 52: 1058-65.
26. Hsu CY, Joniau S, Oyen R, et al. Outcome of surgery for clinical unilateral T3a prostate cancer: a single-institution experience. *Eur Urol.* 2007; 51: 121-8.

27. Eggener SE, Scardino PT, Walsh PC, et al. Predicting 15-year prostate cancer specific mortality after radical prostatectomy. *J Urol*. 2011; 185: 869-75.
28. Fatyga M, Williamson JF, Dogan N, et al. A comparison of HDR brachytherapy and IMRT techniques for dose escalation in prostate cancer: a radiobiological modeling study. *Med Phys*. 2009; 36: 3995–4006.
29. Ghilezan M. Role of high dose rate brachytherapy in the treatment of prostate cancer. *Cancer/Raddiotherapie*. 2012; 16(5-6): 418-22.
30. Miralbell R, Roberts SA, Zubizarreta E. Dose-fractionation sensitivity of prostate cancer deduced from radiotherapy outcomes of 5,969 patients in seven international institutional datasets:  $\alpha/\beta=1.4$  [0.9-2.2] Gy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012; 82: e17-e24.
31. Mantini G, Tagliaferri L, Mattiucci GC, et al. Effect of whole pelvic radiotherapy for patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy and long-term androgen deprivation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011; 81(5): 721-6.
32. Guinot JL, Lanzós E, Muñoz V, Polo A, Ramos A. *Guía de Braquiterapia*. 1ª ed. Madrid:Medical Practice Group ;2008.
33. International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU). Dose and volume specification for reporting interstitial therapy. ICRU Report 58. Bethesda, USA. 1997.
34. Zelefsky MJ, Whitmore WF, Jr. Long-term results of retropubic permanent 125iodine implantation of the prostate for clinically localized prostatic cancer. *J Urol*. 1997; 158: 23-9.
35. Khaksar SJ, Langley SE, Lovell D. Interstitial low dose rate brachytherapy for prostate cancer- a focus on intermediate-and high risk disease. *Clin Oncol*. 2006; 18(7): 513-8.
36. Boladeras A, Santorsa L, Gutierrez C, et al. External beam radiotherapy plus single-fraction high dose rate brachytherapy in the treatment of locally advanced prostate cancer. *Radiother Oncol*. 2014; 112(2):227-32.
37. Grimm P, Billiet L, Bostwick D, et al. Comparative analysis of prostate-specific antigen free survival outcomes for patients with low, intermediate and high risk prostate cancer treatment by radical therapy. Results from the Prostate Cancer Results Study Group. *BJU Int*. 2012; 109(1): 22-9.

38. Bannuru RR, Dvorak T, Obadan N, et al. Comparative evaluation of radiation treatments for clinically localized prostate cancer: an updated systematic review; *Ann Intern Med.* 2011; 155: 171-8.
39. 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 : 475–87.
40. 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.
41. Chang AJ, Roach III M. Cautious optimism for extreme dose escalation in prostate cancer. *Eur Urol.* 2013.
42. Miralbell R, Roberts SA, Zubizarreta E. Dose fractionation sensitivity of prostate cancer deduced from radiotherapy outcomes of 5,969 patients in seven international institutional datasets:  $X/B = 1,4 (0,9-2,2)Gy$ . *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012; 82: 17-24.
43. Martínez A, Gonzalez J, Ye H, et al. Martínez A, Gonzalez J, Ye H, et al. Dose escalation improves cancer-related events at 10 years for intermediate- and high-risk prostate cancer patients treated with hypofractionated high-dose-rate boost and external beam radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011; 79(2): 363-70.
44. Galalae RM, Martínez A, Mate T, et al. Long-term outcome by risk factors using conformal high-dose-rate brachytherapy [HDR-BT] boost with or without neoadjuvant androgen suppression for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004; 58: 1048-55.
45. Masson S, Persad R, Bahl A. HDR Brachytherapy in the Management of High-Risk Prostate Cancer. *Corporation Advances in Urology.* 2012.
46. NCCN Clinical practice Guidelines in Oncology Prostate Cancer. [Online]. 2015.
47. Kirisits C, Rivard MJ, Baltas D, et al. Review of clinical brachytherapy uncertainties: analysis guidelines of GEC-ESTRO and the AAPM. *Radiother Oncol.* 2014; 110(1): 199-212.
48. Pieters BR, de Back DZ, Koning CC. Comparison of three radiotherapy modalities on biochemical control and overall survival for the treatment of prostate cancer: a systematic review. *Radiother Oncol.* 2009; 93: 168-73.

49. Mohamed N, Kestin L, Ghilezan M, et al. Comparison of acute and late toxicities for three modern high-dose radiation treatment techniques for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012; 82(1): 204-12.
50. Bolla M, de Reijke TM, Van Tienhoven. Duration of androgen suppression in the treatment of prostate cancer. *N Engl J Med.* 2009; 2516-27.
51. Lilleby W, Tajford G, Raabe NK. Implementation of high-dose-rate brachytherapy and androgen deprivation in patients with prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012; 83(3): 933-9.
52. Zhao J, Zhu S, Sun L, et al. Androgen deprivation therapy for prostate cancer is associated with cardiovascular morbidity and mortality: a meta-analysis of population-based observational studies. *PLoS One.* 2014; 9(9): e107516.
53. Rivard MJ, Venselaar JL, Beaulieu L. The evolution of brachytherapy treatment planning. *Med Phys.* 2009; 36 :2136–53.
54. Wong TP, Fernando W, Johnston PN. Transit dose of an Ir-192 high dose rate brachytherapy stepping source. *Phys Med Biol.* 2001;46: 323–31.
55. Rickey DW, Sasaki D, Bews J. A quality assurance tool for high-dose-rate brachytherapy. *Med Phys.* 2010; 37: 2525–32.
56. White EC, Kamrava MR, Demarco J, et al. High-Dose-Rate Prostate Brachytherapy Consistently Results in High Quality Dosimetry. 2013. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012; 2: 543-8.
57. Venselaar J, Baltas D, Meigooni AS, Hoskin PJ. *Comprehensive Brachytherapy: Physical and Clinical aspects.* ; 1st ed. Boca Raton: CRC Press Taylor & Francis Group; 2013.
58. Fröhlich G, Ágoston, P, Lövey, J, et al. Dosimetric evaluation of high-dose-rate interstitial brachytherapy boost treatments for localized prostate cancer. *Strahlenther Onkol.* 2010.
59. Baltas D, Kalotas C, Geramani K, et al. A conformal index (coin) to evaluate implant quality and dose specification in brachytherapy. *Int. J. Radiat Oncol Biol Phys.* 1998; 40(2): 515-24.
60. King CR. LDR vs. HDR brachytherapy for localized prostate cancer: the view from radiobiological models. *Brachytherapy.* 2002; 1(4): 219-26.

61. Skowronek J. Low-dose-rate or high-dose-rate brachytherapy in treatment of prostate cancer- between options. *J Contemp Brachytherapy*. 2013; 5(1): 33-41.
62. McNeely LK, Stone NN, Presser J, et al. Influence of prostate volume on dosimetry results in real time 125I seeds implantation.; *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004; 58(1): 292-9.
63. Blacksburn SR, Stone NN, Stock RG. Seminal Vesicle Implantation Does Not Significantly Affect Prostate Cancer Treatment-Related Outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013; 87(2): 126.
64. Agoston P, Major T, Somogyi A, et al. Brachytherapy boost irradiation in the treatment of high risk localised prostate cancer. Initial national experience in Hungary. *Magy Onkol*. 2004; 48(1): 81-8.
65. Hoskin P, Colombo A, Henry A, et al. GEC/ESTRO recommendations on high dose rate afterloading brachytherapy for localised prostate cancer: An update. *Radiother Oncol*. 2013; 107 (3): 325–32.
66. Hoskin P, Rojas A, Ostler P, et al. High-dose-rate brachytherapy alone given as two or one fraction to patients for locally advanced prostate cancer: acute toxicity. *Radiother Oncol*. 2014; 110: 268-71.
67. Mark RJ, White D, Akins R. Previous Transurethral Resection of the Prostate (TURP) is not a Contraindication for Interstitial High Dose Rate (HDR) Brachytherapy for Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011; 81(2): 386-7 .
68. Demanes DJ, Brandt D, Schour L. Excellent results from high dose rate brachytherapy and external beam for prostate cancer are not improved by androgen deprivation. *J Clin Oncol*. 2009; 32: 342-7.
69. Hsu I-C , Bae K, Shinohara. Phase II Trial of Combined High Dose Rate Brachytherapy and External Beam Radiotherapy for Adenocarcinoma of the Prostate: Preliminary Results of RTOG 0321. [Online]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010; 78(3): 751-8.
70. Hoskin PJ, Bownes PJ, Ostler P, et al. High dose rate afterloading brachytherapy for prostate cancer catheter and gland movement between fractions. [Online]. *Radiother Oncol*. 2003; 68: 285-8.
71. Kim Y, Hsu IC, Pouliot J. Measurement of craniocaudal catheter displacement between fractions in computed tomography-based high dose rate brachytherapy of prostate cancer. [Online]. *J Appl Clin Med Phys*. 2007; 8: 2415.

72. Lawton CA, Michalski J, El-Naqa I, et al. Pelvic Nodal Consensus CTV Contours: High Risk/ Locally Advanced Adenocarcinoma of the Prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009; 74(2): 383-7.
73. Gay HA, Barthold HJ, O'Meara E, et al. Pelvic Normal Tissue Contouring Guidelines for Radiation Therapy: A Radiation Therapy Oncology Group Consensus Panel Atlas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012; 83(3): 353-62.
74. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Oncology Group (RTOG) and European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995; 31: 1341-6.
75. Lund JA, Kaasa S, Wibe A. Late radiation effects to the rectum and anus after treatment for prostate cancer; validity of the LENT/SOMA score. *Acta Oncol.* 2013; 52(4): 727-35.
76. Hosseini M, Ebrahimi SM, SeyedAlinaghi S. Sensitivity and specificity of international prostate symptom score (IPSS) for the screening of Iranian patients with prostate cancer. *Acta Med Iran.* 2011; 49 (7); 451-5.
77. Roach M, Hanks G, Thames H Jr, et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO phoenix consensus conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006; 65(4): 965-74.
78. Ramírez-Prado D, Palazón-Bru A, Folgado-de-la Rosa DM, et al. Predictive models for all-cause and cardiovascular mortality in type 2 diabetic inpatients. A cohort study. *Int J Clin Pract.* 2015; 69(4):474-84.
79. Hanley JA, McNeil BJ. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology.* 1982;143(1):29-36.
80. Deutsch I, Zelefsky MJ, Zhang Z, et al. Comparison of PSA relapse-free survival in patients treated with ultra-high-dose IMRT versus combination HDR brachytherapy and IMRT. *Brachy.* 2010; 9: 313.
81. Martínez A, Gonzalez J, Spencer W, et al. Conformal high dose rate brachytherapy improves biochemical control and cause specific survival in patients with prostate cancer and poor prognostic factors. [Online]. *J Urol.* 2003; 169: 974-9.
82. Wattson DA, Chen MH, Moul JW, et al. The number of high-risk factors and the risk of prostate cancer-specific mortality after Brachytherapy: implications for treatment selection. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012; 82(5): 773-9.

83. Yamada Y, Rogers L, Demanes DJ, et al. American Brachytherapy Society consensus guidelines for high-dose-rate brachytherapy. *Brachytherapy*. 2012; 11(1):20-32.
84. Zaorsky NG, Palmer JD, Hurwitz MD. What is the ideal radiotherapy dose to treat prostate cancer? A meta-analysis of biologically equivalent dose escalation. *Radiother Oncol*. 2015; 115(3): 295-300.
85. Bayley AJ, Rosewall T, Kelly V, et al. Dose escalated IMRT to pelvic lymph nodes and prostate/seminal vesicles for high risk prostate cancer-feasibility and toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007; 69(3); 341-2 .
86. Riou O, Regnault P, de la Mothe, et al. Simultaneous integrated boost plan comparison of volumetric-modulated arc therapy and sliding window intensity-modulated radiotherapy for whole pelvis irradiation of locally advanced prostate cancer. *J Appl Clin Med Phys*. 2013; 14(4): 4094.
87. Zelefsky MJ, Hollister T, Raben A, et al. Five-year biochemical outcome and toxicity with transperineal CT-planned permanent I-125 prostate implantation for patients with localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000; 47: 1261-6.
88. Koontz BF, Chino J, Lee WR, et al. Morbidity and prostate-specific antigen control of external beam radiation therapy plus low-dose-rate brachytherapy boost for low, intermediate and high-risk prostate cancer. *Brachytherapy*. 2009; 8(2): 191-6.
89. Salembier C, Lavagnini P, Nickers P, et al. Tumor and target volumes in permanent prostate brachytherapy: a supplement to the ESTRO / EAU / EORTC recommendations on prostate brachytherapy. *Radiother Oncol*. 2007.
90. Ash D, Flynn A, Battermann J, et al. ESTRO/EAU/EORTC recommendations on permanent seed implantation for localized prostate cancer. *Radiother Oncol*. 2000; 57(3): 315-21.
91. Sylvester JE, Grimm PD, Blasko JC, et al. 15-Year biochemical relapse free survival in clinical stage T1–T3 prostate cancer following combined external beam radiotherapy and brachytherapy; Seattle experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007 ; 67: 57–64.
92. De Bari B, Daidone A, Alongi F. Is high dose rate brachytherapy reliable and effective treatment for prostate cancer patients? A review of the literature. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2015; 94(3): 360–70.
93. Khor R, Duchesne G, Tai K-H, et al. Direct 2-arm comparison shows benefit of high-dose-rate brachytherapy boost vs. external beam radiation therapy alone for

- prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013; 85: 679-85.
94. Sathya JR, Davis IR, Julian JA, et al. Randomized trial comparing iridium implant plus external-beam radiation therapy with external-beam radiation therapy alone for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005; 23: 1192-9 .
95. Galalae RM, Martinez A, Nuernberg N, et al. Hypofractionated conformal HDR brachytherapy in hormone naïve men with localized prostate cancer. Is escalation to very high biologically equivalent dose beneficial in all prognostic risk groups?. *Strahlenther Oncol.* 2006; 182: 135–41.
96. Khor R, Duchesne G, Tai K-H, et al. Direct 2-arm comparison shows benefit of high-dose-rate brachytherapy boost vs external beam radiation therapy alone for prostate cancer.. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013; 85: 679–85.
97. Chen WC, Tokita KM, Ravera J, et al. Four-year outcomes of hypofractionated high-dose-rate prostate brachytherapy and external beam radiotherapy. *Brachytherapy.* 2013.
98. Kotecha R, Yamada Y, Pei X, et al. Clinical outcomes of high-dose-rate brachytherapy and external beam radiotherapy in the management of clinically localized prostate cancer. *Brachytherapy.* 2013; 12(1): 44-9.
99. Martínez-Monge R, Moreno M, Clérvide R, et al. External-beam radiation Therapy and high-dose rate Brachytherapy combined with long-term androgen deprivation therapy in high and very high prostate cáncer: preliminary data on clinical o. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012; 82(3):469-76.
100. Hijazi H, Chevallier D, Gal J, et al. Prostate cancer boost using high-dose-rate brachytherapy: early toxicity analysis of 3 different fractionation schemes. *J Contemp Brachytherapy.* 2013; 5(4): 203-9.
101. Prada P, Mendez L, Fernández J. Long-term biochemical results after high-dose-rate intensity modulated brachytherapy with external beam radiotherapy for high risk prostate cancer. *Radiother Oncol.* 2012; 7: 31.
102. Zelefsky MJ, Levin EJ, Hunt M, et al. Incidence of late rectal and urinary toxicities after three-dimensional conformal radiotherapy and intensitymodulated radiotherapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008; 70:1124–9.
103. Pistis F, Guedea F, Pera J, et al. External beam radiotherapy plus high-dose-rate brachytherapy for treatment of locally advanced prostate cancer: the initial

- experience of the Catalan Institute of Oncology.; *Brachytherapy*. 2010; 9:15–22.
104. Morton G, Loblaw DA, Chung H, et al. Health-related quality of life after single-fraction high-dose-rate brachytherapy and hypofractionated external beam radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011; 80(5): 1299-305.
105. Yamada Y, Bhatia S, Zaider M, et al. Favorable clinical outcomes of threedimensional computer-optimized high-dose-rate prostate brachytherapy in the management of localized prostate cancer. *Brachytherapy*. 2006; 5: 157–64.
106. Tiong A, Bydder S, Ebert M, et al. A small tolerance for catheter displacement in high-dose rate prostate brachytherapy is necessary and feasible. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010; 76: 1066–72.
107. Yoshida K, Yamazaki H, Nose T, et al. Needle applicator displacement during high-dose-rate interstitial brachytherapy for prostate cancer. *Brachytherapy*. 2010; 9:36–41.
108. Stock RG, Lo Y-C, Gaildon M. Does prostate brachytherapy treat the seminal vesicles? A dose-volume histogram analysis of seminal vesicles in patients undergoing combined PD-103 prostate implantation and external beam irradiation. *Brachytherapy*. 1999; 45(2): 385-9.
109. Korman HJ, Watson RB, Civantos F, et al. Radical prostatectomy: is complete resection of the seminal vesicles really necessary?. *J Urol*, 199; 156: 1081-3.
110. Frölich G, Agoston P, Lövey J, et al. The effect of needle number on the quality of high-dose-rate prostate brachytherapy implants. *Pathol Oncol Res*. 2010.
111. Hsu IJ, Hunt D, Straube J, et al. HDR Dosimetric Parameters and Treatment Related Toxicity in the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 0321.
112. Liu D, Usmani N, Ghosh S, et al. Comparison of prostate volume, shape, and contouring variability determined from preimplant magnetic resonance and transrectal ultrasound images. *Brachytherapy*. 2012;11: 284–91.
113. Zheng D, Todor DA. A novel method for accurate needle-tip identification in transrectal ultrasound-based high-dose-rate prostate brachytherapy. *Brachytherapy*. 2011;10: 466–73.
114. Manikandan A, Biplab S, David PA. Relative dosimetrical verification in high dose rate brachytherapy using twodimensional detector array IMatriXX. *J Med*

- Phys/Assoc Med Phys Ind. 2011; 36: 171–5.
115. Pérez-Calatayud J, Ballester F, Das RK, et al. Dose calculation for photonemitting brachytherapy sources with average energy higher than 50 keV: report of the AAPM and ESTRO. *Med Phys*. 2012; 39: 2904–29.
116. Balvert M, Gorissen BL, den Hertog D. Dwell time modulation restrictions do not necessarily improve treatment plan quality for prostate HDR brachytherapy. *Phys Med Biol*. 2015; 60(2): 537-48.
117. Fröhlich G, Agoston P, Lövey J, et al. Dosimetric evaluation of image-based interstitial conformal prostate and breast brachytherapy. *Stralenter Onkol*. 2010; 186(7): 388-95.

## 9. ANEXOS

✓ Anexo 1

ID Paciente:	_____
Apellidos:	_____
Nombre:	_____
Edad:	_____ Tfnº: _____ / _____

## IMPRESO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE, AUTORIZACIÓN DE ACTO MÉDICO Y ASUNCIÓN DE RIESGOS Y SECUELAS IMPLÍCITAS

<p>D/Dª _____ con DNI o pasaporte: _____ y con Historia Clínica nº _____ o, en su defecto, D/Dª _____ por concurrir en el mismo la condición de _____ (familiar, representante legal), por medio del presente escrito:</p> <p style="text-align: center;"><b>MANIFIESTA</b></p> <p>PRIMERO.-Que le ha sido explicado en un lenguaje comprensible, exhaustivamente y de forma detallada por el Dr. _____ la impresión diagnóstica que padece el paciente arriba indicado y que técnicamente recibe el nombre de _____ y las alternativas terapéuticas y pruebas diagnósticas más probables y frecuentes que ante la misma se pueden aplicar.</p> <p>SEGUNDO.-Autoriza libre y conscientemente al Dr. _____ y a los miembros del equipo colaborador que ante las posibles y diferentes acciones terapéuticas planteadas, y tras haber entendido correctamente las diferentes actuaciones médicas que se pueden realizar, practique el acto médico consistente en la planificación y aplicación de radioterapia en la modalidad que considere más adecuada: braquiterapia, radiocirugía y/o radioterapia externa en sus diferentes variedades, tipos y/o técnicas (.....), así como las ampliaciones o modificaciones que en el transcurso de la realización del referido acto médico puedan plantearse.</p> <p>TERCERO.-Que autoriza la realización de un TAC para la planificación del tratamiento, pudiéndose utilizar en su realización algún medio de contraste oral y/o intravenoso.</p> <p>CUARTO.-Que así mismo le han sido extensamente explicados y ha entendido los riesgos, complicaciones y secuelas relacionadas más frecuentes y probables que tal actuación médica lleva aparejada y que como consecuencia lógica pueden producirse, los cuales asume en su totalidad y que se encuentran reflejados en el anexo I del presente documento.</p> <p>QUINTO.-Que tras la correcta comprensión de los tres puntos anteriores y del anexo que se adjunta, estando en pleno uso de sus facultades psíquicas e intelectuales, y de forma libre y consciente, asume en su nombre o en representación del paciente las secuelas, riesgos y complicaciones probables y posibles que implícitamente la actuación médica lleva aparejada.</p> <p>SEXTO.-Que otorga su autorización para la utilización de los datos e imágenes obtenidas durante el proceso terapéutico con finalidad docente y/o científica preservando en todo momento su identidad.</p> <p>SÉPTIMO.-Que la presente autorización de acto médico puede ser revocada en cualquier momento del tratamiento, debiendo ser comunicada tal revocación al facultativo o equipo médico actuante, asumiendo las posibles consecuencias que tal revocación supone en la eficacia del tratamiento</p> <p>Y para que así conste, a los efectos antes descritos, firma el presente documento en:</p> <p style="text-align: center;">Elche a _____ de _____ de _____</p> <p style="text-align: center;">Firma del interesado <span style="float: right;">Firma del médico</span></p>	
--	--

**REVOCACION**

<p>D/Dª _____ en presencia del testigo D/Dª _____ con DNI _____ revoco la autorización arriba señalada.</p> <p style="text-align: center;">Elche a _____ de _____ de _____</p> <p style="text-align: center;">Firma del interesado <span style="float: right;">Firma del médico</span></p>	
--	--

**ANEXO I****EFFECTOS Y POSIBLES COMPLICACIONES RELACIONADOS CON EL TRATAMIENTO**

(La frecuencia, intensidad y duración de los posibles efectos secundarios, varía de una persona a otra)

- **GENERALES:** Cansancio y malestar general, náuseas, vómitos, pérdida de peso y/o apetito, fiebre, tumores secundarios, alteraciones hematológicas.
- **PIEL Y MUCOSAS:** Inflamación, caída del cabello, atrofia (debilitamiento), sequedad, ulceración, hemorragia, cambios de coloración, telangiectasias (vasos visibles), necrosis (destrucción).
- **CABEZA Y CUELLO:** Estomatitis, rinitis, faringitis, laringitis, odinofagia y/o disfagia (dolor y/o molestias al tragar), disgeusia (alteración del gusto), xerostomía (sequedad de boca), trismus (disminución de la apertura bucal), caries, infección, hemorragia, alteración de la función tiroidea, conjuntivitis, lagrimeo, sequedad ocular, cataratas, disminución y/o pérdida de la visión, disminución y/o pérdida de la audición.
- **TORAX:** Esofagitis, neumonitis, fibrosis pulmonar, pleuritis, tos, expectoración, disnea (sensación de falta de aire), pericarditis, arritmias, insuficiencia cardíaca, angina de pecho, infarto de miocardio, infección, hemorragia, estenosis esofágica (estrechez del esófago), estenosis traqueobronquial (estrechez de la traquea y bronquios), fístulas.
- **APARATO DIGESTIVO:** Náuseas, vómitos, diarrea, dispepsia (dificultad para la digestión), enteritis (inflamación intestinal), proctitis (inflamación rectal), retortijones, tenesmo rectal (sensación de ganas de defecar dolorosa), hemorragia, obstrucción intestinal, fístulas.
- **APARATO GENITO-URINARIO:** Cistitis, uretritis, tenesmo vesical (sensación de ganas de orinar dolorosa), retención de orina, incontinencia urinaria, hematuria (sangre en la orina), nefritis, anulación renal, obstrucción de las vías urinarias, desaparición de la menstruación, estenosis, sequedad o ulceración vaginal, fístulas, disminución de la función sexual/líbido, esterilidad o infertilidad, impotencia.
- **PARTES BLANDAS Y HUESO:** Edema (hinchazón), fibrosis (endurecimiento), contracturas, dolor, limitación de la movilidad articular, disminución de la masa muscular, osteitis (inflamación del hueso), condritis (inflamación del cartílago), necrosis (destrucción ósea), fracturas, deformidades esqueléticas, disminución o retraso en el crecimiento.
- **SISTEMA VASCULAR:** Isquemia (disminución de riego sanguíneo), arterioesclerosis, trombosis (obstrucción venosa).
- **CRANEO Y SISTEMA NERVIOSO:** Caída del cabello, edema cerebral (cefalea, náuseas y vómitos), cefalea, letargia, somnolencia, ansiedad, parestesias (sensación de hormigueo), alteraciones de la sensibilidad, disminución de la fuerza, paresia o parálisis, mielitis, incontinencia de esfínteres, neuralgia, alteraciones mentales, déficit intelectual, pérdida de memoria, crisis convulsivas, alteraciones visuales, alteraciones auditivas, alteración de la función hipotálamo hipofisaria, necrosis cerebral (destrucción del cerebro).
- **OTRAS:** \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

La firma de este documento es un derecho del paciente y una obligación ineludible del médico, en virtud de la Ley General de Sanidad Pto. 6 Art. 10.

✓ Anexo 2

SERVICIO DE ONCOLOGÍA RADIOTERÁPICA

Paciente: \_\_\_\_\_

**VALORACIÓN DE LA FUNCIÓN UROLÓGICA**

(I.P.S.S.)\*

DURANTE EL ÚLTIMO MES	Ninguna	< 1 vez cada 5	Menos de la mitad	La mitad de veces	Más de la mitad	Casi siempre
<b>Vaciado incompleto:</b> ¿Cuántas veces ha sentido que no vaciaba la vejiga por completo?	0	1	2	3	4	5
<b>Frecuencia:</b> ¿Cuántas veces ha tenido que volver a orinar antes de 2 horas?	0	1	2	3	4	5
<b>Intermitencia:</b> ¿Cuántas veces ha parado y ha vuelto a empezar mientras orinaba?	0	1	2	3	4	5
<b>Urgencia</b> ¿Cuántas veces ha tenido dificultad de aguantar sin orinar con ganas?	0	1	2	3	4	5
<b>Chorro débil</b> ¿Cuántas veces ha sentido que tenía el chorro de la orina sin fuerza?	0	1	2	3	4	5
<b>Presión:</b> ¿Cuántas veces ha tenido que empujar para empezar a orinar?	0	1	2	3	4	5
	Ninguna	1 vez	2 veces	3 veces	4 veces	5 ó más
<b>Nicturia:</b> ¿Cuántas veces ha se levanta a orinar por la noche?	0	1	2	3	4	5

**CALIDAD DE VIDA UROLÓGICA**

Con estos síntomas urinarios	Perfecto	Contento	Satisfecho	Regular	Insatisfecho	Infeliz	Terrible
Si tuviera que vivir toda la vida en estas circunstancias, estaría...	0	1	2	3	4	5	6

**VALORACIÓN DE LA FUNCIÓN SEXUAL**

POTENCIA SEXUAL	Normal	Disminuida satisfactoria	Disminuida insatisfactoria	Impotencia
(0-3)	0	1	2	3

**RESULTADOS**

	Pre- RT	1 mes	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses			
I.P.S.S.									
CALIDAD VIDA UROLÓGICA									
FUNCIÓN SEXUAL									

\* (I.P.S.S.: International Prostate Symptom Score)

✓ **Anexo 3**

SERVICIO ONCOLOGÍA RADIOTERÁPICA

**PROTOCOLO DE BRAQUITERAPIA DE PRÓSTATA**

El implante de Braquiterapia de próstata de Alta Tasa, es un procedimiento invasivo que se lleva a cabo en un radioquirófano bajo Anestesia.

Es necesaria la realización de un estudio preoperatorio para la valoración anestésica del paciente previa al implante. Este estudio constará de:

- . Analítica de sangre (con Hemostasia)
- . ECG
- . Rx Tórax

**LA NOCHE DE ANTES:**

- . Aplicar ENEMA CASEN 250 ML
- . Dieta rica en residuos

**EL DÍA DEL IMPLANTE:**

El paciente acudirá el mismo día previsto para la realización del implante de Braquiterapia prostática, a la puerta de Urgencias de IMED Elche, a las 7:00 horas de la mañana.

Al Alta, el paciente portará la sonda urinaria (según criterio médico), la cual se retirá en centro de salud correspondiente (ver informe de alta).

**\* NOTA:** *En ningún momento el paciente es portador de material radiactivo por lo que NO proceden medidas de radioprotección.*

Servicio de Oncología Radioterápica  
IMED Elche

✓ **Anexo 4**



**Servicio de Oncología Radioterápica**

NºHDR:       Nº RT:

**BRAQUITERAPIA**

Nombre:

ID Paciente:

Apellidos:

Edad:  Tfn:  /

Decisión terapéutica

Fecha Fin RT Previa:  /  /

Diagnóstico:

Localización:

Estadio clínico/patológico

T:  N:  M:

Paliativo:

Curativo radical:

Curativo coadyuvante:

*Descripción del tratamiento braquiterapia*

Fecha:    /    /

*Descripción de tratamiento neoadyuvante/concomitante/adyuvante*

<i>Prescripción de dosis</i>					
Implante	Tipo Aplicador	Dosis/sesión (Gy)	Nº sesiones	Pauta	Dosis Total (Gy)

*Oncólogo radioterápico*

*Radiofísico Hospitalario*

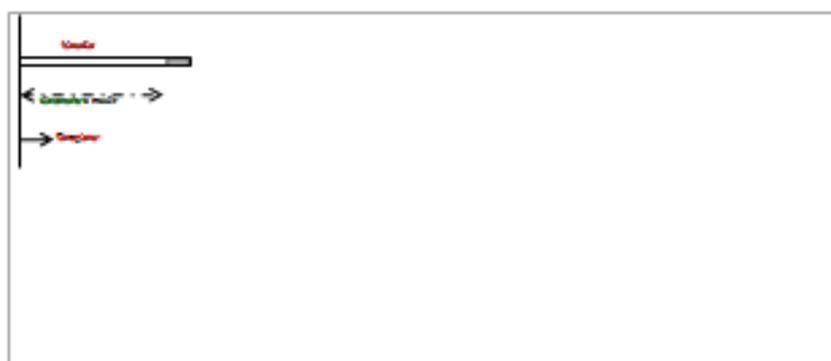
## Resultados

<b>Próstata</b>	D <sub>90</sub>	%
	D <sub>100</sub>	%
	V <sub>100</sub>	%
	V <sub>120</sub>	%
	V <sub>150</sub>	%

<b>Uretra</b>	D <sub>max</sub>	%
	D <sub>10</sub>	%

<b>Recto</b>	D <sub>max</sub>	%
	D <sub>10</sub>	%

## Observaciones



✓ Anexo 5

Servicio de Oncología Radioterápica  
Sección de Técnicos

Plantilla de asignación de agujas a canales:

Nombre: \_\_\_\_\_ Fecha implante: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_  
 Apellidos: \_\_\_\_\_  
 ID HDR: \_\_\_\_\_  
 ID HIS: \_\_\_\_\_  
 Nº agujas: \_\_\_\_\_

Escribir el número de canal asignado a las agujas de acuerdo con su posición en la plantilla

Doc	Anterior												Doc
7	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
6.5	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
6	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
5.5	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
5	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
4.5	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
4	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
3.5	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
3	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
2.5	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
2	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
1.5	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
1	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	A	a	B	b	C	c	D	d	E	e	F	f	G
	Posterior												

✓ Anexo 6

PERFILES		PRESCRIPCIONES	
Perfil	Actualizar	Perfil	Resumen prescripción
<input type="checkbox"/>	<b>BRAQUI TERAPIA ENDOBRONQUIAL</b> 8f endobronquial	10	PANTOPRAZOL CINFA 40 mg COMPRIMIDOS GASTRORESISTENTES EFG Dosis: 40.00 MILIGRAMOS Cada 24 H. Vía adm. VÍA ORAL Durante: 1 día(s)
<input type="checkbox"/>	<b>BRAQUI TERAPIA ENDOBRONQUIAL</b> 8f endobronquial	10	CIPROFLOXACINO PS 400 mg/200 ml SOLUCION PARA PERFUSION INTRAVENOSA 200 MILLITROS Dosis: 400.00 MILIGRAMOS Cada 12 H. Vía adm. Durante: 1 día(s)
<input type="checkbox"/>	<b>BRAQUI TERAPIA GINECOLÓGICA</b>	10	ENANTYUM 50 mg/2 ml SOLUCION INYECTABLE O CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION 2 MILLITROS Dosis: 50.00 MILIGRAMOS Durante: 1 día(s)
<input type="checkbox"/>	<b>BRAQUI TERAPIA PRÓSTATA</b>	10	ZOPRAN 4 mg SOLUCION INYECTABLE 2 MILLITROS Dosis: 4.00 MILIGRAMOS Cada 24 H. Vía adm. VÍA INTRAVENOSA Durante: 1 día(s)
<input checked="" type="checkbox"/>	<b>RADIOCIRUGÍA</b> RADIOCIRUGÍA CEREBRAL	10	UROLOSIN OCAS 0.4 mg COMPRIMIDOS DE LIBERACION PROLONGADA RECUBIERTOS CON PELICULA Dosis: 0.40 MILIGRAMOS Cada 24 H. Vía adm. Durante: 1 día(s)
		10	NOLOTL 2G/5ML SOLUCION INYECTABLE 5 MILLITROS Dosis: 2000.00 MILIGRAMOS Toma Única Vía adm. VÍA INTRAVENOSA En caso de DOLOR 1
		10	ABSOLUTA Durante: 1 día(s)
		10	Control de diuresis Frecuencia: Cada 4 H. Durante: 1 día(s)
		10	Medición de la TA Frecuencia: Cada 4 H. Durante: 1 día(s)
		10	Medición de la Temperatura Frecuencia: Cada 6 H. Durante: 1 día(s)
		10	Medición de la saturación de oxígeno Frecuencia: Cada 6 H. Durante: 1 día(s)
		10	OTROS-Nota específica enfermería Frecuencia: Toma Única
		10	FISIOLÓGICO 500 mL Dosis: 500.00 MILLITROS Cada 24 H. Vía adm. VÍA INTRAVENOSA RITMO PERFUSIÓN: 20.00 ML/H.

✓ **Anexo 7****MOTIVO DE CONSULTA:**

Paciente diagnosticado de Adenocarcinoma de próstata alto riesgo, que acude para sobreimpresión con Braquiterapia. Alta Tasa.

**ANTECEDENTES PERSONALES:**

**.ALERGIAS:** \_\_\_\_\_

**JUICIO DIAGNÓSTICO:** Adenocarcinoma de próstata

. Gleason : LD /LI

PSA: \_\_\_\_\_ ng/ml

RM: \_\_\_\_\_

**TRATAMIENTO BRAQUITERAPIA (HDR):**

El día \_\_\_\_\_, bajo anestesia raquídea se realiza implante de braquiterapia de Alta Tasa sobre próstata y vesículas seminales / próstata, mediante control ecográfico con sonda endorrectal.

Se insertan un total de \_\_\_\_\_ agujas vectoras (longitud 20 cm., grosor 18 Fr) , a través de región perineal bajo TRUS, consiguiendo una adecuada cobertura de isodosis.

**Parámetros dosimétricos:****DOSIS: 9 Gy en fracción única / 15 Gy en fracción única**

<b>Próstata:</b> D90: %	V100: %	<b>Uretra:</b> Dmáx.: %	<b>Recto:</b> Dmáx.: %
D100: %	V150: %	D10: %	D10: %
	V200: %		

Finalizado el tratamiento, se procede a la retirada de \_\_\_\_\_ agujas vectoras con buena hemostasia y sin incidencias.

**TRATAMIENTO AL ALTA:**

- . CIPROFLOXACINO 500 mg., 1 comprimido cada 12 horas (oral), durante 5 días.
- . IBUPROFENO 600 mg., 1 comprimido cada 8 horas (oral), durante 5 días.
- . TAMSULOSINA 0,4 mg. 1 comprimido al día (oral), durante 3 meses.
- . PARACETAMOL 1g., 1 comprimido cada 8 horas (oral), si dolor.

- . Seguir medicación habitual (consultar con Médico de Atención Primaria)
- . Seguir Hormonoterapia, según lo pautado por el Especialista.

**RECOMENDACIONES:**

. Deberá acudir a su Centro de Salud correspondiente en 3 días para retirada de sonda (no se requieren medidas de radioprotección).

. Deberá acudir a controles en Hospital de referencia.

. Acudirá a Revisión en **Oncología Radioterápica** el día previsto.

. Cualquier aclaración que necesite, no dude en consultarnos.

En Elche, a 20 de Diciembre de 2015  
Fdo. Dr/Dra  
Oncología Radioterápica  
IMED Elche

✓ Anexo 8

SERVICIO ONCOLOGÍA RADIOTERÁPICA

**PROTOCOLO DE PELVIS CON FRACCIONAMIENTO CONVENCIONAL  
(PLANIFICACIÓN 3D/IMRT)**

**PREPARACIÓN PARA TAC DE SIMULACIÓN**

FECHA TAC: .....

HORA TAC: .....

**PREPARACIÓN PREVIA A LA PLANIFICACIÓN**

- **LA NOCHE DE ANTES:**
  - ENEMA CASEN 250 ML
  - Dieta rica en residuos
- **LA MISMA MAÑANA DEL TC PLANIFICACIÓN:**
  - APLICAR OTRO ENEMA CASEN 250 ML
  - SENTARSE EN EL WC E INTENTAR DEFECAR O EXPULSAR AIRES.
- **MEDIA HORA ANTES DE REALIZAR EL TC PLANIFICACIÓN DEBE ORINAR Y BEBER TRES VASOS DE AGUA**

**PREPARACIÓN DURANTE EL TRATAMIENTO**

- **DURANTE TODAS LAS SEMANAS QUE DURE EL TRATAMIENTO (INCLUIDOS FINES DE SEMANA):** DIETA LAXANTE SUAVE Y EVITAR COMIDAS (LEGUMBRES, ALCACHOFAS, BRÓCOLI, COLIFLOR, ...) Y BEBIDAS QUE PROVOQUEN GASES
- **ANTES DE ACUDIR A RADIOTERAPIA:** SENTARSE EN EL WC E INTENTAR DEFECAR O EXPULSAR AIRES.
- **MEDIA HORA ANTES DE RECIBIR EL TRATAMIENTO DEBE ORINAR Y BEBER TRES VASOS DE AGUA**

✓ Anexo 9

## SIMULACIÓN POR TAC

FECHA de T.A.C.	
HORA de T.A.C.	
DIAGNÓSTICO	CA. PRÓSTATA
ONCÓLOGO	
TÉCNICO RX	

ID Paciente: \_\_\_\_\_  
 Apellidos: \_\_\_\_\_  
 Nombre: \_\_\_\_\_  
 Edad: \_\_\_\_\_ Sexo: \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

## LOCALIZACIÓN

- Cabeza y cuello  
 SNC  
 Meme ( D / I )  
 Pulmón y Mediastino  
 Digestivo alto  
 ~~Mente~~ (Linfoma)  
 Digestivo bajo  
 Urológico  
 Ginecológico  
 Columna  
 Extremidad:  
 Otros: \_\_\_\_\_

## POSICIÓN CUERPO

- Supino  
 Prono  
 Otros: \_\_\_\_\_

## POSICIÓN CABEZA

- Hiperextensión  
 Normal  
 ~~Hiperflexión~~  
 Otros: \_\_\_\_\_

## MARCAS

- Esfínter anal  
 Clostriz  
 Otros: \_\_\_\_\_

## VEIGA

- Llena  
 Vacía

## CONTRASTE

- Intravenoso  
 Vesical  
 Rectal  
 Otros: \_\_\_\_\_

## LÍMITES TAC:

- . SUPERIOR: BAJO DIAFRAGMA  
 . INFERIOR: MITAD FÉMUR

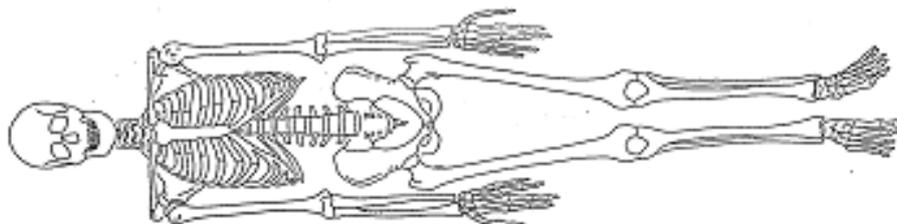
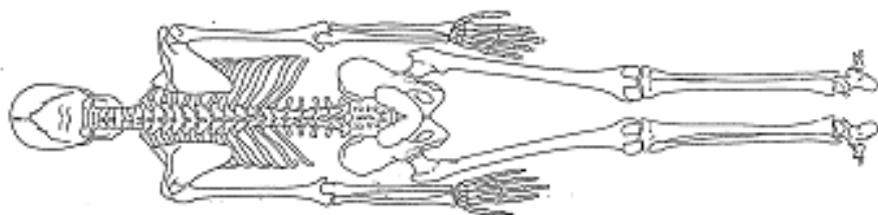
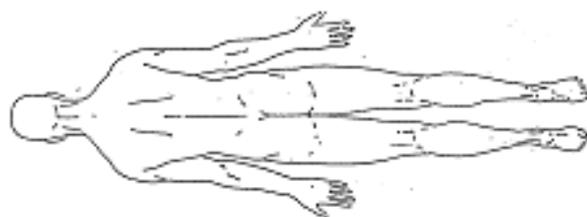
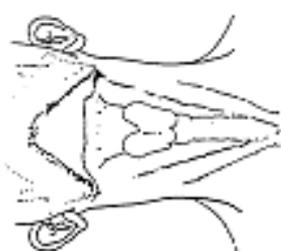
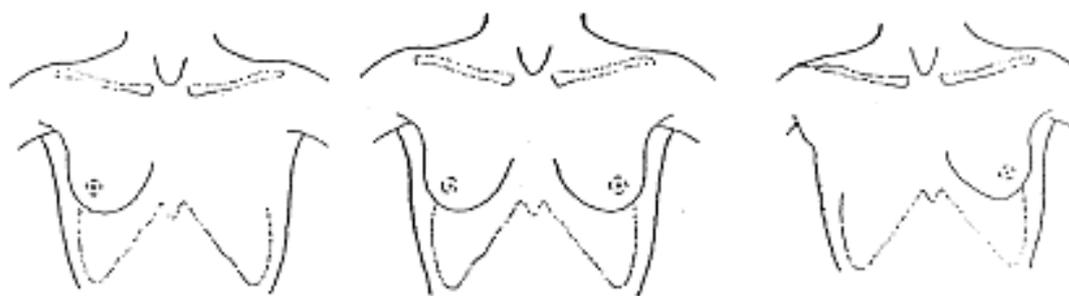
## CORTES TAC:

\_\_\_\_\_ 0,3 CM \_\_\_\_\_

## INMOVILIZACIÓN

- Base azul supino (H: 2 / F: )  
 Base verde supino (H: / F: )  
 Colchón de vacío (H: / F: )  
 Base verde prono (H: / F: )  
 Base amarilla prono (H: / F: )  
 Reposacabezas 1-2-3-4-5-6  
 Reposacabezas prono (alto-bajo/NE: /CR-od)  
 Cuña reposacabezas 20mm/ 40mm / 9° / 18°  
 Mascaras - 3puntos / 5 puntos / tórax / pelvis  
 Almohada  
 Depresor + corcho  
 Plano inclinado 5° / 10° / 15°  
 Reposabrazos - alto / bajo  
 Manos en pecho  
 Brazos extendidos  
 Brazos en jarra  
 Grip pole largo 1 (I - centro - D) / 2  
 Grip pole corto 1 (I - centro - D) / 2  
 Horizontal pole (maxi) (CR-od)  
 Hand grip (puño corto)  
 Bellyboard hand grips  
 Separador de piernas (base verde) (CR-od)  
 Cuña piernas alto / medio / bajo (B: )  
 Cuña invertida alto / medio / bajo (A: )  
 Taco pies

## OBSERVACIONES:



✓ Anexo 10**DOSIS DE TOLERANCIA*****Fraccionamiento convencional (2 Gy/sesión)***

	<b>46</b>	<b>60</b>
<b>Intestino delgado</b>	V30 < 24,21Gy	V30 < 31,58Gy
<b>Recto</b>	V45,39 < 15%	V59,21 < 15%
	V42,37 < 25 %	V55,26 < 25 %
	V39,34 < 35%	V51,32 < 35%
	V36,32 < 50%	V47,37 < 50%
<b>Vejiga</b>	V48,42 < 15%	V63,16 < 15%
	V45,39 < 25 %	V59,21 < 25 %
	V42,37 < 35%	V55,26 < 35%
	V39,34 < 50%	V36,32 < 50%
<b>Bulbo peneano</b>	Dmedia < 30,26 Gy	Dmedia < 39,47 Gy
<b>Cabezas femorales</b>	V30,36 < 10%	V30,36 < 10%
	V27,24 < 25 %	V27,24 < 25%
	V24,51 < 40%	V24,51 < 40%

Referencias bibliográficas: EMAMI / RTOG / QUANTEC

✓ **Anexo 11**

SERVICIO ONCOLOGÍA RADIOTERÁPICA

**CONSEJOS PARA DIARREA POR RADIOTERAPIA**

La diarrea es la defecación frecuente (puede ser blanda, suelta o líquida) y puede ocurrir si se recibe radioterapia en sobre las siguientes áreas: estómago, abdomen y pelvis. La diarrea puede aparecer en cualquier momento durante la radioterapia, siendo la intensidad y la duración variable, según la dosis recibida de radioterapia y características personales del paciente.

**MEDIDAS HIGIÉNICO-DIETÉTICAS:**

- **Beba líquidos claros** (por lo menos 8 tazas de 8 onzas al día). Si bebe líquidos con mucha azúcar (como jugos de fruta, té helado endulzado ("sweetened iced tea" en inglés), diluir ligeramente.
- **Haga muchas comidas pequeñas.** (haga 5 ó 6 comidas pequeñas en lugar de 3 comidas grandes).
- **Coma alimentos que sean fáciles de digerir** (alimentos con poca fibra, grasa y lactosa).
- **Cuide el área del recto (ano).** En lugar de papel higiénico, use una toallita húmeda para bebés ("baby wipes" en inglés). O use un frasco con bomba para rociar agua ("spray bottle" en inglés) para limpiarse después de cada defecación.
- **Si tiene DIARREA INTENSA:** Bananas (guineos) / Arroz / Puré de manzanas / Pan tostado

• **NO CONSUMIR / NOT RECOMMENDED- NOT ALLOWED**

<b>Leche y productos lácteos</b>	<b><u>Milk and dairy products</u></b>
Helado, crema y queso	Ice cream, cream and cheese
<b>Alimentos picantes</b>	<b><u>Chilli food</u></b>
Salsas picantes, chiles	Hot/Chilli sauces
<b>Alimentos y bebidas con cafeína</b>	<b><u>Caffeine products</u></b>
Café, té negro, gaseosas (soda) y chocolate	<u>Coffe, black tea, soda and chocolate</u>
<b>Alimentos y bebidas que produzcan gas</b>	<b><u>Flatulent products</u></b>
Frijoles (habichuelas), col, brócoli, leche de soya y demás productos de soya	Beans, cabbage, cauliflower, broccoli, soya milk, soya products
<b>Alimentos ricos en fibra</b>	<b><u>High fiber products</u></b>
Frutas y verduras crudas, frijoles (habichuelas), pan de trigo integral y cereales integrales	Raw fruits and vegetables, beans, whole wheat bread and whole wheat cereals
<b>Alimentos fritos o grasosos</b>	<b><u>Fried and greasy products</u></b>
Pollo frito, papas fritas, frijoles refritos	Fried chicken, <u>french fries</u> , fried beans
<b>Comida rápida</b>	<b><u>Fast food</u></b>
Pizza, hamburguesas	Pizza, <u>hamburgers</u>

. **Consulte a su médico** cualquier duda al respecto.

**10. REFERENCIA GRÁFICAS Y TABLAS**

Gráfica 1. Esquema del procedimiento de implante ..... 73

Gráfica 2. Gleason Score analizado en el global de la muestra. Grupo1 (5=3+2), grupo2 (6=3+3), grupo3 (7=3+4), grupo4 (7=4+3), grupo5 (8=3+5/4+4/5+3) y grupo6 (9=4+5/5+4). ..... 132

Gráfica 3. Gleason Score analizado en lóbulo derecho en el global de la muestra ..... 132

Gráfica 4. Gleason Score analizado en lóbulo izquierdo en el global de la muestra ..... 133

Gráfica 5. Afectación de lóbulo analizado en el global de la muestra ..... 133

Gráfica 6. Niveles de PSA analizado en el global de la muestra ..... 134

Gráfica 7. Estadíaje TNM por RM analizado en el global de la muestra ..... 135

Gráfica 8. Esquema de tratamiento en el global de la muestra ..... 136

Gráfica 9. D90 analizado en el global de la muestra ..... 142

Gráfica 103. V100 analizado en el global de la muestra ..... 143

Gráfica 114. V150 analizado en el global de la muestra ..... 143

Gráfica 125. V200 analizado en el global de la muestra ..... 144

Gráfica 136. Diagrama de cajas DHI y HI, comparación entre 9 Gy boost y 15 Gy boost 152

Gráfica 147. Curva ROC para DHI ..... 153

Gráfica 158. Curva ROC para HI ..... 153

Tabla 1. Grupos de riesgo en Cáncer de próstata según D’Amico ..... 20

Tabla 2. Definiciones de grupo a to riesgo de Cáncer de próstata ..... 20

Tabla 3. Esquema de clasificación de grupos de riesgo ..... 64

Tabla 4. Esquema grupo de alto riesgo. \*En caso de tratarse de un caso de T3b (afectación de vesículas seminales) el esquema de tratamiento varía, como se detalla más adelante. .... 65

Tabla 5. Variables cualitativas y cuantitativas en el global de la muestra ..... 120

Tabla 6. Constraints HDR Servicio Oncología Radioterápica IMED ..... 123

Tabla 7. Edad analizada en el global de la muestra y por grupos ..... 129

Tabla 8. Peso, talla e IMC, analizados en el global de la muestra y por grupos ..... 130

Tabla 9. Antecedentes analizados en el global de la muestra y por grupos. Dislipemia y Antecedentes familiares de Cáncer de próstata. .... 131

Tabla 10. Estadiaje analizado en el global de la muestra y por grupos .....135